

### Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患政策研究事業  
小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた  
全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化  
分担研究報告書

## 若年性特発性関節炎における移行支援に関わる課題の検討

研究分担者 梅林宏明（宮城県立こども病院総合診療科 部長）

研究協力者（五十音順）

井上なつみ 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 助教  
大倉有加 KKR 札幌医療センター小児・アレルギーリウマチセンター 医長  
岡本奈美 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/大阪医科大学  
附属病院難病総合センター 助教/副センター長  
木澤敏毅 札幌医科大学医学部附属病院小児科/JCHO 札幌北辰病院小児科非常勤講師/医長  
久保田知洋 鹿児島市立病院小児科 医長  
根田直子 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科 助教  
清水正樹 金沢大学附属病院小児科 講師  
謝花幸祐 第一東和会病院小児科 部長  
中岸保夫 兵庫県立こども病院リウマチ科 医長  
西村謙一 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 助教  
花岡成典 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科 助教  
松井利浩 国立病院機構相模原病院リウマチ科 部長  
松本拓実 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科 大学院生  
水田麻雄 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 大学院生  
八代将登 岡山大学病院小児科 助教  
八角高裕 京都大学大学院医学研究科発達医学講座発達小児科学 准教授  
安村純子 広島大学病院小児科 非常勤医師/JR 広島病院小児科 医長  
山出晶子 千葉県こども病院アレルギー・膠原病科 部長  
脇口宏之 山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座 助教

### 研究要旨

若年性特発性関節炎（Juvenile Idiopathic Arthritis: JIA）は小児リウマチ性疾患の中で最も患者数が多く、慢性の経過をとる。JIA は発症して 10 年ほどで全体の約 3 割程度が寛解すると言われているが、成人以降も通院が必要な例も多い。また、病型によりその病態、治療、合併症、予後などが異なる。成人診療科において引き続きフォローが必要な場合、スムーズな移行・転科を成し遂げる上で重要な点は、JIA に特有な問題点を明らかにして小児科と成人診療科が移行期 JIA 診療における共通の理解を持つこと、患者情報が適切に引き継がれること、などが挙げられる。本研究では、JIA の難治性病態である全身発症型関節炎や関節外症状であるぶどう膜炎について検討がなされた。また、日本人 JIA 患児における MTX-PG 濃度からみた至適 MTX 投与量・投与方法に関する検討や、JIA 患者におけるインフルエンザ感染およびワクチン接種に関する調査もなされた。さらに、小児科医と成人科医を含む班員全員で『JIA 患者を移行期に診る際に知っておくべき知識』についてクリニカルクエストを立案しそれに対する解説文を作成した。また、適切な患者情報の引き継ぎに寄与するような『移行患者医療情報』を作成した。ぶどう膜炎については、研究成果を基に国内における JIA 関連ぶどう膜炎の実態が初めて明らかとなり、関連諸学会の協力で『小児非感染性ぶどう膜炎初期診療の手引き』が作成された。これらの成果物は JIA 患者に対するシームレスな診療を提供できる礎の一部になると考えられる。

## A. 研究目的・背景

若年性特発性関節炎（Juvenile Idiopathic Arthritis: JIA）は小児リウマチ性疾患の中で最も代表的な疾患である。7つの病型に分類されるが、病型によって予後、治療などは異なっている。JIAは発症して10年ほどで全体の約3割程度が寛解すると言われているが、残り7割はそれ以上の経過になり、成人以降も通院が必要な例も多い。成人診療科において引き続きフォローが必要な場合、スムーズな移行・転科を成し遂げる上でいくつか大切な点がある。例えば、ひとつは成人診療科医がJIAについての知識を深めることであり、ひとつは患者情報が適切に引き継がれることである。JIAについての知識は、平成30年度の研究作業で作成された『移行期クリニカルクエスト「JIA患者を移行期に診る際に知っておくべき知識』』で整理された。一方、患者情報の引き継ぎに関しては、従来の転科（転院）において一般的な診療情報提供書によってなされてきたが、その内容については紹介元である小児科医によって質・量が様々であり、成人診療科医が求めるものと必ずしも適合しない場合があると考えられた。また、社会保障制度において、JIAが指定難病（平成30年4月に関節型JIAが加わり全身型と併せて若年性特発性関節炎の新呼称で登録）に加わったことにより、申請書類の作成についても成人診療科医が関わるようになった。その点においても小児科側から成人診療科側へ必要十分な情報を有する移行（転科）に関しての医療情報提供書が必要と考えられた。

一方、JIAにおいて病態や実態がまだよく分かっていないものに全身発症型関節炎や関節外症状としてのぶどう膜炎がある。全身発症型関節炎は全身型発症のうち全身性炎症が鎮静化した後に関節炎のみが残ったタイプであるが、成人以降も関節症状が残存し関節破壊を来す例もある。その病態の解明は、関節障害が残存したまま成人に至る難治例の予後改善に寄与すると考えられる。また、ぶどう膜炎は関節炎の病勢に関わらず起こりうる関節外症状であるが、治療とその管理の上では眼科との連携が必須となる。

## B. 方法

『JIA患者を移行期に診る際に知っておくべき知識』や『移行患者医療情報』については、小児科医と内科医を含む班員全員で協議し作成した。

全身発症型関節炎の病態調査については、班内を対象に全身型発症の例のうち関節炎残存例とそれ以外に分け、二次調査を行った。

全身発症型関節炎の一次調査、JIA患者におけるインフルエンザ感染およびワクチン接種に関する調査、JIA関連ぶどう膜炎の実態調査、日本人JIA患児におけるMTX-PG濃度からみた至適MTX投与量・投与方法に関する検討については平成29年度の本研究報告書を参照のこと。

（倫理面への配慮）

『移行患者医療情報』に関しては倫理面への配慮を行うべき点はない。他としては1)「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して、研究を行う。研究内容は、各施設での倫理審査の承認をうえ、診療録の後方視学的解析を行った。各施設で貼付するポスターに記載する等して倫理的配慮を行っていく。2)個人情報の保護に関する法律（平成15年5月法律第57号）第50条の規定に沿い、得られた患者の情報は外部に一切漏れないように厳重に管理した。

## C. 結果・考察（経過）

『JIA患者を移行期に診る際に知っておくべき知識』『移行患者医療情報』に関しては資料1.2を参照。小児リウマチ性疾患は希少性が高く、必ずしも小児リウマチ専門医が診療しているわけではない。そのような不慣れた医師・施設からリウマチ専門医へ紹介する際に、過不足なく患者情報が引き継がれるようにすることが重要と思われる。また、個々の症例においては特有の事情や経過が存在することもあり、それらの点は従来の診療情報提供書（患者住所、連絡先等が記載される用紙）に文章として記載されることを想定している。さらに、引き継がれるべき患者情報には看護師をはじめとするメディカルスタッフが記載すべき情報もあり得る。今回は

それを対象としていないが、移行期支援の視点からはそれらを含む情報の伝達も重要と考えられる。今後、JIA に対する新規治療薬の登場や、指定難病の臨床調査個人票の改訂などにより、この『移行患者医療情報』の内容・項目の修正を行っていくことが必要である。JIA 患者におけるインフルエンザ感染およびワクチン接種に関する調査、JIA 関連ぶどう膜炎の実態調査、日本人 JIA 患児における MTX-PG 濃度からみた至適 MTX 投与量・投与方法に関する検討の結果については平成 29 年度の本研究報告書を参照のこと。全身発症型関節炎に関する二次調査は 2020 年 1 月時点で情報を収集中である。

#### D. 総括

3 年間の研究作業により、小児科から成人診療科へのシームレスな診療を行う上で基盤となるような成果物ができた。

まず、JIA に特有と考えられる関節外症状であるぶどう膜炎について、本邦での JIA に関する疫学調査を元にぶどう膜炎の実態を調査し、論文が公表された。初めて国内における JIA 関連ぶどう膜炎の実態が明らかとなり、移行期でも問題となり得る病態について認識が広げられた。さらに眼科関連の学会や日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会との連携により、『小児非感染性ぶどう膜炎初期診療の手引き』が作成され、シームレスな診療を行う上で有用な実践書が完成した。

また、JIA における生物学的製剤使用の手引きについて、これまでに公表されてきた各製剤の使用の手引きをまとめて改訂し出版する形になった。論文を基に新しい知見を取り入れ、班員(小児科医)の中で協議を行い、内容としては移行期症例にも役立つように妊娠・授乳に関する事柄や指定難病の制度についても触れている。

次に、移行期患者が小児科から成人診療科へ診療の場が移る際には、小児科医と成人診療科医の共通理解が重要である。そのためには、JIA そのものについての知識や、実際に転科・転院する個々の患者についての情報が必要である。本研究において『JIA 患者を移行期に診る際に知っておくべき知識』を小児科医と成人診療科医の共同作業により完成

させた。そして患者情報の引き継ぎにおいて施設・医師間で質的・量的な差が無いように、令和元年度に作成した『移行患者医療情報』を用いることで、診療科間や地域間などでシームレスな診療を行える手助けになることが期待される。

「JIA 患者を移行期に診る際に知っておくべき知識」：移行期クリニカルクエスト

## ○若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis: JIA) 概論

JIA とは、16 歳未満で発症し、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。その病型は 7 つに分類される (表 1)。成人の関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) と異なる点は、成人 (発症) スチル病と病態が類似する「全身型」や、乾癬に伴う「乾癬性関節炎」、強直性脊椎炎とも関連する「付着部炎関連関節炎」などが JIA という括りに含まれることである。さらに、罹患関節数やリウマトイド因子 (rheumatoid factor: RF) の有無によっても病型が異なるという特徴がある。すなわち、JIA を診療する際にはまず病型を意識することから始める必要がある。

全身型は自然免疫の異常を背景とし、全身性の炎症を繰り返す自己炎症性疾患と考えられている。そしてその病態形成には、IL-6 や IL-1、IL-18 などの炎症性サイトカインが深く関与している<sup>1)</sup>。少関節炎や多関節炎との病態の相違は、予後や治療薬の違いにつながる。全身型の経過中、ウイルス感染などを契機に、マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome: MAS) へ移行することがある。MAS はサイトカインストームとも呼ばれる著しい高サイトカイン血症の状態であるが、治療介入が遅れると生命の危機をもたらす、一刻を争う病態である。

一方、少関節炎および多関節炎は、獲得免疫の異常を背景とする自己免疫疾患と考えられている<sup>2)</sup> が、これらの病態が RA と同一のものであるかは不明である。関節においては炎症細胞の浸潤と滑膜組織の増殖による関節軟骨および骨組織の破壊を認め、これらの炎症反応に TNF- $\alpha$  や IL-6 などのサイトカインが関与しているとされる<sup>3)</sup>が、現在のところ JIA における滑膜炎の詳細は不明な点も多い。RF や抗環状シトルリン化ペプチド (cyclic citrullinated peptide: CCP) 抗体の陽性率は成人の RA ほど高くないが、陽性者はハイリスク群に含まれる<sup>4)</sup>。ハイリスク群に対しては MTX 内服を早期に開始するが、成人とは異なり、小児における薬物動態の点から週に 1 回・朝空腹時に服用することが多い。ハイリスク群ではなく非ステロイド抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) に不応性の少関節炎または多関節炎においても MTX は標準的治療薬となる。MTX の 1 回内服量が多い場合や、軽微な副作用がみられる例では、葉酸の併用を考慮する (CQIII-7 参照)。また、JIA において MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs: DMARDs) は適応外使用となることも留意しておくべきである。さらには、生物学的製剤も JIA と RA とで適応が異なる製剤もあるので注意が必要である。より詳しい薬剤に関する内容は後述する。

ぶどう膜炎は JIA の関節外症状として特徴的なものである。治療の遅れや不十分な治療による炎症の持続は、白内障や続発性緑内障、帯状角膜変性を来し、視力低下が進んでしまう。詳細は CQIII-10 を参照いただきたい。

成人科へ移行が必要な JIA 患者は、成長期である小児期に受ける長期間の痛みや治療によって心理的負担を強いられ、心理的サポートを必要とする場合もある。移行に際しては、疾患活動性評価だけではなく、心理ケアの視点も取り入れる必要があるだろう。

なお、CQIV-3 でも述べられているが、指定難病の対象となっている「若年性特発性関節炎」には乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎、未分類関節炎は含まれておらず、本移行ガイドでは全身型と関節型（少関節炎・多関節炎）を中心とする記載とした。

＜JIA 診療のポイント＞	
1.	病型を心得る
2.	全身型と関節型（少関節炎・多関節炎）の病態・治療は異なる
3.	全身型は MAS の合併に注意
4.	ぶどう膜炎の合併に注意（特に抗核抗体陽性・幼児期発症・少関節炎）

表 1 JIA 分類基準

(ILAR 分類表 2001 Edmonton 改訂<sup>5)</sup>)

分類	定義	除外
全身型	1 関節以上の関節炎と 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 関節以下の関節炎。 (b) 進展型：発症 6 か月以降に 5 関節以上に関節炎が見られる。	a, b, c, d, e
多関節炎 (RF 陰性)	発症 6 か月以内に 5 か所以上に関節炎が及ぶ型で、RF が陰性。	a, b, c, d, e
多関節炎 (RF 陽性)	発症 6 か月以内に 5 か所以上に関節炎が及ぶ型で、RF 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	a, d, e

	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	
その他の関節炎 (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		

#### 参考資料

- 1) Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 416-426.
- 2) Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. Autoimmun Rev. 2011; 10: 482-489.
- 3) de Jager W, Hoppenreijns EP, Wulffraat NM, et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 589-598.
- 4) 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; 52-66.
- 5) 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.

<CQ I : 移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、JIA の評価・心理的サポート>

## CQ I-1 移行期 JIA 患者の評価にはどのようなものがあるか？

評価には尺度により異なるいくつかの方法がある。

全身型以外の JIA では疾患活動性の評価として、Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27) が用いられ、JIA の指定難病重症度分類にも採用されている<sup>1)2)3)</sup>。

RA で一般に使用される Disease Activity Score 28 joints (DAS28)<sup>4)</sup>、Simplified Disease Activity Index (SDAI)<sup>5)</sup>、Clinical Disease Activity Index (CDAI)<sup>5)</sup> で評価する 28 関節には、JIA で高頻度に所見を認める頸椎関節 (約 5~20%) や足関節 (約 25~60%) が含まれない問題点があるため、JIA 患者に使用した場合正確な評価ができない恐れがあり、用いる際には注意が必要である<sup>2)6)</sup>。(付表参照)

全身型 JIA においてはコンセンサスの得られた疾患活動性指標がまだ存在しないため、関節所見や全身性炎症所見、炎症マーカー・滑膜炎マーカーの推移や画像所見等を総合的に鑑みて、疾患活動性を判定する<sup>7)</sup>。付着部炎関連関節炎に代表される脊椎関節炎を伴う病態では成人と同様に BASDAI を用いての評価を行うことができる<sup>8)</sup>。

また、機能評価としては小児用日常生活評価表 (Childhood Health Assessment Questionnaire : CHAQ) が主に用いられており、これは 19 歳以下に対し使用でき、10 分以内に記載できる簡便さと 20 歳以降で HAQ に移行できる性質を持ち合わせた機能評価指標である<sup>9)</sup>。なお、日本版 modified Rankin Scale (mRS) が現在 JIA の指定難病重症度分類に採用されている<sup>3)</sup>。この評価方法はこれまで JIA や RA の機能評価でほとんど使用されていなかったが、他疾患との比較を行うことを目的に多くの疾患の指定難病重症度分類に採用されており、今後習熟することが必要となる。これまで RA で一般に使用されていた Steinbrocker の分類基準との比較を示す。(付表参照)

その他に QOL を中心とした評価としては Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ) 等があり<sup>10)</sup>、総括的な評価としては Childhood Health Questionnaire (CHQ) や Pediatric Quality of Life Inventory Scores (PedsQL) 等が存在する<sup>11)12)</sup>。

### 参考資料

- 1) Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 658-666.
- 2) Wu Q, Chaplin H, Ambrose N, et al. Juvenile arthritis disease activity score is a better reflector of active disease than the disease activity score 28 in adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 635-636.



- 3) 難病情報センター 若年性特発性関節炎（指定難病 107）診断・治療指針（医療従事者向け）<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3947>
- 4) Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 44-48.
- 5) Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32: S75-S79.
- 6) Bazso AI, Consolaro A, Ruperto N, et al. Development and testing of reduced joint counts in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009; 36: 183-190.
- 7) 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治療の手引き 2015. メディカルレビュー社, 東京, 2015; 68-81.
- 8) Alisa CR, Michelle B, Bertha W, et al. Validation of BASDAI and BASFI in Children with Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: S38.
- 9) Moorthy LN, Peterson MG, Harrison MJ, et al. Physical function assessment tools in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol.* 2008; 6: 9.
- 10) Duffy CM, Arsenault L, Duffy KN, et al. The Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire--development of a new responsive index for juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 1997; 24: 738-746.
- 11) Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A, et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 35-43.
- 12) Varni JW, Seid M, Smith Knight T, et al. The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 714-725.

<付表>

○Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27: 以下の1~4項目の数値の総和で評価する(0~57)

1. 評価者による全般評価(VAS) (0-10cm)
2. 患者による全般評価(VAS) (0-10cm)
3. 活動性関節炎\*数 (0-27)

\*圧痛または腫脹のある関節。圧痛がない場合は伸展負荷にて痛みがある（下図参照）

注) 伸展負荷による痛みは痛みをうまく訴えられない年少児に対し適応

#### 4. 標準化赤沈値\*\* (0-10)

\*\* (赤沈 1 時間値 (mm) - 20) ÷ 10 で算出 (20 mm/h 未満は 0、120 mm/h 以上は 10)

JADAS-27 の関節図：■の 27 関節中、活動性関節炎数をカウントする。

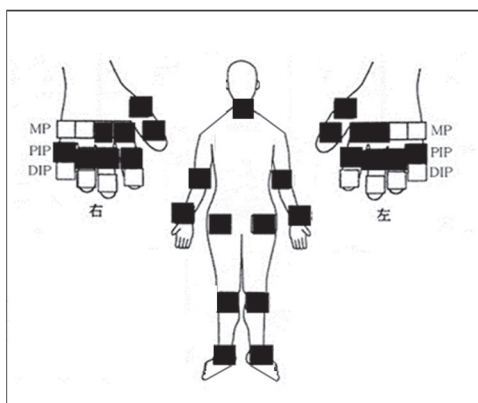
注) 一般に使用される赤沈とは異なるものであり留意されたい。

国際小児リウマチ専門委員会による国際基準に従い、1.0 以下を臨床的寛解、1.1~2.0 を低疾患活動性、2.1~4.2 を中疾患活動性、4.2 以上を高疾患活動性とする。

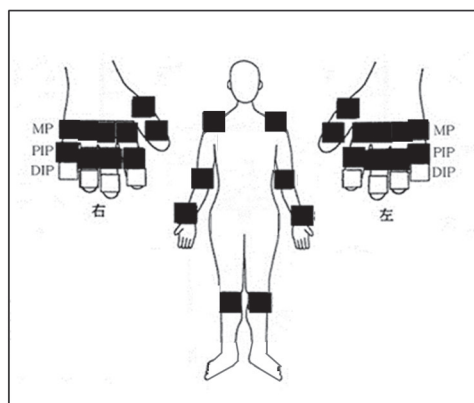
なお、JADAS-27 は日本小児リウマチ学会の HP 内の「学会活動-診療支援ツール」において、自動計算可能である。

<http://plaza.umin.ac.jp/praj/activities/JADAS27Calc.html>

評価関節 (DAS28, SDAI, CDAI との相違)



JADAS-27



DAS28, SDAI, CDAI

注) JADAS27 では頸椎、股関節、足関節が評価項目に含まれている

○機能障害評価指数 (Steinbrocker の分類基準との比較を示す)

- 日本版 modified Rankin Scale (mRS)

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
	modified Rankin Scale	参考にするべき点
0	全く症候がない。	自覚症状及び他覚症候が共にない状態。
1	症候はあっても明らかな障害はない：日常の勤めや活動は行える。	自覚症状及び他覚症候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態。

2	軽度の障害：発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える。	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態。
3	中等度の障害：何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える。	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態。
4	中等度から重度の障害：歩行や身体的要求には介助が必要である。	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態。
5	重度の障害：寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする。	常に誰かの介助を必要とする状態。
6	死亡	

・ Steinbrocker の分類基準（参考）

class I	身体機能は完全で、不自由なしに普通の仕事ができる。
class II	動作の際に1ヵ所あるいはそれ以上の関節に苦痛があったり、または運動制限はあっても普通の活動ならなんとかできる程度の機能。
class III	普通の仕事とか自分の身のまわりのことがわずかにできるか、あるいはほとんどできない程度の機能。
class IV	寝たきり、あるいは車椅子に座ったきりで、身のまわりのことはほとんどかまったりできない程度の機能。

難病情報センター 若年性特発性関節炎（指定難病 107）診断・治療指針（医療従事者向け）  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3947>より引用・一部改変

CQ I-2 移行期 JIA 患者に対して、どのように心理的介入を行うべきか？

慢性経過をたどる JIA 患者では他の思春期・青年期の若者と同様に、就学、就労、生活にかかわる問題、経済問題など、多くの問題を抱えていることがある<sup>1)</sup>。また、思春期・青年期の患者の心理状態は非常に複雑であり、疾患の経緯がアイデンティティ、セルフイメージ、自我の発達に影響を及ぼすこともあり、知的能力が高く、疾患の重症度が高い場合にその影響が大きくなるとされている<sup>2)3)</sup>。

移行期 JIA 患者の場合、朝のこわばり等の不快感の持続、関節の拘縮等の後遺症から行動障害を引きおこし、それが持続することで不登校や引きこもりにつながり、就学、就労など様々な問題に影響を及ぼす可能性がある<sup>4)</sup>。移行期の心理的状态に対応するためには自己肯定感を高めることや、基本的な安心感を与えるといったことが重要である。しかしながら、

このような安心感は治療に対する受け身的な姿勢につながるため、病状をコントロールするセルフケア能力や調整能力の向上を促すことが必要である。そのような場合に、小児科医や内科医のみならず、看護師や（児童）精神科医、臨床心理士などの介入が必要と考える。また、就学、生活、経済問題等に対する相談対応、支援対応も心理的ストレスの軽減につながる。このような症例を想定し、施設内の多職種スタッフによる支援基準の作成や定期的なカンファレンスが有効になると思われる。

#### 参考資料

- 1) 武井 修治, 白水 美保, 佐藤 ゆき, ほか. 小児慢性疾患におけるキャリーオーバー患者の現状と対策. 小児保健研究 2007; 66: 623-631.
- 2) Suris JC, Michaud PA, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part I: developmental issues. Arch Dis Child. 2004; 89: 938-942.
- 3) Michaud PA, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part II: healthcare provision. Arch Dis Child. 2004; 89: 943-949.
- 4) 小柳憲司. 慢性疾患が子供の心に及ぼす影響とその対応. 小児科臨床 2012; 65: 547-552.

<CQⅡ：移行期全身型 JIA 患者を診る上で知っておくべき知識>

#### CQⅡ-1 全身型 JIA の長期予後について分かっていることは何か？

全身型 JIA の予後は、30-40%は初回のエピソードが寛解後も長期にわたり無治療下での寛解を維持し治癒に至るとされている。10-20%は再燃寛解を繰り返し、約 50%は治療抵抗性を示し、疾患活動性が持続する。活動性が持続するタイプは、全身症状が落ち着いた後も多関節炎が遷延し、関節拘縮、強直化、関節破壊に至ることもあり、JIA の病型の中でも寛解率が低いとされている（全身発症型関節炎）。全身型 JIA 患者の成人期の関節機能予後に関して、発症 26-30 年後に整形外科的手術が 47-75%に施行されている<sup>1) 2)</sup>。最近のドイツからの報告では、疾患活動性が落ち着いた患者は 2000 年の 19%から 2013 年には 41%に増加したとしている。ステロイドや DMARDs で治療された割合は一定であったが、生物学的製剤で治療された患者が増加していた。しかし、3 年間の追跡期間中、約 30%の患者はステロイドから離脱できず、進行性の活動性病態が持続していることも示されている<sup>3)</sup>。死亡率については、全身型 JIA は他の病型よりも高く 0.6-4%とされている<sup>4)</sup>。

#### 参考資料

- 1) Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1428-1435.
- 2) Malviya A, Johnson-Lynn S, Avery P, et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood and orthopaedic intervention. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1411-1417.
- 3) Klotsche J, Raab A, Niewerth M, et al. Outcome and Trends in Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in the German National Pediatric Rheumatologic Database, 2000-2013. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 3023-3034.
- 4) Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 599-608.

### CQ II-2 全身型 JIA 患者を診る上で知っておくべき症状は何か？

全身型 JIA は、弛張熱または間欠熱、リウマトイド疹、関節炎を主徴とし、しばしば肝脾腫、リンパ節腫脹、胸膜炎、心膜炎を伴う。急性期には MAS の合併に注意する必要がある（詳細は CQ II-10 参照）。全身型 JIA では発症初期には関節症状を欠く症例も存在する。また、疾患活動性が持続する経過の中で多関節炎を認めるようになる。罹患関節は、膝関節、手関節、足関節に多く、頸椎、股関節、手の小関節、顎関節などにも認める。そのほか、筋痛も比較的多く認める症状であり、疾患活動性が高い時に伴うことが多い。これらの症状は初発時のみならず、再燃時にも生じるためフォロー中も注意が必要である。全身型 JIA 患者では、遷延する炎症や関節障害に加え、長期にわたるステロイド使用などが関与し、低身長、骨密度低下、筋量低下、眼合併症、糖・脂質異常、肥満、高血圧などの問題が出現するため、定期的なモニタリングは重要である<sup>1)</sup>。

#### 参考資料

- 1) Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1905-1913.

### CQ II-3 全身型 JIA 患者を診る上で知っておくべき体調不良時の対応は何か？

体調不良時の対応として、原疾患の再燃であるか判断するために他疾患の除外は肝要である。中でも感染症は、免疫異常を基盤とする JIA は疾患自体が易感染性を呈していること<sup>1)</sup>、ステロイドをはじめとする治療薬の使用により感染症のリスクが高くなることから鑑別診断上最も重要となる。JIA において治療に関連した感染症では死亡例や治療中止が必要な

例は稀であるとされているが<sup>2)</sup>、全身型 JIA では他の病型に比べて感染症罹患の頻度が高く、低年齢での生物学的製剤導入、重症感染症の既往がリスク因子となる<sup>3)</sup>。トシリズマブやカナキマブ使用時には、免疫応答の抑制により臨床症状や血液検査などがマスキングされる可能性があるため、種々の所見や検査結果から総合的に判断する。ニューモシスチス肺炎、帯状疱疹などの日和見感染も注意が必要である。ヘルペスウイルス属は、成人期には既感染による潜在感染症からの再活性化として認められることが多いが、若年者では新規感染する可能性があることも注意すべきである。病原体によっては、免疫抑制治療の中止が病態の増悪につながることもあるため慎重な対応を要する。全身型 JIA の発症が低年齢である場合、予防接種が未完了である可能性もあるため、罹患歴だけでなく予防接種歴も確認し必要に応じ抗体価も検査する。また、全身型 JIA では他の病型に比べてステロイドが長期間、高用量投与されている症例が多いが、体調不良時にステロイド内服が困難となった場合は経静脈投与を行うのが望ましい。また、医原性副腎機能不全をきたすステロイドの量や投与期間については一定の見解はないが、ストレスの程度に応じステロイド補充療法も考慮すべきである<sup>4)</sup>。

#### 参考資料

- 1) Beukelman T, Xie F, Chen L, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2773-2780.
- 2) Tarkiainen M, Tynjala P, Vahasalo P, et al. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1170-1176.
- 3) Brunelli JB, Schmidt AR, Sallum AME, et al. High rate of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients under biologic therapy in a real-life setting. *Mod Rheumatol* 2018; 28: 264-270.
- 4) 柳瀬 敏, 笠山 宗, 岩崎 泰, ほか. 副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針. *日本内分泌学会雑誌* 2015; 91: 1-78.

#### CQ II-4 全身型 JIA 患者の診療における、定期検査について必要な知識は何か？

全身型 JIA の定期受診時は①疾患活動性の評価②治療薬による副作用の監視目的で各検査を施行する。①疾患活動性の評価については発熱等の全身症状の評価及び関節症状の評価を主に行う。血液検査では、血算、各トランスアミナーゼ、フェリチン、免疫グロブリン、MMP-3、CRP、血沈等に加えて、可能であれば炎症を反映する凝固線溶系(FDP、D-ダイマー)や尿中  $\beta 2$  ミクログロブリン、血清アミロイド A 蛋白等についての検査を行う<sup>1)</sup>。また、関

節症状を伴う症例では定期的に単純 X 線検査を行い骨の評価を行うとともに、適宜 MRI (ガドリニウム造影が望ましい) や超音波検査で活動性の関節炎が存在しないか評価を行うことが望ましく、特に全身症状を伴わない関節炎が遷延する症例 (全身発症型関節炎) は関節炎に対して関節型 JIA に準ずる定期検査が必要である (CQ III-4 参照)。

全身型 JIA の全身症状が再燃した際は、血液検査で CRP の上昇を始めとする炎症所見が認められるが、非特異的な検査所見となり得るので、他の症状や臨床経過などとあわせて感染症を鑑別する。しかし、血小板の減少、トランスアミナーゼの上昇、フェリチン・尿中  $\beta$  2 ミクログロブリンの著明な上昇、凝固線溶系の亢進等が認められる場合は MAS を発症している可能性があり、注意を要する (CQ II-10 参照)。トシリズマブやカナキマブを使用中の場合、全身症状の再燃初期や MAS の発症初期に全身症状や炎症所見がマスクされてしまうことがあるので、再燃を疑う徴候がある場合は注意深く監視する必要がある<sup>2)3)</sup>。

治療薬による副作用の監視目的については、主にステロイドの長期使用に伴う合併症 (高血圧、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症、眼合併症等) についての検査を行う。

#### 参考資料

- 1) 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.
- 2) 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, 東京, 2009.
- 3) Shimizu M, Nakagishi Y, Kasai K, et al. Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis - associated macrophage activation syndrome: the diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6. Cytokine 2012; 58: 287-294.

#### CQ II-5 全身型 JIA 患者の診療における、NSAIDs の使用法とその注意点は何か？

NSAIDs は、非ステロイド抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs) のことで、ステロイド骨格が含まれていない抗炎症薬である。アラキドン酸代謝の律速段階であるシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase: COX) の活性を抑制することで、プロスタグランジン (prostaglandin: PG) の産生を抑制する。その結果、抗炎症作用と鎮痛作用が発揮される。

全身型 JIA では、発熱や関節痛を訴えるため、しばしば使用される。一方で、炎症病態が鎮静化し、疼痛もなければ、早期に中止されるようにもなってきた。

本邦において「若年性特発性関節炎」に適応のある NSAIDs はないが、「関節痛および関節炎」に対して適応のあるイブプロフェンとナプロキセンは小児の使用が可能であるため、

JIA の場合にはこれらの使用が推奨されている。アスピリンは、薬剤性肝障害の発生頻度が高いことや Reye 症候群を誘発する恐れなどから、JIA の治療では使用されない。また、小児における選択的 COX-2 阻害薬の有効性と安全性についての情報はないため積極的な使用はされていないが、移行期になれば慎重に適応を検討できる。

特に注意したい副作用は消化管障害である。胃・十二指腸のみならず、小腸や大腸にも起こることがあり、薬剤自身の鎮痛作用で自覚症状が乏しいことが特徴でもある。予防方法には確立したものはなく、早期に発見し同薬を中止するか、中止できない場合にはプロトンポンプ阻害薬や PG 製剤による治療を行う。なお小児におけるプロトンポンプ阻害薬や PG 製剤の有効性と安全性についての情報は十分ではなく、小児期の適応はエソメプラゾールマグネシウム水和物に限られるが、移行期になればそれ以外の薬剤も慎重に適応を検討できる。

#### 参考資料

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

### CQ II-6 全身型 JIA 患者の診療における、ステロイドの使用法とその注意点は何か？

全身型 JIA において、ステロイドの全身投与は主たる治療のひとつである。治療開始にあたっては、治療反応性の評価や合併症への迅速な対応のため、入院での治療が原則である。中でもメチルプレドニゾロンパルス療法は、速やかな炎症病態の改善とステロイドの総投与量を減らすために有効な治療方法である。

病勢が落ち着いていれば、減量を計画する。再燃を恐れすぎて減量が進まないのも患者にとっての不利益につながるため、欧州リウマチ学会の提言している「2 週間ごとに 10% ずつ減量」を目安に、減量を計画する。性急なステロイドの減量は急性副腎不全や全身型 JIA の再燃につながるため、注意が必要である。

副作用は様々なものが知られており、骨粗鬆症、緑内障や白内障、満月様顔貌、成長障害、肥満、皮膚線条、多毛、尋常性ざ瘡、易感染性、高血糖、高血圧、消化管潰瘍、脂質異常症・動脈硬化、無菌性骨壊死、精神症状などがある。ステロイドの投与量や投与期間に応じて頻度が高くなるものが多いため、症状がなくても定期的に骨密度の測定を行ったり眼科を受診したりモニタリングを行うことが大切である。漫然とステロイドを投与し続けることは避けたい。

#### 参考資料



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

#### CQ II-7 全身型 JIA 患者の診療における、csDMARDs (従来型抗リウマチ薬) について必要な知識は何か?

全身症状（発熱、発疹、倦怠感など）を治療対象とする場合、生物学的製剤の登場前には病勢の抑制やステロイド減量を目的としてシクロスポリンなどの csDMARDs が試みられた。しかし治療効果は限定的であり、副作用のため中止せざるを得ない場合も少なくなく<sup>1)</sup>有効性は低いと考えられる。

関節症状を治療対象とする場合、すなわち経過中に関節炎が持続する「全身発症型関節炎」の場合、メトトレキサート (MTX) やシクロスポリンなどの csDMARDs が使用されたが効果は限定的であった<sup>2)3)</sup>。

以上より、全身型 JIA における csDMARDs の有効性を示す報告はなく、使用を検討する場合には小児リウマチ専門医への相談が勧められる<sup>4)</sup>。

一方で、全身型 JIA の合併症に対しては csDMARDs が選択されうる。経過中に MAS を発症した場合にはシクロスポリンが用いられる。また全身型 JIA での報告は少ないものの、ぶどう膜炎を合併した場合には MTX が用いられる。

#### 参考資料

- 1) N. Ruperto, A. Ravelli, E. Castell, et al. Cyclosporine A juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 599-605.
- 2) Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis & Rheumatism 2000; 43: 1849-1857.
- 3) Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, et al. Efficacy and safety profile of cyclosporine A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. Rheumatology (Oxford) 2001; 40: 907-913.
- 4) 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; 52-59, 91-94.

#### CQ II-8 全身型 JIA 患者の診療における、生物学的製剤について必要な知識は何か?

現在(2019年 2月時点)本邦において全身型 JIA に使用できる生物学的製剤は抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブと、抗ヒト IL-1 $\beta$ モノクローナル抗体であるカナキヌマブである。トシリズマブはステロイドの減量が困難な場合に使用され、カナキヌマブはトシリズマブを使用してもステロイドの減量が困難な場合、トシリズマブが副作用のために継続できない例に用いられる。いずれも全身型 JIA に対する優れた効果が期待できるが、両者の使い分けは未だ確立されたものはない。また、それぞれの使用法や注意点に関しては、日本小児リウマチ学会から発刊されているトシリズマブ使用の手引き<sup>1)</sup>とカナキヌマブ使用の手引き<sup>2)</sup>を参照されたい。

全身型 JIA のうち、難治性の関節炎が残存するような症例に対してはエタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプトが使用されることもあるが、適応については専門医による適切な判断が必要である。

#### 参考資料

- 1) 横田俊平, 今川智之, 武井修治, ほか. 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 小児科学会雑誌 2008; 115: 911-923.
- 2) 市販後調査のための全身型若年性特発性関節炎に対するカナキヌマブ使用の手引き 小児リウマチ 2018; 9: 88-92.

#### CQ II-9 全身型 JIA 患者の診療において注意すべき合併症は何か?

重篤な合併症として MAS がある(後述)。またステロイドの長期使用者では骨粗鬆症や白内障などの眼合併症に注意を要するため、骨密度の検査や眼科医による診察を定期的に行う必要がある。長期に炎症が残存している場合はアミロイドーシスの合併も報告されており、注意が必要である。

#### CQ II-10 全身型 JIA 患者を診る上で知っておくべき、マクロファージ活性化症候群について必要な知識は何か?

MAS は全身型 JIA の 10%程度に合併し、そのうちの 20%が死に至る重篤な病態である。診断には血清フェリチンの高値(>684 ng/ml)や血小板の減少( $\leq 18.1$  万/ml)、AST 高値(>48U/L)など Rave11i らの基準<sup>1)</sup>が用いられており、本邦でも同基準の有用性が報告されているが<sup>2)</sup>、時間単位で病状が悪化する症例も多く、評価を繰り返し行う必要がある。弛張熱から稽留熱への変化、出血斑などの出現なども MAS を疑う所見として重要である。MAS への治療に際してはデキサメタゾンパルミチン酸エステル(リポ化ステロイド)の静脈注射や、シ

クロスポリンの持続静注が本邦では一般的であり、より重症度が高いと判断される場合は血漿交換が考慮される。なお、デキサメタゾンパルミチン酸エステル注射液やシクロスポリンは、JIA には保険適用されていない。生物学的製剤使用時には非使用時と比較して、MAS の症状が軽微であったり、血清フェリチン値がそれほど高くないなど血液データがマスキングされる傾向にあり<sup>3)4)</sup>、より注意深い観察が必要である。

#### 参考資料

- 1) 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/Pediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 566-576.
- 2) Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, et al. Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2018; 70: 1412-1415.
- 3) Shimizu M, Nakagishi Y, Kasai K, et al. Tocilizumab masks the critical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome: the diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6. *Cytokine.* 2012; 58: 287-294.
- 4) Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2018; 70: 409-419.

#### <CQⅢ 移行期関節型 JIA 患者を診る上で知っておくべき知識>

##### CQⅢ-1 関節型 JIA の長期予後について分かっていることは何か？

関節型 JIA の治療成績は、生物学的製剤の導入により著しく改善した。成人と大きく異なる点は、JIA は RF 陰性多関節炎や少関節炎などを含む点である。JIA は 7 つの病型を含み、病型によって治療反応性は異なる<sup>1)</sup>。今中らの報告では全身発症型関節炎や RF 陽性多関節炎は、15 年以上の経過中、8 割の患者が治療をやめることができないが、一方で全身型発症全身型の患者では 8 割程度の患者が治療を終了することができている<sup>2)</sup>。

現在（2019 年 2 月時点）本邦において関節型 JIA に対して適応取得しているのは、エタネルセプト（保険適用取得年 2009 年）、アダリムマブ（同 2011 年）、トシリズマブ（点滴製剤）（同 2008 年）、アバタセプト（点滴製剤）（同 2018 年）の 4 製剤である。つまり現在はリウマ

チ性疾患の主要製剤である TNF 阻害薬、抗 IL-6 受容体抗体製剤、T 細胞活性化阻害薬の 3 種類を使うことができるようになった。これまでの知見では、治療成績に関してこれらの製剤間に差はないとされている。

一方、諸外国においては生物学的製剤が JIA に対して、1999 年以降次々と認可されており、長期成績が明らかにされつつある。ノルウェーからのコホート研究で発症から 8 年後の治療評価としての寛解 (Wallace' s criteria<sup>\*</sup>) は 97% (410/423) で達成しており、そのうち治療なし寛解 (clinical remission off medication) は 166 例 (40%) で達成していた。一方で、機能評価 (CHAQ) において 32.7% (111/340) は何らかの機能障害を呈していたと報告されている<sup>3)</sup>。また、ギリシャからは 17 年間のコホート研究で 47.6% の患者が治療なし寛解を達成し、30.3% で機能障害を呈していたと報告されている<sup>4)</sup>。これらの研究報告から、関節型 JIA を総じて、約 4 割が治療なし寛解を達成できるが、約 3 割の患者で何らかの機能障害が残っているとと言える。しかしながらこれらのコホート研究でも病型によって予後は異なり、また本邦で未承認の生物学的製剤を使用されている症例も含まれているため、必ずしも本邦 JIA 患者に当てはまるものではない。本邦においては 2007 年に武井らが発症 10 年以内に治療なし寛解となる患者は約 3 割とも報告している<sup>5)</sup>が継続的な調査が望まれる。特に治療薬の中止に関しては再燃するリスクについて十分に患者(場合によっては親)への説明を行っておくべきであろう。

※Wallace' s criteria: 2004 年以降 Wallace らが提唱した JIA の臨床寛解の定義と期間に関する基準で、① JIA による発熱・皮疹・漿膜炎・脾腫・リンパ節腫脹がない、② 関節腫脹・疼痛がない、③ 活動性のぶどう膜炎がない、④ 炎症反応が陰性、を満たすものが寛解となる。治療中の安定した寛解の定義を 6 か月間、全ての治療を中止したのちも安定した寛解の定義を 12 か月とした<sup>6-8)</sup>。

#### 参考資料

- 1) 横田俊平, 武井修治, 森雅亮, ほか. 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015: 80.
- 2) 今中啓之, 武井修治, 前野伸昭. JIA の長期予後と基本治療-小児リウマチ医へのトリアージ-. 臨床リウマチ 2006; 18: 187-190.
- 3) Rypdal V, Arnstad ED, Aalto K, et al. Predicting unfavorable long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis: results from the Nordic cohort study. Arthritis Res Ther. 2018; 20: 91.
- 4) Dimopoulou D, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, et al. Predictors and long-term outcome in Greek adults with juvenile idiopathic arthritis: a 17-year continuous follow-up study. Rheumatology (Oxford). 2017; 56: 1928-1938.
- 5) 武井修治, 白水美保, 佐藤ゆき, ほか. 小児慢性疾患におけるキャリアオーバー患者の

現状と対策. 小児保健研究 2007; 66: 623-631.

6) Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2004; 31: 2290-2294.

7) Wallace CA, Huang B, Bandeira M, et al. Patterns of clinical remission select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2005; 52: 3554-62.

8) Wallace CA, Ravelli A, Huang B, et al. Preliminary validation of clinical remission criteria using OMERACT filter for select categories of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2006; 33: 789-795.

### CQIII-2 関節型 JIA 患者を診る上で知っておくべき関節症状は何か？

少関節炎・多関節炎の症状としては関節の腫脹、疼痛(圧痛)、熱感、発赤、可動域制限、こわばりが挙げられる。関節炎が長期に及ぶと関節の変形(骨びらん、関節脱臼/亜脱臼、骨性強直)を認める。強い炎症が長期間に及び存在した症例では成長障害が認められることもある。また、小児では顎関節に炎症を認めやすく、小顎症や咬合不全を認めることがあるため、診療時は顎関節の症状についても注意する必要がある。少関節炎においては、膝関節や足関節等の下肢の大関節が罹患することが多い。

#### 参考資料

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

### CQIII-3 関節型 JIA 患者を診る上で知っておくべき体調不良時の対応は何か？

体調不良の原因として、原疾患の再燃なのか原疾患以外なのかをまず判定する。初発時と同様の症状が出現した場合には再燃を懸念し評価を行う (CQIII-4 参照)。再燃の場合は疾患活動性評価および治療強化を行う。薬剤減量・感染症罹患・ストレス過負荷(過労、睡眠不足、生活リズムの乱れなど)などは再燃の誘因となりうるため、定期外来受診時の対応および指導が重要である。

原疾患以外では感染症が最も重要となる。免疫異常を基盤とする JIA は疾患自体が易感染性を呈していること<sup>1)</sup>に加え、MTX をはじめとする治療薬の使用により感染症の罹患・遷延・再活性化のリスクが高くなるためである。ゆえに感染症を疑う場合には病原体検索と重症化予防に努める。小児リウマチ性疾患を専門とする医師からは感染症による発熱時や重

篤な感染症罹患時は MTX の服用を延期するという意見が多い。しかし、個々の症例により状況が異なるため判断に迷う際は専門医との連携が望ましい<sup>2)</sup>。MTX 使用例において EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患が報告されており、同疾患が疑われる場合には、MTX の一時中止を検討する<sup>3)</sup>。RA では HBV キャリアにおける MTX 使用例において、HBV 再活性化による「de novo B 型肝炎」が問題となる。小児では母子垂直感染による HBV キャリアは少ないが、家庭や集団生活での水平感染や思春期以降の STD としてのリスクがあるため、B 型肝炎ワクチン接種が望ましい。JIA 患児は MTX 使用中では帯状疱疹のリスクが 1.4 倍になる<sup>4)</sup>。生物学的製剤の使用例においては、結核、ニューモシスチス肺炎、アスペルギルス感染症などの感染症に注意が必要である。特にトシリズマブ使用時には、発熱や CRP の抑制効果が強く、感染徴候がマスクングされる可能性があるため、種々の所見や検査結果から総合的に判断する。麻しん、水痘、EB ウイルス、結核など免疫抑制薬使用例で重篤な経過をとりうる感染症に関しては治療開始前に抗体価測定や現在の感染の有無を評価しておくことが望ましい<sup>2)</sup>。

感染症など原疾患以外の原因により原疾患が再燃する場合は少なからず存在するため、全ての体調不良時には疾患活動性を評価する必要がある。

#### 参考資料

- 1) Beukelman T, Xie F, Chen L, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2773-2780.
- 2) 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; 78-79, 84-91.
- 3) Takeyama J, Sato A, Nakano K, et al. Epstein-Barr virus associated Hodgkin lymphoma in a 9-years-old girl receiving long-term methotrexate therapy for juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28: 622-624.
- 4) Beukelman T, Xie F, Baddley JW, et al. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1384-1389.

#### CQIII-4 関節型 JIA 患者の診療における、定期検査について必要な知識は何か？

関節型 JIA における主な定期検査は血液・尿検査と画像検査、眼科的検査が挙げられる。血液検査・尿検査は病勢のモニタリングだけではなく、使用薬剤の副作用についての監視目的でも定期的に施行する。MMP-3 の上昇は再燃を示唆する所見ではあるが、再燃時は必ずしも CRP や MMP-3 の上昇を伴うわけではなく、関節における画像検査が重要であるのは RA と

同様である。また、MMP-3 は小児期に低値となることが知られており<sup>1)</sup>、移行期の年齢でも MMP-3 が成人に比べ低値をとることが多いことに注意する。

主な画像検査は単純 X 線検査、MRI、関節超音波検査である。単純 X 線検査は炎症が遷延した結果生じる骨変化を評価するために行い、関節炎の活動性の評価は軟部組織の評価が可能な MRI 及び関節超音波検査で行う。

単純 X 線検査は罹患関節に定期的に行い、骨病変の評価を行う。MRI 及び超音波検査は炎症程度の評価、炎症の検索、治療効果判定、寛解の確認等に用いる。JIA における MRI は RA と同様、ガドリニウム造影を行うことで関節炎描出の精度が上昇する。超音波検査のプローブ走査法は成人における走査法と同様に行い、パワードプラ (PD) を用いることで活動性の炎症に伴う血流の描出が可能である。移行期の小児は骨成長がほぼ完了しており、ほぼ若年成人と同様の超音波画像が得られる場合が多いが、骨化が終了していない関節においては骨化核への栄養血管が認められることに留意する。無症状であるにも関わらず、関節超音波検査で病的 PD 陽性の subclinical な関節炎を認める場合があるが、RA での報告<sup>1)2)</sup>とは異なり病的 PD 陽性の subclinical な関節炎は臨床的再燃の予測因子であるという evidence はまだ不足している。しかし近年、病的 PD 陽性の subclinical な関節炎を有する JIA は臨床的再燃率が上昇するという報告があり<sup>4)</sup>、骨破壊のリスクである可能性が高いと考えられ、認められた場合は治療介入を検討する必要もある。

関節型 JIA の重要な関節外症状にぶどう膜炎があげられる。関節炎の発症時にぶどう膜炎を認めなくても経過中に発症することがあるため、またぶどう膜炎は無症候性であることがあり早期発見早期治療が視力予後に影響するため、定期的に眼科を受診してぶどう膜炎を検索することが重要である。詳しくは CQIII-10 を参照いただきたい。

#### 参考資料

- 1) 中島章子, 高橋亮岳, 宮前多佳子, ほか. 若年性特発性関節炎 (JIA) の診断および活動性の評価における血清学的マーカーの検討 (IgG, anti-CCP-antibody, MMP-3, COMP, HO-1 について) 臨床リウマチ 2008; 20: 336-341.
- 2) Sciré CA, Montecucco C, Codullo V, et al. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. Rheumatology. 2009; 48: 1092-1097.
- 3) Peluso G, Michelutti A, Bosello S, et al. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 172-175.
- 4) Miotto E, Silva VB, Mitraud SAV, Furtado RNV, et al. Patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission with positive power Doppler signal in joint ultrasonography have an increased rate of clinical flare: a prospective study. Pediatr Rheumatol Online J. 2017; 15: 80.

