

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

2-3. 若年性皮膚筋炎(JDM)の難治性病態と治療に関する研究

分担研究者 小林法元 信州大学医学部小児医学講座 助教

研究要旨

若年性皮膚筋炎(JDM)の治療指針作成のため、JDMの難治例に対する全国調査を行い、難治性病態、特に間質性肺障害(Interstitial lung disease: ILD)および石灰化病変の予後に関する因子の検討を行った。

JDM、多発筋炎の5年間における死亡例の報告は7例あり、そのうち6例の死因はILDであった。ILD合併例での死亡群と治癒群の比較では、死亡群は、皮膚症状に乏しく筋障害は軽度でありCKは正常な例が多かった。また、発熱を認め、AST、ALTが比較的高値であった。治療法および初発時期から治療開始までの時期については両群間で明らかな差を認めなかった。ILDによる死亡例は、皮膚筋炎特異的症状に乏しく治療導入時には病勢が進行している可能性や、疾患の原因となっている免疫反応が激しいため病勢の進行が早い可能性が示唆された。

石灰化病変は15例の報告があったが、石灰化病変出現後の有効な治療法はなかった。

Key Words: 若年性皮膚筋炎、若年性多発筋炎、間質性肺障害、皮膚石灰化

A. 研究目的

小児リウマチ性疾患のうち、若年性皮膚筋炎(juvenile dermatomyositis: JDM)は、若年性特発性関節炎、小児全身性エリテマトーデスに次いで多い疾患である。

皮膚筋炎発症のピークは5-10歳と45-65歳の二峰性を示す。成人で発症する皮膚筋炎とは異なり、若年で発症した皮膚筋炎の病理所見では、皮膚および筋組織の血管周囲への炎症細胞の浸潤が認められる。そのため、病態には血管炎、血管障害が重要な役割を果たしていると考えられている。

予後は、治療にステロイド薬が導入されたこと

により著明に改善されたものの、1次調査によると小児リウマチ性疾患における死亡例の34%をJDMが占めており、現在、小児期のリウマチ、膠原病の中で死亡率が高い疾患であることが示された。また、文献的にも、特に間質性肺障害(Interstitial lung disease: ILD)を合併した例の生命予後は悪いとされており、皮膚石灰化をきたした例はQOLが低下することが指摘されている。

本研究の最終的な目的は、JDM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、JDMの難治性病態を多数例で評価し、難治性病態、特にILDおよび皮膚石

灰化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行われた一次調査の結果を元に、JDM の難治例、死亡例があると解答があった 28 の医療施設に対して二次調査を郵送し、21 施設より回答を得た。一次調査での難治例の定義は、①種々の治療に抵抗例、特にステロイド薬などの減量不可、②予後に影響を与える合併症の存在した例、③予後不良例のいずれかを満たすものである。また、対象期間は平成 19 年度の 1 年間に医療施設を受診した患者としたが、死亡例に関しては平成 15 年度から 19 年度までの 5 年間とした。アンケートの回収率は、死亡例で 8/10 施設 (80%)、難治例で 13/21 施設 (71.9%)であった。

死亡例 7 例のうち 6 例の死因に関与していた ILD 合併例については、死亡例と生存例の 2 群間で JDM 発症時の症状、検査結果および治療内容を比較検討した。

C. 結果

1) 対象のプロファイル

死亡例 7 例と難治例 29 例、全 36 例の JDM の医療情報が収集された。初発年齢は 1.3~13 歳で平均 5.3 歳、男女比は性別が未記入の症例があったため 28 症例で 13:15 であった。

死亡原因としては、間質性肺障害による呼吸不全が 6 例あり、そのうち 1 例は肺出血が直接死因であった。他の一例は、ショックによる多臓器不全が死因であった。ILD 合併例のうち 4 例は剖検により病理像が検討されていた。難治性の症状および合併症として、ILD 14 例、皮膚石灰化 15 例、生活障害や嚥下困難を認めた重度の筋障害を認めた例が 13 例、消化管出血 3 例、皮膚潰瘍 2 例、関節拘縮 2 例が報告され、これらの症状を重複している例もあった。また、他に、リポジストロフィー、心筋炎・心外膜炎・肺高血圧症、腎機能低下・水腎症、Basedow

病の合併がそれぞれ 1 例ずつ報告された。

2) 初発症状と検査所見

今回回答があった症例の初発症状および治療開始前の検査結果を表 1 および 2 に示す。筋症状の重症度は、筋力低下および筋の把握痛のみを軽度とし、嚥下困難、構語障害、生活障害を認めたものを重度とした。

皮膚症状を認めなかった例は 1 例のみであった。表 1 で挙げた項目以外にポイキオデルマの報告が 4 例あった。筋症状では嚥下困難を 7 例、自立歩行不能を 3 例に認めた。発熱は、間質性肺炎死亡例または関節炎合併例に多く、間質性肺炎による死亡例 6 例のうち 5 例、関節症状を認めた 10 例のうち 6 例で認められた。

表 1: 初発症状

	症状	所見あり/n	(%)
皮膚 症状	Gottron 徴候	27/35	77
	Heliotrope 疹	21/35	60
	肘、膝伸側の紅斑	20/35	57
	顔面紅斑	28/35	80
	潰瘍	2/35	5.7
筋症状	無し	5/35	14
	軽度	12/35	34
	重度、嚥下障害	18/35	51
発熱		14/35	40
呼吸困難		4/35	11
関節症状		10/35	23

血液検査所見では、CK の最高値は 7,250U/mL であり、カットオフ値を 250U/mL とした場合では 56.3% の症例で高値となった。また、100U/mL 以下の例は 6 例であったが、そのうち 5 例に間質性肺炎を合併していた。アルドラーゼは全症例の 92.3% で異常値を示していた。MRI で筋炎の所見を認めたものは 77.3%、筋生検、皮膚生検で皮膚筋炎として矛盾しない所見が得られたのは、施行された症例のそれぞれ 88.9% と 100% であった。

表 2：検査所見

検査	異常所見あり/n	(%)
四肢 MRI	17/22	77.3
筋生検	16/18	88.9
皮膚生検	10/10	100
CK	13/27	48.1
アルドラーゼ	24/26	92.3

3) ILD 合併例

ILD による呼吸不全のため死亡した 6 例と、ILD を合併したが治癒した 6 例について初発症状、治療開始前検査結果と治療および治療の開始時期を比較した。多臓器不全で死亡した 1 例と、経過中数年経ってから ILD を合併した治癒例 1 例は除いた。

表 3 に示すように死亡群、治癒群で年齢および性別に明らかな差は認めなかった。皮膚所見は、間質性肺炎を合併した全例で何らかの所見を認めたが、Heliotrope 疹や Gottron 徴候などの皮膚筋炎に特徴的な症状をきたした例は死亡群で少なかった。筋症状についても、死亡群で軽症な傾向があった。また、治療前より呼吸困難を訴えた例も治癒例の方が高率であった。逆に、死亡群では発熱を 83.3%で認めていた。治癒群でも 2 例に発熱を認めたが、その 2 例は同時に関節症状を合併していた。

