

RMD
OpenRheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

ORIGINAL ARTICLE

Novel heterozygous C243Y A20/ TNFAIP3 gene mutation is responsible for chronic inflammation in autosomal- dominant Behçet's disease

Tomonari Shigemura,¹ Naoe Kaneko,² Norimoto Kobayashi,¹ Keiko Kobayashi,³
Yusuke Takeuchi,¹ Naoko Nakano,² Junya Masumoto,² Kazunaga Agematsu³

To cite: Shigemura T, Kaneko N, Kobayashi N, *et al.* Novel heterozygous C243Y A20/TNFAIP3 gene mutation is responsible for chronic inflammation in autosomal-dominant Behçet's disease. *RMD Open* 2016;2:e000223. doi:10.1136/rmdopen-2015-000223

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000223>).

Received 8 December 2015
Revised 2 March 2016
Accepted 12 April 2016



CrossMark

¹Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

²Department of Pathology, Ehime University Proteo-Science Center and Graduate School of Medicine, Ehime, Japan

³Department of Infection and Host Defense, Graduate School of Medicine, Shinshu University, Matsumoto, Japan

Correspondence to
Dr Kazunaga Agematsu;
nagematsu@nifty.com

ABSTRACT

Objective: Although Behçet's disease (BD) is a chronic inflammatory disorder of uncertain aetiology, the existence of familial BD with autosomal-dominant traits suggests that a responsibility gene (or genes) exists. We investigated a Japanese family with a history of BD to search for pathogenic mutations underlying the biological mechanisms of BD.

Methods: 6 patients over 4 generations who had suffered from frequent oral ulcers, genital ulcers and erythema nodosum-like lesions in the skin were assessed. Whole-exome sequencing was performed on genomic DNA, and cytokine production was determined from stimulated mononuclear cells. Inflammatory cytokine secretion and Nod2-mediated NF-κB activation were analysed using the transfected cells.

Results: By whole-exome sequencing, we identified a common heterozygous missense mutation in *A20/TNFAIP3*, a gene known to regulate NF-κB signalling, for which all affected family members carried a heterozygous C243Y mutation in the ovarian tumour domain. Mononuclear cells obtained from the proband and his mother produced large amounts of interleukin 1β, IL-6 and tumour necrosis factor α (TNF-α) on stimulation as compared with those from normal controls. Although inflammatory cytokine secretion was suppressed by wild-type transfected cells, it was suppressed to a much lesser extent by mutated C243Y *A20/TNFAIP3*-transfected cells. In addition, impaired suppression of Nod2-mediated NF-κB activation by C243Y *A20/TNFAIP3* was observed.

Conclusions: A C243Y mutation in *A20/TNFAIP3* was likely responsible for increased production of human inflammatory cytokines by reduced suppression of NF-κB activation, and may have accounted for the autosomal-dominant Mendelian mode of BD transmission in this family.

INTRODUCTION

Behçet's disease (BD) is a chronic inflammatory disorder of unknown aetiology,

Key messages

- Behçet's disease is a chronic inflammatory disorder of uncertain aetiology. Familial Behçet's disease inherited in an autosomal-dominant manner does exist, but the pathogenesis remains unknown.
- *A20/TNFAIP3* gene mutation reinforces inflammation in humans and causes autosomal-dominant Behçet's disease.
- Since *A20/TNFAIP3* regulates NF-κB signalling, we can explain the curative effect of glucocorticoids, which are potent inhibitors of NF-κB activation.

characterised by recurrent oral aphthous ulcers, genital ulcers, uveitis and erythema nodosum (EN)-like lesions on the skin.¹ Involvement of the gastrointestinal tract and central nervous system as a subtype can be life-threatening.¹ Earlier generational studies have proposed that some families inherit BD in an autosomal-dominant or recessive manner.²⁻⁴

Also referred to as tumour necrosis factor α-induced protein (TNFAIP) 3, A20 was first identified in endothelial cells as a primary response gene induced on tumour necrosis factor (TNF) stimulation.⁵⁻⁶ A20 was shown to be a ubiquitin-editing enzyme containing aminoterminal deubiquitinating activity mediated by its ovarian tumour (OTU) domain,⁷ which controlled NF-κB signalling by deubiquitinating receptor-interacting protein (RIP) 1, RIP2 and TNF receptor-associated factor (TRAF) 6.⁸⁻⁹ Multiple genetic studies have identified *A20/TNFAIP3* as a susceptibility locus in inflammatory disorders,¹⁰ including rheumatoid arthritis,¹¹ systemic lupus erythematosis, inflammatory bowel disease (IBD) and BD,¹²⁻¹³ in addition to multiple B cell lymphoma.¹⁴ A significantly increased prevalence of

TNFAIP3 polymorphisms has been reported in Chinese patients with BD.¹² However, the polymorphisms are not caused by a non-synonymous mutation; they are located in the non-coding region, and do not have an increased prevalence in the European population.¹³ Furthermore, the NF- κ B inhibitor A20 is a ubiquitin-modifying enzyme that might be critical in regulating human inflammatory diseases by inhibiting interleukin 1 β synthesis,¹⁵ and reduced expression was associated with IBD and other kinds of spontaneous chronic inflammation in a murine system.¹⁶ Interestingly enough, myeloid-specific A20-deficiency in mice results in spontaneous development of a severe destructive rheumatoid arthritis,¹⁷ which crucially relies on the NLRP3 inflammasome-mediated caspase and IL-1 β secretion.¹⁸ Most recently, Zhou *et al*¹⁹ reported six unrelated families with early-onset systemic inflammation resembling BD, which is caused by high-penetrance heterozygous mutation in *A20/TNFAIP3*.

In the present study, we employed whole-exome sequencing, analysis of inflammatory cytokine production in mononuclear cells and transfected cells, and luciferase reporter assays, to search for pathogenic mutations in a family with apparently autosomal-dominantly transmitted BD.

PATIENTS AND METHODS

Patients and family history

The proband (patient 1) was a 17-year-old Japanese boy who was referred to our hospital with a 5-month history of recurrent painful oral ulcers accompanied by fever, in November 2014. Oral ulcer with fever occurred once every 1–2 weeks, each time lasting for 1–2 weeks. The patient had suffered from frequent oral ulcers from the age of 9 years. He also had a 1-month history of unknown fever when 13 years of age and nephrotic syndrome 2 years later. Since the nephrotic syndrome had relapsed five times after discontinuation of steroid treatment, he was being treated with cyclosporine (175 mg/day) and mizoribine (250 mg/day) as maintenance therapy. Physical examination revealed painful oral ulcers, EN-like lesions on lower extremities, pseudofolliculitis on the trunk and a large painful ulcerative lesion in the perianal area. Laboratory examination revealed white cell counts 9470/ μ L, neutrophil rate 90.7%, haemoglobin 13.3 g/dL and C reactive protein 0.27 mg/dL (normal <0.1 mg/dL). Serum concentrations of IgG, IgA, IgM and IgD were 1623 mg/dL, 574 mg/dL, 104 mg/dL and 1.3 mg/dL, respectively. Although tests for autoantibodies and HLA-B51 were negative, a skin pathology examination was positive. A clinical diagnosis of BD was made based on the International Study Group Criteria for BD (criteria for the diagnosis of BD).²⁰ The oral ulcers were refractory to colchicine (1.5 mg/day), but responded promptly to the addition of low doses of prednisolone (15 mg/day).

Including this patient, six patients with BD have existed over four generations in the proband's family

(figure 1). Patient 2, the 43-year-old mother of the proband, had also suffered from recurrent oral ulcers from the age of 8 years. She had been diagnosed as having BD due to recurrent oral and genital ulcers, EN-like lesions and pseudofolliculitis when she was 20 years of age. Colchicine treatment was unsuccessful. At 28 years of age, entero-BD was diagnosed based on gastrointestinal symptoms and endoscopic findings of intestinal ulcers, and responded to prednisolone (45 mg/day) and was thereafter controlled by low-dose steroids. Patient 3, the 71-year-old grandmother of the proband, had suffered from recurrent oral ulcers from the age of 8 years. Oral and genital ulcers, EN-like lesions and pseudofolliculitis with fever manifested frequently, but were resolved by low-dose glucocorticoids. Patient 4, a 42-year-old maternal aunt of the proband, had experienced oral ulcer from the age of 10 years. She had been diagnosed as having BD based on recurrent oral and genital ulcers, EN-like lesions and pseudofolliculitis, which responded poorly to a single dose of colchicine. Patient 5, an 18-year-old maternal female cousin of the proband, had experienced recurrent episodes of self-resolving oral and genital ulcers, EN-like lesions and pseudofolliculitis, since the age of 12 years. Patient 6, the proband's maternal great-grandmother, had died at 88 years of age. She had also suffered from recurrent oral and genital ulcers, and indurated erythema accompanied by fever, from elementary school age, in spite of colchicine treatment. A history of genital ulcers could not be ascertained. None of the patients had exhibited ocular lesions of BD.

Apart from IL-1 β and TNF- α (both <10 pg/mL), serum inflammatory cytokine levels were increased in the proband at presentation (IL-6: 134.1 pg/mL, IL-8: 83.1 pg/mL, IL-10: 12.1 pg/mL, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): 184.8 pg/mL and interferon γ : 22.2 pg/mL), but became persistently normal following the administration of glucocorticoids.

Whole-exome sequencing

Whole-exome sequencing was conducted on genomic DNA extracted from mononuclear cells from the proband (patient 1) and his mother (patient 2) (Takara Bio Inc, Mie, Japan). We prepared DNA libraries from 2.0 μ g of genomic DNA, using a Paired-End DNA Sample Preparation Kit (Illumina, San Diego, California, USA). DNA was fragmented using Covaris technology, and libraries were prepared. We performed target enrichment, using a SureSelect Human All Exon V5 Kit (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA). Captured DNA libraries were amplified using supplied paired-end PCR primers. Sequencing was performed with an Illumina HiSeq 2500. We mapped the provided read sequences using BWA-MEN (0.7.10-r789). Alignment with the Genome Reference Consortium human reference 37 was performed with GeneData Expressionist software.

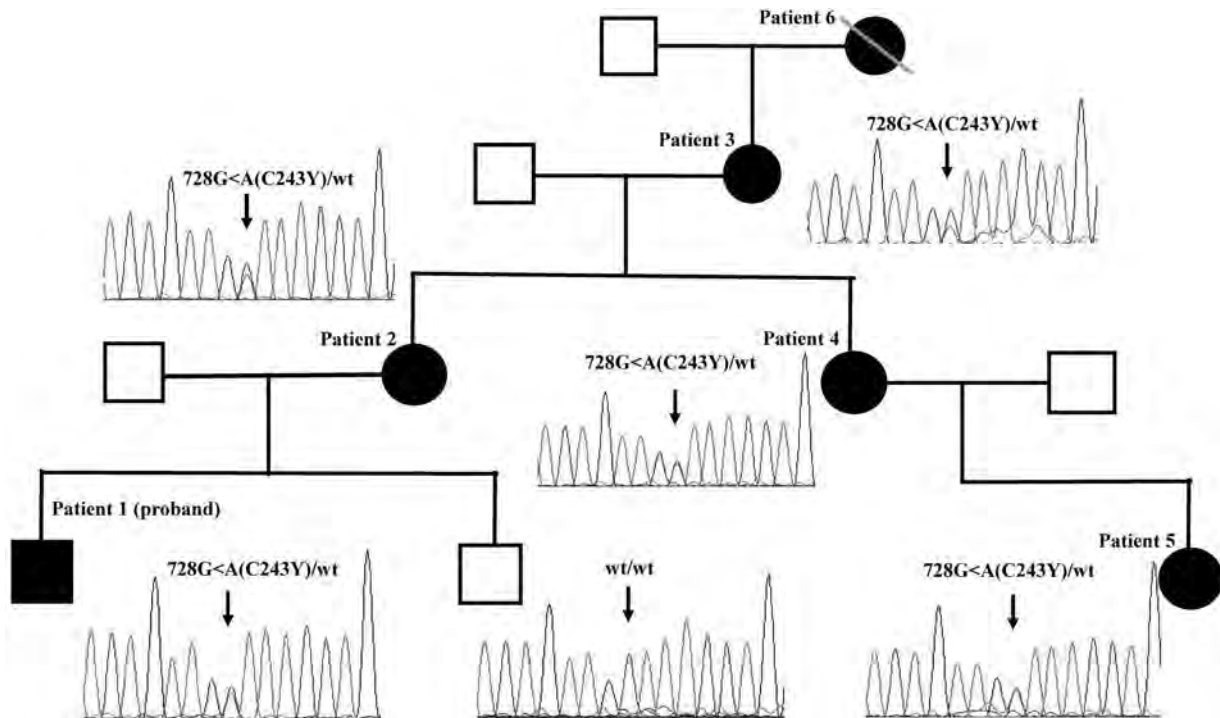


Figure 1 Family tree and *A20/TNFAIP3* mutations. Sequence analysis of the *A20/TNFAIP3* gene among the proband and family members revealed a heterozygous mutation of C243Y in exon 5, which was absent in the healthy younger brother. Sequence analysis was not possible on patient 6. Sequence analysis results are shown using reverse primer.

Mutation analysis

Heparinised blood from all affected members, apart from patient 6, as well as from the proband's healthy younger brother, was collected for genetic analysis, after obtaining informed consent. DNA was extracted from the samples, using standard methods. Direct sequencing of the *A20/TNFAIP3* gene was performed using primers, as reported previously.²¹

Cytokine assay by mononuclear cells

Purified mononuclear cells were incubated in 96-well culture plates ($0.5\text{--}1 \times 10^5$ cells/well) with medium alone, indicated concentrations of LPS (Sigma-Aldrich, St Louis, Missouri, USA), 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of poly (I:C) (InvivoGen, San Diego, California, USA), 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of CpG complementary DNA (cDNA), or 10 ng/mL of N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (muramyl dipeptide (MDP); Sigma-Aldrich) cultured for 18–48 h. The CpG oligodeoxynucleotide 2006 was purchased from Sigma-Aldrich. Supernatants were analysed for cytokine production, using cytometric bead array (CBA) Kits (BD Biosciences, San Diego, California, USA). Serum cytokine concentrations were additionally assayed by CBA Flex Set (BD Biosciences).

Measurement of cytokine secretion from THP-1 cells

Expression plasmids encoding C243Y or wild-type (WT) A20 were constructed, as reported previously.²² Monocytic leukaemia THP-1 cells were cultured in RPMI 1640 (Life Technologies, Carlsbad, California, USA),

10% heat inactivated fetal bovine serum (FBS), penicillin and streptomycin. An Amaxa Nucleofector (Amaxa, Cologne, Germany) was used to transfect 1×10^6 cells with 1 μg of pcDNA3, pcDNA3-A20, or pcDNA3.1-C243Y A20 together with 100 ng of pGL4.74[*hRluc*/TK] (Promega, Madison, Wisconsin, USA), as described by the manufacturer's protocol. In some experiments, 1 and 100 ng/mL LPS (Sigma-Aldrich) were employed to treat the THP-1 cells. Eight hours after medium replacement, the concentrations of IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α in culture supernatants were measured by ELISA (BD Biosciences). Final concentrations were calculated by normalisation with the activity of the Renilla cotransfected reporter vector (pGL4.74[*hRluc*/TK]).

NF- κ B assay

Human embryonic kidney (HEK) 293T cells were maintained in DMEM (Gibco) with 10% heat inactivated FBS, penicillin and streptomycin. Transfection was carried out with transfection reagent (Roche, Mannheim, Germany). 1×10^5 HEK293T cells were cotransfected with expression plasmids in the presence of 0.03 or 0.3 μg of reporter plasmids (pcDNA3, pcDNA3-A20 or pcDNA3.1-C243Y A20), 33 ng of pcDNA3-Nod2-Flag and 33 ng of pcDNA3-RICK-myc together with 8.3 ng NF- κ B-dependent pBxVI-luc reporter and 8.3 ng of pGL4.74[*hRluc*/TK]. NF- κ B luciferase reporter activity was measured 24 h post-transfection and values were normalised to those of firefly luciferase to Renilla luciferase activity.

Detection of NLRP3 transcripts

Total RNA was extracted from 2×10^6 mononuclear cells obtained from patient 1, normal individuals and THP-1 cells transfected expression plasmids encoding C243Y or WT A20 with or without 1 ng/ml of lipopolysaccharide (LPS) stimulation, with a TRIzol rapid RNA purification kit (Life Technologies, Grand Island, New York, USA). First-strand cDNA copies were synthesised using SuperScript II Reverse Transcriptase (Invitrogen, Carlsbad, California, USA) with oligo (dT) (Invitrogen, San Diego, California, USA) as the primer in a total volume of 20 μ L. The following oligonucleotide primers were used: for β 2-microglobulin (β 2-MG), 5'-ACCCCC ACTGAAAAGA-3' and 5'-CTCCTAGAGCTACCTGT GGAGCA-3', and for NLRP3, 5'-GCCACGCTAATGAT CGAC-3' and 5'-TGCACAGGCTCAGAATGCTC-3' sense and antisense, respectively. A quantity of 2 μ L cDNA was amplified using each primer and Taq DNA polymerase by 35 cycles of the following steps: denaturation (94°C, 30 s), annealing (57°C, 30 s) and elongation (72°C, 60 s). The final polymerisation step was extended for another 5 min. The amplified products were analysed on a 1.2% agarose gel and visualised by ultraviolet light illumination. The relative integrated optical density of the messenger RNA (mRNA) bands was estimated with image processing and analysis in Java.

RESULTS

Heterozygous C243Y mutation of *A20/TNFAIP3* in patients with autosomal-dominant BD

Whole-exome sequencing was performed on a Japanese boy (patient 1) born to non-consanguineous parents, and on his mother (patient 2) (figure 1). The analysed variants were then filtered. Given the family history, we sought for defects with autosomal-dominant inheritance. The first filter, therefore, selected mutations present in a common heterozygous state between patients 1 and 2 in non-synonymous coding, identifying an initial pool of 1311 variants. The second filter selected a frequency of mutated nucleic acid between 0.4 and 0.6. Since we considered that the gene variants had an extremely high penetration rate, we assumed that the frequency of normal individuals carrying the pathogenic mutation was extremely low levels. Thus, we then focused on variants with <0.1% frequency in the Japanese allele frequency data (HGVD Release V.1.42: <http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) and East Asia allele frequency data (ExAC release V.0.3: ftp://ftp.broadinstitute.org/pub/ExAC_release0.3/ExAC.r0.3.sites.vcf.gz). This resulted in a final set of 43 variants of 32 different genes. *TNFAIP3*, CASP8-associated protein (*CASP8AP2*) and Wnt inhibitory factor 1 precursor (*WIF1*) were the only genes from this set known to be related to inflammation. We focused on the mutation of *TNFAIP3*, also known as *A20*, on chromosome 6, because *A20/TNFAIP3* gene analysis data in multiple genetic studies, functional analyses and the results of

knockout mice, have been extremely similar to those in BD pathogenesis.^{16 18 21–23} Sequence analysis of the coding and non-coding exons of *A20/TNFAIP3* revealed the presence of a heterozygous C243Y mutation (728 G>A) in exon 5 in addition to three nucleotide deletions in an intron of upper exon 3 in the proband. The deletion was not found in the mother (patient 2), suggesting that they were paternally derived (not investigated). Meanwhile, the heterozygous C243Y mutation was present in all familial patients with BD examined, but absent in the healthy sibling and 64 unrelated normal controls of the same Japanese ethnicity. The identified C243Y mutation has been documented in neither the 1000 Genomes project data set (<http://www.1000genomes.org>) nor in the Exome Variant Server data base (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>). Thus, the (chr6_138197226_G>A, C243Y) mutation of *TNFAIP3* was suspected to be the gene responsible for autosomal-dominant BD.

Hyperproduction of inflammatory cytokines

Duong *et al*¹⁵ reported that bone marrow-derived macrophages from *tnfaip3*^{-/-} mice secreted IL-1 β in response to toll-like receptor (TLR) ligands, LPS, or poly (I:C), but those from WT mice exposed to TLR ligands alone did not do so. Similarly to those from the *tnfaip3*^{-/-} mice, the mononuclear cells obtained from patient 1 produced large amounts of IL-1 β , IL-6 and TNF- α on LPS at various concentrations as compared with normal controls, although little difference was seen for IL-8 (figure 2A). Spontaneous production of these inflammatory cytokines was not observed with medium alone (figure 2A). Mononuclear cells obtained from patient 2 also produced remarkable amounts of IL-1 β , IL-6 and TNF- α with LPS, MDP, or poly (I:C), but not with CpG DNA or TNF- α (data not shown), as compared with her son with neither BD symptoms nor *A20/TNFAIP3* mutation (figure 2B). No marked differences were noted for IL-8 (Figure 2B). Thus, hyperproduction of inflammatory cytokines was observed in the patients.

Inflammatory cytokine secretion from THP-1 cells was suppressed by WT A20 but suppressed to a lesser extent by mutated C243Y A20

To confirm that the mutated *A20/TNFAIP3* was responsible for the hyperproduction of inflammatory cytokines, we ectopically expressed the mutant and WT forms of *A20/TNFAIP3* in THP-1 cells that had been transfected with pcDNA3.1, pcDNA3.1-WT A20, or pcDNA3.1-C243Y A20, together with pGL4.74 [hRluc/TK]. Transfection efficiency was normalised using Renilla luciferase activity. In THP-1 cells transfected with pcDNA3.1-WT A20, IL-1 β secretion was significantly suppressed, IL-6 was suppressed in the presence of 100 ng/mL LPS and TNF- α was suppressed in the presence of 1 ng/mL LPS, but less so with regard to IL-8. Compared with the remarkable reduction in cytokine secretion from THP-1 cells by pcDNA 3.1-WT A20 transfection, IL-1 β , IL-6 and TNF- α

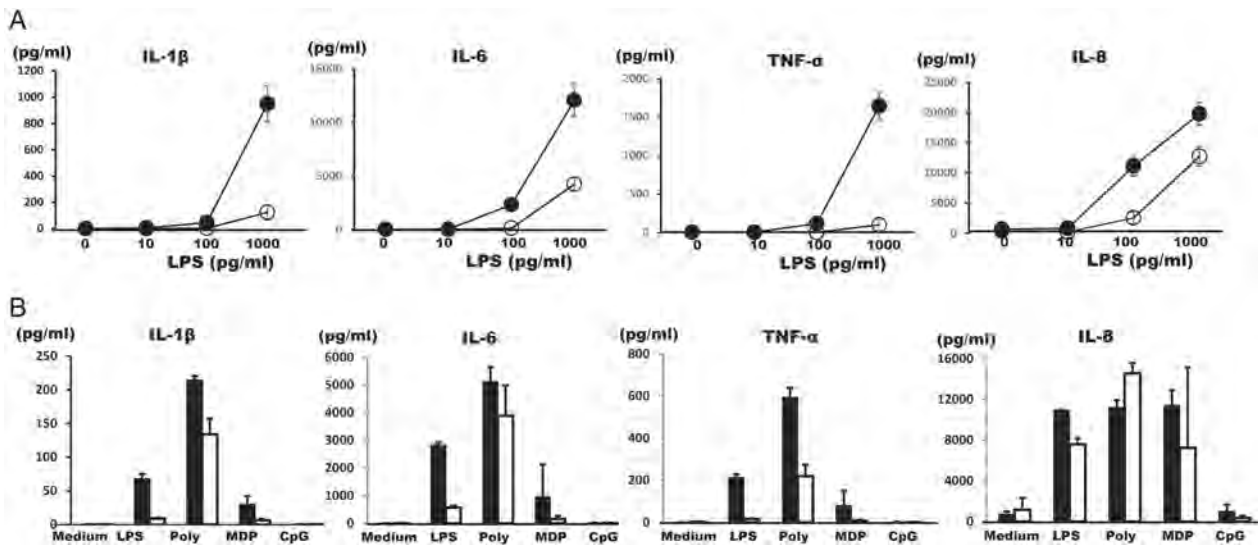


Figure 2 Cytokine synthesis from mononuclear cells. (A) Mononuclear cells obtained from patient 1 (●) and healthy control (○) were cultured with the indicated concentrations of LPS for 24 h, after which supernatant cytokine concentrations were measured using CBA kits. The results of triplicate experiments are shown as mean±SD. One representative result of three independent experiments is shown. (B) Production of IL-1β, IL-6, TNF-α and IL-8 by mononuclear cells obtained from patient 2 (■) and the healthy younger brother of the proband (□). Mononuclear cells were cultured with medium alone, LPS (100 pg/mL), poly (I:C) (25 μg/mL), MDP (10 ng/mL), or CpG DNA (1 μg/mL) for 24 h. Cytokine concentrations in culture supernatants were measured using CBA kits. The results of triplicate experiments were expressed as mean±SD. The data shown are representative of two independent experiments with different healthy controls, and one representative result is shown. CBA, cytometric bead array; IL-1β, interleukin 1β; LPS, lipopolysaccharide; MDP, muramyl dipeptide; TNF-α, tumour necrosis factor α.

secretions were markedly much less suppressed by pcDNA 3.1-C243Y A20 transfected THP-1 cells at specific concentrations of LPS (figure 3A). These data indicated that the restraint of inflammatory cytokine secretion by A20 carrying the C243Y mutation was attenuated in comparison with that by WT A20.

Diminished suppression of Nod2-mediated NF-κB activation by C243Y A20, and the effect on NLRP3 expression

A20 is a negative regulator of the inflammatory response,²⁴ and downregulates Nod signalling by deubiquitination of RIP2.⁸ To assess if mutated A20 affects Nod2-mediated NF-κB activation through RIP2, WT or C243Y A20 was coexpressed in HEK293T cells with pBxVI-luc, pGL4.74 [hRluc/TK], pcDNA3-Nod2-Flag and pcDNA3-RIP2-myc, and NF-κB luciferase reporter activity was measured and the values were normalised to those of firefly luciferase to Renilla luciferase activity. Notably, A20 completely abolishes NF-κB signalling via Nod2 with only a small amount (33 ng), while the suppression of NF-κB activation by C243Y A20 was approximately two-thirds that of intact A20 and, therefore, a small amount. Interestingly, transfection with a large amount of C243Y A20 (333 ng) completely attenuated NF-κB signalling (figure 3B). This finding indicates that the A20 variant possessing the C243Y mutation should be regarded as a variant that does not cause complete loss of function, but, rather, causes weak function.

Recent studies in mouse macrophages lacking A20 suggest that A20 negatively regulates NLRP3 inflammasome signalling by suppressing production of NLRP3,¹⁸ and most recently demonstrated the same results in human.¹⁹ We therefore investigated NLRP3 transcripts in patient or THP-1 cells transfected with the C243Y A20 mutant. NLRP3 transcripts were recognised in the patient's mononuclear cells and THP-1 cells without stimulation. On stimulation, the patient's mononuclear cells did not display a remarkable increased expression of NLRP3 mRNA, but THP-1 cells transfected with the C243Y A20 displayed increase of the transcript (figure 3C).

DISCUSSION

This study revealed that affected individuals—over four generations—of Japanese familial BD inherited in an autosomal-dominant manner carried a heterozygous C243Y mutation in the OTU domain of *A20/TNFAIP3*, which has been shown to regulate NF-κB signalling. Patient 1's mononuclear cells produced large amounts of inflammatory cytokines on stimulation, and the C243Y mutant of *A20/TNFAIP3* attenuated the suppression of inflammatory cytokine syntheses by reduced suppression of NF-κB activation.

Patients 1 and 2 exhibited a very good response to glucocorticoid treatment in comparison with other cases of BD without dominantly inherited traits, although this may have been reflective of their poor response to colchicine. The elevated serum inflammatory cytokines in

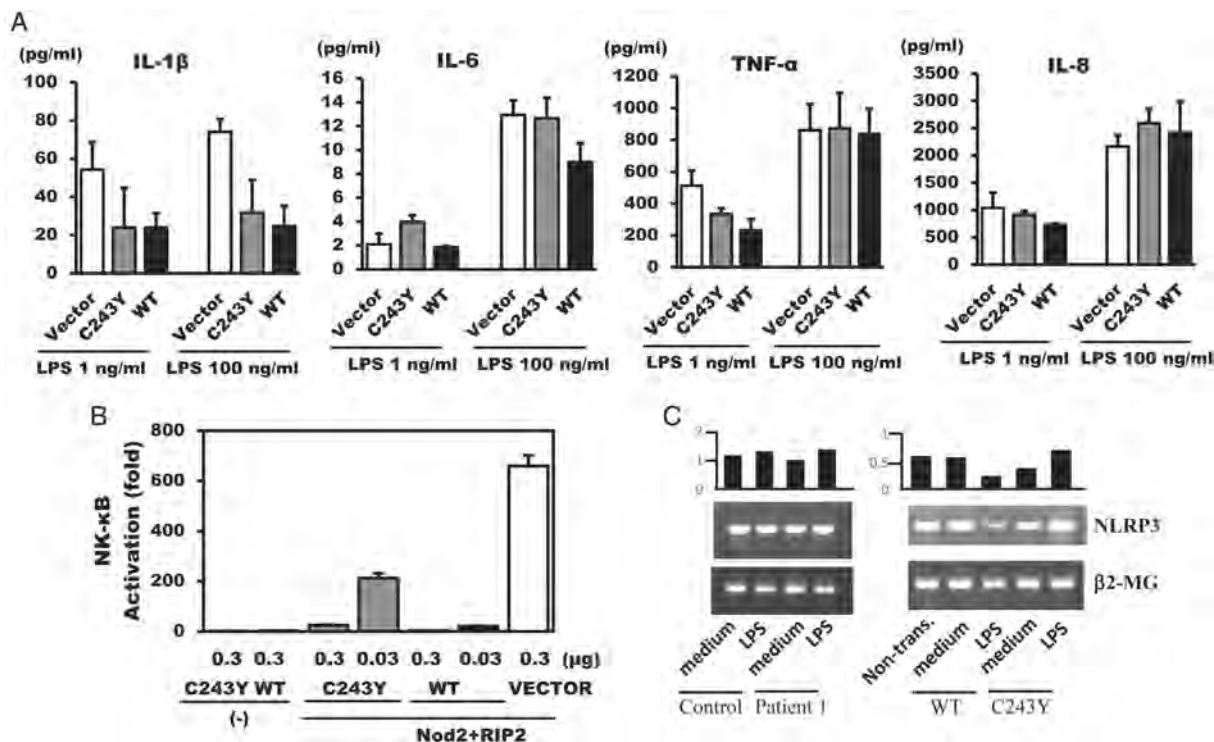


Figure 3 Inflammatory cytokine secretion from THP-1 cells, luciferase reporter assay of Nod2-mediated NF- κ B activation and NLRP3 expression. (A) THP-1 cells were transfected with vector control (\square), pcDNA3.1-C243Y A20 (\blacksquare), or pcDNA3.1-WT A20 (\blacksquare) expression plasmids together with pGL4.74 [hRluc/TK]. Eight hours after LPS stimulation, the concentrations of IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α in the culture supernatants were measured using ELISA. One representative result of two independent experiments is shown. (B) HEK293T cells were cotransfected with vector control (\square), pcDNA3.1-C243Y A20 (\blacksquare), or pcDNA3.1-WT A20 (\blacksquare) expression plasmids together with pcDNA3-Nod2-Flag, pcDNA3-RICK-Myc, NF- κ B-dependent pBxVI-luc reporter and pGL4.74[hRluc/TK]. NF- κ B luciferase reporter activity was measured 24 h post-transfection. One representative result of two independent experiments is shown. Transfection efficiency of THP-1 cells (A) or HEK293T (B) were normalised using Renilla luciferase activity generated by cotransfection of pGL4.74[hRluc/TK]. (C) Total RNA was extracted from patient 1, normal individuals and THP-1 cells transfected by C243Y or WT A20 with or without LPS stimulation, after 8 h incubation. The mRNA expression of NLRP3 was determined using RT-PCR analysis with β 2-MG as a control. The same results were obtained with 14 h incubation. The hold induction based on β 2-MG (NLRP3/ β 2-MG) is shown on each upper band. β 2-MG, β 2-microglobulin; HEK293T, human embryonic kidney 293T; IL-1 β , interleukin 1 β ; LPS, lipopolysaccharide; RIP2, receptor-interacting protein 2; TNF- α , tumour necrosis factor α ; WT, wild-type.

the proband at presentation became persistently normal soon after the administration of low-dose prednisolone. Since glucocorticoids are potent inhibitors of NF- κ B activation via induction of the κ B α inhibitory protein,²⁵ it appears that gene alteration in this autosomal-dominant form of BD is associated with a NF- κ B pathway. BD closely resembles Blau syndrome/early-onset sarcoidosis, which are Nod2 gene-associated chronic autoinflammatory diseases characterised by skin rash, arthritis and/or eye involvement, with non-caseating granulomata as their pathological hallmark.²⁶ The granulomatous formation present in BD and Blau syndrome may be associated with increased Nod1-mediated/Nod2-mediated NF- κ B signalling.^{23 27}

We focused on the *A20/TNFAIP3* gene in this autosomal-dominantly transmitted BD family, on the basis of whole-exome sequencing data, *A20/TNFAIP3* mutation analysis of the family members, functional analyses with transfectants and similarities with knockout mice

data.^{12 15 16} A20 is an ubiquitin-editing enzyme containing aminoterminal deubiquitinating activity mediated by its OTU domain that removes Lys63-linked ubiquitin chains from RIP1/RIP2.⁷ As the C243Y mutation was within the OTU domain, A20-mediated inhibition by removal of Lys63-linked polyubiquitin chains from TRAF6 or RIP1/RIP2 may have been causative in this family's BD. These observations were comparable to those of knockout mice with an A20 deficiency that displayed highly secretion of IL-1 β after stimulation with LPS or poly (I:C).¹⁵ Most recently, Zhou *et al*¹⁹ reported that heterozygous mutations of *A20/TNFAIP3* were involved in early-onset autoinflammatory disease. Similar to our report, the disease resembled BD manifestations and all dominant mutations were located in OTU domains (one case possessed de novo mutation in zinc finger domain) (figure 4). The families with BD-like manifestations, described by Zhou *et al*, were of European or Turkish origin. Our family's is the first

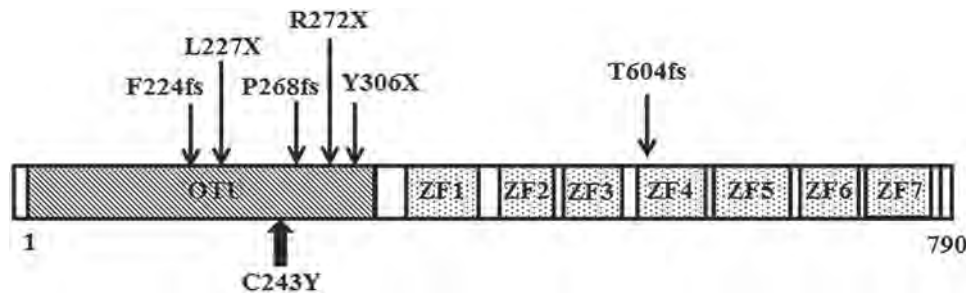


Figure 4 (A) Domain structure of A20. The N-terminal ovarian tumour (OTU) domain is essential for deubiquitinase activity and C-terminal zinc finger (ZF1-7) domains mediate E3 ubiquitin-ligase activity. The location of the present mutation is represented with a bold up arrow and recently published mutations are indicated with down arrows.

report of an *A20/TNFAIP3* gene mutation in BD-like symptoms in patients of Asian ancestry. They also clearly demonstrated increased NF- κ B activation, increased expression of proinflammatory cytokines and defective removal of Lys63-linked ubiquitin from TRAF6, NEMO and RIP1 in *A20/TNFAIP3* mutated cells. We also found attenuation of the suppression of RIP2-mediated NF- κ B signalling.