### CQIII-5 関節型 JIA 患者の診療における、NSAIDs の使用法とその注意点は何か？

NSAIDs の作用機序や、小児における適応については「CQII-5 全身型 JIA 患者の診療における、NSAIDs についての知識は？」を参考にされたい。

NSAIDs によって関節炎の改善を認める場合は、そのまま維持する。鎮痛効果が得られ、NSAIDs のみでも関節炎そのものが鎮静化する場合もある。しかし多くの場合では、CRP や赤血沈などの炎症マーカーや、MMP-3 などの関節炎マーカーの改善には至らない。関節エコーなどの画像所見も評価しながら、関節腫脹が残存する場合、血液検査で炎症マーカーや関節炎マーカーが陽性の場合には、鎮痛に成功しても次の段階の MTX による治療へ移る。

成人に比べると頻度は少ないが、特に注意したい副作用は消化管障害である。また腎血流低下による腎機能障害や肝機能障害も知られており、できるだけ低用量の使用を心がけることと、定期的に血液検査などでのモニタリングが必要である。

#### 参考資料

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

### CQIII-6 関節型 JIA 患者の診療における、ステロイドの使用法とその注意点は何か？

投与方法としては全身投与（内服、静脈注射）と関節注射がある。

特に全身投与は、全例で使用されるべきではなく、関節炎による疼痛が日常生活に支障をきたす程の症例に限定して DMARDs の効果が発現するまでの橋渡しの使用にとどめる。内服では、プレドニゾロン 0.1~0.2mg/kg/日（初期最大量 15mg/日程度）を使用する。静注では、リポ化ステロイドであるデキサメタゾンパルミチン酸エステル注射液（リメタゾン®）2.5mg/回を月に 1-2 回程度投与する方法がある。なお、デキサメタゾンパルミチン酸エステル注射液は RA のみに適応があり、JIA では適応外使用となる。いずれも 3 か月を目安に DMARDs の効果が表れ次第、速やかに漸減中止し、長期間の漫然とした使用は避ける。全身投与の副作用として、易感染性、消化性潰瘍、成長障害、副腎機能低下、高血圧、白内障・緑内障、骨粗鬆症などが挙げられるが、関節炎に対して使用する場合は、少量・短期間のため、通常は問題とならない。

関節注射は、海外では少関節炎で使用されることが多いが、本邦小児で関節注射を施行することは少なく、方法や安全性についても明確な基準はない。移行期 JIA においては RA に準じた投与方法となる。関節注射の副作用として、主に関節局所の感染や軟骨障害の他に全



身的副作用に注意が必要となる。全身投与同様に頻回に必要な時は、DMARDs の変更を検討する。

#### 参考資料

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; 61-62.

### CQIII-7 関節型 JIA 患者の診療における、MTX の使用法とその注意点は何か？

NSAIDs を 2 週間程度使用しても関節炎が軽快しない症例に使用するが、リスク因子（抗 CCP 抗体陽性、RF 陽性、手関節炎または足関節炎に炎症マーカー高値（CRP・血沈が正常上限の 2 倍以上）を伴う、頸椎または股関節病変がある、画像で骨破壊や骨髄浮腫を認める）を一つ以上有する症例は診断時から投与を開始する<sup>1)</sup>。また、JIA 関連ぶどう膜炎にも効果があるとされる。

成人に比べ小児では腎からの排泄が早いなど特有の薬物動態をとり、小児 JIA においては  $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ （約  $0.3\text{mg}/\text{kg}$ ）<sup>2)</sup> 週 1 回・朝 1 回の空腹時内服<sup>3)</sup> が最適であると考えられているが、成人量（最大  $16\text{mg}/\text{週}$ ）を超えない範囲で使用する。本邦 JIA 患者におけるポリグルタミル化 MTX（MTX-PG）を用いた調査結果では、 $5\sim 10\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  が至適用量である事、分割投与・食後投与群では嘔気の合併率が上昇する事が示された<sup>4)</sup>。また、皮下注射は成人、小児共に国内では保険適応はなく、使用されない。MTX の薬物動態は年齢依存性とされる<sup>5)</sup> が、乳幼児期に比べ、思春期では投与量当たりの MTX-PG 濃度が 1.5～2 倍になる事が示されたため、年齢に応じた用量の減量（乳児期・学童期  $5\sim 9\text{mg}/\text{m}^2$  → 思春期以降  $4\sim 7\text{mg}/\text{m}^2$ ）を考慮する必要がある<sup>4)</sup>。実際に副作用がみられる場合は、年齢に応じた用量の減量を検討する。1 回内服量が多い場合や軽微な副作用を認める症例では、MTX 投与 24～48 時間後に MTX 投与量の 25～50% の葉酸製剤（フォリアミン®）を週 1 回食後に内服させる<sup>6)</sup>。

JIA では、RA で問題となるような、MTX 肺炎や MTX 関連リンパ増殖性疾患が起こることは稀である。

#### 参考資料

1) 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

2) Cassidy JT, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology 6<sup>th</sup> edition. Elsevier, Philadelphia, 2010; 211-235.

3) Dupuis LL, Koren G, Silverman ED, et al. Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. J Rheumatol. 1995; 22: 1570-1573.

- 4) 岡本奈美, 中岸保夫, 西村謙一, ほか. 本邦小児における赤血球中ポリグルタミル化メトトレキサート濃度の有用性と至適用法用量の検討(会議録) 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 28回 Page92(2018.10)
- 5) Albertioni F, Flatø B, Seideman P, et al. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Evidence of age dependent pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol. 1995; 47: 507-511.
- 6) Killeen OG, Gardner-Medwin JM. In juvenile idiopathic arthritis, is folate supplementation effective against methotrexate toxicity at the expense of methotrexate's efficacy? Arch Dis Child. 2006; 91: 537-538.

#### CQIII-8 関節型 JIA 患者の診療における、MTX 以外の csDMARDs について必要な知識は何か？

RA と関節型 JIA では csDMARDs の適応範囲が大きく異なっている。RA では csDMARDs として、免疫抑制力の弱い免疫調整剤 (SASP、金製剤、D-PC、ブシラミンなど) と免疫抑制力の強い免疫抑制剤 (MTX、レフルノミド、タクロリムス、ミゾリビン、イグラチモドなど) が用いられる。一方、関節型 JIA においては MTX 以外にはエビデンスのある有効性についての報告はない。これらの薬剤は副作用の頻度も高いため、小児ではその多くについて使用を推奨しない<sup>1)</sup>。2011 年の ACR の勧告では罹患関節が 4 か所以下の付着部炎関連型で、NSAIDs やステロイド関節注射が無効な場合に限り SASP を推奨しているが<sup>2)</sup>、本邦では MTX 以外の csDMARDs について小児適応はない<sup>3)</sup>。

#### 参考資料

- 1) Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, et al. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. BMC Pediatr. 2012; 12: 29.
- 2) Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, 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.
- 3) 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; 62

#### CQIII-9 関節型 JIA 患者の診療における、生物学的製剤について必要な知識は何か？

2019年2月現在、本邦において関節型 JIA に対して適応取得しているのは、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ(点滴製剤)、アバタセプト(点滴製剤)の4製剤である。トシリズマブ皮下注製剤(シリンジ・オートインジェクター)、アバタセプト皮下注製剤(シリンジ・オートインジェクター)及びエタネルセプトのシリンジ及びペン製剤(25mg・50mg)は JIA では承認されていないことには十分留意していただきたい。

関節型 JIA は少関節炎や(RF 陽性/陰性)多関節炎などいくつかの病型を含んでおり、その治療方針および生物学的製剤の適応などについては2011年に米国リウマチ学会から JIA における治療方針の推奨が提唱されている<sup>1)</sup>ので参考にさせていただきたい。

関節型 JIA に対して生物学的製剤を用いる場合に必要な知識は、成人における生物学的製剤の注意点と同じである<sup>1)</sup>。つまり、導入前に感染症の既往、潜在性をチェックしておき、必要に応じた定期評価を継続することが重要である。一方で、成人と異なり、体重換算で投与量を調整する必要があるが、移行年齢に達した JIA 患者ではこの点が問題となることは少ないと予想される。また、移行のタイミングが大学進学や就職に伴うことが多いが、中には同世代と比較しても精神的に成熟できていない症例もいる<sup>2)</sup>ため、自己注射の適否や指導については患者個人の個性や社会生活に応じて検討することが必要と思われる。

#### 参考資料

1) Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, 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 (Hoboken)*. 2011; 63: 465-482.

2) 横谷進, 落合亮太, 小林信秋, ほか. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. 日本小児科学会 [www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013\\_12.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013_12.pdf)

#### CQIII-10 関節型 JIA 患者の診療において注意すべき関節外症状と合併症は何か?

関節外症状としてぶどう膜炎が重要である。有病率は世界でも地域差があり、欧米では JIA の 11.6~20.5%<sup>1)~5)</sup>に合併することが報告されているが、小児リウマチ医のいる 15 施設を対象にした 2016 年の調査<sup>6)</sup>では、本邦の JIA 関連ぶどう膜炎の有病率は約 6%だった。病型により有病率は大きく異なり、本邦では少関節炎が JIA 全体の約 8 割を占めていた<sup>6)</sup>。全身型と RF 陽性多関節炎で合併することは稀とされる。リスク因子としては、少関節炎、関節炎若年早期発症、抗核抗体陽性、RF 陰性、抗 CCP 抗体陰性が挙げられ、7 歳まで、関節炎診断から 7 年までに多くが発症していた<sup>6)</sup>。また、関節炎がぶどう膜炎に先行することもある。発症部位は前部が多い。症状は眼痛、眼充血、頭痛、視力低下、羞明、霧視、飛蚊症などがあるが、これらは急性のぶどう膜炎で見られることが多く、JIA 関連ぶどう膜炎に多

い慢性のぶどう膜炎は、多くが無症候性である。ぶどう膜炎の合併症は、黄斑障害、白内障、緑内障、虹彩後癒着、帯状角膜変性などがあるが、白内障はステロイド点眼(特に 1 日>3 回)を漫然と長期に使用している場合に起こりやすくなる<sup>7)</sup>。最終的に視力が回復しないことも多く、失明に至ることもある。関節炎の活動性とは並行せず、関節炎発症前・治療中・治療中止後のいずれの時期にも発症するため、定期的な眼科受診が重要であり、関節炎治療中止後も年 1 回程度の定期的な眼科受診をすることが望ましい。本邦では下図に示す間隔での眼科検査が推奨されている<sup>8)</sup>。ぶどう膜炎の治療の基本はステロイド点眼であるが、炎症が続くことで、視力低下や合併症を生じるため、ステロイド点眼を 3 回/日以下に減量できないときは、MTX 内服や生物学的製剤の併用を積極的に行う。生物学的製剤はアダリムマブ、インフリキシマブが有効とされ、エタネルセプトは有効性の観点から推奨されない<sup>9)</sup>。その他の製剤は少数の報告があるのみである。保険適応に関しては、アダリムマブは JIA に適応があるが、アダリムマブ、インフリキシマブともに JIA 関連ぶどう膜炎に多い前部ぶどう膜炎に適応はない。

ステロイドの影響だけでなく慢性の関節炎のために低身長や低体重などの全身の成長障害<sup>10)</sup>や、脚長差、小顎症などの局所の成長障害を生じることがある。JIA における成長障害の機序には、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインの成長板や骨成熟への直接または間接的な作用が含まれる<sup>11)</sup>。

また、JIA で血管炎や間質性肺炎の合併は稀である。

#### 関節炎発症から $\leq$ 4 年

JIA 発症型	抗核抗体	眼科受診間隔	
		発症年齢 $\leq$ 6 歳	発症年齢 $\geq$ 7 歳
少関節炎、RF 陰性多関節炎、未分類関節炎	陽性	3 か月ごと	6 か月ごと
少関節炎、RF 陰性多関節炎、未分類関節炎	陰性	6 か月ごと	6 か月ごと
4 歳未満発症乾癬性関節炎	*	3 か月ごと	
その他	*	12 か月ごと	12 か月ごと

#### 4 年<関節炎発症から $\leq$ 7 年

JIA 発症型	抗核抗体	眼科受診間隔	
		発症年齢 $\leq$ 6 歳	発症年齢 $\geq$ 7 歳
少関節炎、RF 陰性多関節炎、未分類関節炎	陽性	6 か月ごと	12 か月ごと
少関節炎、RF 陰性多関節炎、未分類関節炎	陰性	12 か月ごと	12 か月ごと

4歳未満発症乾癬性関節炎	*	6か月ごと	
その他	*	12か月ごと	12か月ごと

(\* 抗核抗体陽性の有無は問わない)

図 JIA 関連ぶどう膜炎における眼科受診間隔

#### 参考資料

- 1) Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 647-657.
- 2) Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology.* 2007; 46: 1015-1019.
- 3) Kotaniemi K, Sihto-Kauppi K, Salomaa P, et al. The frequency and outcome of uveitis in patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis in two 4-year cohorts from 1990-1993 and 2000-2003. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32: 143-147.
- 4) Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, et al. ; CARRA Registry Investigators. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatology.* 2013; 40: 2088-2096.
- 5) Nordal E, Rypdal V, Christoffersen T, et al. ; Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Incidence and predictors of Uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. *Pediatr Rheumatol.* 2017; 15: 66.
- 6) 森雅亮：小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化。厚生労働科学研究費補助金 難病性疾患等政策研究事業 平成 29 年度 研究報告書, 2018; 14-15.
- 7) Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, et al. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology.* 2010; 117: 1436-1441.
- 8) 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: 94-97.
- 9) Sen ES, Dick AD, Ramanan AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11: 338-348.
- 10) Saha MT, Verronen P, Laippala P, et al. Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 724-728.

11) Wong SC, MacRae VE, Gracie JA, et al. Inflammatory cytokines in juvenile idiopathic arthritis: effects on physical growth and the insulin-like-growth factor axis. Growth Horm IGF Res. 2008; 18: 369-378.

#### CQIII-11 関節型 JIA 患者を診る上で知っておくべき、在宅自己注射の患者への指導は何か？

JIA 患者の自己注射指導に際しては、各製剤の自己注射スターターキットを活用できる。一方で、移行に際する問題点として患児の精神的未熟性<sup>1)</sup>なども指摘されており、高校生であっても母親など保護者により皮下注射が行われ、それを小児科主治医が許容している場合も考えられる。具体的には、患児が注射製剤の保管場所や室温に戻す必要があること、旅行などで携行する際の基本的な留意点(飛行機に乗る際には預けずに手荷物で持ち込む、保冷バッグに入れるなど)も患児が認識できていない可能性は十分にある。これに関しては日本小児科学会によってまとめられた、移行期医療に対する提言<sup>1)</sup>の中で、小児科主治医が移行医療をスムーズに行うために留意すべき点などを挙げており、今後患者の自立性などの面で改善することが期待される。一方で成人診療科において、特に移行の初期は患者-医師の信頼関係が十分に構築されていないため、患者の尊厳に十分に配慮した指導を行うことが望ましい。成人の RA 患者では知っていて当然のことが、JIA 患者が全く知らないことも多いうえに、患児が社交性も乏しい性格の場合には成人診療科医師に相談できない状況に陥りやすいことにも配慮が必要である。

また、同様に病識の欠如やアドヒアランスが低いと思われる患者もいるが、これは幼少期から治療を行われていたために医師や親へ依存してきた期間が長かったための弊害とも考えられる。それに対しては、小児期のうちに積極的に患者の自立を促す働きかけを行うことが重要であり、成人診療科へ転科した後も、これまで患者が置かれてきた環境について理解と配慮を深め患者指導を行うことが必要である。

#### 参考資料

1) 横谷進, 落合亮太, 小林信秋, ほか. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. 日本小児科学会 [www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013\\_12.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013_12.pdf)

<CQIV : 移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、患者が必要とする知識・医療行動>

#### CQIV-1 患者の自立した医療行動のために保護者へ伝えることは何か？

患者が自立するためには①自分の病気や治療、病歴について正しく理解していること②

基本的な生活や服薬などの自己管理ができること③主治医に体調を伝えて、疑問や不安について質問できることなどが必要となる。医療者は保護者に、医療の主役は患者自身であることを伝え、患者の自立を手助けするように促していく。

患者の自立を促すためには、JIA 発症時から周囲が自主性を育てるための関わりを意識していくことが大切である。特に思春期以降は自立に向けて具体的な準備を進めていくことが望ましい。患者が1人で診察を受ける時間を作り、自分で病院や薬局での手続きを行ってみることを保護者に提案すると良い。

保護者には患者の能力を過小評価しないこと、段階的に患者への関わりを減らして自立を妨げないように意識し続けることの重要性を伝えていく。

#### CQIV-2 移行期 JIA 患者に伝えるべき必要な服薬管理は何か？

幼少期から保護者が服薬を管理していた患者は、自己管理への移行が難しいことが多い。特に保護者からの自立が始まる思春期には生活リズム、親子関係、交友関係などの変化に伴って服薬が疎かになりやすい。治療についての理解不足や副作用、内服困難、精神的ストレスなどもアドヒアランス低下の原因となりうる。

患者による服薬管理を支援するためには、JIA 発症時から医療者や保護者が患者の理解力に合わせた説明を行い、患者自身に薬の管理を意識させていくことが大切である。移行期には治療の内容（薬剤名、用法・用量）や薬効、副作用について患者の理解度を確認し、心配なことがあれば薬剤師や主治医に相談すること、「お薬手帳」を自己管理することなどを指導する。

怠薬によって病勢が悪化する恐れがあること、特にステロイドの急激な中止は危険であることを強調し、服薬を忘れたことに気がついたときの対応や治療薬の副作用を疑った場合の対応について、あらかじめ確認しておくことも大切である。また、妊娠中には使用禁忌となる薬剤についても避妊の知識と併せて伝えておく必要がある。

#### CQIV-3 移行期 JIA 患者に関する社会保障制度について必要な知識は何か？

JIA は小児慢性特定疾病および指定難病の対象疾患となっている。指定医療機関にて受診・診断後、医師が記載した書類を添付の上、医療費助成の申請書を都道府県もしくは指定都市、中核市に提出し、認定判定を受ける。移行期 JIA の患者は20歳を境に医療費助成制度が切り替わるため、医療者は両方の制度について十分に理解しておく必要がある。

① 小児慢性特定疾病研究事業 [参照：小児慢性特定疾病情報センター；

<http://www.shouman.jp/>]

JIA は児童福祉法に規定されている小児慢性特定疾病の医療費助成（以下、小慢事業）の対象となっており、医療費の自己負担分の一部の助成を受けられる。医療費助成の対象は18歳未満（満18歳になる前から補助を受けていた児童の場合は20歳になるまで）である。

小児慢性特定疾病指定医のみが医療意見書を作成することができる。小児慢性特定疾病指定医に関しての医師要件は以下の通りである。(1) 疾病の診断又は治療に5年以上従事した経験があり関係学会の専門医の認定を受けていること。(2) 疾病の診断又は治療に5年以上従事した経験があり都道府県等が実施する研修を修了していること。小児慢性特定疾病指定医の資格を得るためには、各自治体に申請し認定を受ける必要があるが、小児科医に限らず、上記条件を満たせば申請できる。

福祉的な施策として、相談支援事業である療育相談指導事業、巡回相談指導事業、親同士の日常生活の不安や悩みを相談するためのピアカウンセリング事業がある。また、患児の生活を支えるための用具の給付を行う、小児慢性特定疾患日常生活用具給付事業もある。

②指定難病に係る医療費助成 [参照：難病情報センター；<http://www.nanbyou.or.jp/>]

指定難病は難病法による医療費助成制度であり、成人を対象としている。2015年1月に「全身型JIA」が認定され、2018年4月に「関節型JIA」が統合されて、「若年性特発性関節炎」の呼称で新たに登録された（乾癬性関節炎、付着部関連関節炎、未分類関節炎は助成対象とならない）。手続きに要する時間を考慮し、20歳になる数か月以上前から申請の準備を始めたほうが良い。

医療費助成の対象となるのは、原則として「指定難病」と診断され、「重症度分類等」に照らして病状の程度が一定程度以上の場合である。重症度分類に関しては下の付表1・2およびCQ I-1を参照いただきたい。下記の重症度分類を満たす例は医療費助成の対象となり、さらに「高額かつ長期（月ごとの医療費総額が5万円を超える月が年間6回以上ある者）」に該当すれば自己負担上限額がより軽減される（付表3参照）。また、重症度分類を満たさない場合でも、「軽症高額（医療費総額が33,330円を超える月が支給認定申請月以前の12月以内に3回以上ある場合）」に該当すれば医療費助成の対象となる。

生物学的製剤を使用している患者においては、症状が落ち着き重症度分類を満たさない例も多いが、上記の「軽症高額」に該当すれば医療費助成が受けられる。20歳前に寛解し20歳以降に再燃した場合は、下記の重症度分類を満たせば助成の対象となる。また、関節型JIAではHLA-B27の検査結果が診断基準に入っており、認定のためにHLA検査（保険未収載）を行う必要があることにも注意が必要である。

③その他

関節機能障害等で法令により定められた障害等級表（1級・2級）による障害の状態にあり、国民年金に加入している間、または20歳前（年金制度に加入していない期間）に初診日（JIAに関して初めて医師の診療を受けた日）のあるときは障害基礎年金が支給される。



具体的には、日常生活で介助を要し、就労に制限（労務内容の制限、通勤困難など）がある場合などが対象となる。

<付表 1>

(重症度分類) 寛解基準を満たさず、下記のいずれかを満たすものを対象とする。	
1	若年性関節炎の活動性評価指数を用いて中等度以上の疾患活動性 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27 2.1 以上) を認めるもの
2	modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールで3以上

<付表 2>

(寛解基準) 治療中に以下のすべての状態が直近の6か月以上連続するものを寛解とする。	
1	活動性関節炎がない
2	活動性ぶどう膜炎がない、
3	赤沈値正常* または CRP<0.3mg/dl (*正常値: 50歳未満 男性 $\leq$ 15mm/h 女性 $\leq$ 20mm/h)
4	朝のこわばりが15分以下

<付表 3>

医療費助成における自己負担上限額 (月額) (単位:円)					
階層区分	階層区分の基準		自己負担上限額(外来+入院) (患者負担割合:2割)		
			一般	高額かつ 長期*	人工呼吸器等装着者
生活保護			0	0	0
低所得Ⅰ	市町村民税 非課税 (世帯)	本人年収 ~80万円	2,500	2,500	1,000
低所得Ⅱ		本人年収 80万円超~	5,000	5,000	
一般所得 Ⅰ	市町村民税 課税以上7.1万円未満		10,000	5,000	
一般所得 Ⅱ	市町村民税 7.1万円以上25.1万円未満		20,000	10,000	
上位所得	市町村民税 25.1万円以上		30,000	20,000	
入院時の食費			全額自己負担		
*「高額かつ長期」とは、月ごとの医療費総額が5万円を超える月が年間6回以上ある					

者（例えば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円を超える月が年間6回以上）。

#### 参考資料

- 1) 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診療ハンドブック 2017 メディカルレビュー社，東京，2017
- 2) 石崎優子，小児期発症慢性疾患患者のための移行支援ガイド じほう，2018
- 3) 難病情報センター 若年性特発性関節炎（指定難病107）診断・治療指針（医療従事者向け） <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3947>

<CQV：移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、患者の学校生活・就職・日常生活>

#### CQV-1 移行期 JIA 患者に対する学校生活におけるアドバイスは？

学校は大人にとっての仕事と同じであり、生産的で自立した、自主的な人間になるための方法を学ぶ場所である。学業だけでなく、友人や大人との良好なコミュニケーション能力を養うことが目的である。それにより、友人から受け入れられて尊敬されることにつながる。

普通に学校活動へ参加できるよう、必要に応じて周囲にサポートを依頼する。具体的には教室の移動やトイレ、課外活動への参加などが挙げられるが、病勢に応じて対応は異なってくる。学校の先生には、JIA という病気について理解してもらい、予期しない時に再燃することも伝えておくべきである。関節に痛みや腫れがある場合は、学校生活に制限があることを学校の先生だけでなく友人にも理解してもらおう。また学校には、車椅子や杖などでの移動をサポートする体制や教室の場所などを配慮してもらおうことが望ましい。必要に応じて筆記用具の工夫などもリハビリテーション科に相談する。

#### CQV-2 移行期 JIA 患者に対する受験・進学・就職におけるアドバイスは？

受験・進学に関しては、将来希望する職業に就くための大事なステップとなるため、それを踏まえて受験・進学先を考えることが理想的である。塾や予備校を利用することにより、外食が増えたり帰宅時間が遅くなったりして、生活リズムが乱れることがある。それにより、薬の飲み忘れが増えることもある。さらに、受験勉強を優先するあまり、定期受診を怠ったり、体調不良があっても我慢してしまうことがある。体調を整えることも受験準備として重要であることを自覚し、生活リズムを整えることが望ましい。

就職に関しては、体に負担がかかる職業への就職を考えている場合は、主治医に相談しな

から就職を目指すべきである。関節炎が悪くなり、どうしても休学や休職をしなくてはならないときもある。そのような場合は、無理をするよりも将来を有意義なものとするために必要な期間と前向きに考え、治療に専念することが勧められる。普通の社会生活を送ることは、治療目標の1つであり、JIAの治療は新薬の登場によって劇的に改善しているため、多くの場合にそれが可能である。

### CQV-3 移行期 JIA 患者に必要な運動上 (学校体育を含む) の制限は？

日常生活の中で運動することは、とても大切である。運動や理学療法の目的の1つとして、日常生活における活動に参加したり社会的な役割を果たしたい気持ちを手助けすることがある。JIAにおける治療目標は、できるだけ通常の生活を送り、周りの友人と変わらないと自覚することである。よって、むやみに運動の制限をするのではなく、一般的な活動には参加し、関節が痛い時や腫れた時には自ら運動をやめる判断ができるようになることが大切である。

また、本人・家族・学校でよく話し合っ、て、共通の認識のもとで運動を行うべきである。寛解が維持できていない場合、体育の先生には、関節を酷使する運動は控える必要があることを理解してもらい、跳び箱、鉄棒、長距離走、激しく体が接触するような球技、格闘技は避ける。関節への負担が少ない運動として、水泳や自転車がある。自宅での運動は、必要最低限の筋力や安定性を得るための手助けとなる。

運動や理学療法によって、筋肉のしなやかさや強度、関節の動きや安定性、協調運動や持続力が得られる。それにより、積極的な課外活動でも安全かつ十分に行うことができるようになる可能性がある。個々の運動制限の程度、運動負荷のかけ具合などはリハビリテーション科や整形外科とも連携しながら決定することが望ましい。

#### 参考資料

- 1) The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO): Information on Paediatric Rheumatic Disease (Version of 2016)  
<http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/>
- 2) 若年性特発性関節炎診療ハンドブック 2017 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 メディカルレビュー社 2017年
- 3) 小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化平成 29年度研究報告書 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (免疫アレルギー疾患等政策研究事業 (免疫アレルギー疾患政策研究分野)) 2018年

#### CQV-4 移行期 JIA 患者に対する日常生活におけるアドバイスは？

罹病期間の長い移行期 JIA 患者においては、疾患活動性が高い時期や関節可動域制限のある場合等には日常生活で制限されることも少なからずあるが、趣味・嗜好も含めて積極的に楽しめるよう支援することが重要である。

JIA 患者ではステロイドの併用による食欲亢進、慢性炎症に伴う貧血、治療による薬剤性胃腸障害など、食事には様々な注意が必要となる。ステロイド併用時には過食になりすぎないように、バランスの良い食事を摂取できるよう、必要に応じて栄養士による栄養指導なども行うと良い。顎関節炎、開口制限のある場合は食事摂取低下も問題となることがあり、体重減少に気を配ることも重要である。開口制限で歯科治療が困難になることもあるため、普段からのブラッシングを心がけ、十分なセルフケアが難しい場合には定期的な歯科通院を促すなど、う蝕の予防を指導する。

移行期には髪型や服装などに対する興味が強くなる時期であり、JIA 患者でもファッションを楽しむことに問題はない。ただし関節炎の強い時期や可動域制限などがある場合は、着脱しやすく締め付けの少ない衣服を選ぶ、踵が低めで履きやすい靴を選ぶなどの工夫が望ましい。

移行期は飲酒や喫煙など嗜好品に触れる機会も増える。JIA において喫煙や飲酒が病勢と関連するという報告はみられないが、アルコールは NSAIDs の粘膜障害を増強しアセトアミノフェンで肝障害を惹起することが知られている。またアルコール多飲は MTX による肝障害の危険因子であり、内服している患者には飲酒を避けるよう指導するべきである。またこれらの薬剤を使用していない場合でも、一般的な生活上の注意としては喫煙や過度の飲酒は控えることが望ましい。

患者から日常生活についての様々な相談・質問を受ける場面は多いが、本人の希望に沿って可能な限り楽しむことができるよう支援する姿勢が重要である。

#### 参考資料

- 1) 藤川敏. 若年性特発性関節炎-日常生活指導 -リハビリテーションと QOL の改善-. 小児科診療 2005; 68: 635-640.
- 2) 岩橋充啓. 治療薬による有害事象 薬剤性肝障害. 日本臨床 2014; 72: 633-639.

#### <CQVI : 移行期 JIA 患者における性の健康>

#### CQVI-1 移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、性生活について必要な知識は何か？

性生活・性活動自体に関しては関節痛を有していても活動性の低下を認めないが<sup>1)</sup>、一方で58.3%の患者においてJIAに関する性的問題を抱えているという報告も存在する<sup>2)</sup>。

RAでは関節の硬直、疲労、痛み、身体イメージの問題が性生活に影響を及ぼすが、一方ではリハビリテーションや適切な治療等で関節痛等を和らげることで、性活動が増すことが、より良い身体機能改善につながるという報告<sup>3)</sup>やJIA患者において性行為の充実がHAQスコアの上昇につながるという報告があるため<sup>1)</sup>、関節痛がある患者さんが性生活を送れるように理学療法、体位の工夫(例 股関節の開排制限があれば正常位以外の体位を選択する)等を視野に、パートナーと共に相談、指導を行える体制の構築を考慮したい。

また、疾患の性格上、管理妊娠・管理分娩が求められるため、適切な避妊法を知っておくことは大切なことである。避妊法としてはバリア法(コンドーム、ペッサリー)やピル、子宮内避妊器具等が主な方法として挙げられる。簡便性や性病予防の観点からはコンドームが勧められる。ペッサリーや子宮内避妊器具については性感染症予防の観点及び出血のリスクから積極的な推奨はしない。ピルについてはJIAについての報告は皆無であるが、RAについては疾患の増悪につながらないというコンセンサスがあることから、希望により可能であると思われる<sup>4)5)6)</sup>。ただし、抗リン脂質抗体症候群などの血栓症のリスクを万一合併する患者はエストロゲン含有の経口避妊薬は禁忌となるため、注意を要する<sup>5)6)</sup>。

#### 参考資料

- 1) de Avila Lima Souza L, Gallinaro AL, Abdo CH, et al. Effect of musculoskeletal pain on sexuality of male adolescents and adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009; 36: 1337-1342.
- 2) Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: social function, relationships and sexual activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41: 1440-1443.
- 3) Dorner TE, Berner C, Haider S, et al. Sexual health in patients with rheumatoid arthritis and the association between physical fitness and sexual function: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2018; 38: 1103-1114.
- 4) Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeben D, et al. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 405-408.
- 5) 大久保智治, 本庄英雄. 婦人科疾患の診断・治療・管理 避妊法. *日産婦誌*. 2009; 61: 510-519.
- 6) Lourenço B, Kozu KT, Leal GN, et al. Contraception for adolescents with chronic rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017; 57: 73-81.

## CQVI-2 移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、結婚・妊娠・出産・授乳について必要な知識は何か？

JIA は再燃・寛解を繰り返したり、慢性経過を取りうる疾患であり、JIA 患者であることをパートナーやその家族にも理解してもらい、家事、妊娠・出産・育児に協力を得ることが望ましい。妊娠・出産・育児は健常な人でも体力が必要であり、様々な育児動作により罹患関節への荷重も増強し得る。家族のみならず地域の育児支援サービスを積極的に利用するよう勧める。

妊娠については、結婚する場合はもちろんのこと、それ以前であっても移行期患者においては念頭におく必要がある。治療薬の調整により妊娠・出産は可能であり挙児希望がある場合は予め主治医に伝えてもらう。

JIA 自体が妊孕性に与える影響について、妊孕性が低下するとの報告もあるが、治療の進歩した近年での検証はなされていない。

計画的な挙児希望については、妊娠中に使用可能な薬剤でコントロールされており、寛解状態が維持されていることが妊娠容認基準の一つである。JIA で投与する薬剤のうち、特に MTX は流産率の増加と催奇形性のため妊娠中の投与は禁忌であり、少なくとも中止後 1 月経周期以上あけてからの妊娠が推奨されている。また MTX 内服中は授乳も禁忌である。全身型をはじめとして使用頻度の高いステロイドは、高用量(1mg/kg/day 以上)の場合に、糖尿病や高血圧、妊娠高血圧腎症、37 週未満の前期破水や早産のリスクが上昇するとの報告があり、プレドニゾロンで 0.3mg/kg/日までで管理されていることが望ましい。実際に使用する場合は胎児への移行性が低いプレドニゾロンが推奨される。ステロイドは口唇口蓋裂の発生をわずかに(通常 500 人に 1 人のところ、500 人に 3 人)増加させる可能性があるが、奇形全体で見るとリスクは上昇しない。他の薬剤に関しても、個々の薬剤に関する妊娠や授乳への影響に関する情報については、「妊娠と薬情報センター」や「母乳と薬ハンドブック」、「全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、若年性特発性関節炎(JIA)や炎症性腸疾患(IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」に詳細な情報が記載されており、これらを参考にしながら個別に治療方針を検討する。

近年生物学的製剤で治療されている患者が増加しているが、妊娠末期まで生物学的製剤を投与されていた母体では、胎盤移行による児への影響が考えられるため、出生後 6 か月に達するまで生ワクチンの接種は控えるよう勧められている。胎盤通過性の少ない製剤もあるものの、それぞれの製剤について児への影響についての詳細な情報は十分でない。JIA 患者である母自らが、予防接種の際や新生児期・乳児期の児の体調不良時に、生物学的製剤の使用歴につき児の主治医に伝えることができるよう指導しておくことが必要である。

予期せぬ妊娠が判明した場合は、すぐに主治医に伝え、その時点での病状や内服薬を確認のうえ、妊娠と薬に関するカウンセリングと胎児エコーでのフォローを受けることが推奨される。

#### 参考資料

- 1) 谷川弘治: 社会にはばたくときに 社会人として歩み始めた小児慢性疾患患者・経験者のみなさんに キャリーオーバー・キャリアガイダンス・ハンドブック検討会. 2008
- 2) 「関節リウマチ (RA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成」研究班: 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、若年性特発性関節炎 (JIA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針 2018. <https://ra-ibd-sle-pregnancy.org/data/sisin201803.pdf>
- 3) Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. Arthritis Rheumatol. 2014; 66(5): 1101-1110.
- 4) 妊娠と薬情報センター ホームページ <https://www.ncchd.go.jp/kusuri/>
- 5) 母乳とくすりハンドブック改定第3版 2017 大分県地域保健協議会大分県「母乳と薬剤」研究会 編

#### CQVI-3 妊娠・出産の相談の際、遺伝素因についての患者への教育は？

JIA の発症には遺伝要因と環境要因がいずれも関連すると考えられている。JIA は ILAR 分類で 7 つの型に分類されているように不均一な疾患であるが、それぞれの分類について関連する HLA 型や遺伝子多型が報告されている。

挙児希望のある JIA 患者への遺伝素因についての説明としては、遺伝要因の関与も一部にはあり、「発症しやすさ」が子に遺伝する可能性はあるが、そのみが原因で発症するものではなく他の多くの身近な病気も同様であること、またそれを理由に妊娠出産を諦める必要はないことを伝える。

#### 参考資料

1. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. J Autoimmun. 2015; 64: 113-124.

<CQVII: 移行期 JIA 患者におけるリハビリテーション、整形外科的アプローチ>

#### CQVII-1 移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、リハビリテーション科との連携の取り方は？

発症時にはすべての JIA 患者において、慢性期には関節破壊・変形等を認める患者において、リハビリテーション科との連携を考慮すべきである。加えて、関節炎が持続している患者は関節破壊が進行する前にリハビリテーション科と連携して治療を行なうことが重要である。また、移行期 JIA 患者においては、学業や就職活動を優先してリハビリテーション科の受診を自己中断していたり、小児科にリハビリテーションの必要性を気づかれず経過を見られていたりすることがある。そのため、初回の内科受診時にリハビリテーションの必要性について再度評価すべきである。

JIA 診療におけるリハビリテーション科の主な役割は、「機能評価（身体機能、日常生活の評価）」、「障害予防・治療的介入（関節保護指導、日常生活指導、物理療法、運動療法、作業療法、装具療法）」、「社会福祉的支援」と多岐に渡る<sup>1)2)</sup>。

関節型 JIA と全身発症型関節炎患者は成人の RA 患者と同様に、関節症状と筋力低下が問題になり、全身型 JIA 患者はステロイドの副作用である成長障害、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死等が問題になる<sup>3)</sup>。リハビリテーション科はそれらの問題に対して、前述の評価、介入、支援を行なう。医師のみならず、理学療法士は筋力維持・強化の訓練のため、作業療法士は日常生活・学校生活の中で困難な点の具体的な対策のため、患者と密接に関わる。また、車椅子の処方、補装具費支給制度や身体障害者手帳の申請に関しては、必要時の紹介受診ではなく、患者の病状を把握しており、信頼のおけるリハビリテーション科担当医が定期通院の中で対応することが望ましい。

かつては、発症後数年が経過し、関節破壊・変形、筋力低下が進行してからリハビリテーション科に紹介されることが多かった。しかし近年では、適切な診断による発症早期からの MTX の開始、難治例への生物学的製剤の導入により、関節破壊を残さず寛解を維持する患者が増えた。JIA 患者に対するリハビリテーションは、関節機能障害の予防という視点で急性期に焦点が移っている<sup>4)</sup>。一方で、移行期 JIA 患者は関節破壊・変形をきたしている患者も多く、治療が進歩してもなお、関節炎が持続する患者は存在する。よって、発症時と慢性期の 2 点において、リハビリテーション科との連携を考慮すべきである。

最後に、リハビリテーション科は小児期から内科への移行後も継続して診療を行う。よって、ライフステージを通して患者の問題点を抽出し、生活を支えることができる。言わば、第二の主治医となり得る、重要な存在である。

#### 参考資料

- 1) 水落和也, 高倉朋和, 坂本安令, ほか. 若年性特発性関節炎(JIA)に対するリハビリテーション治療戦略. リウマチ科 2003; 30: 523-530.
- 2) 根本明宜. 治療 ③リハビリテーション. JIA の子どもをもつ親のガイドブック 2018; 31-37.
- 3) 根本明宜. 若年性特発性関節炎(若年性関節リウマチ, JIA). こどものリハビリテーシ



ョン医学 第3版：発達支援と療育 2018；176-178.

4) 根本明宜. 若年性特発性関節炎. PT ジャーナル 2014；48：651-656.

#### CQVII-2 移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、整形外科との連携の取り方は？

関節破壊・変形を認める患者は、早期に整形外科との連携を考慮すべきである。CQVII-1 同様に整形外科においても、初回の内科受診時に整形外科的介入の必要性について再度評価すべきである。とくに関節炎が持続する患者では無症状であっても関節破壊が始まっていることがある。また、周術期においてはステロイドカバーの必要性、生物学的製剤投与から手術までの間隔、感染管理等、内科が関わることを望ましい。

JIA 診療における整形外科の主な役割は「画像を含めた関節破壊・変形の評価」と「注射療法・手術療法の適応と時期の判断」である。注射療法には関節内注射が含まれ、手術療法には滑膜切除術、関節固定術、矯正骨骨切り術および骨延長/短縮術、人工関節置換術が含まれる<sup>1)</sup>。

JIA 患者と手術に関する大規模な調査は存在しないが、成人の RA 患者の全手術件数は薬物治療の進歩によって減少した。内訳として人工股・膝関節置換術が減少し、手関節・手指および足関節・足趾の手術が相対的に増加した<sup>2)</sup>。つまり、重度の疼痛や生活障害が生じてから手術を行なわれることが少なくなり、QOL の向上や整容を目的として手術を行なわれることが多くなったのである。しかし、移行期 JIA 患者は生物学的製剤の登場前に発症し、すでに関節破壊・変形をきたしている患者も多い。また、生物学的製剤使用下で関節炎が持続する難治性の全身発症型関節炎患者も存在する。生物学的製剤登場前には、全身型 JIA 患者は、頰椎、股、肩関節の順に関節破壊を認めており、関節型 JIA 患者は手関節が最も多く、次いで股関節、肘関節、肩関節、頰椎であった<sup>3)</sup>。とくにそれらの関節に注意が必要である。

JIA 患者に対する人工関節置換術の特殊性として、①骨成長終了後(骨端線閉鎖後)まで手術は不可能、②再置換術の可能性、③既製の人工関節のサイズ/形が合わない、等が挙げられる<sup>4)</sup>。①については成長を待つことで関節破壊が進行する。②については手術を行なったとしても人工関節の耐用年数(約 20 年)があるため、再置換術を余儀なくされ、長期に使用すればするほど、周囲の感染や緩み等のトラブルが起こる可能性は増加する。③について、低年齢発症の患者やステロイドを長期多量に使用された全身発症型関節炎患者ではとくに、著明な小骨格や高度変形を来し、既製の人工関節を用いることが困難なことがある。

以上のように、JIA 患者に対する手術には様々な問題があり、適応はあっても手術時期の決定に苦慮することも多い。一方で、関節破壊が進行しすぎると手術が複雑になり、再獲得できる機能に限界が生じてしまう。移行期年齢においては、再置換術を想定してでも ADL を維持することが重要という考えもある。さらに、手術自体の問題の他、保護者主体の医療であった場合には、患者本人の病識や手術の理解が乏しいという問題も生じ得る。

関節破壊が進行してからの紹介受診ではなく、定期通院の中で手術療法のメリット・デメリットをよく理解し、個々のニーズに合わせた選択が適切な時期にできるよう、早期から整形外科と連携することが望ましい。

#### 参考資料

- 1) 佐浦隆一. 治療 ②整形外科的治療. JIA の子どもをもつ親のガイドブック 2018; 27-31.
- 2) Matsumoto T, Nishino J, Izawa N, et al. Trends in Treatment, Outcomes, and Incidence of Orthopedic Surgery in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Cohort Study Using the Japanese National Database of Rheumatic Diseases. J Rheumatol. 2017; 44: 1575-1582.
- 3) Kiem O, Martin R, Peter N, et al. Radiologic Outcome and Its Relationship to Functional Disability in Juvenile Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol. 2003; 30: 832-840.
- 4) 村田紀和. 若年性関節リウマチ：手術療法と周術期の管理. 小児内科 2001; 33: 806-810.

