

剖検されたが詳細は確認できなかった。(表5-2)。

No	性別	初発年齢	死亡年齢	治療	死亡原因(剖検)
1	F	13Y	15Y	PSL, MTX, CyA 降圧剤(カプトプリル・エフェジピン)	敗血症(無)
2	F	8M	8M	なし	不明(有)

#### D. 考案

本研究の第一の目的は、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することである。難治例の定義として診断困難例を挙げたことにより、一次調査の結果診断未確定で担当医が困っている症例を複数例確認した。その病態や治療に関する情報収集が困難で、今回の研究に反映することが出来なかったが、今後も稀ではあるが診断に難渋することが予想されるため、小児血管炎症候群の診断の手引きの作成が求められる。

今回の二次調査より高安病以外の血管炎の内訳では結節性多発動脈炎の報告が多く、顕微鏡的多発血管炎が多い成人と比較して疫学的に解離が存在する。これらの血管炎では、複数の免疫抑制剤の併用や生物学的製剤の使用率は高安病と比べ低く、降圧剤も単剤で血圧コントロールもなされていることからステロイドと免疫抑制薬(IVCY)の併用による治療が奏効し生命予後は良好であることがうかがえる。なお、予後に関する調査では、その対象を血管炎の活動性であるか血管炎そのものについてであるか不明確であり担当医の判断に左右されたため、評価できない。今後さらに症状や検査、治療経過など具体的な調査を進め、小児における稀少血管炎症候群の病態を明らかにし、診断治療基準を整備する必要があると思われる。

小児期発症の血管炎症候群のうち最も頻度が高いHenoch-Schonlein紫斑病で難治として報告された症例は急性腭炎の合併であった。その他にもHenoch-Schonlein紫斑病に合併した脳炎脳症の症例報告が国内外に散見され

た。いずれも予後は良好であったが腎合併症以外の注意が必要であると思われた。

調査結果から、難治性血管炎は高安病の報告例が最も多く死亡例も含まれることから重大な疾患である。大多数の症例は10歳台の女性であったが、成人の高安病の発症年齢、臨床症状や経過と比較しても同等と思われる。乳幼児期発症の4例(12.9%)について診断未確定の死亡例を除き血管病変の分布はすべてⅢ型(胸部下行大動脈、腹部大動脈、腎動脈)で外科的療法を施行された割合が多かった。成人の高安病と異なる病態の可能性も考えられた。

近年の著しい画像診断の技術の発達により、早期診断・早期治療も可能になり重篤な合併症も少なくなり予後も改善することが期待される。具体的には頸動脈エコー、MRI、CT、FDG-PETの組み合わせにより非侵襲的で精度の高い診断が可能となっている。事実、発症後わずか2-3週間で診断・治療を開始し、ごく軽度の血管病変で合併症を認めない症例の報告もみられた。その反面、ステロイドと免疫抑制薬の併用による易感染状態に伴う問題が挙げられる。本疾患に限らず、免疫抑制作用のある治療薬の使用に当たり、免疫状態の把握及び感染症に対する治療ガイドラインの整備が望まれる。

今後解決すべき最大の問題は、治療に抵抗を示す症例に対する新規療法の確立である。HLA-B52, A39陽性患者においては陰性患者と比較して炎症所見が強くステロイドの必要量が多い。時にはステロイド治療抵抗性を示すこともある。このような難治症例に対して免疫抑制療法、TNF- $\alpha$ 阻害療法や抗サイトカイン療法が試みられている。今回の調査でも複数の薬剤の併用を要する例も多く認められ、それでも治療抵抗性を示す症例に対し、TNF- $\alpha$ 阻害療法を導入されている。文献上はステロイドを中止可能となるようなTNF- $\alpha$ 阻害療法の有効性を示すものもあるが無効例も存在する。今回の報告例にも抗TNF- $\alpha$ 抗体の投与量や投与間隔を変更してもコントロール不能で生物学的製剤のスイッチを試みられている難治例が極めて稀ながら存在する。これら個々の治療経過を蓄積し分析することが必要である。

E. 結論

- 1) 小児血管炎症候群の難治性病態に関する因子を検討した。
- 2) 診断が確定出来ないまたは致命的な状態になるまで発見されないなど、血管炎の診断に難渋していることが明らかになった。
- 3) 高安病については、早期診断早期治療を開始しても治療に難渋する例が存在した。

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

## 2-7. 小児線維筋痛症の難治性病態と治療に関する研究

分担研究者 永井和重 札幌医科大学医学部小児科 研究員

### 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、小児期発症の線維筋痛症(fibromyalgia:FM)の難治例の診断と治療に関するアンケート調査を実施した。全国より11例の回答を得、小児のFMは女子が90.9%と圧倒的に多く、発症年齢は6-12歳の小学生時期が81.8%と多数を占め、比較的低年齢で発症していた。また罹病期間は3年以上が72.7%を占め、若年より発症ししかも長期間疼痛などの症状が続いている実態が明らかとなった。薬物療法を含めた治療法に関しては、多くの治療法が試みられていたが、ほとんどの治療法が無効或いは一部の症例でのみ有効という結果であった。ただその中において、「心理/精神療法」を施され、それが有効であった症例は全例軽快しており、治療の第一選択として試みられて良い方法ではないかと考えられた。

今回の研究では症例数も限られており、更なる例数の蓄積により更に精度の高い小児FMの病態解明と適切な治療法の開発が必要である。

Key Words:線維筋痛症、小児、アロディニア、心理療法、精神療法

### A. 研究目的

小児のリウマチ性疾患の診断と治療に関して、新たな病態の解明や治療法の進歩などにより、以前は治療困難であった症例も治癒を目指した治療法が選択可能になって来た。しかし、現在でも難治性の小児リウマチ性疾患は依然として存在し、その中には生命予後や quality of life の著しく低下した症例も存在する。