表 4 に両群の治療開始前の血液検査所見を示す。症例数(n)の記載の無いものは、それぞれ 6 例ずつを検討している。白血球数や白血球分画、CRP、血沈、FDP-DD では明らかな違いは認めなかった。抗 Jo-1 抗体は全例で陰性だった。CK は、難治例全体と比較し ILD 合併例で低値であったが、死亡例

は治癒例より低い傾向を認めた。対称的に、AST、ALT は死亡例の方が高値を示していた。アルドラーゼは全例で高値を示し、両群間で明らかな差を認めなかった。vWF、KL-6、可溶性 IL-2 レセプターは報告数が少なく評価する事ができなかった。

表 5 に、ILD 合併例に対する治療法をまとめた。治療として、死亡例、治癒例ともプレドニゾン、メチルプレドニン(mPSL)パルス療法、シクロスポリン、シクロホスファミドパルス(IVCY)が行われていた。また、ガンマグロブリンが死亡例で 5 例、治癒例で 1 例に投与されていた。メトトレキサート(MTX)投与例は治癒例の 1 例のみであった。開始時期は、皮膚筋炎の症状を認めた時期からの月数を示している。死亡群では、どの治療も治癒群より早期から開始されている傾向があった。また、投与量に関しても両群間で違いは認められなかった。mPSL パルス療法のステロイド総投与量に

表 3：間質性肺炎合併例の症状

n	間質性肺炎/死亡		間質性肺炎/治癒		
	6	6	6	6	
年齢	5.7±3.3 (1.3-10)		5.7±3.3 (2-11)		
性別	男：女		2：4		
皮膚症状	Gottron 徴候	3/6	50.0%	5/6	83.3%
	Heliotrope 疹	1/6	16.7%	5/6	83.3%
	肘、膝伸側の紅斑	4/6	66.7%	4/6	66.7%
	顔面紅斑	2/6	33.3%	4/6	66.7%
筋症状	潰瘍	0/6	0.0%	0/6	0.0%
	無し	2/6	33.3%	0/6	0.0%
	軽症	3/6	50.0%	2/6	40.0%
筋生検	重症・嚥下困難	1/6	16.7%	4/6	66.7%
筋生検	0/1		3/3	100%	
筋電図	1/1		0/1		
MRI	4/6	66.7%	4/5	80.0%	
発熱	5/6	83.3%	2/6	40.0%	
呼吸困難	1/6	16.7%	3/6	50.0%	
関節症状	0/6	0.0%	3/6	50.0%	

表 4 : 間質性肺炎合併例の血液検査所見

	IP/死亡例		IP/治癒例	
	mean(n)	SD	mean (n)	SD
WBC (μl)	4,863	±1,755	7,250	±3,459
Neut (%)	58.0	±20.6	53.2	±6.9
Lym (%)	31.6	±18.5	38.3	±10.9
Mon (%)	8.8	±2.3	6.9	±2.8
AST (IU/l)	196.4	±91.6	87.8	±53.8
ALT (IU/l)	125.4	±52.1	63.5	±53.0
CK (IU/l)	71.0	±37.5	261	±187
アルドラーゼ (U/l)	14.9	±2.5	12.0	±3.9
CRP (mg/dl)	0.19	±0.06	0.13	±0.31
ESR (mm/hr)	32 (2)	±8.5	17.5 (4)	±3.9
FDP-DD (μg/ml)	2.9	±2.4	2.3(5)	±0.9
vWF (%)	162 (1)		161 (2)	±35.4
Jo-1 陽性	0 (5)		0 (6)	
sIL2R (U/ml)	1,643 (3)	±612.3	1910 (2)	±792.0
KL-6 (U/ml)	1,792 (2)	±1340.7	373 (1)	

についても、死亡例で3日間を1クールとして、3クールが2例、2クールが2例、1クールが1例、治癒例では3クールが2例、2クールが2例、1クールが1例であり両群間で差を認めなかった。

また、予後不良因子としてILD患者へのニューモシスチス感染症の有無を検討したが、明らかに感染が証明されたのは、死亡例の1例だけであり、疑い例を両群でそれぞれ1例認めた。

3) 皮膚石灰化

石灰化病変は15例の報告があった。病変は1か所のみが5例、2~4ヶ所が7例、5ヶ所以上が4例だった。罹患部位は、病変数が少ない例では四肢が主であったが、病変数が5か所以上の例では、体幹、顔面にも認められた。皮膚石灰化の出現時期はJDMの症状を認めた0~64月後とかなりばらつ

表 5 : 間質性肺炎合併例の治療

	n	Total		IP/死亡例		IP/治癒例	
プレドニゾン	dose (mg/kg/day)	29/31		5/6		6/6	
		1.4	±0.5	1.8	±0.5	1.3	±0.2
開始時期 (月)		29/31		5/6		6/6	
		4.1	±4.2	3.0	±1.6	5.5	±4.3
mPSL パルス	dose (mg/kg/day)	26/31		6/6		5/6	
		28.3	±4.4	30.0	±1.3	27.2	±6.2
開始時期 (月)		26/31		6/6		5/6	
		9.0	±18.1	3.8	±1.9	5.8	±3.5
シクロスポリン	dose (mg/kg/day)	13/31		5/6		2/6	
		3.3	±2.2	1.9	±1.3	5.8	±2.5
開始時期 (月)		13/31		5/6		2/6	
		20.8	±30.4	4.0	±1.9	7.5	±4.9
IVCY	dose (mg/m ² /day)	15/31		5/6		4/5	
		503.3	±11.9	508.6	±19.2	500.0	±0.0
開始時期 (月)		15/31		5/6		4/5	
		21.1	±34.6	4.4	±2.4	5.0	±1.2
MTX	dose (mg/m ² / week)	14/31		0/6		1/5	
		9.9	±1.9				
開始時期 (月)		14/31		0/6		1/5	
		20.0	±24.9				

きがあり、平均 21 月であった。

表 6 に治療開始前の症状を示すが、全体的な傾向（表 3）と比較し特徴的な所見は認めなかった。

表 6：皮膚石灰化合併例の症状

年齢	4.9±2.9		
性別	男：女 5:8		
Gottron 徴候	12/15	80.0%	
Heliotrope 疹	10/15	66.7%	
皮膚症状	肘、膝伸側の紅斑	6/15	40.0%
	顔面紅斑	14/15	93.3%
	潰瘍	1/15	6.7%
筋症状	無	1/15	6.7%
	軽度	3/15	20.0%
	重度	11/15	73.3%
発熱	6/13	46.2%	
呼吸困難	1/13	7.7%	
関節症状	6/14	42.9%	
間質性肺炎	3/13	23.1%	