移行患者医療情報＜若年性特発性関節炎（JIA）＞			
作成日：（西暦） 年 月 日			
記載者：			
患者基本情報			
氏名：	性別； <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	生年月日： （西暦） 年 月 日	
職業； <input type="checkbox"/> 学生 <input type="checkbox"/> 会社員 <input type="checkbox"/> その他（ ） <input type="checkbox"/> 無職			
父； <input type="checkbox"/> 同居 <input type="checkbox"/> 別居 <input type="checkbox"/> 不在		母； <input type="checkbox"/> 同居 <input type="checkbox"/> 別居 <input type="checkbox"/> 不在	
生活習慣等	あり	なし	不明
喫煙	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
飲酒	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
性的活動・避妊・出産等について、 患者と医療者間との話し合い	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
拳児希望	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
薬剤アレルギー <input type="checkbox"/> あり（下段に記載） <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 別紙診療情報提供書参照			
薬剤名		症状	
既往歴 <input type="checkbox"/> あり（下段に記載） <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 別紙診療情報提供書参照			
（ 歳）		（ 歳）	
（ 歳）		（ 歳）	

JIA の経過		
発症年月：（西暦） 年 月（ 歳）		
診断年月：（西暦） 年 月（ 歳）		
病型（移行時）	ぶどう膜炎の合併	その他合併症 <input type="checkbox"/> なし
<input type="checkbox"/> 全身型 <input type="checkbox"/> 全身発症型関節炎 <input type="checkbox"/> 少関節炎（持続型） <input type="checkbox"/> 少関節炎（進展型） <input type="checkbox"/> RF 陰性多関節炎 <input type="checkbox"/> RF 陽性多関節炎 <input type="checkbox"/> 乾癬性関節炎 <input type="checkbox"/> 付着部炎関連関節炎 <input type="checkbox"/> 未分類関節炎	<input type="checkbox"/> 既往なし <input type="checkbox"/> 既往あり・現在活動性なし <input type="checkbox"/> 現在活動性あり <input type="checkbox"/> 要眼科定期受診 受診間隔（ か月） <input type="checkbox"/> 直近の眼科受診： 年 月	<input type="checkbox"/> マクロファージ活性化症候群 これまでの合併回数（ 回） <input type="checkbox"/> 小顎症 <input type="checkbox"/> 大腿骨頭壊死 <input type="checkbox"/> 骨粗鬆症 <input type="checkbox"/> 間質性肺炎 <input type="checkbox"/> 緑内障 <input type="checkbox"/> 白内障 <input type="checkbox"/> その他（ ） <input type="checkbox"/> その他（ ）

現在所見のある関節（腫脹または疼痛、可動域制限） <input type="checkbox"/> なし					
<input type="checkbox"/> 頰椎 <input type="checkbox"/> 胸椎	<input type="checkbox"/> 顎	右	<input type="checkbox"/> 肩 <input type="checkbox"/> 肘 <input type="checkbox"/> 手 <input type="checkbox"/> MP <input type="checkbox"/> PIP <input type="checkbox"/> 股 <input type="checkbox"/> 膝 <input type="checkbox"/> 足 <input type="checkbox"/> 足趾		
<input type="checkbox"/> 腰椎 <input type="checkbox"/> 仙腸		左	<input type="checkbox"/> 肩 <input type="checkbox"/> 肘 <input type="checkbox"/> 手 <input type="checkbox"/> MP <input type="checkbox"/> PIP <input type="checkbox"/> 股 <input type="checkbox"/> 膝 <input type="checkbox"/> 足 <input type="checkbox"/> 足趾		
症状の概要・経過・特記事項・緊急時対応における特別事項（再燃時に施行した治療など）： <input type="checkbox"/> 別紙診療情報提供書参照					
接種済みワクチン					
<input type="checkbox"/> BCG <input type="checkbox"/> 麻しん・風しん <input type="checkbox"/> 水痘 <input type="checkbox"/> 流行性耳下腺炎 <input type="checkbox"/> B型肝炎 <input type="checkbox"/> Hib <input type="checkbox"/> 肺炎球菌（ <input type="checkbox"/> 13価 <input type="checkbox"/> 23価） <input type="checkbox"/> 四種混合 <input type="checkbox"/> 日本脳炎 <input type="checkbox"/> 子宮頸がん （規定の接種回数を満たしていないものがあれば、そのワクチン名： <input type="text"/> ）					
罹患済み疾患					
<input type="checkbox"/> 麻疹 <input type="checkbox"/> 風疹 <input type="checkbox"/> 水痘 <input type="checkbox"/> 流行性耳下腺炎 <input type="checkbox"/> EBウイルス感染症 <input type="checkbox"/> その他（ <input type="text"/> ）					
感染症スクリーニング					
項目		検査日	未施行	陽性	陰性
結核	<input type="checkbox"/> ツベルクリン反応		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> インターフェロン $\gamma$ 遊離試験		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 胸部単純X線		<input type="checkbox"/>	所見：有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/>	
B型肝炎			<input type="checkbox"/>		
・HBs抗原； <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性		・HBs抗体； <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性			
・HBc抗体； <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性		・HBV-DNA； <input type="checkbox"/> 陽性（ <input type="text"/> IU/mL） <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未検査			
C型肝炎（HCV抗体）			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
$\beta$ Dグルカン			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

家族歴		
（関節リウマチ、その他のリウマチ性疾患、甲状腺疾患、ぶどう膜炎、乾癬、炎症性腸疾患のいずれか）		
<input type="checkbox"/> あり	（下記に記入）	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
<input type="checkbox"/> 父	<input type="checkbox"/> 関節リウマチ <input type="checkbox"/> その他のリウマチ性疾患（ <input type="text"/> ） <input type="checkbox"/> 甲状腺疾患 <input type="checkbox"/> ぶどう膜炎 <input type="checkbox"/> 乾癬 <input type="checkbox"/> 炎症性腸疾患	
<input type="checkbox"/> 母	<input type="checkbox"/> 関節リウマチ <input type="checkbox"/> その他のリウマチ性疾患（ <input type="text"/> ） <input type="checkbox"/> 甲状腺疾患 <input type="checkbox"/> ぶどう膜炎 <input type="checkbox"/> 乾癬 <input type="checkbox"/> 炎症性腸疾患	
<input type="checkbox"/> 同胞(男性)	<input type="checkbox"/> リウマチ性疾患 <input type="checkbox"/> 甲状腺疾患 <input type="checkbox"/> ぶどう膜炎 <input type="checkbox"/> 乾癬 <input type="checkbox"/> 炎症性腸疾患	
<input type="checkbox"/> 同胞(女性)	<input type="checkbox"/> リウマチ性疾患 <input type="checkbox"/> 甲状腺疾患 <input type="checkbox"/> ぶどう膜炎 <input type="checkbox"/> 乾癬 <input type="checkbox"/> 炎症性腸疾患	



	<input type="checkbox"/> 副作用 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )	
<input type="checkbox"/> タクロリムス	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )	(西暦) 年 月
<input type="checkbox"/> トシリズマブ <input type="checkbox"/> 点滴 <input type="checkbox"/> 皮下注	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )	(西暦) 年 月
<input type="checkbox"/> エタネルセプト	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )	(西暦) 年 月
<input type="checkbox"/> エタネルセプト BS	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )	(西暦) 年 月
<input type="checkbox"/> アダリムマブ	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )	(西暦) 年 月
<input type="checkbox"/> アバタセプト <input type="checkbox"/> 点滴 <input type="checkbox"/> 皮下注	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )	(西暦) 年 月
<input type="checkbox"/> カナキヌマブ	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )	(西暦) 年 月
<input type="checkbox"/> その他( )	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )	(西暦) 年 月
<input type="checkbox"/> その他( )	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )	(西暦) 年 月
<input type="checkbox"/> その他( )	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )	(西暦) 年 月
<input type="checkbox"/> その他( )	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )	(西暦) 年 月

最近の評価		
<血液検査>		□別紙添付書類参照
CRP : mg/dl (検査日: 年 月)	赤沈値: mm/h (検査日: 年 月)	
MMP-3: ng/ml (検査日: 年 月)	リウマトイド因子(RF) <最大時>; □陽性 □陰性	
抗核抗体 <最大時>; □陽性 ( 倍) □陰性	抗 CCP 抗体 <最大時>; □陽性 □陰性	
<画像検査(関節)>		
□単純X線	直近施行日: 年 月 (部位: )	
□MRI	直近施行日: 年 月 (部位: )	
□関節エコー	直近施行日: 年 月 (部位: )	
添付画像 CD: □あり □なし		
<疾患活動性(評価日: 年 月)>		
□JADAS-27:	医師 VAS: ( ) cm	
□DAS-28(CRP):	患者全般 VAS: ( ) cm	
□DAS-28(ESR):	患者疼痛 VAS: ( ) cm	
□CDAI:	□SDAI:	□HAQ (もしくは □mHAQ):
<病期分類(直近)>		
Steinbrocker の病期分類; □stage I □stage II □stage III □stage IV		
Steinbrocker の機能分類; □class 1 □class 2 □class 3 □class 4		
その他の重要な検査		□別紙添付データまたは画像を参照
検査名	所見	日付

その他		
JIA 関連整形外科手術 □あり (下段に記入) □なし □別紙診療情報提供書参照		
部位	施設名	日付
(JIA 以外での) 手術、入院 □あり (下段に記入) □なし □別紙診療情報提供書参照		
事象名	施設名	日付
その他の健康状態 □特記事項あり (下段に記入) □特記事項なし □別紙診療情報提供書参照		
状態	詳細	
社会性		
教育/職業の目標:		

他の医療機関		
種類	名称	電話番号
かかりつけ医		
眼科		
緊急時対応		
緊急時対応相談先； □小児科主治医 □かかりつけ医 □その他（ ）		
施設名：		電話番号：

生活状況	
移動の程度	□歩き回るのに問題はない □いづらか問題がある □寝たきりである
身の回りの管理	□洗面や着替えに問題はない □いづらか問題がある □自分でできない
普段の活動	□問題はない □いづらか問題がある □行うことができない
痛み/不快感	□ない □中等度ある □ひどい
不安/ふさぎ込み	□問題はない □中等度ある □ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる
付加情報（趣味/興味、その他の情報）：	
社会保障制度	
小児慢性特定疾病受給者証；	□あり □なし
指定難病受給者証；	□あり □なし（指定難病について説明済み □）
「あり」の場合は初回申請時の臨床調査個人票の写しを添付すること。	
「なし」の場合は下の＜関節型 JIA に関する事項＞または＜全身型 JIA に関する事項＞に記入のこと。	
身体障害者手帳；	□あり（□1 級 □2 級 □3 級 □4 級 □5 級 □6 級 □7 級） □なし
精神障害者保健福祉手帳；	□あり（□1 級 □2 級 □3 級） □なし





<p>(発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える)</p> <p><input type="checkbox"/> 中等度の障害 (何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える)</p> <p><input type="checkbox"/> 中等度から重度の障害 (歩行や身体的要求には介助が必要である)</p> <p><input type="checkbox"/> 重度の障害 (寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする)</p>	
<p>全身型 JIA に関する事項</p> <p style="text-align: center;">&lt; 指定難病の臨床調査個人票の写しを添付しない場合に記載のこと &gt;</p>	
<p>【診断に関する事項】</p>	
<p>&lt; 症状 &gt;</p>	
<p>16 歳の誕生日以前に発症した 6 週間以上持続する慢性の関節炎で、2 週間以上続く弛張熱を伴う</p>	<p><input type="checkbox"/> 該当    <input type="checkbox"/> 非該当</p>
<p>以下の 1 つ以上の症候を伴う</p>	<p><input type="checkbox"/> 該当    <input type="checkbox"/> 非該当</p>
<p><input type="checkbox"/> 典型的な紅斑    <input type="checkbox"/> 全身のリンパ節腫脹    <input type="checkbox"/> 肝腫大または脾腫大    <input type="checkbox"/> 漿膜炎</p>	
<p>本人および家族に乾癬を認めない</p>	<p><input type="checkbox"/> 該当    <input type="checkbox"/> 非該当</p>
<p>発熱とともにリウマトイド疹、関節炎を認めた</p>	<p><input type="checkbox"/> 該当    <input type="checkbox"/> 非該当</p>
<p>臨床症状の発作型</p>	<p><input type="checkbox"/> 遷延型    <input type="checkbox"/> 多周期型    <input type="checkbox"/> 混合型</p>
<p>発作時の症状</p>	<p>間欠熱</p> <p><input type="checkbox"/> あり    <input type="checkbox"/> なし</p>
	<p>38°C 未満の微熱</p> <p><input type="checkbox"/> あり    <input type="checkbox"/> なし</p>
	<p>2 週間以上弛張熱</p> <p><input type="checkbox"/> あり    <input type="checkbox"/> なし</p>
	<p>倦怠感</p> <p><input type="checkbox"/> あり    <input type="checkbox"/> なし</p>
	<p>不快感</p> <p><input type="checkbox"/> あり    <input type="checkbox"/> なし</p>
	<p>気分障害</p> <p><input type="checkbox"/> あり    <input type="checkbox"/> なし</p>
	<p>体重減少</p> <p><input type="checkbox"/> あり    <input type="checkbox"/> なし</p>
	<p>熱感と連動しない悪寒</p> <p><input type="checkbox"/> あり    <input type="checkbox"/> なし</p>
<p>再発・混合型の場合</p>	<p>発作時に一定の傾向</p> <p><input type="checkbox"/> あり    <input type="checkbox"/> なし</p>
	<p>ありの場合の発作期間</p> <p>約 (    ) 日</p>
	<p>年間発作回数</p> <p>約 (    ) 回</p>
	<p>発作パターン</p> <p><input type="checkbox"/> 規則的    <input type="checkbox"/> 不規則</p>
	<p>季節性</p> <p><input type="checkbox"/> あり    <input type="checkbox"/> なし</p>
	<p>発熱時の悪寒</p> <p><input type="checkbox"/> あり    <input type="checkbox"/> なし</p>
	<p>発作の誘因</p> <p><input type="checkbox"/> 寒冷    <input type="checkbox"/> ストレス    <input type="checkbox"/> ワクチン  <input type="checkbox"/> 感染    <input type="checkbox"/> 外傷    <input type="checkbox"/> 食物  <input type="checkbox"/> 月経    <input type="checkbox"/> その他 (    )</p>
<p>皮膚粘膜症状</p> <p><input type="checkbox"/> なし    <input type="checkbox"/> 咽頭発赤    <input type="checkbox"/> 網状皮疹    <input type="checkbox"/> その他 (    )</p>	
<p>筋骨格症状</p> <p><input type="checkbox"/> なし    <input type="checkbox"/> 関節痛    <input type="checkbox"/> 4 か所以下の関節炎    <input type="checkbox"/> 5 か所以上の関節炎  <input type="checkbox"/> 腱鞘滑膜炎    <input type="checkbox"/> 筋痛    <input type="checkbox"/> その他 (    )</p>	

眼症状	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 眼痛 <input type="checkbox"/> 乳頭浮腫 <input type="checkbox"/> その他 ( )		
消化器症状	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 嘔吐 <input type="checkbox"/> 腹痛 <input type="checkbox"/> 便秘 <input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> その他 ( )		
リンパ組織病変	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 頸部リンパ節腫大 <input type="checkbox"/> その他 ( )		
心血管・呼吸器症状	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 胸痛 <input type="checkbox"/> 心膜炎 <input type="checkbox"/> 胸膜炎 <input type="checkbox"/> その他 ( )		
神経症状	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 頭痛 <input type="checkbox"/> けいれん <input type="checkbox"/> めまい <input type="checkbox"/> その他 ( )		
<血液検査所見 (診断時)>			
白血球数	( ) / $\mu$ l	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低値	
好中球数	( ) / $\mu$ l	左方移動 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低値
単球数	( ) / $\mu$ l	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低値	
血小板数	( ) $\times 10^4$ / $\mu$ l	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低値	
CRP	( ) mg/dl	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低値	
赤沈値	( ) mm/h	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常	
血清アミロイドA	( ) $\mu$ g/ml	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常	
プロカルシトニン	( ) ng/ml	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常	
フェリチン	( ) ng/ml	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常	
AST	( ) IU/L	ALT	( ) IU/L
	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常		<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常
LDH	( ) IU/L	ALP	( ) IU/L
	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常		<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常
Cr	( ) mg/dl	BUN	( ) mg/dl
	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常		<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常
IL-6	( ) pg/ml	IgG	( ) mg/dl
	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 不明		<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常
貧血	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		
<b>【現在の疾患活動性に関する事項】</b>			
<input type="checkbox"/> ステロイドの減量・中止が困難で、免疫抑制剤や生物学的製剤の使用が必要 <input type="checkbox"/> マクロファージ活性化症候群を繰り返す <input type="checkbox"/> 難治性・進行性の関節炎を合併する <input type="checkbox"/> いずれにも該当しない			

(付表 HAQ)

身体機能評価				
HAQ スコア (または mHAQ) :				
	何の困難も なくできる (0点)	少し困難 だができ る(1点)	かなり困 難だがで きる(2点)	まったく できない (3点)
(青色背景 : mHAQ 項目)				
1. 衣服の着脱と身支度	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
自分で身支度ができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
自分で洗髪ができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 起立	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
椅子から立ち上がれるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
就寝、起床の動作ができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 食事	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
お箸を使ってごはんを口に運べるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
いっぱい水の入ったコップを口元まで運べるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
新しい牛乳紙パックの口を開けることができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 歩行	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
平坦な道を歩けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
階段を5段以上上がれるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 衛生	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
体を洗いタオルで拭くことができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
浴槽につかることができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
洋式トイレに座ったり立ったりできるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. 届く範囲	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
頭上の2Lペットボトルを下に降ろせるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
腰を曲げて床にある衣服を拾い上げられるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. 握力	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
自動車のドアを開けられるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
広口ビンのふたを開けられるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
回転式の蛇口を開閉できるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. 家事や雑用	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
用事や買い物にでかけることができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
自動車の乗り降りができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
掃除機をかけたり、庭仕事などの家事ができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(付表 病期分類)

病期分類	
Steinbrocker の病期分類	
Stage	所見
I : 初期	X 線上、骨破壊像がない。 X 線上、骨粗鬆はあってよい。
II : 中期	X 線上、骨粗鬆がある。軽度の軟骨下骨の破壊はあってもなくてもよい。 軽度の軟骨破壊はあってもよい。 関節変形はない。関節可動域の制限はあってよい。 関節近傍の筋萎縮をみとめる。 リウマチ結節、腱鞘炎などの関節外軟部組織の病変はあってよい。
III : 進行期	X 線上、軟骨、骨破壊像がある。 亜脱臼、手の尺側偏位、関節過伸展などの関節変形がみられる。 線維性、骨性強直はみられない。 広範な筋萎縮がみられる。 リウマチ結節、腱鞘炎などの関節外軟部組織の病変はあってよい。
IV : 末期	線維性、骨性強直がみられる。 Stage III の項目をみたます。
Steinbrocker の機能分類	
Class	状態
1	不自由なく日常生活を送ることができる。
2	制限はあるが、普通の活動はできる。
3	自分の身の周りのことは何とかできる。
4	寝たきりか車椅子の生活で、身の回りのことがほとんどできない。

厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患政策研究事業  
小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた  
全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化  
分担研究報告書

**若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の適切な移行期医療に関する研究**

研究分担者 秋岡 親司 京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 講師

研究協力者(五十音順)

大原 亜沙実 あいち小児保健医療総合センター 感染免疫科 医長  
岸 崇之 東京女子医科大学 小児科 助教  
小林 法元 長野赤十字病院 小児科/信州大学医学部 小児医学教室 部長/特任准教授  
佐藤 智 埼玉県立小児医療センター 感染免疫・アレルギー科 医長  
竹崎 俊一郎 北海道大学大学院医学研究院 小児科学教室 医員  
中瀬古 春奈 あいち小児保健医療総合センター 感染免疫科 医長  
西田 豊 群馬大学大学院医学研究科 小児科 助教(病院)  
西村 謙一 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学 助教  
橋本 求 京都大学医学部附属病院 リウマチセンター 特定助教  
山崎 和子 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 助教  
山崎 雄一 鹿児島大学病院 小児科 助教

**研究要旨**

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症は、若年期に発症する慢性炎症性疾患である。長期の管理を要することから、移行期医療の対象となる代表的疾患と考えられる。本研究班では、本邦における若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の実態を、診断、治療、予後のみならず病態解明の視点から症例の詳細解析することで、真に移行期医療に必要な課題を明瞭化した。欧米で発表された IMCCP 新基準を用いた validation study では、同基準の本邦例における有用性が確認されると共に、本邦の小児リウマチ専門医による医療の標準化の達成と適格性、サブ解析における「爪囲紅斑あるいは爪郭部毛細血管異常」の重要性が指摘された。また皮膚筋炎・多発筋炎とは異なる若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症特有の所見が見出されたことから、成人診療医むけに、若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症診療の手引きを作成した。データベースを構築し多施設共同後ろ向き研究の形で行った症例詳細(二次)調査により、若年性皮膚筋炎の短期及び長期予後、予後良好例の存在と長期管理必要例の実態が明らかになった。筋炎特異的自己抗体のプロファイルからのアプローチは、自己抗体毎に異なる臨床像を明らかにし、欧米と異なる表現型が存在することを明らかにした。中でも、致死の間質性肺炎を示す抗 MDA5 抗体陽性群は欧米との差異が大きく、さらに胸部 CT 検査の特徴と生命予後因子の解析を行った。これらはいずれも本邦では初めての試みであり、本邦の約半数例を解析対象に行われた若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の研究結果であり、本邦独自の移行期医療に提言を与えるものと思われると共に、さらにエビデンスのある移行期医療確立のための礎となるデータを提供するものと考えられる。今後、ナショナルレジストリへの発展性を意識した年次更新型のデータベース構築が、継続的な診療享受とシームレスな医療環境整備のために必要な高いレベルのエビデンスを得るためには必須と考える。

**A. 研究目的**

移行期医療の目的は、小児科と内科の狭間に位置する疾病の適切かつ効率的な医療体制の構築にある。膠原病・自己免疫疾患は、移行期医療の必要度の高い疾患群と考えられるが、個々の疾患

の病像や病態は異なり、移行期医療に求められる内容に差があると考えられるため、疾患毎の対応が必要である。また同一疾患でも活動性が持続し、新規治療法の考案が継続的に必要な場合もあれば、すでに活動性は失われたものの後遺症に関する

る治療が必要なもの、薬剤等治療関連事象の管理が必要な例など、その内容は様々である。

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症（JDM/JIIMs）は、若年期に発症する原因不明の炎症性疾患で、有病率は小児人口 10 万人あたり 1.74 と比較的稀な疾患であるが、その死亡率は全身性エリテマトーデスや若年性特発性関節炎を凌ぐことがこれまでの研究で明らかとなっている（厚生労働省科学研究費 H20-免疫一般-008 研究代表者 横田俊平）。成人例を含んだ皮膚筋炎・多発筋炎（DM/PM）の一病型に分類されるが、疫学的には 5 歳から 14 歳に発症のピークがあることから、壮年期以降に好発する DM/PM とは病態が異なると予想される。稀少疾患であるため、今まで本邦 JDM/JIIMs 例の病態は明らかではなかった。軽症例がある一方、急速に進行する致死例も報告されており、治療選択においても詳細な解析が重要と思われる。以上の点から、適切な移行期医療とは何かとの間に、本研究では診断、治療と予後、難治例をはじめとする病態解明の 3 つの側面からアプローチする。

JDM の診断には標準的な基準が無く、DM/PM に関する Bohan and Peter の診断基準（1975 年）あるいは厚生省自己免疫疾患調査研究班の診断基準（1992 年）が用いられてきた。しかし DM/PM との差異は少なくなく、流用には解釈を要した。また DM/PM においても、両基準には診断・検査法の進歩に十分対応できない等の問題があることが指摘されていた。これらをうけて、International myositis classification criteria project (IMCCP) は新しい診断基準（新基準）を 2012 年に公表、2017 年に論文発表した（Lundberg IE et al, Ann Rheum Dis. 2017, Arthritis Rheumatol 2017）。新基準は JDM/JIIMs 249 例を含めた総計 976 例を検証し、全年齢に対応可能な基準として提唱とされた。しかしこれらにアジア系小児例は少数例しか含まれておらず、また小児リウマチ専門医により診断された例では無いことから、成人で有効なこの新基準が本邦 JDM/JIIMs の診断に有効性であるのか否かを検定する（新基準の validation study）こととした。これは民族差、年齢差による診断上の問題をあぶり出すと共に、移行期の課題をより明確化する方法と理解できる。

DM/PM とは異なると思われる JDM/JIIMs を、成人診療科医が移行期において適切に診断するこ

とは、シームレスな移行期医療の確立には不可欠である。実際、海外からのデータであるが、コルチコステロイドを主体とした免疫抑制療法により JDM の約 60% が完治し、残りは継続した治療が必要であることが報告されている。すなわち 40% の症例は成人に移行していると考えられるが、これに関する報告は本邦には存在せず、標準的な治療法が提示されているわけでも無い。そこで、本研究班では、成人診療医向けに、JDM/JIIMs に関する疾患解説を含めた診療の手順書とそれをサポートする資料を作成することとした。具体的には、移行支援のツールの一つとして、成人診療科医向けの手引き「小児期発症リウマチ性疾患患者を移行期に診る際に知っておくべき知識」＜若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症編＞と、個々の患者の病歴抄録といえる移行患者医療情報の作成を行う。

当該領域の病態解明における進歩として、筋炎特異的自己抗体の存在が挙げられる。DM/PM では分析化学の進歩により、新たな筋炎特異的自己抗体が多種類、提唱されるようになった。同時に複数の筋炎特異的自己抗体を認めることは極めて稀であることに加え、その抗体プロファイルが筋、肺、皮膚等の臓器障害の多寡や予後などを規定する可能性が高いことが指摘されている。JDM/JIIMs でも DM/PM と同様、自己抗体の病態への関与が示唆されている。また病態は治療法や予後と密接に関与することから、本邦 JDM/JIIMs 例における筋炎特異的自己抗体と病態解析は本疾患の管理を考案するに関しても重要と考えられる。自己抗体プロファイルについては JDM/JIIMs と DM/PM で異なることが既に知られており、本邦 JDM/JIIMs 例における自己抗体プロファイリングと病態との相関性を解析することは、移行期医療の確立に必要不可欠と考えられ、本研究班では、「我が国における若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎の臨床的特徴についての多施設共同研究」として後方視的な調査を行うことを目的とした。

JDM/JIIMs では、間質性肺炎、石灰化、リポジストロフィー、血球貪食症候群等を合併する場合、難治例として扱われる。特に難治例は一般的には長期間の療養を要すると考えられており、その管理は移行期医療の重要な課題である。特に、合併する急速進行性間質性肺炎の生命予後は極めて悪く、以前に行われた全国調査では 5 年間に 6 例死亡していた（厚生労働省科学研究費 H20-免疫-

一般-008 研究代表者 横田俊平)。そのため、現在、間質性肺炎合併例では極めて強い抗炎症療法および免疫抑制療法が選択される傾向にあるが、その根拠となるエビデンスレベルの高い研究は無く、経験的に行われているに過ぎない。一方、2016年10月に抗MDA5抗体が保険収載され、抗MDA5抗体陽性例が多数見つかるようになり、その中に予後良好例も散見されるようになった。このように、抗MDA5抗体陽性間質性肺炎合併症例は予後の観点から一様では無く、治療も含めて層別化が必要と言える。そこで、抗MDA5抗体陽性患者に焦点をあて、死亡群と生存群を比較し、生命予後に関する因子を明らかにすることを目的とした。

このような本邦JDM/JIIMsの疫学調査により、移行期医療を必要とする症例の特徴の一部が明らかとなると考える。しかし移行の時点において、具体的に何が医療上、問題となるかは不明であった。そこで、18歳以上を対象に、後方視的横断的研究を企画した。移行期医療に直接関係する項目に絞って、「成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査」と題した調査が必要と考えた。

## B. 研究方法

### 1. 新基準の妥当性の検討 (validation study)

JIIMsと非JIIMsを用いてIMCCPによる新基準の有用性を、IMCCPと同様の方法で評価する。調査にはIMCCPと同様の「若年性皮膚筋炎(JDM)の国際診断基準の妥当性に関する疫学調査」調査票(資料1)を用いる。調査対象は、2008年1月1日から2015年12月31日に登録施設で確定診断されたJIIMs患者とそれらとの鑑別を要する非JIIMs患者である。登録施設は北海道大学、埼玉医大総合医療センター、横浜市立大学、信州大学、あいち小児保健医療センター、京都府立医科大学、鹿児島大学の7施設で、各施設の症例数が両群それぞれ25症例を超える場合、確定診断日が新しい患者を登録することとした。Inclusion criteriaは、JIIM患者は、小児リウマチ専門医がJIIMと確定診断した者、非JIIM患者(Comparators)は、筋炎が疑われ、小児リウマチ専門医が非JIIMと確定診断した者、両群とも確定診断後、登録までに既に6か月以上経過した者とした。Exclusion criteriaは、調査票に記載する診療情報が不十分な者とした。評価項目は

IMCCPと同様とし、JIIM患者とComparators間の比較、成人PM/DM例との比較、評価項目の有用性を統計的に検討する。その上で、移行期症例での適応と問題点について検討する。

### 2. 移行期の手引きの作成

JDM/JIIMsの移行期医療に関し臨床クエスチョンCQを設定し、「小児期発症リウマチ性疾患患者を移行期に診る際に知っておくべき知識」<若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症編>として、成人診療科医向けの移行期の手引きを作成する。基本的には、患者に指導を要する点を中心に、QOL・心理支援、疾患の知識、自立した医療行動、進学・就職、ライフスタイル、性的健康のテーマに沿ってCQを設ける。それらについて、3人の班員が2018年6月現在のデータベースを元にPubMed等を用いて文献を検索し、素案を作成、班員によるディスカッションを経て策定する。

### 3. 移行患者医療情報の作成

手引きの完成により、成人診療医に向けてJDM/JIIMsに関する小児科医の捉え方や治療・管理のコンセプトを伝えることは容易になると考えられたが、手引きは必ずしも実際的なものでは無いため、補完的なツールとして「移行患者医療情報<若年性特発性炎症性筋疾患>」として、移行患者医療情報を作成する。その際、米国リウマチ学会が作成したチェックシート型のサマリーおよび日本リウマチ学会が若年性特発性関節炎に関して作成中の移行期医療支援ツールMirai talkを参照、2人の班員が2019年6月現在の情報を元に素案を作成、班員によるディスカッションを経て策定する。

### 4. 我が国における若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎の臨床的特徴についての多施設共同研究

本邦JDM/JIIMsの病態、特に自己抗体プロファイル毎の特徴を把握するために、診療録を用いた後向きコホート研究を行う。調査対象は2005年1月1日から2017年6月30日に登録施設で確定診断された全JDM/JIIMs患者で、登録施設は北海道大学、群馬大学、埼玉県立小児医療センター、埼玉医大総合医療センター、横浜市立大学、信州大学、あいち小児保健医療センター、京都府立医科大学、鹿児島大学の9施設である。調査票(資料2)を用い、一昨年度に収集した生年月日、患者背景、診断年月、診断名、検査所見、治療法、



臨床経過等に加えて皮膚、筋症状の詳細と臨床症状や治療経過について新たに診療録より情報を収集する。さらに、それぞれの症例の発症時および経過中の主要な臨床症状、検査所見と治療経過、治療反応性等の情報については、班員が参加する検討会を行い、症例毎に再評価する。

筋炎特異的の自己抗体は、保険収載されている抗 Jo-1 抗体、抗 ARS 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 Mi-2 抗体は診療録より情報を収集するとともに、保存血清が存在する症例については、日本医科大学アレルギー膠原病内科学分野桑名正隆先生に依頼し、ELISA 法、RNA 免疫沈降法、蛋白免疫沈降法により測定する。

#### 5. 間質性肺炎合併抗 MDA5 抗体陽性若年性皮膚筋炎患者における胸部 CT 所見の治療抵抗性予測の検討

対象は、2008 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日に登録施設（北海道大学、群馬大学、埼玉県立小児医療センター、埼玉医大総合医療センター、横浜市立大学、信州大学、あいち小児保健医療センター、京都府立医科大学、鹿児島大学）で診断された JDM 患者のうち、胸部 CT 画像が入手でき解析可能であった間質性肺炎合併抗 MDA5 抗体陽性例を対象とする。胸部 CT 所見の領域 (central、peripheral)、分布 (upper、lower、random、diffuse)、パターン (スリガラス状陰影 [GGO; 以下 G]、浸潤影 [consolidation; 以下 C]、網状影 [reticulation; 以下 R]、結節影 [nodular; 以下 N]) について、治療 (コルチコステロイド+シクロスポリン and/or シクロホスファミド) 前の画像、治療後最初の画像、生存例の最終観察時の画像を用いて検討する。放射線科医が臨床情報なく読影を行った後、所見と臨床経過を比較する。

#### 6. 抗 MDA5 抗体陽性患者における生命予後因子の解析

対象は、共同研究施設 9 施設において、2005 年 1 月 1 日～2017 年 6 月 30 日に小児リウマチ専門医が確定診断した、16 歳未満の JDM/JIIMs 患者のうち、ELISA・蛋白免疫沈降法により、抗 MDA5 抗体陽性と診断した症例について、上記の④より診療情報を抽出し、死亡群と生存群で比較する。

#### 7. 成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査

具体的な移行期医療の提言を行うため、「我が国における若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎の臨床的特徴についての多施設共同研究」をさらに発展させる形で、調査時 (2018 年 6 月 30 日) の年齢が 18 歳以上の症例に限って後方視的な調査を行う。参加施設は前記の施設に、新たに班員が参加した東京女子医科大学を加えた 10 施設で、観察項目、診断、年齢、発症年齢、治療開始年齢、調査時の受診状況、移行期の疾患活動性、移行期の治療、移行期に残存している治療合併症、治療歴、生活状況 (就学、就職、家庭)、移行した症例について移行時に問題となったこと、初診時の重症度、疾患活動性等について、調査票 (資料 3) を作成、データ収集の上で、適切な移行期医療に関する因子を解明する。

#### (倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権保護等に配慮し、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して行う。研究計画書には研究対象者が被りうる不利益、危険性の排除に言及し、説明と同意に関わる内容も記載する。この研究計画書は研究代表者、分担研究者、研究協力者の施設で倫理審査され、承認後、研究を開始する。Validation study に関しては東京医科歯科大学を主たる研究機関として「若年性皮膚筋炎 (JDM) の診断基準の妥当性に関する疫学調査」として、参画する全ての施設で承認を得た。それ以外については信州大学を主たる研究機関として「若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎における筋炎特異的抗体、肺病理および胸部 CT 所見の検討」および「成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査」として、同様に承認を得た。各施設、オプトアウトの機会を設け、倫理面への配慮を行っている。また個人情報の保護については、個人情報の保護に関する法律の規定に沿い、得られた患者の情報の厳重な管理を行い、結果の公表に関しては個人の特定が不可能であるように配慮した。

### C. 研究結果

#### 1. 新基準の妥当性の検討 (validation study)

データ登録数は 122 例 (JIIMs: 65 例、非 JIIMs: 57 例) であった。ここで全施設担当者による検証を行い、多数決で診断の妥当性を検討した結果、非 JIIMs 7 例が JIIMs 例に変更された。5 例を解析対象外とし、最終的に 117 例 (JIIMs: 68 例、

Comparator:49例)を解析対象とした。JIIMsのうちJDMは59例で、Comparatorには若年性特発性関節炎19例、全身性エリテマトーデスが12例含まれた。

IMCCP基準での解析結果は、筋生検を項目に加えられない場合、感度86.7%及び特異度100%、筋生検を項目に加えた場合、感度92.1%及び特異度100%、全群での感度は89.7%、特異度は100%であった。従来の厚生省基準およびBohan & Peter基準に比しいずれも感度の改善を認めた。これらはIMCCPの発表した国際共同研究案に比べて感度は同等、特異度は良好な結果を得た。正診率に関しては、Juvenile amyopathic DM、Juvenile hypomyopathic DMは100%であったが、JDMは93.2%でJPMは43.2%とJIIMsの7例が新基準ではJIIMに分類されなかった。またサブ解析により、「爪囲紅斑あるいは爪郭部毛細血管異常」がJIIMsで感度91.2%、特異度92.5%、オッズ比75倍と診断に極めて有用な所見であることが判明した(成人DM/PMでは感度45.1%と低かった)。

## 2. 移行期の手引きの作成

まず大きく、6項目の課題:「I. 移行期JDM/JIIMs患者のQOL・心理支援」、「II. 移行期JDM/JIIMs患者に指導すべき、JDM/JIIMs患者についての知識」、「III. 移行期JDM/JIIMs患者に必要な自立した医療行動」、「IV. 移行期JDM/JIIMs患者の進学・就職」、「V. 移行期JDM/JIIMs患者のライフスタイル」、「VI. 移行期JDM/JIIMs患者の性的健康」を設け、次いで各項目に計23のCQを設定した。それらについて文献検索し素案を作成、班内のディスカッションをふまえ、手引きを作成した。

疾患の知識を除く、QOL・心理支援、自立した医療行動、進学・就職、ライフスタイル、性的健康のテーマの5項目については他の膠原病・自己免疫疾患と共通する部分が多く、それらを参考に作成した。JDM/JIIMsで特に強調される点としては皮膚に関する管理とそれが患者に与える影響が考えられ、紫外線を避けることなどが強調された。レーザー脱毛やエステの利用については患者の関心が高く、指導の範疇に捉えるべきと思われたが、現時点でエビデンスは乏しく、直接的な言及は行わないこととした。他の膠原病・自己免疫疾患と共通する部分については、最終的には総論班の作成した記載に加筆する形とした。各論では、疾患概説とともに、以下に示すCQに答える形とした

(資料4)。

CQ I. 移行期JDM・JIIM患者のQOL・心理的支援  
CQ I-1 QOL評価にはどのようなものがあるか?  
CQ I-2 心理的評価はどのように行うべきか?  
CQ I-3 心理的介入はどのように行うべきか?

CQ II. 移行期JDM・JIIM患者を診る上で知っておくべき、若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症についての知識

CQ II-1 患者を診る上で知っておくべき、皮膚症状や所見は何か?

CQ II-2 患者を診る上で知っておくべき、筋症状や所見は何か?

CQ II-3 患者を診る上で知っておくべき、肺症状や所見は何か?

CQ II-4 患者を診る上で知っておくべき、体調不良時の対応は何か?

CQ II-5 患者を診る上で知っておくべき、診断に関わる検査についての知識は?

CQ II-6 患者を診る上で知っておくべき、定期検査についての知識は?

CQ II-7 患者を診る上で知っておくべき、治療についての知識は?

CQ II-8 患者を診る上で知っておくべき、合併症は何か?

CQ II-9 患者を診る上で知っておくべき、合併する自己免疫疾患は何か?

CQ III. 移行期JDM・JIIM患者を診る上で知っておくべき、医療費助成制度の知識は何か?

CQ IV. 移行期JDM・JIIM患者に必要なセルフケアは何か?

## 3. 移行患者医療情報の作成

移行期に関する実用的なツールとして、「移行患者医療情報<若年性特発性炎症性筋疾患>」を作成した。サマリーは、項目立て(患者基本情報、生活状況、JIIMの経過、JIIMに関する事項として診断基準に関する事項、現在の重症度分類に関する事項、家族歴、感染症スクリーニング、薬物療法、最近の検査、薬剤アレルギー、その他の健康状態、接種済みワクチン、罹患済み状態、手術・入院の既往、その他最近の重要な検査、社会性、生活習慣、他の医療機関、緊急時対応)で作成、A4版、

計 7 ページで構成した (資料 5)。

#### 4. 我が国における若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎の臨床的特徴についての多施設共同研究

本邦小児医療機関 9 施設において、発症年齢が 16 歳未満で、2005 年 1 月～2017 年 6 月の期間に専門医が JDM/JIIMs と確定診断した症例 131 例のうち、活動期の血清が得られた 96 例の診療情報を集計、解析した。抗体測定は測定法を統一するために、日本医科大学膠原病内科の桑名正隆医師に依頼した。統計解析は SPSS ver. 26 と PRISM 8 を用いて、Fisher 検定、Kruskal-Wallis 検定、Log-rank 検定、ロジスティック回帰分析を行った。

JDM 104 例、JPM 5 例、juvenile clinically amyopathic DM 7 例、juvenile clinically hypomyopathic DM 13 例、他の膠原病との overlap 4 例であった。各施設での筋炎特異的自己抗体検査の施行率は、抗 Jo-1 抗体 96%、抗 ARS 抗体 64%、抗 MDA5 抗体 85%、抗 Mi-2 抗体 67%、抗 TIF1 抗体 66%であった。自己抗体の結果としては、抗 MDA5 抗体 31 例(32.3%)、抗 TIF1 $\gamma$  抗体 25 例(26%)、抗 NXP2 抗体 25 例(26%)、抗 Mi2 抗体 3 例(3.1%)、抗 ARS 抗体 1 例(1%)と MSA を 88.5%に認めた。

《抗 Jo-1 抗体》抗 Jo-1 抗体が検査をされていた 126 例(JCADM と JCHDM を含む JDM 115 例、JPM 6 例、Overlap 5 例)において 6 例(5%)が抗 Jo-1 抗体陽性であった。抗 Jo-1 抗体強陽性は 1 例のみであり抗体価の強陽性が持続していた。他の 5 例は正常値をわずかに上回る程度であり、そのうち 3 例は、初診時にのみ陽性を示し、2 回目以降は陰性化していた。強陽性例は、他の 5 例と比較し発症年齢が高く、間質性肺炎、機械工の手、関節炎、発熱、筋炎を認め、いわゆる抗 ARS 抗体症候群と合致していた。一過性陽性例は抗核抗体(ANA)が陽性であり、そのうち 2 例は経過中に Sjögren 症候群を合併した。皮膚の石灰化を 3 例に認めた。抗 Jo-1 抗体陽性例と陰性例の臨床症状を比較した。抗 Jo-1 抗体陽性例では、他の膠原病とのオーバーラップ症例や ANA 陽性例が多く、CK が高値をとる例が多かった。皮膚の石灰化をきたす症例が多く、間質性肺炎の合併率はほぼ同等であった。臨床経過は、慢性に経過する症例が多い傾向があった。

《抗 MDA5 抗体》発症年齢が欧米より高く(10y vs 6.6y)、保有率が高かった(32.3% vs 7%)。発熱(OR 5.758)、倦怠感(OR 8)、体重減少(OR

15.75)、関節痛(OR 6)、関節炎(OR 4.718)、間質性肺炎(OR 40.972)を有意に認め、特に ILD は欧米より多く(80.1% vs 19%)成人同様高率に認めた。皮膚潰瘍は欧米よりも少なかった(17.2% vs 52%)。急速進行性間質性肺炎 6 例は全て本抗体が陽性であった。急速進行性間質性肺炎の 1 例が死亡していたが、本抗体陽性例は本邦も欧米も治療反応性が成人例よりも良好で、治療を中止しやすい結果が得られた。本抗体が陽性であることが治療選択でシクロホスファミド静注療法(OR 10.66 :95%CI 1.513-75.104, p=0.018)、シクロスポリン(OR 5.798 :95%CI 1.217-27.632, p=0.027)を選択する強い因子となっていた。

《抗 TIF1 $\gamma$  抗体》発症年齢が欧米よりも低く(4y vs 7y)、治療開始までの期間が欧米よりも長かった(7m vs 4.6m)。Gottron 丘疹、ヘリオトロープ疹、頬部紅斑といった皮膚症状を欧米同様有意に認めた。ILD を欧米よりも合併していたが(12.5% vs 4%)、OR 0.209, p=0.013 で本抗体のリスクは高くなかった。成人と異なり悪性腫瘍は認めなかった。

《抗 NXP2 抗体》発症年齢は欧米と同等だった(5y vs 5.8y)。本抗体陽性例の 20%は急性発症だった(OR 8.625, p=0.012)。筋力低下や痛みといった筋症状が目立ち、より重症であった。上肢筋力低下を診断時点で 90%認めた(OR 10.907, p=0.001)(他は 50%未満)。石灰化は抗 TIF1 $\gamma$  抗体陽性例と同等の 16%で、欧米の 37%よりも少なかった。

《抗 Mi2 抗体》3 例のみだが、欧米と臨床的特徴が似ていた。

石灰化に関しては、発症が若い、治療開始までの時間がかかる、観察期間が長い(経過が長くなる)、西日本が東日本より好発する、抗 Mi2 抗体陽性、抗 MDA5 抗体陰性がリスク因子となった。

#### 5. 間質性肺炎合併抗 MDA5 抗体陽性若年性皮膚筋炎患者における胸部 CT 所見の治療抵抗性予測の検討

画像を入手できた症例は 10 名で、1 名は再燃を来していたため、初発時と再燃時の、のべ 11 例が解析対象となった。発症年齢は 2～14 歳で、転帰は死亡 2 名/生存 8 名であった。治療開始前、全例に[G]を認めた(100%)。[C]は 8 例で存在した(73%)。[R]を 10 例(91%)、[N]を 3 例(27%)で認めた。[G]、中でも小葉中心性分布

(centrilobular;以下 c)を示す[G]が死亡例で特徴的に認められたため、[G]を中心に、所見の変化を記載する。

死亡例では、i)治療前には、diffuseなc[G]1例、diffuseなc+汎小葉性分布(pan-lobular;以下p)[G]1例、[R]を2例、[C]と[N]を1例ずつに認めた。ii)治療後最初の画像では、2例とも、c[G]を含む[G]は改善せず、[C][R]は悪化した。生存例では、①治療前には、diffuse p[G]1例、diffuse c[G]+localized p[G]1例、random c+p[G]1例、localized c[G]1例/p[G]5例を認めた。iii)治療後、[G]は7例で速やかに改善/消失した。iv)生存例は最終観察時には全例症状や血清学的検査から病勢が安定していると判断されていた。病勢の安定とともに、[G]は改善消失したが、[C][R][N]は残存する症例を認めた。

#### 6. 抗 MDA5 抗体陽性患者における生命予後因子の解析

抗 MDA5 抗体陽性患者で解析可能患者は計 37 例、死亡 3 例、生存 34 例であった (死亡率 8.1%)。死因は全例が急速進行性間質性肺炎であり、治療開始後 26-39 日で死亡していた。生存群の間質性肺炎合併率は初診時 84.8%、経過中の合併も含めると 90.8%出であった。(以下、連続変数は死亡群では全数値を、生存群では中央値[四分位範囲]で示す。)発症月例は、死亡群 24、32、59 であり、生存群(103 [53.3-146.8])と比較し若年であった。発症から治療開始までの期間は、死亡群 33、34、60 であり、生存群 114.5[57.3-149]と比較し遅れはなかった。JIIM の分類は、死亡群では DM1 例、CADM2 例、生存群は、DM26 例、CHDM6 例、CADM1 例、Overlap1 例であった。Heliotrope 疹、Gottron 丘疹・徴候は両群で高率に陽性であり差がなかったが、皮膚潰瘍は死亡群で 2 例に認めたのに対し、生存群は 19.4%であった。全身症状は、死亡群では、発熱 (38°C以上) が全例、体重減少が 2 例で認められ、生存群 (それぞれ 62.5%、33.3%) より高い傾向があった。初診時の血液検査では、死亡群において、AST、ALT、LDH、アルドラーゼ、フェリチン、KL-6 が高値を示す傾向があり、一方、CK、CRP、可溶性 IL-2 受容体、SP-D はほぼ同じであった。MRI では両群とも高率に筋浮腫を認めた。治療については、メチルプレドニゾロンパルス療法は両群で高率に使用されており (死亡群 vs 生存群、100% vs 94%)、カルシニューリン阻害薬、

エンドキサンパルス療法 (それぞれ 66.7% vs 53%、100% vs 53%) は、死亡群の方が用いられていた。

#### 7. 成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査

調査表は、臨床的観察項目、診断、年齢、発症年齢、治療開始年齢、調査時の受診状況、移行期の疾患活動性、移行期の治療、移行期に残存している治療合併症、治療歴、生活状況 (就学、就職、家庭)、移行した症例について移行時に問題となったこと、初診時の重症度、疾患活動性等について、タブ形式でデータを入力するフォーマットとし、信州大学を主たる機関とし、本研究に参加する全研究機関の倫理委員会において承認を得て、データの収集を行った。現在、解析中である。

### D. 考察

#### 1. 新基準の妥当性の検討 (validation study)

今回の研究から、新基準が民族間の差異を超えて本邦 JIIMs の診断に有用であることがわかった。また成人 DM/PM と全般評価における差は無いものの、各項目についてはいくつかの相違があった。同時に、本研究では、本邦における臨床所見の把握率および各種検査の施行率を垣間見ることができた。これらは欧米での国際共同研究に比していずれも高値であり、本邦小児リウマチ専門医における当該領域の診療の標準化が概ね達成できていることが窺い知れた。一方、本検討では非 JIIMs 疾患患者の分布に欧米に比して偏りが認められた。特に成人 DM/PM では一定の関与の認められる神経専門医、皮膚科医の JIIM 診療への関与が低い可能性があり、彼らが当該疾患に新基準を用いる際に問題が生ずる可能性が考えられた。小児リウマチ専門医のみならず非専門医が新基準を使用する際の問題を、明確化する必要があると考えられた。

移行期医療の課題の明確化のため、サブ解析として、成人 PM/DM との比較を行った。結果に示した「爪囲紅斑あるいは爪郭部毛細血管異常」を含めた総合的な提言が、移行先であるリウマチ内科医に対して必要と思われた。さらに有意かつ Odds 比の高い項目を抽出することで、より簡便な改訂診断基準や早期例に対するスクリーニングツールの考案、予後因子や治療・管理も含めた予後予測因子の提起に繋がると考えられた。

#### 2. 移行期の手引きの作成

今回の手引き作成にあたり、CQの多くは膠原病・自己免疫疾患に共通の事項が多く、JDM/JIIMsに特徴的な課題は限られていた。しかしいずれの課題に対しても論文としてのエビデンスは極めて少なく、真のエビデンスの記載には、新たな研究が必要と考えられた。これに関しては、⑦「成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査」の結果が有用であると考えられ、改訂時にその研究結果を反映させたい。

### 3. 移行患者医療情報の作成

サマリーは、主治医および患者・家族による情報の交換と管理方針の確認を意図する療養手帳の一部と捉えられ、移行期のみならず、JDM/JIIMs診断時よりの使用を推奨する。特に、移行期支援における有効性や利便性、確実性、さらに移行期最大の課題の一つである患者の自立にどのように寄与するかについては、今後、患者・家族や成人診療科医に対するアンケート調査等で評価する必要があると考えられる。

### 4. 我が国における若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎の臨床的特徴についての多施設共同研究

日本における抗 Jo-1 抗体陽性 JIIM の臨床像を明らかにした。抗 Jo-1 抗体陽性例は、陰性例と比較して、長期管理をされている症例が多く予後不良群と考えられた。成人での抗 Jo-1 抗体陽性例は、抗 ARS 抗体症候群と呼ばれ、筋炎に加え、関節炎、機械工の手、慢性に経過する間質性肺炎といった特徴的な症状を示す。JIIM では、典型的な抗 ARS 抗体症候群を示したのは抗 Jo-1 抗体強陽性の 1 例のみであった。その症例は、発症年齢が高く、ステロイド依存性の経過をとり、成人症例と同様の病態の可能性がある。それ以外の 5 例は、低年齢発症が多く、抗 Jo-1 抗体価は弱陽性であり、抗核抗体が強陽性となる例が多い傾向があった。慢性に経過し、経過中に、皮膚の石灰化や Sjögren 症候群を認めており、移行期でも問題となると考えられた。海外からは、このような低年齢発症の抗 Jo-1 抗体陽性症例についての報告がない。この集団において、本当に抗 Jo-1 抗体が産生されているか、偽陽性になりやすいなどの別の素因があるのかは、今後の課題である。今後、RNA 免疫沈降法、蛋白免疫沈降法や抗 ARS 抗体 ELISA などの結果を参考に判断していく予定である。また、本研

究では症例数が少なく、統計学的な解析がおこなえなかった。

JDM の病態は、筋炎特異的自己抗体単独ではなく、治療開始までの期間や治療内容、人種と年齢の因子と筋炎特異的自己抗体の組み合わせで表現型や予後が決まることが考えられる。今回の解析症例数が欧米の報告よりも少ないこと、地域により治療の選択基準が異なることは問題である。実際、西日本と東日本では、タクロリムス、MMF、シクロホスファミド静注療法の選択頻度に差がみられた。シクロホスファミド静注療法に関しては浮腫と間質性肺炎、抗 MDA5 抗体の頻度が影響していると考えられた

### 5. 間質性肺炎合併抗 MDA5 抗体陽性若年性皮膚筋炎患者における胸部 CT 所見の治療抵抗性予測の検討

diffuse c[G]を認め、治療後もその所見が改善しない症例は、予後不良だった。治療に反応した症例は、p[G][C][N][R]に先立って c[G]が消失したことから、c[G]の変化が病勢を反映している可能性がある。一方、[C][R][N]は病勢が安定した後も残存/悪化する症例があり、これらの所見は必ずしも病勢を反映しないと考えられる。また、今回の検討では[G][C][R]を高率に認めた。成人の抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎における胸部 CT に関する既報では、[G][C]所見の存在と[R]の欠如を特徴とする。今回の小児での検討では、[G][C]は成人と同様に存在したが、[R]所見を高率に認めた点が異なった。

GG0 の質に着目して予後を検討した報告は今までになく、今後の間質性合併抗 MDA5 抗体陽性 JDM 患者に対する治療方針の決定の一助となる可能性がある。

### 6. 抗 MDA5 抗体陽性患者における生命予後因子の解析

抗 MDA5 抗体陽性 JDM/JIIMs において、低年齢発症、軽い筋症状、皮膚潰瘍、発熱・体重減少などの全身症状、血液検査では肝逸脱酵素、フェリチン、KL-6 高値は生命予後不良の可能性がある。この結果は、死亡例は初診時にはすでに、全身性の組織障害をきたしていた可能性をうかがわせ、現在、推奨されている治療では救命できないことを意味する。致死経過を回避するためには、多剤併用療法や生物学的製剤を用いた治療等、新た

な治療法の考案と前向き介入試験が必要と考えられた。

#### 7. 成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査

移行期 JDM/JIIMs 患者の真の課題を明確化できると思われ、エビデンスをもった移行期医療の提言が可能となると思われる。

### E. 結論

本研究班では成人診療医向けの移行期支援ツールとして手引きを作成した。さらに自己抗体等のプロフィールによる病態解明と治療や予後への提起を行った。移行期に特化した課題については調査中である。小児期発症の抗 MDA5 抗体陽性間質性肺炎合併例では、致命的経過の予知因子を提案した。これらはいずれも、移行期を含め、よりの確な JDM/JIIMs 診療および管理実現のため研究と評価できる。今後の新たな課題に迅速に対応するためにも、ナショナルレジストリへの発展性を意識した年次更新型データベースを構築する必要性がある。移行期におけるシームレスな診療体制の確立と、その予後の改善のため、ランダム化比較試験を介して新たな治療法を提案していきたい。

## 「若年性皮膚筋炎(JDM)の国際診断基準の妥当性に関する疫学調査」調査票

(別紙記載要領をご参照下さい)