線維筋痛症(fibromyalgia:FM)は全身に疼痛が生じ、自律神経症状や精神症状など多彩な症状を呈する原因不明の疾患で、成人女性に多く発症している。しかし最近、小児においてもFMの存在が認められて来ており、成人同様に治療に難渋する例が多いことが報告されている。本研究では、全国規模で小児科医を対象にしたアンケート調査により、小児FMの中でも難治性症例の症状と治療に関する実態調査を行ない、今後の小児FMの治療法の確立を目指すことを目的とした。

### B. 研究方法

本研究では全国の小児科標榜施設(病院)へのアンケート調査を実施し、まず一次調査で難治性FMの症例を持つ施設を抽出し、次に抽出された施設への二次調査で小児FMに関する実態調査を実施した。

FMの調査項目は、1)性別、2)調査時年齢、3)発症時年齢、4)圧痛点の数、5)症状(表1)、6)FMの重症度分類、7)合併症、8)薬物療法(表2)とその効果(効果:1.とても有効、2.やや有効、3.無効、4.不明/どちらとも言えない、から一つ選択)、9)リハビリ療法/運動療法とその効

表1. 症状(複数回答)

- |              |
|--------------|
| a. アロディニア    |
| b. 睡眠障害      |
| c. うつ状態/うつ病  |
| d. うつ以外の精神症状 |
| e. 疲労/倦怠感    |
| f. 眼や口腔の乾燥   |
| g. 消化器症状     |
| h. 泌尿器症状     |
| i. 自律神経症状    |

果、10) 心理療法／精神療法とその効果、11) 鍼灸療法とその効果、12) 神経ブロック／ペインクリニックとその効果、13) その他の治療法とその効果、14) 転帰 (1. 軽快、2. 不変、3. 死亡、より一つ選択)、15) 死亡の場合の直接の死因と剖検の有無、から成る。

表 2. 薬物療法 (複数回答)

1. 鎮痛薬 (NSAIDs)
2. 鎮痛薬 (ノイロトロピン)
3. 鎮痛薬 (オピオイド系)
4. 抗うつ薬 (三環型／四環型)
5. 抗うつ薬 (SSRI)
6. 抗うつ薬 (SNRI)
7. 抗痙攣薬 (カルバマゼピン)
8. 抗痙攣薬 (ガバペンチン)
9. 筋弛緩薬
10. 睡眠薬
11. 漢方薬
12. その他

### C. 結果

#### 1) 二次調査の対象者

一次調査において難治性 FM 症例を有すると回答を得た施設のうち、8 施設から 11 症例の二次調査結果を得た。11 症例の性別は女子 10 例(90.9%)と圧倒的に女子が多かった。11 症例の調査時年齢は、13-15

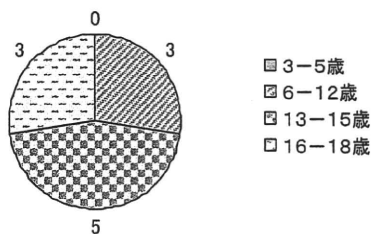


図 1. 調査時年齢

歳の中学年齢が 5 例と最も高く、6-12 歳 (小学年齢) と 16-18 歳 (高校年齢) がそれぞれ 3 例であった (図 1)。これに対して発症時年齢は 6-12 歳の小学年齢が 9 例 (81.8%) と圧倒的に多く、若年時から発症していることが伺えた (図 2)。上記の結果と

相関するように罹病期間も 3 年以上が 8 例 (72.7%) と、長期間 FM の闘病生活を強いられている実態が浮かび上がった (図 3)。

圧痛点数は、13、15、17 ヶ所であったものが各 1 例ずつ、それ以外は全例 18 ヶ所であった。

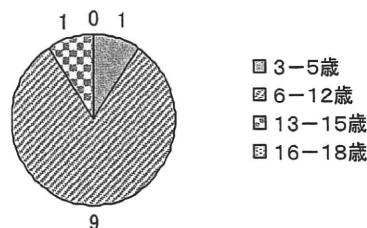


図 2. 発症時年齢

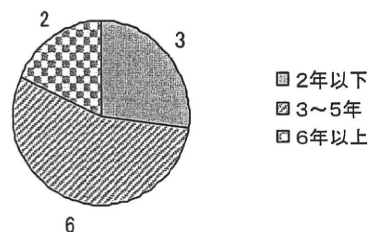


図 3. 罹病期間

FM の臨床症状として一番多かったのはアロディニア(81.8%) で、疲労／倦怠感(72.7%)、自律神経症状(54.5%)が続いた(図 4)。睡眠障害とうつ状態／うつ病は半数に満たず (各々 36.4%)、目や口腔の乾燥症状と泌尿器症状は 1 割未満の症例で認められたに過ぎなかった。

重症度を評価する FM のステージ分類は 9 症例から回答を得、ステージ 2 が 5 例と最も高く、次いでステージ 1 (3 例)、ステージ 3 (1 例) の順であった。ステージ 4、5 を呈する重症例の報告は無かった(図 5)。特記すべき合併症の記載は無かった。

薬物治療に関する質問では、様々な薬剤が使用されていたが、「有効」と判断された

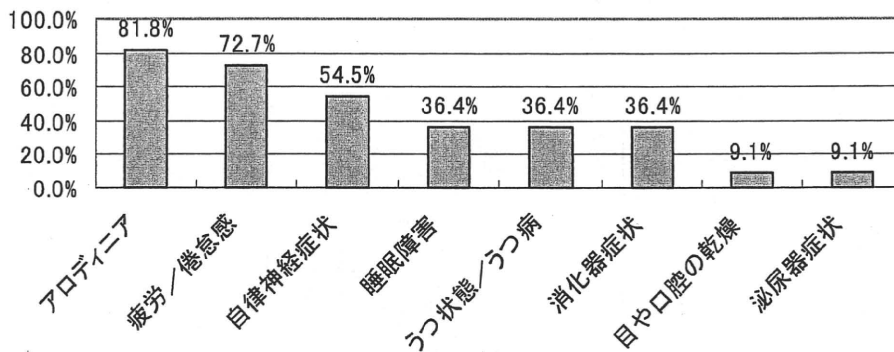


図 4. 臨床症状 (複数回答)