皮膚石灰化が合併した JDM/PM に対する治療は、15 例のうちプレドニゾン大量療法 13 例、MTX 10 例、mPSL パルス療法 11 例、シクロスポリン 5 例、IVCY 7 例、ガンマグロブリン 4 例であり、表 5 で示す全例と比較し、MTX の投与率が高かった。ステロイド大量療法は発症後平均 5.6 月 (1-19 月) で開始されていたが、MTX は、発症後 52.4 月後 (4-158 月) と発症よりかなり時間が経ってから開始される傾向が見られた。また、皮膚石灰化に特異的な治療として、カルシウム製剤 2 例、アルミニウム製剤 7 例、ワルファリン 1 例、ビスフォスフォネート 2 例、摘出術 3 例が行われていたが、主治医が有効と判断した例はアルミニウム製剤と摘出術のそれぞれ 2 例だけであった。

D. 考案

今回の 2 次調査により、JDM の死亡原因は、

ILD がほとんどを占めていることが明らかとなった。JDM の生命予後の改善には、合併する ILD に対する有効な治療法を確立する事が重要と考えられる。

ILD 合併例の予後に関与する因子を明らかにするため、死亡群と治癒群で治療前の症状と血液検査所見を比較したところ、死亡群では、治癒群と比較し皮膚所見、筋症状の程度は軽度であったのに対し、発熱を認め、AST、ALT が比較的高値を示した例が多かった。発熱は ILD の原因となっている免疫反応の活動状態を示し、AST・ALT の上昇は肝臓における血管障害が考えられ、両群で病態が異なっている可能性が示唆された。

治癒群では 2 例に発熱を認めたが、2 例とも関節症状を合併していた。発熱は、他の関節症状を訴えた例においても高率に認められており、関節炎による発熱の可能性がある。発熱を、予後不良因子として判断する場合、関節炎の有無を考慮する必要性が考えられた。

また、死亡群は、皮膚、筋所見が乏しい傾向があり、主治医の判断より以前から発症していた可能性も否定できない。皮膚筋炎の診断に必要な症状がそろわず、病勢が進行してから治療が開始されていた可能性がある。

血液検査では筋原性酵素のうちアルドラーゼは明らかな差はなかったが、CK は死亡群でより低値となっていた。以前より成人発症 DM では、clinical amyopathic DM において急速に進行し予後不良である ILD 合併の頻度が高いと報告されているが、JDM も同様に ILD 合併例の中でも予後不良群の方がより筋症状を認めない傾向があった。その他に予後を左右する因子として想定した、血管炎マーカーとしての FDP・DD、T リンパ球活性化マーカーとしての可溶性 IL-2 レセプターは両群で明らかな差は認めなかった。肺線維化を示すマーカーの KL-6 は死亡群で高値を示していたが、報告数が少なく評価できなかった。

ILD の予後を左右する因子として、治療法の違

いや治療の介入の遅れが考えられたため、死亡例と治癒例の2群に分け治療法を比較したが、興味深い事に、両群間で選択された治療法に明らかな違いはなく、予想とは逆に、治療の介入の時期については死亡群の方がより早い傾向を認めた。ただ、診断からの治療開始までの時間は同じでも、成人での急速進行型ILDのように、死亡群において、病勢が激しく、間質性肺炎が進行した時点で、治療介入している可能性は否定できなかった。

今後の検討では、さらに症例を集積するとともに、今回できなかった画像所見およびKL-6、SP-D等によりILDの病期と治療開始時期について予後との関係を明らかにしていきたい。また、成人での急速進行型ILDで検出される抗CADM-140(MDA5)抗体や血清サイトカインの測定を行ない詳細な病態の解明を行なっていく予定である。

石灰化病変については病変出現後の有効な治療は報告されなかった。近年、欧米から、ステロイドとMTXの併用を早期から導入することにより石灰化病変の合併を抑えられたという報告がみられる(1, 2)。今回報告があった石灰化病変合併例も、MTXの開始は平均発症後52か月後と、開始まで時間がかかっている例が多かった。我が国でも、早期からの強めの免疫抑制療法の導入が石灰化病変の合併率を改善させる可能性がある。また、すでに石灰化病変を認める例に対しては、新たな治療法の開発が必要と考えられた。

E. 結論

- 1) 若年性皮膚筋炎難治性病態の解析、特に間質性肺炎と石灰化病変の予後に関する因子を検討した。
- 2) 間質性肺炎の予後予測因子として、皮膚症状、筋症状、発熱、CK、AST、ALTが考えられたが、症例が少なく、統計学的な有意差

の証明はできなかった。

- 3) 間質性肺炎の死亡群、治癒群間で治療薬の選択や初発からの導入時期に差を認めなかった。
- 4) 皮膚石灰化に対しては症状出現後の有効な治療は報告されなかった。

参考文献

1. Ramanan AV, et al., Arthritis Rheum. 2005; 52(11):3570-8.
2. Kim S, et al., Arthritis Rheum. 2009; 60(6):1825-30.

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

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

分担研究者 金城紀子 琉球大学医学部小児科 助教

研究要旨

小児期の難治性リウマチ性疾患の診断と治療に関する研究の分担研究として、平成19年度の小児期発症の全身性強皮症（Systemic Sclerosis: SSc）の全国調査を元に、その難治性病態とそれに対する治療および予後について検討した。今回の調査で報告があったのは14症例（3施設）であり、男児7例、女児7例で性差は認めなかった。発症時年齢は、6～12歳の学童期に14例中11例（78.6%）と多かった。調査時年齢は16～18歳で4人（28.6%）、19歳以上が4人（28.6%）と小児期を超えた年齢層が5割を超えていた。種々の治療の報告があるが、明らかに有効とされた治療法は免疫抑制薬のみであった。転帰に関しては軽快が半数を占めており、不変を含めると71%を占めていた。しかし、死亡例が2例あり、各々の死因は強皮症腎クリーゼによる心不全と心タンポナーデであった。腎・循環器系合併症を有する症例は、非常に予後不良であると思われた。

小児期発症SScは発症頻度が少なく、今回の調査ではSScの治療経験のある小児科の施設が少なかった。今後、治療指針の策定にあたっては、全国からのより多くの症例の集積が必要と考える。

A. 研究目的

小児期リウマチ性疾患は、全身性エリテマトーデス、若年性特発性関節炎、若年性皮膚筋炎の患者がほとんどを占めている。しかし、難治性病態を呈する疾患としては希少ではあるが、全身性強皮症（SSc）は非常に治療に難渋している疾患の一つである。しかしながら、その小児期の発症頻度や臨床的特徴などもなかなか掴めないのが現状である。

そこで、今回の全国調査をきっかけに、小児科医が関わっているSScの患者数やその治療実態を明らかにし、さ

らにその難治性病態と治療および予後について現状を明らかにする事を目的とした。

最終的な目標としては、成人とは異なる小児期発症に特徴的な難治性病態を明確にすることで、治療指針の確立に有益な情報を集積する。

B. 研究方法

本研究班において、昨年度実施された全国の小児科入院施設（約3,000施設）に対して行った一次アンケート調査の結果より、難治性病態を有する症例について、さらに調査票による二次