記載年月日 西暦 2013年 月 日

記載者	所属施設名		
	氏名		
	担当科名	1.小児科 2.膠原病内科 3.整形外科 4.皮膚科 5.その他( )	
患者	一連番号		
	性別	1.男 2.女	
	生年月	西暦	年 月
	発病年月	西暦	年 月 発病時年齢 歳
	初診年月	西暦	年 月
	確定診断年月	西暦	年 月
	診断名	1. JDM 2. 非JDM	(記載要領にある表1の疾患名を疾患番号とともに記載)

診断時所見(診断に用いた、診断確定までに現れた所見を、必ずしも診断時点になくても、記載)

筋所見	1.あり	2.なし	3.不明
1M. 対称性の上肢近位筋筋力低下(通常進行性)	1.あり	2.なし	3.不明
5M. 手関節・手指屈筋の筋力低下が同側肩関節外転筋より強い	1.あり	2.なし	3.不明
8M. 対称性の下肢近位筋筋力低下(通常進行性)	1.あり	2.なし	3.不明
16M. 頸部の屈筋群優位の筋力低下	1.あり	2.なし	3.不明
17M. 近位優位の下肢筋力低下	1.あり	2.なし	3.不明
18M. 近位優位の四肢筋力低下	1.あり	2.なし	3.不明
21M. 筋の把握痛	1.あり	2.なし	3.不明

皮膚所見	1.あり	2.なし	3.不明
1S. ヘリオトロープ疹	1.あり	2.なし	3.不明
2S. ゴットロン丘疹	1.あり	2.なし	3.不明
3S. ゴットロン徴候	1.あり	2.なし	3.不明
5S. V-neck徴候	1.あり	2.なし	3.不明
7S. Linear extensor erythema	1.あり	2.なし	3.不明
9S. 爪囲紅斑あるいは爪郭部毛細血管異常	1.あり	2.なし	3.不明
10S. Mechanic's hands	1.あり	2.なし	3.不明

他の臨床所見	1.あり	2.なし	3.不明
10. 自己免疫性疾患の家族歴(記載要領の表2参照)	1.あり	2.なし	3.不明
20. 筋疾患の家族歴(記載要領の表3参照)	1.あり	2.なし	3.不明
30a. 発症形式が急性(2週間以内)	1.あり	2.なし	3.不明
50. 関節炎	1.あり	2.なし	3.不明
→関節炎ありの場合の骨破壊	1.伴う	2.伴わない	3.不明
60. 多関節痛	1.あり	2.なし	3.不明
→多関節痛ありの場合の骨破壊	1.伴う	2.伴わない	3.不明
80. 原因不明の発熱	1.あり	2.なし	3.不明
90. 間質性肺炎	1.あり	2.なし	3.不明
100. 嚥下障害、食道蠕動障害	1.あり	2.なし	3.不明
130. ステロイド・免疫抑制剤投与による症状の改善	1.あり	2.なし	3.不明

筋生検所見	検査施行日	1.あり	2.なし	3.不明
0B. 筋生検施行	年 月 日	1.あり	2.なし	
(筋生検施行ありの場合以下1B~12Bを記載)				
1B. タイプI、II線維の壊死、貪食、筋線維の変性		1.あり	2.なし	3.不明
3B. 筋線維束内への単核球浸潤(筋線維には浸潤しない)		1.あり	2.なし	3.不明
4B. 単核球浸潤が見られる非壊死線維		1.あり	2.なし	3.不明

5B. 筋線維束周囲と/または血管周囲への単核球浸潤		1.あり	2.なし	3.不明
6B. Perifascicular atrophy		1.あり	2.なし	3.不明
8B. Rimmed vacuoles		1.あり	2.なし	3.不明
11B. 免疫組織化学の利用		1.あり	2.なし	
(免疫組織化学の利用ありの場合以下12Bを記載)				
12B. MHC class I 発現の亢進した線維		1.あり	2.なし	3.不明

臨床検査所見(経過中最も著明な異常値)	検査施行日	検査値	単位	正常上限値
1L. 血清CK値	年 月 日			
2L. 血清LDH値	年 月 日			
3L. 血清AST(ASAT/SGOT)値	年 月 日			
4L. 血清ALT(ALAT/SGPT)値	年 月 日			
5L. 血清アルドラーゼ値	年 月 日			
6L. 赤沈(1時間値)	年 月 日			
7L. CRP値	年 月 日			

8L. 自己抗体検査	検査施行日	1.あり	2.なし	
(自己抗体検査ありの場合以下9L-1~9L-25を記載)				
9L-1. 抗核抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
抗核抗体染色パターン (1.均質型 2.斑紋型 3.辺縁型 4.核小体型 5.散在斑紋型)				
9L-2. 抗Jo-1 抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-9. 抗SSA/Ro抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-12. 抗SSB/La抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-13. 抗RNP(UIRNP)抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-16. 抗Centromere B抗体(ACA)	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-17. 抗Topoisomerase-1/Sc170抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-19. 抗Sm抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-24. 抗CCP抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-25. 他の自己抗体( )	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検

筋電図所見	検査施行日	1.あり	2.なし	
筋電図施行	年 月 日	1.あり	2.なし	
(筋電図施行ありの場合以下1、2を記載)				
1. 線維自発電位、陽性鋭波、complex repetitive dischargesなどの所見		1.あり	2.なし	3.不明
2. 短持続・低電位な多相性運動単位活動電位(MUAPs)		1.あり	2.なし	3.不明

MRI所見	検査施行日	1.あり	2.なし	
MRI施行	年 月 日	1.あり	2.なし	
(MRI施行ありの場合以下1、2を記載)				
1. STIRまたはT2WIでの筋浮腫		1.あり	2.なし	3.不明
2. T1WIでの筋萎縮、筋の脂肪化など		1.あり	2.なし	3.不明

皮膚生検	検査施行日	1.あり	2.なし	
皮膚生検施行	年 月 日	1.あり	2.なし	
(皮膚生検施行ありの場合以下13Lを記載)				
13L. 皮膚筋炎に合致する所見		1.あり	2.なし	3.不明

参考とする臨床検査所見(経過中最も著明な異常値を記載)	検査施行日	検査値	単位	正常上限値
14L. 血清フェリチン値	年 月 日			
15L. 血中FDP値	年 月 日			
16L. 血中D-ダイマー値	年 月 日			
17L. 血中von Willebrand 因子抗原定量	年 月 日			
18L. 血清可溶性IL-2 レセプター値	年 月 日			
19L. 血清 ネオブテリン値	年 月 日			
20L. 血清KL-6値	年 月 日			
21L. 血清SP-D値	年 月 日			
22L. 血清SP-A値	年 月 日			



## JDM班疫学調査

記載法：施設名と記載者名（記載日）を入力後にシートをコピーしてご利用ください。

    はクリックすると選択肢が出ますので選択ください。

    は文章、数値の入力をしてください。数字は半角をお願いします。

年月日は西暦/月/日で入力ください。選択不要部位を誤って選択した場合はBSで消せます。

### 1 記載者

施設名：       記載者名：

記載日：

### 2 患者情報

一連番号：       性別：   ←クリック      年齢（歳）

↓自動計算

生年月日：       発症時年月日：       発症年齢      0

治療開始時      0

初診日：       確定診断日：       最終観察      0

治療開始：       最終観察日：

転帰：        死亡の場合：      死因  

死亡日       0

### 3 家族歴 (3親等まで↓クリック)

自己免疫疾患        ありの場合詳細

筋疾患        ありの場合詳細

その他        ありの場合詳細

### 4 タイプ

病型：   ←クリック      その他の場合記載→

### 5 症状

	診断時	最終観察日まで		診断時	最終観察日まで
<全身>	↓クリック	↓クリック		<消化器>	↓クリック ↓クリック
発熱（38℃以上）				嚥下障害	
体重減少（5%以上）				腹痛	
倦怠感				<肺>	
<皮膚>				IPなしの呼吸障害	
紅皮症				間質性肺炎(IP)	
潰瘍				IPありの場合→	
脂肪織炎				発音障害	
紅斑性皮疹				<心臓>	

ヘリオトロープ疹			心膜炎		
ゴットロン丘疹			心筋炎		
ゴットロン徴候			不整脈		
爪周囲毛細血管変化			洞性頻脈		
脱毛症			<その他>		
機械工の手		急性発症(2週間以内)			
<骨・関節>			石灰化		
関節炎		リポジストロフィー			
関節痛		血球貪食症候群			
骨破壊					
<筋>					
対称性の上肢近位筋筋力低下 (通常進行性)					
手関節・手指屈筋の筋力低下が同側肩関節外転筋より強い					
対称性の下肢近位筋筋力低下 (通常進行性)					
頸部の屈筋群優位の筋力低下					
近位優位の下肢筋力低下					
近位優位の上肢筋力低下					
筋の把握痛					
↓自由記載 (筋萎縮や体重増加など ある場合は診断時か最終までかの記載も)					
上記以外がある場合					

6 検査値		未検査項目は未記入で			
		←クリック最終観察時	経過中の最高値	その年月日	
CK	U/L				
アルドラーゼ	U/L				
AST	U/L				
ALT	U/L				
LD (LDH)	U/L				
γGTP	U/L				
総ビリルビン	mg/dl				
CRP	mg/dl				
ESR (1 時間値)	mm/h				
血清アミロイドA	μg/ml				
フェリチン	ng/ml				
総コレステロール	mg/dl				
中性脂肪	mg/dl				
FDP	μg/ml				
FDP-DD	μg/ml				
vWF	%				
sIL2R	U/ml				
KL-6	U/ml				
SP-D	ng/ml				
SP-A	ng/ml				
IL18, ネオプテリンなど他	単位				
①					

②  
③



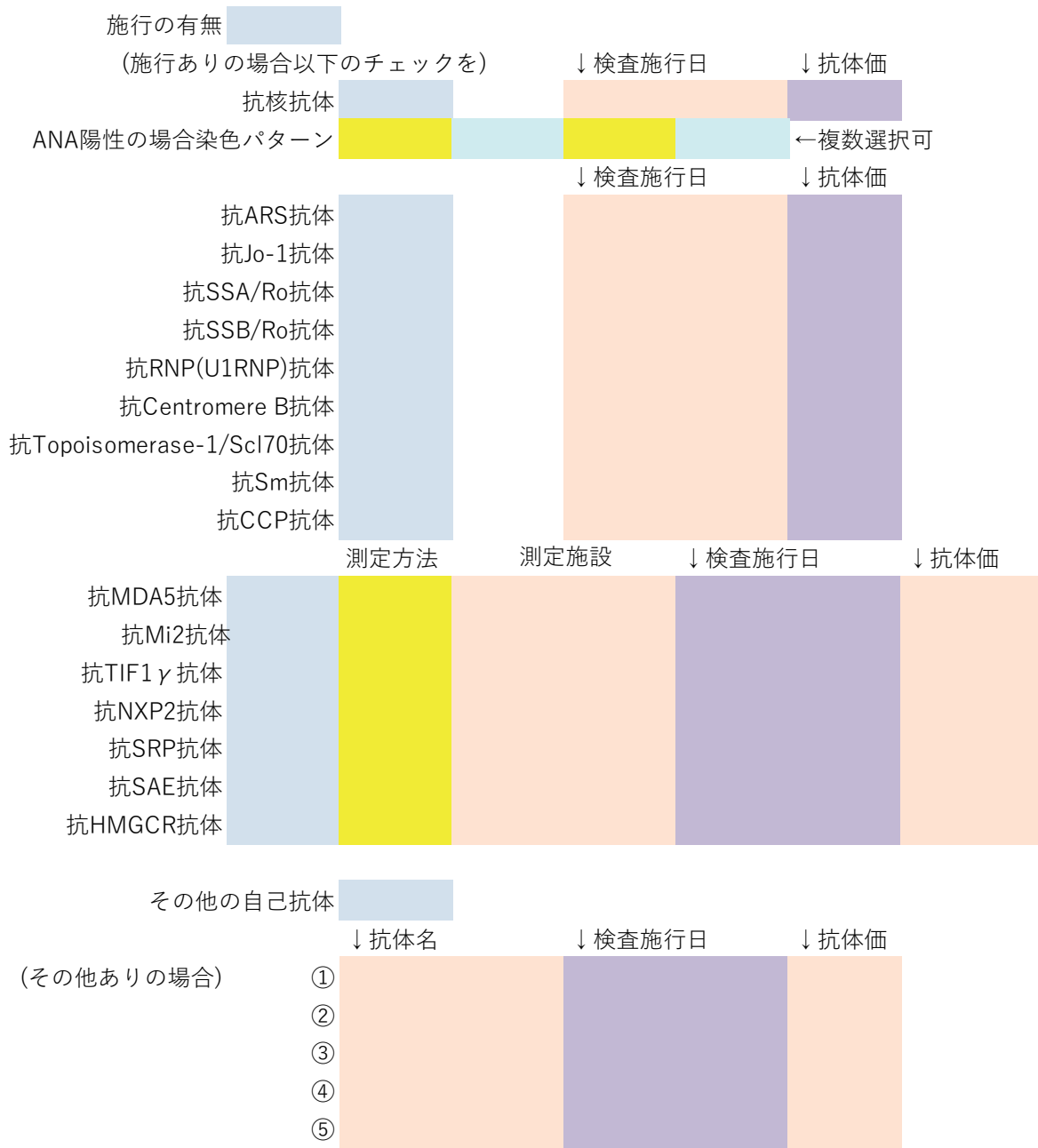
7 筋生検	
施行の有無	ありの場合施行日
部位がわかるか	わかる場合部位
生検部位における臨床症状またはMRI変化の有無 (施行ありの場合以下の所見の有無)	
タイプ I, II 線維の壊死、貪食、筋線維の変性	↓ 所見の記載
筋線維束内への単核球浸潤 (筋線維には浸潤しない)	
単核球浸潤が見られる非壊死線維	
筋線維束周囲と/または血管周囲への単核球浸潤	
Perifascicular atrophy	
Rimmed vacuoles	↑ 所見の記載
上記以外の所見	
免疫組織化学の利用	
(利用ありの場合以下にも回答)	
MHC class I 発現の亢進した線維	

8 筋電図	
施行の有無	ありの場合施行日
(施行ありの場合以下の所見の有無)	
線維自発電位、陽性鋭波、complex repetitive dischargesなどの所見	↑ 所見の記載
短持続・低電位な多相性運動単位活動電位 (MUAPs)	
上記以外の所見	

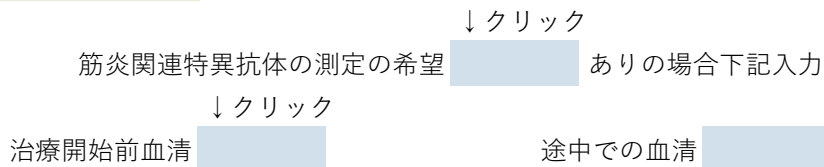
9 MRI	
施行の有無	ありの場合施行日
部位がわかるか	わかる場合部位
撮像部位における臨床症状の有無 (施行ありの場合以下の所見の有無)	
STIRまたはT2WIでの筋浮腫	↓ 所見の記載
T1WIでの筋萎縮、筋の脂肪化など	
上記以外の所見	
MRI所見消失の確認までにかかった期間	

10 皮膚生検	
施行の有無	ありの場合施行日
部位がわかるか	わかる場合部位
(施行ありの場合以下の所見の有無)	
皮膚筋炎に合致する所見	

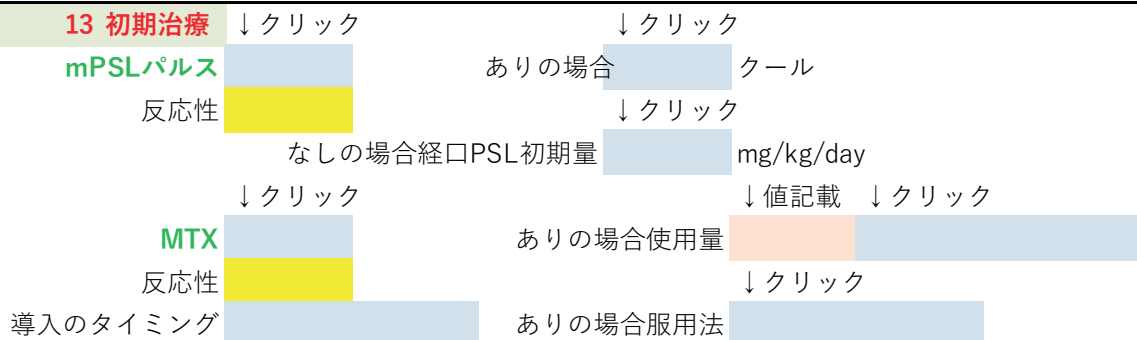
11 自己抗体

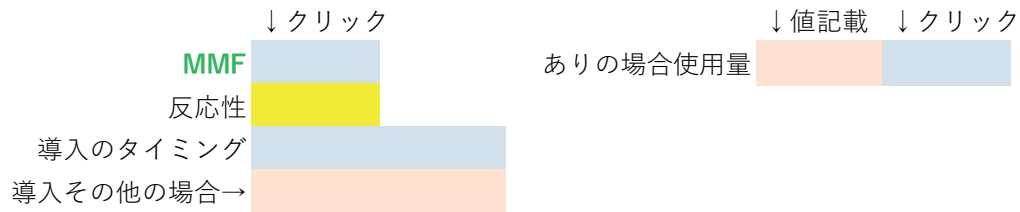
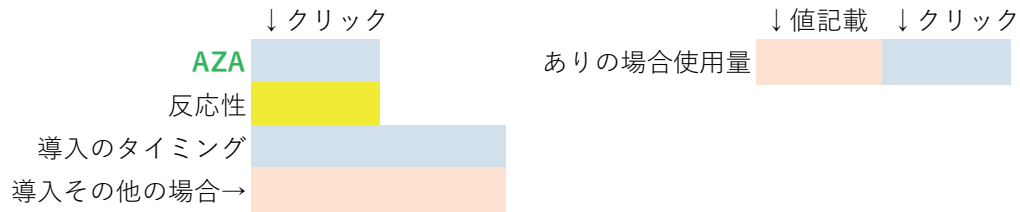
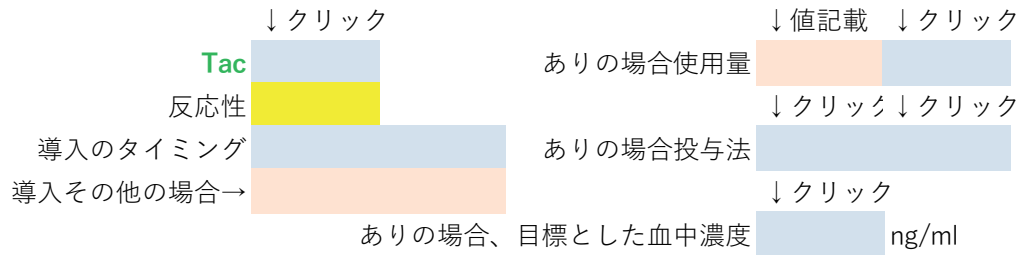
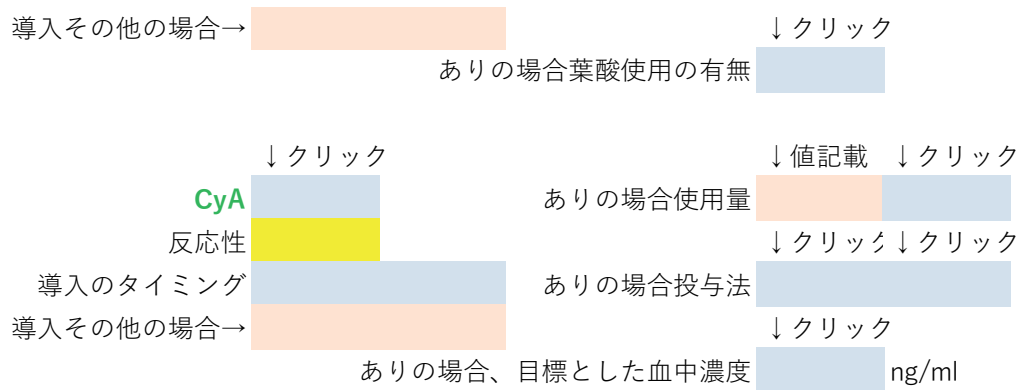


## 12 血清確認

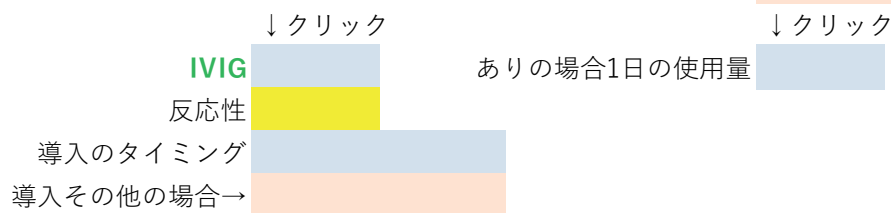
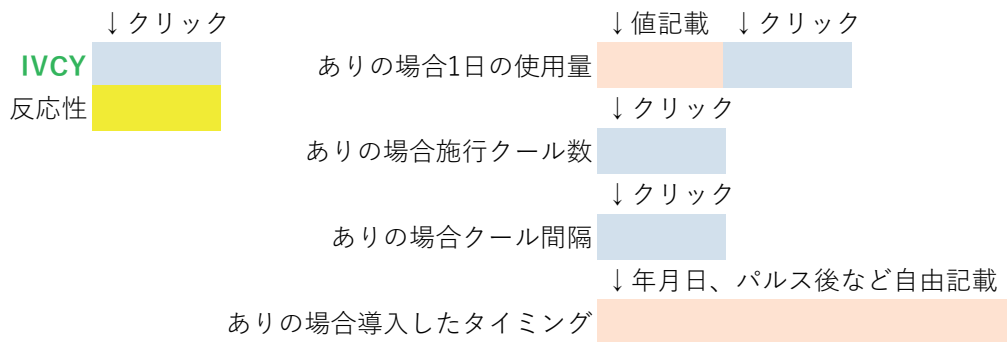


## 13 初期治療





MTXなしでCyAやTacなど他の免疫抑制剤を用いた場合、その理由



その他の治療

反応性  ありの場合はその内容

導入のタイミング

導入その他の場合→

↓自由記載

14 治療中止

↓治療開始からの期間（自動計算）

PSL量 0.2mg/kg/day到達達成した年月日  0 か月

↓クリック

PSL維持量(必要最小量)  mg/kg/day 維持量の継続期間

(継続中の場合は継続中)

MTXの中止について タイミング  ←クリック

止め方  ←クリック

15 Drug-free寛解

↓クリック

達成  ありの場合は達成年月日  0

↓自動計算

16(1) 再燃・再発

定義 再燃： 治療中、薬剤減量中に疾患活動性が再び出てくる  
再発： Drug-free寛解達成後、再度活動性が出てくる

↓クリック ↓ありの場合回数

再燃

再発

再燃もしくは再発がある場合は以下の16(2)へ。ない場合は17へ

16(2) 再燃・再発時の治療

↓治療開始からの期間  
自動計算（か月）

1回目 ↓クリック

年月日  0

判断したデータ・症状

再燃再発時のPSL量  mg/kg/day

再燃再発時に使用していた免疫抑制剤の内容

(例：MTX 10mg/m<sup>2</sup>/w)

判断後に追加・変更した治療内容

追加・変更した治療の反応性  ←クリック

↓クリック ↓クリック

年月日  0

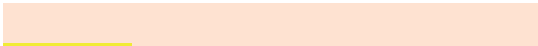
判断したデータ・症状

再燃再発時のPSL量  mg/kg/day

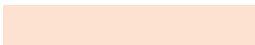
再燃再発時に使用していた免疫抑制剤の内容


(例：MTX 10mg/m<sup>2</sup>/w)


判断後に追加・変更した治療内容


追加・変更した治療の反応性  ←クリック

↓クリック ↓クリック

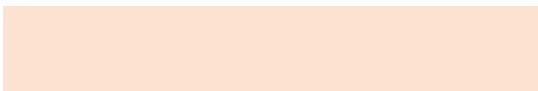
 年月日  0

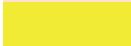
判断したデータ・症状 

再燃再発時のPSL量  mg/kg/day

再燃再発時に使用していた免疫抑制剤の内容 

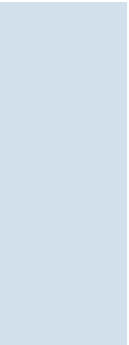
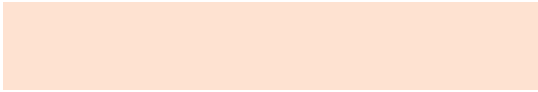
(例：MTX 10mg/m<sup>2</sup>/w

判断後に追加・変更した治療内容 

追加・変更した治療の反応性  ←クリック

**17 副作用、その他**

↓クリック ↓自由記載

感染症既往の有無\*  あり → 

ワクチン接種既往の有無\*

バクタ使用の有無†

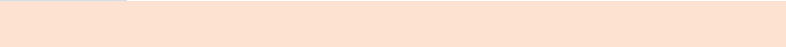
抗真菌薬の有無†

骨折既往の有無†


骨粗鬆症の有無†

ビスフォスフォネート使用の有無†

その他

その他ありの場合 → 

↓クリック

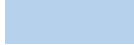
高血圧の有無† 

糖尿病の有無†

\* 発症6か月前～発症まで † 治療開始後


**18 妊娠**


↓クリック

I 妊娠歴の有無  ありの場合IIへ。なしの場合は19へ



II 妊娠有りの場合



↓クリック



1. 妊娠時年齢 

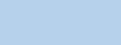
2. 妊娠回数  回

3. 妊娠転帰

正期産  回 早期産  回



自然流産  回 人工流産  回

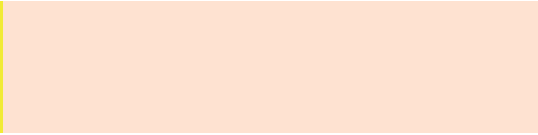
その他   回

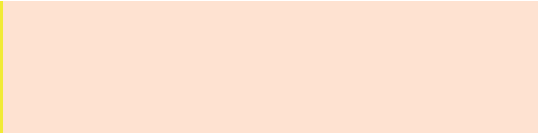
4. 妊娠判明時の疾患活動性 

5. 妊娠期間中の薬剤について

判明時 判明後 変更した場合はその内容

ステロイド  

免疫抑制剤 

生物学的製剤 

6.周産期の母体経過

19 上記以外にコメント・要望

御協力ありがとうございました



JDM班内18歳時（18歳誕生日～19歳誕生日前日）の調査			
記載法：施設名と記載者名（記載日）を入力後にシートをコピーしてご利用ください。			
<b>1 記載者</b>			
施設名：	<input type="text"/>	記載者名：	<input type="text"/>
		記載日：	<input type="text"/>
<b>2 患者情報</b>			
一連番号：	<input type="text"/>	性別：	<input type="text"/> ←クリック 年齢（歳）
	2次調査と連動させてください		↓自動計算
生年月日：	<input type="text"/>	発症時年月日：	<input type="text"/> 発症年齢 0
			治療開始時 0
治療開始：	<input type="text"/>	最終観察日：	<input type="text"/> 最終観察 0
			（受診状況が「終診」は終診日）
受診状況：	<input type="text"/>	転医の場合：	転医科： <input type="text"/> 施設名： <input type="text"/>
その他の詳細：	<input type="text"/>	転医日：	<input type="text"/> 転医年齢 0
		転医理由：	<input type="text"/>
		その他等理由詳細：	<input type="text"/>
	18歳/終診時	最終観察時	
転帰：	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>3 タイプ</b>			
	<input type="text"/> ←クリック	その他の場合記載→	<input type="text"/>
<b>4 再燃・再発</b> *19歳誕生日まで			
定義	再燃：治療中、薬剤減量中に疾患活動性が再び出てくる		
	再発：Drug-free寛解達成後、再度活動性が出てくる		
	回数	最も最近のエピソード	
再燃	<input type="text"/>	<input type="text"/>	歳
再発	<input type="text"/>	<input type="text"/>	歳
<b>5 症状</b>			
	経過中	18歳時/終診時	経過中
	18歳時/終診時		18歳時/終診時
<全身>	↓クリック ↓クリック		<骨・関節> ↓クリック ↓クリック
倦怠感	<input type="text"/>	<input type="text"/>	関節痛 <input type="text"/>
<皮膚>			関節拘縮 <input type="text"/>
頬部紅斑	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<消化器>
V徴候、シヨール徴候	<input type="text"/>	<input type="text"/>	嚥下困難 <input type="text"/>
潰瘍	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<肺>
瘢痕	<input type="text"/>	<input type="text"/>	呼吸器の使用 <input type="text"/>
ヘリオトロープ疹	<input type="text"/>	<input type="text"/>	HOTの使用 <input type="text"/>
ゴットロン丘疹	<input type="text"/>	<input type="text"/>	間質性肺炎(IP) <input type="text"/>
ゴットロン徴候	<input type="text"/>	<input type="text"/>	発音障害 <input type="text"/>
爪周囲毛細血管変化	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<心臓>
脱毛症	<input type="text"/>	<input type="text"/>	心筋障害 <input type="text"/>
機械工の手	<input type="text"/>	<input type="text"/>	不整脈 <input type="text"/>
<筋症状>			<その他>
筋力低下	<input type="text"/>	<input type="text"/>	石灰化 <input type="text"/>

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>筋萎縮</td><td style="width: 30px; height: 20px;"></td><td style="width: 30px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td>把握痛</td><td style="width: 30px; height: 20px;"></td><td style="width: 30px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td>車イス使用</td><td style="width: 30px; height: 20px;"></td><td style="width: 30px; height: 20px;"></td></tr> </table>	筋萎縮			把握痛			車イス使用			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>石灰化部位数</td><td style="width: 30px; height: 20px;"></td><td style="width: 30px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td>リポジストロフィー</td><td style="width: 30px; height: 20px;"></td><td style="width: 30px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td>MAS</td><td style="width: 30px; height: 20px;"></td><td style="width: 30px; height: 20px;"></td></tr> </table>	石灰化部位数			リポジストロフィー			MAS		
筋萎縮																				
把握痛																				
車イス使用																				
石灰化部位数																				
リポジストロフィー																				
MAS																				
	↓自由記載																			
上記以外がある場合																				
<b>6 後遺症、その他</b>																				
* 終診時：18歳までに治癒しフォロー終了している例の最終観察時																				
* 終診例は最終観察時への記入の必要はありません																				
	18歳時/終診時	最終観察時																		
18歳時の身長	cm																			
18歳時の体重	kg																			
生活状況																				
多動の程度	[ ]	移動の程度 [ ]																		
身の回りの管理	[ ]	身の回りの管理 [ ]																		
普段の活動	[ ]	普段の活動 [ ]																		
痛み/不快感	[ ]	痛み/不快感 [ ]																		
不安/ふさぎこみ	[ ]	不安/ふさぎこみ [ ]																		
易感染性	[ ]	易感染性 [ ]																		
消化性潰瘍	[ ]	消化性潰瘍 [ ]																		
悪性腫瘍	[ ]	悪性腫瘍 [ ]																		
腫瘍の種類	[ ]	腫瘍の種類 [ ]																		
アレルギー疾患	[ ]	アレルギー疾患 [ ]																		
大腿骨頭壊死	[ ]	大腿骨頭壊死 [ ]																		
骨粗鬆症	[ ]	骨粗鬆症 [ ]																		
緑内障	[ ]	緑内障 [ ]																		
白内障	[ ]	白内障 [ ]																		
高血圧	[ ]	高血圧 [ ]																		
糖尿病	[ ]	糖尿病 [ ]																		
高脂血症	[ ]	高脂血症 [ ]																		
高尿酸血症	[ ]	高尿酸血症 [ ]																		
腎機能異常	[ ]	腎機能異常 [ ]																		
感覚器障害	[ ]	感覚器障害 [ ]																		
その他	[ ]	その他 [ ]																		
その詳細	[ ]	その詳細 [ ]																		
特記事項																				
<b>7 検査値</b>																				
※未検査項目はND。2次調査症例は、初診時・最大値については血糖のみ記載してください																				
	初診時	経過中の最大値	18歳時/終診時																	
CK	[ ] U/L	[ ] U/L	[ ] U/L																	
アルドラーゼ	[ ] U/L	[ ] U/L	[ ] U/L																	
AST	[ ] U/L	[ ] U/L	[ ] U/L																	
ALT	[ ] U/L	[ ] U/L	[ ] U/L																	
LD (LDH)	[ ] U/L	[ ] U/L	[ ] U/L																	
γGTP	[ ] U/L	[ ] U/L	[ ] U/L																	
CRP	[ ] mg/dl	[ ] mg/dl	[ ] mg/dl																	
ESR (1 時間値)	[ ] mm/h	[ ] mm/h	[ ] mm/h																	
フェリチン	[ ] ng/ml	[ ] ng/ml	[ ] ng/ml																	
総コレステロール	[ ] mg/dl	[ ] mg/dl	[ ] mg/dl																	
中性脂肪	[ ] mg/dl	[ ] mg/dl	[ ] mg/dl																	
FDP	[ ] μg/ml	[ ] μg/ml	[ ] μg/ml																	

FDP-DD	<input type="text"/>	$\mu\text{g/ml}$	<input type="text"/>	$\mu\text{g/ml}$	<input type="text"/>	$\mu\text{g/ml}$
sIL2R	<input type="text"/>	U/ml	<input type="text"/>	U/ml	<input type="text"/>	U/ml
KL-6	<input type="text"/>	U/ml	<input type="text"/>	U/ml	<input type="text"/>	U/ml
SP-D	<input type="text"/>	ng/ml	<input type="text"/>	ng/ml	<input type="text"/>	ng/ml

---

**8 MRI** ※2次調査症例は「診断時」は必要ありません

施行の有無	<input type="text"/>	最終	<input type="text"/>	検査日	<input type="text"/>
部位	<input type="text"/>				
撮像部位の臨床症状有無	<input type="text"/>				

●施行ありの場合、以下の所見を選択・記載

STIR/T2WIで筋浮腫	<input type="text"/>	<input type="text"/>
T1WIで筋萎縮/脂肪化	<input type="text"/>	<input type="text"/>
上記以外の所見	<input type="text"/>	<input type="text"/>
その詳細	<input type="text"/>	<input type="text"/>

---

**9 18歳時・転医時治療**

●18歳時およびそれ以降に治療中である場合、記載

18歳時	
JDMに対する薬物治療	<input type="text"/>
それ以外の薬物治療	<input type="text"/>
理学療法	<input type="text"/>
その他治療	<input type="text"/>

●治療ありの場合、18～19歳の治療

全身投与	経口PSL	<input type="text"/>	最大用量	<input type="text"/>	mg/day
	他の経口薬	<input type="text"/>		<input type="text"/>	mg/day
	静注PSL	<input type="text"/>		<input type="text"/>	mg/day
	他の静注薬	<input type="text"/>		<input type="text"/>	mg/day
	mPSLパルス	<input type="text"/>			
免疫調節薬/免疫抑制薬	MTX	<input type="text"/>		<input type="text"/>	mg/week
	CyA	<input type="text"/>		<input type="text"/>	mg/day
	Tac	<input type="text"/>		<input type="text"/>	mg/day
	AZA	<input type="text"/>		<input type="text"/>	mg/day
	MMF	<input type="text"/>		<input type="text"/>	mg/day
	IVCY	<input type="text"/>			
	MZR	<input type="text"/>		<input type="text"/>	mg/day
	HCQ	<input type="text"/>		<input type="text"/>	mg/day
	他の免疫調節薬・免疫抑制薬	<input type="text"/>			
	その詳細	<input type="text"/>			
IVIG	<input type="text"/>				
バイオ製剤	<input type="text"/>				
	その詳細	<input type="text"/>			
外用薬	ステロイド	<input type="text"/>			
	Tac	<input type="text"/>			
	その他	<input type="text"/>			
	その詳細	<input type="text"/>			
理学療法	詳細	<input type="text"/>			
日光に対する対応	<input type="text"/>				
骨粗鬆症予防薬	<input type="text"/>				
その他治療	詳細	<input type="text"/>			

---

**10 教育**

18～19歳 就学状況	<input type="text"/>	学校区分	<input type="text"/>
最終観察時 就学状況	<input type="text"/>	学校区分	<input type="text"/>
<b>11 就職への影響</b>		* 最終観察時について記入してください	
主たる就労	<input type="text"/>	ありの場合	<input type="text"/>
JDMによる就職への負の影響	<input type="text"/>		
<b>18 結婚、妊孕</b>		* 最終観察時について記入してください	
I 結婚の有無	<input type="text"/>		
II 子の有無	<input type="text"/>		
<b>12 成人診療科へ移行にあたり問題となった事</b>			
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>13 成人科へ移行していない場合の理由 (2つまで選択可)</b>			
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	その他の場合下欄に記載して下さい		
	<input type="text"/>		
<b>14 上記以外にコメント・要望</b>			
	<input type="text"/>		

御協力ありがとうございました

3. 若年性皮膚筋炎(juvenile dermatomyositis: JDM)・若年性特発性炎症性筋疾患(juvenile idiopathic inflammatory myopathy: JIIM)

・JDM・JIIM 診療のエッセンス 目次

CQ I. 移行期 JDM・JIIM 患者の QOL・心理的支援

CQ I-1 QOL 評価にはどのようなものがあるか？

CQ I-2 心理的評価はどのように行うべきか？

CQ I-3 心理的介入はどのように行うべきか？

CQ II. 移行期 JDM・JIIM 患者を診る上で知っておくべき、若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症についての知識

CQ II-1 患者を診る上で知っておくべき、皮膚症状や所見は何か？

CQ II-2 患者を診る上で知っておくべき、筋症状や所見は何か？

CQ II-3 患者を診る上で知っておくべき、肺症状や所見は何か？

CQ II-4 患者を診る上で知っておくべき、体調不良時の対応は何か？

CQ II-5 患者を診る上で知っておくべき、診断に関わる検査についての知識は？

CQ II-6 患者を診る上で知っておくべき、定期検査についての知識は？

CQ II-7 患者を診る上で知っておくべき、治療についての知識は？

CQ II-8 患者を診る上で知っておくべき、合併症は何か？

CQ II-9 患者を診る上で知っておくべき、合併する自己免疫疾患は何か？

CQ III. 移行期 JDM・JIIM 患者を診る上で知っておくべき、医療費助成制度の知識は何か？

CQ IV. 移行期 JDM・JIIM 患者に必要なセルフケアは何か？

### 3. 若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis: JDM) ・若年性特発性炎症性筋疾患 (juvenile idiopathic inflammatory myopathy: JIIM)

・小児期 SLE 診療のエッセンス

#### 1) JDM ・ JIIM の特徴

JDM は 18 歳未満で発症する炎症性筋疾患であり、Olson と Wortmann による特発性炎症性ミオパチーの一病型に位置づけられる。成人同様、小児でも壊死性筋炎や他の膠原病に伴う筋炎を含め若年性特発性炎症性筋疾患 (JIIM) として言及することも多いが、若年性多発筋炎は僅かで、封入体筋炎は小児期には認めない。JDM の有病率は小児人口 10 万人当たり 1.7 人<sup>1)</sup>、本邦には約 400 人の患者がいると想定されている。ただし、20 年前と比して罹患率に変化が無いことが疫学調査から明らかとなっている。女兒に多く、発症年齢のピークは幼児期にあり、1/4 の症例が乳児期含め 4 歳未満に発症する。

臨床症状は多発筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM) と同じく、近位筋優位の筋力低下と筋原性酵素の上昇、ゴットロン皮疹・徴候やヘリオトロープ疹などの皮膚所見が特徴的である。筋力低下は日常生活における身体能力の低下、例えば歩行の嫌がり、階段や遊具の昇降の不可、退行、躓きやすさ等で気付かれる。JDM でも一部は無筋症性皮膚筋炎および低筋症性皮膚筋炎を示す。間質性肺炎や lipodystrophy、皮膚潰瘍など生命および臓器予後を左右する病変を合併することも稀ではない。ただし、メカニクスハンド等の抗 ARS 抗体症候群を示す例は極めて少ない。また、悪性腫瘍を合併する筋炎は皆無であり、鞭打ち様紅斑もほとんど認めない。一方、異所性石灰化は多く、JDM の 2~4 割の症例に認める<sup>2)</sup>。

病態の中心は自己免疫反応であり、免疫担当細胞と血管内皮細胞や筋細胞など実質細胞のクロストークが全身の炎症ないし非炎症性の血管障害を引き起こすと考えられている。筋病理は PM/DM と概ね同様で、筋束周辺部の筋線維萎縮と membrane attack complex 沈着を伴う内鞘毛細血管異常が特徴的であり、Interferonopathy を反映して MxA などの I 型 interferon 誘導分子の発現をみる。炎症および阻血に伴う筋線維の大小不同、壊死や再生像とともに、CD4 陽性細胞、B 細胞、マクロファージ、形質細胞様樹状細胞の浸潤を見る。JDM では微小梗塞像を認めることがある<sup>3)</sup>。

筋炎特異的自己抗体は 60-70% の症例で認められ、検出される抗体の種類によって臨床像が異なる (表 1)<sup>4)</sup>。抗 TIF1- $\gamma$  抗体陽性者に皮膚病変が強い特徴があり、抗 MDA5 抗体陽性者は高率に急速進行性間質性肺炎を伴うと共に皮膚潰瘍や関節症状を示すことが多い等、概ね PM/DM と同様である。抗 NXP2 (MJ) 抗体陽性者は筋萎縮や石灰化を来しやすい、抗 Mi-2 抗体陽性者は蝶型紅斑やゴットロン徴候等の典型的な皮膚症状と中等度の筋力低下を示し薬剤による治療反応性が比較的良い、一方、JDM 全体で見ると、抗 MDA5 抗体陽性者、抗 NXP2 (MJ) 抗体陽性者、抗 TIF1- $\gamma$  抗体陽性者が 3 割ずつを占め、他のタイプは 1 割に満たない。抗 Mi-2 抗体陽性患者は少なく、抗 ARS 抗体陽性患者は極めて稀である。抗 SRP 抗体陽性者抗 HMGR 抗体陽性者も極めて稀であるが、正確な頻度は不明である。

抗TIF1- $\gamma$ 抗体 (抗p155/140抗体)	日光過敏皮膚紅斑、ゴットロン徴候・丘疹、蝶形紅斑、V徴候、ショール徴候、 伸側の線状紅斑、皮膚潰瘍・浮腫、リボシストロフィー、慢性経過
抗NXP2抗体 (抗MJ抗体)	筋拘縮・萎縮、石灰化、ゴットロン徴候、蝶形紅斑
抗MDA5抗体 (抗CADM-140抗体)	軽度の筋炎、関節炎、皮膚・口腔潰瘍
抗ARS抗体	間質性肺炎、関節炎、発熱、レイノー症状、メカニクスハンド
抗Mi-2抗体	ゴットロン徴候・丘疹、ヘリオトロープ疹、蝶形紅斑、筋力低下中等度、低死亡率
抗SRP抗体	重度の筋力低下、皮膚潰瘍、治療抵抗性
抗HMGR抗体	重度の筋力低下、嚥下障害
抗SAE抗体	頻度は希

表1. 欧米のJDMにおける、筋炎特異的自己抗体と臨床的特徴の関係

## 2) JDM・JIIMの診断

JDMの診断にはPM/DMを対象としたBohan & Peterの分類基準あるいは厚生省／厚生労働省基準が流用されてきた。今世紀に入り、欧州リウマチ連盟および米国リウマチ学会が共同で初めてJDMを含めたDM/PMの検討を行い、2017年にJDMにも高い感度・特異度を有する分類基準を発表した(表2)<sup>5)</sup>。この基準では、筋力低下、皮膚症状、嚥下障害、血液検査所見および筋病理所見をスコア化する。その総計に基づき、possible、probable、definiteに振り分けた上で、definite群およびprobable群に該当する例を概ねJDM/JIIMと診断する。また、小児では親権者の同意や全身麻酔等の点から筋生検の施行が難しいが、筋生検データが無い場合の判定基準も定められており、従来の基準に比して利点が多い。ただし、乳幼児ではMMT等による筋力低下の評価が難しい点、JDMでは陽性例が極めて少ない抗Jo-1抗体陽性が判定項目に入り項目別では最も高い3.9ポイントが与えられている点がJDMでの分類基準の使用における問題であり、今後の基準の改訂が必要である。PM/DMとの診断における大きな相違は、鑑別すべき疾患にある。また、MRIおよび超音波を用いた画像診断もPM/DM同様、補助的に広く行われている<sup>7)</sup>。

評価項目	筋生検	
	なし	あり
<b>疾患関連症状の初発時年齢</b>		
18歳以上40歳未満	1.3	1.5
40歳以上	2.1	2.2
<b>筋力低下</b>		
通常は進行性の上肢近位筋の他覚的対称性筋力低下	0.7	0.7
通常は進行性の下肢近位筋の他覚的対称性筋力低下	0.8	0.5
頸部屈筋群筋力が伸筋群よりも低下	1.9	1.6
下肢近位筋群筋力が遠位筋群よりも低下	0.9	1.2
<b>皮膚症状</b>		
ヘリオトロープ疹	3.1	3.2
ゴットロン丘疹	2.1	2.7
ゴットロン徴候	3.3	3.7
<b>他の臨床症状</b>		
嚥下障害ないし食道運動障害	0.7	0.6
<b>検査所見</b>		
抗Jo-1抗体（抗ヒスチジルtRNA合成酵素抗体）陽性	3.9	3.8
血清CK, LDH, AST, ALTのうち少なくとも一つの上昇	1.3	1.4
<b>筋生検</b>		
筋内膜における筋線維侵入を伴わない筋線維周囲の単核球浸潤。		1.7
筋鞘または血管周囲への単核球の浸潤		1.2
筋束周囲の筋線維の萎縮		1.9
縁取り空胞		3.1

表2. 2017 EULAR/ACR 分類基準 (文献<sup>15</sup>を和訳、一部改変)  
IIMでは、筋生検無しで7.5以上、筋生検ありで8.7以上は確度90%以上で"definite"と定義する。筋生検無しで5.5以上、筋生検ありで6.7以上は確度55%以上で"probable"と定義する。筋生検無しで5.3以上5.5未満、筋生検ありで6.5以上6.5未満は確度50%以上55%未満で"possible"と定義する。

### 3) JDM・JIIM の治療と予後

JDM の治療に関してランダム化比較試験 (RCT) より得られた結果は極めて少なく、多くは経験的な知見あるいはPM/DM の治療を流用したものである。PM/DM 同様、副腎皮質ステロイドのみならず、メトトレキサート (MTX)、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤が用いられる。重症例や難治例ではステロイドパルス、エンドキサンパルス、ガンマグロブリン療法が考慮される。間質性肺炎合併例では早期からの多剤併用による強力な免疫抑制療法が行われる。ただし、疾患重症度や予後因子に応じた治療戦略に関するエビデンスは乏しく、治療推奨がエキスパートオピ



ニオンとして示されている（図2）<sup>8)9)</sup>。PM/DMとの違いとしては、メチルプレドニゾロンパルス療法を初発時、再発時ともに多用すること、MTXは体表面あたりの投与量が成人より多く、海外では15-20 mg/m<sup>2</sup>を用いることが挙げられる<sup>10)</sup>。生物学的製剤については、リツキシマブに関して有用性がRCTで示され、PM/DMより治療反応性が良く予後も良好であることが報告されている<sup>11)12)</sup>が、現在、本邦では、抗MDA5抗体陽性間質性肺炎合併の難治例のごく一部の症例で使われているのみである。また低分子化合物については、JAK阻害剤の臨床試験が欧米で計画中である。

生命予後は、間質性肺炎合併の一部の症例を除き、極めて良好である。機能予後についても、60-80%が機能障害を残さず寛解、多くの例が最終的に薬物治療を終了できるとされる。重篤な機能障害は6.5%に認められ、それには石灰化が関与すると言われている<sup>2)</sup>。