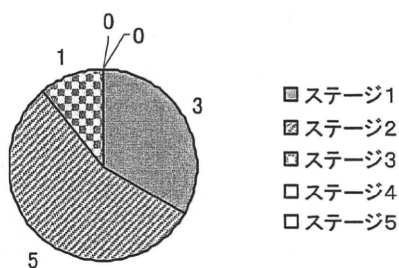


図 5. 重症度分類 (9例より回答)

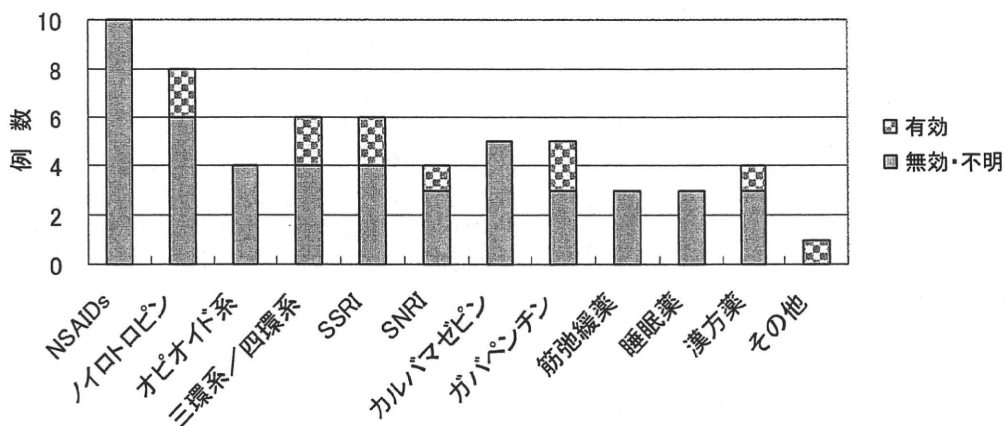


図 6. 使用薬剤とその効果 (複数回答)

薬剤は限られており、しかも使用症例における有効率も低かった(図6)。有効な症例が認められた薬剤は、ノイロトロピン(2例)、三環型/四環型抗うつ薬(2例)、SSRI(2例)、SNRI(1例)、ガバペンチン(2例)、漢方薬(1例)、その他(コエンザイムQ)(1例)であった。NSAIDsは最も多い10例で使用されたが全て「無効・不明」であった。薬物療法以外の治療法としても種々の療法が試みられていたが、このうち比較的較的有效率が高かった治療法は心理/精神療法であった(9例中4例で有効)(図7)。

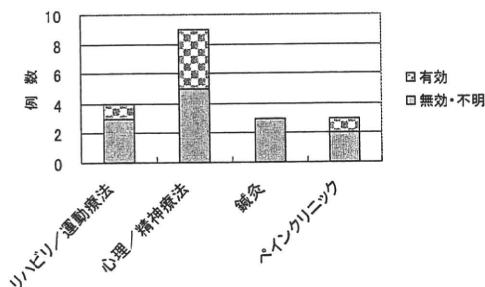


図7. その他の治療法 (複数回答)

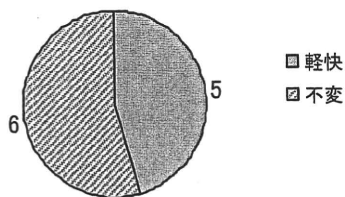


図8. 転帰

転帰に関する質問では、11例中5例が軽快しており(図8)、死亡例の報告は無かった。有効と判断された治療薬及び治療法とそれらが選択された症例の転帰との関係を調査した結果、有効症例数が少ないこともあり、有効とされた治療法が実施されても必ずしも軽快していない症例が多かった

(図9)。しかしその中であって、「心理/精神療法」が有効だった4例は全例が軽快していた。

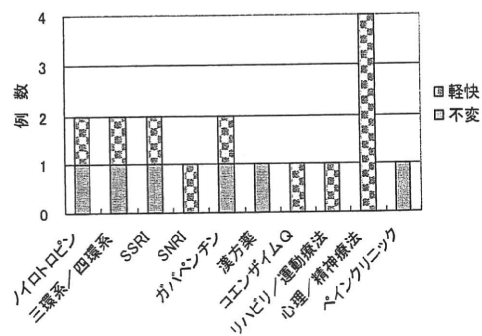


図9. 有効治療法と転帰との関係

#### D. 考案

本研究の目的は、本邦における小児 FM の難治性症例の病態と治療の実際を、全国の小児医療機関へのアンケート調査で把握し、有効な治療法の指針を作成することである。二次調査で報告された症例数が11例と少なく、大まかな傾向をつかむ程度の情報量しか得られなかった。報告数が少なかった原因として、小児 FM 本来の実数がそれほど多くはないことに加え、「難治性」症例に限ったことから、報告される症例が更に限定された可能性が考えられた。また一般的に成人の FM は難治性と認識されているが、その点小児の FM は成人よりも難治性の割合が低いのかも知れない。

性別では成人例と同様に圧倒的に女子が多数を占めた。発症年齢は、これまで思春期に多いという報告があるが、今回の調査では6-12歳の小学年齢が最も高かった。症例数が少ないこともあり断定はできないが、小児の FM は低年齢から発症しており、原因が不明のため医療機関を受診してもすぐには診断が付かず、思春期頃になり初めて診断に至るというケースが多いのかも知れない。このことは罹病期間にも現れており、3年以上が全体の約3/4を占めていたことから、小児の FM 患者の多くは、小学時代より長期間慢性的に疼痛に悩まされていることが推察された。