We observed elevated levels of inflammatory cytokine synthesis in stimulated cells expressing A20 C243Y as compared with WT (figure 3A). In this experiment, it is important to assess the amount of exogenous A20 provided compared with that of endogenous A20, which presents normally in THP-1 cells. In our transfection system, transfection efficiency was normalised using Renilla luciferase activity. Therefore, we think that the exogenous amount of WT A20 and C243Y A20 is equal after transfection. We guess that the limited difference seen in figure 3A probably arises by the effect of additional WT A20. Since the polyubiquitination of RIP2 was essential for Nod1-mediated/Nod2-mediated NF- κ B activation,⁸ we assessed the ability of mutant A20 C243Y proteins to suppress NF- κ B, and found that the variant influenced Nod2-induced NF- κ B activation. Considering the results of the luciferase reporter assay, it was interesting that A20 C243Y did not suppress Nod2-induced NF- κ B activation completely, as did the WT, but, rather, acted in an apparently dose-dependent manner, indicating that this variant did not cause a complete loss of suppressive function. In contrast to Zhou *et al*'s¹⁹ reported *A20/TNFAIP3* mutations (nonsense or frameshift), C243Y might cause weaker loss-of-function. Myeloid-specific A20-deficient mice results show spontaneous development of severe destructive rheumatoid arthritis,¹⁷ which crucially relies on NLRP3 inflammasome-mediated caspase and IL-1 β secretion.¹⁸ In our experiment, we could not confirm the enhanced NLRP3 mRNA, but could confirm elevated NLRP3 mRNA levels in C243Y A20 THP-1 cells on stimulation (figure 3C), in patient 1. The discrepancy in NLRP3 inflammasome activity in patients may depend on the individual variation. Given that NF- κ B signalling cascades are strictly controlled by several proteins with ubiquitination, and that A20 modulates these processes, the

slightly diminished impairment in suppressive function by C243Y may be responsible for persistent inflammation, and could lead to the development of BD.

In conclusion, genetic and functional analysis of familial BD disclosed that a heterozygous C243Y mutation in the OTU domain of *A20/TNFAIP3* was responsible for the autosomal-dominant inheritance of BD in this Japanese family. The possibility to develop dominantly inherited BD by mutated *A20/TNFAIP3*, which controls NF- κ B, supports the view that, at least, dominantly inherited BD can be regarded as an autoinflammatory syndrome.²⁸ The accumulation of more family sets of BD cases and further molecular biological analysis of participation of polyubiquitination may shed light on the pathogenesis of autosomal-dominant BD and provide new clues on the mutation responsible for general BD.

Acknowledgements The authors thank K Futagami, and D Tsuchiya for their help with gene analysis. They also thank Dr K Aya (Takara Bio Inc) for the support in whole-exome sequencing.

Contributors TS performed analyses of the whole-exome sequencing and of the patients. JM and KA conceived and designed the experiments, analysed the data and prepared the manuscript. Plasmid construction was prepared by Norimoto Kobayashi, cytokine assay by KK and analysis using mutated A20 was performed by Naoe Kaneko and NN. YT performed RT-PCR.

Funding This work was supported by a Health Labour Sciences Research Grant entitled 'Translational research toward the clarification of autoinflammatory mechanisms by familial Mediterranean fever (FMF) inflammasomes based on the Mediterranean fever (*MEFV*) gene analysis (15ek0109033h0002)'.

Competing interests None declared.

Patient consent Obtained.

Ethics approval The *MEFV* and related gene analyses as well as cytokine assay were approved by the institutional review board of Shinshu University (authorisation number 447 and 476).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement No additional data are available.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

REFERENCES

- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, *et al.* Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284–91.
- Berman L, Trappier B, Jenkins T. Behçet's syndrome: a family study and the elucidation of a genetic role. *Ann Rheum Dis* 1979;38:118–21.
- Molinari N, Koné Paut I, Manna R, *et al.* Identification of an autosomal recessive mode of inheritance in paediatric Behçet's families by segregation analysis. *Am J Med Genet A* 2003;122A:115–18.
- Bird Stewart JA. Genetic analysis of families of patients with Behçet's syndrome: data incompatible with autosomal recessive inheritance. *Ann Rheum Dis* 1986;45:265–8.
- Dixit VM, Green S, Sarma V, *et al.* Tumor necrosis factor- α induction of novel gene products in human endothelial cells including a macrophage-specific chemotaxin. *J Biol Chem* 1990;265:2973–8.
- Opipari AW Jr, Boguski MS, Dixit VM. The A20 cDNA induced by tumor necrosis factor α encodes a novel type of zinc finger protein. *J Biol Chem* 1990;265:14705–8.
- Wertz IE, O'Rourke KM, Zhou H, *et al.* De-ubiquitination and ubiquitin ligase domains of A20 downregulate NF- κ B signalling. *Nature* 2004;430:694–9.
- Hasegawa M, Fujimoto Y, Lucas PC, *et al.* A critical role of RICK/RIP2 polyubiquitination in Nod-induced NF- κ B activation. *EMBO J* 2008;27:373–83.
- Catrysse L, Vereecke L, Beyaert R, *et al.* A20 in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol* 2014;35:22–31.
- Ma A, Malynn BA. A20: linking a complex regulator of ubiquitylation to immunity and human disease. *Nat Rev Immunol* 2012;12:774–85.
- Shimane K, Kochi Y, Horita T, *et al.* The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 2010;62:574–9.
- Li H, Liu Q, Hou S, *et al.* TNFAIP3 gene polymorphisms confer risk for Behçet's disease in a Chinese Han population. *Hum Genet* 2013;132:293–300.
- Ortiz-Fernandez L, Garcia-Lozano JR, Montes-Cano MA, *et al.* Lack of association of TNFAIP3 and JAK1 with Behçet's disease in the European population. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(Suppl 94):S36–9.
- Novak U, Rinaldi A, Kwee I, *et al.* The NF- κ B negative regulator TNFAIP3 (A20) is inactivated by somatic mutations and genomic deletions in marginal zone lymphomas. *Blood* 2009;113:4918–21.
- Duong BH, Onizawa M, Oses-Prieto JA, *et al.* A20 restricts ubiquitination of pro-interleukin-1 β protein complexes and suppresses NLRP3 inflammasome activity. *Immunity* 2015;42:55–67.
- Hammer GE, Turer EE, Taylor KE, *et al.* Expression of A20 by dendritic cells preserves immune homeostasis and prevents colitis and spondyloarthritis. *Nat Immunol* 2011;12:1184–93.
- Matmati M, Jacques P, Maelfait J, *et al.* A20 (TNFAIP3) deficiency in myeloid cells triggers erosive polyarthritis resembling rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2011;43:908–12.
- Vande Walle L, Van Opdenbosch N, Jacques P, *et al.* Negative regulation of the NLRP3 inflammasome by A20 protects against arthritis. *Nature* 2014;512:69–73.
- Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, *et al.* Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet* 2016;48:67–73.
- [No authors listed]. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078–80.
- Troppan K, Hofer S, Wenzl K, *et al.* Frequent down regulation of the tumor suppressor gene a20 in multiple myeloma. *PLoS ONE* 2015;10:e0123922.
- Sugiyama R, Agematsu K, Migita K, *et al.* Defect of suppression of inflammasome-independent interleukin-8 secretion from SW982 synovial sarcoma cells by familial Mediterranean fever-derived pyrin mutations. *Mol Biol Rep* 2014;41:545–53.
- Janssen CE, Rose CD, De Hertogh G, *et al.* Morphologic and immunohistochemical characterization of granulomas in the nucleotide oligomerization domain 2-related disorders Blau syndrome and Crohn disease. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1076–84.
- Lee EG, Boone DL, Chai S, *et al.* Failure to regulate TNF-induced NF- κ B and cell death responses in A20-deficient mice. *Science* 2000;289:2350–4.
- Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, *et al.* Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- κ B activity through induction of I κ B synthesis. *Science* 1995;270:286–90.
- Aróstegui JI, Arnal C, Merino R, *et al.* NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort. *Arthritis Rheum* 2007;56:3805–13.
- Masumoto J, Yamazaki T, Ohta K, *et al.* Interleukin-1 β suppression in Blau syndrome: comment on the article by Martin *et al.* *Arthritis Rheum* 2009;60:2544–5.
- Gul A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:81–3.

ORIGINAL ARTICLE

A national survey on current use of mycophenolate mofetil for childhood-onset systemic lupus erythematosus in Japan

Ryoki Hara¹, Hiroataka Miyazawa¹, Kenichi Nishimura¹, Takahiro Momoi¹, Tomo Nozawa¹, Masako Kikuchi¹, Nodoka Sakurai¹, Toshitaka Kizawa¹, Sanae Shimamura², Shinsuke Yasuda², Keiju Hiromura³, Ken-ei Sada⁴, Yasushi Kawaguchi⁵, Naoto Tamura⁶, Syuji Takei⁷, Yoshinari Takasaki⁶, Tatsuya Atsumi², and Masaaki Mori¹

¹Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine, ²Division of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, ³Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, ⁵Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University, ⁶Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University Faculty of Medicine, and ⁷Department of Pediatrics, Kagoshima University Graduate School of Health Sciences

Abstract

Purpose. To conduct a national survey of systemic lupus erythematosus (SLE) patients treated with mycophenolate mofetil (MMF). Based on current information on the use of MMF, we aimed to evaluate its efficacy and safety for childhood-onset (c-) SLE.

Target. We evaluated 115 patients by questionnaire on MMF use for c-SLE in medical facilities specializing in pediatric rheumatic and renal diseases.

Results. Average age at SLE onset was 10.6 (range, 2–15) years; average age at the time of starting MMF was 12.3 (range, 2–15) years. Average dose per body surface area was 1,059.3 mg/m²/day. Corticosteroid dosing was 20.9 mg/day before treatment but 7.7 mg/day after treatment. Laboratory values before and after MMF treatment were as follows: C3 increased from 67.0 to 84.9 mg/dl ($p < 0.001$), C4 increased from 10.2 to 15.1 mg/dl ($p < 0.001$), and anti-DNA antibody decreased from 154.2 to 18.4 IU/ml ($p < 0.001$). 24 adverse events in 21 cases were reported, but MMF was not discontinued in any.

Conclusions. The amount of MMF for c-SLE in Japan is similar to the standard dose in other countries. Reduction of corticosteroid dose and improvement of laboratory values represent efficacy of MMF. The side effects recorded here indicated tolerability of the drug.

Keywords

Childhood-onset systemic lupus erythematosus, Effectiveness, Lupus nephritis, Mycophenolate mofetil, Tolerability

History

Received 26 February 2015

Accepted 24 July 2015

Background

According to a Japanese nationwide survey from the year 2000 conducted by Yokota et al., childhood-onset systemic lupus erythematosus (c-SLE) is a rare disease with a prevalence of 4.7 per 100,000 children. It is thought that lupus nephritis (LN) lesions affect prognosis. Since a higher frequency of LN is found in children than adults, controlling the symptoms of LN is especially important in managing pediatric SLE. Traditionally, corticosteroids (CS) are used for SLE treatment, but several problems are associated with their use in children, such as growth retardation. Additional common side effects include hyperglycemia, compromised immunity, and osteoporosis seen on high-dose long-term single-drug administration of CS. Currently, combining CS treatment with immunosuppressive drugs is an evolving strategy to minimize the amount of steroid necessary for good disease control. Cyclophosphamide (CY) is also utilized in Japan because of its proven efficacy, but a major side effect of this drug is the development of gonadal disorders related to the cumulative administered dose. Thus, safer treatment with greater efficacy is urgently required.

Mycophenolate mofetil (MMF) is an inhibitor of *de novo* purine biosynthesis and is used as an immunosuppressive drug after organ transplantation, because lymphocytes rely on such purine synthesis for their function. Recently, several reports have shown that MMF also possesses therapeutic efficacy in LN. For moderate-to-severe LN (class III and IV), the efficacy of MMF for inducing remission was reported to be similar to or greater than CY [1–8]. Infection resulting from immunosuppression is a known complication requiring special vigilance, but it has also been shown in several studies that the infectious complications resulting from MMF treatment are also comparable to or less than that with CY [2–4,7,8]. Finally, the efficacy and safety of MMF have been reported to be similar to or higher than that with azathioprine (AZA) [9]. Based on these data, it is recommended in the clinical practice guidelines for LN by the current Europe College of Rheumatology, the European League Against Rheumatism (EULAR) [10], and the American College of Rheumatology (ACR) [11] that MMF, even though it is not approved for this indication, should be a first-line treatment. Since the number of patients for whom off-label MMF has been used has increased gradually in Japan as outlined above, the time may have now come to license it for SLE. The national survey of SLE patients treated with MMF was performed mainly by the Japan College of Rheumatology (JCR). From the collected information, here we have analyzed changes in clinical laboratory values in childhood-onset cases over the disease course under

Correspondence to: Masaaki Mori, Yokohama City University School of Medicine Department of Pediatrics, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa, Japan. Tel: +81-(0)45-787-2800. Fax: +81-(0)45-787-0461. E-mail: masaaki.mori.mm@gmail.com

MMF therapy. In our study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of MMF in c-SLE.

Methods

The recorded use of MMF and its efficacy and safety were analyzed retrospectively using data from pediatric rheumatic disease and/or renal disease specialist clinics in Japan for patients with LN at onset or recurrence. We evaluated cases where MMF treatment had started before the patients reached 16 years of age.

For the purpose of acquiring data to support the licensing of MMF for c-SLE in Japan, nationwide medical facilities were surveyed concerning their use of the drug in August 2014 by the "Subcommittee on Surveillance of Mycophenolate use in Lupus Nephritis" of the Japan College of Rheumatology (Chairman: Prof. Tatsuya Atsumi, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Division of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology). For c-SLE patients, a request for research cooperation was sent to 12 facilities specialized in pediatric rheumatic and kidney disease treatment through accreditation from the Pediatric Rheumatology Association of Japan and the Japanese Society for Pediatric Nephrology in August 2014. A total of 147 cases were reported from these 12 facilities. Of these, 115 patients under 16 years of age had developed SLE in childhood and received MMF treatment for the onset or recurrence of LN.

The questions asked in the questionnaire were as follows: date of birth, gender, date of SLE onset, date of LN onset, histopathological diagnosis of LN before MMF administration and clinical history at MMF treatment initiation (onset or recurrent), height and weight, laboratory findings at the start of MMF administration, changes in the MMF dose, concomitant medications, MMF withdrawal or laboratory findings at the last observation time (blood biochemistry, urine, and anti-DNA antibody titer), date of onset of side effect(s), and MMF dose when the side effect occurred. We evaluated the statistical significance of changes of laboratory findings by paired Student's *t*-test, and the anti-DNA antibody titer after log transformation.

The protocol of this survey and research plan was approved by the Clinical Ethics Committee of Yokohama City University Hospital (approval number: B140601012). This study was performed also with the approval of the Ethical Committees in each of the medical facilities. The questionnaire was anonymous and unlinked to any documentation collected.

Results

Of the 147 cases submitted by the cooperating facilities, 115 were SLE patients who had started MMF treatment in childhood (defined as under 16 years of age). The cohort consisted of 23 boys and 92 girls, with an average age at SLE onset of 10.6 ± 3.4 (range, 2–15) years. Age at initiation of MMF treatment was 12.3 ± 2.7 (range, 2–15) years. The mean duration of MMF administration was 58.2 (range, 3–141) months.

Histopathology of LN (ISN/RPS classification)

Of the 115 cases, histological classification of renal status had been described in 112 prior to initiating MMF treatment, as follows: 6 class I, 25 class II, 22 class III, 48 class IV, 5 class V, 1 class III + V, and 5 class IV + V. Classification of the remaining three was unknown due to lack of response in the questionnaire (Table 1).

Dose

The total average MMF dose for maintenance therapy was $1,355.1 \pm 423.1$ mg/body/day (range, 500–2500 mg). However, there was a large degree of variability in the dose per unit weight

Table 1. Histological findings of the biopsy specimens before administration of MMF.

Class (ISN/RPS)	Cases
I	6
II	25
III	22
IV	48
V	5
III + V	1
IV + V	5
Not filled	3
Total	115

and body surface area because of the differences in age and sizes of the patients. The average dose per body surface area was $1,059.3 \pm 295.1$ mg/m²/day (range, 353.1–2192.7 mg), per body weight was 33.8 ± 11.4 mg/kg/day (range, 9.4–86.2 mg). Variation in total dose was still great even when corrected for age, body weight, and surface area (Figure 1).

Renal function and MMF dose

Uehara et al. had analyzed renal function in Japanese children aged between 2 and 18 years and established a formula for estimated glomerular filtration rate (eGFR) based on body length and the measured serum creatinine (Cr) level [12]. Here, we examined correlations of eGFR and MMF dose in 80 patients where data on body length and serum Cr level before drug administration were available. We found no correlations with body surface area or body weight (Figure 2). We identified 3 cases with eGFR decreased to under 60 mL/min/1.73 m², the reference value for chronic kidney disease (CKD). Further 12 cases with eGFR < 90 mL/min/1.73 m² required management for chronic renal failure. All these 15 patients had been given similar doses of MMF as the remaining 100. Most of the latter 15 cases experienced no adverse events over the observation period, except for one 12-year-old girl with hair loss, whose eGFR was 65.3 mL/min/1.73 m².

Concomitant medications in addition to CS

There were 35 patients where MMF was combined with CY and 11 with other immunosuppressive drugs including 2 receiving azathioprine (AZA), 7 tacrolimus, 2 cyclosporine, and 5 mizoribine (with some patients receiving more than one of these).

Efficacy

Almost all cases had undergone MMF therapy for at least 6 months but only one case had received MMF for 3 months, so we had excluded the case and had analyzed factors associating with efficacy in 114 patients. The CS dose was 20.9 ± 11.7 mg/day (prednisolone equivalent) at the time of starting MMF, but 7.7 ± 5.8 mg/day at the last observation time. Thus, MMF treatment was associated with a tapering of the CS dose. A significant improvement in laboratory values was observed over this period: C3 increased from 67.0 ± 28.7 to 84.9 ± 17.4 mg/dl ($p < 0.001$), C4 increased from 10.2 ± 7.7 to 15.1 ± 6.3 mg/dl ($p < 0.001$), and geometric mean anti-DNA antibody titer decreased from 48.6 to 12.7 ($p < 0.001$). Serum albumin (Alb) tended to increase from 3.8 ± 0.7 g to 4.9 ± 4.9 g/dl ($p = 0.052$). Regarding urinary findings, the number of cases was insufficient for evaluation (Figure 3).

Safety

24 adverse events of MMF were reported in 21 patients. Total person-years for MMF therapy of 115 cases are 563.0, so there

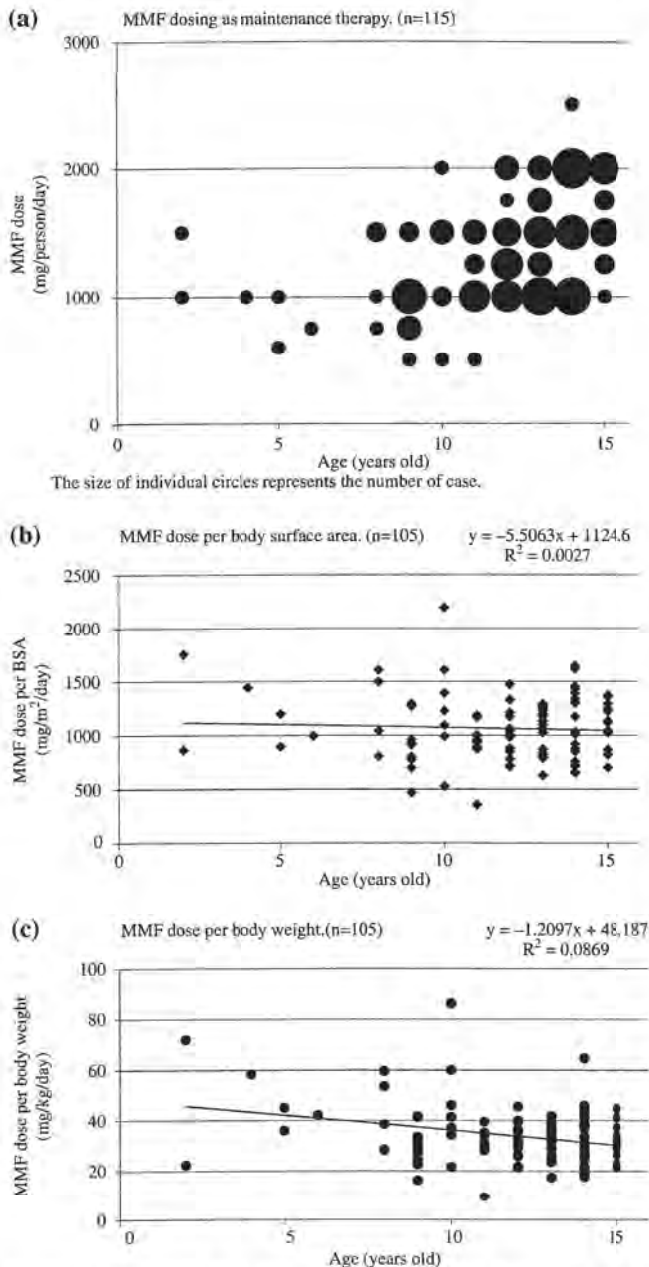


Figure 1. MMF total dose and per body indices. (a) shows total MMF dose classified by age of patients. Generally, there seemed to be some correlation between patient's age and MMF total dose. (b) presents a correlation between patient's age and MMF dose per body surface area. There were much differences of MMF dose per BSA in each age, so we did not seek any correlation between MMF dose per BSA and patient's age. (c) presents a correlation between patient's age and MMF dose per body weight. Because of much differences in each age, there also were no correlations between MMF dose per BW and patient's age. (b, c) suggest that MMF dose was determined by BSA or BW of patient, regardless of one's age.

were 4.3 events per 100 person-years. The most common side effect was herpes zoster, seen in 8 cases. MMF administration was restarted after a washout period in all these patients. Herpes zoster developed at different ages, and was not associated with any large differences in MMF dose relative to the average received by all the patients. The second most common side effect was the occurrence of gastrointestinal symptoms such as diarrhea, abdominal pain, and vomiting (7 cases). Gastrointestinal symptoms were treated with washout, symptomatic treatment, and herbal medicine.

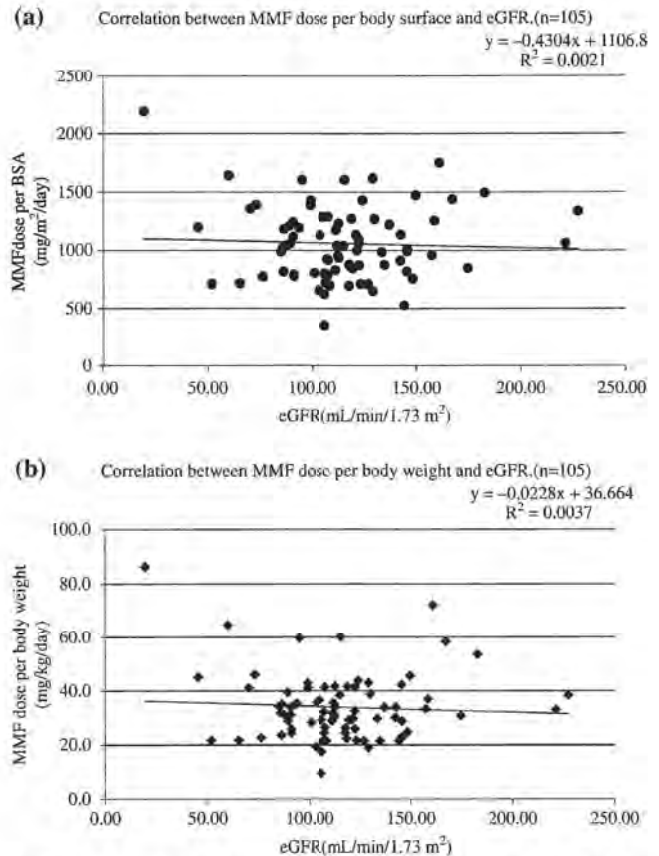


Figure 2. Correlations corrected MMF dose and renal function. (a) shows correlation between MMF dose per BSA and eGFR. There was no correlation between them. Average dose per BSA was almost equal to that for patient of renal transplantation in each age. (b) shows correlation between MMF dose per BW and eGFR. MMF dose per BW also did not correlate with eGFR. (a, b) present that physicians did not seem to count patient's renal function, but the result may rely on absence of patient with poor renal function.

Finally, other side effects such as decreased levels of IgG (3 cases) and leukopenia (2 cases) were also reported. The MMF dose was decreased as a result of side effects in only 6 patients, and was not discontinued in any (Table 2).

Discussion

c-SLE is a relatively common autoimmune disease in childhood, which can be life-threatening. It is well-known that c-SLE causes systemic organ damage, and especially LN is observed more frequently (in about 70% of cases) in childhood-onset disease than in adult-onset SLE [13]. Since it is generally accepted that LN is one of the complications significantly affecting prognosis, its management is important for improving the care of SLE patients. Relative to treatment with CS alone, the prognosis of SLE, especially renal prognosis, has been greatly improved by co-administration of CY, which also allowed a reduction in the CS dose [2,14]. This is important due to the growth-stunting effect of CS in childhood-onset cases. However, side effects of CY include gonadal failure, raising later problems such as amenorrhea and fertility decline. This is therefore a challenge for the long-term management of pediatric cases. Thus, there is an urgent need for treatments with reduced side effects but with efficacy similar to or better than the combination of CS and CY.

MMF is approved in Japan for use in preventing organ transplant rejection. Due to its lymphocyte inhibitory effect, use of MMF for LN treatment has been trialed and several reports since

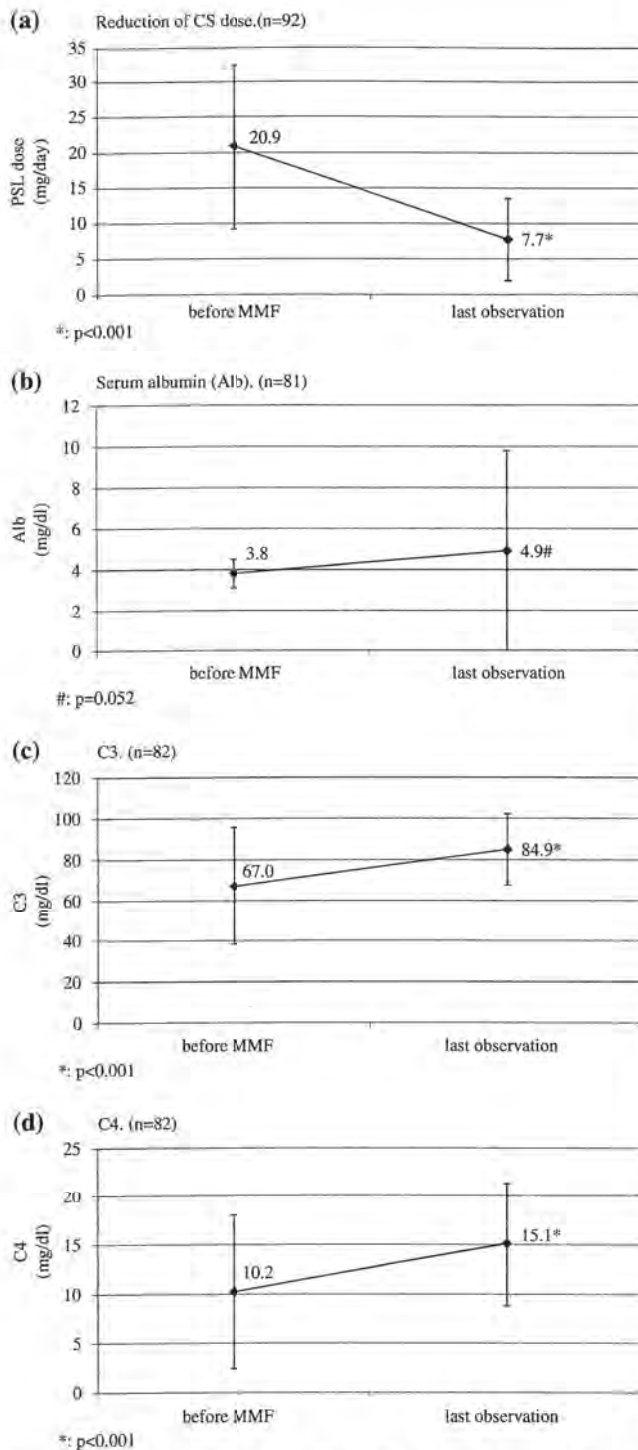


Figure 3. Changes of steroid dose and clinical values after MMF therapy. (a) presents reduction of CS dose. Significance of steroid reduction after MMF therapy shows effectiveness of MMF. (b) presents change in serum albumin. Alb concentration was not so low, but there seems to be tendency to improve after MMF therapy. (c, d) shows changes of serum complement level. Both C3 and C4 were elevated after MMF therapy, so that also suggests effectiveness of MMF therapy. (e) shows change of titer of anti-DNA antibody. Logarithm values of Ab titer were analyzed here. There also was a statistically significant improvement of anti-DNA Ab.

1998 suggest its efficacy. According to the results of studies comparing CY, AZA, and MMF, it was concluded that the efficacy of MMF was similar to that of the other drugs, but that its side effects were relatively mild [1–6,8,15,16]. Treatment with MMF was associated with lower relapse rates than AZA [9]. On the other

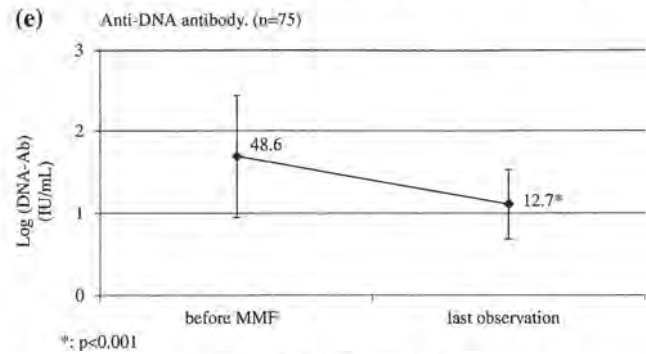


Figure 3. (Continued).

hand, gastrointestinal disorders and herpes zoster were observed as side effects of MMF, although the frequency of these side effects was similar to what is seen with the other drugs [2–4,7,8,15]. In addition, because CY causes gonadal failure, it was considered that the safety profile of MMF was sufficiently favorable in comparison with other immunosuppressive drugs. Based on these data, although MMF is still not approved for SLE, either MMF or intravenous CY (IVCY) was strongly recommended by EULAR/European Dialysis and Transplant Association (EDTA) in 2012 for the first-line treatment of class-III and class-IV (\pm V) LN and as maintenance therapy [10]. MMF administration is also positioned as a standard treatment for LN in the guidelines of the ACR [11]. According to the latter, the risk of kidney lesions in pediatric SLE patients is relatively high, but it was recognized that evidence for this is limited, and management needs to be based on an extrapolation from data obtained in adults.