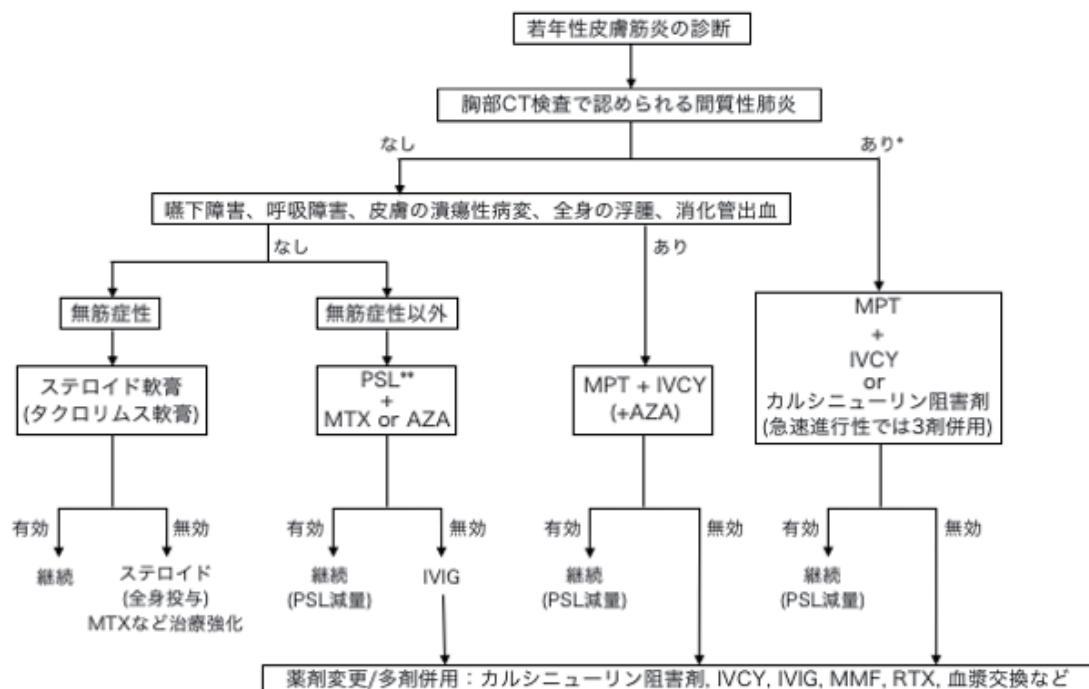


図 若年性皮膚筋炎の治療アルゴリズム（文献を改変）

\* 若年性皮膚筋炎による間質性肺炎を認めた場合、サイトメガロウイルス等による感染症の合併あるいはそれが疑われたとしても、感染症に対する治療および予防を並行して行いながら免疫抑制療法を進める。

\*\* 疾患活動性や臓器障害の程度等に応じ、MPTにより治療を開始してもよい。

PSL:プレドニゾロン, MTX:メソトレキセート, AZA:アザチオプリン, MMF:ミコフェノール酸モフェチル, RTX:リツキシマブ, MPT:メチルプレドニゾロンパルス療法, IVCY:シクロホスファミド静注療法, IVIG:大量免疫グロブリン静注療法

#### 4) JDM・JIIMの生活管理

近年の適切な診断と治療により、他の小児膠原病同様、生命及び機能的な予後の改善を認める。ただし、良好な結果を得るためには、患者および保護者の疾患に関する的確な理解とともに、定期的な診察や検査、そして指示された服薬の遵守が何よりも重要であり、それらを含めた日常生活の管理が重要である。個々の治療薬に関する最新の安全性情報を提供するとともに、自己判断による休薬や減薬は予後を悪化させる最大の原因であることを、患者

教育の柱とする。治療に納得できない場合や不安がある場合には、逐一、主治医と相談するように、日々から患児及び保護者とのコミュニケーションを大切にする。そのためには、治療面のみならず、患児及び保護者の訴えに真摯に耳を傾けなければならない。

JDM・JIIMでは、SLE同様、紫外線の暴露が症状の悪化や再燃の誘因となるため、服装（帽子、露出の少ないシャツやズボン）における留意、日傘、日焼け止めなどの使用等、紫外線対策の指導が重要である。これは紫外線量の多い夏にかかわらず、雪遊びによる悪化等、冬にも留意すべき点であり、常に意識させることが必要である。運動および食事に関して、厳密な制限はないが、強い免疫抑制療法中や、筋や肺等の臓器障害を少なからず認める場合は、個々の患児において、その制限範囲を協議の上で決める。不活化ワクチンの接種は免疫抑制薬使用下でも禁忌とはならないため、「小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 2014」などを参考に指導する。日頃から外出後の手洗いやうがいを行って、とくにインフルエンザ流行期などにはマスクの着用や人混みをさけるなどの対策を勧める。

CQ I. 移行期 JDM・若年性特発性炎症性筋疾患（juvenile idiopathic inflammatory myopathy: JIIM）患者の QOL・心理的支援

CQ I-1. QOL 評価にはどのようなものがあるか？

・近年、治療の進歩により JDM・JIIM 患者の 65～80%は機能障害などを残さずに寛解するといわれている。一方で、寛解しない症例では、筋萎縮とそれに伴う関節拘縮、慢性的な炎症の持続に伴う皮下石灰化が出現し、機能障害を呈することがある。機能障害を呈さない場合でも、長期間の治療を要することで学業や就労になど社会生活に影響を及ぼす可能性があり、移行期 JDM・JIIM 患者の QOL を把握することは、診療を行う上で重要である。

JDM・JIIM 患者向けの独自の QOL 評価法はなく、健康関連 QOL（Health-related quality of life: HRQOL）や Global quality of life（GQOL）などにより評価されることが多い<sup>13-15)</sup>。

HRQOL を評価する代表的な指標として、SF-36<sup>®</sup>（MOS 36-Item Short-Form Health Survey）がある。SF-36<sup>®</sup>は、健常人を含めたすべての人に共通する健康関連 QOL を評価するもので、特定の疾患に関する尺度ではない。8つの健康概念を測定するための複数の質問項目からなり、(1)身体機能、(2)日常役割機能（身体）、(3)体の痛み、(4)全体的健康感、(5)活力、(6)社会生活機能、(7)日常役割機能（精神）、(8)心の健康を評価することができる。また、これらの項目から Physical component summary（PCS）、Mental component summary（MCS）のスコアをそれぞれ算出することができる。

移行期にある JDM・JIIM 患者の QOL についての報告はほとんどないが、若年期発症皮膚筋炎患者の成人期における QOL 評価を行った報告がある。GQOL と HRQOL を 39 名の患者群と対照群の 2 群で比較し、患者群は対照群と比較して、HRQOL の general health が低かったが、それ以外の項目は同等であったとしている。

### CQ I-2. 心理的評価はどのように行うべきか？

・JDM・JIIM患者などの慢性疾患の移行期患者は、他の思春期や青年期の同年代の若者と同様に、就学、就労、生活に関わる問題、経済問題など、多くの問題を抱えていることがある。さらに、慢性疾患の存在により、自己肯定感の低下や意欲の低下が生じやすいとされる。日常診療の中では身体面の問題に着目しがちであり、心理面の問題のすべてを把握することは困難であるが、ときには主治医から本人、もしくは保護者に日常生活で心理面の問題を抱えていないか尋ねてみることは重要である。

心理的評価の方法としては、患者本人および保護者の同意のもと、必要に応じて心療内科医師や臨床心理士に相談する。その上で、認知機能、情緒機能、知的能力、対人スキル、パーソナリティの特性等を客観的に測定、把握を行うことを検討する。具体的な心理的評価の方法には、WISC-IV（17歳未満）、WAIS-III、ロールシャッハテストがあり、その結果をふまえ、適切な心理的介入を行っていく必要がある。

### CQ I-3. 心理的介入はどのように行うべきか？

・移行期は、患者と医師の関係を、これまでの「患者-両親・養育者-医師」関係だったものを、成人科での「患者-医師」関係に変化させなければならない重要な時期である。小児慢性疾患の患者は、成長期に両親の深い愛情と庇護のもとで過ごす傾向にあり、同年代に比べて未熟で依存的な傾向にあるとされる。このため、自分自身の疾患に対する治療であるにも関わらず受け身的な態度になってしまうことが多い。また、行動制限などが多くなる傾向にあり、自己肯定感の低下や意欲の低下が起こりやすい。意欲低下が治療拒否に繋がってしまうと、疾患コントロールの悪化にも繋がりがかねない。

移行期に起こりうるこのような心理的問題に対応することは容易ではない。しかし、問題が生じる前からあらかじめ介入を行うことで、これらの問題が軽減される可能性はある。まず、移行期になる前から、患者本人に疾患に対する教育を行い、正確な知識を与える。そうすることで、治療を受けている疾患が自分自身のものであることを認識させ、自身の身体への理解を進めることで、無用な不安や劣等感の出現を食い止めるようにする。また、自己肯定感の低下を防ぐために、必要以上の行動制限は避けるようにする。

このような対応を行っても意欲低下が出現する場合があります、そのような場合の対応は困難である。即効性のある対応法はなく、時間をかけて対応していく必要がある。患者自身の訴えを否定せずに傾聴し、しっかりと理解してあげるようにする。その上で、自分の身体を大事にして、将来への希望を持つように説得する。

また、小児科・内科の医師のみならず、看護師や心療内科医師、臨床心理士などにも共に介入してもらい、就学、就労、生活、経済問題等に対する相談、支援体制を整えておくことで、心理的問題の軽減につながる可能性がある<sup>16),17)</sup>。

## CQ II. 移行期 JDM・JIIM 患者を診る上で知っておくべき、JDM・JIIM についての知識

### CQ II-1. 患者を診る上で知っておくべき、皮膚症状や所見は何か？

・JDM・JIIM に特徴的な皮膚症状としてヘリオトロープ疹、ゴットロン丘疹・徴候、逆ゴットロン徴候、爪囲紅斑、爪上皮の延長と点状出血、前額部の紅斑、蝶形紅斑、異所性石灰化、穿掘性潰瘍などがあり<sup>18)</sup>、PM/DM と同様であるが、ARS 症候群は極めて稀であるため、メカニクスハンドを診ることはほとんどない。また腫瘍合併例に多い鞭打ち様紅斑も認めない<sup>18)</sup>。一方、異所性石灰化は小児に多く 2~4 割の症例に認め、難治性を意味する<sup>19)</sup>。爪床部の毛細血管異常は、皮膚症状の活動性のみならず、筋障害も含めた疾患活動性評価に有用である。文献報告はないが、思春期における皮膚の美容的な問題は、女性患者における大きな悩みであることを小児リウマチ医は体験している。脱毛等におけるレーザー照射の安全性については手引きとして示せるエビデンスは無く、今後の課題である。

### CQ II-2. 患者を診る上で知っておくべき、筋症状や所見は何か？

・JDM・JIIM の筋症状は、肢帯筋・体幹筋のみならず咽喉頭部の筋群など広範囲に筋力低下とそれによる機能障害の形であらわれる<sup>20)</sup>。筋力低下は対称性であり、臥床からの起立や座位保持が難しくなることに加え、肩甲部の上肢帯、前および後頸屈筋が侵されると、服の脱ぎ着や洗顔、髪を櫛でとくこと、頭を上げることも困難となることなど PM/DM と同様の症状で発症することもあるが、幼児では身体能力の低下、例えば歩行の嫌がり、階段や遊具の昇降の不可、躓きやすさ等を示し、退行として神経疾患が疑われることも多い。また、運動時の筋痛や筋の把握痛を主訴とすることも多い。乳幼児ではそれを言語化することができず、不機嫌としてしか捉えられないことも多い。嚥下困難や誤嚥、発声障害などを認める例もある。障害の進行は緩徐で、潜行性で気づかれず進むことがある。

### CQ II-3. 患者を診る上で知っておくべき、肺症状や所見は何か？

・JDM・JIIM の肺症状は、生命予後を左右する間質性肺炎<sup>21)</sup>と、筋炎による呼吸筋の障害や免疫抑制薬による呼吸器感染症が挙げられる。海外での JDM・JIIM の登録調査では、約 15 年間の観察期間で、8-14%に間質性肺炎を認めているが、死亡例は報告されていない<sup>22)23)</sup>。一方、2009 年の本邦の全国調査では、5 年間に確認された 8 例の JDM・JIIM の死亡例のうち 7 例の死因が急速進行性間質性肺炎であった<sup>24)</sup>。本邦の JDM・JIIM では、欧米より間質性肺炎が重症化する可能性が考えられ、間質性肺炎の合併に注意を払う必要がある。間質性肺炎発症早期には、咳嗽や呼吸困難などの臨床的症状を認めることは稀であるため、常に肺炎についてモニタリングが必要である。

CQ II-4. 患者を診る上で知っておくべき、体調不良時の対応は何か？

・JDM・JIIMによる皮膚・筋・肺・循環症状以外に、免疫抑制療法に伴う易感染性や副作用に留意する必要がある。感染症は、健常者に比べ重症化する恐れがあるため、患者が自己判断せず早期受診するよう指導する。受診時には、担当医に自身がJDM・JIIMであること、治療薬について、説明する必要がある。体調不良時に患者判断で治療薬を中断してはならない。

CQ II-5. 患者を診る上で知っておくべき、診断に関わる検査についての知識は？

・JDM・JIIMでは、血液検査（筋原性酵素上昇や自己抗体、非特異的炎症反応）、MRI および超音波検査（筋炎の有無）、筋生検などをもとに診断を行う。筋原性酵素はJDM・JIIMの病勢が高くても正常範囲内にとどまることが稀ではない<sup>25)</sup>。検出される筋炎特異的自己抗体の種類によって臨床像が異なる点はPM/DMと同様である<sup>26)27)</sup>。抗TIF1- $\gamma$ 抗体陽性者はゴットロン徴候・丘疹、ショール徴候等、皮膚病変が強い特徴があり、抗NXP2 (MJ) 抗体陽性者は筋萎縮や石灰化を来しやすい、抗Mi-2抗体陽性者は蝶型紅斑やゴットロン徴候等の典型的な皮膚症状と中等度の筋力低下を示し薬剤による治療反応性が比較的良い、抗MDA5抗体陽性者は高率に急速進行性間質性肺炎を伴うと共に皮膚潰瘍や関節症状を示すことが多い。一方、自己抗体の陽性頻度はPM/DMと大きく異なる。JDMでは抗MDA5抗体陽性者が3割を占め、抗NXP2 (MJ) 抗体陽性者と抗TIF1- $\gamma$ 抗体陽性者もほぼ同数存在する。抗Mi-2抗体陽性患者は少ない。抗Jo-1抗体を含めた抗ARS抗体陽性患者は極めて稀である。そのため、JDMに合併する間質性肺炎のほぼ全てが抗MDA5抗体陽性例である。重度の筋力低下を示す抗SRP抗体陽性者も存在するが、筋ジストロフィーやミオパチーと誤診されている例もあり、正確な頻度は不明である。抗HMGR抗体陽性者も極めて稀であるが存在する。PM/DMでは抗TIF1- $\gamma$ 抗体陽性者および抗NXP2 (MJ) 抗体陽性者に悪性腫瘍の合併が多いが、JDMには認めない。

CQ II-6. 患者を診る上で知っておくべき、定期検査についての知識は？

・免疫抑制療法によって寛解が得られた後は、免疫抑制薬を漸減する。しかし免疫抑制薬の漸減に伴い、再燃のリスクは増えるため、定期的に病勢を把握する必要がある。また、心筋炎や間質性肺炎など合併症の有無や薬剤による副作用（主に肝機能障害、腎機能障害、眼障害、骨粗しょう症、高血圧）も定期的に確認する必要がある。具体的は、血液検査（筋原性酵素、CBC、肝機能、腎機能、非特異的炎症反応、感染症、KL-6、BNP）や診察・検査（皮膚の有無や筋力低下の有無、眼科受診、骨密度測定）を定期的に行う。その他、必要に応じて心エコーやレントゲン・CT・MRIを追加することがある<sup>25)</sup>。

CQ II-7. 患者を診る上で知っておくべき、治療についての知識は？

・治療の中心は副腎皮質ステロイドである。間質性肺炎合併例および劇症例・重症例に対しては、より強力な治療（ステロイドパルス、シクロスポリン、静注CY、アザチオプリン、免

疫グロブリン療法など)を行う。メトトレキサートの併用で、副腎皮質ステロイドの減量効果が期待される。メトトレキサートは、通常朝食前に1週間に1回内服する。治療が順調に進んでも拙速をさけて維持期の副腎皮質ステロイドを2年程度投与した後、可能であれば1～2年かけて漸減中止する。副腎皮質ステロイド減量中に皮膚所見のみ悪化することがあり、ステロイド軟膏やタクロリムス軟膏で対応することもある<sup>28)</sup>。

CQ II-8 患者を診る上で知っておくべき、合併症は何か？

・頻度の多い合併症として、リポジストロフィー（脂肪異栄養症）・関節炎、頻度の少ない合併症として血球系（血小板減少症・血球貪食症候群）・全身浮腫・循環器（心筋障害・不整脈）・腎病変（慢性腎炎、膜性腎症、ネフローゼ症候群）の報告がある。リポジストロフィーはJDMの8-40%に認められるが、若年性多発筋炎には認めない。抗TIF1- $\gamma$ 抗体との関連が疑われている。関節炎は抗MDA5抗体陽性者に初発症状として認めることも少なくなく、無あるいは低筋症性皮膚筋炎を示すことが多いため、JIAと初期診断されることが多く、注意が必要である。心筋障害はJDMでは稀であるが、無症候性の場合もあり、長期罹患例では留意する<sup>29)</sup>。

CQ II-9. 患者を診る上で知っておくべき、合併する自己免疫疾患は何か？

・6-11%のJDM・JIIM患者で他の自己免疫疾患を合併し、青年期前に他の自己免疫疾患を発症することが多い。SLE、JIA、全身性強皮症、限局性強皮症の頻度が高い。レイノー現象や間質性肺炎、関節炎、蝶形紅斑がしばしばみられる。また、甲状腺低下症、自己免疫性肝炎、一型糖尿病、セリアック病の合併が報告されている<sup>27)</sup>。

CQ III. 移行期JDM・JIIM患者を診る上で知っておくべき、医療費助成制度の知識は何か？

・総論CQII-1の内容を参照のこと。JDM・JIIMは小児慢性特定疾病の対象<sup>30)</sup>であるとともに、全年齢においてDMやPMとして指定難病の対象<sup>31)</sup>となる。

CQ IV. 移行期JDM・JIIM患者に必要なセルフケアは何か？

・UVAとUVBの両方の紫外線に対してSPF(sun protection factor)30以上の日焼け止めが必要である。紫外線暴露は筋炎関連自己抗体の産生にかかわるため、常に日焼け対策をすることが望ましい。また免疫抑制剤投与中は、易感染性であるためマスク着用、うがいや手洗いの励行、不活化ワクチン接種を行うことが望ましい<sup>32)</sup>。

<参考資料>

1) Kobayashi S, et al. Characteristics of juvenile dermatomyositis in Japan. Acta Paediatr Jpn. 1997; 39: 257-62.

2) Ravelli A, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile

dermatomyositis: a multinational, multicenter-study of 490 patients. *Arthritis Care Res.* 2010; 62: 63-72.

3) 西野一三. 筋病理: 若年性皮膚筋炎診療の手引き (2018年版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 若年性皮膚筋炎分担班編集) 羊土社, 2018: 48-50.

4) Rider LG, et al. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med.* 2016; 280: 24-38.

5) Lundberg IE, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1955-64.

6) 岩田直美. 鑑別すべき疾患: 若年性皮膚筋炎診療の手引き (2018年版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 若年性皮膚筋炎分担班編集. 羊土社, 2018: 62-5.

7) Brown VE, et al. An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45: 990-3.

8) 小林一郎. 治療: 若年性皮膚筋炎診療の手引き (2018年版). (厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 若年性皮膚筋炎分担班編集) 羊土社, 2018: 66-95.

9) Enders FB, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 329-340.

10) Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet.* 2016; 387: 671-678.

11) Oddis CV, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 314-324.

12) Aggarwal R, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 740-749.

13) Tollisen A, et al. Quality of life in adults with juvenile-onset dermatomyositis: a case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64: 1020-7.

14) Poulsen K.B, et al. Quality of life correlates with muscle strength in patients with dermato- or polymyositis. *Clin Rheumatol.* 2017; 36: 2289-95.

15) Regardt M, et al. Patients with polymyositis or dermatomyositis have reduced grip force and health-related quality of life in comparison with reference values: an observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50: 578-85.

- 16) 村田卓士, 他. 開業専門医として, リウマチ性疾患のトランジションをどうサポートするか?. 外来小児科. 2015; 18: 330-334.
- 17) 小柳憲司. 慢性疾患が子どもの心に及ぼす影響とその対応. 小児科臨床. 2012; 65: 547-552.
- 18) 新井達. 皮膚症状: 若年性皮膚筋炎診療の手引き (2018年版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 若年性皮膚筋炎分担班編集. 羊土社, 2018: 22-27.
- 19) Ravelli A, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter-study of 490 patients. Arthritis Care Res. 2010; 62: 63-72.
- 20) 秋岡親司. 筋障害とその評価法: 若年性皮膚筋炎診療の手引き (2018年版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 若年性皮膚筋炎分担班編集. 羊土社, 2018: 28-32.
- 21) 小林法元. 間質性肺炎: 若年性皮膚筋炎診療の手引き (2018年版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 若年性皮膚筋炎分担班編集. 羊土社, 2018: 100-104.
- 22) Mathiesen P, et al. Long-term outcome in patients with juvenile dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study. Scand J Rheumatol. 2012; 41: 50-8.
- 23) Sanner H, et al., Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 86-91.
- 24) 森雅亮, 他. 若年性皮膚筋炎における間質性肺炎剖検所見からの知見と今後の対応. 小児科. 2014; 55: 1077-84.
- 25) 小林法元. 臨床検査: 若年性皮膚筋炎診療の手引き (2018年版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 若年性皮膚筋炎分担班編集. 羊土社, 2018: 34-37.
- 26) 小林法元. 筋炎特異的自己抗体: 若年性皮膚筋炎診療の手引き (2018年版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 若年性皮膚筋炎分担班編集. 羊土社, 2018: 38-42.
- 27) Rider LG, et al. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. J Intern Med. 2016; 280: 24-38.
- 28) 小林一郎. 治療総論: 若年性皮膚筋炎診療の手引き (2018年版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 若年性皮膚筋炎分担班編集. 羊土社, 2018: 66-69.
- 29) 岩田直美. 特殊な病態と治療: 若年性皮膚筋炎診療の手引き (2018年版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 若年性皮膚筋炎分担班編集. 羊土社, 2018: 100-14.
- 30) 小児慢性特定疾病情報センター: <https://www.shouman.jp>
- 31) 難病情報センター: <http://www.nanbyou.or.jp>
- 32) 岩田直美. 日常生活の留意点: 若年性皮膚筋炎診療の手引き (2018年版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 若年性皮膚筋炎分担班編集. 羊土社, 2018, 116-9.



移行患者医療情報＜若年性特発性炎症性筋疾患 (juvenile idiopathic inflammatory myositis; JIIM) ＞	
作成日：(西暦) 年 月 日	
患者基本情報	
氏名：	性別； <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 <input type="checkbox"/> その他
生年月日： (西暦) 年 月 日	
職業； <input type="checkbox"/> 学生 <input type="checkbox"/> 会社員 <input type="checkbox"/> 自営業 <input type="checkbox"/> その他 ( ) <input type="checkbox"/> 無職	
保護者名： (続柄； <input type="checkbox"/> 父 <input type="checkbox"/> 母 <input type="checkbox"/> その他： )	
父； <input type="checkbox"/> 同居 <input type="checkbox"/> 別居 <input type="checkbox"/> 不在	母； <input type="checkbox"/> 同居 <input type="checkbox"/> 別居 <input type="checkbox"/> 不在
住所：	
電話番号 (携帯)：	
電話番号 (自宅)：	
電話番号 (保護者)：	
E-mail (本人)：	
小児慢性特定疾病受給者証； <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
指定難病受給者証； <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
「あり」の場合は初回申請時の臨床調査個人票の写しを添付すること。 「なし」の場合は下の＜JIIMに関する事項＞に記入のこと。	
生活状況	
移動の程度	<input type="checkbox"/> 歩き回るのに問題はない <input type="checkbox"/> いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 寝たきりである
身の回りの管理	<input type="checkbox"/> 洗面や着替えに問題はない <input type="checkbox"/> いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 自分でできない
普段の活動	<input type="checkbox"/> 問題はない <input type="checkbox"/> いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 行うことができない
痛み/不快感	<input type="checkbox"/> ない <input type="checkbox"/> 中等度ある <input type="checkbox"/> ひどい
不安/ふさぎ込み	<input type="checkbox"/> 問題はない <input type="checkbox"/> 中等度ある <input type="checkbox"/> ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる
付加情報 (趣味/興味、パートナーの有無、その他の情報)：	

JIIM の経過		
発症年月：(西暦)            年        月		
診断年月：(西暦)            年        月		
病型	間質性肺炎・皮膚石灰化	その他合併症・併発症 <input type="checkbox"/> なし
<input type="checkbox"/> 皮膚筋炎 <input type="checkbox"/> 典型的皮膚筋炎 <input type="checkbox"/> 筋無症候性皮膚筋炎 <input type="checkbox"/> 多発筋炎 <input type="checkbox"/> 他のリウマチ性疾患に合併した筋炎 <input type="checkbox"/> 壊死性筋症  抗体 <input type="checkbox"/> 抗 TIF1(P155/140)抗体 <input type="checkbox"/> 抗 NXP2(MJ)抗体 <input type="checkbox"/> 抗 MDA-5 抗体 <input type="checkbox"/> 抗 Mi-2 抗体 <input type="checkbox"/> 抗 ARS 抗体 <input type="checkbox"/> 抗 SRP 抗体 <input type="checkbox"/> 抗 HMGCRCR 抗体 <input type="checkbox"/> 抗 NT51Ca 抗体	<input type="checkbox"/> 皮膚石灰化 既往なし <input type="checkbox"/> 既往あり <input type="checkbox"/> 1-5 箇所 <input type="checkbox"/> 6-11 箇所 <input type="checkbox"/> 11 箇所以上 主な部位 (                    )  <input type="checkbox"/> 間質性肺炎 既往なし <input type="checkbox"/> 既往あり <input type="checkbox"/> 急速進行性 <input type="checkbox"/> 呼吸障害あり <input type="checkbox"/> 検査異常のみ・呼吸障害なし	<input type="checkbox"/> 皮膚潰瘍 <input type="checkbox"/> 脂肪織炎 <input type="checkbox"/> マクロファージ活性化症候群 <input type="checkbox"/> 心電図異常・心筋障害 <input type="checkbox"/> 嚥下困難 <input type="checkbox"/> 消化管潰瘍 <input type="checkbox"/> 悪性腫瘍 <input type="checkbox"/> アレルギー疾患 <input type="checkbox"/> 大腿骨頭壊死 <input type="checkbox"/> 骨粗鬆症 <input type="checkbox"/> 緑内障 <input type="checkbox"/> 白内障 <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 高脂血症 <input type="checkbox"/> 高尿酸血症 <input type="checkbox"/> その他 (                    )
簡略な経過、これまでの経過において特記すべきこと等：		



皮膚筋炎に合致する皮膚病理所見 (無筋症性皮膚筋炎の場合には、皮膚病理所見を提出)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
<b>【現在の重症度分類に関する事項】</b>	
<input type="checkbox"/> 原疾患に由来する、①ないし②の筋力低下がある (①、②のうち該当するものを選択する) <input type="checkbox"/> 原疾患に由来する、CK 値もしくは ALD 値上昇がある <input type="checkbox"/> 活動性の皮疹 (皮膚筋炎に特徴的な丘疹、浮腫性あるいは角化性の紅斑、脂肪織炎※が複数部位に認められるもの) がある (※新生または増大する石灰沈着を含む) <input type="checkbox"/> 活動性の間質性肺炎を合併している (その治療中を含む) <input type="checkbox"/> いずれにも該当しない *1 の場合、以下より選択	
<input type="checkbox"/> ① 体幹・四肢近位筋群 (頸部屈筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿屈筋群) の徒手筋力テスト (MMT) 平均が 5 段階評価で 4+ (10 段階評価で 9) 以下 <input type="checkbox"/> ② 同筋群のいずれか 1 つの MMT が 4 (10 段階評価で 8) 以下	

<b>家族歴</b>	
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
<b>発症者続柄</b>	
<input type="checkbox"/> 父 ( <input type="checkbox"/> 膠原病 <input type="checkbox"/> その他 (                      ) ) <input type="checkbox"/> 母 ( <input type="checkbox"/> 膠原病 <input type="checkbox"/> その他 (                      ) ) <input type="checkbox"/> 同胞 (男性) ( <input type="checkbox"/> 膠原病 <input type="checkbox"/> その他 (                      ) ) <input type="checkbox"/> 同胞 (女性) ( <input type="checkbox"/> 膠原病 <input type="checkbox"/> その他 (                      ) ) <input type="checkbox"/> 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 祖母 (父方) <input type="checkbox"/> 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> いとこ <input type="checkbox"/> その他 (                      )	

感染症スクリーニング					
項目		日付	未施行	陽性	陰性
結核	ツベルクリン反応				
	インターフェロン $\gamma$ 遊離試験				
	胸部単純 X 線				
B 型肝炎					
C 型肝炎					
HIV					
真菌	$\beta$ -D グルカン				

<b>薬物療法 (治療経験のある薬剤)</b>		
薬剤名	使用状況	中止理由
<input type="checkbox"/> ステロイド	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間      年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 (                      )

<input type="checkbox"/> ステロイドパルス療法	総クール数 回	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 副作用 ( )
<input type="checkbox"/> メトトレキサート	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間 年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( )
<input type="checkbox"/> シクロスポリン	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間 年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) 目標血中トラフ濃度 ng/ml
<input type="checkbox"/> タクロリムス	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間 年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) 目標血中トラフ濃度 ng/ml
<input type="checkbox"/> ミコフェノール酸モフェチル	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間 年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( )
<input type="checkbox"/> アザチオプリン	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間 年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( )
<input type="checkbox"/> シクロホスファミド	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間 年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( ) 総投与量 g
<input type="checkbox"/> 免疫グロブリン	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与回数 回	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( )
<input type="checkbox"/> リツキシマブ	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与回数 回	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( )
<input type="checkbox"/> ハイドロキシクロロキン	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間 年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( )
<input type="checkbox"/> 骨粗鬆症予防薬 種類 ( )	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間 年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( )
<input type="checkbox"/> その他 ( )	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 ( )

最近の検査	
<血液検査>	
CRP: mg/dl (日付: 年 月)	赤沈値: mm/h (日付: 年 月)
CK: U/L (日付: 年 月)	ALD: U/L (日付: 年 月)
<筋 MRI 検査 (直近施行日: 年 月 日)>	
部位	<input type="checkbox"/> 上肢 <input type="checkbox"/> 体幹 <input type="checkbox"/> 臀部 <input type="checkbox"/> 下肢 <input type="checkbox"/> その他 ( )
所見	<input type="checkbox"/> 筋炎・筋浮腫 <input type="checkbox"/> 筋萎縮 <input type="checkbox"/> 脂肪織炎 <input type="checkbox"/> その他 ( )
<間質性肺炎に対する検査 (直近施行日: 年 月 日)>	
種類	<input type="checkbox"/> 単純 X 線 <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> 呼吸機能検査 <input type="checkbox"/> KL-6 <input type="checkbox"/> SP-D
間質性肺炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
<心筋障害に対する検査 (直近施行日: 年 月 日)>	
種類	<input type="checkbox"/> 心電図 <input type="checkbox"/> 心臓超音波 <input type="checkbox"/> 心筋シンチグラフィ <input type="checkbox"/> CK-MB <input type="checkbox"/> 心筋 troponinT <input type="checkbox"/> 心筋 MRI
心筋障害	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし

薬剤アレルギー	
薬剤	<input type="checkbox"/> 別紙診療情報提供書参照
	症状

その他の健康状態	
状態	<input type="checkbox"/> 別紙診療情報提供書参照
	詳細

接種済みワクチン	
<input type="checkbox"/> 四種混合 <input type="checkbox"/> 日本脳炎 <input type="checkbox"/> 肺炎球菌 <input type="checkbox"/> Hib <input type="checkbox"/> B型肝炎 <input type="checkbox"/> 麻疹・風疹 <input type="checkbox"/> 水痘 <input type="checkbox"/> 流行性耳下腺炎 <input type="checkbox"/> 子宮頸がん <input type="checkbox"/> BCG	
罹患済み疾患	
<input type="checkbox"/> 麻疹 <input type="checkbox"/> 風疹 <input type="checkbox"/> 水痘 <input type="checkbox"/> 流行性耳下腺炎 <input type="checkbox"/> その他 ( )	

手術、入院の既往		
事象名	施設名	日付

その他最近の重要な検査 <input type="checkbox"/> 別紙添付データまたは画像を参照		
検査名	所見	日付

社会性	
同居人：	
教育/職業の目標：	

生活習慣	あり	なし	聴取なし
喫煙			
飲酒			
性的活動・避妊・出産等について 患者と医療者間との話し合い			



厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患政策研究事業  
小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた  
全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化  
分担研究報告書

**全身性エリテマトーデス (SLE) の移行医療に関わる支援ガイド作成と関連する課題に関する研究**

研究分担者：五十嵐 徹 日本医科大学小児科 講師

研究協力者(五十音順)

大島 至郎 国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科 免疫疾患センター 部長  
岡本 圭祐 東京医科歯科大学大学院医歯薬総合研究科発生発達病態学分野 (小児科) 大学院生  
金子 詩子 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野 助教  
久保田 知洋 鹿児島市立大学病院小児科 医長  
武井 修治 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 小児科学教室 名誉教授  
田中絵里子 杏林大学小児科 学内講師  
原 良紀 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 助教  
山口 賢一 聖路加国際大学聖路加国際病院 Immuno-rheumatology center 医長

**研究要旨**

小児期発症全身性エリテマトーデス (SLE) に関するエビデンスを構築し、小児科から成人科への円滑な移行を目指す研究が計画された。「全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019」が刊行された。「全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019」では、小児に関しては、「小児全身性エリテマトーデス (SLE) 診療の手引き 2018 年版」を参照するように記載された。「小児 SLE 診療の手引き 2018 年版」が今後診療ガイドラインとなるためには、海外のエビデンスの収載のみでなく、本邦から出たエビデンスも積極的に集めていく必要がある。

「小児 SLE 診療の手引き 2018 年版」では、小児期発症 SLE の診断と治療について、改めて強調した。診断では、項目に低補体を加えて、12 項目からなる小児 SLE 分類の基準が示された。これを用いて診断を確定後は、初期診療の方針として、臓器障害の有無と疾患活動性が取り上げられた。臓器障害とその進行リスクを考慮して、低リスク、中等度リスク、高リスクに分類された。「小児 SLE 診療の手引き 2018 年版」は、今後英文として 2020 年版が計画されている。

また、乳幼児の SLE では単一遺伝子異常による発症を考慮して、原発性免疫不全症候群の鑑別も検討されることになる。

わが国の SLE 診療の現況の把握は今回作成された「成人診療科医のための 小児リウマチ性疾患移行支援ガイド」における小児 SLE 診療の内容を実証するような研究が必要となる。今回は小児 SLE 診療に重要な下記の 5 つの研究課題を実施中である。3 年間で班内で検討した内容を、今後参加施設を増やし、小児科医と成人科診療の連携の中で、患者にとって診療上有益な情報が蓄積され则认为した。

- 課題 1. 小児リウマチ患者に対する DXA 使用の状況
- 課題 2. 小児期発症全身性エリテマトーデスにおける遺伝要因に関する研究
- 課題 3. 初回発症時に尿異常を呈さない全身性エリテマトーデスの腎組織診断と腎予後に関する検討
- 課題 4. 小児期発症全身性エリテマトーデスに対するシクロホスファミドの長期的副作用調査
- 課題 5. SLE 分類基準の validation



## A. 研究目的

平成 29 年から令和元年度の期間で小児 SLE の臨床に関して、いくつかの進歩があった。小児全身性エリテマトーデス (SLE) 診療の手引き 2018 年版が刊行された。2019 年 10 月に全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019 が刊行された。班研究で全身性エリテマトーデスの移行医療に向けた支援ガイドブックが示された。

小児 SLE の腎炎合併率が成人に比して高いことや、Class III/Class IV 腎炎の比率は小児が成人より高いことが特徴として知られている。

班研究として、小児期発症 SLE の移行支援ガイドが作成する。

### 移行期の手引きの作成

小児期発症の移行期医療に関しクリニカルクエスト チョン CQ を設定し、「小児期発症リウマチ性疾患患者を移行期に診る際に知っておくべき知識」<SLE 編>として、成人診療科医向けの移行期の手引きを作成する。基本的には、患者に指導を要する点を中心に、QOL・心理支援、疾患の知識、自立した医療行動、進学・就職、ライフスタイル、性的健康のテーマに沿って CQ を設ける。

移行患者医療情報の作成を行った。

SLE 分担任では、遺伝、腎炎の治療、ステロイド性骨粗鬆症研究のための DXA 等、移行支援ガイドで示された内容を実証するような下記の 5 つの研究課題を作成した。いずれも臨床上重要な観点で、多施設での短期的並びに長期的な評価が求められる。

- 課題 1. 小児リウマチ患者に対する DXA 使用の状況
- 課題 2. 小児期発症全身性エリテマトーデスにおける遺伝要因に関する研究
- 課題 3. 初回発症時に尿異常を呈さない全身性エリテマトーデスの腎組織診断と腎予後に関する検討
- 課題 4. 小児期発症全身性エリテマトーデスに対するシクロホスファミドの長期的副作用調査
- 課題 5. SLE 分類基準の validation

① 課題 1. 小児リウマチ患者に対する DXA 使用の状況厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化」研究班による「小児期発症リウマチ性疾患患者を移行期に診る際に知っておくべき知識」移行期クリニカルクエスト」が作成された。

その中で、作成され CQ で、SLE 分担任、JIA 分担任、JDM 分担任から骨粗鬆症、骨密度が取り上げられた。移行期クリニカルクエストの CQ を実証するために骨密度測定の現況を調査します。Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) を用いた骨密度測定機器が、国内でどのように運用されているか調査する。

② 課題 2. 小児期発症全身性エリテマトーデスに

### おける遺伝要因に関する研究

全身性エリテマトーデス (SLE) は、単一遺伝子異常症の患者においても発症することが古くから知られていた。その中の多くは、補体欠損症をはじめとした原発性免疫異常症 (PID, IEI) に含まれる。次世代シーケンスを利用した全エクソン解析 (WES) などの手法により、PID 遺伝子の同定は飛躍的に進歩し、現在は 400 を超える遺伝子が同定されている。その中で、SLE などの自己免疫性疾患を合併する PID の原因遺伝子も数々同定されている。その中には、成人期発症の症例も含まれており、ヘテロ接合性変異の常染色体優性遺伝形式を示す疾患も知られるようになってきた。これらの遺伝要因をきちんと理解し、診断することは、妊娠・出産も含めた遺伝の問題を患者へ提供することの有用性に加え、それらの遺伝子変異に特徴的な治療戦略を構築する手助けにもなる可能性がある。

移行にあたり、小児期に遺伝的診断をつけられることの重要性もさることながら、成人期発症の症例にあっても、単一遺伝子異常による疾患が紛れている可能性を、遺伝性疾患の診療に力を入れた小児科との連携によって正しい診断に導くことは、今後の「シームレス」診療において肝要であると考えられる。今回我々は、WES を用いて、SLE を合併する PID の原因遺伝子を同定することを目的とした。

また、発症年齢が低い症例や、濃厚な家族歴がある症例については、より遺伝的要因が強いと考えられるため、SLE の発症年齢や、自己免疫疾患の家族歴についての疫学的な検討も行なった。

③ 課題 3. 初回発症時に尿異常を呈さない全身性エリテマトーデスの腎組織診断と腎予後に関する検討  
全身性エリテマトーデス (SLE) は免疫異常により多彩な臓器症状を呈する全身性の疾患である。その治療目標は臓器障害の発生と進行を阻止することであり、治療方針の決定にはそれぞれの臓器における障害の有無と重症度を正確に評価することが必要である。

腎合併症は SLE 臓器障害の予後を決定する主要病変の一つであり、小児 SLE では成人と比べ合併率や重症度が高いことが示されている。一般的に腎合併症は尿所見異常の有無を発見契機とし、最終的な重症度の判断は腎組織の病理学的検査によっておこなうが、SLE の中には初回発症時に尿異常を呈さない SLE の腎合併症 (silent lupus nephritis: sLN) がある。

しかし、sLN の腎予後については十分な検討がなされていないだけでなく、尿異常を呈さない場合に sLN が存在する割合や組織学的重症度についても限られた単施設からの報告しかなく、腎生検の実施による組織診断の必要性についても十分に論じられていないのが現状である。これをふまえ、本研究では sLN の発生率と組織学的重症度の検討および治療方針への影響と腎予後について全国的に調査をおこない腎組織診断の必要性と腎予後について検討することを目的とする。

④ 課題 4. 小児期発症全身性エリテマトーデスに対するシクロホスファミドの長期的副作用調査

SLEにおけるシクロホスファミド(CY)は、MMFの保険適応以降、腎炎での使用頻度は減少しているが、最重症例や中枢神経病変などの難治性病態では依然として重要な治療選択肢である。小児期にCYを使用した例の長期的な性腺機能や悪性疾患の発生状況は小児科医の手を離れた後に生ずる問題であり、内科へ移行後は把握し得ないのが現状である。本研究は小児期にCYを使用した例の性腺機能障害の状況、悪性疾患発生の有無を調査し、実際の長期的副作用発現状況を把握することを目的とする。

#### ⑤課題 5. SLE 分類基準の validation

2017年に公表されたEULAR/ACR SLE 分類基準を受けて、本邦で長く用いられてきた小児 SLE 診断の手引き(1986年)と、SLICC(systemic lupus international collaborating clinics, 2012年)を対象にした validation を行い、本邦における小児期発症 SLE(jSLE)患者における有用性を検討する。

## B. 研究方法

### ①課題 1

小児 SLE の診療施設に協力を求め、Google フォームで回答する。

<https://forms.gle/2ALUpCBGwzcS6P846>

対象：小児 SLE の診療施設

[調査項目]

1. 自施設で実施している(医療機関名)：
2. 他施設に依頼している(医療機関名)：  
自施設からの移動時間は( )分
3. DXA(デキサ)の機器メーカー  
東洋メディック(HOLOGIC社)  
GE  
日立製作所  
その他の会社名( )  
使用している機種名( )
4. 測定部位 1. 腰椎、2. 大腿骨、3. 前腕骨

### ②課題 2

幼少期にSLEを発症した症例や、自己免疫疾患が多く集積している家系、何らかの免疫学的異常を合併する症例などを対象とし、7症例についてWESを施行した。

また、SLE研究分担班班員の各施設において、SLE症例の発症年齢や、自己免疫疾患の家族歴についての調査も行った。

### ③課題 3

小児 SLE の診療施設に協力を求め、二段階におけるアンケートによる後ろ向き調査をおこない、結果を解析する。

対象：初回発症時に尿所見異常のなかった小児期発症 SLE 患者

[調査項目]

第 1 回

1. 初回発症 SLE における尿所見異常のない症例の割合
2. 尿所見異常がなかったときの腎生検による腎組織病理診断実施率

3. 診断確定から腎生検までの日数

4. 腎組織の病理診断結果(2003年 ISN/RPS 分類)

5. sLN における診断基準陽性項目

6. sLN における治療内容(寛解導入治療および寛解維持治療)と開始までの日数

第 2 回

1. 経過中に尿所見異常の出現をきたした症例の割合

2. 治療開始時から開始後 1 年、2 年、5 年、10 年後の血清クレアチニン値およびシスタチン C 値

3. フォロー腎生検の有無とその病理診断結果(ISN/RPS 分類)

### ④課題 4

2009~2018年に診療した16歳未満発症のSLE患者を対象に、経静脈的シクロホスファミド(IVCY)施行時年齢、IVCY施行理由、妊娠、出産、中絶、流産歴、悪性疾患発生歴を診療録から調査した。

### ⑤課題 5.

小児 SLE の診療施設に協力を求め、発症早期の患者データを後方視的に検証し、各分類基準の有用性を検証する。

対象：2009年~2018年に診療した16歳未満発症のSLE患者のうち、初診時のデータが入手可能な患者。症例数はjSLE 100例、対象患者群 100例を想定している。

(倫理面への配慮)

日本医科大学武蔵小杉病院倫理委員会で、「全身性エリテマトーデス(SLE)の移行医療に関わる支援ガイド作成と関連する課題に関する研究」(受付番号519-31-48)で実施の承認を得た。WESについては、東京医科歯科大学において倫理審査を得たPID原因遺伝子同定のための同意書を用い、書面での同意を得た。

## C. 研究結果

班研究として、小児期発症 SLE の移行支援ガイドを作成した。

移行期の手引きとして作成

小児期発症の移行期医療に関しクリニカルクエスション CQ を設定し、「小児期発症リウマチ性疾患患者を移行期に診る際に知っておくべき知識」<SLE 編>として、成人診療科医向けの移行期の手引きを作成した。

### (資料 1)

QOL・心理支援、疾患の知識、自立した医療行動、進学・就職、ライフスタイル、性的健康のテーマに沿って CQ が設けられた。現在の SLE 診療の実情を反映した内容とした。また、下記に示す課題がなぜ診療に必要なのか、患者にとって理解しやすい文章であることに留意した。

別に移行患者医療情報の作成を行った。(資料 2)

小児期発症 SLE の移行支援ガイドの内容確定後に、

課題を確定した。研究は途中であるが正しい方向にむかって実施されている。今後も完遂に向けて継続する。

#### ①課題 1

今回の研究に参加した施設からの回答に加え、SLE 診療を行う大学病院、こども病院に電話をして DXA の設置状況を確認した。DXA の機器メーカーでは、東洋メディック (HOLOGIC)、GE、日立が主に設置されている。小児の基準値を搭載する HOLOGIC が 70% 前後を占めたことから、今後の研究が可能であることが示された。一方、GE 社で得られた数値について小児での換算式の検討が必要になった。今回日立の DXA を設置し利用している施設が少ない印象であった。

#### ②課題 2 (資料 3)

7 症例中、2 症例について原因遺伝子と判断される遺伝子変異を同定した (28.6%)。1 型糖尿病を合併していた症例で、TNFAIP3 遺伝子 (A20) にヘテロ接合性変異 (NM\_006290.2:c.2126A>G) を認めた。もう一例は、SLE の家族歴のある症例で、IKZF1 遺伝子にヘテロ接合性変異 (NM\_001220767:c.166C>T) を認めた。これらの変異についての機能解析は継続中である。症例調査は、4 施設、85 症例の回答を得た。男女比は、男:女 = 2:15 (男性 10 名、女性 75 名)。年齢は 11.7 ± 2.8 歳 (2 歳 11 ヶ月-17 歳) で、3 例は 5 歳以下での発症だった。自己免疫疾患の家族歴は 25 症例 (29.4%) で認め、膠原病疾患の家族歴は 20 症例 (23.5%) で認めた。SLE の家族歴は 7 症例 (8.2%) で認め、1 親等 3 症例、2 親等 2 症例、3 親等以上 2 症例といった結果だった。遺伝子検査が施行されていたのは、5 症例 (5.9%) のみだった。

#### ③課題 3 (資料 4)

第 1 回アンケート調査の調査方法および調査項目について本 SLE 分担任内にて議論し修正した。修正したアンケートを用いて本 SLE 分担任の所属施設において調査をおこない、その結果を研究班会議にて報告した。

#### ④課題 4 (資料 5)

研究分担任で回答が得られた聖路加国際病院、鹿児島大学、東京医科歯科大学、新潟大学の 4 施設において、SLE111 例 (女性 97 例、男性 14 例) のうち 37 例 (33.3%)、女性 32 例 (32.9%)、男性 5 例 (35.7%) で IVCY が施行されていた。施行理由は腎炎 27 例 (72.9%)、中枢神経病変 10 例 (21.6%) であった。IVCY 施行年齢は女性では 18 歳未満が 29 例、18 歳以上が 3 例で、18 歳以上で施行された 1 例が妊娠したが、医学的理由以外の事情で出産に至らなかった。男性では IVCY の施行年齢 18 歳未満が 4 例、18 歳以上が 1 例で、IVCY 施行の有無にかかわらず、パートナーの妊娠、出産歴はなかった。女性の IVCY 未施行群では 8 例が妊

娠し、7 例が出産していた。IVCY 未施行群に卵巣機能不全を 1 例に認めた。両群とも悪性疾患の発症は認めなかった。全症例中 17 例 (15.3%)、IVCY 施行例の 7 例 (18.9%)、未施行例の 10 例 (13.5%) が追跡不能であった。

#### ⑤課題 5.

調査対象時期について SLE 分担任内で検討したが結論が出なかったため、鹿児島大学小児科で診療している対象患者を対象として pilot survey を行った。41 名の jSLE 患者を対象に検証を行ったところ SLE と診断された時点での症状およびデータでは全ての患者において、3 つ全ての分類基準の条件を満たしていた (感度 100%)。しかし初診時データでは厚生省手引きでは 6 名の患者が基準を満たしておらず (感度 85%)、SLICC では 4 名 (感度 90%)、ACR/EULAR 基準では 3 名の患者が基準を満たしていなかった (感度 93%)。一方で、特異度に関しては対象患者に sJIA 2 名、シェーグレン症候群 5 名、MCTD 2 名、JDM 5 名、抗リン脂質抗体症候群 2 名の計 16 名を対象に検証を行った。これらの患者の初診時データではほとんどが基準を満たさなかったが、MCTD の 1 例のみが全ての基準を満たしていたため、特異度は 93.75% となった。

## D. 考察

移行期支援ガイドは、成人科の医師がひきつぐ時点で、小児期発症 SLE の問題点が何であるかを明確に示すことができた。また、小児科医にとっては、移行の時点で何を申し送りの情報として記載するかが、移行患者医療情報とあわせて理解しやすくなった。