症状に関する調査結果では、アロディニア、疲労/倦怠感、自律神経症状が5割以

上を占めた。一方成人例で一般的に認められる睡眠障害とうつ状態／うつ病は3割台にとどまり、成人例との症状の違いを伺わせた。FMの重症度を表すステージ分類では、ステージ2が最も多く次いでステージ1であり、ステージ4以上の重症例の報告はなかった。症例数に限りがあるものの、小児例ではほぼ寝たきり状態にあるステージ4以上の重篤なFM症例は稀である可能性が示唆された。

治療法に関しては、FMに対するエビデンスのある治療法が確立されていない現在、様々な薬物療法及びその他の治療法が個々の症例に対して選択されていた。薬物療法の中では、ノイロトロピン、抗うつ薬、ガバペンチン、漢方薬、その他（コエンザイムQ）で有効例が認められた。しかしそのほとんどは一部の症例でのみ有効であり、特定の治療法が過半数の症例で有効であった例は認められなかった。ただその中で注目すべきは「心理／精神療法」で、9例で選択されたうち4例で有効であり、しかも転帰別に調査した有効と判断された治療法の中で、「心理／精神療法」は4例全例が軽快しており、治療法の第一選択として試みるべき方法であると考えられた。

転帰に関する質問では約半数が軽快しており、このことは成人FMと異なり比較的良好な予後が期待できると考えられた。

#### E. 結論

- 1) 小児FMの性別では9割が女子であり、発症時年齢は6-12歳が8割を占めていた。
- 2) 3年以上の長期罹病患者が約3/4を占めた。
- 3) 重症度分類ではステージ2と3で過半数を占めたが、ステージ4以上の重篤な症例は無かった。
- 4) 有効薬剤としては、ノイロトロピン、三環系/四環系抗うつ剤、SSRI、SNRI、ガバペンチン、漢方薬、コエンザイムQが挙げられたが、一部の症例でのみ有効であった。
- 5) 心理・精神療法は約4割の症例で有効であり、しかも有効であった症例は全例軽快していた。
- 6) 転帰では約半数が軽快しており、比較的

良好な予後が期待できると考えられた。

#### 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

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

## 2-8. 小児内眼炎フォローアップに関する研究

分担研究者 升永憲治 久留米大学医学部 感染医学講座臨床感染部門 講師

### 研究要旨

若年性特発性関節炎および小児における内眼炎合併症例の、眼科フォローアップに関して小児科・眼科双方が共有できるガイドラインを確立できるように、小児リウマチ性疾患に併発した内眼炎の情報を集積し、1993年および2006年のAAPガイドラインと照合した。

今回集積できた症例は12症例で、二次調査まで完遂できた症例は6例のみであった。平成15年に眼炎症学会が行った調査JRAを含む若年性内眼炎の症例数の1/5にも満たず、残念ながら内眼炎に対する小児科医の関心の低さが浮き彫りになった。

少ない症例数ではあるが本邦における内眼炎フォローアップの間隔は2006年ガイドラインよりも厳しく、1993年ガイドラインより緩目にフォローしている傾向がうかがえた。これは本邦の小児リウマチ類縁疾患を診る我々が、より慎重な性格であることも要因の一つかもしれないが、1993年ガイドラインから2006年ガイドラインへの意識的な切り替えがなされていないと思われた。

KeyWords:小児の内眼炎、リウマチ性疾患、眼科的フォローアップの間隔

### 研究協力者

大津 寧（久留米大学小児科）

#### A. 研究目的

小児のリウマチ性疾患は成人同様内眼炎を併発することがある。小児は成人と違い、自覚症状を訴える能力が未発達であるため内眼炎の発見が遅れる傾向にある。

診療に当たる小児科医は小児のリウマチ性疾患は内眼炎併発の有無に関わらず眼科的フォローアップが必要であることは理解しているが、フォローアップ間隔・期間などは眼科医に完全に依存した状態である。疾患の急性期には小児科医も定期的眼科受診の必要性を患児に促すが、安定期・寛解期には失念しがちである。

米国では1993年にAAP (American Academy of Pediatrics) のリウマチ部門と眼科部門が若年性関節リウマチ（現：若年性特発性関節炎：JIA）の眼科フォローアップに関してガイドラインを発表<sup>1</sup>し、2006年にガイドラインの再構築が行われた<sup>2</sup>。ガイドラインの評価としては、発表の前後で重症内眼炎の頻度は変わらないものの、中

等症が減り軽症が増え内眼炎コントロールが良好となり眼科的予後が向上したという内容の論文が多く出された。

小児のリウマチ性疾患は治療の進歩に伴い予後が全体的に向上しているが、大切な感覚器官である眼科的予後も改善しQOLが向上することが望ましいが、本邦では眼科的フォローアップのガイドラインの作成すら行われていないのが現状である。

本研究の最終的な目的は、若年性特発性関節炎の眼科フォローアップに関して小児科・眼科双方が共有できるガイドライン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、小児リウマチ性疾患に併発した内眼炎の病態を全国レベルで評価し、関与する因子を明確にすることで、ガイドラインの確立に資する情報を集積する。またこのガイドラインは若年性特発性関節炎のみならず、小児リウマチ性疾患全般に活用できる可能性を擁していると思われる。



表 1: 対象のプロファイル

症例数	12(人)		
男:女	8:4 (1:2)		
発症年齢	平均 6.3 歳 ( 1.0~15.0 歳)		
JIA	計	5(人) (41.7%)	
若年性特発性関節炎	全身型	0	(0.0%)
	少関節型	4	(33.3%)
	多関節型	1	(8.3%)
JIA 以外	計	7(人) (58.3%)	
Behçet 病		2	(16.7%)
ぶどう膜炎-間質性腎炎症候群		2	(16.7%)
サルコイドーシス		2	(16.7%)
Muckle-Wells 症候群		1	(8.3%)
基礎疾患が先行		33.3% (平均 6.5 年; 0.5~1.5 年)	
内眼炎が先行		33.3% (平均 0.6 年; 0.4~1.0 年)	
同時期発覚		33.3%	