調査を行った。そして、その病態，治療，経過および予後について，その詳細な情報を収集した。

調査項目は、①性別、②発症時年齢、③調査時年齢、④臨床症状、⑤治療法、⑥有効と思われた治療法、⑦転帰、⑧死亡例の有無と死因、⑨剖検の有無であった。難治性病態の定義としては、1) 種々の治療に抵抗 2) 予後に影響を与える合併症の存在 3) 予後不良例 である。全身性強皮症の臨床症状の主体は皮膚の硬化病変であり、近位部に及ぶ場合は難治である。さらに指趾末端の潰瘍・壊疽を認め種々の治療に抵抗を示す事が多いとされている。皮膚硬化以外の症状として、肺線維症、肺高血圧、消化管の吸収不全、強皮症腎クリーゼ、急速進行性糸球体腎炎（ANCA 陽性）、心外膜線維化、心タンポナーデ等の病態の合併が生命予後を左右しており、これらの合併の有無を調査した。

治療としては、①NSAIDs、②ステロイド（内服またはパルス療法）、③DMARDs（D-ペニシラミン等）、④免疫抑制薬（シクロホスファミド、シクロスポリン、アザチオプリンなど）、⑤血漿交換療法、⑥末梢循環改善薬（PGI₂製剤、PGE₂製剤、その他）、⑦抗血小板作用薬に加えて、近年報告が散見される⑧骨髄移植の施行の有無も調査した。

さらに、これらの治療に対する効果

および予後（死亡例の有無、死因、剖検の有無）について検討した。

C. 結果

1) 対象

一次調査において難治性 SSc 症例を経験した 3 施設より、二次調査で 14 症例の報告があり、男 7 人、女 7 人で性差はなかった。発症時年齢は、6～9 歳が 5 人（35.7%）と 10～12 歳が 6 人（42.9%）で、合わせると学童期が全体の 78.6%を占めていた。（図 1）また、調査時年齢は、16～18 歳が 4 人（28.6%）、19 歳以上が 4 人（28.6%）で小児期を超えた年齢層が全体の 57.1%になっていた。小児期発症 SSc では、思春期を超えてキャリアオーバーしている症例が多かった。（図 2）死亡した 2 症例の死亡時年齢は、①16 歳（12 歳発症、女）、②13 歳（11 歳発症、男）であった。

2) 臨床症状

皮膚硬化が最も多く（92.9%）、次いで Raynaude 現象（85.7%）、指尖部潰瘍（57.1%）、舌小帯短縮（57.1%）の順で認められた。皮膚硬化を認めた 13 症例中でも重症度の指標となる近位部硬化は 9 例に認められた。一方、指趾壊疽は 3/14 例（21.4%）のみであった。関節症状としては、関節痛は 3/14 例（21.4%）のみであったが、関節拘縮は 7/14 例（50.0%）に認めており、皮膚硬化に伴う症状と思われた。

肺線維症は 3/14 例（21.4%）、肺高血圧は 2/14 例（14.3%）にしか認めず、小児期発症では頻度が少なかった。また、消化管症状としては、食道の蠕動低下は 4/14 例（28.6%）で認め、その他の消化器症状として逆流性食道炎が 5/14 例（35.7%）に認められた。他には、腎合併症としての強皮症腎クリーゼが 1 例、心外膜線維症を伴う心タンポナーデが 1 例あり、この 2 症例は予後が悪く死亡に至っている。（図 3）

3) 治療法と効果

各治療法について選択した（複数回答）症例数を調査してみると、ステロイド（内服、パルス療法）（11/14 例、78.6%）と免疫抑制薬（12/14 例、85.7%）が最も多く、その中でも治療の有効性が高かったのは免疫抑制薬（12 例使用中 11 例で有効）であった。使用された免疫抑制薬の内訳を使用頻度の多い順に並べると、シクロホスファミド（パルス含む）（10 例）、アザチオプリン（7 例）がシクロスポリン（1 例）で、前者 2 剤の使用例が圧倒的に多かった。さらにシクロホスファミド療法 10 例中 9 例でシクロホスファミドパルス療法（IVCY）が施行されており、アザチオプリン使用症例すべてが IVCY との併用であった。この 2 剤を使用された全例が有効と判断されていた。他には末梢循環改善薬として PGI₂ や PGE₂ 製剤が多く使用されており、Raynaude 現象や指尖部潰

瘍を認める症例（8/14 例）に対して治療されていたが、効果についてははっきりしなかった。SSc の治療として報告が散見されるが、今回の調査では移植を選択した症例はなかった。（図 4）

4) 転帰および剖検の有無

転帰については、14 症例中 6 例（42.9%）で“軽快”であり、これらの症例の臨床症状は、A.皮膚病変、B.関節病変、D.食道病変が中心で、治療としては全例が免疫抑制薬を使用されていた。“不変”3 例（21.4%）では、臨床症状としては A.皮膚病変が中心であり、治療はステロイドとシクロホスファミド以外の免疫抑制薬を使用していた。“悪化”の 3 例（21.4%）の臨床症状の特徴は、いずれも強い A.皮膚病変とともに C1.肺線維症を認めており、その内 1 例では関節リウマチと合併がみられた。治療としては、3 例ともに IVCY を含めた 2 剤以上の免疫抑制薬を使用されたにも関わらず悪化している。“死亡”が 2 例で認められた。その死因は、1 例めは入院加療中に突然の強皮症腎クリーゼによる不整脈と心不全であり、2 例目は、本人の治療拒否のため治療介入ができないうちに、心タンポナーデで死亡した。2 例ともに剖検は施行されていなかった。（図 5）

D. 考案

今回の分担研究は、小児科入院医療施設を中心にアンケート調査を行った結果から、小児期発症 SSc の診断および治療指針を作成するために、本邦における小児期発症 SSc の実態を把握する事を目的として行った。

アンケート調査の報告を受けた施設は 3 施設と少なく、その内 2 施設は小児リウマチ専門医認定施設であった。今回の調査では 14 例の報告があったが、小児期発症の SSc は頻度が少ない上に難治例が多いことから、より経験の多い小児リウマチ専門病院へ患者が集中していると思われた。また、SSc を専門とする皮膚科を受診している患者も多いと考えられるため、今回の小児医療施設に限ったアンケートでは、実態把握は困難であるかもしれない。

今回の調査では、小児期発症 SSc は性差はなく、発症年齢は学童期が多かった。また、調査時年齢は 16 歳以上が半数を超えており（最長 34 歳）、罹病期間も平均 7.4 年（1～22 年）で 5 年以上が 10 人を占めていた。これらの事から、小児期発症 SSc は長期にわたる症状の経過が認められる事が示唆された。しかしながら、死亡した 2 例は発症から 2 年と 4 年で死亡に至っており、腎・循環器症状の合併が死因と関連していると考えられた。

臨床症状としては皮膚病変が最も

多く、中でも近位部硬化を伴う皮膚硬化や指尖部潰瘍と舌小帯短縮が多かった。また、消化器病変として食道の蠕動低下を認める症例よりも逆流性食道炎を合併している例が多かった。予後と関連すると思われた肺線維症や肺高血圧の頻度は少なかった。また、腎および循環器合併症は非常に稀であるが、今回の報告では、合併した 2 例は死亡しており予後不良因子であると思われた。