#### ①課題 1

わが国の DXA の 3 分の 2 が HOLOGIC 製であった。HOLOGIC には日本の小児の基準値が搭載されている。腰椎 DXA の L2-L4 の Z-スコアを算出することができる。一方、3 分の 1 が GE ヘルスケア製の DXA であった。海外においての人種別の小児の基準値があり、海外では DXA を用いた研究が報告されている。わが国では、日本の小児の基準値がないために、GE ヘルスケア製の DXA が設置している病院では、容易に Z-スコアを使用できない。これを改善することが必要である。機種間の換算式の小児での作成や、HOLOGIC 製 DXA をもつ近隣の医療機関での測定依頼などの DXA 機器の共同利用が想定された。

DXA の設置状況が確認できたため、成人期移行時における SLE の骨塩定量と腎機能の評価について予定している。

#### ②課題 2

遺伝子変異は 28.6% に認めた。TNFAIP3 変異は、既報告でも SLE 発症例が報告されており、IKZF1 変異でも同

様に SLE を呈する症例の報告がある。IKZF1 変異を認めた症例は、SLE の家族歴も有しており、このような家族例も発症しうるため、遺伝学的精査は重要と考えた。また IKZF1 は B 細胞への障害を認める変異だが、B 細胞を標的とした治療が有効との報告もある。また、TNFAIP3 変異における炎症性病態については、TNF $\alpha$  製剤の使用も報告されており、このような遺伝子変異特異的な治療戦略の構築が考慮されうる。

疫学調査からは、発症年齢が低い症例や、家族歴を有する症例が少なからずいることが明らかとなった。

単一遺伝子異常による SLE は、本邦にも一定数は存在すると考えられる。どのような症例について遺伝子検査を行い、同定された変異をどのように解釈するかについてはまだ問題が山積しており、きちんとした解釈が何よりも重要であると考ええる。

### ③課題 3

今後の展望として、本研究班の全ての施設および全国の小児リウマチ診療施設、全国の小児腎生検実施施設に依頼し第 1 回アンケート調査をおこない、結果を解析する。また第 1 回の結果を踏まえて該当症例診療施設に対し第 2 回アンケート調査をおこなう。これらのアンケート調査によって得られた結果を関連学会で発表し論文化する予定としている。

### ④課題 4

今回は他の調査と研究期間を統一した簡易調査であったため、調査対象者が妊娠適齢年齢に達していない

例が多かった。今後は調査対象をより年齢の高い症例に広げて調査する必要がある。本調査は長期の観察期間を要し、内科へ移行してから収集する情報も多く、内科との連携が必須であると考えられた。長期的な副作用発症状況を永続的に把握できるシステムをレジストリーと連携して構築することが理想である。

### ⑤課題 5

成人 SLE 研究班でも同様の validation が行われているという情報が入ったため、成人での validation 手法に沿う形で小児における validation を進めていく方針とした。これらの結果を関連学会で発表し論文化する。

## E. 結論

診断の正しさを考える課題 5、治療に影響を与える腎炎の合併に関しての課題 3、成人後の妊娠について考える課題 4、骨密度獲得時期に発症する小児 SLE の骨粗鬆症・ステロイド性骨粗鬆症を考えた課題 1、最近の遺伝子研究の発展から、SLE の鑑別に免疫不全症候群の遺伝子について考える課題 2 が取り上げられた。

小児期発症 SLE が小児科から成人科へ移行するための研究の布石が示された。症例登録による研究を継続し、小児 SLE 診療ガイドラインを作成するための本邦のエビデンスを蓄積したい。そのために今後も今回示した研究内容を引き続き継続する。

## 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) の支援ガイド作成

## 1) 小児 SLE の特徴

SLE は、様々な自己抗体が産生され、多臓器に障害が生じる、代表的な自己免疫疾患である。SLE 患者のうち 15～20%は小児期に発症する<sup>1)</sup>。身体的にも心理的にも成長段階にある小児が SLE を発症した場合には、成人例で問題となる臓器障害に加え、心理的課題、身体的な成長発達への影響、社会性獲得への影響などの様々な問題が生じるリスクがある<sup>2)</sup>。子どもが SLE と診断された時点で、ご両親とくに母親が心理的に大きな負担を感じている場合も少なくない。一般的に小児 SLE の特徴として挙げられているものを表 1 に示した。

1950 年代は、成人の SLE 例の 5 年生存率は約 50%と報告されていた<sup>3)</sup>。同じころ、Cook らは小児 SLE 37 例の生命予後について報告している。それによれば、8 歳未満で SLE を発症した 5 例は、全例が 2 年以内に死亡した。5 年間以上の生存を確認できた症例は全体の 7%にとどまり、観察機関の短い症例が全員 5 年以上生存したと仮定した場合でも 5 年生存率は 27%に過ぎなかった<sup>4)</sup>。

治療の進歩に伴い小児 SLE の生命予後は改善し、近年の 10 年生存率は 98%を超えている<sup>1)</sup>。したがって、現代の治療目標は 5～10 年の生命予後ではなく、60～80 年に及ぶ人生の生活の質を高めることにある。SLE を発症しなかった場合と同じような人生を送れるように、長期的なビジョンをもって治療にあたるのが大切であろう。主治医は患児やその家族から、検査や薬物治療といった診療行為に加えて、学校生活における課題を解決するためのアドバイスや長期的経過の見込みについての説明を期待されることもある。原疾患以外の健康問題

(例：急性胃腸炎などのウイルス感染症) が生じた際に主治医が直接治療にあたることも、小児 SLE 治療ではめずらしくない。ここでは、移行期 SLE 患者の診療を担当する医師が知っておくと有用な、および移行期の SLE 患者とその保護者に説明を求められた際に押さえておきたいポイントについてまとめた。

## 2) 小児 SLE の診断

小児 SLE の初発時の症状として高頻度に認められるのは、発熱 (約 2/3) と蝶形紅斑 (約 2/3) である。それ以外の症状 (関節痛、全身倦怠感、光線過敏など) や検査異常 (貧血、尿検査異常) を呈する確率は、いずれも半数に満たない<sup>1)</sup>。感染症などの急性疾患に代表される他の疾患では説明のつかない症状を有する児において、抗核抗体陽性が確認された場合に SLE を鑑別リストに加える。80 倍程度の抗核抗体は健康小児の 20%近くで認められるため、診断のためには SLE に特異的な症状 (無痛性の口内炎、網膜血管炎など) や検査異常 (尿沈査異常、抗 DNA 抗体などの疾患特異的自己抗体、低補体血症、赤沈亢進かつ CRP 正常など) の有無を確認する。最後に、問題となった臓器障害を呈しうる他の疾患を鑑別し除外できれば、この時点で SLE を疑う。

16 歳未満で発症した症例であれば、小児 SLE 診療の手引き 2018 年版を参考に小児 SLE 分類のための基準 (表 2) に沿って診断する<sup>1)</sup>。小児では円板状紅斑、光線過敏症、関節炎、漿膜炎の頻度が成人例と比べて低いために、成人と同じ基準を用いると感度が低くなってしまう (小児例 65%、成人例 96%) という課題があった。12 番目の項目として低補体に加えられた小児 SLE 分類のための基準は、比較的良好な初診時の感度 (77%) と高い特異度 (98%) を有する<sup>1)</sup>。一方で、小児 SLE の 20%を超える症例が、初診時には基準を満たしていないという点は注目に値する。欧州における小児リウマチ性疾患の診断法と治療法を最適化とその普及を目的とした SHARE (Single Hun and Access point for pediatric Rheumatology in Europe) プロジェクトの中で、小児では診断のための基準を満たさなくても SLE と診断し治療介入をすべき症例が存在することを指摘されている。たとえば、成人例向けに作成された SLICC 分類基準 (the Systemic Lupus Collaborating Clinics Classification Criteria for SLE) を小児例に用いる際、基準を完全に満たさないものの SLE が疑われる場合には小児リウマチ専門医に相談することを推奨している<sup>5)</sup>。本邦でも同じような考え方が有用であると思われる。

SLE の診断が確定したら、臓器障害の有無と疾患活動性の評価を行い初期治療の方針を検討する。また、頻度の高い合併症 (自己免疫性甲状腺炎、抗リン脂質抗体症候群など) のスクリーニングを行う。乳幼児の SLE では、単一遺伝子異常による発症が鑑別に挙がるため、原発性免疫不全症候群 (補体欠損症など) の鑑別を併せて行う<sup>1)</sup>。

3) 小児の治療のポイント<sup>1)</sup>

小児 SLE 治療のエビデンスは、成人例の経験をもとに作られているものが多い。小児 SLE を治療する際に特別に配慮をする点については、今後も引き続き検討を行うべき重要な課題である。小児 SLE の初期治療は、合併する臓器障害の種類とその重症度により決める。小児 SLE 診療の手引き 2018 年版では、臓器障害やその信仰

リスクに応じて、急性期病態を「低リスク」「中等度リスク」「高リスク」に分け（表 3）、その治療手順の一例をフローチャート（図 1）としてまとめた。また、併用する免疫抑制薬の適応と投与量の目安を（表 4）に示した。

#### 4) 生活管理

##### ① 疾患の理解と日常生活の注意点

小児 SLE の治療は大変進歩したが、それらを有効に活用し副作用などのリスクを軽減するためには、定期的な診察と検査が大切である。例えば、ヒドロキシクロロキンを安全に使用するためには、定期的な眼科検査は必須である。処方された薬剤を決められた方法で使用することは、治療の有効性および安全性を高めるために重要である。SLE の重症度は臓器障害の程度により決まるため、自己判断による休薬や減薬は予後を悪化させる原因となる。現在の治療に納得できない場合や不安がある場合には、主治医と相談することが大切である。主治医も、患児の訴えに真摯に耳を傾け、納得の上で治療を受けてもらうための労力を払う必要がある。

服装（帽子、露出の少ないシャツやズボン）、日傘、日焼け止めなどを使用した紫外線対策に留意する<sup>1)</sup>。厳密な運動制限や食事制限は必要ないが、SLE の活動性が高い場合や、疼痛を自覚する場合には、主治医と相談することが望ましい。長期的には、高血圧や動脈硬化などが合併症の原因となる場合があるので、バランスの取れた食事を心がけ極端な肥満を避ける様にする。免疫抑制薬を使用している場合、不活化ワクチンの接種は禁忌とはならないため、「小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 2014」などを参考に指導する。日頃から外出後の手洗いやうがいを励行し、とくにインフルエンザ流行期などにはマスクの着用や人混みをさけるなどの対策を勧める。<sup>1)</sup>

##### ② 妊娠・出産に関する注意点

妊娠中に継続可能な薬物（維持量の副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン、ヒドロキシクロロキン）のみを用いて、寛解状態を 1 年以上継続できている状況が、妊娠のタイミングとして望ましい<sup>6)</sup>。ベリムマブは、有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り投与を考慮する。逆に、一部の免疫抑制薬（シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビン、メトトレキサート）と抗凝固薬（ワルファリン）は妊娠初期の催奇形性が問題となるため、使用中は避妊が必要である。高血圧治療薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬）は胎児毒性が問題となるため、妊娠中期にはいる前には中止する。非ステロイド系抗炎症薬は、胎児の動脈管を収縮されるため妊娠後期には使用できない<sup>6)</sup>。抗 Ro 抗体（抗 SS-A 抗体）や抗 La 抗体（抗 SS-B 抗体）あるいは抗リン脂質抗体の陽性の場合には、妊娠時に産科の主治医にそのことを伝え、慎重な経過観察あるいは治療が必要な場合があることを、適切な時期に説明し理解を促す<sup>1)</sup>。

様々なご家庭の話を伺っていると、中には「結婚や妊娠は縁のないもの。この子は幸せにはなれない。」と理解している事例を経験する。主治医は小児期に SLE を発症した患者さんが育児を希望することは不可能ではないこと、そのためには計画的な妊娠準備を進めることがきわめて重要であることを理解してもらえよう努める。

#### CQ I. 移行期 SLE 患者の QOL・心理的支援

##### CQ I-1. QOL 評価にはどのようなものがあるか？

SLE など疾患に関わらず、小児慢性疾患患者の QOL 評価として Pediatric Quality of Life (PedsQL)<sup>6)</sup> や Child Health Questionnaire (CHQ)<sup>7)</sup> などがあり、小児期発症 SLE 患者における問題の一つである肥満と QOL との評価でこれらの指標を用いた研究報告<sup>8)</sup>もある。

一方で、SLE の疾患活動性を中心とした QOL 評価法としては LupusQOL<sup>9)</sup> や LupusPRO<sup>10)</sup>、患者への質問表を中心とした L-QoL<sup>11)</sup> などがある。

EuroQol group により開発された Euro Qol-5D<sup>12)</sup> は年齢に関係なく、LupusQOL や倦怠感など不定愁訴などとも相關する<sup>13)</sup>とも報告されており、かつ日本語版も発表されている<sup>14)</sup>。

##### CQ I-2. 心理的評価はどのように行うべきか？

SLE 患者の心理評価として用いられている方法としては、8 つの健康概念（1）身体機能（2）日常役割機能（身体）（3）体の痛み（4）全体的健康感（5）活力（6）社会生活機能（7）日常役割機能（精神）（8）心の健康を包括的に患者の社会活動や活気なども評価する the 36-Item Short-Form Survey (SF-36)<sup>15)</sup> や気分変動などを評価する Patient Health Questionnaire (PHQ-9)<sup>16)</sup>、不安評価のための the Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7)<sup>17)</sup>、the Hospital Anxiety and Depression Scales (HADS)<sup>18)</sup> などがある。高橋らが報告した SLE 患者の日常生活におけるストレスを患者自身の感覚で評価した方法<sup>19)</sup>も、日常診療で汎用できるものと思われる。

SLE 患者における心理的影響は、精神的ストレスや長期の罹病期間、高疾患活動性や残存している臓器障害にも

影響を受けるという報告<sup>20)</sup>もあり、該当する患者では積極的に評価することが望ましい。

患者の心理状態は患者自身の QOL に影響を受けるのはもちろんだが、患者家族の精神状態にも影響を受けるという報告<sup>21)</sup>もある。移行期 SLE 患者では自立しきれていない<sup>22)</sup>ため家族の心理的影響を受けやすいことを考慮して、家族も含めた包括的な評価を行うことが望ましい。

#### CQ I-3. 心理的介入はどのように行うべきか？

・思春期や若年期の SLE 患者は、多感な時期を慢性疾患とともに過ごしているため、自己確立がうまくできず、学校生活や就職においても様々な制限を感じ、社会的または予後などの不確かな状態に置かれ、様々な問題に対する向き合い方において精神的、社会的に習得する機会が制限されている<sup>23)</sup>。一方で患者自身は社会的孤独を感じ、結婚や妊娠に対しても悩んでいる<sup>23)</sup>。

小児科および成人診療科においてはそれらの背景にも配慮して、正しい情報と患者会などピアサポートの存在などを伝えることが必要と思われる。

SLE 患者の心理状態には原疾患の活動性を始めとする様々な要因がある<sup>24)</sup>ため、疾患活動性をコントロールすることは当然であるが、心理的な介入としては認知行動療法の有効性が報告されている<sup>25) 26)</sup>。

#### **CQ II. 移行期 SLE 患者を診る上で知っておくべき SLE についての知識**

小児期発症の SLE 患者の症状は、成人発症 SLE のそれと異なることが知られている<sup>27)-29)</sup>。このため小児期発症 SLE 患者が成人に移行する過程で正確かつ十分な知識を得なければ、自分に出現する可能性のある症状についてよくわからないまま成長し成人の科へ転科してしまう危険性がある。

#### CQ II-1. 患者を診る上で知っておくべき、皮膚の症状は何か？

SLE 患者に最も多くみられる皮膚症状は小児と成人で共通で蝶形紅斑である。海外の報告<sup>3)</sup>でも経過中の出現率は小児 vs 成人で 69.6% vs 58.6%と高率となっている。ほかに共通してみられるものは脱毛症 (41.1% vs 45.1%) がある。限局性もしくはびまん性の円板状紅斑も共通してみられる頻度は多くなく成人でわずかに多い傾向がある (限局性 13.2% vs 19.1%、びまん性 5.7% vs 9.5%)。それ以外の不定形紅斑は、小児では多いが成人ではむしろ減少している (20.0% vs 9.5%)。ほかに爪囲紅斑や口腔内潰瘍、脱毛、レイノー現象なども皮膚症状としてみられることがある。

#### CQ II-2. 患者を診る上で知っておくべき、腎臓の症状は何か？

ACR の報告では SLE 患者のループス腎炎合併率は初発時約 35%、全経過中で 50-60%とされている<sup>30)</sup>。小児は成人に比べループス腎炎の合併率が高いことが知られており、本邦では小児期発症 SLE 患者のループス腎炎合併率は診断時で 42.5%、全経過中で 62.4%と高率である。また本邦の成人発症 SLE 患者でも、一施設からの報告ではあるが初発時 31.2%であったものが再燃時は 42.2%と増加した<sup>31)</sup>とされており、小児期成人期を通して注意すべき合併症の一つであると言える。腎炎の症状としては尿蛋白や尿潜血、細胞円柱があるが、ほとんどは無症状であるため、定期的検査でチェックすることが必要である。

#### CQ II-3. 患者を診る上で知っておくべき、神経精神症状とは何か？

神経精神症状には中枢神経系症状と末梢神経症状があり、中枢神経系症状は神経症状 (局所性) と精神症状 (びまん性) に分けられる<sup>32)</sup>。中枢神経症状として頭痛や脳症、けいれんがあり、最も多い症状が頭痛である。また脳症は成人と比べ小児で有意に多く、けいれんも多い傾向がある<sup>30)</sup>。頭痛はほかの幅広い疾患、たとえば感冒などのウイルス感染や脳血管障害などでも起こり得る非特異的の症状であるが、出現時には SLE の再燃症状である可能性を念頭に置いて対処すべきであり、患者もそのことを知っておくべきである。末梢神経症状は精神症状としては鬱や精神疾患が挙げられるが、どちらも合併率は成人と小児で大きな差はない。ただし、本邦の報告では小児期発症 SLE の初発時の精神症状合併率は 2.7%と低いものの全経過中では 9.1%にみられており、成長過程または成人に移行した後に出現する可能性があり注意すべきである。

#### CQ II-4. 患者を診る上で知っておくべき、体調不良時の対応は何か？

「体調が悪い」と感じるときは、SLE の再燃とその他の疾患の罹患と双方を念頭に入れて対処すべきである。SLE の再燃は倦怠感や頭痛などの非特異的の症状から出現することもあるため、症状が遷延する場合などは再燃がないかどうかをわかりつけ医で検査をするのが望ましい。また、一般的な感染症罹患などを契機に SLE の再燃をきたすこともあり、その点も注意が必要である。さらに SLE では原疾患および治療による感染症の重症化の可能性もあるため、症状の経過に十分注意する必要がある。

#### CQ II-5. 患者を診る上で知っておくべき、定期検査の知識は何か？

SLE は多彩な症状を呈する疾患であり、病勢も増悪と軽快を繰り返し慢性に経過する疾患であるため、様々な定期検査で病勢をモニターする必要があることを知っておく必要がある。病勢の増悪は自覚可能な症状だけでなく無症状に尿検査や血液検査での異常が進行することもあるため、症状がなくとも定期検査が必要であることを患者本人が知っておくことが重要と考えられる。

## CQ II-6. 患者を診る上で知っておくべき、治療についての知識は何か？

前述の通り、SLEは病勢の増悪と軽快を繰り返し慢性に経過する疾患であり、病勢の増悪は自覚症状として捉えられず進行する可能性がある。このため症状がなく良好に経過していても、通院治療を自己の判断で中止することは急な再燃により臓器障害が不可逆的に進行する可能性があることを知っておくべきである。あるシステムティックレビューの報告では、SLE患者の43-75%がノンアドヒアランスとなり、33%の患者が5年後に薬を中断していると示されている<sup>33)</sup>。特に移行期の患者は思春期特有の問題や成長過程で慢性疾患を持つことを受け入れる必要性など、メンタル面での様々なサポートが必要であるため、疾患に対して正しい知識を持つことでノンアドヒアランスや治療の自己中断の危険性を防ぐ必要がある。また、治療については経過が良ければ計画的に治療を減らしていくことも可能であることを知り、主治医と十分に相談する必要があることを知っておくべきである。SLEの治療では副腎皮質ステロイドを始めとして複数の免疫抑制薬や抗マラリア薬、生物学的製剤など様々な薬剤が使用される。SLE患者はそれぞれの副作用について知っておくことも必要である。特に副腎皮質ステロイドによる満月様顔貌の副作用は特に思春期の女性患者にとっては心理的なストレスとなり継続が困難となるが、あらかじめその副作用を説明したうえで治療の必要性と長期的な副腎皮質ステロイド減量の可能性と、中止によるリスクについて十分に理解してもらう必要がある。

## CQ II-7. 患者を診る上で知っておくべき、小児期発症患者特有の併存疾患で注意すべきものにはどのようなものがあるか？

膠原病、甲状腺疾患、自己免疫疾患等疾患、自己免疫性肝炎や自己免疫性溶血性貧血などが知られる。また乳幼児などの幼少期に発症したSLEでは原発性免疫不全症候群を背景に発症している可能性があり、それらの疾患を疑う所見や家族歴がないかどうかを鑑別すべきである。

## **CQ III. 移行期 SLE 患者を診る上で知っておくべき医療費助成制度の知識**

### CQ III-1. 移行期 SLE 患者を診る上で知っておくべき医療費助成制度の知識は何か？

副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤（抗体医薬品）による薬物治療は高額であり、申請して認定を受けることができる医療費助成制度がある。医療費助成制度の一般的な内容は、総論CQII-2の内容を参照のこと。SLEは小児慢性特定疾病<sup>34)</sup>・指定難病<sup>35)</sup>いずれの対象疾患にもなっており、移行期が医療費助成制度移行時期とも重なることに注意が必要である。

## **CQ IV. 移行期 SLE 患者に必要な自立した医療行動（総論に加えて）**

### CQ IV-1. 皮膚症状へのセルフケアは何か？

紫外線曝露と寒冷刺激をさける必要がある。紫外線にあたると皮膚には紅斑、水疱が起こる。寒冷刺激では手指が白くなるレイノー症状やしもやけ様紅斑が出る。脱毛も起こることが知られる。また、副腎皮質ステロイド治療によるざ瘡が出現する。紫外線に対して、日傘の使用や寒い季節の手袋の使用などが日常生活で必要になる。リンパ球の低下時にヘルペス感染症による症状出現があり、早期の治療と対応が必要となる。

### CQ IV-2. 小児期発症症例の長期予後についてわかっていることはどのようなことか？（予後不良因子はどのようなものか？）

ループス腎炎、神経精神ループス、大腿骨頭壊死、肺高血圧症、抗リン脂質抗体症候群の合併は継続するもので、小児期発症では一般に長期間継続する事から予後に影響すると考えられる。

腎病理組織型は腎炎の罹病期間により変化することがある。長期的な腎機能予後は、活動性ループス腎炎の罹病期間が長いほど悪化する可能性が高い。また、尿所見の重症度と腎病理組織型の重症度は必ずしも一致しない<sup>36)-38)</sup>。そこで、初発時には明らかな尿所見がなく腎生検によって所見を認めるケース(silent lupus nephritis)も確認し、腎炎の重症度の評価と治療方針を決める必要がある。

小児ではCQII-2で述べた本邦からの報告だけでなく、海外からの報告でも腎疾患の合併が成人に比べて多く(78% vs 52%)、renal SLEDAI scoreも高値(2.37 vs 0.82)になり、免疫抑制薬の使用も多くなる(66% vs 37%)<sup>39)</sup>。

骨粗鬆症予防のための治療介入の効果については長期の検討が必要であろう。

小児期発症SLEの長期予後はよくわかっていない。今後は、医師や患者の協力による作成される疾患登録システム(患者レジストリ)に、多数の症例の登録が望まれる。その結果、下記の課題1), 2), 3)についても明瞭となろう<sup>40)41)</sup>。また、移行支援ガイドで解説する内容を実証することにもなり重要である。調査内容は適宜ホームページを用いて報告され、患者への情報還元となるのが望ましい。

1) 小児期発症SLE患者は成人発症SLE患者と比べて、移行期以降の成人期で、生命予後、再発率、合併症が異なるか？ 副腎皮質ステロイドは減量、中止ができるか？



2) 小児期発症 SLE 患者に対する免疫抑制薬の長期使用は、移行期以降で予後と合併症に影響するか？ 長期の継続が可能な薬剤は何か推奨されるか？

3) 小児期発症 SLE 患者の妊孕性、妊娠・周産期合併症は、成人期発症 SLE 患者と異なるか？

CQ V. 移行期 SLE 患者を診る上で知っておくべき、患者の学校生活・就職・日常生活（総論に加えて）

CQ V-1 移行期 SLE 患者の学校生活・就職・日常生活に関して注意する点は何か？

疾病そのものによる学校生活に影響を及ぼす重要な因子として、中枢神経症状がある。頭痛やけいれんなどの神経症状だけでなく、気分障害や不安障害、認知障害といった精神症状もきたすため、学校での生活の変化から症状の出現を疑うことも大切である。移行期の時期には、認知機能に関わる脳の髄鞘化は発達を続けており、この時期は疾病による認知機能への障害が出現しやすいと考えられ、報告によっては 6 割近い患児で認知機能の障害が出現するとも言われている<sup>42)</sup>。処理能力の低下、記憶力の低下、注意力の低下など、学校生活での変化にも注意を払っておく必要がある。

一方で、学校生活への影響は、認知機能の障害だけでなく、原病の疾患活動性や治療強度と関連が強いとする報告もあるため<sup>43)</sup>、より強度の少ない治療で維持できるように原病を増悪させないことは重要である<sup>43)44)</sup>。

**CQ VI. 移行期 SLE 患者の性的健康～妊娠と避妊の性的問題の管理（総論に加えて）**

CQ VI-1. パートナーに知ってほしい SLE 女性との性生活は？

免疫抑制による易感染状態下にあり、カンジダ等の膈感染症は性行為により夫婦間で感染する。子宮頸癌ワクチンは病勢の安定している女性には使用される。計画妊娠が望ましいので、出産を考えるまではコンドームを使用した避妊が必要である。骨頭壊死や、その他の関節障害により股関節の開排制限があれば、正常位での性行為が困難である。他の体位を選ぶことがある<sup>45)</sup>。

CQ VI-2. 抗 Ro/SS-A 抗体陽性 SLE 女性に必要な妊娠、出産に関する知識は？

抗 SS-A 抗体の経胎盤移行による新生児エリテマトーデスの発症率は約 10%、そのうち先天性心ブロック (CHB) は約 1%と推定されている<sup>46)</sup>。皮膚症状、血液検査値の異常などは移行抗体が消失する生後 6 か月頃までに改善する<sup>47)</sup>。一方、CHB は不可逆的で、ペースメーカーを必要とすることが多いため、小児循環器医による慎重な管理が必要である。胎児期の管理は、胎児心機能・不整脈評価が可能な施設にて行い、分娩および新生児管理は、緊急ペースメーカー治療が可能な施設で行うのが望ましい。

詳細は「抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する診療の手引き」<sup>48)</sup>、総論 CQVII-1 の内容を参照のこと。

<参考資料>

- 1) 日本リウマチ学会 小児リウマチ調査検討委員会編. 小児全身性エリテマトーデス 診療の手引き 2018 年版. 羊土社, 2018.
- 2) Thomas JA, et al. Lupus Erythematosus 8th ed 2012.
- 3) Bernatsky S, et al. Dubois' s Lupus Erythematosus and Related Syndrome 8th Ed. 2013.
- 4) Cook CD, et al Pediatrics. 1960;26:570-85.
- 5) Groot N, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis. Ann Rheum Dis. 2017;76:1637-41
- 6) 日本産婦人科学会、日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017. 杏林舎, 2017.
- 6) Varni JW, et al. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Health Qual Life Outcomes. 2007; 5:43.
- 7) Landgraf J, et al. The CHQ user' s manual. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1996.
- 8) Mina R, et al. Effects of obesity on health-related quality of life in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Lupus. 2015; 24: 191-7.
- 9) McElhone K, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2007; 57: 972-9.
- 10) Jolly M, et al. Disease-specific Patient Reported Outcome Tools for Systemic Lupus Erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2012; 42: 56-65.
- 11) Doward LC, et al. The development of the L-QoL: a quality-of-life instrument specific to systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2009; 68:196- 200.

- 12) Brooks R with EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996; 37: 53-72.
- 13) Su-li Wang, et al. Construct and Criterion Validity of the Euro Qol-5D in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS One*. 2014; 9: e98883.
- 14) 池田俊也、他. 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. *保健医療科学*. 2015; 64: 47-55.
- 15) McHorney CA, et al. The MOS 36-item Short-Form health survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994;32:40- 66.
- 16) Kroenke K, et al. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16:606- 13.
- 17) Spitzer RL, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166:1092- 7. doi:10.1001/archinte.166.10. 1092
- 18) Zigmond AS, et al. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361- 70.
- 19) Takahashi H, et al. Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: finding from KYSS study. *Mod Rheumatol*. 2014; 24: 448-52.
- 20) Peralta-Ramirez MI, et al. Association between perceived level of stress, clinical characteristics and psychopathological symptoms in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36: 434-41.
- 21) Zeng F, et al. Relatives' quality of life and psychological disturbance: a new concern of SLE management. *Clin Rheumatol*. 2018; 37: 67-73.
- 22) 横谷 進、他. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. 日本小児科学会  
www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013\_12.pdf
- 23) Tunnicliffe DJ, et al. Lupus Means Sacrifices: Perspectives of Adolescents and Young Adults With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hooker)*. 2016; 68: 828-37.
- 24) Peralta-Ramirez MI, et al. Association between perceived level of stress, clinical characteristics and psychopathological symptoms in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36: 434-41.
- 25) Monaghan SM, et al. Relationship between appearance and psychological distress in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2007; 57: 303-9.
- 26) Kotsis K, et al. Illness perceptions and psychological distress associated with physical health - related quality of life in primary Sjögren' s syndrome compared to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2014; 34: 167-81.
- 27) 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.
- 28) Takei S, et al. Clinical features of Japanese children and adolescents with systemic lupus erythematosus: results of 1980-1994 survey. *Acta Paediatr Jpn*. 1997; 39: 250-256.
- 29) Hoffman IE, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 412-5.
- 30) Hahn BH, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 797-808.
- 31) Minowa K, et al. Disease flare patterns and predictors of systemic lupus erythematosus in a monocentric cohort of 423 Japanese patients during a long-term follow-up: The JUDE study. *Mod Rheumatol*. 2017; 27: 72-76.
- 32) ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 599-608.
- 33) Mehat P, et al. Medication Nonadherence in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Care Res*. 2017; 69: 1706-1713.
- 34) 小児慢性特定疾病情報センター : <https://www.shouman.jp>
- 35) 難病情報センター : <http://www.nanbyou.or.jp>
- 36) Wakiguchi H, Takei S, et al. Treatable renal disease in children with silent lupus nephritis detected by baseline biopsy: association with serum C3 levels. *Clin Rheumatol*. 2017 Feb;36:433-437.
- 37) Takei S et al. Clinical features of Japanese children and adolescents with systemic lupus

erythematosus: results of 1980-1994 survey. *Acta Paediatr Jpn.* 1997; 39: 250-256

38) Ishizaki J et al. Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54:405-12.

39) Brunner HI, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:556-62.

40) 日本リウマチ学会. 『我が国の若年全身性エリテマトーデス患者の現状と妊娠転帰を含む長期・短期予後に関する前向きコホート研究 (PLEASURE-J 研究)』

<https://www.ryumachi-jp.com/info/pleasure.html>

41) 『Research forME』 Lupus Foundation of America

<https://www.lupus.org/advancing-research/get-involved-in-research>

42) Levy DM, et al. Neurocognitive impairment in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009;5: 106-14.

43) Zelko F, Bet al. Academic outcomes in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64: 1167-74.

44) van Vollenhoven RF, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73: 958-67. 45) 吉野 慎一. RA 患者の QOL と手術 下肢人工関節置換術を行った RA 患者の性. *リウマチ科*. 1989; 2:809-812.

46) Buyon JP, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1658-66

47) Boh EE. Neonatal lupus erythematosus. *Cli Dermatol.* 2004;22:1

48) 平成 22-24 年度厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

「自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び新生児ループスの発症リスクの軽減に関する 研究」研究班 . 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する診療の手引き .

<https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/perinatal/bosei/699ba3ce063e73aa36e1461f8196a7bada02fca6.pdf>

## 表1 小児SLEの特徴

病初期から SLEの諸症状が揃うことが少ない(診断のための基準を満たしにくい)

急速な経過を辿り 疾患活動性が高く腎臓が標的となりやすい

より強力な治療(メチルプレドニゾンパルス療法、免疫抑制薬)を必要とする割合が高い

低年齢発症例では自己免疫疾患の家族歴を有する頻度が高い

乳幼児発症例では先天性免疫不全症などの遺伝的背景を有する場合がある

成長障害や第二次性徴の発現の遅れが問題となる

ボディイメージの変化が心理面に大きな影響を与える

薬物療法のコンプライアンスの低下が問題になりやすい

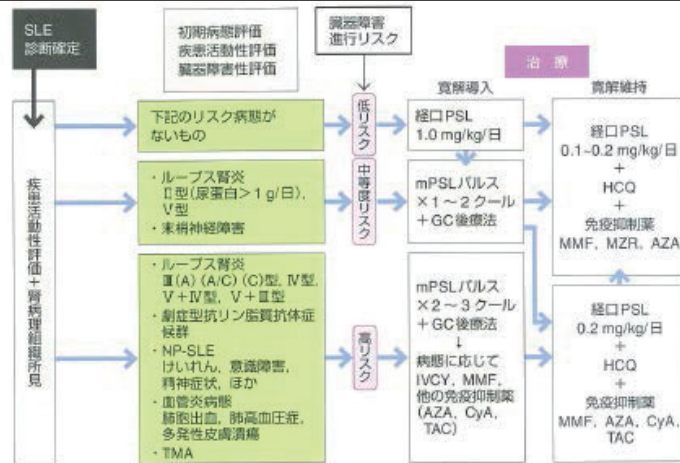
表2 小児SLE分類のための基準とその陽性率

診断基準	定義	陽性率 <sup>+1)</sup>	
		診断時 (%)	全経過 (%)
1. 蝶形紅斑	鼻唇溝を避けた頬骨隆起上部にある、扁平あるいは隆起性の固定性紅斑	73.1	79.0
2. 円板状紅斑	癒着性角質性鱗屑および毛嚢性角栓を伴う隆起性紅斑	17.7	25.8
3. 日光過敏	日光に対する異常反応による皮疹	23.1	33.9
4. 口腔内潰瘍	医師の観察による口腔内あるいは鼻咽腔潰瘍、通常無菌性	15.1	23.1
5. 関節炎	2つ以上の非びらん性関節炎	33.3	41.9
6. 漿膜炎		9.7	12.4
a) 胸膜炎	胸窩の既往、医師の聴取した摩擦音、胸水貯留の証明	5.4	9.1
b) 心膜炎	心電図、心摩擦音、心嚢液貯留の証明	5.9	6.5
7. 腎炎		42.5	62.4
a) 尿蛋白	0.5 g/日以上あるいは3+以上の持続する蛋白尿	37.6	50.0
b) 細胞円柱	赤血球、ヘモグロビン、顆粒、尿管管、あるいは混合性	16.1	20.4
8. 神経症状		7.0	17.2
a) けいれん	原因薬剤、尿毒症、アシドーシス、電解質異常などないこと	2.7	5.9
b) 精神症状	原因薬剤、尿毒症、アシドーシス、電解質異常などないこと	2.7	9.1
9. 血液異常		72.6	80.6
a) 溶血性貧血	網状赤血球増加を伴う	12.4	19.9
b) 白血球減少	2回以上の測定で4,000/mm <sup>3</sup> 未満	52.2	63.4
c) リンパ球減少	2回以上の測定で1,500/mm <sup>3</sup> 未満	38.7	53.2
d) 血小板減少	原因薬剤なく10万/mm <sup>3</sup> 未満	30.6	38.2
10. 免疫異常		93.0	98.9
a) 抗DNA抗体	未変性DNAに対する抗体、抗dsDNA抗体	91.9	96.2
b) 抗Sm抗体		31.7	39.2
c) 抗リン脂質抗体	① 抗カルシオリピン抗体 (IgG or IgM) 陽性、② ループス抗凝固因子 (LAC) 陽性、③ 梅毒反応偽陽性	34.4	39.2
11. 抗核抗体 (ANA) 陽性	免疫蛍光抗体法もしくは同等の方法で異常高値であること、薬剤誘発ループスと関連する薬剤を使っていないこと	97.3	98.9
12. 低補体血症	CH <sub>50</sub> 、C <sub>3</sub> いずれかが低値であること	78.0	88.2

診断：経過中のいずれかの時期に、12項目のうち4項目以上満たせばSLEの可能性が高い。  
診断項目中の細目 (a～d) はいずれかを満たせば、その項目は陽性と判定する。

### 表3 SLEの病態によるリスク分類

リスク	低リスク	中等度リスク	高リスク
定義	今後の経過で臓器障害への進展の可能性あり	今後の経過で重篤な臓器障害へと進展する可能性のある病態	生命予後や臓器予後に重篤な結果をもたらす可能性のある病態
ループス腎炎	ループス腎炎Ⅰ ループス腎炎Ⅱ (蛋白尿 < 1 g/日)	ループス腎炎(蛋白尿 > 1 g/日) ループス腎炎Ⅴ 間質性腎炎	ループス腎炎Ⅲ、Ⅳ ANCA陽性 急速進行性腎不全
神経精神ループス	頭痛 など	軽微な末梢神経障害	けいれん、意識障害、精神症状、横断性脊髄炎、視神経炎 ほか
血管炎病態	皮膚に局限した血管炎		肺胞出血、難治性間質性肺炎、網膜血管炎、肺動脈性高血圧症、多発性皮膚潰瘍、腹部血管炎(重度のループス腸炎)
その他	発熱、皮疹、関節痛、軽度の血小板減少	軽度の心筋炎、筋力低下を伴う筋炎、漿膜炎	劇症型抗リン脂質抗体症候群、TMA、重症溶血性貧血、重症溶血性貧血、重症血小板減少、重症好中球減少、重度の心筋炎、顔面に発症した Lupus profundus



診断確定後、疾患活動性の評価や薬効評価のための検査を行い、速やかに治療を開始する。腎生検は安全性を優先して、治療開始後の安定した時期に行う。IVCYとMMFの使い分けはそれぞれ※と※で示すが、V型腎炎の場合はMMFが用いられる。mPSLやIVCY療法の実際は本文 (p.27～30) と補足2 (p.31)、補足4 (p.32) に記載した。

【具体的な処方目安】

低リスク群	寛解導入 経口PSL 1.0 mg/kg/日 (上限60 mg/日)
寛解維持	経口PSL 0.1 mg/kg/日 + HCQ + (必要に応じて経口免疫抑制薬 (MZR, AZA))
中等度リスク群	寛解導入 mPSL/パルス療法 1～2クール→GC後療法: 経口PSL 0.7～0.8 mg/kg/日
寛解維持	経口PSL 0.1～0.2 mg/kg/日 + HCQ + 経口免疫抑制薬 (MZR, AZA, CyA, TAC, MMF)
高リスク群	寛解導入 mPSL/パルス療法 2～3クール→GC後療法: 経口PSL 0.8～1.0 mg/kg/日 + IVCY療法 + MMF*
寛解維持	経口PSL 0.2 mg/kg/日 + HCQ + 経口免疫抑制薬 (CsA, TAC, MMF, AZA)

内服PSL 0.2mg/kg/日以下で寛解維持できない例、再燃反復例ではリスクを1つ上げた治療を行う。腎炎例、抗リン脂質抗体症候群では、抗凝固療法を併用する。

図1

【小児SLEの治療手順】

NP-SLE (neuropsychiatric SLE, 精神神経SLE), TMA (thrombotic microangiopathy, 血栓性微小血管障害) PSL (プレドニゾン), MZR (ミゾリピン), AZA (アザチオプリン), CyA (シクロスポリン), TAC (タクロリムス), MMF (メコフェニール酸モフェテル), IVCY (経静脈シクロホスファミド) 療法, HCQ (ヒドロキシクロロキン), GC (グルココルチコイド), mPSL (メチルプレドニゾン)

表4

小児SLEにおける免疫抑制薬の適応、投与量							
薬 剤	適応病態	一日投与量	有効血中濃度	小児SLEでの保険適用			参考文献
				リスク分類	病態	SLE	
Mizoribine (ミノリビン)	IVZR 低リスク ~中等度	・ II型腎炎 (寛解維持) 2~4 mg/kg/日 (分1~分3)	分1 : C2値 2~3 μg/mL	×	○	○	10) 11)
Azathioprine (アザチオプリン)	AZA 低リスク ~中等度	・ II, III, IV型 腎炎 (寛解維持) ・ ステロイド sparing効果 1~3 mg/kg/日 (最大 150 mg/日)		○	○	×	9) 21)
Cyclosporin A (シクロスポリンA)	CyA 中等度~ 高リスク	・ V型腎炎 (寛 解導入) ・ III, IV, V型 腎炎 (寛解維 持) ・ ステロイド sparing効果 ・ MAS 1.5~5 mg/kg/日 (分1または分2)	分1 : ピーク値 400~700 ng/ mL 分2 : トラフ値 50~100 ng/ mL	×	×	○	13) 21)
Tacrolimus (タクロリムス)	TAC 中等度~ 高リスク	・ V型腎炎 (寛 解導入) ・ II, IV, V型 腎炎 (寛解維 持) ・ ステロイド sparing効果 0.05~0.15 mg/ kg/日 (分1)	トラフ値: 3~5 ng/mL	×	○	×	23)
Mycophenolate mofetil (ミコフェノール酸モ フェチル)	MMF 中等度~ 高リスク	・ III, IV, V型 腎炎 (寛解導 入) ・ II~V型腎炎 (寛解維持) ・ IVCY不応例 ・ ステロイド sparing効果 小児 : 0.3~1.2 g/m <sup>2</sup> /日 (分2) (最大2 g/日) 成人 : 0.5~2 g/日 (分2) (最大3 g/ 日)		×	○	×	12) 21) 22) 23) 31)
Intravenous cyclophosphamide therapy (経静脈シクロホスファミド療法)	IVCY 中等度~ 高リスク	・ III, IV, V型 腎炎 (寛解導 入) ・ NP-SLE ・ 肺動脈血 (血管炎) ・ 創発APS 小児 : 1日500 mg/m <sup>2</sup> を4週ご とに7回→以降3 カ月ごとに2回 (1年コース) 成人 : 1日500~ 1,000 mg/m <sup>2</sup> を 4週ごと		○	○	×	14) 15) 16) 17) 21) 22) 23)
Hydroxychloroquine (ヒドロキシクロロキン)	HCG 低~ 高リスク	・ 皮疹, 倦怠感 ・ ステロイド sparing効果 ・ 再発抑制 標準体重に応じて 200~400 mg/日 (分1)		○	○	×	6) 20)

MAS : マクロファージ活性化症候群, LN : ルーペス腎炎, NS : ネフローゼ症候群, NP-SLE : 神経精神SLE, APS : 抗リン脂質抗体症候群

移行患者医療情報 <全身性エリテマトーデス (SLE) >			
作成日：(西暦) 年 月 日			
患者基本情報			
氏名：	性別； <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 <input type="checkbox"/> その他 ( )	生年月日： (西暦) 年 月 日	
職業； <input type="checkbox"/> 学生 <input type="checkbox"/> 会社員 <input type="checkbox"/> その他 ( ) <input type="checkbox"/> 無職			国籍：
父； <input type="checkbox"/> 同居 <input type="checkbox"/> 別居 <input type="checkbox"/> 不在	母； <input type="checkbox"/> 同居 <input type="checkbox"/> 別居 <input type="checkbox"/> 不在	同胞(姉、兄など)；	
生活習慣等	あり	なし	不明
喫煙	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
飲酒	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
性的活動・避妊・出産等について、 患者と医療者間との話し合い	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
拳児希望	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
薬剤アレルギー <input type="checkbox"/> あり(下段に記入) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 別紙診療情報提供書参照			
薬剤名	症状		
その他の健康状態 <input type="checkbox"/> 特記事項あり(下段に記入) <input type="checkbox"/> 特記事項なし <input type="checkbox"/> 別紙診療情報提供書参照			
状態	詳細		
手術、入院、重要な医療的介入や既往症 <input type="checkbox"/> あり(下段に記入) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 別紙診療情報提供書参照			
事象名	施設名	日付	
接種済みワクチン			

<input type="checkbox"/> BCG <input type="checkbox"/> 麻疹・風疹 <input type="checkbox"/> 水痘 <input type="checkbox"/> 流行性耳下腺炎 <input type="checkbox"/> B型肝炎 <input type="checkbox"/> 肺炎球菌 ( <input type="checkbox"/> 13価 <input type="checkbox"/> 23価 ) <input type="checkbox"/> Hib <input type="checkbox"/> ロタウイルス <input type="checkbox"/> 四種混合 ( <input type="checkbox"/> 三種混合 <input type="checkbox"/> 生ポリオ ) <input type="checkbox"/> 日本脳炎 <input type="checkbox"/> 子宮頸がん <input type="checkbox"/> 髄膜炎菌 <input type="checkbox"/> インフルエンザ ( 規定の接種回数を満たしていないものがあれば、そのワクチン名： )					
罹患済み疾患					
<input type="checkbox"/> 麻疹 <input type="checkbox"/> 風疹 <input type="checkbox"/> 水痘 <input type="checkbox"/> 流行性耳下腺炎 <input type="checkbox"/> EBウイルス感染症 <input type="checkbox"/> その他 ( )					
感染症スクリーニング					
項目		検査日	未施行	陽性	陰性
結核	<input type="checkbox"/> ツベルクリン反応		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> インターフェロン $\gamma$ 遊離試験		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 胸部単純X線		<input type="checkbox"/>	所見：有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/>	
B型肝炎			<input type="checkbox"/>		
・HBs抗原； <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性   ・HBs抗体； <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性					
・HBc抗体； <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性   ・HBV-DNA； <input type="checkbox"/> 陽性(          IU/mL) <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未検査					
C型肝炎 (HCV抗体)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
$\beta$ Dグルカン			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
社会性					
同居人：					
教育/職業の目標・希望：					
他の医療機関					
種類	名称		電話番号		
かかりつけ医					
眼科					
緊急時対応					
緊急時対応相談先； <input type="checkbox"/> 小児科主治医 <input type="checkbox"/> かかりつけ医 <input type="checkbox"/> その他 ( )					
施設名：			電話番号：		
緊急時対応における特別事項 (これまで原疾患増悪時に施行した治療など) ； <input type="checkbox"/> 別紙診療情報提供書参照					



--

社会保障制度	
小児慢性特定疾病受給者証；	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
指定難病受給者証；	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし（指定難病について説明済み <input type="checkbox"/> ） 「あり」の場合は初回申請時の臨床調査個人票の写しを添付すること。
身体障害者手帳；	<input type="checkbox"/> あり（ <input type="checkbox"/> 1級 <input type="checkbox"/> 2級 <input type="checkbox"/> 3級 <input type="checkbox"/> 4級 <input type="checkbox"/> 5級 <input type="checkbox"/> 6級 <input type="checkbox"/> 7級） <input type="checkbox"/> なし
生活状況	
移動の程度	<input type="checkbox"/> 歩き回るのに問題はない <input type="checkbox"/> いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 寝たきりである
身の回りの管理	<input type="checkbox"/> 洗面や着替えに問題はない <input type="checkbox"/> いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 自分でできない
普段の活動	<input type="checkbox"/> 問題はない <input type="checkbox"/> いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 行うことができない
痛み/不快感	<input type="checkbox"/> ない <input type="checkbox"/> 中等度ある <input type="checkbox"/> ひどい
不安/ふさぎ込み	<input type="checkbox"/> 問題はない <input type="checkbox"/> 中等度ある <input type="checkbox"/> ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる
付加情報（趣味/興味、その他の情報）：	

家族歴	
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
発症者続柄 未診断の幼少期死亡なども含む。同胞の横の()には姉、兄など続柄記載。	
<input type="checkbox"/> 父	( <input type="checkbox"/> 膠原病( ) <input type="checkbox"/> その他( ))
<input type="checkbox"/> 母	( <input type="checkbox"/> 膠原病( ) <input type="checkbox"/> その他( ))
<input type="checkbox"/> 同胞( )	( <input type="checkbox"/> 膠原病( ) <input type="checkbox"/> その他( ))
<input type="checkbox"/> 同胞( )	( <input type="checkbox"/> 膠原病( ) <input type="checkbox"/> その他( ))
<input type="checkbox"/> 祖父(父方)	<input type="checkbox"/> 祖母(父方) ( <input type="checkbox"/> 膠原病( ) <input type="checkbox"/> その他( ))
<input type="checkbox"/> 祖父(母方)	<input type="checkbox"/> 祖母(母方) ( <input type="checkbox"/> 膠原病( ) <input type="checkbox"/> その他( ))
<input type="checkbox"/> いとこ( )	( )
<input type="checkbox"/> その他( )	( )