## B. 研究方法

16 歳未満に発症した小児リウマチ性疾患を有する内眼炎併発症例の調査票による全国二次調査を行い、2008 年 4 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日の期間に発症した症例を対象に小児科医の意識、治療、予後や経過に関する医療情報を収集した。

## C. 結果

### 1) 対象のプロファイル(表 1)

国内の医療機関 66 施設から、12 例の小児リウマチ性疾患を有する内眼炎併発症例(以後内眼炎併発例と省略)の情報が収集された。

対象となった内眼炎併発例の男女比は 1:2 で、基礎疾患発症年齢は平均 6.3 歳であり、最終評価時の罹病期間は平均で 8.9 年であった。リウマチ性疾患が内眼炎に先行して発症していた症例が 33% (平均 6.7 年)、内眼炎がリウマチ性疾患に先行して発症していた症例が 33% (平均 0.6 年)、同時期に気付かれた症例が 33% であった。

### 2) 臨床像(表 2)

内眼炎の初発症状としては、強膜結膜充血(50.0%)が最も多く、次いで視力低下(25.0%)であった。鈍痛を訴えた 2 名(16.6%)はいずれも強膜結膜充血を伴っていた。成人の内眼炎の症状の一つとされる飛蚊症を呈した者はいなかった。内眼炎初発時に症状のない症例を 2 名(16.6%)

認め、1 例はサルコイドーシス発症時の眼科検査で内眼炎が発覚した同時期発症例で、もう 1 例は JIA 少関節型発症 4.2 年後に定期眼科フォローアップで発覚した症例であった。

表 2: 内眼炎発症時の症状 (重複回答可)

強膜結膜充血	6	(50.0%)
視力低下	3	(25.0%)
鈍痛	2	(16.6%)
羞明	1	(8.3%)
飛蚊症	0	(0.0%)
なし	2*	(16.6%)

\* 症状のない症例の内訳は、同時期発症 1 例、定期眼科フォローアップ 1 例

### 3) 感染検査および HLA 検査の実施

感染性眼内炎とは別に、HBV, HTLV-1 などの感染を契機に発症する内眼炎が、リウマチ性疾患との鑑別に必要とされるが、実施記録がある症例は 58.3% であった(表 3)。

一方基礎疾患であるリウマチ性疾患検索のための端緒のひとつと考えられる HLA 検査は 2 例で行われており、いずれも Behçet 病の症例であった(表 4)。HLA に集積性の可能性が示唆されている

表 3. 感染検査

	九州地区	九州以外	計
実施済	5(41.7%)	2(16.7%)	7(58.3%)
未実施	4(33.3%)	1(13.3%)	5(41.6%)
計	9(75.0%)	3(25.0%)	12(100%)

表 4. HLA 検査

	Behçet 病	Behçet 病 以外	計
実施済	2(16.7%)	0(0.0%)	2(16.7%)
未実施	0(0.0%)	10(83.3%)	10(83.3%)
計	2(16.7%)	10(83.3%)	12(100%)

表 5. 治療薬の選択

点眼	MTX	TC	経口 PSL	生物学的製剤	
○				JIA 少関節型	
○				JIA 少関節型	
○	○			JIA 少関節型	
○	○	○		JIA 少関節型	
○	○		○	Muckle-Wells 症候群.	
○			○	Behçet 病.	
○			○	ぶどう膜炎-間質性腎炎症候群	
○			○	ぶどう膜炎-間質性腎炎症候群	
○	○			○ サルコイドーシス	
○	○			○ Behçet 病	
○	○		○	○ JIA 多関節型	
○	○		○	○ サルコイドーシス	
100%	58.3%	8.3%	50.0%	33.3%	使用率

NSAIDs の使用の有無は記載外とした。MTX : methotrexate, TC : tacrolimus

JIA 少関節型やぶどう膜炎-間質性腎炎症候群での検査は行われていなかった。

#### 4) 治療の選択

##### a) 現在の治療(表 5)

点眼薬のみで治療を行った例は 16.7%で、全身投与治療に MTX(メトトレキサート)を選択した症例が最も多く 58.3%であった。全症例の 41.7%を JIA が占めることと、眼病変への有用性が証明されていることが使用率の高い要因と考えられる。次いで経口ステロイド、生物学的製剤、TC(タクロリムス)の順であった。生物学的製剤に関しては JIA へのトシリズマブ投与が1例で、他の 3 症例ではインフリキシマブの使用であった。

##### b) 再燃時の治療(図表なし)

再燃した場合の選択に関して調査を行ったところ、免疫抑制剤を選択する医師(75%)を占めていた。既に MTX 導入している症例では TC, CyA(シクロスポリン)の併用を全例が選択した。今回の調査ではシクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、メルカプトプリン、アザチオプリン、ミゾリピンを選択した医師はいなかった。またステロイドの全身投与に関しては全医師が PSL 換算 0.2mg/kg/day

以下にすべきであると回答した。

#### 5) 医師の意識調査(図表なし)

##### a) 眼科受診の間隔について

基礎疾患急性期の眼科受診間隔については 1 週間隔 0.0%, 2 週間隔 58.3%, 4 週間隔 41.7%であった。

一方、基礎疾患安定期の眼科受診間隔については 1 か月間隔 8.3%, 2 か月間隔 16.7%, 3 か月間隔 16.7%, 6 か月間隔 33.3%, 12 か月間隔 8.3%, 再発時のみ 16.7%であった。

##### b) 二次調査に対する協力について

二次調査に応じていただけた症例は、一次調査 12 名のうち 6 名(50%)のみであった。

#### D. 考察

##### 1) 内眼炎に対する小児科医の意識

今回の調査で 1 年間に小児リウマチ性疾患を有する内眼炎併発症例は 12 例のみであった。一方平成 15 年に眼炎症学会が行った調査(平成 21 年に再調査中)では JRA