Background of the survey on the current use of MMF in Japan

Due to the predicted increase of SLE/LN in Japan, a request for licensing MMF for this indication was submitted to the Ministry of Health, Labour and Welfare by the Japan College of Rheumatology (JCR) in 2011. After discussing this issue in the “Evaluation Committee on unapproved or off-label drugs with high medical needs,” this request was considered to have a high degree of medical utility. Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., accordingly received a request for drug development from the Ministry of Health, Labour and Welfare. The desire for approval was seen by the public as an industry-biased view, however. Therefore, as a result of this public knowledge-based evaluation by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), the JCR was requested to survey the current actual domestic use of MMF and to establish guidelines for optimal use and dosage. This investigation was mainly performed by the “Subcommittee on Surveillance of Mycophenolate use in Lupus Nephritis” (Chairman: Prof. Tatsuya Atsumi, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Department of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology) established by the JCR.

Subjects

According to the ACR guidelines and the EULAR/EDTA recommendations, patients eligible for MMF treatment were those with severe LN classified as class III/IV [10,11]. However, in the present survey, we found that in practice, relatively mild LN cases, such as class I/II, were also treated with MMF. We speculate that the reason why MMF was selected even in these mild cases was because of its ease of administration, lack of irreversible gonadal failure accompanying the alternative CY treatment, and because pediatric arthritis physicians and kidney specialists were focusing on long-term renal prognosis for the purpose of improving treatment. In the event that the efficacy and safety of MMF will be

Table 2. Reported adverse effects.

Case number	Gender	Adverse event	Age at presentation	MMF dose at presentation		Resolution	CS dose (mg/day)	Suspect drugs
				Total dose (mg/d)	Per BSA (mg/m ² /d)			
1	F	Herpes zoster	11	1250	1237	Restart with lower dose after washout (1000 mg/d)	10	MMF, PSL
2	F	Herpes zoster	10	1000	935	Restart with lower dose after washout (500 mg/d)	10	MMF, PSL
3	F	Herpes zoster	13	1000	892	Restart after washout	ND	PSL
4	F	Herpes zoster	15	1750	1115	Restart after washout	ND	CY, PSL
5	F	Herpes zoster	22	2000	1308	Restart after washout	ND	PSL
6	F	Herpes zoster	13	1750	1328	Restart after washout	ND	PSL, CY, AZA
7	F	Herpes zoster	11	1000	1091	Restart after washout	7.5	ND
8	M	Herpes zoster	14	1000	788	Restart after washout	ND	ND
9	F	Varicella	7	750	991	Restart after washout	9	MMF, PSL, CY
10	F	Diarrhea	13	1250	1096	Restart after washout	ND	ND
11	F	Diarrhea	15	2000	1451	Restart after washout	ND	ND
12	F	Diarrhea, abdominal pain	13	1000	1064	Restart after washout	7.5	MMF
13	F	Vomiting, abdominal pain	13	1250	–	Reduce dose (1000 mg/d)	ND	ND
14	F	Vomiting, abdominal pain	14	1500	1130	Chinese herb	30	MMF
		Decrease of IgG	14	1500	1130	Observation only	35	MMF, PSL, CyA
15	F	Abdominal pain	10	1000	926	Reduce dose (750 mg/d)	ND	ND
16	F	Abdominal discomfort	13	1500	1059	Add H-2 blocker	ND	MMF
17	F	Decrease of IgG	13	1250	870	Observation only	15	MMF
18	M	Decrease of IgG leukopenia	12	2000	1667	Reduce dose (1250 mg/d)	25	ND
			12	2000	1667	Reduce dose (1250 mg/d)	25	ND
19	F	Leukopenia	19	2000	1370	Reduce dose (1500 mg/d)	ND	ND
20	M	Decrease of platelet	5	500	746	Restart after washout	15	AZA
21	M	Hair loss	12	1000	718	Observation only	40	MMF
		Compromised	13	1000	718	Observation only	20	ND

MMF mycophenolate mofetil, PSL prednisolone, CY cyclophosphamide, AZA azathioprine, CyA cyclosporine A, ND no data.

established in future trials, it could be proposed that use of MMF is extended to other stages.

Dose

According to the ACR guidelines, 2–3 g/day in non-Asians or 2 g/day in Asians is recommended for induction MMF therapy and 1–2 g/day for maintenance therapy [11]. The EULAR consensus also approved 3 g/day as induction therapy [10]. Monitoring the plasma mycophenolic acid (MPA) concentration in renal-transplanted adult patients revealed that this was correlated with body weight rather than surface area. In that study, it was reported that the optimal dose was 24 mg/kg/day [17]. According to a report by Kazyra on c-SLE [7], the optimal dose was 20–25 mg/kg/day and the median dose at the start of MPA was 500 mg/day, and at 12 months, 1500 mg/day. On the other hand, the optimal dose in the US and EU is set to 1200 mg/m²/day when used for suppression of rejection of renal transplants in children. A PK model has also been developed as part of the investigations into the optimal dose for c-SLE [18]. In addition, correlations between weight-adjusted dosing and MPA exposure in renal transplantation remained moderate, and it was reported that there was a large individual difference in the PK parameters [19]. Moreover, there was no difference in treatment failure after renal transplantation between a concentration-controlled group and fixed-dose group of patients [20]. As we could not locate any studies in the literature in which the relationship between dose and therapeutic effect had been determined in c-SLE, further investigation of optimal dosage is required.

Regarding the relationship between dose and side effects, published results of a meta-analysis revealed that hematologic abnormalities, infectious diseases, and gastrointestinal symptoms were the most common reasons for MMF dose reduction [21]. However, there were no differences in treatment failure or in side effects such as gastrointestinal symptoms, hematologic abnormalities,

and infectious disease, between patients concentration-controlled by therapeutic drug monitoring and patients on a fixed-dose schedule. In addition, it was reported that herpes simplex infection was higher in the concentration-controlled group [22]. Our present study showed that the average dose used in Japan was 33.8 mg/kg/day and 1,061 mg per m²/day, which is similar to that used for LN and post-renal transplantation in other countries. We also saw 4 of 26 cases with side effects during administration of 20–25 mg/kg/day for one year, as described in a report by Kazyra [7]. This is also consistent with the likelihood that our data on dose and occurrence of side effects in Japan are similar to the reported experience in other countries.

Efficacy

We compared the dose of CS patients received before starting MMF with the dose they were receiving at the end of MMF treatment, or at the last observation. Where laboratory values were available, further comparison took the disease activity index of SLE or LN into account, such as complement titers, the presence of anti-DNA antibodies, and urinary protein. The CS dose was significantly lower at the last observation than that before MMF therapy was started, and complement activity and the amount of anti-DNA antibody also improved. This suggests that MMF is able to reduce the amount of CS required at the same time in addition to suppressing SLE and LN. For the urinalysis, there was too little data on quantitative indicators, such as 24-h urine protein, urine protein:creatinine ratio, or creatinine clearance, so we could not make any comparisons. In a meta-analysis of several other reports comparing MMF with other drugs such as AZA and IVCY, it was suggested that the efficacy of MMF for remission induction and maintenance was similar to or better than the other drugs [8]. Although there are very few reports on pediatric cases, a therapeutic effect on complement activity, renal function, and urinary findings, in addition to a reduction in the amount of CS required,

was noted in 26 cases, including patients switched from AZA as well as those where MMF was used for induction and maintenance therapy [7]. Specifically in Asia, Kizawa et al. also reported such MMF efficacy in 9 cases [13].

Side effects

According to previous reports on MMF administration, the side effects of this drug are similar to or less than those of AZA and IVCY [2–4,7–9,15]. The main side effects of MMF are reported as diarrhea [3]. In the present study, herpes zoster was the most often observed disease due to side effects of MMF, followed by gastrointestinal symptoms, such as abdominal pain and diarrhea. All patients with zoster recovered after temporary cessation of MMF treatment and MMF administration could be resumed even up to the original dose in many cases. However, in two cases, the dose of MMF had to be reduced. Regarding the gastrointestinal side effects, symptomatic treatment or temporary cessation of MMF administration was also sufficient except in one patient where resumed treatment had to be at a reduced dose. Other reported side effects included decreased leukocyte counts, thrombocytopenia, and reduction of IgG levels. The types and frequencies of all these side effects were similar to those of previous reports. In the present study, no life-threatening side effects occurred and temporary MMF therapy withdrawal could always be followed by treatment resumption.

Teratogenicity of MPA

MPA teratogenicity was reported for the first time in 2008 [23]. It was then shown in a prospective study that the incidence of fetal malformation was increased by MPA [24]. In animal experiments and in humans, typical features of MPA embryopathy were cleft lip and palate, microtia, external auditory canal atresia, chorioretinal coloboma, and hypertelorism. The FDA recommends that women of childbearing age avoid pregnancy during MMF therapy and until at least 6 weeks after cessation of MMF administration. EULAR/EDTA also recommends that MMF should not be used for three months before pregnancy [10]. Although no data on pregnancy during MMF administration or pregnancy and childbirth post-withdrawal of MMF were available in the present study, advice on teratogenicity and contraception should be similar in Japan to that in other countries. Given the possible long-term effects of administration of MMF, this should also be taken into consideration, even in prepubertal girls.

Limitations

The present study has several limitations. First, it was performed using the limited information provided by a national survey, as shown in summary data tables. Therefore, clinical parameters such as SLEDAI and changes to renal pathology could not be evaluated because this information is missing in the questionnaires. Second, this study evaluated the collected cases retrospectively. A prospective controlled study adhering to a strict protocol including collection of detailed data will be necessary in order to confirm the efficacy and safety of MMF for c-SLE.

Conclusions

We evaluated data on 115 c-SLE/LN patients obtained by questionnaire during a national survey on the actual clinical use of MMF, and conclude that MMF does improve LN disease activity indices, for example, as reflected in changed complement values, and SLE disease activity indices, for example, as reflected in anti-DNA antibody titers. Additionally, the required dose of PSL could also be reduced. Furthermore, the side effects of MMF in children were similar to those reported previously in adults, and there were

no serious events requiring permanent cessation of MMF treatment. Since almost all previous reports on the efficacy and safety of MMF for c-SLE were very small-scale, we believe that our present data based on a large number of cases strongly supports the notion that MMF is efficacious and safe for treating c-SLE.

Acknowledgments

We express our gratitude to the following collaborators for their efforts to facilitate our study (the facilities are in alphabetical order): Naomi Iwata (Aichi Children's Health and Medical Center), Minako Tomiita, Akiko Yamaide, Sachiko Misumi (Chiba Children's hospital), Ryojiro Tanaka (Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital), Akira Yoshida, Mihoko Inoue, Daisuke Fukao (Japanese Red Cross Wakayama Medical Center), Tomohiro Kubota (Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences), Shuichi Ito, Koichi Kamei, Masao Ogura, Mai Sato, Masaki Takahashi, Zentaro Kiuchi, Masaki Fuyama (National Center for Child Health and Development), Yasuhiko Ito (Nippon Medical School), Hiroshi Yoshimura, Tomoo Kise (Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center and Children's Medical Center), Shuichiro Fujinaga, Akifumi Yamada, Yasuko Urushibara, Taichi Hara (Saitama Children's Medical Center), Tadashi Matsubayashi, Naoya Fujita (Seirei Hamamatsu General Hospital), Hiroshi Hataya, and Riku Hamada (Tokyo Metropolitan Children's Medical Center).

Conflict of interest

R. H., H. M., K. N., T. M., T. N., M. K., N. S., T. K., S. S., K. S., S. T., Y. K.: none.

S. Y. has received research grant and/or speaking fee from Bristol Myers Squibb, Astellas Pharma Inc., and Chugai Pharmaceutical Co.

K. H. has received grant and/or speaking fee from Astellas Pharma Inc. and Chugai Pharmaceutical Co.

N. T. has received research grant and/or speaking fee from Chugai Pharmaceutical Co and Astellas Pharma Inc.

Y. T. has received research grant and/or speaking fee from Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Daiichi Sankyo Company Limited, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca plc, Astellas Pharma Inc., MSD K.K., Chugai Pharmaceutical Co., Asahi Kasei Pharma Corporation, Eisai Co., and Janssen Pharmaceutical K.K.

T. A. has received research grant and/or speaking fees from Astellas Pharma Inc., Bristol Myers Squibb Co., Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Daiichi Sankyo Co. Ltd., Eisai Co. Ltd., and Mitsubishi-Tanabe Pharma Co.

M. M. has received lecture fees from MSD, Sumitomo Dainippon Pharma, and Pfizer Japan Inc., and has served as a consultant adviser to Bristol-Myers Squibb and Astellas Pharma.

References

- Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1156–62.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O' Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2004;350(24):971–80.
- Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005;353:2219–28.
- Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1076–84.
- Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton).* 2005;10(5):504–10.
- Lau KK, Ault BH, Jones DP, Butani L. Induction therapy for pediatric focal proliferative lupus nephritis: cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil. *J Pediatr Health Care.* 2008;22(5):282–8. doi: 10.1016/j.pedhc.2007.07.006.
- Kazra I, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Arch Dis Child.* 2010;95(12):1059–61. doi: 10.1136/adc.2009.178608.

8. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2011;38(1):69–78. doi: 10.3899/jrheum.100130.
9. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365:1886–95. doi: 10.1056/NEJMoa1014460.
10. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1771–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
11. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797–808. doi: 10.1002/acr.21664.
12. Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, et al. Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(4):626–33. doi: 10.1007/s10157-013-0856-y.
13. Carreño L, López-Longo FJ, Monteagudo I, Rodríguez-Mahou M, Bascones M, González CM, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999;8(4):287–92.
14. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986;314(10):614–9.
15. Sundel R, Solomons N, Lisk L and Aspreva Lupus Management Study (ALMS) Group. Efficacy of mycophenolate mofetil in adolescent patients with lupus nephritis: evidence from a two-phase, prospective randomized trial. *Lupus*. 2012;21(13):1433–43. doi: 10.1177/0961203312458466.
16. Kizawa T, Nozawa T, Kikuchi M, Nagahama K, Okudela K, Miyamae T, et al. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients with severe lupus nephritis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(2):210–4. doi:10.3109/14397595.2014.950810
17. Yau WP, Vathsala A, Lou HX, Chan E. Is a standard fixed dose of mycophenolate mofetil ideal for all patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(12):3638–45.
18. Sherwin CM, Sagcal-Gironella AC, Fukuda T, Brunner HI, Vinks AA. Development of population PK model with enterohepatic circulation for mycophenolic acid in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):727–40. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04140.x.
19. Sagcal-Gironella AC, Fukuda T, Wiers K, Cox S, Nelson S, Dina B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid and their relation to response to therapy of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(4):307–13. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.05.007.
20. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation*. 2008;86(8):1043–51. doi: 10.1097/TP.0b013e318186f98a.
21. Vanhove T, Kuypers D, Claes KJ, Evenepoel P, Meijers B, Naesens M, et al. Reasons for dose reduction of mycophenolate mofetil during the first year after renal transplantation and its impact on graft outcome. *Transpl Int*. 2013;26(8):813–21. doi: 10.1111/tri.12133.
22. Wang X, Qin X, Wang Y, Huang Z, Li X, Zeng Q, et al. Controlled-dose versus fixed-dose mycophenolate mofetil for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation*. 2013;96(4):361–7. doi: 10.1097/TP.0b013e31828c6dc7.
23. Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, Sáenz P, Roma E, Poveda JL et al. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet A*. 2008;146A(1):1–7. doi: 10.1002/ajmg.a.32117.
24. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(3):588–96. doi: 10.1002/ajmg.a.35223.

「若年性特発性関節炎初期診療の手引き」改定のための アンケート調査結果の検討

岡本奈美*^{1,13} 岩田直美*^{2,13} 梅林宏明*^{3,13} 大倉有加*^{4,13} 金城紀子*^{5,13}
国島知子*^{5,13} 久保田知洋*^{6,13} 清水正樹*^{7,13} 野澤 智*^{8,13} 安村純子*^{9,13}
森 雅亮*^{10,13} 武井修治*^{6,11,13} 横田俊平*^{12,13}

Result of questionnaire survey on the Japanese guidance for diagnosis and primary treatment of juvenile idiopathic arthritis as a preparation for revision make.

Nami Okamoto*^{1,13}, Naomi Iwata*^{2,13}, Hiroaki Umebayashi*^{3,13}, Yuka Okura*^{4,13}, Noriko Kinjo*^{5,13}, Tomoko Kunishima*^{5,13}, Tomohiro Kubota*^{6,13}, Masaki Shimizu*^{7,13}, Tomo Nozawa*^{8,13}, Junko Yasumura*^{9,13}, Masaaki Mori*^{10,13}, Syuji Takei*^{6,11,13}, Shumpei Yokota*^{12,13}

*¹Department of Pediatrics, Osaka Medical Collage, *²Department of Immunology and Infectious Diseases, Aichi Children's Health and Medical Center, *³Department of General Pediatrics, Miyagi Children's Hospital, *⁴Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, *⁵Department of Pediatrics, Faculty of medicine, University of the Ryukyus, *⁶Department of Pediatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, *⁷Department of Pediatrics, Kanazawa University, *⁸Department of Pediatrics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, *⁹Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences, *¹⁰Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, *¹¹School of Health Science, Faculty of Medicine, Kagoshima University, *¹²Laboratory of Pediatric Research, Medical Research Institute of Tokyo Medical University, *¹³Working Group on Revision of Guidance for the Diagnosis and Primary Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis, Subcommittee on Research and Study of Pediatric Rheumatism, Japan College of Rheumatology

要旨

本邦では若年性特発性関節炎患児の診療に、小児リウマチを専門としない小児科医や整形外科医が携わる事が多いため、2007年に初期診療の手引きが策定された。そして昨年我々日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会内の若年性特発性関節炎初期診療の手引き改定ワーキンググループは、2015年度改定版を出版した。その編集にあたりより多くの意見を求める目的で、実際に使用する立場の医師と、小児リウマチを専門とする医師の2群にわけてアンケート調査を行った。結果、両者ともに実診療に役立つ手引きを要望しており、診断に必要な情報・手技、長期管理の方法について詳細な記載が必要であることがわかった。また今回の調査からは、従来少ないとされていた付着部炎関連関節炎の患児も少なからず存在する事もわかった。このような形式のアンケート調査は、実診療における手引きを作成するにあたって「使用する側の意見」「専門家の意見」が明らかになるだけでなく、疾患そのものの実情が明らかになることがわかり、非常に有益な方法であると結論できる。

The first version of guidance for the diagnosis and primary treatment of juvenile idiopathic arthritis was published in 2007, since its primary care in Japan is often done by general pediatricians or orthopedists whose major is not pediatric rheumatology. For the purpose of better revision make, the questionnaire survey was performed by working group on revision of guidance for the diagnosis and primary treatment of juvenile idiopathic arthritis in Japan College of Rheumatology. We sent the questionnaires of different contents to pediatric specialists and pediatric rheumatologists. As a result, both groups thought that the guidance like a practical manual is necessary, which contains concise information for diagnosis, treatment and longitudinal management. Moreover, it was discovered that not a few enthesitis related arthritis patients existed, though they had been thought to be uncommon in Japan.

Thus, we think that the questionnaire procedure like this survey is useful not only for manifesting opinions of both users and promoters, but also for revealing actualities of the disease itself.

*¹ 大阪医科大学大学院医学研究科泌尿生殖・発達医学講座小児科, *² あいち小児保健医療総合センター感染・免疫科, *³ 宮城県立こども病院総合診療科・リウマチ科, *⁴ 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野, *⁵ 琉球大学大学院医学研究科育成医学, *⁶ 鹿児島大学大学院医学総合研究科小児科学, *⁷ 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科, *⁸ 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学, *⁹ 広島大学大学院医歯薬保健学研究科小児科学, *¹⁰ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座, *¹¹ 鹿児島大学大学院保健学研究科, *¹² 東京医科歯科大学医学総合研究所小児難病部門, *¹³ 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会 若年性特発性関節炎初期診療の手引き改定ワーキンググループ

(別冊請求先: 大阪医科大学小児科 岡本奈美) [〒 569-8686 高槻市大学町 2-7]

Key words: 若年性特発性関節炎 (Juvenile Idiopathic Arthritis), 診断 (Diagnosis), 治療 (Treatment), 手引き (Guidance), アンケート (Questionnaire)

略語 American College of Rheumatology (ACR), International League of Associations for Rheumatology (ILAR), interleukin (IL), 若年性特発性関節炎初期診療の手引き (手引き), Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), macrophage activation syndrome (MAS), methotrexate (MTX), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), positron emission tomography (PET), 小児慢性特定疾患研究事業 (小慢), World Health Organization (WHO)

はじめに

若年性特発性関節炎 (Juvenile Idiopathic Arthritis: JIA) は国際リウマチ学会 (International League of Associations for Rheumatology: ILAR) と世界保健機構 (World Health organization: WHO) の主導により 1994 年に提案された疾患概念で, 「16 歳未満に発症し, 少なくとも 6 週間以上持続する原因不明の慢性関節炎」と定義される¹⁾. ILAR による分類基準は存在するものの, 診断基準や特異的な症状・検査マーカーなどは存在しないため鑑別診断・除外診断が重要となる.

JIA 患者数は小児慢性特定疾患研究事業 (以下, 小慢) のデータの調査によると小児 1 万人あたり約 1 人と稀な疾患である一方²⁾, 小児リウマチを専門とする医師の数も決して多いとは言えず, 地域偏在も存在する. そのため, 他の領域に専門性をもつ小児科医や一般小児科医, それにリウマチ専門の内科・整形外科医が JIA 診療にあたる機会が多い. そこで, 関節炎を診る機会が少ない小児科医のために, また小児の病態評価・治療経験が少ない内科・整形外科医のために, 標準的な JIA の初期診療を普及させる目的で 2007 年小児リウマチ学会から「若年性特発性関節炎初期診療の手引き (以下, 手引き) 2007」が提案された³⁾. JIA という疾患概念や成人とは異なる病態・治療の啓蒙について, 本手引きが果たした役割は大きい.

その後診断・治療に対して多くの進歩や新たな報告が相次ぎ, up to date のための改定が必要となり, 2013 年に日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会内に手引き改定のためのワーキンググループが設置された. 上記メンバーで編集作業を行うにあたり, より使いやすい手引き策定のため, 手引きの使用状況や手引きに求める内容についてのアンケート調査を行うこととした (Fig. 1). その結果, 本邦における JIA 診療の実情が明らかとなり, 貴重なデータを得たため報告する. なお, 改定版は「若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015」として昨年上梓している⁴⁾.

方法

アンケート票は 2 種類作成し, ①入院施設のある小児科に専従する日本小児科学会認定専門医 (以下, 小児科専門医), ②小児リウマチを専門とし, 日常的に小児リウマチ性疾患診療を行っている小児科医 (以下, 小児リウマチ診療医) に記入を依頼した. ①は日本小児科学会認定専門施設 (519 施設: 当時) の小児科代表宛てに, ②は日本小児リウマチ学会運営委員, 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会委員, 本ワーキンググループ委員 (重複除き 57 人: 当時) 宛てにアンケート用紙を送付した. それぞれのアンケート内容を, ① Table 1 と② Fig. 2 に示す. ①では全国小児科施設における JIA 診療経験と手引き 2007 の使用状況や改定に求める内容を, ②では国際的な JIA 診療の実情を踏まえ, 本邦における診断・治療最適化のための意見を広く求める内容とした. なお, JIA の ILAR 分類名など, 質問に含まれる用語や表現法については手引き 2007 原文引用のまま掲載しており, 2015 年改定版とは異なることを断っておく.

結果

それぞれ①日本小児科学会認定専門施設からは 519 施設中 281 施設 (回答率 54%), ②小児リウマチ診療医からは 57 人中 18 人 (回答率 32%) の回答を得た.

小児科専門医の JIA 診療機会については, 213 施設 (76.9%) の施設で JIA の診療経験があると回答があり, 各地域の中核病院に勤務する小児科医の多くが JIA 診療を経験していると思われた (Fig. 1). また, JIA 診療経験のある 213 施設中 133 施設 (62.4%) が手引き 2007 を使用していると回答しており, 手引き 2007 の普及率・必要性の高さが示された. 一方, JIA 診療経験のある施設に比べ, ない施設では手引き 2007 の認知度は低かった (87.8% vs. 57.8%).

さらに「手引き 2007 を参考に診療を行っている」と

Table 1. 日本小児科学会認定専門施設へのアンケート内容

各設問に、特に断りがない限り、一つだけ○をつけてお答えください。

- 1) 先生のご施設では若年性特発性関節炎（以下 JIA）の患者様はいらっしゃいますか？
 - ① はい
 - ② いいえ
 - ③ かつていたが、今はいない
- 2) 「JIA 初期診療の手引き 2007（以下“手引き 2007”）」のことはご存知でしたか？
 - ① 知っており、診療に利用している
 - ② 知っているが、実際に使用したことはない
 - ③ 知らない
- 3) 2) で①とお答えされた方にお伺いします。使用にあたって、「使いにくい」と感じられた点があれば自由にご記載ください。
- 4) 2) で②とお答えされた方にお伺いします。使用されていない理由をお答えください(複数回答可)
 - ① JIA患者がいなかった
 - ② 自分達の診断・治療方針があるから
 - ③ 使いにくいから(具体的に:)
 - ④ 海外の治療指針を参考にしている(文献名:)
 - ⑤ 国内の他の治療指針を参考にしている(文献名:)
 - ⑥ その他(自由記載:)

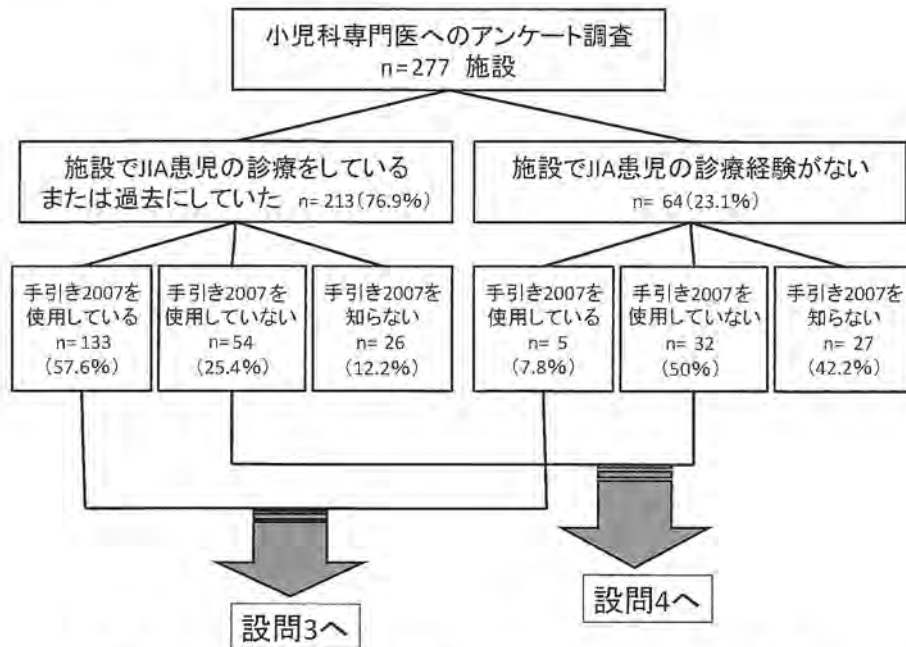


Fig. 1 日本小児科学会認定専門施設へのアンケート調査結果(設問1,2)

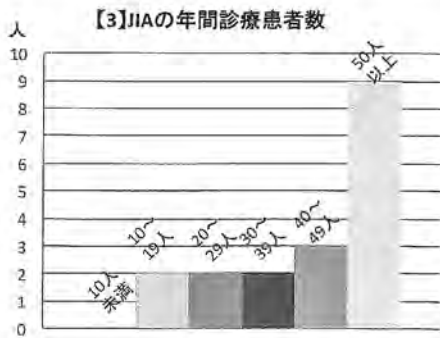
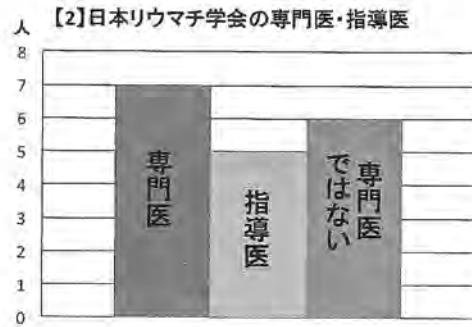
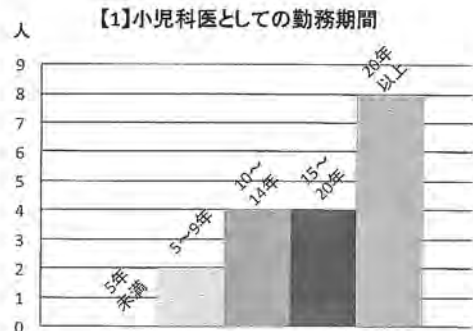
設問1で①または③と答えた施設を「JIA診療経験のある施設(213施設)」、②と答えた施設を「JIA診療経験のない施設(64施設)」とし、それぞれ手引き2007使用状況を確認した。JIA診療経験の有無に関わらず、手引き2007を使用している施設は設問3に、手引き2007を使用していない施設は設問4に回答していただいた。

答えた施設には、JIA診療経験の有無に関わらず、手引き改定版に求める内容を自由記載していただいた(Table 2左項)。特に要望が多かったものには下線を引いたが、通常小児科医が訓練を受けていない関節炎の診察・評価の他は、総体的にJIAを診断・治療を開始した後の維持治療への移行や運動・感染管理といった、具体的かつ詳細な疾患管理の方法が望まれていた。「手引き2007を使用していない」と答えた施設には

その理由を記載していただき、JIA診療経験の有無別に理由を列記した(Table 2右項)。JIA診療経験がある施設では、「手引き2007が出される前の患児」という理由が54施設中40施設(74.1%)と最も多く、次いで「すぐに専門医/施設に紹介」10施設(18.5%)であった。JIA診療経験がある施設でかつ「手引き2007を知らない」と答えた26施設のうち、19施設(73%)は“かつてJIA患児がいたが今現在はいない施設”であった。

Table 2 日本小児科学会認定専門施設へのアンケート調査結果(設問 3,4)

<p>設問 3 手引きに求める改定内容</p> <ul style="list-style-type: none"> • 関節評価の方法 • 鑑別疾患の鑑別方法 • MASについて • 感染症スクリーニング(特に結核) • 保険診療・医療制度 • 全身型の NSAID の使い方 • NSAID の選択肢といつまで続けるか • DAS-28 について • 診察所見など専門用語の解説 • 治療が奏功した後どのように中止するか • 治療が奏功しない時どうするか • (血液)検査値の評価 • 治療薬の詳細 • (日常)管理方法 • 診断基準 	<p>設問 4 手引き 2007 を使用しなかった理由(n=88)</p> <p>【JIA 患児を診ている / 過去に診ていた施設】(n=54)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 手引き 2007 が出る以前の患者 40 • すぐに専門施設に紹介した 10 • 別の本邦資料を参考にした 2 →若年性特発性関節炎, トシリズマブ治療の理論と実際 2009 (監修:横田俊平, 武井修治, メディカルレビュー社) • 自分の施設に診断・治療方針がある 1 • 無回答 1 <p>【JIA 患児はいない施設】(n=32)</p> <ul style="list-style-type: none"> • JIA 患児がいなかった 29 • すぐに専門施設に紹介した 3
--	---



病型(名称は当時)	平均(%)	参考:小慢2008データ(%)
①全身型	33.5(8.0~50)	41.7
②少関節持続型	17(10~40)	20.2
③少関節進展型	6.5(0~10)	
④多関節型RF陽性	28.5(10~35.3)	18.2
⑤多関節型RF陰性	7.5(10~30)	13.7
⑥乾癬関連関節炎	0(0~5.9)	0
⑦付着部炎関連関節炎	7.0(0~14)	1.6
⑧その他	0(0~4.0)	4.7

Fig. 2 小児リウマチ診療医へのアンケート内容・結果(設問【1】~【15】)

【1】~【3】では回答者自身の特性を, 【4】では回答者の施設における ILAR 分類ごとの患者数を, 足して 100 となるように概算で回答していただいた。横に過去の小慢データを参考値として掲載。【5】~【15】は実際の質問用紙の内容で, 自身の考えに近いものに○をつけるか, 自由記載で意見を述べていただいた。回答選択肢の横の数字は回答者の実数値である。

一方, 小児リウマチ診療医へのアンケート結果では, 回答者の3分の2が小児科医として15年目以上・日本リウマチ学会の専門医・JIA患者を年間40名以上診療しているという条件を満たしていた(Fig. 2【1】~

【3】)。

診療している JIA 患児の ILAR 分類割合(平均)では, 最も多いのが全身型で 33.5%, 次に多いのが多関節型リウマトイド因子陽性で 28.5%, ついで少関節型持続

Fig. 2 つづき

【5-1】 手引き 2007では、1995年に Fincらが提唱した ILAR(国際リウマチ学会) および WHO(世界保健機構) の小児リウマチ専門委員会の分類案について解説されています。この分類案を用いて解説する事に関し、どのようにお考えですか？