SLE の診断			
発症年月：（西暦）	年	月	（ 歳 か月）
診断年月：（西暦）	年	月	（ 歳 か月）
	難病調査票/ 1997 改訂 ACR 基準	小児 SLE 診療 の手引き	SLICC 分類 基準(2012)
判定日（診断時もしくは治療初期）			
(1) 顔面紅斑/頬部紅斑	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(2) 円板状皮疹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(3) 光線過敏症/日光過敏	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
急性皮膚ループス			<input type="checkbox"/>
慢性皮膚ループス			<input type="checkbox"/>
(4) 口腔内潰瘍または鼻咽腔潰瘍	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
口腔内潰瘍			<input type="checkbox"/>
非瘢痕性脱毛			<input type="checkbox"/>
(5) 関節炎（2 関節以上）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
滑膜炎（2 関節以上）			<input type="checkbox"/>
(6) 漿膜炎（胸膜炎または心膜炎）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(7) 腎病変（0.5g/日以上 of 持続的蛋白尿か細胞性円柱の出現）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(8) 神経学的病変（痙攣発作、精神障害）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(9) 血液学的異常（いずれかが 2 回以上）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
溶血性貧血	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
リンパ球減少 (<1,500/mm <sup>3</sup> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
リンパ球減少 (<1,000/mm <sup>3</sup> )			<input type="checkbox"/>
白血球減少 (<4,000/mm <sup>3</sup> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血小板減少 (<10 万/mm <sup>3</sup> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(10) 免疫学的異常（次のいずれか一つ）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
抗 dsDNA 抗体陽性			<input type="checkbox"/>
抗 DNA 抗体上昇	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
抗 Sm 抗体陽性	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗リン脂質抗体陽性	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗カルジオリピン抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ループスアンチコアグラント	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
梅毒反応偽陽性	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

直接クームス陽性（溶血性貧血なし）			<input type="checkbox"/>
(11) 抗核抗体陽性	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(12) 低補体血症		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SLE の合併症		
ループス腎炎	神経精神 SLE (NP-SLE)	その他合併症・併発症 <input type="checkbox"/> なし
<input type="checkbox"/> 腎炎合併なし <input type="checkbox"/> 腎生検施行 (ISN/RPS 2003 年分類) 施行日： <input type="checkbox"/> Class I <input type="checkbox"/> Class II <input type="checkbox"/> Class III ( <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> A/C <input type="checkbox"/> C) <input type="checkbox"/> Class IV ( <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> G; <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> A/C <input type="checkbox"/> C) <input type="checkbox"/> Class V <input type="checkbox"/> Class VI <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植施行	<input type="checkbox"/> NP-SLE 合併なし <input type="checkbox"/> 神経症状 <input type="checkbox"/> 無菌性髄膜炎 <input type="checkbox"/> 脳血管障害 <input type="checkbox"/> 脱髄症候群 <input type="checkbox"/> 頭痛 <input type="checkbox"/> 運動異常症 <input type="checkbox"/> 脊髄症 <input type="checkbox"/> けいれん性疾患 <input type="checkbox"/> 精神症状 <input type="checkbox"/> 急性錯乱状態 <input type="checkbox"/> 不安障害 <input type="checkbox"/> 気分障害 <input type="checkbox"/> 認知障害 <input type="checkbox"/> 精神病 <input type="checkbox"/> 末梢神経系 <input type="checkbox"/> ギラン・バレー症候群 <input type="checkbox"/> 自律神経障害 <input type="checkbox"/> 単神経炎/多発単神経炎 <input type="checkbox"/> 重症筋無力症 <input type="checkbox"/> 脳神経障害 <input type="checkbox"/> 神経叢障害 <input type="checkbox"/> 多発神経炎	<input type="checkbox"/> シェーグレン症候群 <input type="checkbox"/> 皮膚筋炎 <input type="checkbox"/> その他の自己免疫性疾患： <input type="checkbox"/> 線維筋痛症 <input type="checkbox"/> レイノー現象 <input type="checkbox"/> 心電図異常・心筋障害 <input type="checkbox"/> マクロファージ活性化症候群 <input type="checkbox"/> 消化管潰瘍 <input type="checkbox"/> 大腿骨頭壊死 <input type="checkbox"/> 骨粗鬆症 <input type="checkbox"/> 緑内障 <input type="checkbox"/> 白内障 <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 高脂血症 <input type="checkbox"/> 高尿酸血症 <input type="checkbox"/> その他：
<input type="checkbox"/> 劇症型抗リン脂質抗体症候群 <input type="checkbox"/> 血栓性微小血管障害 <input type="checkbox"/> 血管炎病態 <input type="checkbox"/> 肺出血 <input type="checkbox"/> 肺高血圧症 <input type="checkbox"/> 多発性皮膚潰瘍		

SLE の経過：SLEDAI (活動性・重症度) ( ) 内の数字は点数			
	発症時	最重症時	直近
判定日			
点数			
発疹	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)
粘膜潰瘍	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)
脱毛	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)
関節炎 (2 関節以上)	<input type="checkbox"/> (4, 0)	<input type="checkbox"/> (4, 0)	<input type="checkbox"/> (4, 0)

胸膜炎	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)
心膜炎/心外膜炎	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)
尿管柱	<input type="checkbox"/> (4, 0)	<input type="checkbox"/> (4, 0)	<input type="checkbox"/> (4, 0)
血尿 (赤血球>5 個/hpf)	<input type="checkbox"/> (4, 0)	<input type="checkbox"/> (4, 0)	<input type="checkbox"/> (4, 0)
蛋白尿 (>0.5g/日)	<input type="checkbox"/> (4, 0)	<input type="checkbox"/> (4, 0)	<input type="checkbox"/> (4, 0)
膿尿 (白血球>5 個/hpf)	<input type="checkbox"/> (4, 0)	<input type="checkbox"/> (4, 0)	<input type="checkbox"/> (4, 0)
痙攣	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)
精神症状	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)
器質的脳障害/器質脳症候群	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)
視力障害/視覚障害	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)
脳神経障害	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)
ループス頭痛	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)
脳血管障害	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)
白血球減少 (<3,000/mm <sup>3</sup> )	<input type="checkbox"/> (1, 0)	<input type="checkbox"/> (1, 0)	<input type="checkbox"/> (1, 0)
血小板減少 (<10 万/mm <sup>3</sup> )	<input type="checkbox"/> (1, 0)	<input type="checkbox"/> (1, 0)	<input type="checkbox"/> (1, 0)
抗 dsDNA 抗体陽性	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)
低補体血症	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)	<input type="checkbox"/> (2, 0)
筋炎	<input type="checkbox"/> (4, 0)	<input type="checkbox"/> (4, 0)	<input type="checkbox"/> (4, 0)
血管炎	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)	<input type="checkbox"/> (8, 0)
発熱 (>38°C)	<input type="checkbox"/> (1, 0)	<input type="checkbox"/> (1, 0)	<input type="checkbox"/> (1, 0)

これまでの経過において特記すべきこと・現在の問題点等：

検査データ			
	発症時	最重症時	直近
血液検査：検査日	年 月	年 月	年 月
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )			
リンパ球数 (/mm <sup>3</sup> )			
Hb (g/dL)			

血小板数 (万/mm <sup>3</sup> )			
赤沈価 (mm/hr)			
CH50 (U/mL)			
C3 (mg/dL)			
C4 (mg/dL)			
IgG (mg/dL)			
IgA (mg/dL)			
IgM (mg/dL)			
<b>各種抗体価：検査日</b>	年 月	年 月	年 月
抗核抗体 (倍)、型			
抗 DNA 抗体 (IU/mL)			
抗 dsDNA 抗体 (IU/mL)			
抗 ssDNA 抗体 (AU/mL)			
抗 Sm 抗体 (U/mL)			
抗 RNP 抗体 (倍)			
抗 Ro/SSA 抗体 (U/mL)			
抗 La/SSB 抗体 (U/mL)			
抗 CLβ 2GP I 抗体 (U/mL)			
Lupus anticoagulant			
<b>尿検査：検査日</b>	年 月	年 月	年 月
尿蛋白クレアチニン比 (g/g·Cr)			
血尿 (/hpf)			
尿円柱			
<b>その他、重要な検査所見、画像所見</b>			
( 年 月)			
( 年 月)			
( 年 月)			
( 年 月)			

現在の薬物療法		
薬剤名	投与量	投与回数、頻度


薬物療法（治療経験のある薬剤）		
薬剤名	使用状況	中止理由
<input type="checkbox"/> ステロイド	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間      年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用（      ）
<input type="checkbox"/> ステロイドパルス療法	総クール数      回	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 副作用（      ）
<input type="checkbox"/> メトトレキサート	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間      年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用（      ）
<input type="checkbox"/> シクロスポリン	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間      年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用（      ） 目標血中トラフ濃度      ng/ml
<input type="checkbox"/> タクロリムス	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間      年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用（      ） 目標血中トラフ濃度      ng/ml
<input type="checkbox"/> ミコフェノール酸モフェチル	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間      年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用（      ）
<input type="checkbox"/> アザチオプリン	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間      年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用（      ）
<input type="checkbox"/> シクロホスファミド （内服）	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間      年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用（      ） 総投与量              g    あるいは              g/kg
<input type="checkbox"/> 静注シクロホスファミド	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与回数      回	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用 （      ） 総投与量              g    あるいは              g/kg
<input type="checkbox"/> ベリムマブ	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与回数      回	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用（      ）
<input type="checkbox"/> リツキシマブ	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与回数      回	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用（      ）
<input type="checkbox"/> ハイドロキシクロロキン	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間      年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用（      ）

<input type="checkbox"/> 骨粗鬆症予防薬 種類：	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間                  年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用（                  ）
<input type="checkbox"/> 降圧薬 種類：	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間                  年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用（                  ）
<input type="checkbox"/> その他 種類：	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止 投与期間                  年	<input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 副作用（                  ）

サマリー記載者	
施設名：	氏名：

## 課題 2 全身性エリテマトーデス(SLE)調査票

＜全身性エリテマトーデス (SLE) 発症年齢、家族歴調査＞							
ご施設名：			記載医師名：				
以下の質問にお答えください。必要に応じて行を増やしてご記入ください。							
現在、外来通院中のSLEと診断されている患者さんは何症例でしょうか？							
( ) 症例							
各症例につきまして、性別、初発時年齢、家族歴（自己免疫疾患の）、遺伝子検査の有無、（遺伝子名）を記載ください。わかる範囲で結構です。							
症例番号	性別		初発時年齢		家族歴（自己免疫疾患の）例：母方叔父RA、父方従姉妹SLE	遺伝子診断の有無	遺伝子名、変異
1	男	女	歳	カ月		有	無
2	男	女	歳	カ月		有	無
3	男	女	歳	カ月		有	無



## 課題 3 調査票

施設名( )		回答記入者名( )			
以下の質問にお答えください。必要に応じて行を増やして記入してください。					
①2009年度から2018年度の間SLEと診断した患者さんは何例いましたか？					
例					
②①の中で尿所見異常(尿蛋白陽性、尿潜血陽性、尿中赤血球>5/HPF、尿中細胞円柱(赤血球円柱、顆粒球円柱、尿管円柱)陽性)を認めなかった患者さんは何例ですか？					
例					
③②の中で腎生検をおこなった患者さんは何例ですか？					
例					
④③の患者さんの年齢、診断確定から腎生検までの日数、腎組織の病理診断結果(ISN/RPS2003)について教えてください。					
症例番号	診断時年齢 (歳 か月)	性別	腎生検までの 日数(日)	病理診断	
記入例	10歳2か月	女性	8	Ⅲ (A/C)	
1					
2					
3					
4					
5					
⑤④の患者さんそれぞれに認められた小児SLE診断基準に当てはまる臓器症状と検査異常を以下から選択してください。					
1. 蝶形紅斑 2. 円板状紅斑 3. 日光過敏 4. 口腔内潰瘍 5. 関節炎 6. 漿膜炎: a)胸膜炎 b)心膜炎 7. 腎炎: a)尿蛋白 b)細胞円柱					
8. 神経症状: a)けいれん b)精神症状 9. 血液異常: a)溶血性貧血 b)白血球減少 c)リンパ球減少 d)血小板減少					
10. 免疫異常: a)抗DNA抗体 b)抗Sm抗体 c)抗リン脂質抗体 11. 抗核抗体(ANA)陽性 12. 低補体血症 13. その他(具体的に記載してください)					
記入例	1, 5, 9b, 9c, 10a, 11, 12				
1					
2					
3					
4					
5					
⑥④の患者さんの治療開始時期と治療内容について教えてください。					
注: 治療開始までの日数は、診断確定日を1日目として数えてください。診断確定の翌日に治療開始した場合は回答は「2」になります。					
注: 略語は以下を使用してください。(mPSL:メチルプレドニゾンパルス、PSL:プレドニゾン静注または経口、MZR:ミソリピン、AZA:アザチオプリン、CyA:シクロスポリンA、TAC:タクロリムス、MMF:ミコフェノール酸モフェテル、IVCY:シクロフォスファミド静注、HCQ:ヒドロキシクロロキン)					
	診断確定から 治療開始までの 日数(日目)	寛解導入	寛解維持		
記入例	2	MPT+PSL+IVCY	PSL+MMF+HCQ		
1					
2					
3					
4					
5					
⑦④の患者さんのうち、腎生検結果によって治療方針が変わりましたか？それぞれの症例について変更のありなしと理由、変更があった場合は内容をご記入ください。					
注: 理由については以下から選択してください A. 予想通りの病理像であったため B. 病理像の結果によって方針を決定したため C. その他(理由を具体的に記載)					
注: 治療開始前に腎生検をおこなった症例で寛解導入治療の腎生検前の方針が不明な場合は、治療方針の変更は「なし」とし寛解導入・生検後の欄に実際おこなった治療をご記載ください。					
寛解導入治療後や寛解維持治療開始後に腎生検をおこなった場合は、寛解導入の治療方針は生検前のみご記載ください。					
変更	理由	寛解導入の治療方針		寛解維持の治療方針	
		生検前	生検後	生検前	生検後
記入例	あり	B	MPT+PSL	MPT+IVCY	PSL+HCQ
記入例	なし	A	MPT+PSL	PSL+HCQ+MZR	PSL+MMF+HCQ
1					
2					
3					
4					
5					
⑧①の患者さんのうち、尿所見異常があったものの初回の寛解導入治療および寛解維持治療の経過中(再燃があった場合は再燃前まで)に腎生検をおこなわなかった患者さんは何例ありますか？					
例					
★ご協力ありがとうございました。					

## 課題 4 調査票

御施設名		ご記入者名		内科へ移行後も追跡可能な範囲で記載して下さい。													
	2009年～2018年に診療した 16歳未満発症のSLE患者数	IVCY 施行患者数	IVCY施行年齢に よる人数		IVCY適応			妊娠	中絶	流産	出産	悪性疾患発症	追跡不能		備考		
			≦18歳	>18歳	腎炎	中枢神経	その他						妊娠前	妊娠後			
女性			≦18歳														
			>18歳														
男性			≦18歳														
			>18歳														
		IVCY 未施行患者数							妊娠	中絶	流産	出産	悪性疾患発症	追跡不能		備考	
女性	男性																

追跡不能は初回妊娠前後で分けて下さい。

卵巣機能不全、悪性疾患の病名は備考に記載して下さい。

妊娠・出産は回数でなく人数を記載して下さい

男性はパートナーの妊娠・出産を記載して下さい

厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患政策研究事業  
小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた  
全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化  
分担研究報告書

## 小児期シェーグレン症候群の移行期医療に向けた支援ガイドブック作成と 小児-成人レジストリの確立

分担研究者 井上祐三朗 千葉県こども病院アレルギー・膠原病科 主任医長

研究協力者(五十音順)

岩田 直美 あいち小児保健医療総合センター感染・免疫科 医長  
小林 一郎 KKR札幌医療センター小児・アレルギーリウマチセンター センター長  
富板美奈子 国立病院機構下志津病院小児アレルギー膠原病センター センター長  
檜崎 秀彦 日本医科大学大学院医学研究科小児・思春期医学 講師  
西山 進 倉敷成人病センターリウマチ科 部長  
野澤 智 Division of Rheumatology, The Hospital for Sick Children Research Fellow  
野中由希子 鹿児島大学病院小児診療センター小児科 医員

### 研究要旨

シェーグレン症候群(SS)は慢性疾患であり、移行期における患者支援や教育が重要な課題である。また、小児期 SS の長期予後の解明や治療介入の是非の検討には、小児期から成人期にわたり長期に観察をおこなう登録研究(レジストリ)が必要である。また、SSの長期予後を変えうる早期介入の検討には、若年 SS の病態を鋭敏かつ非侵襲的に評価しうるバイオマーカーの確立が重要である。

本研究では、小児期 SS 患者への移行期医療支援の確立のために、「小児期 SS 移行期支援ガイドブック」、「成人リウマチ医のための小児リウマチ移行支援ガイド」および「若年 SS 患者を対象とした支援ガイド」を作成した。また、日本小児リウマチ学会のレジストリ研究である PRICURE をベースとした SS レジストリ研究”PRICURE SOALA (Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry Ss Of All Ages)”を構築した。PRICURE SOALA は、日本小児リウマチ学会と日本シェーグレン症候群学会によるレジストリ研究として継続される予定である。若年 SS の非侵襲的病態評価として、唾液の次世代プロテオミクス解析を開始し、サンプル処理方法の標準化を行った。

本研究の成果により、小児期 SS に対する「シームレス」な移行支援医療・レジストリ研究による長期予後の解明・病態解明と早期介入が可能となることが期待される。

### A. 研究目的

シェーグレン症候群(SS)は慢性疾患であり、小児期は乾燥自覚症状を訴えることは少ないものの、外分泌腺障害は緩徐に進行し、やがて QOL 低下を伴う不可逆性の障害に至ると考えられている。このため、小児期から成人期への移行期における患者支援や教育が重要な課題である。また、SS は女性に多く発症することや、疾患特異的的自己抗体である抗 SS-A/Ro 抗体は新生児ループスの発症と関連していることから、性に関わる課題や妊娠・

出産への対応についても十分な情報提供が必要である。

また、小児期 SS は、日本 SS 学会・日本小児リウマチ学会合同のワーキンググループで作成された「小児期 SS 診断の手引き」により早期診断が可能となったが、成人期と同様の治療・管理が妥当であるかは明らかでない。すなわち、不可逆性の外分泌腺障害を呈する成人期 SS と異なり、小児期 SS では早期の治療介入が有効である可能性がある。長期予後の解明や治療介入の是非の検討には、小児期から

成人期にわたり長期に観察をおこなう登録研究（レジストリ）およびSSの病態を鋭敏かつ非侵襲的に評価しうるバイオマーカーを確立が必要である。

本研究の目的は、**小児期SS患者への移行期医療支援**を、小児科と成人診療科が共同で行い、さらには年齢的連続性をもった**SSレジストリを確立**することで、SSの移行期における課題と長期予後を明らかにすることである。

さらに、若年SSの病態を鋭敏かつ非侵襲的に評価しうるバイオマーカーを確立することで、SSの長期予後を変えうる早期介入を検討することを目的としている。

## B. 研究方法

### 小児期SS患者への移行期医療支援の確立

移行期医療支援に資するガイドとしては、成長に伴い生じる個々の患者のニーズを満たすために必要な一連の支援プロセスを示す「コアガイド」と、個々の疾患の特性を踏まえた患者に対する医療支援の方法を示す「疾患別ガイド」がある。

平成29年度には、小児期SS患者への移行期医療の「疾患別ガイド」として、小児期SSの移行プログラムにおける支援・教育の指針を示す「**小児期SS移行期支援ガイドブック**

（以下「ガイドブック」）を作成した。

ガイドブック作成メンバーは、SS診療に携わる小児リウマチ医（井上、岩田、小林、檜崎、野澤、野中、富板）と、成人リウマチ医（西山）で構成し、小児科と成人診療科の双方の視点から、内容についての検討をおこなった。

一般に、移行プログラムにおける支援・教育は、6つの領域：1. 心理的支援、2. 自己支持、3. 自立した医療行動、4. 教育的、職業的計画、5. 健康とライフスタイル、6. 性的健康に分類される。それぞれの項目において、SS特異的なクリニカルクエストョン（CQ）を、班員全員での討議のもとに作成し、CQに対する推奨文を執筆した。

また、令和元年度は、患者むけの移行支援ガイドとして、15歳頃の患者を想定した「**若**

**年SS患者を対象とした支援ガイド**」を作成した。

### 小児～成人期の年齢的連続性をもったSSレジストリの確立

日本小児リウマチ学会のレジストリ研究であるPRICUREをベースとしたSSレジストリ研究”**PRICURE SOALA (Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry Ss Of All Ages)**”を構築した。代表研究施設を千葉県こども病院アレルギー・膠原病科とする多施設共同研究として、日本小児リウマチ学会の倫理審査承認を得た。

本研究終了後に、レジストリ研究が継続できる様に、日本小児リウマチおよび日本シェーグレン症候群学会による、レジストリの長期管理について検討をおこなった。

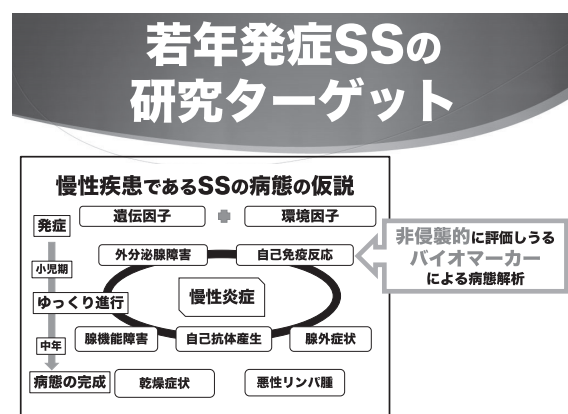
### 小児期SSの長期予後の解明

小児期SSの疫学調査として、PRICURE SOALAを用いて、研究協力者所属施設における小児期SSの疾患活動性の経年的な評価を行った。

### Liquid biopsyによる小児～若年成人SSの早期診断と病態評価

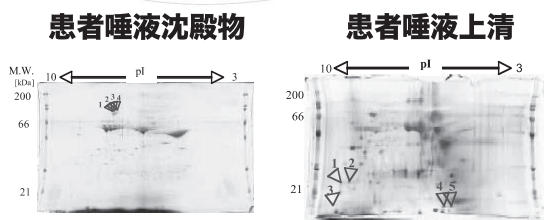
SSは小児期～若年成人期から発症し、緩徐に外分泌腺が破壊され、やがて中高年期に乾燥症状が顕在化すると考えられている。

乾燥自覚症状を訴え診断に至った時点では、すでに外分泌腺破壊は不可逆的であり、免疫抑制薬などによる治療対象にならない。しかしながら、発症早期のSSの診断および病態解明により、SSの長期予後を変えうる早期介入ができる可能性がある。



研究協力者の富板美奈子らは、2006-2008年の科学研究費助成事業において、発症早期のSSを非侵襲的に評価しうるバイオマーカーの確立および病態解明を目的として、小児期SS患者の唾液のプロテオームをMADLI-TOF-MSを用いて解析したが、サンプル処理技術の問題と、ペプチド分解能の限界があり、有意な結果が得られなかった。以下に、二次元電気泳動法の画像を示す。

## 先行研究における 小児SS患者唾液蛋白解析



(富板美奈子 文科省科研費 報告書)

そこで本研究では、分析深度・定量性に優れたDIA/SWATHプロテオミクス技術を取り入れた次世代プロテオミクスを用いて、発症早期のSSを非侵襲的に評価しうるバイオマーカーの探索を行うために、唾液サンプル処理方法の標準化についての検討を行った。

(倫理面への配慮)

「成人リウマチ医のための小児リウマチ移行支援ガイド」および「若年SS患者を対象とした支援ガイド」の作成は、特定の個人を対象とした研究ではなく、倫理面の配慮は不要である。

SSレジストリは、個人情報を含む項目を調査する臨床研究であり、研究の対象となる個人の人権の擁護、個人情報の取り扱いには十分な配慮が必要である。研究全般にわたり、文部科学省、厚生労働省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成29年2月28日一部改正)を遵守する。

### C. 研究結果

### 小児期SS患者への移行期医療支援の確立

平成29年度に作成した「小児期SS移行期支援ガイドブック」(資料1)の主な内容を以下に示す。

A) 小児期SS診療のエッセンス

B) 心理的支援

疾患による不安や危惧を周囲に伝えサポートを求められることや、自尊感情を確立できることが目標である。

これを達成するために、移行期SSにおけるQOL評価・心理評価・心理介入についての推奨を記載した。

C) 自己支持

疾患・合併症と治療の知識をもち説明できることが目標である。

これを達成するために、移行期SS患者が知っておくべき症状の知識・体調不良時の対応・検査の知識・治療の知識・合併症の知識についての推奨を記載した。

D) 自立した医療行動

移行期SS患者が、自ら受診して健康状態を説明できることや、服薬・セルフケアができることが目標である。

これを達成するために、移行期SS患者が受療に際して伝えるべきこと・自立のために保護者がすべきこと・必要とされる服薬管理・セルフケア・医療費助成制度の知識についての推奨を記載した。

E) 教育的、職業的計画・ライフスタイル

移行期SS患者が、自らの適性の理解の基に教育・職業を計画できることや、人生を楽しむことができることが目標である。

これを達成するために、移行期SS患者に対する学校生活におけるアドバイス・受験・進学・就職におけるアドバイス・生活上の制限・趣味の持ち方へのアドバイスについての推奨を記載した。

F) 性的健康

移行期SS患者が、妊娠の疾患への影響・疾患の妊娠への影響を理解することや、性的問題の管理ができることが目標

である。これを達成するために、移行期 SS 患者が知っておくべき性生活・妊娠の知識・結婚・妊娠・出産への支援・抗 SS-A/Ro 抗体陽性女性の結婚・妊娠・出産への支援についての推奨を記載した。

令和元年度に作成した「**若年 SS 患者を対象とした支援ガイド**」(資料 2) は、本分担任の研究成果として、小冊子などによる配布を予定している。

最終年度には、「**成人リウマチ医のための小児リウマチ移行支援ガイド**」の各論：シェーグレン症候群の作成を行った。本研究班全体のプロダクトとして出版する予定である。

### 小児～成人期の年齢的連続性をもった SS レジストリの確立

本分担任の研究成果として作成した **SS レジストリ研究” PRICURE SOALA (Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry Ss Of All Ages)**” の画面を資料として添付する (資料 3)。

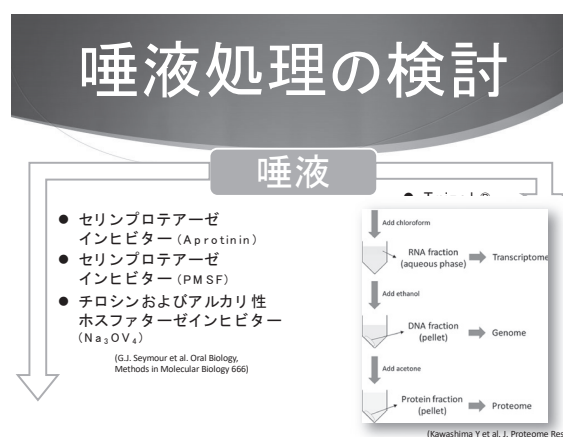
本レジストリ研究の継続については、PRICURE SOALA の管理を、日本小児リウマチ学会に移譲し、データ利用については日本小児リウマチ学会と日本シェーグレン症候群学会によって管理することが、両学会の理事会で承認された。

### 小児期 SS の長期予後の解明

PRICURE SOALA を用いた、小児期 SS の疾患活動性の経年的な評価については、研究協力者所属施設において研究計画の倫理審査を行い、データ収集を行ったが、研究終了時までには、解析に十分な症例数が集積されなかった。さらに継続的な解析を行う予定である。

### Liquid biopsy による小児～若年成人 SS の早期診断と病態評価

唾液サンプル処理方法の標準化のために、既知の 2 つの方法で唾液の処理をおこなった。



現在、かずさ DNA 研究所において、プロテオミクス解析を行っており、観測されるタンパク質の数や、処理の安定性について検討を行っている。

### D. 考察

本研究において作成した「小児期 SS 移行期支援ガイドブック」、「成人リウマチ医のための小児リウマチ移行支援ガイド」および「若年 SS 患者を対象とした支援ガイド」は、SS 患者に対して、小児期から成人期にかけての「シームレス」な診療を提供するために必要なガイドとなりうると考えられた。

SS レジストリ” PRICURE SOALA” は、小児期 SS のみならず、若年成人 SS を含めて、長期予後を調査するための基盤となるレジストリとなりうると考えられる。日本小児リウマチ学会と日本シェーグレン症候群学会による継続的な運用が可能となったため、PRICURE SOALA を用いた疫学研究の発展が期待される。

小児～早期 SS 患者の唾液の次世代プロテオミクス解析については、唾液処理の標準化のための予備実験を進めることができた。今後の研究の発展により、唾液腺が破壊される前に SS を診断可能なバイオマーカーが確立されれば、早期に治療介入を行い、SS の長期予後を変えられる可能性がある。また、SS の病態に関わる分子群が明らかとなれば、それらを標的分子とした治療が、将来的に開発される可能性がある。

## E. 結論

小児期医療と成人期医療の連携のもとに、小児期 SS への支援・教育をおこなう指針を作成した。また、小児期 SS 長期予後の解明に必

要なレジストリ” PRICURE SOALA” を構築した。また、小児期 SS の早期診断および早期介入のためのバイオマーカーの確立のために、唾液の次世代プロテオミクス解析を開始した。

## 小児期シェーグレン症候群診療のエッセンス

### 1. 診断

小児 SS 患者は、乾燥自覚症状を訴えることが少ないために、見逃されやすい。診断の第 1 歩は、SS を鑑別診断の一つとして想起することから始まる。

小児 SS 患者は発熱、関節痛、皮疹など非特異的な腺外症状や、倦怠感などのいわゆる不定愁訴で医療機関を受診することが多い。腺症状として最も多いのは、反復性耳下腺腫脹である。また、他疾患で血液検査をした際に IgG の異常高値やアミラーゼ上昇などから診断に至るケースもある。小児 SS 患者の血液検査所見は、成人患者と変わらず、IgG 高値、抗核抗体陽性、リウマチ因子陽性、抗 Ro/SS-A 抗体あるいは抗 La/SS-B 抗体陽性を認める。一方、外分泌腺の障害に関してみると、口唇小唾液腺生検組織への細胞浸潤、シアログラフィでの導管の拡張、シンチグラフィでの  $^{99m}\text{Tc}$  の取り込み、分泌については高頻度で診断基準を満たす異常を認めるが、ガムテストあるいはサクソテストによる刺激時の唾液分泌量、安静時唾液分泌量、シルマーテストで測定される涙液分泌量は、低下している症例は少ない。すなわち、外分泌腺の障害は軽度な例が多い。このため、小児 SS 患者は成人の SS の診断基準・分類基準を満たさず、診断を否定されてしまう事が少なくなかった。しかし、倦怠感などの全身症状や、成人と同様に様々な腺外臓器障害が様々な時期に起こりうることから、適切な診断とフォローアップが必要な疾患である。

そこで、日本小児リウマチ学会と日本シェーグレン症候群学会は合同で「小児期シェーグレン症候群診断の手引き」を作成した。（巻末資料 1）

この「診断の手引き」では、臨床所見や日常診療中で行われる検査値の異常から SS の存在を疑い、血液検査、外分泌腺の検査を順に行って SS の診断を進める手順を示した。診断のアルゴリズムを図に示す【図 1】。血液検査データと外分泌腺の検査結果をスコアリングして、それぞれのスコアリングから SS らしさを *definite*,



*probable, possible* に分類する。*possible* に至らなかった症例も、可能性があるものはフォローアップとする。

## 2. 治療

治療は腺症状の治療と、腺外症状の治療に分けて考える。

### ① 腺症状の治療

唾液腺の腫脹・疼痛に対しては非ステロイド系抗炎症薬 (*non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs*)、グルココルチコイド (*glucocorticoid: GC*) 全身投与、唾液腺洗浄療法・拡張術・グルココルチコイド注入などの治療法がある。細菌感染が疑われる場合には、抗菌薬を用いる。

乾燥症状には、成人と同様に対症療法が主となる。眼科・歯科口腔外科との連携も必要である。眼乾燥には、人工涙液やヒアルロン酸点眼液、ムチンの産生を促すジクアホソルナトリウムやレバミピドなどが使用される。口腔乾燥には人工唾液のほか、内服ではムスカリン受容体刺激薬であるピロカルピン塩酸塩やセビメリン塩酸塩を用いる。いずれの薬剤も小児においては適応外である。また、気道粘液潤滑薬であるカルボシステインやアンブロキシソール、漢方薬の麦門冬湯にも唾液分泌促進作用があるが、SSには保険適応外使用となる。口腔内乾燥による口内炎や齲歯の増加もしばしば認められ、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物製剤、市販されているケア用品などを用いる。

腺症状に対する免疫抑制療法が、小児 SS 患者の腺組織の破壊を抑制するかどうかは明らかではない。使用する場合は、リスクとベネフィットを考慮する。

### ② 腺外症状・腺外臓器障害

腺外症状に対しては、症状、臓器障害によって、NSAIDs、GC、免疫抑制薬、ガンマグロブリン製剤などが用いられる。重要臓器障害の治療は個々の疾患ガイドラインや全身性エリテマトーデスにおけるエビデンスを基に行われていることが多い。治療が長期にわたる例もおおいため、GCの副作用には適切な対応をする。

#### ③生物学的製剤

シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017では、成人SSではリツキシマブ、アバタセプトが腺病変、腺外病変双方に有用な可能性がいわれている。ベリムマブは腺外症状に対して有用な可能性があるが、抗TNF製剤はいずれにも効果は期待されていない。

#### ④早期介入と長期予後

先述の様に小児期SS患者は注目されるようになってからの期間が短いため、長期予後は明らかでない。早期に治療介入すれば腺障害、腺外臓器障害の予後が改善されるのかについてのエビデンスは、これからの課題である。

### 3. 管理

#### 1) 疾患の理解と日常生活の注意点

SSは長期間にわたる慢性疾患であることから、「疾患の正しい知識」と「心構え」を患者自身に理解してもらうことが大切である。日常生活の注意点は、他の膠原病と変わらない。

#### 2) 妊娠・出産に際しての注意点

妊娠・出産は基本的に可能である。重篤な臓器障害がある場合には、その程度によってリスクが変わってくるので、個々の患者に合わせた計画妊娠が必要になる場合もある。

また、SS患者は抗Ro/SS-A抗体陽性者が多いため、先天性心ブロックや新生児ループス(*neonatal lupus erythematosus: NLE*)を発症するリスクがあることを、患者に説明して、産婦人科、内科、小児科が共同で治療管理ができる施設での妊娠管理が望ましいことを説明しておくことが肝要である。

## 移行期 SS 患者の QOL ・ 心理的支援

思春期・青年期における患者の心理状態は非常に複雑であり、移行期 SS 患者も例外ではない。SS 症状特有の倦怠感、線維筋痛症や慢性疲労症候群の症状から、不登校、引きこもり、抑うつなど心理的問題を抱えていることもあり、必要に応じ、適切な QOL 評価及び心理的支援を検討する。

### CQ1. 移行期 SS 患者の QOL 評価にはどのようなものがあるか？

近年、慢性疾患患者において、患者の視点に根ざした医療評価が重要視されている。その中で、健康関連 QOL (*Health-Related quality of life: HRQOL*) は代表的な指標である。即ち、HRQOL とは、人の健康に直接影響する部分の QOL であり、身体的状態、心理的状态、社会的状態、役割機能や全体的 *well-being* などが含まれている<sup>1)</sup>。HRQOL の評価法は、一般的に患者に聞き取るか、評価者自身が評価する。リウマチ性疾患における代表的な HRQOL の評価方法として、*Medical outcome study Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36)*、*WHOQOL-BREF* 等が挙げられる<sup>2)-3)</sup>。また、SS では、質問票形式で患者の自覚症状を評価する *ESSPRI* があり、HRQOL の評価方法として、参考となる。SS において、倦怠感、ドライマウス、ドライアイは HRQOL と関連し、特に倦怠感は、身体的・精神的 HR-QOL を低下させるものとして報告されている<sup>4)</sup>。身体的・精神的 HR-QOL の低下は、抑うつ症状や不登校、引きこもりにつながるため、適宜、移行期 SS 患者の QOL 評価を行い、身体的・精神的障害の早期発見を行う必要がある。

1) 土井由利子. QOL の概念と QOL 研究の重要性. *J Natl Inst Public Health* 2004;53:176-80.

2) The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med.* 1998;28:551-8.

3) Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I.

Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.

4) Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJ, Spijkervet FK, Kallenberg CG, Vissink A.

*Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1077-82.

## **CQ2. 移行期 SS 患者に対して、どのように心理的評価を行うべきか？**

移行期 SS 患者は、他の思春期・青年期の若者と同様に、就学、就労、生活に関わる問題、経済問題など、多くの問題を抱えていることがある<sup>1)</sup>。さらに慢性疾患の場合、症状の持続は子供の心を疲れさせ、不安や抑うつ感を高める可能性がある<sup>2)</sup>。そのような場合には、主治医を含め、周囲のサポートが必要なこともある。そのような場合には、患者本人及び保護者の同意のもと、必要に応じて心療内科医師や臨床心理士に相談する。その上で、認知機能、情緒機能、知的能力、対人スキル、パーソナリティの特性等を客観的に測定、把握を行うことを検討する。具体的な心理的評価の方法には WISC-IV (17 歳未満)、WAIS-Ⅲ、ロールシャッハテストがあり、その結果をふまえ、適切な心理的介入を行っていく必要がある。

1) 武井修治, 白水美保, 佐藤 ゆき, 加藤忠明. 小児慢性疾患におけるキャリアオーバー患者の現状と対策. *小児保健研究* 2007;66: 623-31.

2) 小柳憲司. 慢性疾患が子どもの心に及ぼす影響とその対応. *小児科臨床* 2012;65: 547 -52.

## **CQ3. 移行期 SS 患者に対して、どのように心理的介入を行うべきか？**

小児慢性疾患の患者では、病状や長期にわたる治療が低学歴や就労の問題に結びついていることがある。また、社会経験の少なさや密着した親子関係がもたらす心理社会的な問題につながることもある。特に、思春期・青年期の患者の心理状態は非常に複雑である。移行期 SS 患者の場合、SS 症状特有の全身倦怠感、線維筋痛症や慢性疲労症候群に伴う症状から、不登校や引きこもりにつながり、就学、就労など様々な問題に影響を及ぼす可能性がある。移行期の心理的状态に対応するためには、自己肯定感を高めることや、基本的な安心感を与えるといったことが重要である<sup>1)</sup>。しかしながら、その安心感は受け身的な治療継続につながるため、病状をコントロールするセルフケア能力や調整能力の向上を促すことが必要である<sup>2)</sup>。そのような場合に、小児科医や内科医のみならず、看護師、精神科や臨床心理士などの介入が必要と考える。また就学、就労、生活・経済問題等に対する相談対応、支援対応も心理的ストレスの軽減につながる。したがって、施設内の多職種スタッフによる基準作りや定期的な連絡会が有効かもしれない。

1) 小柳憲司. 慢性疾患が子どもの心に及ぼす影響とその対応. 小児科臨床 2012;65: 547 -52.

2) 丸光恵. 成人移行期支援とは. *Nursing Today* 2011;26: 14-9.

#### [モデルケース]

移行期 SS 患者は、線維筋痛症や抑うつなど心理的介入が必要と判断される場合、主治医（小児科医）のみが抱え込まず、心療内科医および臨床心理士、心理や発達を専門とした看護師やソーシャルワーカーを交えた、多職種の協力が必要である。そのため、各医療施設で心理的介入となった場合に協働できる職種を確認しておくことよ。まず、主治医の事前情報を元に、心療内科医もしくは臨床心理士に相談する。心療内科医や臨床心理士が得た情報や評価は通常電子カルテで確認することができるが、ケースカンファレンスなどを設定することにより、適宜情報交換しておくことが重要である。さらに、心理的介入を要した患者については、主治医への依存度が高いことも多く、内科医が新たな信頼関係を構築することが容易ではない場

合もある。その際には、内科医と協力し、適宜(週1回や月1回など)設定した小児科・内科合同の外来(小児科医・内科医が同時に1人の患者をみる)に患者に来てもらい、徐々に移行していくことも一つの方法である。

## 移行期 SS 患者が知っておくべき SS についての知識

### CQ4. 移行期 SS 患者が知っておくべき、眼乾燥症状は何か？

シェーグレン症候群では涙腺の障害によって涙液が減少するが、小児期には眼乾燥症状を認めることは少なく、時間経過とともに眼乾燥症状を生じることが予想される。このため眼乾燥症状を認めない移行期 SS 患者が、自覚的眼乾燥症状としてどのような症状が生じえるかをあらかじめ理解しておくことは重要である。

眼乾燥症状としては、「目がかわく」「涙が出ない」など涙液分泌低下が想起しやすい症状や、「目がゴロゴロする」などの眼内異物感以外に、「目が熱い」「起床時に目が開けづらい」「目が疲れる」「目が充血する」「目がかゆい」「目やにがでる」「目がかすむ」「まぶしい」「長時間の読書やTV鑑賞ができない」「ソフトコンタクトレンズを使用できない」など様々な自覚症状が含まれる。

### CQ5. 移行期 SS 患者が知っておくべき、口腔乾燥症状は何か？

シェーグレン症候群では唾液腺の障害によって唾液が減少するが、小児期には口腔乾燥症状を認めることは少なく、時間経過とともに口腔乾燥症状を生じることが予想される。このため口腔乾燥症状を認めない移行期 SS 患者が、自覚的口腔乾燥症状としてどのような症状が生じえるかをあらかじめ理解しておくことは重要である。

口腔乾燥症状としては、「口がかわく」「（口がかわくため）水が飲みたい」という口腔内乾燥感以外に、「唾液がネバネバする」「口の中がヒリヒリする」「夜になると口腔内が乾燥で痛い」などの自覚症状を認めることや、「味が分かりづらい」「食パンやビスケットなどの乾燥食品が食べづらい」「飲み込みづらい」などの摂食時の問題などが含まれる。唾液の減少により口腔内が清潔に保て



ず、齲歯や口臭の原因となることや、舌乳頭萎縮や舌表面の亀裂などのため舌の痛みを生じることがある。

## CQ6. 移行期 SS 患者が知っておくべき、腺外症状や所見は何か？

小児 SS 症例は、乾燥症状よりむしろ種々の腺外症状を伴う頻度が高く、この傾向は若年成人においてもみられる[1]。

全身症状として、高熱や、微熱が続くことがある。倦怠感もよくみられ、日常生活に差し支える場合がある。気分の落ち込みを訴えることがある。関節痛・関節炎や、耳下腺・顎下腺など唾液腺の腫脹もよく認める合併症である。皮膚症状としては、環状紅斑と呼ばれる中央が抜けた紅斑が特徴的で、日光や寒冷暴露が誘因となることがある。寒冷刺激によりレイノー症状が出現することもあり、指の変色が生じる。

また、シェーグレン症候群では中枢神経、末梢神経、腎臓、肺、血液などに病変を生じることがある。すべての患者さんで腺外臓器障害が起こるわけではなく、頻度は高くないが、様々な臓器に病変を生じる可能性があることを理解しておく必要がある。無菌性髄膜炎では高熱や頭痛、嘔気などを呈することがあり、末梢神経障害では、四肢のしびれ感や感覚がにぶいなどの感覚障害や、筋肉痛や筋力低下などの疼痛、運動障害などを生じえる。腎病変では、間質性腎炎の頻度が高いが、症状を呈することはまれである。時に尿細管性アシドーシスによる電解質異常により四肢の脱力などをきたす可能性がある。間質性膀胱炎では「夜中にトイレに起きる」、間質性肺炎では「咳が出る」などの症状を呈する可能性がある。その他、自己免疫性肝炎、心筋炎、血小板減少症、溶血性貧血などがみられることがあり、これらの障害により、倦怠感や、皮下出血、易出血性、貧血によるめまいやふらつきなどを認める可能性がある。

1) Ramos-Casals M, Medicine (Baltimore). 2008;87:210-9

## CQ7. 移行期 SS 患者が知っておくべき、体調不良時の対応は何か？

結膜炎や疲れ目などがドライアイで生じる可能性がある。涙の量が減っていないか注意し、毎日の点眼を忘れないようにする。唾液の減少により齲歯や口臭の原因となることがあるため、口腔内の保清と適度な水分摂取を心がけ、これらの症状が見られた際には唾液分泌が低下していないか受診時に相談する。抗ヒスタミン薬や抗不安薬などにより、口腔乾燥が増強することがある。

シェーグレン症候群では、口腔内のトラブルは口腔外科やドライマウス外来、眼に関する症状がある時は眼科、関節痛を認めれば整形外科を受診する可能性が高いが、基礎にシェーグレン症候群という疾患がある際は、膠原病診療医と連携し診察してもらうことが望ましい。

SS 患者では、非ステロイド系抗炎症薬が無菌性髄膜炎の誘因となる場合がある。鎮痛薬使用に当たっては主治医へ確認を行う必要がある。

疲れやすいという症状が、すべてシェーグレン症候群から生じているかは不明であるが、自己免疫肝炎など採血を行わないと気付けない病変を生じることがあるため、定期的な診察・検査を継続すべきである。

## CQ8. 移行期 SS 患者が知っておくべき、診断に関わる検査についての知識は？

SS は、外分泌腺の障害を特徴とする全身性の自己免疫疾患である。したがって、診断に必要な検査は、外分泌腺の障害を評価するための検査と、自己免疫異常の評価のための検査に大別される。

外分泌腺の障害の評価には、眼科検査と唾液腺の検査がある。患者が乾燥症状を認めない、あるいは軽度であっても、診断に必須の検査であることを伝える必要がある。眼科検査には、涙液量を調べるシルマーテスト、角膜・結膜の障害を調べる染色試験などがある。唾液腺の検査には、唾液腺の炎

症・導管の拡張・線維化を調べる口唇小唾液腺生検、唾液腺の変化を画像で評価する唾液腺 MRI 検査、耳下腺・顎下腺の機能を調べる唾液腺シンチグラフィ、各種唾液分泌量測定がある。

自己免疫異常の評価としては、抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体をはじめとした自己抗体の測定がある。SS に合併することが多い自己免疫疾患である SLE, MCTD, RA, APS などの評価にも有用である。

### **CQ9. 移行期 SS 患者が知っておくべき、定期検査についての知識は？**

SS の外分泌腺の障害は一般に緩徐に進行するため、小児期に外分泌腺の障害を認めていなくても、経時的な評価が必要である。このため、患者自身が症状の自覚がなくても、定期通院と検査が必要であることを伝えることが重要である。また、血液検査や尿検査は、SS の腺外症状および他の自己免疫疾患の合併の評価、さらには治療薬による副反応の評価を目的として行われることを伝える。移行期において、これらの定期検査の結果を病状の記録として、自己管理できるようになることも重要である。

### **CQ10. 移行期 SS 患者が知っておくべき、治療についての知識は？**

腺症状の評価および治療のためには、眼科・歯科などへの定期受診が必要であることを伝えることが重要である。眼乾燥症および角結膜障害の治療として、レバミピド点眼液、ジクアホソルナトリウム点眼液、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液が推奨されている。また、人工涙液の点眼や涙点プラグも有用である。口腔内乾燥の治療としては、セビメリン塩酸塩やピロカルピン塩酸塩が推奨されている。また、人工唾液や保湿ゼリーも有用である。また、腺外症状に対しては、ステロイド・免疫抑制薬などが治療選択肢となるため、リウマチ医による管理が必要となる。

SS の症状寛解や治癒をもたらす治療は未だ確立されていないが、将来的には医学の進歩により新たな治療法が開発される可能性がある。主治医と相談しながら、できるだけ最新の情報の入手に努めることが望ましい。

### **CQ11. 移行期 SS 患者が知っておくべき、SS の合併症は何か？**

眼乾燥や口腔内乾燥は、それぞれ二次的な障害による合併症をおこすことを、患者自身が理解し、適切な乾燥ケアを心がける必要がある。眼乾燥による合併症としては、角膜混濁による視力低下や、細菌感染やコンタクトレンズなどの物理的刺激による角膜潰瘍があげられる。また、口腔内乾燥による合併症としては、う蝕の多発や歯肉炎・歯周炎の進行、口腔内カンジダ症などの感染症が挙げられる。また、SS による腎尿細管性アシドーシスにより、尿路結石や腎石灰化をおこす場合があることにも留意する必要がある。

SS に合併する他の自己免疫疾患としては全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、線維筋痛症などが挙げられる。これらの疾患は移行期から成人期にかけて発症率が高くなるため、新たな症状を認めたときには、速やかに主治医に相談するように指示する必要がある。特に、全身性エリテマトーデスは合併頻度が高く、発熱・皮疹・レイノー現象・関節痛・浮腫などを認めたときには精査を要する。これらの新たな自己免疫疾患の合併により、ステロイドや免疫抑制薬による治療が必要となり、更には将来への不安が強まる可能性もある。心理的な影響への配慮も必要である。

1) シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 年版

## 移行期 SS 患者に必要な自立した医療行動

### CQ12. 移行期 SS 患者が受療に際して、医療者に伝えるべきことは何か？

小児期発症例では、乾燥症状よりむしろ種々の腺外症状から診断にいたるケースが多く、発症時期、初発症状、経過、治療内容などについて知っておく必要がある。転科もしくは併診の際の小児科から内科への診療情報提供書を患者自身も確認し情報を共有すべきである。これまでに SS に基づくと判断されてきた症状に加え、今後 SS の合併症として起こりうる症状についても理解し、こうした症状の有無について伝えられるようにする。具体的には発熱、頭痛、気道症状や消化器症状などを安易にカゼなどと自己判断せずに正直に伝えるべきである。特に、徐々に乾燥症状が生じてくることが予想されることから、虫歯の増加、水分摂取増加、乾いた物を食べにくい、眼内異物感（眼がゴロゴロするなど）などに気づいたときにはそのまま主治医に伝える。具体的症状については、第3章“移行期 SS 患者が知っておくべき SS についての知識”を参照されたい。疲れやすさ、気分の落ち込みなども疾患に関連して出やすい症状であるので伝える。成人科においては、自身の症状をはっきりと医師に伝えることが必要不可欠であることから、あらかじめ伝えたい事、聞きたい事を良く整理し、内容が多い場合にはメモなどを利用するとよい。部活や就職においては疾患により制限を受けるものもあることから、あらかじめ相談しておくことが望ましい。

#### SS 症状の自己チェックリスト

前回受診時（ 月 日）から今日までにあった症状について教えて下さい

全身状態	発熱、疲れやすい、気分が落ち込む
口の乾燥症状	口が渇く、舌や唇が痛い、口臭を自覚ないし指摘される
眼の乾燥症状	眼が乾く、眼がゴロゴロする、涙が出にくい
唾液腺・リンパ節	耳の下や頸に腫れがある、痛みがある

呼吸器の症状	鼻水、咳、痰、咽の痛み、ゼーゼーする、呼吸が苦しくなる
消化器症状	腹痛、下痢、便秘
その他	尿が少ない、むくみ、頭痛、吐き気・嘔吐、ふらつき、めまい、手や足がしびれる、指が変色する、手足の痛み、感覚が鈍い、皮膚が赤くなる、皮下出血、血が止まらない、筋肉痛・筋力低下

### CQ13. 移行期 SS 患者の自立した医療行動のために、保護者がすべきことは何か？

上記の内容に加え、予防摂取歴や SS と関連しないと思われるその他の病歴・入院歴についても日頃からよく話し合っておく。母子手帳が残っている場合にはこれを有効に利用できる。受診に際しては年齢・理解度に応じて、本人が体調や服薬状況などを医師に伝え、医師の説明が理解できるように自ら質問する習慣を付けるように心がける。思春期には、医療者と一切口をきかず、医師の質問に対して親から話すように仕向けるような態度を取る事もしばしばある。こうした場合には診察時間の前半は保護者が席を外すことで自ら症状を伝えるように促すことが有効なことがある。病院における受付から診察・会計・処方せん発行の手順や薬局における薬の受け渡しなど、受診時に必要な一連の行動を将来自分 1 人で出来るように、保護者の側も日頃から意識しておく。

### CQ14. 移行期 SS 患者に必要な服薬管理は何か？

いくつかの疾患で移行期における病勢悪化の多くは服薬アドヒアランスの低下によることが示されている。したがって処方されているステロイド、免疫抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬などの必要性をよく理解し、怠薬しないようにする。特にステロイド薬の急激な服薬中止は極めて危険であることを理解しておく。また、どのような症状が出た場合に基礎疾患増悪や薬剤副作用を疑って医師に伝えるかを伝えておく必要がある。

服薬に際しては 1 日何回服用するか、食前・食後・食間かの指示をまもる。とくにメトトレキサート(リウマトレックス®など)は空腹時と食後では効果・副作用に差があるので注意を要する。また、

ステロイド薬は朝・昼・夕で服薬量が異なる事があるので注意を要する。服薬忘れに気がついたときの対応も医師から指示を受けておく必要がある。妊娠中は禁忌となる薬剤については避妊の知識と合わせてよく理解している必要がある。

薬剤アレルギーの既往や他の薬剤との併用禁忌などで特定の薬剤を避けている場合がある。頭痛・発熱などの際に市販薬を服用する際には該当薬剤が使用されていることがあり、薬局で確認するか、あらかじめ主治医より処方を受けておく必要がある。

### **CQ15. 移行期 SS 患者に必要な乾燥症状に対するセルフケアは何か？**

口腔内保清・保湿は虫歯予防の点からも重要であり、正しいブラッシング法を身につけると共に、歯科検診および虫歯の治療を積極的にうける。口腔内乾燥の予防には頻回のうがい、適切な水分摂取、無糖（キシリトール）ガムの使用、家庭や職場における加湿空気清浄機の使用が有用である。口腔乾燥はしばしば声帯の乾燥をもたらし嚙声や咽の違和感の原因となることから、大声を出さない、喫煙しないなどの注意も必要である。眼乾燥の予防にはパソコンやテレビの長時間連続使用を避ける、エアコン使用時の湿度を適度に保ち、直接風に当たらないなどの注意が必要である。コンタクトの使用は極力避け、やむを得ず装着する場合には極力短時間とし、適宜目薬を使用する等の注意が必要である。

### **CQ16. 移行期 SS 患者が知っておくべき医療費助成制度の知識は何か？**

乳幼児医療費助成、もしくは子ども医療費助成制度は自治体によって名称や公的負担年限が異なる。また自己負担割合も課税世帯か否かによって異なる自治体もある。

小児慢性特定疾病は児童福祉法に基づいて医療費助成を行う制度であり、18歳未満の児童等が対象であるが、18歳到達時点において本事業の対象になっており、かつ、18歳到達後も引き続き治療

が必要と認められる場合には、20歳未満の者も対象とする。指定難病は「難病法」による医療費助成制度であり、成人を対象としている。医療費自己負担の上限は世帯の年収により決められていることから、自立に向けて学んで行く必要がある。

シェーグレン症候群は小児慢性特定疾病・指定難病いずれの対象疾患にもなっており、移行期が医療費助成制度移行時期とも重なる。具体的な申請方法などは病院のソーシャルワーカーや自治体窓口に相談できる。いずれの申請も指定医療機関にて受診・診断後、医師による意見書を添付の上、医療費助成の申請書を都道府県もしくは指定都市、中核市に提出する。この意見書をもとに認定・不認定の通知を受ける。下記ホームページに詳しい説明があるので参考にする。診断基準を満たしても認定基準を満たさないと助成を受けられないこともあるので注意を要する。

小児慢性：<https://www.shouman.jp/assist/>

指定難病：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5460>

#### 参考文献

- 1) 新シェーグレン症候群ハンドブック アメリカシェーグレン症候群協会 前田書店 2002年
- 2) Foster HE, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2017;76:639-646.