治療と転帰に関しては、有効と判断された主な治療は免疫抑制薬のみであり、中でも IVCY とアザチオプリンの併用療法を施行された症例において、治療効果を認めた症例が多かった。しかしながら、その効果は皮膚病変がほとんどであり、強い皮膚病変と肺線維症に対しては治療にも関わらず悪化していた。免疫抑制薬の中でも有効性にばらつきがあるが、今回の調査では IVCY やアザチオプリンが有効な治療となる可能性を示した。しかし、症状に応じて効果が異なるため、その適応に関して今後の大規模研究が望まれる。

小児期発症 SSc 患者も、成人と同様に膠原病内科や皮膚科で専門的な診察・治療を受けている可能性がある。今後、本邦での実態を明確にするためには、対象施設を拡大する必要があると思われた。

E. 結論

1) 平成 19 年度の小児期発症 SSc 患児数について、全国の小児科入院施設（約 3,000 施設）へのアンケート調査を行い、3 施設から 14 症例の報告があった。

2) 小児期発症 SSc は、性差（1:1）はなく、発症時年齢は学童期（6～12 歳）に多かった。罹病期間は平均 7.4 年で長く、5 年以上が 10/14 人であった。

3) 臨床症状は、皮膚病変（皮膚硬化、指尖部潰瘍、舌小帯短縮）が多く、肺線維症や肺高血圧は非常に少なかった。また、逆流性食道炎の合併は約 1/3 に認められた。稀な強皮症腎クリーゼや心タンポナーデを合併した症例は各々 1 例あったが、2 例ともに死亡しており予後不良因子であった。

4) 治療に関しては、有効な治療は免疫抑制薬であり、特に IVCY とアザチオプリンの併用は皮膚病変の改善に有効であった。しかし、他の症状に対する種々の治療の有効性ははっきりしなかった。

5) 転帰は、皮膚病変が主体の症例では免疫抑制薬の使用で軽快が多かった。しかし、肺線維症や肺高血圧合併例では免疫抑制薬使用でも治療効果が得られなかった。死亡した 2 例の死因は、強皮症腎クリーゼと心タンポナーデであり、腎・循環

器病変は予後不良因子であると思われた。

F. 健康危険情報

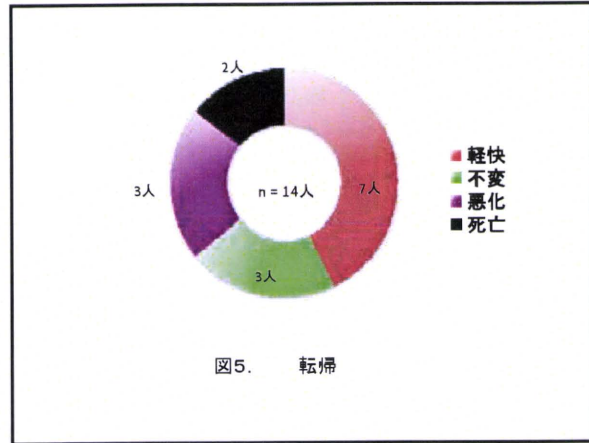
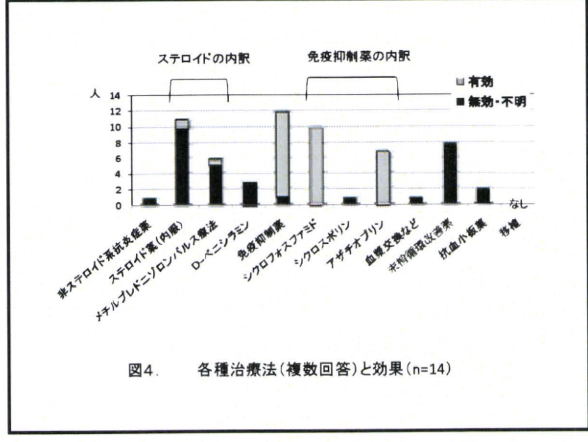
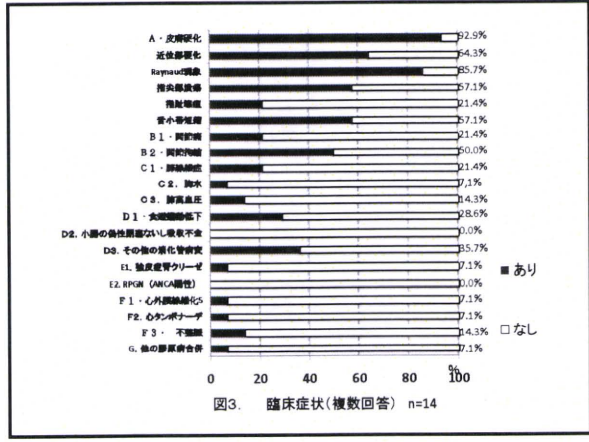
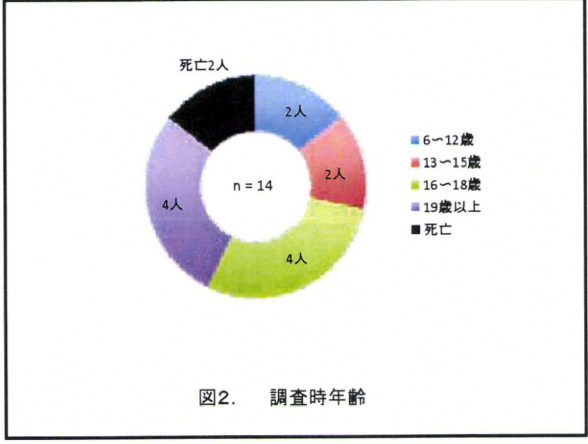
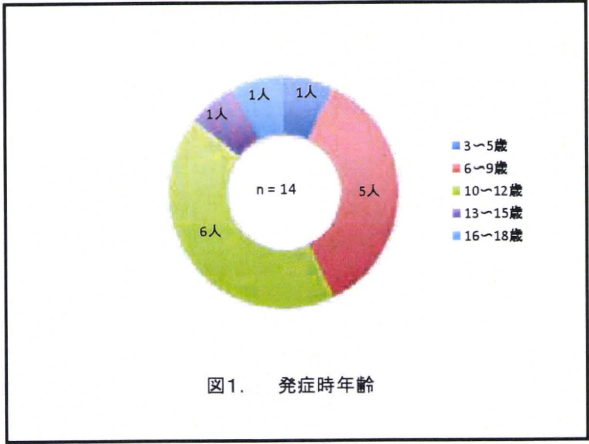
なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず



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

2-5. 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

分担研究者 梅林宏明 宮城県立こども病院総合診療科

A. 研究目的

混合性結合組織病 (MCTD) は臓器病変が比較的軽症なことが多いため、生命予後は比較的良好な疾患と考えられてきた。しかし、近年わが国では成人において肺高血圧症が合併し、MCTDの死因の第1位となっていることが明らかにされた。小児のMCTDにおいては、肺高血圧症を含む肺病変は少ないものと考えられているが、その詳細は不明である。