①これではよい⇒【6】へ	9人	②改訂すべき⇒【5-2】へ	9人
【5-2】では、具体的にどういった改訂か、お考えをお聞かせください。(複数回答可)			
①国・人種でリウマチの実情が異なるので本邦独自の分類基準を作成し、それに則して解説する	0人		
②1997年の Durban criteria, 2001年の Edmonton改定案に則して解説する	4人		
③症候性関節炎についても解説する	2人		
④炎症性腸疾患関連関節炎についても解説する	0人		
⑤反応性関節炎についても解説する	2人		
⑥全身型を関節症状のある/なしで亜分類を作りわけて解説する	6人		
⑦関節型はRF陽性、ANA陽性、RF/ANA陰性でカテゴライズして解説する	6人		
⑧付着部関連関節炎は若年性脊椎関節炎として成人の脊椎関節炎に準じて解説する	3人		
⑨WHOの基準は分類基準として記載し、それとは別に病態・治療については2011のACRのJIA治療指針に則し、5分類にわけて解説する。(History of arthritis of 4 or fewer joints, History of arthritis of 5 or more joints, Active sacroiliac arthritis, Systemic arthritis with active systemic features; and without active arthritis, Systemic arthritis with active arthritis; and without active systemic features)	3人		
⑩その他(自由にお書きください): 回答なし			

【6】 手引き 2007では、全身型を以下のように定義しています。

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)典型的な紅斑 (2)全身のリンパ節腫脹 (3)肝腫大または脾腫大 (4)漿膜炎 ただし乾癬や乾癬の家族歴を認めるものは除外する

この定義についてどのようにお考えですか？(複数回答可)

①これではよい	4人
②紅斑について「一過性の紅斑」「典型的紅斑」「リウマトイド疹」と用語が混在し、具体的ではないため、統一し詳細な表記にする(写真をのせるなど)	13人
③「弛張熱」ではなく「熱(高熱)」と表現する	1人
④リンパ節「腫脹」ではなく「腫大」にする	0人
⑤咽頭痛を入れる	1人
⑥筋肉痛を入れる	0人
⑦関節炎はあってもなくてもよい	2人
⑧関節痛も入れる	1人
⑨抗核抗体・リウマトイド因子陽性を除外項目としてのせる	3人
⑩ぶどう膜炎のある例を除外項目としてのせる	4人
⑪成人スチル病の分類基準(Yamaguchi criteria)と整合性をもたせる	2人
⑫その他(自由にお書きください): ・本邦独自の病態が確立しているというエビデンスがない限り、国際的な基準に統一すべき ・MASについて追記 ・必要な血液・尿検査項目を具体的に記載(ALT, CRPなど) ・IL-18などサイトカインの知見について記載 ・前向き研究のために治療前の検体保存についての重要性を記載 ・⑤・⑥は診断の参考所見として記載のみ(基準には入れず) ・関節エコー, MRIなどで発症時に関節炎を発見すること(証明すること)の重要性を記載	

型が17%という順序であり、全身型・多関節型・少関節型だけで全体の93%を占めていた。しかし、従来少ないと思われていた付着部関連関節炎も7.0%存在していた(Fig. 2【4】)。

JIAの総論については、「ILAR分類を基準にする」「最

新の2001年Edmonton版に改定する」以外に、「全身型を関節症状の有無で分類する」「自己抗体など表現型/病態で分類する」という意見が多く見られた(Fig. 2【5】)。

全身型の定義・診断に関しては、臨床症状として

Fig. 2 つづき

【7】 【8】 【9】 全身型の「症候と検査所見」「診断」「鑑別診断」の内容について、考えをお聞かせください。

① これよい	【症候と検査所見】 11人 【診断】 14人 【鑑別診断】 14人
② 変更すべき(具体的にお書きください):	
<ul style="list-style-type: none"> ・ MASについて追記, 特に時間経過ごとに MAS合併との鑑別点をあげる ・ 必要な血液・尿検査項目を具体的に記載(ALT, CRPなど) ・ IL-18/HO-1などの知見について記載 ・ 治療前の検体保存について記載 ・ 関節エコーなど関節炎の画像所見の特徴について詳細記載 ・ PET/ガリウムシンチグラフィについて記載 ・ 骨髄検査について記載 ・ 鑑別に必要な検査とその検査で何がわかるのかを記載 	

【10】 全身型の「治療」の内容について、考えをお聞かせください(複数回答可)。

① これよい	1人
② NSAIDは省く	0人
③ NSAIDはマクロファージ活性化症候群(MAS)が疑われる時は使用しない旨追記する	11人
④ 寛解導入治療として, 経口プレドニゾロンは省く	3人
⑤ 寛解導入治療として, 経口プレドニゾロンとメチルプレドニゾロンパルス療法の使いわけを記載する	4人
⑥ メチルプレドニゾロンパルス療法を3クールにする	0人
⑦ パルス療法の後療法として, プレドニゾロンの量・減量方法を詳細に記載する	10人
⑧ 全身型はMASのリスクがあるので, 詳細な治療法は載せずに, 基本は「専門医に紹介」とする	0人
⑨ ステロイドの副作用チェックや予防法についても詳細に記載する	4人
⑩ メチルプレドニゾロンパルス療法開始前だけではなく, 全ての症例で「感染症の有無をチェック」する	13人
⑪ その他(ご自由にお書きください):	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 典型的な所見に欠けるなど診断に迷う時は専門医に相談と記載 ・ 生物学的製剤ではトシリズマブのみ適応であると記載 ・ pre-MASの状態など MASについて病態や注意喚起を強化する ・ NSAIDをいつまで続けるか? など位置付けを記載 	

【11】 手引きにおける関節型 JIAの定義について、お考えをお聞かせください。

① これよい	17人
② 変更すべき(具体的にお書きください):	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 樹形図で示す 	

【12】 【13】 【14】 関節型 JIAの「臨床所見」「診断」「鑑別診断」の内容について、考えをお聞かせください。

① これよい	【臨床所見】 12人 【診断】 4人 【鑑別疾患】 12人
② 変更すべき(具体的にお書きください):	
<ul style="list-style-type: none"> ・ ぶどう膜炎について記載 ・ 必要な血液・尿検査項目を具体的に記載, RF/抗 CCP 抗体の感度・特異度や抗 CCP 抗体の意義, 検査の保険適応範囲を記載 ・ 関節診察手技・問診時のワンポイントアドバイス ・ (関節炎の)レントゲン・MRI読影所見について詳細に記載 ・ 関節エコーについて記載 ・ 感染症・悪性疾患の除外診断が重要であることを強調 ・ DASなど疾患活動性評価項目 	

「紅斑の詳細な説明」「マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome: MAS) について注意喚起」, 検査所見として「インターロイキン(interleukin: IL)-18, 関節エコー, 陽電子放射断層撮影 (positron emission tomography: PET)/ガリウムシンチグラフィについて触れる」という意見が目立ち,

本項目の質問全体を通じて「早期診断かつ除外診断をいかに的確に行うか」という点に注意が払われていた (Fig. 2 【6】 ~ 【9】).

全身型の治療に関しては、「非ステロイド抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) の位置づけ」, 「ステロイドパルス療法施行後の減量方

Fig. 2 つづき

【15】 関節型 JIA の「治療」の内容について、考えをお聞かせください(複数回答可)。

① これでもよい	0 人
② NSAID は成人関節リウマチに準じ、COX-2 選択的阻害薬を載せる	1 人
③ メトトレキサートの投与量を増やす	4 人
④ 葉酸の使用法について詳細に記載する	12 人
⑤ 経口プレドニゾロンは省く	4 人
⑥ リポ化ステロイド(デキサメタゾンバルミチン酸エステル)を追記する	3 人
⑦ 経口プレドニゾロンの量を増やす	0 人
⑧ 経口プレドニゾロンは維持量の設定をやめて急性期中止する	4 人
⑨ 難治例の治療としてサラゾルスルファピリジン、タクロリムスなどの追記をする	0 人
⑩ 生物学的製剤の適応を判断する時期を早める	1 人
⑪ 生物学的製剤の適応を判断する時期を遅める	0 人
⑫ 成人 RA 同様、初診時骨びらんがある例や DAS 高値例では生物学的製剤の導入を早める(つまり、3 か月を待たずリウマチ専門医に相談する)	10 人
⑬ 全ての症例で「感染症の有無をチェック」する	13 人
⑭ その他(ご自由にお書きください): <ul style="list-style-type: none"> ・多関節型 RF 陽性で⑫を満たす症例は早くリウマチ専門医に相談する ・MTX 分 2 投与方法について記載、嘔気など MTX の副作用の対処法(制吐剤)を記載 ・小児における MTX 最大量の記載、成人の MTX 最大量改訂された点修正 ・葉酸の使用法、葉酸で効果減弱することを記載 ・MTX 不耐例は早めにリウマチ専門医に相談する ・DMARDS については削除する ・専門医に相談するタイミングを記載 ・生物学的製剤に触れる ・ステロイドの使用法変更(あくまでも急性期) 	

法」や「治療前の感染症スクリーニングの重要性」に多くの意見が集まったが、ここでも「治療中であっても MAS の発症には注意喚起」という意見が見られた (Fig. 2 【10】)。

関節型の定義・臨床所見・鑑別疾患については手引き 2007 の内容を踏襲するという意見が大多数であったが、診断に関しては「関節炎の診察法を記載」「関節エコーについて触れる」「関節炎の画像所見について詳説」「血液検査所見の読み方を記載」など多くの追記すべき内容が提案された。また、ぶどう膜炎についても記載すべきとの意見があがった (Fig. 2 【11】～【14】)。

関節型の治療については、「メトトレキサート (methotrexate: MTX) ・葉酸の投与方法」「関節破壊高リスク群で早めに治療強化を誘導」「治療前の感染症スクリーニングの重要性」に多くの意見が集まったが、それ以外では「ステロイドの位置づけ」に関する意見が多かった (Fig. 2 【15】)。

考 察

小児科専門医へのアンケート結果からは、予想より

多くの施設で JIA 診療を経験している事が判明した。また、手引き 2007 出版以降は、JIA 診療経験のある施設のほとんどで、手引き 2007 を参考に診療を継続、もしくは近隣の小児リウマチを専門とする医師/施設に紹介されており、本邦の JIA 患児の診療体制は非常に良好と思われた。また本邦における一般小児科での JIA 診療の実情からは、急性期～長期管理をカバーする、より実践的な診療マニュアルが期待されていることがわかった。

小児リウマチ診療医へのアンケート調査は、診療期間・診療患者数・資格保持の点からみて、小児リウマチ性疾患に十分精通している専門家集団による回答として問題ないと考えられた。

Fig. 2 【4】に示した ILAR の病型分類割合は、過去の小児慢性特定疾患治療研究事業(現在の小児慢性特定疾病対策事業:小慢)データベースからの報告とほぼ差異はなかった⁴⁾。ただ、小慢データベースの報告では少なかった付着部炎関連関節炎については欧米と同程度の割合でみとめられた⁵⁾。これは専門家集団による回答であるため、紹介による集積のバイアスが加

わった可能性がある。また、付着部炎関連関節炎自体早期の診断が難しく(多くは少関節炎と似た病像を呈す)、確定診断に年余を要する病型であるため、小慢データの調査対象の大部分を占めた一般医においては、この病型は過小評価されている可能性があると思われた^{5,6)}。いずれにせよ、本邦においても一定数の付着部炎関連関節炎患児が存在する事が判明したため、手引きに記載すべき内容と思われた。

JIAの分類に関しては、手引き2007同様、国際的な共通の分類であるILAR分類の採用が望ましいと思われた。自己抗体別の病型や、全身型の中で全身症状が落ち着いた後に関節炎だけが残る病型に関し項目を立てて概説する件は、手引きに採用できるほどエビデンスがない。しかし、すでに病像や予後が異なる事が報告されていることから、今後病態や治療反応性の差異に関して調査・研究が進むことを期待し、概念について手引き内で触れることが重要と考えた(なお、手引き2015では後者を「全身型発症関節炎」と呼称している)⁷⁾。

全身型を診断するにあたっては、不明熱の鑑別がきちんと出来るかが非常に重要である。MASへ移行した例では治療の遅れが致命的となるため、早期発見が重要である一方⁸⁾、十分な鑑別診断がなされないまま治療が開始されてしまうと、一気に病像が変わってしまう。そのため、できるだけ治療前に鑑別検査を済ませておくことが重要であり、しばしば医療者は時間との闘いでジレンマに陥る。そのため専門家集団の意見としても、全身型の症候・診断に関しては「紅斑」「IL-18高値」「PET/ガリウムシンチグラフィーで骨髄に集積」という全身型に特異性の高い所見が重要項目に挙げられた。施行できる施設に限られる後2項目とは異なり、紅斑の視診は初期診療に非常に重要であるため、写真による視覚情報が必要と思われた。熱の上下と共に、時に場所を変え、極めて短時間に出現・消退を繰り返す evanescent erythematous rash (即時消退紅斑性皮疹)は、見慣れると特徴的な症状で、「瞬間移動した」と表現する児がいるほど、“つかの間の”皮疹である。多様な薬剤が使われている場合は“薬疹”と間違えられることが多い。ILAR分類における全身型の定義で、随伴症状のうち第一番目にあげられている「紅斑」について、多くの小児リウマチ診療医が重要であると述べている事実は非常に興味深い。

全身型の治療に関しては、急性期を乗り切った後の

治療について記載が重要との意見が多く、これは小児科専門医の意見とも合致している。さらに専門家集団は、治療開始後のMAS移行についても注意喚起を促している。例えば全身型の経過途中でMASを発症するような症例では、ステロイドパルス施行後に一旦鎮静化した炎症マーカーが、次のパルス直前には前回以上に上昇していることを経験する。全体的な流れで判断しなければ、MAS発症に気づくのが遅れる可能性があり、MASに関しては繰り返しの注意喚起が重要と考えた。

関節型の症候・診断に関しては、一般小児科医にはなじみの少ない関節の触診方法や関節炎の画像所見についての詳記が必要と考えた。特に関節の診察法については文章で表すより動画による説明が適切と判断した(現在日本リウマチ学会のホームページに掲載 <http://www.ryumachi.jp/publication/book/jia.html>)。少関節炎・抗核抗体陽性患児が欧米の半数以下である本邦においては、JIAに合併するぶどう膜炎の合併率は10%以下であるが⁹⁾、多くは無症候性で治療が遅れると失明率が高い疾患である⁹⁾。ゆえに初期診療の手引きとしては、病態ごとのぶどう膜炎の発症リスクに応じた定期的な眼科検診の間隔を推奨するなど、早期発見のための具体策を提示する必要があると考えた。

関節型の治療については大幅な改定が必要と思われた。大枠は米国リウマチ学会(American College of Rheumatology: ACR)の推奨治療2011¹⁰⁾に準じ、ILAR分類によらない治療アルゴリズムをたて、そこに関節破壊リスクを加味する方法が提案された。ACRでは罹患関節数でチャートを分けているが、小児科医が関節注射をする習慣のない本邦医療現場の実情と、罹患関節数の正確な同定は非専門医には困難であること、少関節炎であっても難治性の関節炎が存在することなどから、関節数でフローを分ける意義は少ないと考えた。関節破壊に関しては過去に高リスクと文献報告されている条件を掲げ、高リスク群では早期ステップアップが可能な方法を考えた。また、ステロイドに関しては「不要」「短期間のみ少量」との意見が半数ずつであったが、概ね「長期、漫然と、中等量以上は使用すべきでない」という意見で統一されていた。エビデンスという点では一定の見解がまだないため、オプション的な扱いで残す措置をとった。

感染症スクリーニングや治療中の感染症管理につい

ては、専門家集団から多くの意見が寄せられ、運動指導や画像検査間隔などと共に、長期管理法として新たな項を設ける必要があると考えた。全身型のMAS、関節型のぶどう膜炎や慢性感染症合併JIAは、初期診療の範囲を超える部分だが、経過中常時注意を払うべき病態であるため、「どう注意すべきかを記載すべき」との意見があり、手引き内で詳しく触れる必要があると考えた。

まとめ

小児科専門医・小児リウマチ診療経験豊富な医師へのアンケート結果からは、ともにJIA診療のマニュアル的な手引きの必要性・重要性が明らかとなった。また、手引きの改定作業に対し有益な情報が得られただけでなく、日本におけるJIAの診療実態が垣間見える貴重な結果を得ることができた。

謝辞

本ワーキンググループを代表し、貴重な時間を今回のアンケート調査協力に充てていただいた日本小児科学会認定専門施設の小児科代表、日本小児リウマチ学会運営委員、日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会委員の諸先生方に深謝申し上げます。また、当アンケート調査の実施にあたり、日本リウマチ学会事務局 平山鉦哲氏に多大なるご協力をいただき、この場を借りて御礼申し上げます。

文献

- 1) Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for the idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol*. 1995;22:1566-1569.
- 2) 武井修治. 小児慢性特定疾患治療研究事業を利用した小児慢性疾患に関するデータベース作成とそれ以外の登録シス

テムの統合に関する研究 Capture-recapture法による若年性関節リウマチJIAの疾患頻度の推定. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)分担報告書, 2007; 129-133.

- 3) 横田俊平, 森 雅亮, 今川智之, 武井修治, 村田卓士, 富板美奈子, 伊藤保彦, 藤川 敏. 若年性特発性関節炎初期診療の手引き(2007年). *日本小児科学会雑誌* 2007;111:1103-1112.
- 4) 武井修治, 山下早苗, 加藤忠明. 小慢データを利用した若年性特発性関節炎 JIAの二次調査. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)分担報告書, 2008; 102-113.
- 5) Shirley MLT, Petty RE. ENTHESITIS RELATED ARTHRITIS. In *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 7th Edition. Eds. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Elsevier, Philadelphia. 2015; 238-255.
- 6) Burgos-Vargas R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Ped Rheumatol*. 2012;10:14. doi:10.1186/1546-0096-10-14.
- 7) 一般社団法人日本リウマチ学会 小児リウマチ調査検討小委員会編集. 若年性特発性関節炎初期診療の手引 2015. メディカルレビュー社, 大阪, 2015.
- 8) 横田俊平, 武井修治監修. 若年性特発性関節炎 トシリズマブ治療の理論と実際 2009. メディカルレビュー社, 大阪, 2009:17-23.
- 9) Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32:1121-1133.
- 10) Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res*. 2011;63:465-482.

日本小児リウマチ学会推薦総説

若年性特発性関節炎診療・管理ガイドンス

大阪医科大学大学院医学研究科泌尿器生殖・発達医学講座小児科

岡本 奈美

要 旨

若年性特発性関節炎は小児の原因不明の慢性関節炎である。放置すれば関節破壊や臓器障害を起こす難治性の疾患であり、早期発見・早期治療介入が肝要である。2007年に本学会誌で若年性特発性関節炎初期診療の手引きが発表されたが、その後治療面でメトトレキサート、3剤の生物学的製剤が承認適応となった事、診断面で各種サイトカインや新しい画像診断法などの有用性が示されて来た事、病態面で遺伝的要因について関連が報告された事など、短期間に目まぐるしく進展を遂げた。このような医療環境の変化をうけ、2015年に我々は改訂版として「若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015」を上梓した。

ここでは、若年性特発性関節炎について、最新的话题に触れつつ診断・治療を概説するとともに、今回の手引きの改定ポイントについても解説する。

キーワード：若年性特発性関節炎 (JIA)、マクロファージ活性化症候群 (MAS)、ぶどう膜炎、メトトレキサート (MTX)、生物学的製剤

はじめに

George Frederic Still 博士 (1868~1941) は 1897 年大学院の博士論文として “On a Form of Chronic Joint Disease in Children” を発表し¹⁾、「こどものリウマチ」についての概念を初めてうちだした。彼の名前から小児のリウマチを「Still's disease」と呼んだ時期もあったが、その後時代・地域により小児の慢性関節炎に対する呼び名は大きく変遷し、「若年性関節リウマチ (Juvenile Rheumatoid Arthritis : JRA) : 主に米国や日本で使用」と「若年性慢性関節炎 (Juvenile Chronic Arthritis : JCA) : 主に欧州で使用」が混在するようになる。その定義も、発症からの期間 (6 週間 vs. 3 か月) や含まれる病型数 (3 病型 vs. 6 病型) が異なっていたため、小児の慢性関節炎の病態・治療研究は議論が噛み合わず、なかなか進捗しなかった。そこで、国際的に統一し、疫学研究にも耐えうる分類基準として、国際リウマチ学会 (International League of Associations for Rheumatology : ILAR) から「若年性特発性関節炎

(Juvenile idiopathic arthritis : JIA) 分類基準」が提唱された^{2)~4)}。

残念ながら現在 Still 博士の名前は「成人 Still 病」という内科領域の病名を残すのみとなったが、実は Still 博士はこれ以外にも多くの小児科学に関する功績を残し、英国初の小児科教授に就任している。周期性嘔吐症、新生児無呼吸症候群、注意欠陥多動性障害、肥厚性幽門狭窄症などの疾患概念の礎を確立した偉大な人物であり、まさに我々にとっては「小児科学の父」と呼ぶにふさわしい存在である⁵⁾。

JIA そのものは決して頻度の高い疾患ではないが、放置すれば関節破壊が進行し、日常生活への支障の大きい難治性疾患であることから、早期発見・早期治療介入が重要である。そのため標準化された診断・治療指針が必要となり、以前日本小児科学会雑誌に日本小児リウマチ学会の分科会報告として「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き (2007 年)」が掲載された⁶⁾。それから 8 年の歳月が経ち、JIA 研究の進歩や治療の発展に則した改定が必要となり、昨年日本リウマチ学会と協力して「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015 (以下、2015 年改訂版手引き)」を上梓した⁷⁾。2015 年改訂版手引き作成にあたっては、日本小児科学会認定小児科専門医や日本小児リウマチ学会運営委員の諸

連絡先住所：〒569-8686 高槻市大学町 2-7
大阪医科大学大学院医学研究科泌尿器生殖・
発達医学講座小児科 岡本 奈美

表1 JIA 分類 (ILAR Edmonton 改訂 2001)

分類	定義	除外
全身型	1 か所以上の関節炎と 2 週間以上続く発熱 (うち 3 日間は連続する) を伴い、以下の徴候を 1 つ以上伴う関節炎。 1) 暫時の紅斑, 2) 全身のリンパ節腫脹, 3) 肝腫大または脾腫大, 4) 漿膜炎	a, b, c, d
少関節炎	発症 6 か月以内の炎症関節が 1~4 か所に限局する関節炎。以下の 2 つの型を区別する。 (a) 持続型: 全経過を通して 4 か所以下の関節炎。 (b) 進展型: 発症 6 か月以降に 5 か所以上に関節炎が見られる。	a, b, c, d, e
RF 陰性多関節炎	発症 6 か月以内に 5 か所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子 (Rheumatoid Factor: RF) が陰性。	a, b, c, d, e
RF 陽性多関節炎	発症 6 か月以内に 5 か所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が 3 か月以上の間隔で測定して 2 回以上陽性。	a, b, c, e
乾癬性関節炎	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) 指趾炎 (b) 爪の変形 (点状凹窩, 爪甲剥離など) (c) 親や同胞に乾癬患者	b, c, d, e
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) 関節炎あるいは付着部炎を認め、少なくとも以下の 2 項目以上を伴う例 (a) 現在または過去の仙腸関節の圧痛±炎症性の腰仙関節痛 (b) HLA-B27 陽性 (c) 親や同胞に強直性脊椎炎, 付着部炎関連関節炎, 炎症性腸疾患に伴う仙腸関節炎, Reiter 症候群または急性前部ぶどう膜炎のいずれかの罹患歴がある (d) しばしば眼痛, 発赤, 羞明を伴う前部ぶどう膜炎 (e) 6 歳以上で関節炎を発症した男児	a, d, e
未分類関節炎	6 週間以上持続する小児期の原因不明の関節炎で、上記の分類基準を満たさないか、または複数の基準に重複するもの。	

除外項目:

- 患児や親・同胞での乾癬罹患や乾癬既往歴
- 6 歳以降に発症した HLA-B27 陽性の関節炎男児
- 強直性脊椎炎, 付着部炎関連関節炎, 炎症性腸疾患に伴う仙腸関節, Reiter 症候群または急性前部ぶどう膜炎のいずれかに罹患しているか, 親・同胞に罹患歴がある
- 3 か月以上の期間において少なくとも 2 回以上の IgM-RF 陽性
- 全身型 JIA

先生方にアンケート形式で意見を募り⁸⁾, それを反映した実践的な手引きに仕上がっている。ここでは JIA という疾患について、また手引きの改定ポイントについて現在の医療情勢を加味しつつ解説する。

JIA の定義

1995 年 Finc らは JIA を「16 歳の誕生日以前に発症した、原因不明の 6 週間以上続く慢性関節炎で、他の要因によるものを除外する」と定義した²⁾。つまり、特異な臨床所見や検査所見がないため、鑑別診断が重要となる。

JIA の ILAR 分類

1995 年に提案された後、2 度の改訂が行われ、現在は 2001 年 Edmonton 版が最新である^{3,4)}。ILAR 分類では発症後 6 か月の時点で JIA を 7 病型に分類する (表 1)。

ILAR 分類は疫学・病態など臨床研究を目的に作成されたものだが、その病態の違いは治療や予後に反映されるため、この分類で整理すると理解しやすい。現在全身型 JIA は成人 Still 病との相同性が報告されている。付着部炎関連関節炎や乾癬性関節炎は、脊椎関

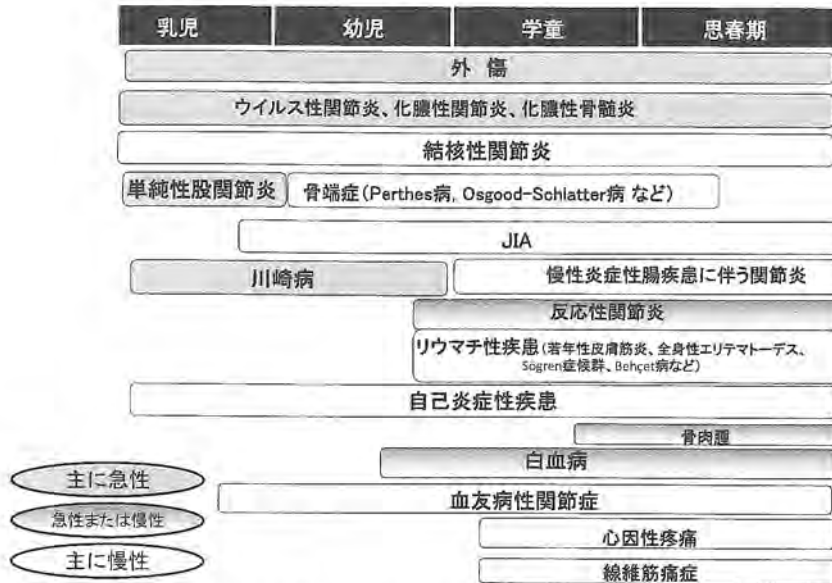


図1 小児の関節痛・関節炎の鑑別診断(好発年齢別)
 (著者作成, 頻度の高いものを述べたため, 記載のない疾患を否定するものではない)

関節炎に内包される概念である。注意点として、少関節炎の定義を満たすがリウマトイド因子陽性の症例は未分類関節炎に分類される事、経過中に新たな所見が出現することがあるため途中で病型の再評価を行う必要がある事があげられる。2015年改訂版手引きでは、原文に忠実な翻訳をし、2007年版とは病型名や定義が異なっている。なお、本邦におけるJIA診療の実情を鑑み、以下の2点を追加した。

全身型は病態や治療反応性の違いから他の6病型と区別して論じられる事が多く、本邦では全身型以外の6病型を「関節型JIA」と呼ぶ。また、全身型で発症し全身症状が消退したのちに遷延する関節炎は、関節型JIAの関節炎と病態・治療反応性が異なるため、「全身発症型関節炎」と呼ぶ。

JIAの診断・鑑別診断

まずは“慢性”の“関節炎”の存在を明らかにする。小児の関節痛・関節炎の原因となる代表的な疾患を図1に示す。

関節の診察方法については日本リウマチ学会のホームページに参照動画を掲載した(<http://www.ryumachi.jp.com/publication/book/jia.html>)。

全身性炎症を主徴とする場合は、「不明熱の鑑別」に準じた鑑別手法を講ずる。

1) 関節炎/付着部炎の鑑別

① 痛みの部位は関節か?

乳児では「歩きたがらない」「歩き方が普段と違う」「触ると嫌がる」といった症状で気づかれる事が多い。

家人もまさかこどもがリウマチになると想像できず、当初「甘え」や「怪我」と思っている場合がある。元気な時の様子と比べて「何ができないか」「何を嫌がるか」「どんな時に症状が強くなるか」を確認する事で病変の部位や性状の推定に役立つ。常に関節以外の病変や、筋疾患(炎症性筋疾患など)・神経疾患(sensory neuropathy with painなど)・代謝性疾患(Fabry病など)などの可能性も考慮して、詳細な問診や触診を行う。

② 関節痛のみか? 関節腫脹・熱感・発赤・可動域制限を伴うか? 単関節か、多関節か?

炎症ではない関節痛・四肢痛では、白血病に注意が必要である。安易に診断前にグルココルチコイド(glucocorticoid: GC)を使用することは避ける(症状をマスクしてしまう)。末梢血や骨髓穿刺液に白血病細胞が出現しない場合もあるため、骨髓液に異常がなくても強い骨痛を訴える場合は、骨シンチグラフィーを参考に骨髓生検を検討する。

血友病など凝固異常症では、関節内出血により関節痛や可動域制限が生じる事がある(MRIで血性関節液や滑膜のヘモジデリン沈着が確認できる)⁹⁾。

骨端症は、主に骨の発育期に、長管骨骨端部や扁平骨の骨化核、付着部の骨端核や成長軟骨板近傍に異常骨化や無腐性壊死が起こる疾患群である。発症には牽引や阻血が関与しているとされ、代表的な疾患にPerthes病がある。関節痛や可動域制限が出現するため、JIAとの鑑別を要す¹⁰⁾¹¹⁾。

関節破壊を伴わない可動域制限(屈曲拘縮)をみた場合、ムコ多糖症やムコリピドーシスなど先天性代謝

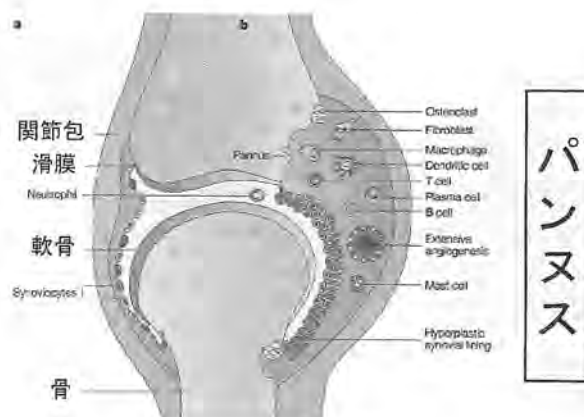


図2 関節炎の模式図

a. 正常関節

b. リウマチ性疾患の滑膜炎を生じた関節。関節滑膜 (synovium) が増殖・肥厚して、炎症細胞・破骨細胞・繊維芽細胞などを豊富に含むパニヌス (pannus) を形成、骨・軟骨に浸潤して関節破壊をひき起こす。

(Smolen JS et al. Nature Reviews Drug Discovery 2003 ; 2 : 473-488 より引用)

異常症の鑑別が必要となる¹²⁾。冬季に指趾の腫脹や痛みが生じる疾患に、microgeodinic disease/syndromeという寒冷暴露による骨の微小循環障害がある。X線では骨吸収、MRIでは骨髓炎像を呈するためJIAとの鑑別が重要である¹³⁾。また、痛みを伴わない持続性の腫脹にはpatchydermodactylyという、皮膚に機械的刺激が繰り返し加わることで関節周囲の真皮に肥厚を生じる疾患がある(確定診断は皮膚生検)¹⁴⁾。腫脹・疼痛なく可動域制限のみの場合は、関節内の良性腫瘍の可能性もある。このように、疼痛・腫脹・熱感・発赤・可動域制限の組み合わせによって鑑別疾患が広範囲に亘るため、時に皮膚疾患や整形外科的疾患も念頭におき、他科とも連携して診療を進める必要がある。

関節の炎症が寡少な場合は、視診・触診のみでは関節痛と関節炎の区別は困難である。そのため、炎症の確認には、画像診断が重要である(詳細は次項参照)¹⁵⁾。

③関節炎の画像診断

JIAの関節炎は、関節内にある厚さ約0.01~0.02mmの滑膜が炎症を起こす事から始まる(図2)。炎症が持続すると滑膜が絨毛状に増殖・肥厚し周囲の軟骨・骨に浸潤してパニヌスを形成する。単純X線は簡便で骨の変化を捉えるには有用だが(図3)、滑膜・軟骨病変は捉える事ができず、初期は異常がでにくい。核磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging ; MRI)はもっとも鋭敏に関節炎を捉える事ができ、特にガドリニウム造影をすることにより、単純MRIではわからない程度の滑膜炎も映し出す事が可能である(図4)。3次元構造の複雑な関節や骨内部の観察にも向いており、特に骨髓浮腫像は骨への炎症浸潤を示唆し、関節破壊のリスクを意味する。ただし、同時に複数関節は

評価できず、幼児では鎮静が必要な点、アーチファクトが存在する点に注意が必要である。

近年多くの臨床現場で施行されるようになった関節エコー(筋骨格超音波検査)は、簡便で鎮静が不要で炎症を捉えやすいうえ、多関節を同時に評価できるメリットがある(図5)。臨床所見に乏しく、エコーで初めて同定される関節炎が存在することもわかってきた。しかし機器・技術者による差異が大きいこと、小児では年齢による差が大きく正常血管の個体差も大きいことなどが問題点としてあげられる。侵襲がなく、リアルタイムで同時期に複数関節が観察できる関節エコーは、今後ますます需要が高まると予想されており、今後研究結果の蓄積が待たれる。