表 6: 二次調査後の症例内訳

JIA	初発時年齢(歳)	罹病期間(年)	抗核抗体	眼科受診間隔		1993 ガイドライン	2006 ガイドライン
				急性期	安定期		
症例 1: 多関節型	2	13	<40	2 週	2 か月	6 か月	12 か月
症例 2: 少関節型	1	6	x 160	2 週	6 か月	3~4 か月	12 か月
症例 3: 少関節型	3	19	x 640	2 週	6 か月	3~4 か月	12 か月
JIA 以外							
症例 4: Behçet 病	15	11	<40	4 週	12 か月	6~12 か月	12 か月
症例 5: サルコイドーシス	9	7	x 80	4 週	6 か月	3~4 か月	12 か月
症例 6: Muckle-Wells 症候群	7	13	x 80	4 週	1 か月	3~4 か月	12 か月

以外の若年性内眼炎が 17 例、JRA 関連内眼炎が 15 例と発表されている<sup>3</sup>。眼炎症学会発表の若年性内眼炎の中にはリウマチ性疾患を有さない症例もあると思われるが、調査年度の差と考えるには症例数の開きが大きく、今回の調査での漏れが多いと推測される。残念なことであるが、内眼炎に対する小児科医の関心が低いことも一要因になっていると思われる。

## 2) 93 年の AAP ガイドラインとの照合

二次調査に回答のあった 6 症例 (表 6) について 1993 年のガイドラインとの照合を行った。本来 JIA 症例における眼科フォローを行うためのガイドラインであるが、JIA 以外の症例は、全身型もしくは関節型としてよりフォロー間隔の短い方を選択した。

### a) JIA のみでの評価

少関節型ではガイドラインより緩目で、一方多関節型では厳しすぎるのが分かった。少関節型に関しては、緩目のフォローであることは問題のように思われるが、後述の 2006 年ガイドラインからすると、緩目ではなくなる。また JIA 3 症例とも内眼炎の再燃は認めなかった。

### b) 内眼炎全例での評価

本来 JIA 症例における眼科フォローを行うためのガイドラインであるが、JIA 以外の症例は、systemic もしくは arthritis type としてよりフォロー間隔の短い方を選択した。

Behçet 病の症例は、フォロー間隔がガイドラインと合致。一方 Muckle-Wells 症

候群の症例はフォロー間隔が短すぎと思われる。Sarcoidosis に関しては、6 か月毎でフォローされており、緩目のフォローであることは問題のように思われるが、後述の 2006 年ガイドラインからすると、緩目ではなくなる。また 3 症例とも内眼炎の再燃は認めなかった。

## 3) 06 年の AAP ガイドラインとの照合

### a) JIA のみでの評価

2006 年ガイドラインからすると症例 1~3 とともに 12 か月毎の眼科フォローで良いことになり、いずれの JIA 症例もフォロー間隔が短く厳しすぎるように思われる。

### b) 内眼炎全例での評価

本来 JIA 症例における眼科フォローを行うためのガイドラインであるが、JIA 以外の症例は、全身型もしくは関節型としてよりフォロー間隔の短い方を選択した。

JIA 同様 2006 年ガイドラインからすると症例 1~6 とともに 12 か月毎の眼科フォローで良いことになり、症例 4 以外はフォロー間隔が短く厳しすぎるように思われる。

## E. まとめ

今回 1993 年および 2006 年の AAP ガイドラインと、本邦の JIA における内眼炎フォローの間隔を照合した。

内眼炎併発症例は 12 例のみで、二次調査にまで応じていただけた症例は 6 例のみであり、平成 15 年の日本眼炎症学会発表の 32 例からすると規模が小さすぎて統計処

理まで至らなかった。その原因としては①小児科医の内眼炎の関心の低さ ②眼科のみでフォローされている内眼炎が相当数存在するか、全身管理と眼科フォローの病院が個別であるためと考えられた。

少ない症例数ではあるが本邦における内眼炎フォローの間隔は 2006 年ガイドラインよりも厳しく、1993 年ガイドラインより緩目にフォローしている傾向がうかがえた。これは本邦の小児リウマチ類縁疾患を診る我々が、より慎重な性格であることも要因の一つかもしれないが、1993 年ガイドラインから 2006 年ガイドラインへの意識的な切り替えがなされていないと思われた。

また 1993 および 2006 年のガイドラインとも JIA を対象としたものであるが、本邦における小児の内眼炎合併症例全体と照合してみた。①今回集まった症例が少なすぎた ②今回集まった JIA 以外の症例は、全身症状より内眼炎で再燃し易い症例が集まってしまった。③Behçet 病、サルコイドシスの様に、既に一定の眼科フォロー間隔が決定している疾患が JIA 以外の 2/3 を占め、Muckle-Wells 症候群のように比較的疾患概念そのものが新しく、フォローが慎重に行われている傾向がうかがえた。以上の様な理由で残念ながら今回、ガイドラインに本邦の JIA 以外の内眼炎合併症例を適応させることはできなかった。

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

## References

1. American Academy of Pediatrics  
Section on Rheumatology and Section on  
Ophthalmology: Guidelines for  
ophthalmologic examinations in children  
with juvenile rheumatoid arthritis.  
*Pediatrics* 1993;92:295-296

2. Ophthalmologic Examinations in  
Children With Juvenile Rheumatoid  
Arthritis. the Section on Rheumatology,  
and the Section on Ophthalmology  
PEDIATRICS Volume 117, Number 5,  
May 2006 1843-1845

3. Goto H, Mochizuki M, Yamaki K,  
Kotake S, Usui M, Ohno S.  
Epidemiological Survey of Intraocular  
Inflammation in Japan.  
*Jpn J Ophthalmol* 2007;51:41-44