また、レイノー症状に伴う指尖部潰瘍や、腎炎などの臓器病変を認める場合や頻回再燃例もあり、患者の生活の質が必ずしも保てている訳ではない。

本研究では、小児MCTDにおける患者背景、死亡例や臓器病変合併例の詳細を把握し、治療内容の検討を行った。

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MCTDの症例を報告した医療機関に対して、調査表による全国二次調査を行い、その病態や治療、予後に関する医療情報を収集した。

C. 結果

国内の医療機関 18 施設から、計 45 症例の回答が得られた。

発症年齢は 3 歳から 15 歳までで、平均発症年齢は 10.5 歳であった (図 1)。性別は男児 7 例、女児 38 例で男女比は 1:5.4 であった。

臨床像の細かい情報が得られた 8 例において、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) にある所見と照らし合わせると、「レイノー現象」が 8 例 (100%)、「指ないし手背の腫脹」が 6 例 (75%)、「抗 U1-RNP 抗体陽性」が 8 例 (100%)、「多発関節炎」が 7 例 (88%)、「リンパ節腫脹」が 3 例 (38%)、「顔面紅斑」が 4 例 (50%)、「心膜炎または胸膜炎」が 1 例 (13%)、「白血球減少または血小板減少」が 3 例 (38%)、「手指に局限した皮膚硬化」が 2 例 (25%)、「肺線維症・肺拘束性障害または肺拡散能低下」が 3 例 (38%)、「食道の蠕動低下または拡張」が 1 例 (13%)、「筋力低下」が 3 例 (38%)、「筋原性酵素上昇」が 4 例 (50%)、「筋電図における筋原性異常所見」が 1 例 (13%) であった (図 2)。

臓器病変として、45 例で検討してみると、肺病変 (肺高血圧症、肺線維症) の合併は 13 例 (29%) (男児 2 例、女児 11 例)、腎病変 (腎炎) の合併は 13 例

(29%) (男児 3 例、女児 10 例) であった (表 1)。

腎炎における病理組織像は、WHO 分類 class II : 5 例、class III : 1 例、class IV : 1 例、class IV + V : 2 例、class V : 3 例、不明 : 1 例であった。

また、頻回再燃例は 10 例 (22%) (男児 1 例、女児 9 例) であった。

その他の合併症として、シェーグレン症候群 11 例、指尖部潰瘍 2 例、大腿骨頭壊死 1 例、心外膜炎 1 例、胸膜炎 1 例、蛋白漏出性胃腸症 1 例、橋本病 1 例、腎結石 1 例、肺水腫 1 例、高トリグリセリド血症 1 例、血栓症 1 例等が挙げられていた (重複回答あり)。

(表 1) 臓器病変

	(n=45)	
	男	女
肺病変 (n=13)	2	11
腎病変 (n=13)	3	10

転帰は軽快が 22 例 (49%)、不変が 12 例 (27%)、転院が 2 例 (4%)、死亡が 2 例 (4%)、不明が 7 例 (16%) であった。

死亡例の 2 例のうち、1 例は 11 歳発症の女性で 16 歳時に死亡。直接の原因は敗血症・DIC で、剖検がなされていた。肺高血圧症を合併しており、治療薬はステロイドとシクロホスファミドパルス (IVCY) であった。

もう 1 例は 3 歳発症の女性で、42 歳時に死亡。直接の死因は肺出血・呼吸不

全であった。剖検の有無は不明である。肺高血圧症の合併例で、治療薬はステロイド、NSAIDs、MTX、シクロスポリン、アザチオプリン、IVCY であった。なお、この症例は若年性特発性関節炎として発症し、徐々に MCTD の診断基準を満たすような経過をとっていた。

治療内容として、使用歴のある薬剤をまとめた (表 2)。

ステロイドは、治療歴が不明な 1 例を除き、全例に使用されていた。

NSAIDs は 6 例 (14%)、ミゾリビン (MZB) は 13 例 (30%)、アザチオプリン (AZA) は 13 例 (30%)、シクロスポリン (CsA) は 2 例 (5%)、タクロリムス (TAC) は 4 例 (9%)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は 16 例 (36%)、メトトレキサート (MTX) は 3 例 (7%)、IVCY は 18 例 (41%) で使用されていた。

肺病変を合併していた 13 例に対しては、7 例で IVCY が施行されていた。また 3 例でボセンタンが使用されていた。指尖部潰瘍を合併していた 2 例に対しては、プロスタグランジン類が 2 例とも使用されており、1 例でボセンタン、シルデナフィル、カルシウム拮抗薬が使用されていた。

その他の治療として、血漿交換療法が 1 例で施行されていた。

(表 2) 治療内容

	n=44	
	(n)	(%)
ステロイド薬	44	100
免疫抑制薬		
MZB	13	30
AZA	13	30
CsA	2	5
TAC	4	9
MMF	16	36
MTX	3	7
IVCY	18	41
その他		
血漿交換	1	2
NSAIDs	6	14

MZB：ミゾリビン AZA：アザチオプリン

CsA：シクロスポリン

TAC：タクロリムス MMF：ミコフェノール酸モフェチル

MTX：メソトレキサート IVCY：シクロホスファミドパルス

D. 考案

今回、一次調査において MCTD は 92 例であったが、そのうち肺病変を合併する例は 13 例で、全体の 14% にあたる。成人の MCTD における肺病変合併率は 5～10% 程度とされており、それと比較して同等または若干多いと言える。

これまで、小児期発症 MCTD においては肺病変の合併は少ないと考えられていたが、小児においても成人と同様に起こり得ることが明らかとなった。肺病変を合併した症例の MCTD の発症年

齢をみると、3 歳から 14 歳（平均 9.4 歳）で、肺病変発症の時期については不明だが、ほとんどは 10 代であると考えられた。

診断について、成人における MCTD の診断基準が小児において適切であるかも議論のあるところである。小児の MCTD は SLE の要素が強いことが言われているが、SLE の病勢を反映する抗 dsDNA 抗体は 45 例中 15 例が陽性で陰性が 10 例、不明が 20 例であった。

今回、症状の具体的な把握が不十分であり、小児における MCTD の診断基準の確立へ向け、より調査を進める必要がある。

その中でも、情報が得られた 8 例のうち、多発関節炎を呈していた例が 7 例と高い割合を示していた。実際、当初は若年性特発性関節炎として治療されていた例が 2 例あり、初期段階での鑑別そして経過中の症状の推移に注意する必要があると思われた。

死亡例の 2 例はいずれも肺病変を合併しているものであったが、肺病変の発症時期と死亡との関連性、治療内容との関連性については不明である。

1 例は剖検がなされており、可能であれば今後病理学的検討も加えた病態の詳しい解析をしたい。

今回の調査では、治療薬において発症からの治療開始時期についての検討はなされていない。どの時期に、どのような治療がなされるかで、転帰が変わってくることは十分予想されるが、今