コンピューター断層撮影法(Computed Tomography ; CT)は骨の変化を3次元で捉える事ができるため、脊椎や骨盤など2次元で捉えにくい部位の観察に有用である(図6-a)。しかし、被曝量が大きいことから最小限の使用にとどめるべきである。ガリウムシンチグラフィや陽電子放射断層撮影(Positron Emission Tomography ; PET)¹⁶⁾では炎症関節への集積を認めるが(図6-b, c)、骨幹など他部位に集積する場合は骨髓炎や白血病など他の疾患を疑う(関節炎の診断のためだけにこれらを行うわけではなく、あくまでも鑑別診断のためである。ただし鑑別診断目的のPET検査は保険適応外)。

以上、関節炎の画像検査についてはそれぞれの特性を熟知した上で総合的に評価する事が肝要である(表2)。

④急性か？慢性か？

急性・慢性については通常6週を超えるかどうかで



図3 関節炎の画像（単純X線）

- 頸部右側面画像。頸部を前屈させた時の環椎齒突起間距離（環椎前弓後下部から齒突起前縁の距離）で、環軸椎亜脱臼の有無を評価する。小児の正常値は1～4mmである。
- 左第2指中指指節間関節に裂隙狭小化、骨びらん、亜脱臼、第3指中指指節間関節に裂隙狭小化と骨びらんを認める。
- 手根骨間（大小菱形骨、有頭骨、有鈎骨、舟状骨）、手根骨と中手骨間に骨融合による骨性強直が見られる。

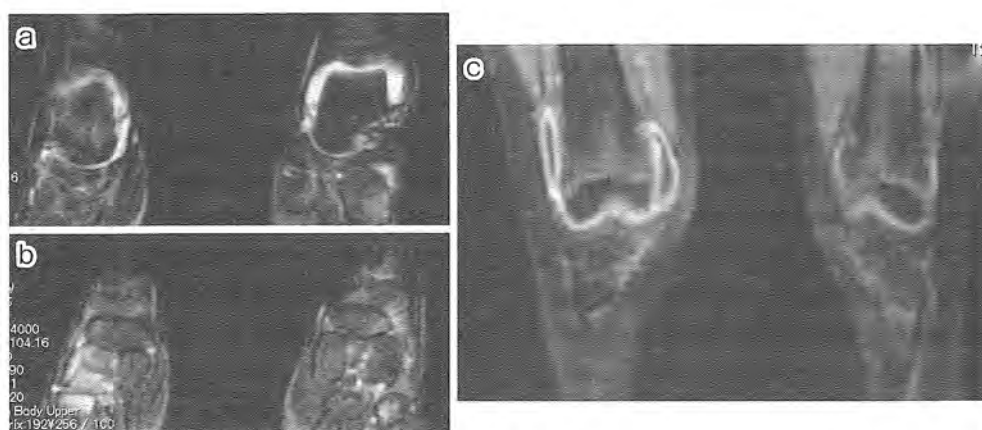


図4 関節炎の画像（MRI）

- 足関節単純 T2 強調画像。両側距腿関節とその周囲に高信号域が見られ、関節液が貯留している。
- a よりやや遠位のスライス。右踵骨・立方骨内に高信号域が見られ、骨髓浮腫が示唆される。
- 膝関節カドリニウム造影。特に右膝関節上部に強い滑膜肥厚と造影効果を認める。

区別する。急性の関節炎の代表には感染症や外傷、あるいは感染症後の反応性関節炎がある。問診や画像所見、血液検査（白血球数と分画、炎症反応、プロカルシトニン、各種感染症抗体価など）、関節液検査、培養検査などのアプローチを行う。

近年罹患者数は減ってきたものの、見逃してはならない疾患に急性リウマチ熱（acute rheumatic fever：ARF）がある。2015年には心エコー所見を加味した2015改定版 Jones criteria が発表された¹⁹⁾（表3）。診断がつけば、長期の抗菌剤予防内服など特有の管理が必

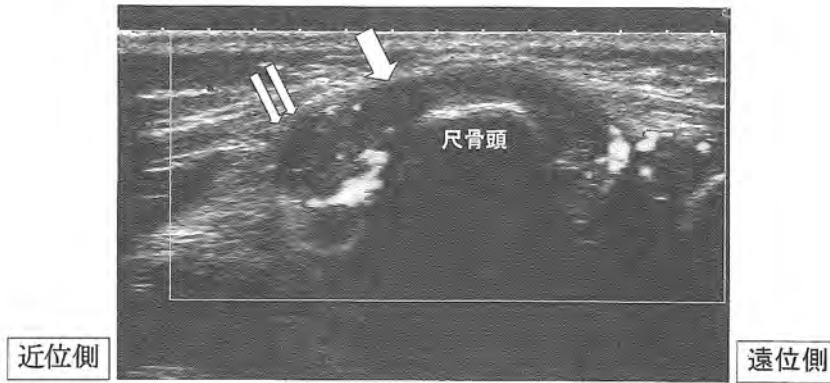


図5 関節炎の画像（関節エコー）

肘関節の長軸像パワードブラ法。右側が遠位端、左側が近位端である。著明な関節滑膜肥厚（太矢印）、関節液貯留（細矢印）と、異常血流（ドブラ部位）を認める。

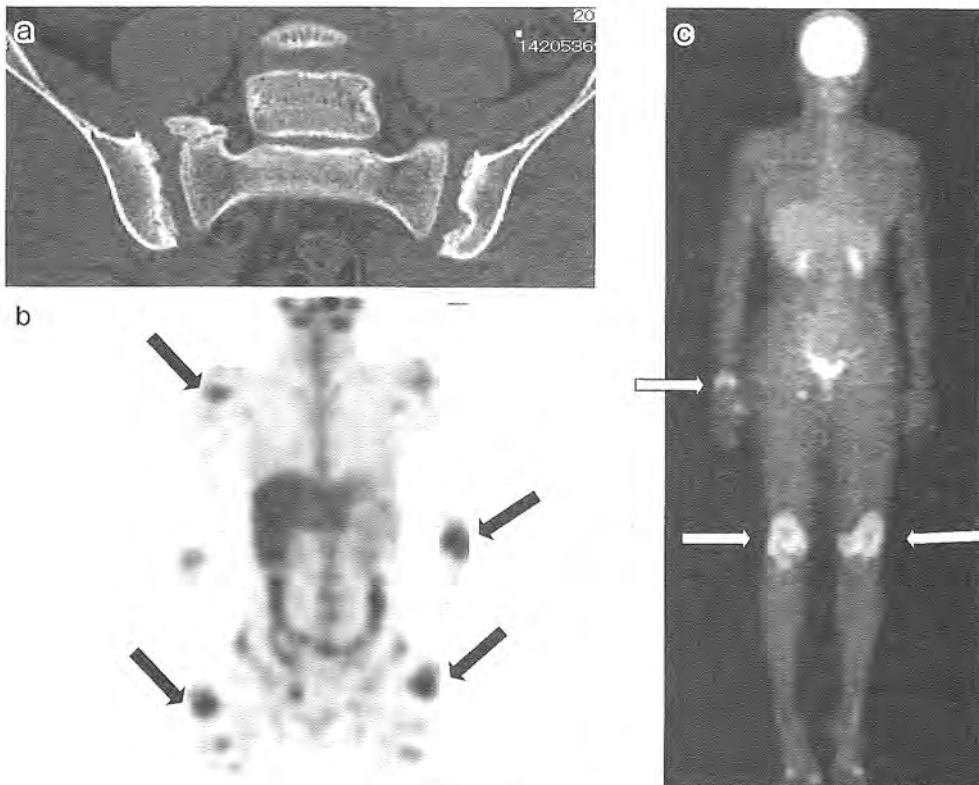


図6 関節炎の画像（その他）

- a. CT 検査，仙腸関節縦断面，両側腸骨側にびらんを認める。
- b. ガリウムシンチグラフィ，右肩，左肘，両手関節に集積を認める
- c. PET-CT，文献 16 より引用，両側膝関節，右手関節に集積を認める。

要となるため，溶連菌感染の確認および ARF の鑑別は重要である。

⑤付着部炎を伴うか？

腱・靭帯・筋膜・関節包が骨に付着する部位の炎症を付着部炎と呼ぶ¹⁷⁾。小児では運動による牽引性の付着部障害(Osgood-Schlatter 病，足底筋膜炎，野球肘，テニス肘など)をしばしば認めるが，そういったエビ

ソードなく多発性に付着部炎を認める場合はリウマチ性疾患による付着部炎を鑑別する。図7に代表的な関節炎と付着部炎の診察図を示す。付着部炎の診断は関節周囲の付着部に限局する圧痛または腫脹により診断するが，圧痛以外の所見が出にくい事も多いため線維筋痛症との鑑別が問題となる。JIA の付着部炎は当初四肢関節周囲(特に下肢)に出現する末梢性が多いが，

表2 関節炎評価に対する各種画像検査の特性

長所	短所
単純X線・CT検査 ・簡便・安価 ・骨病変の評価に有用（関節破壊の指標）	・被曝がある ・急性期には変化がでにくい
MRI ・炎症の評価に最も鋭敏（滑膜炎, 骨髄炎, 付着部炎） ・被曝がない	・施設に限られる ・高価 ・複数関節の同時評価に不適 ・幼少児では鎮静必要 ・アナフィラキシー（造影） ・アーチファクトがある
関節エコー ・MRIの次に炎症の評価に有用（特にパワードブラ） ・鎮静・造影不要 ・安価 ・被曝がない ・複数関節の同時評価が可能	・深部の観察は不可 ・骨の評価には向かない ・ハード面・術者の技術による差異が大きい ・小児では正常所見がまだ確立されていない（栄養血管のドブラ）

表3 2015改訂版 Jones criteria（急性リウマチ熱の診断基準）

A. A群レンサ球菌の先行感染が確認された全ての患者群 初発：主基準2所見 または 主基準1所見+副基準2所見 再発：主基準2所見 または 主基準1所見+副基準2所見 または 副基準3所見	
B. 主基準 1) 低リスク地域# ・心炎（臨床的 and/or 無症候性*） ・関節炎（多関節炎のみ） ・舞蹈病 ・有緑性紅斑 ・皮下結節	
2) 中～高リスク地域# ・心炎（臨床的 and/or 無症候性*） ・関節炎（単・多関節炎, 多関節痛） ・舞蹈病 ・有緑性紅斑 ・皮下結節	
C. 副基準 1) 低リスク地域# ・多関節痛† ・発熱（ $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ） ・ESR $\geq 60\text{mm/h}$ and/or CRP $\geq 3.0\text{mg/dl}$ § ・PR間隔が年齢の基準値より延長（心炎がない場合のみ）	
2) 中～高リスク地域# ・単関節痛† ・発熱（ $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ） ・ESR $\geq 30\text{mm/h}$ and/or CRP $\geq 3.0\text{mg/dl}$ § ・PR間隔が年齢の基準値より延長（心炎がない場合のみ）	

#低リスク地域：急性リウマチ熱（ARF）有病率が学童10万人当たり2人 \geq 、またはARFによる心疾患の有病率が全小児人口1000人当たり1人 \geq

*無症候性心炎：心エコードブラで同定された弁膜炎（下記のいずれか）

病的僧帽弁閉鎖不全（4つすべての条件を満たす） ・少なくとも2断面で認める ・逆流ジェット長が少なくとも1断面で $\geq 2\text{cm}$ ・最大血流速度 $> 3\text{m/s}$ ・逆流のドブラ信号の輪郭を少なくとも1心拍で全収縮期にわたりトレースできる
病的大動脈弁閉鎖不全（4つすべての条件を満たす） ・少なくとも2断面で認める ・逆流ジェット長が少なくとも1断面で $\geq 1\text{cm}$ ・最大血流速度 $> 3\text{m/s}$ ・逆流のドブラ信号の輪郭を少なくとも1心拍で全拡張期にわたりトレースできる

†関節症状は、主基準・副基準いずれかのみで採用

§経過中の最高値を採用

経年的に脊椎棘突起周囲の圧痛や仙腸関節の圧痛が出現し、体軸性に伸展する症例もある。炎症が顕著であ

れば関節エコーやMRIにて炎症所見を捉える事ができるが、発症早期には画像所見の出ない場合も多く、

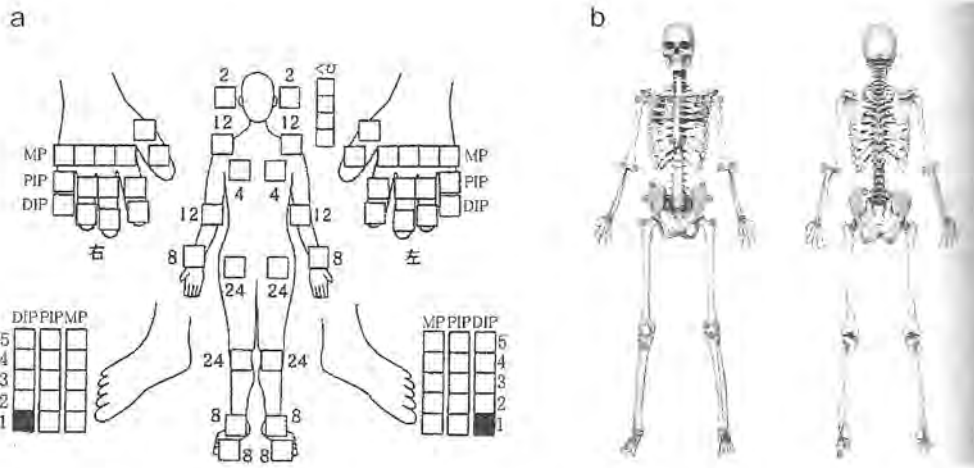


図7 関節炎・付着部炎の診察図

- a. 主な全身の関節図。例えば、腫脹=○、疼痛=×、可動域制限=△など診察所見を決めて書き込む。
- b. 主な全身の付着部図。文献17, Section2, Chapter19より引用。臨床的に付着部に限局する圧痛や腫脹により診断する。

表4 慢性関節炎/付着部炎を生じうるリウマチ性疾患・自己炎症性疾患

	SLE	JSS	JDM	MCTD	血管炎 症候群	BD	FMP	HIDS	BLAU/ EOS	CAPS	PFA- PA	TRAPS
発熱	◎	△	△	○	◎	○	◎	◎	○	◎	◎	◎
紅斑/皮疹	◎	△	◎	○	◎	◎	◎	◎	○	◎	—	◎
筋痛	—	△	◎	△	△	—	—	—	—	—	△	◎
腹痛	△	—	—	△	△	△	○	◎	—	—	△	◎
頭痛	○	△	—	△	△	△	△	—	—	○	△	—
関節症状	◎	○	○	◎	○	○	○	◎	◎	◎	—	◎
付着部炎	—	○	—	—	—	○	—	—	—	—	—	—

◎：よく認める，○：しばしば認める，△：時に認める，—：稀またはデータなし

SLE：全身性エリテマトーデス，SS：Sögren 症候群，JDM：若年性皮膚筋炎，BD：Behçet 病，FMP：家族性地中海熱，HIDS：高IgD 症候群，Blau/EOS：Blau 症候群/若年性サルコイドーシス，CAPS：クリオピリン関連周期性症候群，PFAPA：周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎症候群，TRAPS：TNF 受容体関連周期性症候群

参照：

- ・武井修治：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。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22年度総括研究報告書。2011：74-78。
- ・富板美奈子：シェーグレン症候群。小児科臨床。2013；66：873-879。
- ・小林法元：若年性皮膚筋炎（JDM）の難治性病態と治療に関する研究。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。平成22年度総括研究報告書。2011：79-84。
- ・梅林宏明：小児における混合性組織病（MCTD）の難治性病態と治療に関する研究。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。平成22年度総括研究報告書。2011：91-95。
- ・Khanna G, et al.：Pediatric vasculitis：recognizing multisystemic manifestations at body iaging. Radiographics. 2015；35：849-865。
- ・Koné-Paut I, et al.：Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease：an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data. Rheumatology. 2011；50：184-188。
- ・井田宏明，西小森隆太。自己炎症症候群の臨床。新興医学出版社。東京。2015。

（上記を基に，当科症例の所見を参考として著者作成）

診断が難しい病態である。

⑥慢性関節炎/付着部炎の鑑別疾患

上記に従い，“慢性”の“関節炎/付着部炎”が判明すれば「特発性（＝原因不明）」であることを確認する。

リウマチ性疾患・自己炎症性疾患の多くは関節症状を呈しうるため，これらの鑑別が重要である。代表的な疾患を表4に示す。リウマチ性疾患・自己炎症性疾患それぞれの診断基準を満たすかどうか確認を行う（小

表5 不明熱の鑑別チャート

問診	既往歴, 海外渡航歴, ペット飼育歴, 食事摂取状況, 薬物摂取状況, アレルギー歴, 心理社会背景, 居住地状況など
熱型	間欠熱, 稽留熱, 弛張熱など
随伴症状	皮膚症状, 関節症状, 呼吸器症状, 消化器症状など
理学的所見	皮膚, リンパ節, 肝脾など腹部, 関節, 心音, 肺雑音, 神経学的所見, 眼, 聴力など
血液検査(一般)	末梢血白血球数, 一般生化学, C反応性蛋白, 血液沈降速度, 凝固系, 免疫グロブリン, 補体, FT3, FT4, TSH, 血液培養, 血液ガス分析
血液検査(特殊)	自己抗体, フェリチン, マトリックスメタロプロテイナーゼ-3, 血中 $\beta 2$ ミクログロブリン, KL-6, 可溶性IL-2受容体, 血清アミロイドA, 各種微生物抗原・抗体価(マイコプラズマ, EBウイルス, サイトメガロウイルス, リケッチア, パルトネラ, デングウイルスなど), β -Dグルカン, 結核菌特異的IFN- γ 遊離試験など
尿検査	一般検尿, 尿培養, 尿化学, 尿中NAG, 尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン
便検査	便中ヘモグロビン, 便鏡(微生物, 好酸球), 便培養, 寄生虫卵検査など
骨髓検査	骨髓穿刺, 骨髓生検など
その他穿刺液	関節液(一般・生化, 培養), 髄液(一般・生化, 培養), 膿瘍(培養)など
ぬぐい液など	微生物迅速検査, 培養検査, PCRなど
画像検査	単純X線, 超音波検査(胸腹部), 造影CT検査(胸腹部), MRI検査(頭部, MRA, 大腿), シンチグラフィ(ガリウム, 骨), FDG-PET(保険未収載)
その他一般	ツベルクリン反応, 病理診断(病変部位)
その他特殊検査(研究室レベル)	血清サイトカイン(IL-18, IL-6), 尿中メバロン酸, 遺伝子検査, 便中カルプロテクチン

児慢性特性疾病情報センターのホームページを参照。<http://www.shouman.jp/>). 各々の特異検査や自己抗体検査などを施行するが, リウマトイド因子(rheumatoid factor: RF)は多くのリウマチ性疾患で陽性を示すことがあるため, それのみでは診断に至らない。また, これらの関節炎・附着部炎に関して画像上特異な所見はなく, 画像のみでは鑑別はできない。

2) 不明熱の鑑別診断

発熱, リンパ節腫脹, 発疹など全身性炎症を主体とする場合は, 不明熱の鑑別診断を行う。表5に不明熱を診る場合のチェックリストを挙げた。ここに述べた全てを最初から全例に行うわけではなく, まずは問診・診察・一般スクリーニング検査を施行し, その結果で確定診断がつかなかった場合に, 疑う疾患の発症頻度や検査の侵襲度と優先性を考慮しつつ特殊検査に歩を進めていく。

①熱型

全身型JIAに特徴的とされる熱型は「毎日生じる間欠熱(intermittent fever)」である³⁾⁻⁴⁾¹⁷⁾。ただし, マクロファージ活性化症候群(後述)を合併した場合や薬剤の影響により, 弛張熱(remittent fever)や稽留熱(continuous fever)など他の熱型をとりうる事もあるため, 間欠熱でないことが全身型JIAを否定するわけではない。なお, 関節型JIAでも20~40%に発熱を認める¹⁸⁾。

*間欠熱: 日差が1度以上あり, 自然に平熱になる発熱

*弛張熱: 日差が1度以上あるが平熱になることはほとんどない発熱

*稽留熱: 日差が1度を超えない持続性の発熱

②皮膚症状

全身型の皮膚所見は, evanescent erythematous rash(即時消退紅斑性皮疹)といい²⁾⁻⁴⁾¹⁷⁾, 熱の上下と共に, 時に場所を変え, 極めて短時間に出現・消退を繰り返す, “つかの間の”皮疹である(図8)。通常は掻痒を伴わないが, 年長児では掻痒感を伴い, 蕁麻疹様となる場合もある。

3) 生体試料検査の捉え方(表6参照)

①炎症

炎症を示す項目には, 末梢血の白血球数上昇(核の左方移動を伴わない), 血小板数上昇, C反応性蛋白(CRP)高値, 血液沈降速度(ESR)亢進, 血清アミロイドA上昇, 補体価上昇, 免疫グロブリン上昇, 凝固線溶系亢進などがある。しかし疾患特異性はなく, 関節型では正常~軽度上昇にとどまる事も多い(表6)。

②高サイトカイン血症

全身型では, インターロイキン(interleukin: IL)-1, IL-18, IL-6の刺激により, インターフェロン(interferon: IFN)- γ や腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)など種々のサイトカインが過剰産生され

る。特に IL-18 は sJIA の病態と大きく関わっており、他の全身性炎症を示す疾患に比べ著明高値であることから、鑑別診断に役立つ可能性や²⁰⁾(図 9)、無治療寛解の予測マーカーとしての可能性も示唆されている²¹⁾。IL-1 や IL-18 刺激により産生される IL-6 は病勢と相関する。全身性炎症が鎮静化していない間は高値となり、治療反応性と相関する。二次性の血球貪食症候群であるマクロファージ活性化症候群を合併すると、IFN、TNF など著明に上昇し、サイトカインストームと呼ばれる状態となる。ただし保険外検査であるため、これら高サイトカイン血症を反映するマーカーとして、臨床の現場では血清のフェリチン、可溶性 IL-2



図 8 全身型 JIA の皮疹

受容体、β2 ミクログロブリンや、尿中 β2 ミクログロブリンが参考となる。

③自己免疫

獲得免疫が関与する病型では、血清中の RF や抗核抗体 (anti-nucleolar antibody : ANA) が上昇する事がある。RF は ILAR 分類における定義や除外項目である(表 1)。RF 陽性者の中には環状シトルリン化ペプチド (cyclic citrullinated peptide : CCP) に対する抗 CCP 抗体 (anti-CCP antibody : ACPA) 陽性のものが半数程度存在し早期の関節破壊進行のリスク因子とされている。ANA は小児では健常児で軽度陽性を示す例が多いため、160 倍以上を陽性と考え、ANA 陽性はぶどう膜炎の合併リスクと考えられており、定期観察が必要である。自己抗体は診断後の病態の違いや合併症のリスク因子の判断に用いるものであり、陽性・陰性で診断・非診断を決めるものではない。

④関節炎

関節炎を反映するマーカーに、血清中のマトリックスメタロプロテイナーゼ (matrix metalloproteinase-3 : MMP3) がある。滑膜細胞から産生されるタンパク分解酵素で、関節炎の活動性と相関する。健康小児では成人基準値の下限以下 (15ng/ml<) となることが多い点、滑膜炎があれば他の疾患でも上昇するため疾患特異性はない点、GC 投与で上昇する事がある点に注意が必要である。

⑤合併症の監視

全身型に合併する難治性病態に、マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) がある(後述)。全身型では常に MAS への移行

表 6 本邦 JIA の病型別関節所見・血液検査所見

	全身型	少関節炎	RF 陰性多関節炎	RF 陽性多関節炎
男：女	1：1.2	1：2.5	1：2.2	1：8.0
発症年齢 (中央値±SD)	5.8±3.8	5.5±4.2	7.0±4.2	9.9±3.5
関節痛 (%)	75.7	94.1	100	100
関節腫脹 (%)	41.4	87.1	83.1	94.9
好発関節*	大関節 (特に肩・股関節)	大関節 (下肢)	大関節・小関節 (上下肢ともに)	大関節・小関節 (上下肢ともに)
CRP/ESR*	著明高値	正常～軽度上昇	軽度～中等度上昇	軽度～中等度上昇
MMP-3	関節炎があれば 中等度上昇	正常～軽度上昇	軽度～中等度上昇	中等度～著明上昇
RF 陽性 (%)	7.5†	0	0	100
ANA 陽性 (%)	3.2	27.3	21.6	38.5
抗 CCP 抗体陽性 (%)	0	0	0	50.0

文献 18 を基に当科のデータ*を加えて著者作成。

乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎、未分類関節炎に関しては本邦のデータなし

ILAR の定義では全身型は RF 陰性である為、JRA の基準で診断された症例と考える†

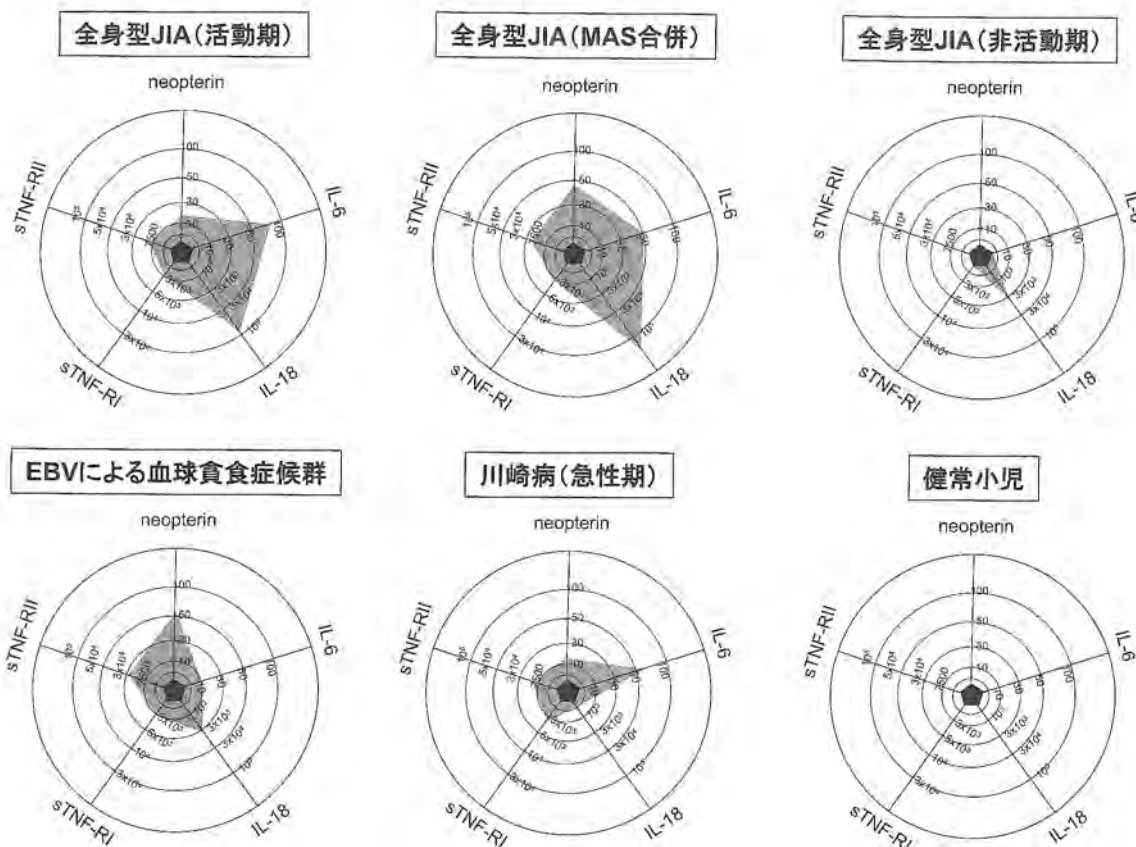


図9 全身型JIAのサイトカインプロファイル (金沢大学小児科 清水正樹先生よりご提供)

に注意が必要であり、特に血清中のフェリチンは早期発見のマーカーとして重要な項目である。

⑥ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA)

ILAR 分類の定義や除外項目として、病型分類に用いる。欧米では付着部炎関連関節炎において HLA-B27 が疾患関連抗原とされているが、本邦では人口中 HLA-B27 保有率が欧米に比べて低いため (0.3% vs. 7~14%)、臨床所見の重要性が高い。

⑦鑑別診断

鑑別診断のため、疾患特異的自己抗体、感染症の抗原や抗体、炎症性腸疾患スクリーニングとしての便中ヘモグロビン、関節穿刺液、骨髓検査など必要に応じて施行する。

4) 鑑別診断に迷う場合

上記を行っても診断に迷うような場合は、小児リウマチ性疾患の専門施設へコンサルトしていただく。

JIA の疫学

小児慢性特定疾患治療研究事業 (現: 小児慢性特定疾病対策事業) を活用した調査では、本邦の JIA 有病

表7 JIA 病型別患児割合

	欧米	本邦(2008)
全身型	5~15	41.7
少関節炎	50~80	20.2
RF 陰性多関節炎	17	13.7
RF 陽性多関節炎	3	18.2
乾癬性関節炎	0~11	0
付着部炎関連関節炎	1~10	1.6
未分類関節炎	11~21	4.7

文献 17, 18 より (数字は%)

率は小児 10 万人あたり 11.3 人であった²²⁾。表 7 に欧米・本邦それぞれの病型別割合を示す¹⁷⁾¹⁸⁾。病型割合には民族差がある事が知られており、本邦では全身型、多関節炎が多い。年齢・性差に関しては表 6 に挙げた。

JIA の病態

多くのリウマチ性疾患同様、原因不明である。全身型では炎症性サイトカイン、特に IL-1, IL-18, IL-6 が主体となって自然免疫系が活性化し、全身性炎症を引き起こす²²⁾。特に IL-18 は非活動状態でも高値を

示し、病因に大きく関与していると考え、一部の患者では家族性地中海熱などの責任遺伝子に変異を持ち、自己炎症性疾患の側面も持つ。

多関節炎では獲得免疫の異常が主体とされ²⁰⁾、特にRF・抗CCP抗体陽性は早期の関節破壊進行や治療抵抗性のリスクとされている。関節局所で主にTNF- α やIL-6など炎症性サイトカインの過剰産生による滑膜炎が生じ、炎症が慢性化すると軟骨・骨にも炎症が波及して関節破壊や変形を生じる。

小児で特徴的と考えられている少関節炎でも獲得免疫の異常が主体とされており²⁰⁾、ANAが約20%で陽性となる。ANA陽性はぶどう膜炎のリスクとされるがその発症機序を含め病態は不明な点が多い²⁵⁾。

多関節炎・少関節炎では遺伝的要因も報告されており、例えば一卵性双生児の発症率は25~40%と高く、JIA患児の同胞はJIA発症リスクが11.6倍と高い²⁶⁾、欧米ではRF陽性多関節炎とHLA-DRB1*04:01/04:04が²⁶⁾、本邦では多関節炎とHLA-DRB1*04:05、ぶどう膜炎とHLA-A*02:06の関連が報告されている²⁷⁾。

付着部炎関連関節炎や乾癬性関節炎では、環境要因として付着部への外的ストレスや腸管感染症が、遺伝的要因としてHLAの関連が知られている¹⁷⁾。付着部炎が遷延すると異常骨化による可動域制限を生じる場合があり、脊椎・仙腸関節の病変が進行すると強直性脊椎炎の病像をとる。サイトカインでは、付着部炎関連関節炎ではTNF- α 、IL-6、IL-8が、乾癬性関節炎ではTNF- α 、IL-12/23、IL-1、IL-6、IL-2、IL-8、IFN- γ の関与が示されている¹⁷⁾。近年乾癬の責任遺伝子としてCaspase recruitment domain-containing protein 14 (CARD14)が同定され、その異常によりNF- κ Bの活性化が起こる事が報告された²⁸⁾。炎症性サイトカイン高値となるCARD14異常症は自己炎症性疾患の範疇に入っており、程度は不明であるが、一部の患者では自然免疫が関与している可能性がある。

JIAの治療

2015年度改訂版手引きでは、治療を全身型と関節型(全身型以外)に分けた。これは全身性炎症と関節局所の炎症という、病態の違いで大きく治療を分けたことになる。2007年版手引きではさらに関節型の治療を関節数で分けていたが、関節数と治療反応性は必ずしも相関しない事、臨床所見だけでは罹患関節の正確な把握は困難である事などから、今回は関節破壊リスクの強度で分ける事とした。

1) 初期治療²⁾

初期治療はいずれも非ステロイド抗炎症薬 (non-

steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)であり、小児適応のあるNSAIDsはイブプロフェン (30~40mg/kg, 最大2,400mg/日, 分3~4)とナプロキセン (10~20mg/kg, 最大1,000mg/日, 分2)のみである。副作用の消化管潰瘍に注意する。

全身型の治療は(図10)は全身GC投与が基本となり、メチルプレドニゾンパルス療法を施行する。2015年改訂版手引きでは後療法についても詳しく解説した。過凝固、消化管潰瘍、骨粗鬆症、白内障/緑内障などの副作用に注意する。GCで炎症が抑制できない場合や減量で再燃する場合、GCの副作用が大きく継続が難しい場合、MASに移行した場合、関節炎が改善しない場合は小児リウマチの専門施設にコンサルトしていただく。