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

## 2-9. 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 分担研究者 あいち小児保健医療総合センター 岩田直美

### 研究要旨

小児期発症のシェーグレン症候群（SS）に対する診療指針を確立するために、重症例および難治例に対する全国調査を行なった。

重症例および難治例として 9 症例の小児期発症 SS の医療情報が収集された。SS によると考えられる内臓病変を有した重症例は 2 症例であった。リンパ腫併発例や死亡例はみられなかったが、予後として軽快がみられたのは 2 例のみであった。診断基準の陽性項目の検討では、病理所見や自己抗体の陽性率が高く、乾燥症状は少ないという小児の特殊性が示された。

小児期発症の SS が小児期に重症化することは極めて少ないものの、疾患が長期にわたり持続するため、今後は小児期発症 SS 例の長期経過を明らかにする必要があると考えられた。また小児の特徴を踏まえた診断基準の策定が必要と考えられた。

Key Words: 小児、シェーグレン症候群、予後、診断

### A. 研究目的

シェーグレン症候群（SS）は、病態に自己免疫機序が関与する外分泌腺障害が主体の全身性疾患である。1999 年の厚生省診断基準により乾燥症状出現以前に SS と診断可能となったが、小児期発症例の重症度や長期的予後はまだ明らかでない。

小児期発症の難治性病態を調査することで、診断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、小児期発症の SS 重症例または難治例を報告した医療機関に対して調査

票による二次調査を行った。

重症例の調査対象は、内臓病変を有する症例、リンパ腫併発例、死亡例とした。重症例または難治例について、乾燥症状の有無、治療内容、治療への反応も合わせて調査した。

### C. 結果

#### 1) 対象者のプロフィール

国内の医療機関 9 施設から 11 例の小児期発症 SS の医療情報が収集された。このうち SS 診断基準（1999 年厚生省改訂診断基準（表 1）または 2002 年アメリカ・ヨーロッパ分類基準（表 2））を満たさなかった 2 例を除外した 9 例を対象症例とした。9 例中、男児が 6 例、

女兒は 3 例であった。発症年齢は平均 11.4 歳(6~15 歳)で、評価までの期間は平均 9.2 年(3~13 年)であった。

重症例は SS によると考えられる内臓病変を有する 2 症例であった。今回の調査においてリンパ腫併発例や死亡例はみられなかった。

9 例中原発性 SS が 6 例、続発性 SS が 3 例であった。続発性 SS の基礎疾患は全身性エリテマトーデスと若年性関節リウマチであった。

## 2) 診断基準の陽性率

9 例全例が 1999 年厚生省改訂診断基準を満たした(表 3)。詳細な検討が可能であった 7 例で各々の診断基準項目における陽性率を検討したところ、1A ; 口唇腺組織所見と 4A ; 抗 SS-A 抗体が 100%(7/7 例)と高かった。

2002 年アメリカ・ヨーロッパ分類基準は 7 例で検討され、57.1% (4/9 例)が診断基準を満たした(表 4)。検討した 7 例における各々の診断項目は、I ; 眼乾燥症状 57.1% (4/7 例)、II ; 口腔乾燥症状 28.6% (2/7 例)、III ; 眼所見 85.7% (6/7 例)、IV ; 小唾液腺病理所見 85.7% (6/7 例)、V ; 唾液腺所見 57.1% (4/7 例)、VI ; 自己抗体 100% (7/7 例)であった。

## 3) 臨床像(表 5)

臨床症状は倦怠感(66.7%)が最も多く、次いで皮疹(44.4%)、関節痛(44.4%)、乾燥症状(44.4%)が多かった。

(表 4) 乾燥症状出現時の年齢は平均 12.3 歳(5~16 歳)で、乾燥症状出現までの罹病期間は平均 1.3 年(0~4 年)であった。

## 4) 検査所見

白血球減少は 1 例でみられ、血小板減少をきたした症例はなかった。CRP は 1 例のみ陽性であったが、赤沈値は検討し得た 6 例中 5 例で上昇を認めた。IgG は 2051 ± 496 mg/dl と高γグロブリン血症がみられた。抗核抗体と抗 SS-A 抗体は全例で陽性であった。リウマチ因子と抗 SS-B 抗体は 77.8%(7/9 例)であった。

## 5) 治療内容(表 6)

治療は原発性 SS 6 症例中 4 症例で行われ、2 例は無治療であった。続発性 SS は 3 例全例で免疫抑制薬を用いた治療が行われた。

対象症例が少ないことから、治療と重症度や予後との関連は検討できなかった。

## 6) 予後

予後についての検討では、軽快がみられたのは 2 例のみであったが、悪化例も認めなかった。

## D. 考案

今回の調査から、小児期発症の SS が小児期に重症化することは極めて少ないことが明らかとなった。しかし今回の小児例を対象とした調査では、経過中に軽快を認めた症例は 2 例と少なく、小児期発症 SS 症例の病脳期間は長期にわたる可能性が示唆された。小児期発症 SS 症例の長期的な予後に関しては今後の検討が待たれる。

診断基準の陽性項目の検討では、病理所見や自己抗体の陽性率が高く、乾燥症状は少ないという小児の特殊性が示さ

れ、小児の特徴を踏まえた診断基準の策定が必要と考えられた。しかし、一方で乾燥症状出現例においては乾燥症状出現までの罹病期間は短いという結果が得られた。乾燥症状がない症例が、経過中に乾燥症状を伴うSSの病像を呈するか否かは、症例数を増やし長期的な経過を観察する必要があると考えられた。

今回の調査ではSS症候群に対する治療の必要性は明らかとならなかった。治療介入により長期予後が変化しうるかに関しては、今後の検討が待たれる。

#### E. 結論

- 1) 小児期発症のシェーグレン症候群 (SS) に対する診療指針を確立するために、重症例および難治例に対する全国調査を行なった。
- 2) 重症例および難治例として 9 症例の小児期発症SSの医療情報が収集されたが、予後として軽快がみられたのは 2 例のみであった。
- 3) 診断基準の陽性項目の検討では、病理所

見や自己抗体の陽性率が高く、乾燥症状は少ないという小児の特殊性が示された。

- 4) 小児期発症のSSが小児期に重症化することは極めて少ないものの、疾患が長期にわたり持続するため、今後は小児期発症SS例の長期経過を明らかにする必要があると考えられた。また小児の特徴を踏まえた診断基準の策定が必要と考えられた。