後治療薬の種類・開始時期と転帰との関係についても検討の余地がある。

MCTDの治療においては、ステロイド以外に使用される薬剤として、確立されたものはない。今回の調査では、免疫抑制薬としてIVCYやMMFが比較的多く使用されていたが、これは小児におけるMCTDがSLEの要素を強くもち、当初はSLEとしてみられている例が多いことを反映しているのかもしれない。

E. 結論

小児におけるMCTDについて、その臨床

像を検討した。

小児のMCTDにおいても、肺高血圧症は成人と同等以上の割合で発生し、難治性病態に関与すると考えられる。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

図1 発症年齢別人数

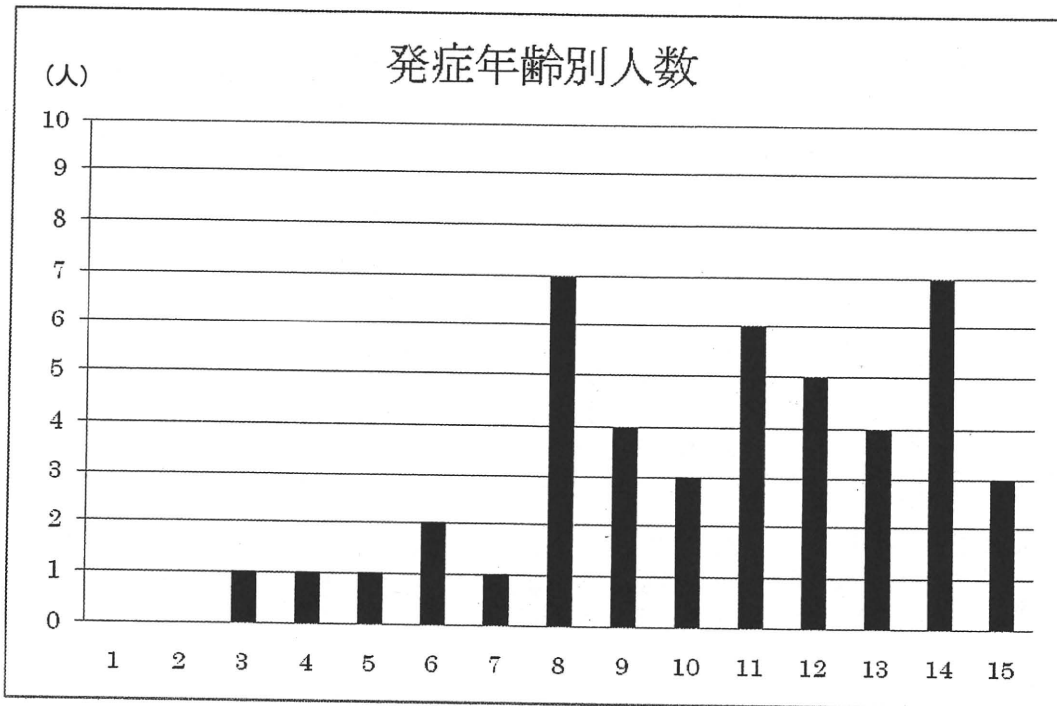
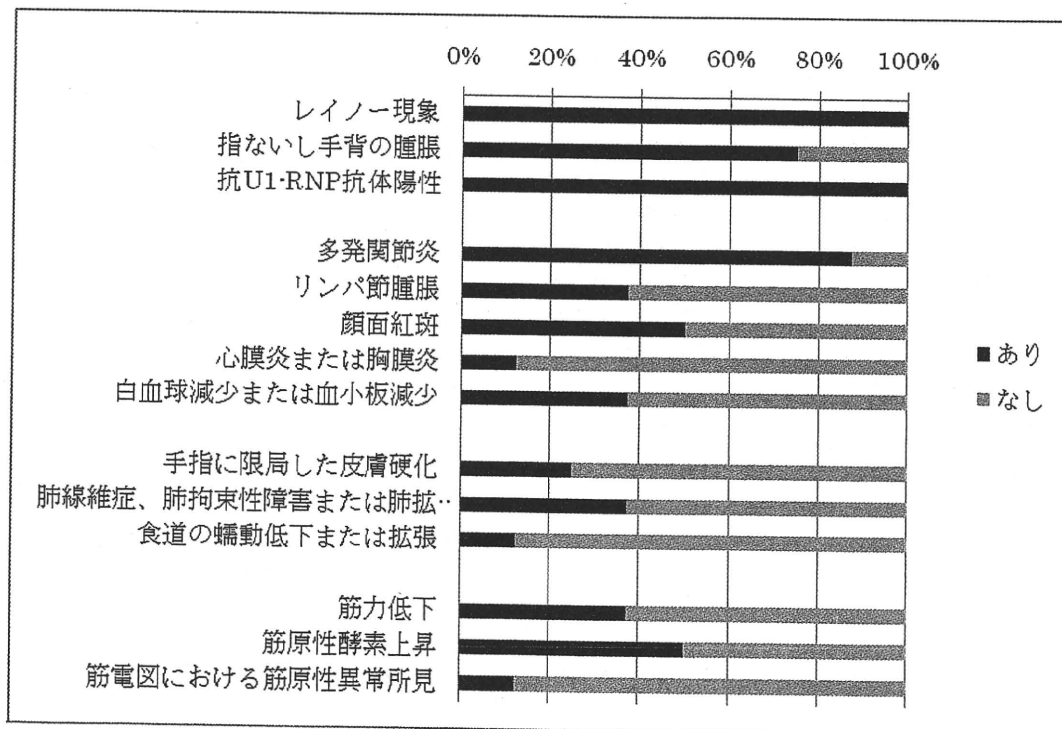


図2 臨床像



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

分担研究者 中野直子 松山市民病院小児科

研究要旨

小児期発症の血管炎症候群の治療指針策定のために、2004～2008年の血管炎症候群(川崎病を除く)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、難治性血管炎症候群の内訳は高安病が多く、次いで結節性多発動脈炎の順であり、その他診断未確定の症例も認められた。ショック状態で発見された高安病も存在し、血管炎症候群の診断に難渋することが明らかになった。高安病では発症後の突然死と敗血症による死亡例が報告され、ステロイド抵抗性の難治症例も多く認め、多種類の免疫抑制剤や生物学的治療を導入していた。

小児血管炎症候群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を明らかにし診断の手引きを作成し、治療抵抗例に対する適切な治療薬の選択や導入時期などを症例の蓄積を基に検討する必要がある。

Key Words: 小児血管炎症候群、高安病、予後、難治性病態

A. 研究目的

小児リウマチ性疾患のうち、血管炎症候群は川崎病・Henoch-Schonlein 紫斑病を除くと発症頻度が低く稀な疾患である。2005年に小児血管炎症候群の分類基準が提唱される以前は血管炎の分類すら困難で診断に難渋することが多く、発症頻度や臨床的特徴も掴めないのが現状である。また、基本的な治療薬がステロイド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が、時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、小児血管炎症候群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、小児科医が関わっている患者数やその治療実態を明らかにし、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、