関節型では関節破壊のリスク判定を行い、ハイリスク群では早期に葉酸代謝拮抗薬であるメトトレキサート (methotrexate : MTX)を用いる(図11)。代謝の活発な小児では、成人に比較して高用量が必要であり、薬物動態上空腹時1回投与が望ましい。嘔気や肝障害など消化器系の副作用が懸念される場合は、分割投与や食後投与、24~48時間後の葉酸 (MTXの25~50%相当量)補充を検討する。MTXで関節炎がコントロールできない場合や、不耐例では小児リウマチの専門施設にコンサルトをしていただく。少量経口プレドニゾン療法 (0.1~0.2mg/kg, 最大15mg/日)は、2015年改訂版ではオプションの扱いとした。炎症が著しく、QOLの低下した症例で、MTXの効果が現れる1~2か月ほどの短期間に限って、使用する事ができる。

2) 追加治療

初期治療で改善しない場合や、副作用が問題となり治療継続が困難な場合は生物学的製剤を考慮する。現在JIAに適応がある生物学的製剤はトシリズマブ、エタネルセプト、アダリムマブの3剤のみである。処方の際に、日本リウマチ学会認定のリウマチ専門医であるか、JIA研修会の受講者(薬剤ごと)である事が義務付けられており、十分リウマチ診療経験のある施設で行う事が望ましい。使用の実際については、すでに日本小児科学会雑誌に発表されているため^{29)~31)}参考にしていただきたい。

治療開始後は、定期的に画像検査にて関節破壊進行がない事を確認していく。

①全身型

初期のGC治療で寛解に至らない場合、GC減量で再燃する場合、看過できないGCの副作用があるにも関わらずGCを減量/中止できない場合は追加治療の適応である。本邦ではIL-6受容体抗体であるトシリズマブを用いる (2歳以上、標準量: 8mg/kgを2週に1回点滴投与)。急性期のトシリズマブ使用はMASの発

sJIA: systemic JIA, MAS: マクロファージ活性化症候群, NSAIDs: 非ステロイド抗炎症薬, mPSL: メチルプレドニゾン, PSL: プレドニゾン, GC: グルココルチコイド

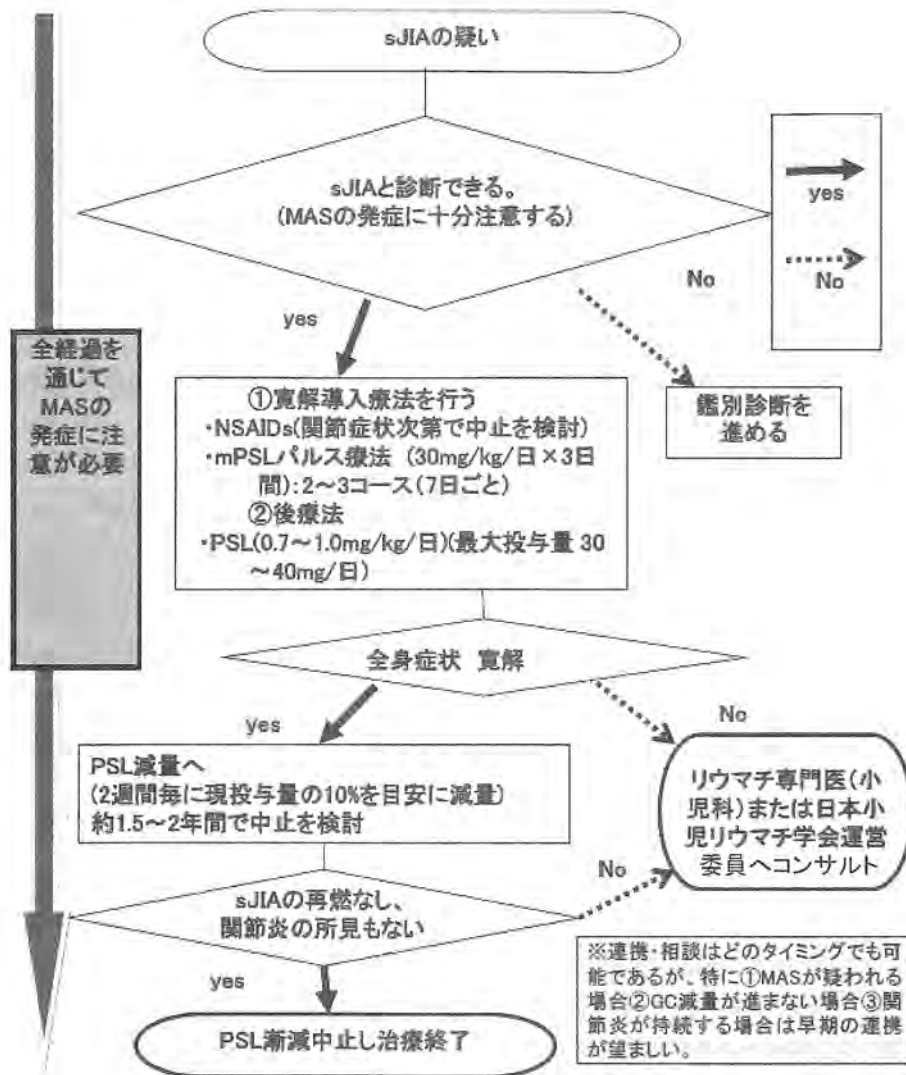


図10 全身型 JIA の治療アルゴリズム

症リスクを高めるため、導入時期には注意を要す。また、トシリズマブ使用中は基本的にCRPは検出感度以下となり、発熱や倦怠感など感染症にかかっても症状や検査所見が軽減化してしまうため、感染症状があるときや有熱時（微熱でも）は慎重な判断を要する。

②関節型、全身型発症関節炎

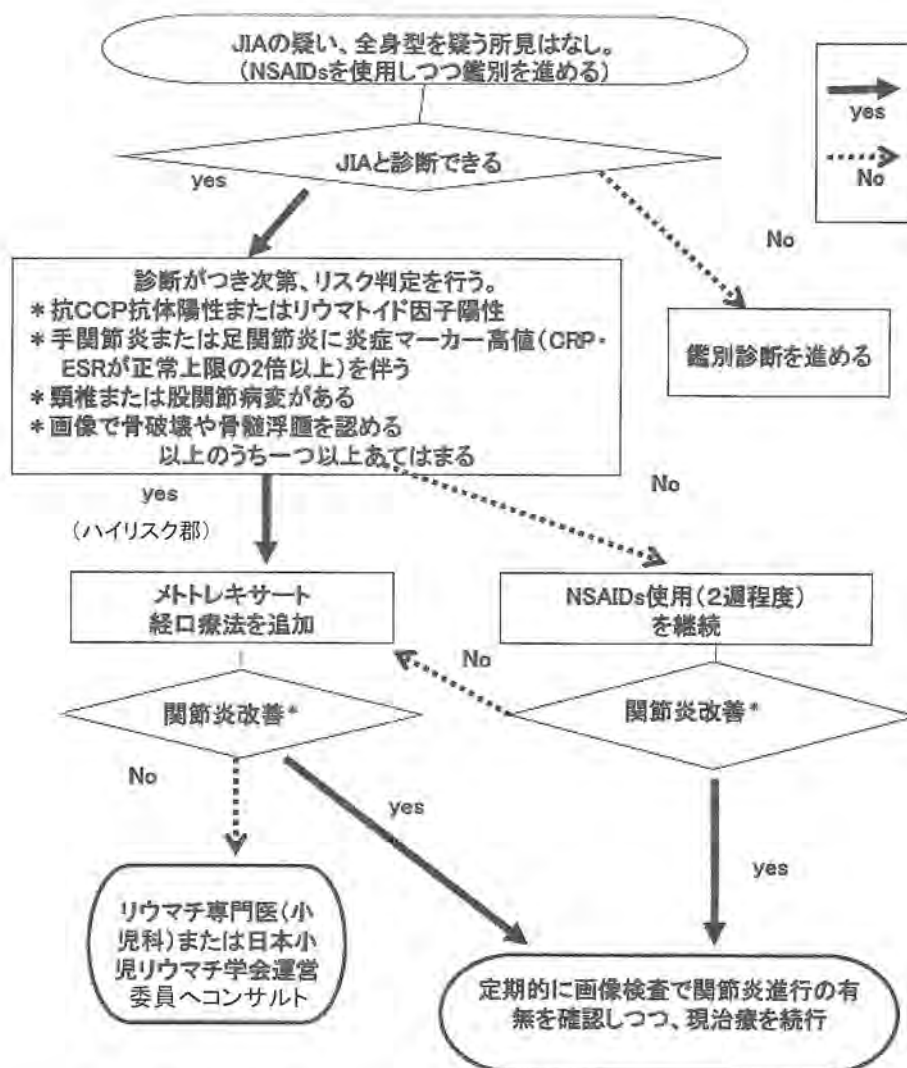
MTXに不応またはMTX不耐症患者の活動性関節炎、全身性炎症が落ち着いた後に遷延する活動性関節炎に対しては、TNFαの阻害薬であるエタネルセプト（5歳以上、標準量：0.2~0.4mg/kgを週に2回皮下注射）やアダリムマブ（5歳以上、標準量：体重15kg以上30kg未満は20mgを、30kg以上は40mgを2週に1回皮下注射）、IL-6受容体抗体であるトシリズマブ（2歳以上、標準量：8mg/kgを4週に1回点滴投

与）が適応となる。皮下注射製剤はいずれも外来での指導により自己注射への移行が可能である。

JIA の管理

免疫抑制剤使用時の結核およびB型肝炎のスクリーニングや定期的な確認は、添付文書で義務付けられている。

結核スクリーニングについては、画像検査（胸部レントゲン、胸部CT）の異常と結核特異的検査（ツベルクリン反応、結核特異的IFN-γ遊離試験）の異常を組み合わせるリスクを判定する。乳児では結核特異的IFN-γ遊離試験よりツベルクリン反応の方が感度に優れているという報告があり、可能な限り両者の施行が望ま



* 関節炎改善の目安: 腫脹・疼痛・可動域制限のある関節がない。
 画像検査で活動性のある関節炎や骨炎がない。
 MTX開始後については3か月(ハイリスク群では2か月)時に判定。

図 11 関節型 JIA の治療アルゴリズム

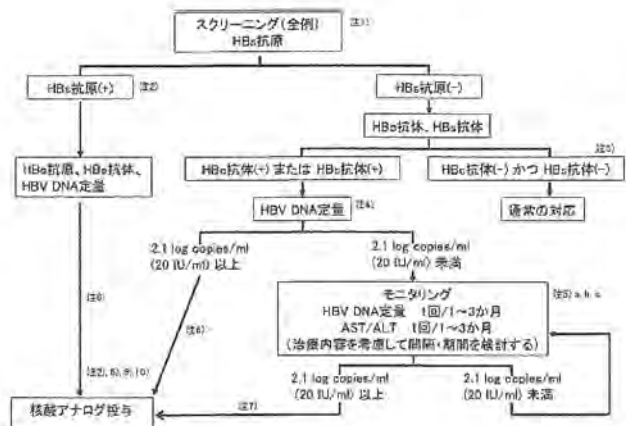
しい。活動性結核が疑われる場合は結核治療を優先する。潜在性結核が疑われる場合はisoniazidの予防内服を検討し、小児リウマチの専門施設にコンサルトする。

B型肝炎スクリーニングについては、日本肝臓学会から「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(図12)が公表されている(http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b)。2016年10月から、2016年4月1日以降に出生したものを対象にB型肝炎ワクチンの定期接種が開始されるため、今後抗体価の判断には注意を要する。

GC、免疫抑制剤や生物学的製剤使用中の生ワクチンの接種は禁忌であるため、治療開始前にワクチン歴・罹患歴を確認しておく。不活化ワクチンに関しては疾

患活動性がない事を確認し、接種可能である。また、予防接種法の改訂により「長期にわたり療養を必要とする疾病にかかった者等の定期接種の機会の確保」が可能となった(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000036493.html>)。当該特別の事情がなくなった日から起算して2年を経過する日までの間は医師の診断により定期接種を受ける機会が与えられる。年齢やワクチンの種別により対応が異なるため、詳細は市町村に確認して頂く。

上記のほか、2015年改訂版手引きでは、感染症管理や運動、日常管理についても詳細に記載した。ここではページ数の都合上割愛するが、JIA患児を診療されておられる諸氏はぜひ手引き本体を参照して頂けると幸いである。



補注: 血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs 抗原陽性あるいはHBs 抗原陰性例の一部にHBV 再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびウイルス性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに關するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まずHBs 抗原を測定して、HBV キャリアかどうかを確認する。HBs 抗原陽性の場合には、HBs 抗体およびHBs 抗体を測定して、既往感染者かどうかを確認する。HBs 抗原・HBs 抗体およびHBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs 抗体単陽性(HBs 抗原陰性かつHBs 抗体陽性)例においても、HBV 再活性化は罹患されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

注3) 初回化学療法開始時にHBs 抗体、HBs 抗体未測定例および免疫抑制療法が開始

給されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5) a. リツキシマブ・ステロイド、フルダリンを用いる化学療法および造血幹細胞移植例は、既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的薬を併用する場合においても頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法においても、HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後少なくとも5か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。6か月後以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始することが望ましい。ただし、ウイルス量が多いHBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV-DNAが2.1 log copies/ml(20 IU/ml)以上になった時点で直ちに投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談することが望ましい。

注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。

注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して、スクリーニング時にHBs 抗原陽性例ではB型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時にHBs 抗体陽性またはHBs 抗体陰性例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること。(但しHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて頻りに経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づき、経過観察中にHBV DNAが2.1 log copies/ml(20 IU/ml)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

図12 免疫抑制剤・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(日本肝臓学会, ver2.2)

難治性病態

1) MAS

全身型におけるMASは、小児リウマチ性疾患の死亡原因の一つとして上位にあがる病態で、短時間のうちに不可逆的な組織障害を来すため、治療開始後も注意が必要である³²⁾。MASの治療は経験のある医師が行う事を推奨するが、発症すれば2~3日が勝負となるため、現場の医師がMAS移行にいち早く気付いて初期対応がとれるよう、あえて2015年改訂版手引きに記載した。最近Ravelliらが早期発見のための新しい診断基準を発表したが³³⁾、特に血清フェリチンの著明高値はMAS移行に気づく端緒となる(表8)。早期発見・早期治療開始は予後を大きく改善するため、ワンポイントの数値だけでなく前値からの推移(量、方向、時間のベクトル)で判断する事が重要である。

治療は、GCの静脈投与・シクロスポリン持続注射・抗凝固療法などを基本治療とし、進行例では血漿交換を行う。GCはメチルプレドニゾロンパルス療法や、デキサメタゾンパルミチン酸エステル静脈投与(2.5mg~5.0mgを12時間ごと、乳児では半量)の有効性が報告されている。シクロスポリンは活性化T細胞

表8 全身型JIAに合併したMASの診断基準 (Ravelli A, 2016)

<p>全身型JIAと診断されている症例または疑われる発熱を呈する症例において、下記の基準を満たす場合</p> <p>1 血清フェリチン値上昇 (>684ng/ml)</p> <p>+</p> <p>2 下記のうち少なくとも2項目以上を満たした場合</p> <p>血小板減少 (≤18.1万/μl)</p> <p>AST上昇 (>48 IU/l)</p> <p>トリグリセライド上昇 (>156mg/dl)</p> <p>低フィブリノーゲン血症 (≤360mg/dl)</p>
--

の抑制効果や¹⁷⁾、マクロファージ/単球のサイトカイン産生抑制・遊走抑制効果などが報告されている³⁴⁾。高サイトカイン血症が制御できない場合は、過剰サイトカインの除去を目的に血漿交換を行う。ただしこれらはすべて保険適応外であり、有効性に関しても症例集積研究の報告のみである。

2) ぶどう膜炎

関節型における前部ぶどう膜炎(虹彩炎・網脈絡膜炎を含む)は、特に低年齢発症のANA陽性(160倍以上)患児で注意すべき合併症である。関節炎の活動性とは無関係に、遠隔期においても発生し、時に自覚症

表9 ふどう膜炎監視のための推奨眼科受診間隔

JIA 発症型病型		ANA	眼科受診間隔	
			発症年齢 ≤ 6 歳	発症年齢 ≥ 7 歳
少関節炎, RF (-) 多関節炎, 未分類関節炎	陽性	3 か月毎	6 か月毎	
少関節炎, RF (-) 多関節炎, 未分類関節炎	—	6 か月毎	6 か月毎	
4 歳未満発症乾癬性関節炎	*	3 か月毎	—	
その他	*	12 か月毎	12 か月毎	

4 年 ≤ 関節炎発症から < 7 年

JIA 発症型病型		ANA	眼科受診間隔	
			発症年齢 ≤ 6 歳	発症年齢 ≥ 7 歳
少関節炎, RF (-) 多関節炎, 未分類関節炎	陽性	6 か月毎	12 か月毎	
少関節炎, RF (-) 多関節炎, 未分類関節炎	—	12 か月毎	12 か月毎	
4 歳未満発症乾癬性関節炎	*	6 か月毎	—	
その他	*	12 か月毎	12 か月毎	

* 抗核抗体陽性の有無は問わない

状を欠く。放置すれば失明率も高くなるため、定期的な眼科受診による早期発見が重要である。2015 年改訂版手引きでは、ガイドラインを参照に³⁶⁾、ふどう膜炎発症リスクに応じた眼科受診間隔を提案している（表 9）。少関節炎・RF 陰性多関節炎・未分類関節炎の ANA 陽性者、4 歳未満発症の乾癬性関節炎はハイリスク群である。

治療は経験豊富な眼科医と連携をとりつつ行い、ステロイド点眼 ± MTX 内服を基本とする。近年、海外では難治例における TNF α 阻害薬、アバタセプト、トシリズマブなど生物学的製剤の効果が報告されているが、本邦では適応外である。

医療制度

JIA は小児慢性特定疾病対策事業の対象疾病である。本邦における疫学研究や治療研究の礎となり、ひいては診療の枠を広げる機会にもつながる為、できるだけ本制度の利用をお願いしたい。2016 年 6 月現在、20 歳を超えた JIA 患児については全身型のみ指定難病の対象疾病となっており、重症度基準を満たせば医療費助成の対象となる。20 歳を超えた関節型 JIA 患児で医療費が高額となった場合は、高額療養費制度を利用できる。

予 後

免疫抑制剤や生物学的製剤の出現により、JIA 患児の生命予後、関節機能予後は格段に改善した。海外では免疫抑制剤が使用される前と比べ、アミロイドー

スの合併減少により 10 年生存率が著明に改善したことや、手術（関節形成術、人工関節置換術）率が激減したとの報告がある³⁶⁾。早期の生物学的製剤導入は関節破壊を来すことなく患児の QOL を保ち、全身型では GC 減量効果のため副作用軽減も図れる。治療にて非活動状態を達成した患児の中には、無治療寛解を達成する例も出現している。現在寛解率は病型によって異なるが、関節炎の遷延しない全身型や持続型少関節炎は比較的寛解率がよいとされる⁷⁾。しかし RF 陽性多関節炎や全身型発症関節炎では発症 10 年後も 80% 程度が治療継続中であり、臨床的寛解（臨床所見に活動性がない）・構造的寛解（画像所見に活動性がない）を目標に引き続き管理を行う。

現代の治療により JIA 患児の予後が今後どう変化していくか、青年期に入った患児のトランジションをどう行うか、就職・出産など成人期の諸問題をどう解決するか、など「生物学的製剤時代」に入り、新たな局面を迎えている。

おわりに

2015 年改訂版手引きに即して、JIA の診断と治療について概説した。JIA は稀な疾患と考えられているが、我々が行ったアンケート調査では、小児科学会認定専門施設の 77% が JIA 診療を経験していた⁸⁾。日本で標準化された JIA 診療をあまねく行うため、マニュアル的な初期診療の手引きの存在は重要であり、今後も時代の趨勢に合わせた up to date が必要と考える。

日本小児科学会専門医かつ日本リウマチ学会専門医は 2016 年 6 月現在約 65 名とまだまだ数が少なく、地

域偏在も存在する。そのため日本小児リウマチ学会では、小児リウマチ診療のすそ野を広げる事を目的に、研修会等の教育活動も行っている。ご興味のある方は、詳細を学会ホームページ (<http://plaza.umin.ac.jp/praj/>) にてご参照されたい。

また、血清 IL-6, IL-18 など診療に有用な検査の保険収載や、各種薬剤の小児適応拡大、関節型 JIA における難病認定について、一刻も早い対応がなされる事を強く望む。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

著者役割

「若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015」は、日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会により編集され、日本小児リウマチ学会の承認を経て出版されました。岡本奈美はこの編集代表であり、日本小児リウマチ学会より依頼を受け、分科会総説を執筆いたしました。

文 献

- 1) Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans* 1897 ; 50 : 47—60 [also reprinted in *Arch Dis Child*. 1941 ; 16 : 156—165].
- 2) Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for the idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 1566—1569.
- 3) Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification for juvenile idiopathic arthritis : Durban 1997. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 1991—1994.
- 4) Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis : Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004 ; 31 : 390—392.
- 5) University College London(UCL)ホームページより : <https://www.ucl.ac.uk/ich/support-services/library/library-historical-collection/publications/still>
- 6) 横田俊平, 森 雅亮, 今川智之, 他. 若年性特発性関節炎初期診療の手引き (2007年). *日児誌* 2007 ; 111 : 1103—1112.
- 7) 一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編. 若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015. メディカルレビュー社, 2015.
- 8) 岡本奈美, 岩田直美, 梅林宏明, 他. 「若年性特発性関節炎初期診療の手引き」改訂のためのアンケート調査結果の検討. *小児リウマチ* 2016 in Press.
- 9) Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Hemophilia* 2012 ; 18 : 962—970.
- 10) 星野裕信. 骨端症. *小児科診療* 2015 ; 78 : 453—457.
- 11) Breck LW. An atlas of the osteochondroses. Springfield, Illinois : Charles C Thomas, 1971.
- 12) 日本先天代謝異常学会編. 先天代謝異常症. 東京 : 診断と治療社, 2011.
- 13) Van Ackere T, Eykens A, Wouters C, et al. The phalangeal microgeodic syndrome in childhood : awareness leads to diagnosis. *Eur J Pediatr* 2013 ; 172 : 763—766.
- 14) Dallos T, Oppl B, Kovács L, et al. Pachydermodactyly : A review. *Curr Rheumatol Rep* 2014 ; 16 : 442.
- 15) Damasio MB, Malattia C, Martini A, et al. Synovial and inflammatory diseases in childhood : role of new imaging modalities in the assessment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol* 2010 ; 40 : 985—998.
- 16) Kanetaka T, Mori M, Nishimura K, et al. Characteristics of FDG-PET findings in the diagnosis of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2016 ; 26 : 362—367.
- 17) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of pediatric rheumatology seventh edition. Philadelphia : Elsevier, 2015.
- 18) 武井修治. 小慢データを利用した若年性特発性関節炎 JIA の二次調査. 厚生労働科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 分担研究報告書. 2008 : 102—113.
- 19) Gewitz MH, et al. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of doppler echocardiography. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015 ; 131 : 1806—1818.
- 20) Shimizu M, et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation. *Clin Immunol* 2015 ; 160 : 277—281.
- 21) Shimizu M, Nakagishi Y, Yoshida A, et al. Serum interleukin 18 as a diagnostic remission criterion in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014 ; 41 : 2328—2330.
- 22) 武井修治. 小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した小児慢性疾患に関するデータベース作成とそれ以外の登録システムの統合に関する研究. Capture-recapture 法による若年性関節リウマチ JRA の疾患頻度の推定. 厚生労働科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 分担研究報告書. 2007 : 129—133.
- 23) Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis : some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol* 2011 ; 7 : 416—426.
- 24) Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, et al. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2011 ; 10 : 482—489.
- 25) Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis : a long-term follow up study. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 647—657.
- 26) Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis : A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015 ; 64 : 113—124.

- 27) Yanagimachi M, Miyamae T, Naruto T, et al. Association of HLA-A*02 : 06 and HLA-DRB1*04 : 05 with clinical subtypes juvenile idiopathic arthritis. *J Hum Genet* 2011 ; 56 : 196—199.
- 28) Jordan CT, Cao L, Roberson ED, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2012 ; 90 : 784—795.
- 29) 横田俊平, 今川智之, 武井修治, 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 (2008). I. トシリズマブ. *日児誌* 2008 ; 112 : 911—923.
- 30) 横田俊平, 森 雅亮, 今川智之, 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). II. エタネルセプト. *日児誌* 2009 ; 113 : 1344—1352.
- 31) 横田俊平, 今川智之, 村田卓士, 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 (2011). III. アダリムマブ. *日児誌* 2011 ; 115 : 1836—1845.
- 32) 村田卓士, 三好麻里. 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. 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 22 年度総括研究報告書. 2011 : 70—73.
- 33) Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis : A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 481—489.
- 34) Setkowicz Z, Caryk M, Szafraniec M, et al. Tacrolimus (FK506) and cyclosporine A reduce macrophage recruitment to the rat brain injured at perinatal and early postnatal periods. *Neurol Res* 2009 ; 31 : 1060—1067.
- 35) Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2012 ; 32 : 1121—1133.
- 36) Immonen K, Savolainen A, Kautiainen H, et al. Longterm outcome of amyloidosis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 907—912.
- 37) Malviya A, Jhonson-Lynn S, Avery P, et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood and orthopaedic intervention. *Clin Rheumatol* 2009 ; 28 : 1411—1417.

改訂第2版

小児整形外科 テキスト

監修 日本小児整形外科学会

編集 日本小児整形外科学会 教育研修委員会



Textbook
of
Pediatric



小児整形外科の研修カリキュラムに準拠した

学会編のテキスト

待望の改訂版!

MEDICAL VIEW

若年性特発性関節炎



Key words

- 若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis ; JIA)
- 国際リウマチ学会(International League of Associations for Rheumatology ; ILAR)
- 滑膜炎(synovitis) ●付着部炎(enthesis)
- メトトレキサート(methotrexate ; MTX) ●生物学的製剤(biologic DMARDs ; bDMARDs)

概念

いわゆる「こどものリウマチ」である。以前わが国では、アメリカ同様「若年性関節リウマチ(juvenile rheumatoid arthritis ; JRA)」の診断名が用いられていた。JRAは、①全身型、②少関節型、③多関節型の3病型からなる。しかし、国・地域により小児の慢性関節炎の病名や概念が違っており混乱がみられたため、現在は7病型からなる、より大きな疾患概念に統一された。

1995年に国際リウマチ学会(International League of Associations for Rheumatology ; ILAR)は、「16歳の誕生日以前に発症した、6週間以上持続する原因不明の慢性関節炎を若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis ; JIA)とよぶ」と提唱した¹⁾。その後2度の改訂を経て、現在は2001年Edmonton版が最新である^{2, 3)}。JIAには特異的な症状や検査所見は存在せず、他の疾患を除外診断することが重要となる⁴⁾。



慢性関節炎を引き起こす疾患は多岐にわたる(例えばリウマチ性疾患のほとんどは関節炎を生じる)ため、鑑別診断が重要である。その他、①外傷、②感染症、③骨軟骨系統疾患、④悪性疾患、⑤血液疾患(特に白血病)、⑥代謝性疾患、⑦心因性を鑑別に挙げる。重要なことは、これらの疾患が関節痛の原因になりうることを知っておくことである。

分類

ILARのJIA分類を用いる(表1)⁵⁾。病型分類は発症から6か月目以降で確定する。また、初期には特徴的な症状(特に乾癬や付着部炎)が出ない症例もあるため、経過中の病型見直しは必要である。

全身型は、成人still病に近い疾患とされており、自然免疫の異常から引き起こされる高サイトカイン血症[特にinterleukin(IL)-1, IL-18, IL-6]が特徴である。

全身型以外の関節炎を主徴とする6病型を「関節型」とよぶ。少関節炎・多関節炎は獲得免疫の異常から、主に腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor ; TNF)- α やIL-6が過剰産生されて関節炎を生じる。付着部炎関連関節炎、乾癬性関節炎

(psoriatic arthritis; PsA)はヒト白血球抗原(human leukocyte antigen; HLA)の関与が知られており、関節局所で主にTNF- α が過剰産生されて関節炎を生じる。付着部炎関連関節炎は体軸関節の病変が悪化すると、強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis; AS)の病型をとるため注意が必要である。

少関節炎の定義を満たすが、リウマトイド因子(rheumatoid factor; RF)が陽性の症例や、PsAの定義を満たすがHLA-B27陽性の症例は未分類関節炎に分類される。

表1 JIAのILAR分類

分類	定義	除外項目
全身型	1箇所以上の関節炎と2週間以上続く発熱(うち3日間は連続する)を伴い、以下の徴候を1つ以上伴う関節炎。 1) 暫時の紅斑, 2) 全身のリンパ節腫脹, 3) 肝腫大または脾腫大, 4) 漿膜炎	a, b, c, d
少関節炎	発症6か月以内の炎症関節が1~4箇所に限局する関節炎。以下の2つの型を区別する。 (a) 持続型: 全経過を通して4箇所以下の関節炎。 (b) 進展型: 発症6か月以降に5箇所以上に関節炎がみられる。	a, b, c, d, e
リウマトイド因子陰性多関節炎	発症6か月以内に5箇所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が陰性。	a, b, c, d, e
リウマトイド因子陽性多関節炎	発症6か月以内に5箇所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が3か月以上の間隔で測定して2回以上陽性。	a, b, c, e
乾癬性関節炎	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) 指趾炎 (b) 爪の変形(点状凹窩, 爪甲剥離など) (c) 親や同胞に乾癬患者	b, c, d, e
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) 関節炎あるいは付着部炎を認め、少なくとも以下の2項目以上を伴う例 (a) 現在または過去の仙腸関節の圧痛±炎症性の腰仙関節痛 (b) HLA-B27陽性 (c) 親や同胞に強直性脊椎炎, 付着部炎関連関節炎, 炎症性腸疾患に伴う仙腸関節炎, Reiter症候群または急性前部ぶどう膜炎のいずれかの罹患歴がある (d) しばしば眼痛, 発赤, 羞明を伴う前部ぶどう膜炎 (e) 6歳以上で関節炎を発症した男児	a, d, e
未分類関節炎	6週間以上持続する小児期の原因不明の関節炎で、上記の分類基準を満たさないか、または複数の基準に重複するもの。	

除外項目:

- a. 患児や親・同胞での乾癬罹患や乾癬既往歴
- b. 6歳以降に発症したHLA-B27陽性の関節炎男児
- c. 強直性脊椎炎, 付着部炎関連関節炎, 炎症性腸疾患に伴う仙腸関節, Reiter症候群
または急性前部ぶどう膜炎のいずれかに罹患しているか, 親・同胞に罹患歴がある
- d. 3か月以上の期間において少なくとも2回以上のIgM-RF陽性
- e. 全身型JIA

(文献3, 5より)

XII
炎症性疾患

疫学

過去の小児慢性特定疾患登録調査によると⁶⁾、有病率はわが国では小児人口10万人対10~15人であり、欧米とあまり差はない。小児リウマチ性疾患のなかでは最多頻度であるものの、関節リウマチ(rheumatoid arthritis; RA)の1/30~1/50程度とまれである。性差・好発年齢・主要症状は病型により異なる(表2)。発熱は全身型だけでなく、少関節炎・多関節炎でも20%程度にみられる。

診断

成人同様、問診・視診・触診にて関節を評価するが、自ら訴えができない乳幼児の診察には特に注意が必要である。「動きたがらず、すぐに休憩をとる」「手や足を持って動かすと機嫌が悪い」「歩き方が普段と違う」といった非特異的な症状で発症することがある。症状寡少な関節炎は見逃される可能性があり、すべての関節を触ることが基本で

ある。特に関節可動域は左右を比較することが重要である。

JIAを診断するためには、「慢性」の滑膜炎または付着部炎を確認する必要がある。急性の経過や1か月程度で自然軽快する場合は、感染症によるものや反応性関節炎を鑑別する。画像検査は関節炎や付着部炎の同定に、生体試料(血液・関節液など)を用いた検査は鑑別診断にそれぞれ有用である。

滑膜炎・付着部炎の診断にはMRIや関節超音波検査が有用である(図1a~c)。早期または微小な滑膜炎は単純MRIのみではとらえられないことがあるため、ガドリニウム造影を行う。関節超音波検査は非侵襲的で簡便なことから、近年小児に施行される頻度が増えてきた。しかし、術者の技術や機器の差異、成長による影響が大きいため評価には注意を要する。X線検査は早期診断に向かないが、関節破壊の進行度が確認できる(図1d)。また、代謝性疾患や栄養障害(くる病など)が鑑別診断されることがある。脊椎の骨病変はCT検査で評価しやすいが、被ばくが大きいため最小限に止

表2 わが国のJIA分類の特徴

	全身型	少関節炎	RF陰性多関節炎	RF陽性多関節炎
男:女	1:1.2	1:2.5	1:2.2	1:8.0
発症年齢 (中央値±SD)	5.8±3.8	5.5±4.2	7.0±4.2	9.9±3.5
発熱(%)	57.5	22.4	42.4	26.6
関節痛(%)	75.7	94.1	100	100
関節腫脹(%)	41.4	87.1	83.1	94.9
好発関節	大関節 (特に肩・股関節)	大関節(下肢)	大関節・小関節 (上・下肢ともに)	大関節・小関節 (上下肢ともに)
C反応性蛋白(CRP)/ 赤血球沈降速度(ESR)	著明高値	正常~軽度上昇	軽度~中等度上昇	軽度~中等度上昇
MMP-3	関節炎があれば 中等度上昇	正常~軽度上昇	軽度~中等度上昇	中等度~著明上昇
RF陽性(%)	7.5	0	0	100
ANA陽性(%)	3.2	27.3	21.6	38.5
抗CCP抗体陽性(%)	0	0	0	50.0

乾癬性関節炎, 付着部炎関連関節炎, 未分類関節炎に関してはわが国のデータなし。

(文献4, 6を基に著者作成)