#### 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

表 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



## 表2. シェーグレン症候群(SS)のアメリカ・ヨーロッパ分類基準 (2002)

- I. 眼症状：少なくとも下記の問いの1つに、肯定(陽性)の回答があること。
1. 毎日、持続する鬱陶しい眼の乾燥感が3ヶ月以上続きましたか。
  2. 眼に砂や砂利が入ったような感じが繰り返しありますか。
  3. 日に3回以上、人工涙液を点眼しますか。
- II. 口腔症状：少なくとも下記の問いの1つに肯定の回答があること。
1. 口内乾燥感を毎日、3ヶ月以上感じましたか。
  2. 成人になってから、再発性か、あるいは持続性の唾液腺腫脹がありましたか。
  3. 乾燥した食物を嚥下するために、頻回に飲み物を飲むことがありますか。
- III. 眼の他覚所見：下記の2つの検査の少なくとも1つで陽性の結果がえられ、眼障害の他覚的所見がえられること。
1. 麻酔薬を用いずに施行したシルマーテストで陽性 (5分間で5mm以下)。
  2. ローゼンベンガル試験あるいはその他の色素試験で陽性 (van Bijsterveldスコアで4以上)
- IV. 病理組織所見：小唾液腺の巣状のリンパ性唾液腺炎。正常にみえる口腔粘膜部位から生検された小唾液腺で、熟練した病理医が診断し、リンパ球 focus score (正常にみえる粘液腺腺房に隣接して、50個以上のリンパ球集簇がみられる病巣の数) が腺組織 4mm<sup>2</sup>当たり1以上であること。
- V. 唾液腺障害：下記の診断検査の少なくとも1つで陽性の結果がえられ、唾液腺障害の他覚的所見がえられること。
1. 無刺激な状態での総唾液分泌量が15分間で1.5mL以下。
  2. 耳下腺造影撮影で、主導管には閉塞がなく、びまん性唾液腺導管拡張(点状、嚢胞状、あるいは破壊性の形状)がみられること。
  3. 唾液腺シンチグラフィで、トレーサー集積の遅延、濃度の低下、および(あるいは)排出の遅延がみられること。
- VI. 自己抗体：以下の血清自己抗体の存在
1. Ro(SS-A)抗原あるいはLa(SS-B)抗原に対する抗体、あるいはその両者

### 分類のための改訂規則

#### I. 一次性SS

関連疾患の合併がない患者では、以下の場合、一次性SSと定義されよう。

- a. 項目IV(病理組織所見)あるいは項目VI(血清抗体)が陽性であるならば、6項目中のいずれか4項目が満たされれば、一次性SSとされる。
- b. 他覚所見の4項目(即ち、項目III、IV、V、VI)の中、いずれかの3項目が満たされること。
- c. 分類ツリー法も他の有効な分類法である。しかし、臨床疫学的な調査のためにはより慎重に用いなければならない。

#### II. 二次性SS

関連疾患（例えば他の明らかな結合織疾患）の合併している患者で、項目Ⅰ、あるいはⅡが陽性に加えて、項目Ⅲ、Ⅳ、Ⅴの中のいずれかの2項目が満たされれば二次性SSといえよう。

### Ⅲ. 除外基準

頭頸部の放射線治療の既往

C型肝炎

後天性免疫不全症（AIDS）

先行しているリンパ腫

サルコイドーシス

移植片対宿主病

抗コリン薬の使用（その薬剤の半減期の4倍の時間以内に服用した場合）

	n	%
厚生省改訂診断基準による診断確定者	9例/9例	100%
陽性項目 1		
A	7例/7例	100%
B	0例/7例	0%
2		
A	2例/7例	28.6%
B	2例/7例	28.6%
3		
A	3例/7例	42.9%
B	0例/7例	0%
4		
A	7例/7例	100%
B	6例/7例	85.7%

表3: 1999年厚生省改訂診断基準における陽性率

	n	%
アメリカ・ヨーロッパ基準による診断確定者	4/7例	57.1%
陽性項目 I		
1	4/7例 (2/4)	57.1% (28.6% (50%))
2	(4/4)	100%
3	2/7例 (2/4)	28.6% (50%)
II		
1	2/7例 (2/4)	28.6% (50%)
2	1/7例 (1/4)	14.3% (25%)
3	1/7例 (1/4)	14.3% (25%)
III		
1	6/7例 (3/4)	85.7% (42.9% (75%))
2	(4/4)	100%
IV	6/7例 (4/4)	85.7% (100%)
V		
1	4/7例 (1/4)	57.1% (14.3% (25%))
2	(3/4)	75%
3	1/7例 (1/4)	14.3% (25%)
VI	7/7例 (4/4)	100% (100%)

カッコ内は診断確定者における数値

表4: アメリカ・ヨーロッパ分類基準における陽性率

	(n)	%
発熱	1	11.1
倦怠感	6	66.7
皮疹	4	44.4
関節痛	4	44.4
関節炎	1	11.1
耳下腺腫脹	3	33.3
リンパ節腫脹	0	0
その他		
頭痛	2	22.2
腹痛	1	11.1
嘔気	1	11.1
乾燥症状	4	44.4

表5: 臨床症状

	一 次 性	二 次 性
症例数	9例	
治療例	6例	3例
治療内容	4例	3例
非ステロイド系抗炎症薬	1例/4例	0例/3例
ステロイド薬	3例/4例	2例/3例
メチルプレドニゾンパルス療法	2例/4例	2例/3例
免疫抑制薬	2例/4例	3例/3例
ミソリビン	2例/4例	1例/3例
アザチオプリン	0例/4例	1例/3例
メトトレキサート	1例/4例	1例/3例
ミコフェノール酸	1例/4例	1例/3例
モフェテル		

表6: 治療内容