血管炎の難治例・死亡例を報告した医療機関16施設および追加の2施設に対して、調査票による全国二次調査を行い、16施設より回答を得た。難治例の定義は①診断困難例、②種々の治療に抵抗例、③外科的治療を必要とした例、④予後に影響を与える合併症の存在した例、⑤予後不良例のいずれかを満たすものである。その病態、治療、予後や経過に関する医療情報を収集した。

さらに死亡例を認めた高安病に関しては症状や検査、病型、治療薬剤、予後について三次調査を行い、9施設14例の回答を得た。

C. 結果

1) 対象のプロファイル

国内の医療機関23施設から、48例の難治性血管炎(死亡例2例を含む)の医療情報が収集され、対象とした。その内、高安病が31例、その他の血管炎が17例であった。死亡例は2例とも高安病症例であった。

男女比は、全体では1:3.4、高安病で1:6.7、その他の血管炎で1:1.7であった。発症年齢の平均は全体で9.9歳、高安病で10.9歳、そ

の他の血管炎で 8 歳であり、調査時現在の年齢の平均は全体で 16.7 歳、高安病で 18.5 歳、その他の血管炎で 14.2 歳であり高安病での女性の思春期発症例が多く認められた。(表 1)。

表 1-1:対象のプロファイル	難治性血管炎	
症例数	50	
男:女	11:37	(1:3.4)
発症年齢(歳)	9.9	(3M-23)
現在の年齢(歳)	16.7	(5M-41)

表 1-2:対象のプロファイル	(1)高安病	
症例数	31	
男:女	4:27	(1:6.7)
発症年齢(歳)	10.9	(8M-23)
現在の年齢(歳)	18.5	(5-41)

表 1-3:対象のプロファイル	(2)その他の血管炎	
症例数	19	
男:女	7:10	(1:1.4)
発症年齢(歳)	8	(3M-17)
現在の年齢(歳)	14.2	(5M-29)

2)血管炎の内訳

今回回答のあった症例の病名分類を表 2 に示す。高安病が最多であり、次いで結節性多発動脈炎が多く、成人では比較的多いとされる顕微鏡学的多発血管炎は 2 例のみであった。

表 2:病名分類 (n=48)		
病名	(n)	(%)
高安病	31	64.6
結節性多発動脈炎	11	22.9
Wegener 肉芽腫症	2	4.2
顕微鏡学的多発血管炎	1	2
ANCA 陰性の顕微鏡学的多発血管炎	1	2
Henoch-Schonlein 紫斑病	1	2
Cogan 症候群	1	2

3)治療薬剤

高安病・その他の血管炎ともにステロイド薬、免疫抑制薬、抗凝固薬・抗血小板薬の投与を必要とする症例が多かった。さらに、高安病では生物学的製剤の使用も 7 例(22.5%)認められ、外科的療法は 5 例(16.1%)であった(表 3-1)。

免疫抑制薬の内訳は、高安病では多岐に及んでいたのに対し、その他の血管炎ではその多くがシクロホスファミドを選択していた。生物学的製剤の内訳はインフリキシマブが最多であったが、不応例や効果減弱例に対しトシリズマブにスイッチして使用している例もみられ、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、降圧剤の使用は、その他の血管炎では単剤であったに比較して高安病では複数の降圧剤が併用されており、血圧のコントロールに難渋していることが伺えた。一方降圧剤使用例と不使用例との治療薬剤の比較では明らかな違いは認めなかった。また、外科的療法の有無の比較でも治療薬剤の使用率に差異は認めなかった。(表 3-3)。

	高安病(n=31)		その他の血管炎(n=17)	
	(n)	(%)	(n)	(%)
NSAIDs	4	12.9	3	17.6
ステロイド薬	28	90	15	88.2
ステロイドパルス	14	45.2	11	64.7
免疫抑制薬	21	67.7	15	88.2
2種以上免疫抑制薬	10	32.3	9	52.9
生物学的製剤	7	22.5	1	5.9
抗凝固薬・抗血小板薬	25	80.6	14	82.3
降圧剤	9	29	5	29.4
外科的療法	5	16.1	0	0

免疫抑制薬	高安病 (n=31)		その他の血管炎(n=17)	
	n=21		n=15	
	(n)	(%)	(n)	(%)
AZP	8	38	7	46.7
CY	6	28.6	12	80
MTX	7	33.3	1	6.7
MZR	1	4.8	3	20
CyA	4	19	2	13.3
MMF	3	14.3	0	0
FK506	2	9.5	0	0
生物学的製剤	n=7		n=2	
	(n)	(%)	(n)	(%)
IFX	7	100	1	50
ETN	0	0	1	50
TCZ	2	28.6	0	0
リツキシマブ	0	0	1	1
抗凝固・抗血小板薬	n=25		n=14	
	(n)	(%)	(n)	(%)
アスピリン	17	68	7	50
チクロピジンハイドロクロライド	3	12	1	7.1
ジピリダモール	4	16	3	21.4
ワルファリン	0	0	3	21.4
シロスタゾール	1	4	0	0

MTX:メトトレキサート、MZR:ミゾリピン、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

	外科的治療あり (n=5)		外科的治療なし(n=43)	
	(n)	(%)	(n)	(%)
NSAIDs	0	0	7	16.2
ステロイド剤	4	80	39	90.6
ステロイドパルス	3	60	22	51.2
免疫抑制剤	2	40	26	76.5
2種以上免疫抑制剤	1	20	14	41.2
生物学的製剤	1	20	7	16.3
抗凝固剤・抗血小板療法	3	60	27	83.7
降圧剤	3	60	11	25.6

4) 予後

血管炎全体で死亡例は48例中2例(4.2%)報告された。軽快が21例(43.7%)、不変が25例(52%)であった(表4-1)。疾患分類別にみると、高安病でのみ死亡例が認められた。結節性動脈炎の予後は不変例が多く、その他の血管炎では軽快が多かった。(表4-2)。

	全体 (n=48)	
	(n)	(%)
軽快	21	43.7
不変	25	52
死亡	2	4.2

	降圧剤併用あり (n=14)		降圧剤併用なし(n=34)	
	(n)	(%)	(n)	(%)
NSAIDs	3	21.4	4	11.7
ステロイド薬	14	100	29	85.2
ステロイドパルス	9	64.2	16	47
免疫抑制薬	10	71.4	26	76.5
2種以上免疫抑制薬	5	35.7	14	41.2
生物学的製剤	2	14.2	6	17.6
抗凝固剤・抗血小板薬	12	85.7	27	79.4
外科的療法	3	21.4	2	5.9

	高安病 (n=31)	結節性多発動脈炎 (n=11)	その他 (n=6)
軽快	14 (45.2%)	2 (18.2%)	5 (83.3%)
不変	15 (46%)	9 (81.8%)	1 (1.7%)
死亡	2 (6.5%)	0 (0%)	0 (0%)

5) 高安病の死亡例について

死亡例2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。死亡原因は細菌感染症と突然死であった。(表5-1)。症例1では免疫抑制状態に起因する敗血症と考えられたが剖検はされなかった。症例2は診断すら確定できない状況での突然死で、