める(図1e)。近年では脊椎病変のフォローにはMRIが推奨される。

他のリウマチ性疾患でも関節炎や付着部炎を生じうる[例:全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus; SLE), Sjögren症候群, 若年性皮

膚筋炎, 血管炎症候群, Behçet病など]が, 関節の画像だけでは区別は困難である。鑑別には, 関節炎以外の全身症状(①発熱, ②皮疹, ③口内炎, ④検尿所見, ⑤眼病変, ⑥唾液腺病変など)の有無, 特異的自己抗体や画像・病理所見(血管炎・筋炎所見

図1 画像検査

- a: 単純MRI T2強調像にて滑液貯留(矢印)と骨浮腫(矢頭)を認める。
- b: MRIガドリニウム造影像にて増強効果と滑膜肥厚を認める。
- c: 関節超音波検査(手関節尺骨頭長軸)にて滑膜肥厚(矢印), 液貯留(矢頭), 血流増加(パワー Doppler)を認める。
- d: 単純X線像にて関節裂隙の狭小化, 骨びらん, 脱臼・亜脱臼, 骨密度低下などがみられる。
- e: 仙腸関節のびらん CT検査でとらえられやすい(ただし被ばく量に注意)。



XII

炎症性疾患

など)の有無の確認が重要である。

関節液検査では非特異的な炎症所見に止まるため、化膿性関節炎や血友病、偽痛風など他の疾患を鑑別するのに有用である。

炎症反応やマトリックスメタロプロテイナーゼ-3(matrix metalloproteinase-3; MMP-3), は少関節炎では正常～軽度陽性にとどまることが多い(表2)。MMP-3は健常小児では<15ng/mLが多いとされている。RFはJIAの病型分類に、抗核抗体(anti nuclear antibody; ANA)はぶどう膜炎という眼の合併症リスク判定にそれぞれ用いる。ANAは小児では160倍以上を陽性とする。

関節炎発症初期は、単純X線検査にMRIや関節超音波検査を組み合わせで行う。鑑別のために関節外症状の有無を確認する。なお、炎症反応、MMP-3、RF、ANA陰性はJIAを否定するものではない。

治療

『若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015』を基に概説する(図2, 3)。

初期治療はどちらも非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)を使用するが、現在小児適応があるのはイブプロフェン(30~40mg/kg, 最大2,400mg/日)とナプロキセン(10~20mg/kg, 最大1,000mg/日)のみである。

その後の治療は全身型と関節型で大きく異なる。全身型ではグルココルチコイドの全身投与が基礎治療となる。ステロイドパルス療法を行い、改善すれば内服に変更して徐々に減量する。

関節型においては関節破壊リスクの判定を行い、リスクが1つでも当てはまればメトトレキサート(methotrexate; MTX)をアンカードラッグとして用いる。低リスク群でも、NSAIDsのみで改善が乏しい場合はMTXを導入する。薬物代謝速度

の速い小児では成人より高用量のMTXが必要で、5~10mg/m²を週に1回空腹時に投与する。嘔気・肝障害など副作用がみられた場合は、MTXの20%程度の葉酸を24~48時間後に投与する。関節炎が改善しているかどうかは、臨床所見だけでなく定期的な画像検査にでも確認する(構造的寛解)。

上記にても改善しない場合、生物学的製剤が適応となり、前者ではIL-6受容体拮抗薬であるトシリズマブが、後者ではトシリズマブに加えてTNF- α 阻害薬であるエタネルセプトやアダリムマブが使用される[その他の生物学的製剤や古典的疾患修飾剤抗リウマチ薬(disease-modifying antirheumatic drugs; DMARDs)については、まだ小児適応がない]。なお、生物学的製剤の導入・管理時は、小児リウマチ診療経験豊富な医師と連携を取りつつ行うことが望ましい。

小児では治療薬の標準量・承認薬が成人と異なる。ステロイド、MTXや生物学的製剤使用前には、結核およびB型肝炎に対する感染症スクリーニングが義務付けられている。

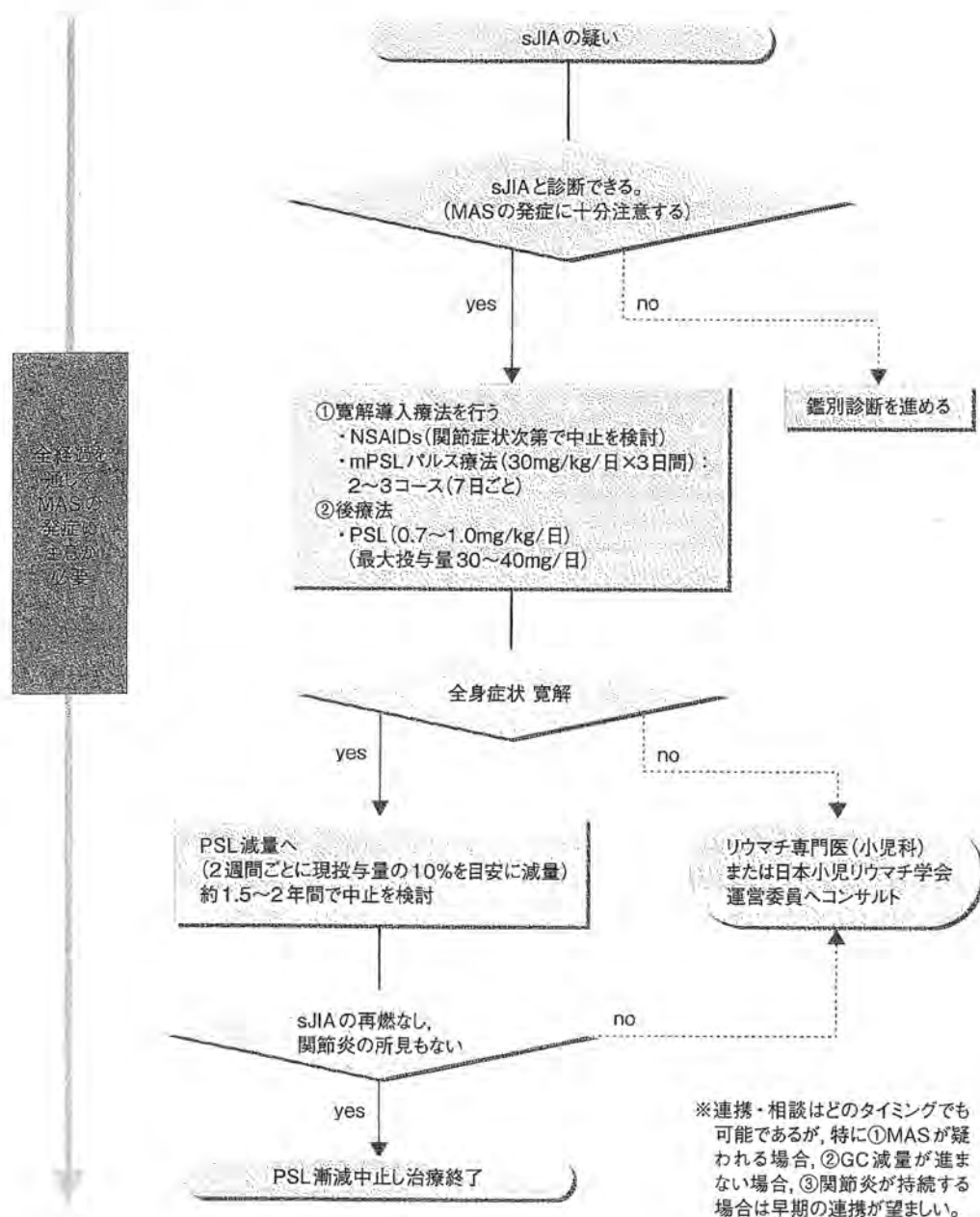
予後

病型により異なる。わが国の報告では⁵⁾、関節炎を伴わない全身型や少関節炎、RF陰性多関節炎は10年後の無治療寛解率が40~50%と高い。一方、関節炎が遷延する全身型やRF陽性多関節炎では80~90%が治療を要していた。

また、関節型JIAではぶどう膜炎の合併に注意が必要である。特に幼児期発症、ANA高値、PsAなどは高リスク因子である。関節炎が落ち着いているときや、発症から遠隔期に突然生じることもあり、少関節炎・多関節炎では無症状のため、定期的な眼科診察が重要である(表3)⁵⁾。

全身型で注意すべき合併症は、マクロファージ活性

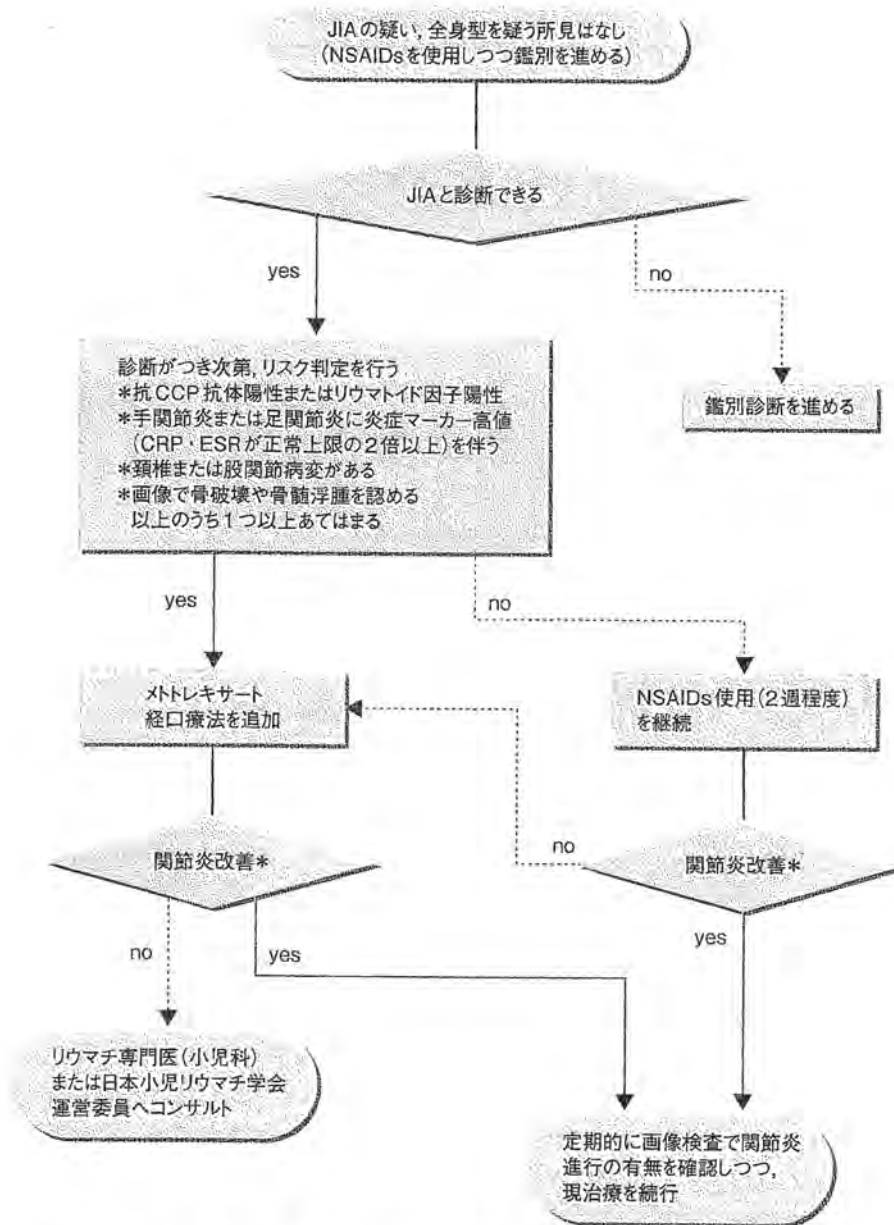
図2 全身型JIAの治療アルゴリズム



sJIA : systemic JIA (全身型JIA), MAS : マクロファージ活性化症候群, NSAIDs : 非ステロイド抗炎症薬, mPSL : メチルプレドニゾン, PSL : プレドニゾン, GC : グルココルチコイド

(文献6より)

図3 関節型JIAの治療アルゴリズム



*関節炎改善の目安: 腫脹・疼痛・可動域制限のある関節がない。画像検査で活動性のある関節炎や骨炎がない。MTX開始後については3か月(ハイリスク群では2か月)時に判定。

(文献6より)

表3 推奨される眼科受診間隔

a: 関節炎発症から<4年

JIA発症型	ANA	眼科受診間隔	
		発症年齢≤6歳	発症年齢≥7歳
少関節炎, RF(-)多関節炎, 未分類関節炎	+	3か月ごと	6か月ごと
少関節炎, RF(-)多関節炎, 未分類関節炎	-	6か月ごと	6か月ごと
4歳未満発症PsA	*	3か月ごと	-
その他	*	12か月ごと	12か月ごと

b: 4年≤関節炎発症から<7年

JIA発症型	ANA	眼科受診間隔	
		発症年齢≤6歳	発症年齢≥7歳
少関節炎, RF(-)多関節炎, 未分類関節炎	+	6か月ごと	12か月ごと
少関節炎, RF(-)多関節炎, 未分類関節炎	-	12か月ごと	12か月ごと
4歳未満発症PsA	*	6か月ごと	-
その他	*	12か月ごと	12か月ごと

ANA: anti-nuclear antibody, PsA: psoriatic arthritis (乾癬性関節炎)

*抗核抗体陽性の有無は問わない。

(文献6より)

化症候群(macrophage activation syndrome; MAS)である。二次性の血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome; HPS)と考えられているが、急速に高

サイトカイン血症から多臓器不全に至るため、無治療では致死率が高い。疑ったときは早めに診療経験豊富な医師に相談する必要がある。

(岡本奈美)

文献

- 1) Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. J Rheumatol 1995; 22: 1566-9.
- 2) Petty RE, et al. Revision of the proposed classification for criteria juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. J Rheumatol 1998; 25: 1991-4.
- 3) Petty RE, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31: 390-2.
- 4) Petty RE, et al, authors. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
- 5) 一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編. 若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015. 大阪:メディカルレビュー社; 2015.
- 6) 武井修治, ほか. 小慢データを利用した若年性特発性関節炎JIAの二次調査. 平成19年度 総括・分担研究報告書 2008: 102-13.

小児の特性を考慮した 診断・分類基準はあるか？

富板美奈子

TOMITA Minako

千葉県こども病院アレルギー・膠原病科

Key Words ▶▶▶▶ ■診断の手引き ■ILARの分類基準 ■小児慢性特定疾病対策事業

成長過程にある小児は、免疫系も発達途中であり、成人とは異なるバランスで動いている。また、慢性疾患であるリウマチ性疾患は、病態完成までに長期間を要する場合もあり、小児は発症早期の病態として、病態の完成された成人の病像とは異なった表現型を呈することがある。これらのことから成人と同一の病名がつく疾患であっても、小児には小児の特性を考慮した診断・分類基準が必要である。若年性特発性関節炎や血管炎では国際的な分類基準があり、全身性エリテマトーデスはわが国で特有の診断の手引きが使われている。シェーグレン症候群に関しても2つの学会合同で診断の手引きが作成された。その他の小児リウマチ性疾患でも、2015年の小児慢性特定疾病対策事業の改訂に際して、新たな診断の手引きが作成された。

■はじめに

「小児の特性を考慮した診断・分類基準はあるか？」…答えはもちろん“Yes”である。では、なぜYesで、どのような基準があるのか。

本稿では、この問いに答えるべく、小児の診断・分類基準の必要性和、これまでに作成された小児に特化した基準について、また、2015年1月の小児慢性特定疾病対策事業改訂に合わせて作成された「診断の手引き」について、解説する。

■1. 小児に特化した分類・診断基準の必要性

成人にみられるリウマチ性疾患は、すべて小児においても患者が存在すると考えて良い。リウマチ性疾患は単一遺伝子疾患ではないため、診断・分類基準を用いて診

断され、症状や検査値、臨床経過は同じ病名がついても多彩である。成人でも同一疾患で若年者と高齢者では病態や経過に相違を認めることがあるが、さらに小児では以下の点が、成人とは異なっている。

- 1) 成長過程にある小児はほとんどすべての臓器が未熟なものから成熟したものへと変化している。ホルモン系や免疫系のバランスや活動性も、成人とは異なっており、年齢によっても違いがある。
- 2) 慢性疾患であるリウマチ性疾患は、疾患によっては病態が完成するまでに年余を要するものがある。小児期に病態が完成する疾患もあるが、小児期に発症して成人期に病態が完成する、すなわち小児期患者は発症早期の病態を呈して、成人とは表現型が異なってみえる疾患もある。

表① ILAR による JIA 分類

		除外項目
1	全身型 systemic arthritis	ABCD
2	少関節型 oligoarthritis	発症から6ヵ月間の罹患関節が4関節以下 ABCDE
	1. 持続型少関節型 (persistent oligoarthritis)	6ヵ月以後も罹患関節は4関節以下
	2. 進展型少関節型 (extended oligoarthritis)	6ヵ月以後, 罹患関節が5関節以上に増加
3	多関節型 (リウマトイド因子陰性) polyarthritis (rheumatoid factor negative)	発症から6ヵ月間の罹患関節が5関節以上 ABCDE
4	多関節型 (リウマトイド因子陽性) polyarthritis (rheumatoid factor positive)	発症から6ヵ月間の罹患関節が5関節以上 ABCE
5	乾癬性関節炎 psoriatic arthritis	BCDE
6	付着部炎関連関節炎 enthesitis related arthritis	ADE
7	その他 (分類不能な関節炎) undifferentiated arthritis	

除外項目

- A: 乾癬あるいは乾癬の既往 (本人あるいは一親等の家族)
- B: HLA-B27 陽性の男児に6歳の誕生日以後に発症した関節炎
- C: 強直性脊椎炎, 付着部炎関連関節炎, 炎症性腸疾患に伴う仙腸関節炎, ライター症候群, 急性前部ぶどう膜炎がある, またはこれらの一親等の家族歴
- D: 3ヵ月間隔で測定したIgMリウマトイド因子陽性
- E: 全身型 JIA

(Petty RE *et al.*, 2001¹⁾より改変引用)

そこで, 成人と同じ診断・分類基準を用いているのは, 病名がつけられない症例がでてくる。的確な診断をするためには, 小児には特有の診断・分類基準が必要になる。小児の慢性関節炎は, International League of associations for Rheumatology (ILAR) により国際的な分類基準が作成されている¹⁾。小児の血管炎においても欧州リウマチ学会 European League against Rheumatism (EULAR) / Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) / Paediatric Rheumatology European Society (PRES) の分類基準がある²⁾。小児の全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) の診断には, わが国では1986年に厚生省研究班による「小児 SLE 診断の手引き」が作成されて使用されてきた³⁾。シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome: SS) でも小児患者と成人患者の相違点が明らかになるにつれ, 小児患者における診断基準の必要性が指摘され, 診断の手引きが作成された。

■ 2. 若年性特発性関節炎

若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis: JIA) は, 小児科領域のリウマチ性疾患では患者数が最も多い疾患である。1990年代まではわが国では米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology: ACR) の分類に則り, 若年性関節リウマチ (juvenile rheumatoid arthritis: JRA) とよび, 全身型, 少関節型, 多関節型の3つに分類していた。一方, 欧州では若年性慢性関節炎 (juvenile chronic arthritis: JCA) とよび, 含まれる疾患も JRA とは多少異なっていた。1994年のILARでこれらを統一して JIA としての分類基準が発表された。2回の改定を経て, 2001年のEdmonton改訂版¹⁾が世界で広く使用されるようになったため, 現在はわが国でもこのILARの分類を使用することが多い (表①)。

ILARの分類基準では, 「16歳未満で発症した, 6週間以上持続する原因不明の関節炎」を JIA と定義する。あくまでも, 他の疾患を除外したうえで, 「原因不明」の「慢性関節炎」と診断された症例を, 病態や予後の違いか

ら、表①のように7つの疾患群に分類する基準であって、それぞれの病型の「診断基準」ではない。基本が除外診断であることから、JIAには誤診例が多くなりやすい。一方で過小診断などによる不適切な治療が、関節の機能障害や薬剤の副作用を大きくしてきたことから、日本リウマチ学会 (Japanese College of Rheumatology: JCR)・日本小児リウマチ学会共同で、小児リウマチ性疾患の専門でない医師がJIA患者を診療するときの参考となることを目的として『若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2007』¹⁾を作成した。その後も改訂作業を進め、2015年10月に『若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015』²⁾が発刊された。

■ 3. 小児期のSLE

小児のSLEは一般に成人患者にくらべ活動性が高い。数年前までは教科書的には、「20歳未満での発症」は予後不良因子とされていた。SLEの診断には、永らくACRの基準が用いられてきたが、わが国で1985年に作成された厚生省研究班の「小児SLE診断の手引き」では、ACRの診断基準に低補体血症を加えた12項目のうちのいずれか4項目以上を満たせば「小児SLEである可能性が高い」と判断する。とくに低補体血症は小児SLEの経過中81~87%に出現する所見である。この項目を加えたことにより、小児のSLEの診断の感度が上昇し、早期診断・早期治療に結びついてきた。昨年の小児慢性特定疾病対策事業 (以下、小慢) 改訂に伴って公表した『小児期SLE診断の手引き』においても、低補体を診断に必要な項目として採用している。

■ 4. 小児期のシェーグレン症候群 (SS)

SSは、従来は小児では稀といわれてきた。これは、SSで特徴的とされる「眼が乾く」「口が渇く」という症状を訴える小児がほとんどいないためである。しかし、眼や口の乾燥は、涙腺・唾液腺が自己免疫性炎症によって傷害され、機能が低下して起こってくるものであり、自己免疫異常、外分泌腺の炎症という視点からSSを考えると、実は小児でも患者数は少なくない。

表② 小児慢性特定疾病治療研究事業対象疾患

1. JIA
2. SLE
3. 若年性皮膚筋炎・多発筋炎
4. SS
5. 抗リン脂質抗体症候群
6. ベーチェット病
7. 高安動脈炎 (大動脈炎症候群)
8. 多発血管炎性肉芽腫症
9. 結節性多発血管炎 (結節性多発動脈炎)
10. 顕微鏡的多発血管炎
11. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
12. 再発性多発軟骨炎
13. 強皮症
14. 混合性結合組織病
15. 家族性地中海熱
16. クリオピリン関連周期熱症候群
17. TNF受容体関連周期性症候群
18. ブラウ (Blau) 症候群/若年性サルコイドーシス
19. 中條西村症候群
20. 高IgD症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)
21. 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群
22. 慢性再発性多発性骨髄炎
23. インターロイキン1受容体拮抗分子欠損症
24. 15~23までに掲げるもののほか、自己炎症性疾患
25. Stevens-Johnson 症候群

(小児慢性特定疾病対策事業 (http://www.shouman.jp) より引用)

現在、SSの診断基準・分類基準は厚生省の改訂診断基準 (1999)、ヨーロッパ・米国改訂分類基準 (2003)、ACR分類基準 (2013) の3つが利用されているが、いずれも成人のデータを基に作成された基準である。これを主治医診断による小児のSS患者に当てはめると診断率は35%~82%となる。この診断率の低さから、患者を前にしたときに、そもそもSSが鑑別疾患として思い浮かばないことになり、診断を遅らせる原因となっていた。このため、小児に特化した診断基準の必要性が以前からいわれていた。日本シェーグレン症候群学会と日本小児リウマチ学会では小児SS診断基準策定のための合同ワーキンググループを立ち上げ、診断基準作成を進めてきた。両学会の理事会・運営委員会の合意を得て、2015年に発表した。内容は下記に引用した小慢情報センターのホームページで閲覧可能である。

5. 小児慢性特定疾病対策事業と小児リウマチ性疾患診断の手引き

平成27年1月に指定難病および小慢に関する法律が改

正された。小児慢性特定疾病対策事業とは、

「小児慢性疾患のうち、小児がんなど特定の疾患については、その治療が長期間にわたり、医療費の負担も高額となる。

このため、児童の健全育成を目的として、その治療の確立と普及を図り、あわせて患者家庭の医療費の負担軽減にも資するため、医療費の自己負担分を補助する制度」と位置づけられている。今回の改定により、対象となる疾患が、これまでの11疾患群514疾患から14疾患群760疾患に増加した。リウマチ性疾患は膠原病の大分類に含まれ、25の独立した疾患と、疾患名は記載されないが、診断基準をみたした自己炎症疾患が含まれる(表②)。この改訂にあたって、対象疾患について「診断の手引き」の作成・公開が求められた。日本小児リウマチ学会では、25疾患+1疾患群すべてについて、「小児期の」患者の「診断の手引き」を作成した。これらの診断の手引きは、小児慢性特定疾病情報センターのホームページ (<http://www.shouman.jp>) に掲載されている。

今回の手引き作成の目的は、各疾患の専門医でない主治医が、目の前にいる患者をこの疾患であるとして診断できるように導くことであった。そこで、診断基準項目のほかに、疾患を疑わせる症状や、特異的ではないが特徴的な検査所見などを記述した。

今後、見直し、改訂を重ねて、より良い基準・手引きを作成していく予定である

■ おわりに

小児期のリウマチ性疾患の診断について述べたが、小児ではたとえばメトトレキサートの代謝が成人より速いことから多くの量を必要としたり、SLEでは腎炎が必発で、強力な初期治療を必要とするなど、治療も成人とは異なっている。小児患者は小児の診断・分類基準で適切に診断をおこない、適切な治療をおこなうことが予後の改善につながる。リウマチ性疾患を疑う小児患者に遭遇した場合には、上記の診断の手引きを是非参考にさせていただきたい。

■ 文 献

- 1) Petty RE *et al*: International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 31: 390-392, 2004
- 2) Ozen S *et al*: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 69: 798-806, 2010
- 3) 渡邊言夫: 厚生省心身障害研究報告書, 昭和60年度研究業績集, 厚生省, p31, 1986
- 4) 横田俊平ほか: 若年性特発性関節炎初期診療の手引き(2007年) 日本小児科学会雑誌 111: 1103-1112, 2007
- 5) 日本リウマチ学会 小児リウマチ調査検討小委員会編: 若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015. メディカルレビュー社, 東京, 2015



Key words
乾燥症状
自己免疫
外分泌腺

小児シェーグレン症候群を疑ったときの診断の進め方

とみた みなこ
富板 美奈子*

要旨 小児のシェーグレン症候群 (SS) 患者は、乾燥自覚症状を訴えないため見逃されている例が多い。そこで、乾燥症状にこだわらず、膠原病を疑わせるような非特異的な全身症状、臓器障害、反復性耳下腺腫脹などを認めた場合、SS を疑って検索を進める。日本シェーグレン症候群学会・日本小児リウマチ学会合同で作成した「小児期シェーグレン症候群診断の手引き」に沿って自己免疫異常、涙腺・唾液腺の異常について精査を進め、鑑別診断を行い総合的に診断する。小児期患者は発症早期のため基準を満たさない例もあるが、年余の経過で病態が完成するため、疑い例も慎重に経過をみる必要がある。

はじめに

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : SS) は、一般には中年女性に好発する眼や口腔の乾燥症状を訴える疾患として捉えられている。小児では、乾燥症状を訴える患者はほとんどいないことから¹⁾、小児ではまれな疾患と思われてきた。しかし、実は SS は小児リウマチ性疾患の中では3~4 番目に症例数の多い疾患である²⁾³⁾。特徴的といわれる乾燥症状のない小児 SS 患者をどのように診断するか、本稿では、この点について、昨年公表した「小児期シェーグレン症候群診断の手引き」をもとに解説する。

I シェーグレン症候群とは

SS は涙腺・唾液腺を主とした全身の外分泌腺の系統的な障害を特徴とする、全身性の炎症性疾患である。患者の多くは自己抗体を有し、

また、さまざまな自己免疫疾患と合併することから、SS も自己免疫であると考えられている。

発症機序は明らかでない点が多いが、何らかの遺伝的素因をもつ患者に感染などの環境因子が作用することによって考えられる。遺伝的素因としては、いくつかの HLA やサイトカインの遺伝子が候補となっているが、人種を超えて共通するものは認められていない。環境因子としては、EB ウイルス、HTLV-1、コクサッキーウイルスが SS 発症と関連するといわれている。一方、HCV、HIV 感染者にみられる SS 様の腺障害は一次性 SS とは区別される。ウイルスなどの外的因子によって外分泌腺が傷害されると、局所で自己免疫応答が惹起される。腺障害の機序は主に腺細胞・導管上皮細胞のアポトーシスであるが、ムスカリン作動性アセチルコリン受容体に対する抗体や、水チャネル分子の細胞内での分布異常も報告されている。また、SS 患者の唾液腺では、組織再生に関与する分子に対する自己抗体も報告されており、再生の障害が慢性化に関与することが示唆されている。

* 千葉県こども病院アレルギー・膠原病科
〒266-0007 千葉県千葉市緑区辺田町 579-1

表1 シェーグレン症候群で報告されている腺外臓器障害

無菌性髄膜炎, その他の中枢神経障害
末梢神経障害
甲状腺炎
間質性肺炎
心膜炎
肝機能障害 (原発性胆汁性肝硬変)
間質性腎炎
多発性筋障害
高 γ グロブリン血症性紫斑
多発関節炎
環状紅斑, その他の皮膚症状

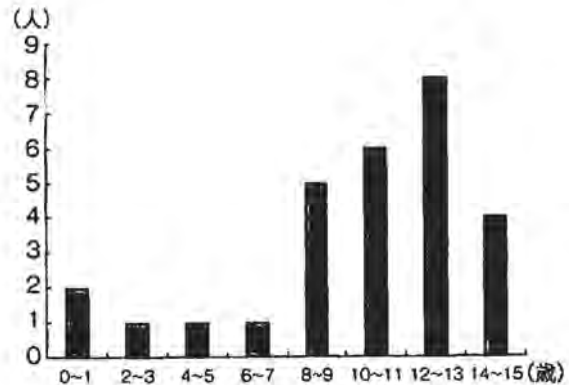


図1 推定発症年齢の分布

このようにSSでは、複合的要因で外分泌腺が傷害され、さらに自己免疫性炎症が慢性化することで外分泌腺の機能障害が起こると考えられる。すなわち、SSの乾燥症状は外分泌腺の機能障害の進行した結果であり、発症初期は機能障害が軽度で、自覚症状は認めなくとも不思議ではない。また、自覚症状にはかなり個人差があり、緩徐に進行する場合には本人は気づかずに水分摂取などで自然に対処している場合も少なくない。後述するが小児SS患者の多くは外分泌腺の機能障害が軽度であり、乾燥「自覚」症状は認めないのである。つまり、乾燥「自覚」症状にこだわると、小児SSは診断に至らないことになる。

一方、SSはさまざまな腺外臓器障害、腺外症状を認めることで知られている(表1)。重要臓器の障害によって発見される症例も報告されており、これらの疾患の原因としてSSを考慮する必要がある。また、10年以上経過を観察した13例では、7例が経過中に何らかの全身症状や腺外臓器障害を呈してきた。その時期や程度はさまざまで、免疫抑制療法を要した例もあった。そこで、SSは診断時腺症状が軽度で腺外臓器障害が認められない例であっても、慎重な経過観察が必要である。

Ⅱ 小児期シェーグレン症候群の特徴

乾燥自覚症状にこだわらずに、自己免疫、外分泌腺の障害という観点からSSを捉えたと、膠原病を疑われるものの診断のつかなかった症例や反復性耳下腺腫脹の中にSSが少なからず存在しているのがわかってくる。

筆者が千葉大学医学部附属病院で1989～2010年までに診療した患者の中で、厚生省シェーグレン症候群改定診断基準を満たしたSS患者は46例であった¹⁾。このうち、他の膠原病の合併のない一次性SSは28例で、男女比は1:8であった。

発症年齢は乳児期から思春期まで、小児期ほぼ全体にわたっている(図1)。初診時までに見られた症状としては、耳下腺腫脹、発熱、皮膚症状が多く、自覚症状としての眼乾燥、口腔乾燥を認めた例はこれらの中にはいなかった。初診時までには腺症状を認めた例は耳下腺腫脹11例とラヌラ(がま腫)1例の計12例(42.9%)であり、その他の症例は発熱、皮膚症状、関節痛など非特異的な腺外症状で発症している。免疫学的異常として、IgG高値、抗核抗体陽性、リウマトイド因子陽性、抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体は、成人とほぼ同様の頻度で認められる(図2)。

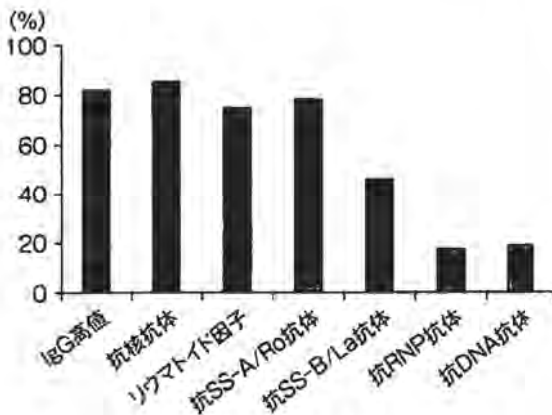


図2 免疫学的異常

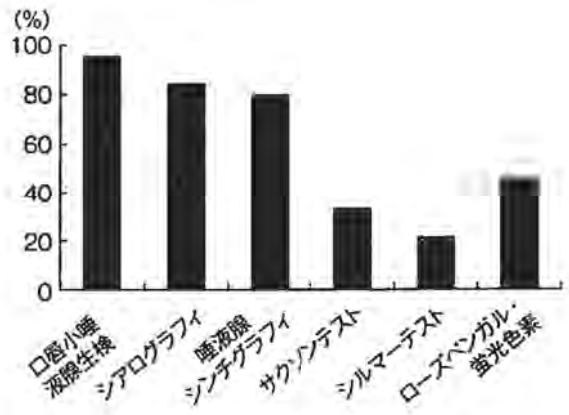


図3 外分泌腺の異常

外分泌腺の異常については、唾液腺、涙腺のそれぞれを評価したが(図3)、口腔小唾液腺生検は陽性率が高い。シアログラフィ、唾液腺シンチグラフィも約80%で陽性所見を認めている。一方、唾液分泌量を測定するサクソテストの陽性率は低い。また、眼科検査では涙液分泌量を図るシルマーテスト、角結膜表面の傷の程度を評価するローズベンガルテスト、蛍光色素試験の陽性率も低値である。すなわち小児では、唾液腺の異常は認めるものの、唾液の分泌量、涙液分泌量という機能の低下までは陥っていない例が多いことがわかる。

SSのような慢性疾患の発症時期を推定するのは難しいが、これらのことからSSは小児期に発症して、緩徐に経過し、好発年齢といわれる中年になった頃に病状が完成するのではないかと推測される。

Ⅲ 診断基準

現時点で主に使われているSSの診断基準・分類基準は、以下の3つである。

- ① 厚生省シェーグレン症候群改訂診断基準⁵⁾
- ② ヨーロッパ・アメリカ改訂分類基準⁶⁾
- ③ アメリカリウマチ学会分類基準 [Sjögren's International Clinical Collaborative Alliance

(SICCA) コホートによる]⁷⁾

これらはいずれも成人のSS患者のデータを基に作成されたものであり、とくに分類基準は国際共同研究や治験の基準として用いることを意識しているため、基準が厳しく設定されていたり、世界中どの地域でも施行可能な検査のみを採用するなどの制限がある。このため、小児のSS患者はこれらの基準に当てはまらない例が多いことが問題となっていた。

そこで、日本シェーグレン症候群学会と日本小児リウマチ学会では、合同でワーキンググループ(WG)を立ち上げ、小児のシェーグレン症候群患者の診断基準を策定するための検討を行ってきた。日本小児リウマチ学会からは北海道から九州までの9つの小児リウマチ専門施設からメンバーを選出し、また日本シェーグレン症候群学会からは内科、眼科、歯科口腔外科、耳鼻咽喉科からそれぞれ一人ずつ委員に加わっていただき、成人のSSとの齟齬がないように検討をした。両学会の理事会、運営委員会の承認のもと、2016年1月に小児慢性特定疾病対策事業の改訂に合わせて「小児期シェーグレン症候群診断の手引き」を公表した。

以下、この手引きの内容をもとに、小児期SSの診断手順を解説する。

IV どのようなときにシェーグレン症候群を疑うか

1. 臨床症状・臓器障害

前述のように、乾燥症状を訴える小児はほとんどおらず、これまで診断されている症例も腺外症状などが多い。WGでは、小児リウマチ専門医の所属する施設から症例を集め、それらの症例の初診時までの症状をまとめ、SSを疑う症状とした。

- ① 全身症状：発熱，倦怠感，リンパ節腫脹，朝のこわばり，原因不明の全身の疼痛
- ② 腺外臓器症状：関節痛・関節炎，環状紅斑など皮疹，紫斑，甲状腺腫，レイノー症状
- ③ 腺症状：反復性耳下腺腫脹，う歯の増加，口腔の痛み，口内炎の反復，ラヌラ，繰り返す眼の発赤，眼の異物感・かゆみ
- ④ 摂食時よく水を飲む，口臭，涙が出ないなどである。④に挙げた項目は，注意して問診しないとわからない。

2. 検査所見の異常

不明熱などで血液検査を行った場合に，注意すべき所見として，以下を挙げた。

- ① 唾液腺腫脹のはっきりしない時期の唾液腺型アミラーゼ高値
- ② 年齢における97.5パーセントイル以上のIgG高値，あるいは高 γ グロブリン血症
- ③ 白血球減少，あるいはリンパ球減少
- ④ 赤血球沈降速度の亢進

などである。しかし，これらの所見は非特異的なものである。3カ月以上間隔をあけて再検し，同様の所見が認められた場合は，SSを疑う要素の一つと考えられる。

3. 合併しやすい疾患

SSはさまざまな自己免疫疾患や腺外臓器障害を呈する。そこで，以下のような疾患を診た場合には，基礎疾患あるいは合併症としてSSを考える。

- ① 橋本病，無菌性髄膜炎，間質性腎炎，血小

板減少性紫斑病，ぶどう膜炎

- ② 他の膠原病，とくに全身性エリテマトーデス，混合性結合組織病，多関節型若年性特発性関節炎など
- ③ 線維筋痛症，慢性疲労症候群などである。

4. 除外診断・鑑別診断

以下に挙げるものは，除外する。

- ① ウイルス性疾患（流行性耳下腺炎，HCV，HIV，EBウイルス感染症など）
- ② 悪性腫瘍
- ③ サルコイドーシス
- ④ 移植片対宿主病（graft versus host disease：GVHD）
- ⑤ 頭頸部への放射線照射の既往
- ⑥ Stevens-Johnson症候群による後遺症としての唾液腺・涙腺障害

一方，以下の疾患は鑑別を要するものであるが，一部は合併症となり得るので，すぐにSSを除外せずに精査を進める。

- ① 他の膠原病
- ② 自己炎症性疾患
- ③ IgG4関連疾患
- ④ HTLV-1感染症
- ⑤ 反復性耳下腺炎
- ⑥ 線維筋痛症
- ⑦ 慢性疲労症候群

V 検査の進め方

前述のような症状，検査値の異常がありSSを疑った場合，以下のように精査を進めていく。

1. 血液検査

膠原病のスクリーニングを行う。 γ グロブリン，リウマチ因子，抗核抗体のみでなく，抗SS-A/Ro抗体，抗SS-B/La抗体を測定する。抗SS-A/Ro抗体，抗SS-B/La抗体は，ELISA法による測定は感度が高い一方で，false positiveがあり得る。そこでこれらの抗体がELISA法

で陽性の場合、オクタロニー法で確認することが望ましい。

2. 外分泌腺の障害の証明

唾液腺障害の検査として、口唇小唾液腺生検、耳下腺シアログラフィ、唾液腺シンチグラフィ、涙腺障害の検査としてシルマーテスト、染色試験（ローズベンガルテスト、蛍光色素試験、リサミングリーン試験）を行う。シアログラフィは、造影剤を用いた従来法よりMRIによるシアログラフィのほうが侵襲が少ない⁸⁾。ただしMRIシアログラフィでは耳下腺内に貯留した唾液を描出するため、破壊と機能低下が進行した耳下腺では唾液が貯留せず評価を誤る可能性があるため、唾液分泌量の低下例では注意する。

眼科検査はたいいていのクリニックで可能であるが、リサミングリーンはわが国では保険適用がない。また前述のように、小児では眼科検査

では異常を認めない例が多い。

3. 判定

上記に示したように血液検査で自己免疫異常

表2 血液検査データのスコアリング
3か月以上の間隔で基準を満たす場合にカウントする

	基準	スコア
IgG 値	年齢の基準値の 97.5 パーセントイル以上*	1
抗核抗体	40~80 倍 160 倍 320 倍以上	1 2 3
リウマチ因子	≥ 15.0 U/L 以上	3
抗 SS-A/Ro 抗体または抗 SS-B/La 抗体のいずれか	オクタロニー法 ≥ 1 倍、ELISA 陽性基準以上	6

*：日本人小児の臨床検査基準値（日本公衆衛生協会刊）による。

表3 外分泌腺障害のスコアリング

a：唾液腺

検査	基準	スコア
① 口唇小唾液腺生検	細胞浸潤を認めるが、フォーカス（導管周囲に 50 個以上の単核球浸潤）< 1 個/4 mm ²	1
	フォーカスを、4 mm ² に 1 個以上認める	2
② 耳下腺シアログラフィ ⁹⁾	Rubin-Holt 分類の stage ≥ 1	2
③ 唾液腺シンチグラフィ	4 大唾液腺のいずれか一つ以上に取り込み低下または分泌の低下あり	1
④ 唾液分泌量の測定 ⁹⁾	サクソテスト ≤ 2.0 g/2 分または安静時唾液分泌量 ≤ 1.5 mL/15 分またはガムテスト ≤ 10 mL/10 分	1

⁹⁾：方法は、従来法および MRI シアログラフィのいずれでもよい。

⁹⁾：唾液分泌量は、単独ではスコアをカウントしない。

b：涙腺

検査と基準	スコア
シルマーテスト ≤ 5 mm/5 分かつローズベンガルテストで van Bijsterveld score ≥ 3	2
シルマーテスト ≤ 5 mm/5 分かつ蛍光色素試験で陽性	2
ACR スコア（角膜・結膜の染色） ⁹⁾ ≥ 3	2

⁹⁾：ACR クライテリアで採用されているリサミングリーンは、日本ではまだ保険適用がない。

表4 判定

	唾液腺スコアまたは涙腺スコア いずれかが ≥ 2	唾液腺スコア=1	唾液腺スコア 涙腺スコア いずれも0
血清スコア ≥ 6	Definite SS	Probable SS	Possible SS
血清スコア 5	Probable SS	Probable SS	Possible SS
血清スコア 4	Probable SS	Probable SS	Possible SS
血清スコア 3	Probable SS	Possible SS	※2
血清スコア 2	Probable SS	Possible SS	※2
血清スコア 1	Possible SS	Possible SS	※2
血清スコア 0	※1	※1	

※1：外分泌腺に異常はみられるが自己抗体やIgG値が基準を満たさない例

※2：外分泌腺に異常がないが自己抗体が陽性の例

を調べ、涙腺・唾液腺の異常を調べたら、これらをスコアリングする(表2, 3)。

血清スコアの合計、および唾液腺スコアの合計、あるいは涙腺スコアの内いずれか高いほうにより、表4のように判定する。

4. フォローアップ

SSは、SLEと異なり診断即治療開始とはならない例もある。しかし、多彩な全身症状が伴う例が少なくないことから、慎重な経過観察が必要である

経時的に集められた米軍の兵士の血清中の自己抗体を測定した研究では、最長でSLEを発症する9.4年前から自己抗体が陽性だった例があると報告されている⁹⁾。また、外分泌腺の異常が先にみられ、既知の自己抗体は後から陽性化する例もまれだがみられる。したがって、外分泌腺に異常がないが自己抗体が陽性の例、あるいは外分泌腺に異常はみられるが自己抗体やIgG値が基準を満たさない例(表4の※1に該当する患者)は、いずれSSを含めた何らかの膠原病を発症する可能性があることは患者と保護者に伝え、何らかの症状が出現した際には早め小児リウマチ専門医を受診していただくように話をしておく必要があると考える。

また、抗SS-A/Ro抗体陽性女性が妊娠した

場合には、児が新生児ループスや先天性心ブロックを発症するリスクがあり、妊娠中から胎児の経過観察が必要となる。このことは時期をみて患者に伝えておく必要があるだろう。

おわりに

SS患者であるスー・ドーフィンは、「多くの患者は、小児期に何らかの症状があったことを覚えている」と著書で述べている¹⁰⁾。このことから小児期にはSSは診断されていないことが示唆される。小児期のSSを診断、あるいは疑い症例をフォローすることにより、SSの病因・病態解明につながることも期待される。

文献

- 1) Tomiita M et al : The clinical features of Sjögren's syndrome in Japanese children. Acta Paediatr Japonica 1997 ; 39 : 268-272
- 2) Fujikawa S, Okuni M : A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. Acta Paediatr Japonica 1997 ; 39 : 242-244
- 3) 武井修治 : 小児シェーグレン症候群 SS の病態と臨床像—成人 SS との異同を中心に. 日本臨床免疫学会雑誌 2010 ; 33 : 8-14
- 4) 富板美奈子, 河野陽一 : 小児のシェーグレン症候群. 日本シェーグレン症候群学会(編); シェーグ

- レン症候群の診断と治療マニュアル改訂第2版, 診断と治療社, 2014: 184-194
- 5) 藤林孝司ほか: シェーグレン症候群改訂診断基準, 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班 平成10年度研究報告書, 1999: 135-138
 - 6) Vitali C et al: Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. Ann Rheum Dis 2002; 61: 554-558
 - 7) Shiboski SC et al: American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the SICCA cohort. Arthritis Care Res 2012; 64: 475-487
 - 8) Tomiita M et al: Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 540-544
 - 9) Arbuckle MR et al: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003; 349: 1526-1533
 - 10) Dauphin S: Understanding Sjögren's Syndrome. Pixel Pr 1993

金原出版ホームページで気になる新刊をチェック!

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>



雑誌
最新号の特集内容やバックナンバーなどが一目でわかります。定期購読のお申し込みも簡単にできます。

新刊情報が満載
近刊情報や新刊書籍がすぐに探せます。オススメ情報はバナーで表示、書籍は「立ち読み」で内容をcheckできます。

人気のシリーズがすぐに検索可能
「癌取扱い規約」「診療ガイドライン」「患者さんとご家族のための本」が簡単に検索できます。レジデント向けや学会売れ行き好評書、教科書など知りたい情報がここにあります。

書籍・雑誌の購入は
ショッピングカート利用により、クレジットカードでの支払・コンビニ支払・代金引換支払から選択できます。



金原出版 〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 TEL03-3811-7184 (営業部直通) FAX03-3813-0288
 [本の詳細、ご注文はこちらから](http://www.kanehara-shuppan.co.jp/)

II 全身性自己免疫疾患

小児科領域における自己免疫疾患(小児期発症型)

Sjögren 症候群

Sjögren's syndrome

富板美奈子

Key words: 自己免疫性外分泌腺症, 診断の手引き, 新生児ループス

1. 概念・定義

Sjögren 症候群(SS)は、涙腺・唾液腺を中心とした外分泌腺障害を特徴とする、全身性の炎症性疾患である。原因は不明であるが、患者の多くが自己抗体を産生すること、他の自己免疫疾患との合併も多いことから、自己免疫疾患と考えられている。外分泌腺障害が主となるため、自己免疫性外分泌腺症(autoimmune exocrinopathy)ともいわれるが、腺外臓器障害をきたすこともよく知られており、全身疾患と考えるべきである。

SSは他の膠原病を合併することがある。全身性エリテマトーデス(SLE)や若年性特発性関節炎(JIA)、若年性皮膚筋炎(JDM)などを合併した症例を二次性SS(secondary SS)、膠原病の合併のない症例を一次性SS(primary SS)と呼ぶ。また、臓器障害が外分泌腺に限局されている例を腺性SS、外分泌腺以外の臓器障害を伴う例を腺外性SSと呼ぶことがある。

2. 疫学

一般には中年女性に好発するといわれ、小児ではまれとされてきたが、実際にはそれほどまれではない^{1,2)}。

1995年に日本小児リウマチ研究会により行われた小児膠原病の全国調査では、一次調査で一次性SS・二次性SS合わせて70例が登録され、JIA 1,606人、SLE 906人、JDM/多発性筋炎

320人、混合性結合組織病(MCTD)93人について5番目に患者数が多かった³⁾。2000年に行われた、平成12年度厚生労働科学研究「若年性関節リウマチの実態調査とQOL向上の医療・行政的政策立案」での小児膠原病相談会登録症例からの推定有病率は10万人あたりJIA 9.74、SLE 4.70、JDM 1.74、SS 0.71であった³⁾。武井らは小児慢性特定疾患治療研究事業(小慢)に平成10-16年に新規登録された患者数が183人、これから小児のSSの有病率は小児人口10万人あたり0.53と計算している。さらに、小慢データと自施設の症例数を基に、鹿児島県での推定有病率を2.53と推定し、JIA、SLEについて多い疾患と述べている²⁾。

3. 病 因

他の膠原病と同様、原因は不明であるが、以下のようなメカニズムが想定されている。

(1) 何らかの遺伝的素因をもつ個体に環境因子が作用し、外分泌腺が傷害される。

(2) 傷害された外分泌腺局所で自己免疫機序が誘導され、炎症が慢性化し、外分泌腺は機能低下に陥る。

(3) さらに慢性の炎症過程において産生されるサイトカインや免疫複合体、活性化された炎症性細胞の浸潤などにより多彩な腺外症状、腺外臓器障害をきたす。

遺伝因子として特定のHLAやサイトカイン関連遺伝子の多型が関連するとの報告があるが、

Minako Tomiita: Department of Allergy and Rheumatology, Chiba Children's Hospital 千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科

人種を越えて共通のものはない。

外分泌腺は外界と接する部位であり、環境要因としてウイルス感染が考えられる。これまでにEBウイルス、HTLV-1、コクサッキーウイルス、C型肝炎ウイルス、HIVでSS発症との関連がいられているが、C型肝炎ウイルス感染者、HIV感染者にみられるSS様の腺障害はprimary SSとは区別されている。

EBウイルスは唾液腺に感染するウイルスであり、SS患者の末梢血、唾液、口唇腺組織ではEBウイルスゲノムコピー数の上昇がみられ、涙腺でもEBウイルスのDNAが検出されている。SS患者では唾液腺でのEBウイルスの再活性化の際に自己抗原である120kDa α -fodrinが表出され、自己免疫応答が引き起こされるのではないかと推測されている⁹⁾。また、EBウイルスのviral interleukin(IL)-10ゲノムはヒトIL-10ゲノムと高い相同性をもつ。マウスの唾液腺でIL-10を過剰に発現させるとSS様の唾液腺炎が認められることから、EBウイルスが唾液腺で産生するIL-10がSS発症、増悪に関与していることも考えられる。

HTLV-1の感染者の多い長崎県の調査では、SS患者のHTLV-1陽性率は23.0%であり、献血者のHTLV-1陽性率3.6%に対し有意に陽性率が高い¹⁰⁾。SS患者の口唇小唾液腺組織の細胞とHTLV-1感染細胞とを共培養するとsoluble ICAM-1、RANTES、CXCL10などのケモカイン産生が亢進することから、HTLV-1陽性SS患者では、口唇小唾液腺への浸潤細胞の遊走や接着を起しやすいたが作られている可能性がある。いずれのウイルスもすべての患者で陽性ではなく、triggerの一つと考えられる。

4. 病 態

基本的に、小児SSの病態は、成人と変わらない。

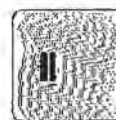
ウイルス感染などにより外分泌腺が傷害されると自己抗原の表出、サイトカインの産生が起こり、T細胞、樹状細胞などの炎症性細胞の浸潤が生じ、自己免疫応答が成立する。局所で産生されたサイトカインなどにより新たな細胞浸

潤、B細胞からの自己抗体産生が起こる。自己抗体と自己抗原の免疫複合体が樹状細胞を刺激してtype 1インターフェロンを産生させ、type 1インターフェロンはさらにT細胞、B細胞を活性化させて、局所の免疫反応が慢性化する。また、上皮の再生に関与するregeneration gene productに対する自己抗体が外分泌腺上皮の再生を妨げる¹¹⁾。

SSの外分泌腺組織の障害の機序は主として腺細胞・導管上皮細胞のアポトーシスであり、Fas/Fas ligandを介する系¹²⁾、パーフォリン・グランザイムを介する系、tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligandを介する系が患者の腺組織のアポトーシスに関与していることが報告されている。上皮細胞がアポトーシスを起こした結果、導管の拡張、腺細胞の消失、線維化が起こり、唾液の産生能・分泌能が失われる。また、形態的に正常に見える組織でも、抗M3ムスカリン作動性アセチルコリン受容体抗体¹³⁾や、水チャネル分子のアクアポリン5の分布の異常により分泌機能の障害が生じている。

最も傷害される外分泌腺は唾液腺と涙腺である。唾液分泌低下、涙液分泌低下の結果として口腔乾燥、眼乾燥が出現する。小児では乾燥自覚症状を訴えることがほとんどないので、う歯の増加、口臭、起床時に口がねばねばする、ビスケットやクラッカーなどが水なしでは食べにくい、などを問診で確認する。反復性耳下腺腫脹も小児患者でよくみられる。涙液分泌の低下の自覚症状は「乾く」ではなく、眼がしょぼしょぼする、まぶしい、かゆい、疲れる、などと表現される。他の外分泌腺の障害の結果として、萎縮性胃炎、膀胱炎、鼻咽腔乾燥による上気道感染、汗の分泌低下による皮膚乾燥、腺分泌液減少による性交痛などが生じるが、小児では報告は少ない。

また、SSでは多彩な全身症状、腺外臓器障害を認める。慢性炎症によるサイトカイン産生異常は発熱や全身倦怠感などを引き起こす。外分泌腺以外の臓器にも炎症細胞が浸潤し、間質性肺炎や間質性腎炎が起こる。B細胞のポリクロ



全身性自己免疫疾患

ーナルな活性化によりγグロブリンが異常に産生され、高γグロブリン性紫斑や過粘稠度症候群をきたす。また、種々の自己抗体が産生され、自己免疫性の溶血性貧血や血小板減少症、免疫複合体による血管炎が生じる。

また、抗SS-A/Ro抗体をはじめとする自己抗体は多くがIgGクラスで胎盤通過性をもつため、移行抗体により胎児あるいは出産した児が新生児ループスや血小板減少症などを発症することがある。

小児SSと成人SSで大きく異なる点は、小児患者では免疫学的な異常、外分泌腺の異常は認めるが、機能障害が軽度であるという点である。

血液検査値では、自験例ではIgG高値(1,800 mg/dL以上)を78.6%、抗核抗体陽性(160倍以上)は82.1%に認めた。抗核抗体の染色パターンは、斑紋型が主であった。抗SS-A/Ro抗体陽性は78.6%に認めるが、SSに特異性が高いといわれる抗SS-B/La抗体は32.1%のみに陽性であり、これらの陽性率は成人SS患者での既報告とほぼ同様であった¹⁾。

外分泌腺障害に関する検査では、口唇小唾液腺生検の異常所見の陽性率は95.7%、耳下腺シアログラフィー Rubin-Holt分類のstage I以上は81.8%、唾液腺シンチグラフィーの異常は84.6%に認められた。一方、サクソテストの陽性者は35%と唾液分泌量は保たれている例が多い。眼科検査はさらに陽性率が低く、角結膜の染色試験で軽度の所見を認める程度である。

以上のことから、小児SSは成人のSSの発症早期の病態と考えられる。

5. 診断と鑑別診断

2015年現在、SSの診断には1999年の厚生省研究班によるシェーグレン症候群改訂診断基準²⁾、2002年のAmerican-European consensus groupによるヨーロッパ・アメリカ改訂分類基準³⁾、2013年のSICCA(Sjögren International Collaborative Clinical Alliance)/ACR(American College of Rheumatology)の分類基準⁴⁾の3つの基準が主に用いられている。これらはいずれ

も成人患者のデータを基に作成されており、小児に適しているとはいいがたい。そこで、日本シェーグレン症候群学会・日本小児リウマチ研究会合同ワーキンググループで、小児SSの診断の手引きを作成した(小児慢性特定疾病情報センターホームページ参照[<http://www.shouman.jp/medical/>])。

SSの基本病態は外分泌腺の障害と自己免疫異常であり、既存の3つの診断・分類基準は、いずれもこの2つを基にして作られている。小児の診断の手引きでは、血液検査所見と外分泌腺障害をそれぞれスコアリングし、2つのスコアの組み合わせで、definite SS, probable SS, possible SSと診断する(表1)。ウイルス性疾患(流行性耳下腺炎、HCV、HIV、EBウイルス感染症など)、悪性腫瘍、サルコイドーシス、GVHD、頭頸部への放射線照射の既往、Stevens-Johnson症候群による後遺症としての唾液腺・涙腺障害は除外する。

小児SS患者は乾燥自覚症状を訴えることはまずなく、症状は非特異的な発熱や関節痛、倦怠感などが多い。そこで、表2のような症状・検査所見をみた場合には、積極的にSSを疑って精査を進める。

鑑別診断には、他の膠原病、自己炎症性疾患、IgG4関連疾患、HTLV-1感染症、反復性耳下腺炎、線維筋痛症、慢性疲労症候群があげられるが、これらの一部の疾患は合併もありうる。

6. 治療と予後

治療は、外分泌腺の障害に対する治療と、腺外症状・臓器障害に対する治療に大別される。

1) 腺障害に対する治療

(1) 不足する体液の補充：点眼、人工唾液、うがいなどがある。点眼薬としてはヒアルロン酸、重症例にはヒアルロン酸と結膜上皮からのムチン産生を促進するジクアホソルナトリウムあるいはレバミピドの併用療法を行う。

(2) 体液喪失の予防：おおいつき眼鏡、涙点プラグなどによる涙点閉鎖、保湿剤によるスキンケアなどがあげられる。

(3) 残存組織の刺激による分泌促進：唾液分

表1 小児期シェーグレン症候群診断の手引き(抜粋)

診断方法

以下により、小児期シェーグレン症候群を診断する。

1) 血液検査、唾液腺障害、涙腺障害について、検査結果を以下のようにスコアリングする。

①血液検査データ(3カ月以上の間隔で基準を満たす場合にカウントする)

	基準	スコア
IgG 値	年齢の基準値の97.5パーセントイル以上*	1
抗核抗体	40倍~80倍	1
	160倍	2
	320倍以上	3
リウマトイド因子	≥15.0 U/L以上	3
抗SS-A/Ro抗体または抗SS-B/La抗体のいずれか	オクタロニー法≥1倍、ELISA陽性基準以上	6

*日本人小児の臨床検査基準値(日本公衆衛生協会刊)による。

②外分泌腺障害

a) 唾液腺

検査	基準	スコア
①口腔小唾液腺生検	細胞浸潤を認めるが、フォーカス(導管周囲に50個以上の単核球浸潤)<1個/4mm ² フォーカスを、4mm ² に1個以上認める	1 2
②耳下腺シアログラフィー*	Rubin-Holt 分類の stage ≥1	2
③唾液腺シンチグラフィー	4大唾液腺のいずれか一つ以上に取り込み低下または分泌の低下あり	1
④唾液分泌量の測定**	サクソテスト ≤2.0g/2分または 安静時唾液分泌量 ≤1.5mL/15分または ガムテスト ≤10mL/10分	1

*方法は、従来法およびMRI シアログラフィーのいずれでもよい。

**唾液分泌量は、単独ではスコアをカウントしない。

b) 涙腺

検査と基準	スコア
シルマーテスト ≤5mm/5分かつローズベンガルテストで van Bijsterveld score ≥3	2
シルマーテスト ≤5mm/5分かつ蛍光色素試験で陽性	2
ACRスコア(角膜・結膜の染色)* ≥3	2

*ACRクライテリアで採用されているリサミンググリーンは、日本ではまだ保険適用がない。

2) 判定

血清スコアの合計、および唾液腺スコアの合計、あるいは涙腺スコアのいずれか高い方により、以下のように判定する。

definite SS

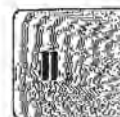
- 1) 涙腺スコアが2、かつ血清スコアが6以上
- 2) 唾液腺スコアが2以上、かつ血清スコアが6以上

probable SS

- 1) 唾液腺スコアが1、かつ血清スコアが4以上
- 2) 涙腺スコアが2、かつ血清スコアが2-5
- 3) 唾液腺スコアが2以上、かつ血清スコアが2-5

possible SS

- 1) 涙腺スコア2、あるいは唾液腺スコアが2以上で、血清スコアが1
- 2) 唾液腺スコアが1で血清スコアが1-3
- 3) 涙腺・唾液腺スコアがいずれも0であるが、血清スコアが4以上



全身性自己免疫疾患

表2 シェーグレン症候群の存在を示唆する所見

① 臨床症状・臓器障害

- ・全身症状：発熱、倦怠感、リンパ節腫脹、朝のこわばり、原因不明の全身の疼痛
- ・腺外臓器症状：関節痛・関節炎、環状紅斑など皮疹、紫斑、甲状腺腫、レイノー症状
- ・腺症状：反復性耳下腺腫脹、う菌の増加、口腔の痛み、口内炎の反復、ラズラ、繰り返す眼の発赤、眼の異物感・かゆみ
- ・(問診で確認) 摂食時よく水を飲む、口臭、涙が出ないなど

② 検査所見の異常(期間を3カ月以上あけて、2回以上陽性)

- ・唾液腺腫脹のはっきりしない時期の唾液腺型アミラーゼ高値
- ・年齢における97.5パーセント以上のIgG高値、あるいは高 γ グロブリン血症
- ・白血球減少、あるいはリンパ球減少
- ・赤血球沈降速度の亢進など

③ 合併しやすい疾患

- ・橋本病、無菌性髄膜炎、間質性腎炎、血小板減少性紫斑病、ぶどう膜炎
- ・他の膠原病、特に全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、多関節型若年性特発性関節炎など
- ・線維筋痛症、慢性疲労症候群など

泌の改善のための内服薬としてはプロムヘキシンなどの去痰薬、アネトールトリチオン、ムスカリン作動性アセチルコリンレセプターを刺激する塩酸セビメリンとピロカルピン、漢方薬(麦門冬湯)が用いられる。小児では、感冒治療にも用いる去痰薬が使いやすいが、効果はそれほど強くないので、ムスカリンレセプター刺激薬が必要な例もある。成人量から体表面積あるいは体重比で量を計算する。いずれも保険適用はないが、ピロカルピンは4週間の投与で大きな副作用なく効果が得られた¹⁵⁾。

ステロイドの外分泌腺障害に対する治療効果については、コンセンサスがなく、外分泌腺障害の予防効果についてのエビデンスもない。小児でステロイドの乾燥症状のみに対する長期運用は、副作用を考えると慎重であるべきである。ミゾリピンは小児ではループス腎炎に対して長年用いられており、安全性が確認されているので、使いやすい薬剤と考えられる。

2) 腺外症状・臓器障害に対する治療

軽度の症状にはNSAIDsを用いるが、重要臓器の障害に対しては始めからステロイド、免疫

抑制薬をSLEに準じて使用する。末梢循環不全に対してはビタミンEの内服・外用、重症の場合にはプロスタグランジン製剤の静注を行う。ステロイドにより γ グロブリン値や抗SS-A/Ro抗体などの自己抗体価は低下するが、ステロイドの減量とともに再び上昇することが多い。高 γ グロブリン血症性紫斑や過粘稠度症候群の場合でなければ、通常 γ グロブリン値や抗SS-A/Ro抗体価は臨床症状と相関せず、これらはステロイド減量の指標とはならないことが多いので、治療の指標は個々の患者で検討するべきである。

1995年の全国調査では死亡例が1例報告されているが、死因は不明であった。悪性リンパ腫の発症は、これまでのところSSの診断と同時に悪性リンパ腫が見つかった1例のみで¹⁶⁾、長期経過で発症した例の報告はない。生命予後は悪くないと考えられる。経過中には新たな腺外臓器障害を呈する例、他の膠原病を合併してくる例や臓器障害に対してのステロイドの副作用などが問題となる例があるので、注意深いフォローが必要である。

■ 文 献

- 1) Tomiita M, et al: The clinical features of Sjögren's syndrome in Japanese children. *Acta Paediatr Jpn* 39: 268-272, 1997.
- 2) 武井修治: 小児シェーグレン症候群SSの病態と臨床像—成人SSとの異同を中心に. *日臨免疫会誌* 33: 8-14, 2010.
- 3) Cimaz R, et al: Primary Sjögren syndrome in paediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr* 162: 661-665, 2003.
- 4) Fujikawa S, et al: A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Jpn* 39: 242-244, 1997.
- 5) 横田俊平: 若年性関節リウマチの実態調査とQOL向上の医療・行政的政策立案 平成12年度厚生科学研究費補助金研究報告書, p612-613, 2000.
- 6) Inoue H, et al: Possible involvement of EBV-mediated α -fodrin cleavage for organ-specific autoantigen in Sjögren's syndrome. *J Immunol* 166: 5801-5809, 2001.
- 7) Terada K, et al: Prevalence of serum and salivary antibodies of to HTLV-1 in Sjögren's syndrome. *Lancet* 344: 1116-1119, 1994.
- 8) Yoshimoto K, et al: Involvement of autoimmunity to REG, a regeneration factor, in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 174: 1-9, 2013.
- 9) 富板美奈子ほか: 小児 Sjögren 症候群患者の口腔小唾液腺組織におけるアポトーシス. *小児科臨床* 57: 1083-1090, 2004.
- 10) Nakamura Y, et al: High prevalence of autoantibodies to muscarinic-3 acetylcholine receptor in patients with juvenile-onset Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis* 67: 136-137, 2008.
- 11) 富板美奈子, 河野陽一: 小児のシェーグレン症候群. シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル(改訂第2版)(日本シェーグレン症候群学会編), p184-194. 診断と治療社, 2014.
- 12) 藤林孝司ほか: シェーグレン症候群改訂診断基準. 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班平成10年度研究報告書, p135-138, 1999.
- 13) Vitali C, et al: Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis* 61: 554-558, 2002.
- 14) Shiboski SC, et al: American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the SICCA cohort. *Arthritis Care Res* 64: 475-487, 2012.
- 15) Tomiita M, et al: Efficacy and safety of orally administered pilocarpine hydrochloride for patients with juvenile-onset Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 20: 486-490, 2010.
- 16) 福本由紀子ほか: MALTリンパ腫を合併した小児シェーグレン症候群の1例. *日臨免疫会誌* 23: 49-56, 2000.



全身性自己免疫疾患