## 移行期 SS 患者の進学・就職・ライフスタイル

### CQ17. 移行期 SS 患者に対する学校生活におけるアドバイスは？

一般的に、思春期は小学校高学年から高校生にかけての期間を指すが、周囲の影響を受けながら1人の大人として人格形成していく時期である。学校生活はその期間中で代表的な集団生活の一つであり、日常的な体育(水泳・マラソン大会)や部活動だけでなく、運動会・合唱コンクール・修学旅行などの行事参加は、SS患者にとっても非常に重要であるため、これらに極力参加出来る事が望ましい。SSの症状は個人差が大きく、特に積極的な治療を要さない患者であれば、制限が必要無い一方で、腺外症状やSLEなどを合併しているような患者であれば、増悪因子を避けつつ、日焼け止めを用いるなどの対策を行ない、可能な範囲で参加を検討していく必要がある。

学校生活における増悪因子としては、怠業や不十分なセルフケアを含めた生活リズムの乱れ、屋外での運動による直射日光や埃、PCの使用(趣味やレポート作成など)やスマホによる眼の酷使、定期テストの一夜漬けや趣味による寝不足、反抗期や非行による喫煙・アルコールなども挙げられる。

倦怠感・頭痛・うつ傾向・日常生活の制限などをきっかけに不登校などになる事も珍しくなく、家族・友人・担任などとの相互理解や心理士による心理的サポートなどが必要である。また、患者自身も普段から自分の病気と状態を理解し、定期受診を行い、体調不良時には、過剰な我慢や心配をせずに、家族や主治医と相談を積極的に行い、学校生活を送ることが望ましい。

### CQ18. 移行期 SS 患者に対する受験・進学・就職におけるアドバイスは？

受験・進学は将来希望する職業に就くための大事なステップであり、それを踏まえて受験・進学先を考える事が理想的である。受験勉強は塾や予備校を利用する事が多く、外食が増えたり、帰宅時間が遅くなったりして生活リズムが乱れたり、薬の飲み忘れなどが増えがちである。また焦りから定期受診を怠ったり、体調不良があっても我慢してしまったりすることがある。SS患者はセルフチェックを行い、体調を整えることも受験の準備として重要である事を自覚して生活リズムを整える事が望ましい。

また、SS患者にとって、就職先を選ぶ上で考慮すべき増悪因子として、長時間日光を浴びる環境・乾燥環境・冷所環境・夜勤勤務による生活リズムの乱れなどが挙げられる。作業場所に点眼薬やシュガーレスガムなどのセルフケアグッズが持ち込めない所などは検討や上司との相談が必要である。

そして学校や会社を体調が悪くても休めない、定期受診のためでも休みづらい、周囲の人に自分の病気について話しづらいなどの悩みを半数以上の患者が抱えている。また、状態によってはどうしても休学や退職しなくてはならないときがある。不調な状態で無理をするよりも将来を有意義なものとするために必要な期間と前向きに考え、しっかりと治療に専念することが勧められる。

最後に、個々の症状や状態は異なるため、自分自身の将来への希望と自分の病状を踏まえつつ、主治医や家族、担任や職場の上司と相談して選択肢を狭め過ぎないようにすることが望まれる。

### **CQ19. 移行期 SS 患者に必要な生活上の制限は？**

思春期から若年成人の若者のライフスタイルにおいて、美容に関する事は重要であり、それは移行期 SS 患者においても同様である。移行期 SS 患者の注意すべき事項として、眼や口腔の乾燥症状が与える影響が挙げられる。まずコンタクトレンズは装着することで炎症により角膜細胞障害を来すことがあるが、親水性素材(シリコーンハイドロゲルなど)のものは、むしろドライアイの治療として用いられることもあり、眼科医の指導のもと使用することが望ましい。角膜

屈折矯正手術(いわゆる LASIK)に関しては、SS 患者に対して角膜屈折矯正手術を行ない、予後が良かったという数例の報告も存在するが、術直後には 95%の患者がドライアイを呈し、1 か月後でも約 60%で症状が持続するという綜説がある。その機序としてはレーザーアブレーションにより角膜神経(基底神経神経叢および間質角膜神経)損傷によると考えられている。一般的に、リウマチ性疾患患者に対しての角膜屈折矯正手術は角膜炎や角膜融解のリスクから適応とはならない。

SS 患者は唾液分泌機能低下によるう蝕が多くなることが有名である。う蝕は歯科受診を行い、う蝕予防の指導と治療をしっかり行う事が望ましい。審美的な目的以外に歯列矯正はう蝕予防としての効果も言われているが、実際には歯科矯正器具などに食べ物が挟まることで不衛生となり、う蝕や歯周病の原因となる事がある。セルフケアがより重要となり、歯科医とリスクを踏まえた上で相談しながら歯列矯正と口腔ケアを念入りに行う必要がある。

その他、美容に関する課題として、化粧・睫毛エクステ・脱毛・美容整形手術など挙げられるが、いずれも SS 患者自身が自分の疾患と状態を理解した上で、主治医と相談し、何でも制限をするばかりではなく、許容できる範囲を相談しながら判断していく必要が望ましい。

また、かかりつけではない医院などに受診する際には、抗ヒスタミン剤・抗コリン剤・抗うつ剤などの内服により口腔乾燥が増強する事があるため、SS 患者である事を自己申告して現在の病状を説明し、内服薬について相談出来るようにしておくことが望ましい。

## **CQ20. 移行期 SS 患者の趣味の持ち方におけるアドバイスは？**

SS は慢性疾患であり、小児期発症 SS 患者はより長い期間を病気と付き合っていかなければならない。倦怠感や痛みなどからうつ傾向になる事があるため、趣味を持つ事はリラクゼーション効果やコミュニティーを拓けるなどの面より推奨される。趣味は個人の嗜好であり、本ガイドブックでこれを推奨するというものは無いが、SS の増悪に繋がるものに関しては、一考する必要がある。アウトドアスポーツなどは、紫外線・寒冷刺激・乾燥などに特に注意で対策を講ずる必要

である。例えば、スキューバダイビングなどは、圧縮空気によるドライマウスが問題となるため、レギュレーター用加湿器や加湿機能のあるバイオフィルターを用いるなどの工夫を必要としたりする。また、寒冷地では海水による冷えでレイノー症状が出現したりするリスクがあるのでコンディションに気を配る必要がある。他にも寒冷刺激や雪面・表面からの紫外線の照り返しのあるスキー・スケートもレイノー症状対策や、サンスクリーンなどの紫外線対策に気をつける必要がある。旅行は、特に飛行機内では湿度が低いため、湿潤を保つための工夫が必要である。いつもより頻回に人工涙液を用いたり、寝るときに水泳やスキー用のゴーグルやドライアイ用眼鏡を用いて湿気を保持したりする必要がある。他にも口の湿潤を保つ為に、シュガーレスガムやシュガーレスキャンディを用いたり、乗務員に氷を頼んで口に含むことなどが勧められる。

発症前に持っていた趣味がSS発症によって困難となってしまう事もあるが、そこでネガティブ思考に陥らず、新しい趣味に目を向けることで、知識の幅が広がったり、新しいコミュニティに参加するきっかけになったりと前向きな生活に繋げることが望まれる。

1. 新シェーグレン症候群ハンドブック アメリカシェーグレン症候群協会 前田書店 2002年
2. シェーグレンと共に vol.2 患者篇 シェーグレンの会 前田書店 2011年
3. 「社会にはばたくときに社会人として歩み始めた小児慢性疾患患者・経験者のみなさんに」 谷川弘治 キャリーオーバー・キャリアガイダンス・ハンドブック検討会 2008年
4. Shtein RM. Post-LASIK dry eye. *Expert review of ophthalmology*. 2011;6(5):575-582.  
doi:10.1586/eop.11.56.
5. Foulks GN, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf*. 2015 Apr;13(2):118-32

## 移行期 SS 患者の性的健康

### CQ21. 移行期 SS 患者が知っておくべき、性生活の知識は？

SS を理由に交際を諦める必要はなく、内服薬の調整後は妊娠も可能である。

SS は外分泌腺の分泌低下に伴い乾燥症状を呈する疾患であり、膣分泌液の減少は性行為の際に痛みや外傷をおこしやすく<sup>1)</sup>、性交痛や性感染症への注意が必要である。自己免疫疾患児は、感染症にかかりやすく重症化しやすい。感染予防に少なくともコンドームの使用を勧める。ピルは性感染症の予防にはならず自己免疫疾患を悪化するため、緊急避妊以外の目的での使用は勧めない<sup>2) 3)</sup>。性感染症や子宮筋腫・内膜症などを認めない性交痛に対しては潤滑ゼリーを勧める。

SS の治療薬である免疫抑制薬や降圧薬の一部には、催奇形性・妊娠のしにくさ・流産のしやすさ・胎児毒性が認められ、確実な避妊が求められている薬がある<sup>4) 5)</sup>。性行為は妊娠に直結するため、拳児希望がある場合は、病勢の安定に加え該当薬の変更が必要で、拳児希望を医師や看護師に早めに伝えてもらう。拳児希望がない場合は 2 種類以上を組み合わせた避妊（例：コンドームと基礎体温）が望ましい。

### CQ22. 移行期 SS 患者が知っておくべき、妊娠の知識は？

抗 SS-A 抗体陽性女性から出生する児の約 10%に新生児ループス(NLE)が、約 1%に先天性心ブロック(CHB)が発症する<sup>6)7)</sup>。NLE の多くは一過性であるが、CHB は死亡率が高く(14~34%)、生直後より 60%以上でペースメーカーが必要となる<sup>1)6)8)</sup>。前子の NLE/CHB 発症または母体抗 SS-A 抗体の高値はハイリスク症例である<sup>6)9)10)</sup>。現時点で確立した予防法はなく、早期発見に努める<sup>6)7)</sup>。

抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、等）は、抗リン脂質抗体症候群(APS)に直結する自己抗体である。APS は妊娠中に子宮・胎盤の血栓形成が胎盤の発育や機能に影響し不育症となりやすいため、低用量アスピリン及び未分化ヘパリンの併用が推奨される<sup>11)</sup>。

SS 妊婦は不妊・妊娠高血圧などの妊娠合併症は稀である<sup>12)</sup>が、SS に合併する他の自己免疫疾患には妊娠合併症を考慮すべき疾患があるため、診断の再評価を行うことが望ましい。

### **CQ23. 移行期 SS 患者に必要な結婚・妊娠・出産に対する支援は？**

SS 病状が安定していないと妊娠・出産・育児がままならないため、服薬や定期受診を継続する。SS は指定難病（かつ小児慢性特定疾病）なので、重症度や世帯の所得に応じて医療費助成制度が利用できる<sup>13)</sup>。

SS は慢性疲労や倦怠感を呈しやすい疾患である<sup>1)</sup>。結婚は SS である自分を理解してくれたパートナーや家族と、仕事や家事を協力し合える環境が望ましい<sup>14)</sup>。妊娠・出産・育児は健康な人でも体力が必要で、社会の助け（子育て支援センター、託児所、保育園）を利用するよう勧める<sup>14)</sup>。

計画的な挙児希望に対しては、病状の安定を図りつつ免疫抑制薬、非ステロイド性抗炎症薬、降圧薬など、催奇形性・流早産・胎児毒性が報告されている薬を中止し一定期間が経過してから妊活する。個々の薬剤については妊娠と薬情報センター<sup>15)</sup>や母乳と薬ハンドブック<sup>16)</sup>などを利用する。

予期せぬ妊娠が判明した場合、早急に主治医に伝え、自己抗体や内服薬を確認し、妊娠と薬に対するカウンセリングや胎児エコーを受けさせることが推奨される<sup>17)</sup>。

## CQ24. 移行期抗 SS-A/Ro 抗体陽性女性に必要な結婚・妊娠・出産に対する支援は？

抗 SS-A 抗体は、SS の 52%（小児では 75%）で陽性<sup>18)</sup>である。CHB の診断は胎児心エコーが重要で、特に前子の NLE/CHB 発症または母体抗 SS-A 抗体の高値を認めたハイリスク症例に対しては、妊娠 18~24 週に胎児不整脈（房室ブロック）や心機能を評価できる施設で 2 週毎に評価することが望ましい<sup>6)19)</sup>。

経胎盤的治療（ステロイド・β 刺激薬）を行う場合は、個々の症例について十分なカウンセリングや同意を得た上で、専門的に対応可能な施設で慎重に行う<sup>6)</sup>。

経済的には、本来の指定難病や小児慢性特定疾病に対する医療費助成に加え、妊娠が確認され自治体に届けると母子手帳と妊婦健診受診票が発行され、国民健康保険などに加入している場合、出産時は出産育児一時金が支給される。ハイリスク症例の場合は自治体に届ける際にハイリスクであることを伝えるよう指導する。また、乳幼児の医療費は、「乳幼児（こども）医療費助成制度」が利用でき、CHB 手術に対しては「自立支援医療（育成医療）」助成も利用できる。

### 参考文献

- 1) 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
- 2) Lahita RG : The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 352-6.
- 3) 寺内公一 : HRT の慎重投与例への対応全身性エリテマトーデス. *産科と婦人科* 2013; 80: 1640-3
- 4) 村島温子 : 免疫抑制薬. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 南山堂 2010; 175-80
- 5) May Ching Soh, et al: High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatol* 2015; 572-87

- 6) 村島温子 他：抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する診療の手引き。厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 2013; 1-16,
- 7) Buyon JP, et al: Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. J Am Coll Cardiol. 1998; 31: 1658-66
- 8) Hornberger LK, et al: Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. Second J Immunol. 2010; 72: 189-197
- 9) Cimaz R, et al: Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus : a prospective study infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. J Pediatr. 2003; 142: 678
- 10) Jaeggi E, et al: The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. J Am Coll Cardiol. 2010; 55: 2778-84
- 11) 村島温子 他：抗リン脂質抗体症候群合併妊娠 診療ガイドライン。厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等総合研究事業 2015; 1-44
- 12) Haga H, et al: Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren's syndrome. a case-control study. J Rheumatol 2005; 32: 1734-6
- 13) 難病情報センター ホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/entry/111>
- 14) 谷川弘治：社会にはばたくときに 社会人として歩み始めた小児慢性疾患患者・経験者のみなさんに。キャリアオーバー・キャリアガイダンスハンドブック検討会 2008; 19-26
- 15) 妊娠と薬情報センター ホームページ <https://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/index.html>
- 16) 母乳とくすりハンドブック改訂第3版 2017 大分県地域保健協議会大分県「母乳と薬剤」研究会 編
- 17) Corinna Weber-Schoendorfer, et al: Pregnancy Outcome After Methotrexate Treatment for



Rheumatic Disease Prior to or During Early Pregnancy. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 1101-10

18) Ramos-Casals M, et al: Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87(4):210-9.

19) Buyon JP, et al: Neonatal lupus : Review of proposed pathogenesis and clinical data from the US-based research registry for neonatal lupus. *Autoimmunity* 2003; 36: 41-50

# これから大人になる シェーグレン症候群のあなたへ

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化シェーグレン症候群分担任

## はじめに

あなたは「移行支援医療」という言葉を知っていますか？

移行支援医療とは、慢性疾患をもつ患者さんが、小児科から成人診療科に「移行」する際に生じる課題を解決するために、様々なサポートをおこなう医療のことをいいます。

あなたは、シェーグレン症候群という慢性疾患をもっています。子どもの時期には、病気や治療について、あなたではなく、保護者の方に説明を行ってきました。しかし、大人になったときには、あなた自身が、あなた自身の病気について理解し、治療をどうするかについても、決めていく必要があります。

このガイドブックには、これから大人になるシェーグレン症候群のあなたにむけた、色々なアドバイスが書かれています。このガイドブックが、あなたのこれからの人生を、より良くする一助となる事を祈っています。

## シェーグレン症候群って、どんな病気？

シェーグレン症候群の「シェーグレン」は、この病気をみつけたスウェーデン人の眼科の先生の名前です。「シェーグレン症候群」では、ちょっと長いので、このガイドブックでは「シェーグレン」と略して呼ぶことにします。

シェーグレンは、涙を作る涙腺、唾液を作る唾液腺などの「外分泌腺」に問題が起こる病気です。このため、涙や唾液の量が減り、眼や口が乾きます。また、耳下腺が腫れる（おたふく風邪に何度もかかったと言われる事もあります）、原因不明の熱が出る、だるい、学校へ行けない、関節が痛む、皮膚に赤い斑ができる、などの症状も起こることがあります。

もともと、シェーグレンは40～50歳の女性に、多く起こる病気とわれています。しかし最近になり、子どもにもシェーグレンの患者さんがいることがわかってきました。大人のシェーグレンの患者さんと異なり、子どものシェーグレンの患者さんは、涙腺や唾液腺のダメージが軽いので、あまり眼や口は乾きません。このため、子どものシェーグレンは診断されるまでに、長い時間がかかることもあるのです。

シェーグレンの経過は、人により様々です。若い頃から様々な症状が出て困る患者さんもいれば、ほとんど問題無く何十年も過ごす患者さんもいます。あなたが、シェーグレンと付き合いながらも、無理なく楽しい生活を送れるよう

に、あなたのシェーグレンの状態について、主治医の先生によく確認してください。

## あなた知っておくべき、眼の乾燥症状は？

シェーグレンでは、涙を作る涙腺という部分が傷つくことで涙の量が減っていきます。子どもの頃は症状を認めることは少ないのですが、大人になるにつれ、目の乾きなどの眼乾燥症状が出てくる可能性があります。将来、これらの症状が出てくる可能性があることを覚えておいて下さい。

眼乾燥症状には、「目がかわく」「涙が出ない」などの、涙が減ったことをイメージしやすい症状だけはありません。一見、涙が減ったこととの関連がわかりづらい、「目がゴロゴロする」、「目が熱い」、「起床時に目が開けづらい」、「目が疲れる」、「目が充血する」、「目がかゆい」、「目やにがでる」、「目がかすむ」、「まぶしい」、「長時間の読書やTV鑑賞ができない」、「ソフトコンタクトレンズを使用できない」などの症状が起きることがあります。これらの症状も眼乾燥症状であることを覚えておきましょう。

## あなたが知っておくべき、口の乾燥症状は？

シェーグレンでは唾液を作る唾液腺という部分が傷つくことで唾液の量が減っていきます。子どもの頃は症状を認めることは少ないのですが、大人になるにつれ、口が乾くなどの口の乾燥症状が出てくる可能性があります。将来、これらの症状が出てくる可能性があることを覚えておいて下さい。

口の乾燥症状としては、「口がかわく」「(口がかわくため) 水が飲みたい」という症状以外に、「唾液がネバネバする」「口の中がヒリヒリする」「夜になると口の中が乾燥で痛い」などの自覚症状を認めることや、「味が分かりづらい」「食パンやビスケットなどの乾燥食品が食べづらい」「飲み込みづらい」などの食事をする際などに困る症状が含まれます。また、唾液が減ると口の中が清潔に保てず、虫歯や口臭の原因となることや、舌の表面が荒れて舌の痛みを生じることもあります。これらの症状で困る時には、主治医に相談して下さい。

## あなたが知っておくべき、眼・口以外の症状は？

子どものシェーグレンは、大人のシェーグレンと比べて、「目がかわく」「口がかわく」などの乾燥症状よりも、「熱がでる」や「関節が痛い」などの腺外症状と呼ばれる症状が多いことが知られています。

腺外症状には様々な症状があります。熱が続いたり、だるさのため毎日の生活が困ったり、気分が落ち込むこともあるかもしれません。中には、関節に炎症がおきて痛みを感じる人もいます。耳の前にある耳下腺という部分や、あごの下にある顎下腺という場所が炎症を起こし、「おたふく」に似たような腫れを起こすこともあります。皮膚の症状としては、紅斑と呼ばれる赤い皮疹や紫斑と呼ばれる紫色の皮疹が出る場合があります。これらは日に当たりすぎることや、寒さがきっかけになって現れることがあります。また寒い場所などでレイノー症状と呼ばれる手の指などが白や紫色になる変化が現れることもあります。

また、シェーグレンでは脳や神経、腎臓や肺、血液などに病気がでることがあります。これらの症状が全ての人に起こるわけではないため、心配し過ぎる必要はありませんが、このような色々な症状が出る可能性があることを知っておくと、症状に早く気づき、主治医に相談することができます。



## あなたが知っておくべき、体調不良時の対応は？

シェーグレンの患者さんは、口の中のトラブルは口腔外科、目に症状がある時は眼科、関節痛がある時は整形外科にかかることが多いですが、基礎にシェーグレンという病気があるため、膠原病を専門にしている医師と連携して診察してもらうことが望ましいです。

目の乾き（ドライアイ）が原因となって、結膜炎や疲れ目を生じることがあります。涙の量が減り、毎日の点眼が必要となったら、点眼を忘れないようにしましょう。また、唾液の量が減ると虫歯や口臭の原因となることがあります。口の中を清潔に保ち、適度な水分摂取を心がけてください。これらの症状に気づいた時は唾液の量が減っていないか受診時に相談して下さい。アレルギーの治療で用いる抗ヒスタミン薬という薬剤や抗不安薬などによって、口の中の乾燥が強くなることにも注意しましょう。

シェーグレンにより、疲れやすいという症状が起こることもあります。シェーグレンが悪くなっていることは、採血をしないとわからないことがあるため、定期的な診察・検査を受けてください。また、非ステロイド系抗炎症薬と呼ばれる痛み止めにより、無菌性髄膜炎をおこし、頭痛や吐き気などを認める場合があるため、鎮痛薬を使用する時は主治医へ確認をして下さい。

## あなたが知っておくべき、診断に関わる検査についての知識は？

シェーグレンは、涙腺や唾液腺などの外分泌腺の障害を特徴とする全身性の自己免疫疾患です。このため、診断に必要な検査には、外分泌腺の障害を評価するための検査と、免疫の異常を評価するための検査に分けられます。

外分泌腺の障害の評価には、眼科検査と唾液腺の検査があります。これらの検査は、もしあなたが目や口の乾きをあまり感じていなかったとしても、シェーグレンの診断のためには、とても大事な検査であることを知っておいてください。眼科の検査には、涙液量を調べるシルマーテスト、角膜・結膜の障害を調べる染色試験などがあります。唾液腺の検査には、唾液腺の炎症などを調べる口唇小唾液腺生検、唾液腺の変化を画像で評価する唾液腺 MRI 検査、耳下腺・顎下腺の機能を調べる唾液腺シンチグラフィ、各種唾液分泌量測定があります。

免疫の異常の評価としては、あなた自身の身体に対して免疫が反応して作られる自己抗体の検査があります。中でも、抗 SS-A/Ro 抗体や抗 SS-B/La 抗体は、シェーグレンの診断にとっても有用です。また、シェーグレンに合併することが多い自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群などの診断にも、自己抗体の検査が有用です。

## あなたが知っておくべき、定期的な検査についての知識は？

シェーグレンの外分泌腺の障害はゆっくりと進みます。あなたが、今は症状がないと思っけていても、定期に通院をして、検査をしていくことが大事です。

また、血液検査や尿検査は、シェーグレンの腺外症状を評価したり、他の自己免疫疾患が合併していないか調べるために大事です。定期的な検査の結果は、あなたの病状の大事な記録なので、きちんと自己管理できるようになりましょう。

## あなたが知っておくべき、治療についての知識は？

あなたの症状をきちんと評価し、適切な治療を行うためには、眼科・歯科などへの定期受診が必要です。眼の乾燥やおよび角結膜障害の治療としては、レバミピド点眼液、ジクアホソルナトリウム点眼液、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液による治療が勧められています。また、人工涙液を点眼したり、涙点プラグという処置をすることもあります。詳しくは、あなたの眼科の先生と相談をしてください。口の乾燥の治療としては、セビメリン塩酸塩やピロカルピン塩酸塩による治療が勧められています。また、人工唾液や保湿ゼリーを使うことも良い方法です。腺外症状に対しては、ステロイドや免疫抑制薬などによる治療が行われることがあるため、リウマチ・膠原病の専門医と相談をしてください。

## あなたが知っておくべき、シェーグレンの合併症は？

目の乾きや口の乾きによって、新たな問題が起こる場合があります。そうならないためにも、適切な乾燥ケアを心がけましょう。目の乾きによる合併症としては、角膜混濁による視力低下や、細菌感染やコンタクトレンズなどの刺激による角膜潰瘍があげられます。また、口の乾きによる合併症としては、虫歯・歯肉炎・歯周炎などが挙げられます。また、シェーグレンにより、尿路結石や腎臓の石灰化が起こる場合があります。

さらに、シェーグレンには、他の自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、線維筋痛症など）が合併することがあります。もし、これまでとは異なる症状を認めたときには、速やかに主治医に相談するようにしましょう。

## 診察のときに、あなたが医師に伝えるべきことは？

子どものシェーグレンは、乾燥症状ではなく、それ以外の症状から診断にいたることが多くあります。あなたのシェーグレンが、いつごろ、どのような症状で発症したか、その後どのような治療を受けていたかなどについては、あなた自身が把握し、医師に伝えられるようにしましょう。内科へ転科をしたり、小児科と内科の両方を併診する際は、これまで診ていた小児科医とよく話をし、情報を共有しましょう。

また、成人科（内科）においては、あなた自身の症状をはっきりと医師に伝えることが必要不可欠です。あらかじめ伝えたい事、聞きたい事をよく整理し、内容が多い場合にはメモなどを利用しましょう。部活や就職を考えるときには、症状により制限を受けることもあるので、あらかじめ医師と相談しておきましょう。

診察のときには、それまでにシェーグレンによって起こった症状だけでなく、将来的にシェーグレンの合併症として起こりうる症状についても理解し、それらの症状の有無についても、伝えられるようにしましょう。具体的には発熱、頭痛、気道症状や消化器症状などがあったときに、安易に風邪と自己判断せずに正直に伝えてください。また、虫歯の増加、水分摂取の増加、乾いた物を食べにくい、眼内異物感（眼がゴロゴロするなど）などに気づいたときには、乾

燥症状の可能性があるので、主治医に伝えましょう。疲れやすさ、気分の落ち込みなどもシェーグレンに関連して見られやすい症状ですので、相談をしてください。

## あなたの保護者がすべきことは？（保護者の方に読んでいただきましょう）

ご本人とは、上記の内容に加え、シェーグレンと関連しないと思われるその他の病歴・入院歴・予防接種歴などについても日頃からよく話し合っておきましょう。母子手帳が残っている場合にはこれを有効に活用しましょう。内科への移行を考える時期になったら、小児科受診に際しても年齢・理解度に応じて、本人が体調や服薬状況などを医師に伝え、医師の説明が理解できるように自ら質問する習慣を付けるように心がけてください。思春期には、医師や看護師と一切口をきかず、医師の質問に対して親から話すように仕向けるような態度を取る事もしばしばあります。こうした場合には診察時間の前半は保護者が席を外すことで自ら症状を伝えるように促すことが有効なことがありますのでご協力ください。病院における受付から診察・会計・処方せん発行の手順や薬局における薬の受け渡しなど、受診時に必要な一連の行動を将来自分 1 人で出来るように、保護者の側も日頃から意識してください。



## あなたが行うべき薬の管理は？

移行期に病状が悪化する一つの要因として、服薬アドヒアランスの低下（＝薬を指示通りに飲まない）によることがわかっています。処方されているステロイド、免疫抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬などの必要性をよく理解し、正しい量を忘れずに飲みましょう。特にステロイド薬の急激な服薬中止は極めて危険ですので気をつけましょう。また、薬の副作用を疑ったときは必ず医師に伝えてください。

服薬に際しては1日何回服用するか、食前・食後・食間かの指示をまもりましょう。とくにメトトレキサート（リウマトレックス®など）は空腹時と食後では効果・副作用に差があるので必ず指示通りに飲むことが重要です。また、ステロイド薬は朝・昼・夕で服薬量が異なる事があるので注意してください。服薬忘れに気がついたときの対応も医師から指示を受けておく必要があります。妊娠中は飲んではいけない薬があるので、避妊の知識と合わせてよく理解している必要があります。

薬剤アレルギーを起こしたことがあったり、他の薬剤との飲み合わせが悪いなどの理由で、特定の薬を避ける必要があります。頭痛・発熱などで薬を服用する際には薬局で確認をするか、あらかじめ主治医より処方を受けておく必要があります。

## あなたが行うべき乾燥症状に対するセルフケアは？

口腔内を清潔に保ち、また湿度を保つことは虫歯予防の点からも重要です。

正しい歯磨きの方法を身につけると共に、歯科検診および虫歯の治療を積極的にうけるようにしましょう。口腔内乾燥の予防には頻回のうがい、適切な水分摂取、無糖（キシリトール）ガムの使用、家庭や職場における加湿空気清浄機の使用が役に立ちます。口が乾くとしばしば声帯も乾燥し、声がれやのどの違和感の原因となります。大声を出さない、喫煙しないなどの注意も必要です。

眼乾燥の予防にはパソコンやテレビの長時間連続使用を避ける、エアコン使用時の湿度を適度に保ち、直接風に当たらないなどの注意が必要です。コンタクトの使用は極力避け、やむを得ず装着する場合には極力短時間とし、必要に応じて目薬を使用するなどの注意を払うことが重要です。

## あなたが知っておくべき医療費助成制度の知識は？

乳幼児医療費助成、もしくは子ども医療費助成制度は自治体によって名称や公的負担年限が異なります。また自己負担割合も課税世帯か否かによって異なる自治体もありますので、現在どのような手続きを踏んでどのような公費負担を受けているかについて、保護者の方によく聞いてください。

小児慢性特定疾病は法律（児童福祉法）に基づいて医療費助成を行う制度であり、18歳未満の児童等が対象ですが、18歳到達時点において本事業の対象になっており、かつ、18歳到達後も引き続き治療が必要と認められる場合には、20歳未満の者も対象となります。指定難病は「難病法」による医療費助成制度であり、成人を対象としています。医療費自己負担の上限は世帯の年収により決められていることから、自立に向けて学んで行く必要があります。

シェーグレンは小児慢性特定疾病・指定難病いずれの対象疾患にもなっており、移行期が医療費助成制度移行時期とも重なります。具体的な申請方法などは病院のソーシャルワーカーや自治体窓口にご相談できますので活用しましょう。いずれの申請も指定医療機関にて受診・診断後、医師による意見書を添付の上、医療費助成の申請書を都道府県もしくは指定都市、中核市に提出する。この意見書をもとに認定・不認定の通知を受けます。下記ホームページに詳しい説明があるので参考にしてください。診断基準を満たしても認定基準を満た

さないと助成を受けられないこともあるので注意してください。

小児慢性：<https://www.shouman.jp/assist/>

指定難病：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5460>

## 学校生活におけるアドバイス

一般的に、小学校高学年から高校生にかけての期間を思春期と呼びますが、周囲の影響を受けながら1人の大人として人格形成していく時期です。学校生活は思春期の代表的な集団生活の一つで、日常的な部活動だけでなく、運動会・合唱コンクール・修学旅行などは、シェーグレン患者のみなさんにとっても非常に大切なイベントなので、できるだけこれらに参加出来る事が望ましいです。シェーグレンの症状は個人差が大きく、特に積極的な治療が必要ない患者さんであれば、制限は必要ありませんが、合併症で頻回に通院しているような患者さんであれば、調子が悪くなる原因(長時間の日光・乾燥・冷所・寝不足など)を避けつつ、日焼け止めを用いるなどの対策を行ない、可能な範囲で参加を検討していく必要があります。

学校生活における増悪因子としては、服薬忘れ、不十分なセルフケアを含めた生活リズムの乱れ、屋外での運動による直射日光や埃、PCの使用(趣味やレポート作成など)やスマホによる眼の酷使、定期テストの一夜漬けや趣味による寝不足、反抗期や非行による喫煙・飲酒などが挙げられます。

体のだるさ・頭痛・気分の落ち込み・やる気がでない・日常生活の制限などをきっかけに不登校などになる事も珍しくなく、家族・友人・担任などとのコミュニケーションや心理士による心理的サポートなどが必要であることは珍し

くありません。また、患者さん自身も普段から自分の病気と状態を理解して、定期的に通院し、体調が悪い時には、過剰な我慢や心配をせずに、家族や主治医と相談を積極的に行いながら、学校生活を送ることが望ましいです。

## 受験・進学・就職におけるアドバイス

受験・進学は将来希望する職業に就くための大事なステップで、それを踏まえて受験・進学先を考える事が理想的です。受験勉強は塾や予備校を利用する事が多く、外食が増えたり、帰宅時間が遅くなったりして生活リズムが乱れたり、薬の飲み忘れなどが増えがちです。また定期受診を怠ったり、体調不良があっても我慢してしまったりすることがあります。シェーグレン患者はセルフチェックを行い、体調を整えることも受験の準備として重要である事を自覚して生活リズムを整える事が大切です。

また、シェーグレン患者が就職先を選ぶ上で気をつけるべき事として、長時間日光を浴びる環境・乾燥環境・冷所環境・夜勤勤務による生活リズムの乱れなどがあります。作業場所に点眼薬やシュガーレスガムなどのセルフケアグッズが持ち込めない所などは上司との相談が必要です。

そして、学校や会社を体調が悪くても休めない、定期受診のためでも休みづらい、周囲の人に自分の病気について話づらいなどの悩みを半数以上の患者さんが抱えています。また、状態によってはどうしても休学や休職しなくてはならないときがありますが、不調な状態で無理をするよりも将来を有意義なものとするために必要な期間と前向きに考え、しっかりと治療に専念することが勧められます。

最後に、ひとりひとりの症状や状態は異なるため、自分自身の将来への希望と自分の病状を踏まえつつ、主治医や家族、担任や職場の上司と相談して選択肢を狭め過ぎないようにすることが大事です。いろいろな可能性が待っています。



## シェーグレン患者に必要な生活上の制限は？

思春期から若年成人の若者のライフスタイルにおいて、美容に関する事は重要であり、それは移行期のシェーグレン患者においても同様です。移行期のシェーグレン患者の注意すべき事として、眼や口腔の乾燥症状が与える影響があります。まずコンタクトレンズは装着することで角膜(目の表面)に炎症を起こし、ダメージを来すことがあります。コンタクトレンズの素材(シリコーンハイドロゲルなど)によっては、ドライアイの治療として用いられることもあり、眼科医の指導のもと使用することが望ましいです。近視矯正手術(いわゆるレーシック手術)に関しては、シェーグレン患者に対して良かったという数例の報告がありますが、術直後に95%の患者がドライアイを訴え、1か月後でも約60%で症状が持続するという論文報告があります。一般的に、シェーグレン患者に対しての角膜屈折矯正手術は角膜炎や角膜融解のリスクから適応とはなりません。

シェーグレン患者は唾液分泌量の減少による虫歯が多くなることが有名です。虫歯は歯科受診を行い、虫歯予防の指導を受け、治療をしっかりと行う事が勧められます。歯列矯正は虫歯予防としての効果もあると言われていますが、矯正器具(ワイヤー)などに食べ物が挟まることで虫歯や歯周病の原因となる事がありますので、セルフケアがより重要となります。そのリスクを踏まえた上

で、歯科の先生と相談しながら歯列矯正と口腔ケアを念入りに行う必要があります。

その他、美容に関する課題として、化粧・睫毛エクステ・脱毛・美容整形手術などがありますが、いずれもシェーグレン患者さん自身が自分の疾患と状態を理解した上で、主治医と相談してどこまでできるかを判断していく必要があります。

また、かかりつけではない医院などに受診する際には、内服薬の種類によって口の乾燥が増強される事があるため、シェーグレン患者である事を告げて現在の病状を説明し、内服薬について相談出来るようにしておく様にしてください。

## 趣味の持ち方におけるアドバイスは？

シェーグレンは慢性疾患であり、子どもの頃にシェーグレンになった患者さんはより長い期間を病気と付き合っていかなければなりません。だるさや痛みなどからうつ傾向になる事があるため、趣味を持つ事はリラクゼーション効果やコミュニティを拡げるなどの面からお勧めします。趣味は人それぞれの好みなので、本ガイドブックで推奨するものではありませんが、シェーグレンの増悪に繋がるものに関しては、考える必要があります。アウトドアスポーツは、紫外線・寒冷刺激・乾燥などに特に注意が必要で、対策をたてる必要があります。

例えば、スキューバダイビングは、圧縮空気によるドライマウスが問題となるため、加湿機能のある道具を用いるなどの工夫が必要です。また、寒冷地では海水による冷えてレイノー症状が出現したりするリスクがあるのでコンディションに気を配る必要があります。他にも寒冷刺激や雪面・表面からの紫外線の照り返しのあるスキー・スケートもレイノー症状対策や、日焼け止めなどの紫外線対策に気をつける必要があります。旅行は、特に飛行機内は湿度が低いいため、湿潤を保つための工夫が必要です。いつもより頻回に人工涙液目薬を用いたり、寝るときに水泳やスキー用のゴーグルやドライアイ用眼鏡を用いて湿気を保持したりする必要があります。他にも口の湿潤を保つ為に、シュガーレスガムやシュガーレスキャンディを用いたり、乗務員に氷を頼んで口に含むこと

などが勧められます。

発症前の趣味がシェーグレン発症によって難しくなってしまう事もあります  
が、そこでネガティブ思考にならず、新しい趣味に目を向けることで、知識の  
幅が広がったり、新しいコミュニティに参加するきっかけになったりと前向  
きな生活に繋げることが勧められます。

## あなたが知っておくべき、性生活の知識は？

シェーグレンを理由に交際をあきらめる必要はありません。

シェーグレンは分泌液が減って乾燥する病気なので、女性は膣分泌液が減る影響で、性行為の際の痛みを感じやすく傷ができやすいです。また免疫力が下がる病気なので、傷から感染しやすく重症化しやすいです。感染予防にはコンドームを使いましょう。ピルは、性感染症の予防にはならず病気を悪化させる可能性があるため、緊急避妊以外の目的では使わない方がいいです。婦人科系の病気を合併していない乾燥による性交痛に対しては、潤滑ゼリーを試してみてください。

性行為は妊娠に直結します。赤ちゃんが欲しいと思っていない時の性行為には、コンドームと基礎体温など2種類以上を組み合わせた避妊が望ましいです。

## あなたが知っておくべき、妊娠の知識は？

シェーグレンの病状が落ち着いていて、内服薬を調整したら、妊娠可能です。

シェーグレンの治療薬の中には、妊娠中に使えない薬があります。妊娠する前に、妊娠中に使える薬への変更が必要です。早めに主治医や看護師に「赤ちゃんが欲しいと思っている」と伝えてください。

\* 抗 SS-A 抗体（抗 Ro 抗体）陽性の方へ

抗 SS-A/Ro 抗体陽性の女性から産まれる赤ちゃんの約 10%に新生児ループスが、約 1%に先天性心ブロックが発症します。産科の先生に抗 SS-A/Ro 抗体が陽性だと伝えてください。先天性心ブロックは、早期発見が大事なので、妊娠中は胎児心エコーができる施設に通院しましょう。

\* 抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、等）陽性の方へ

抗リン脂質抗体は、抗リン脂質抗体症候群(APS)に直結する自己抗体です。APSは妊娠中に流産・死産や胎児発育不全になりやすく、治療をしながらの妊娠となる可能性があります。産科の先生に早めに抗リン脂質抗体が陽性だと伝えてください。

\* シェーグレン以外の自己免疫疾患の合併はありませんか？

全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患には注意すべき妊娠合併症があります。妊娠がわかったことをきっかけとして、他の自己免疫疾患の合併がないかの再評価ができるとより良いです。

## あなたに必要な妊娠・出産・育児に対する支援は？

妊娠・出産・育児は健康な人でも大変な日々が続きます。シェーグレンが悪化しないように、決まった量の薬を決まった時間に飲み、定期受診を忘れないように注意しましょう。

シェーグレンは疲れやすい病気です。ひとりで抱え込まず、パートナーや家族と協力し合い、社会の助け（子育て支援センター、保育園、託児所）も遠慮せず利用しましょう。

妊娠を自治体に届けると、母子手帳と妊婦健診受診票が発行されます。出産時は出産育児一時金が支給される場合もあります。シェーグレンは指定難病（かつ小児慢性特定疾病）なので、重症度や世帯の所得に応じて医療費助成制度が利用できます。医療費の支援は種類が多いので、病院や自治体にある福祉の窓口で個別相談をすると、より良い支援が受けられるかもしれません。



## **抗 SS-A/Ro 抗体陽性女性に必要な妊娠・出産・育児に対する支援は？**

抗 SS-A/Ro 抗体陽性の女性から出生する児の約 1%に先天性心ブロックが発症します。妊娠 18~24 週に胎児心エコーを受けましょう。治療に対しては十分なインフォームド・コンセントが必要です。よく話し合っ決定しましょう。ハイリスクの場合は自治体にもハイリスクであると届けてください。新生児科のある病院の産科で出産することが望ましいです。また、乳幼児の医療費は、「乳幼児（こども）医療費助成制度」が利用でき、手術に対しては「自立支援医療（育成医療）」助成も利用できます。

## あなたが必要な心理サポートはどのようなものがあるか？

近年、通院や経過が長期に及ぶ慢性の病気を持つ患者さんにおいて、その患者さんの視点に根ざした評価が重要であると考えられるようになりました。その代表が QOL (生活の質と訳します) とよばれるものですが、これは、「ある人がどれだけ人間らしい生活や自分らしい生活を送り、自分の人生に幸福を見出しているか」ということを尺度 (ものさし) としてとらえる考え方です。その中で、特に人の健康に直接影響する部分の QOL を健康関連 QOL といいます。健康関連 QOL は、質問票等で評価することが可能ですが、シェーグレンに特化したものとして、シェーグレンの自覚症状 (乾燥症状、つかれ、痛み) を評価する ESSPRI という方法があります。これまでの報告では、シェーグレンにみられるだるさ、ドライマウス、ドライアイは健康関連 QOL を低下させると指摘されています。ESSPRI は、血液検査などでは現れにくいシェーグレンの一部の症状を客観的に評価することができる方法の 1 つです。だるさなどは、抑うつ症状 (気分が落ち込み、思考、行動、感情に影響が出ている状況のことをいいます) や不登校、引きこもりにつながることもあるので、主治医がシェーグレン患者さんの QOL 評価を行いながら、身体と心の症状の悪化を早期に発見することは重要と考えます。

## どのような場合に心理的サポートが必要か？

子どものときから、慢性の病気をもつ患者さんは、病気の状態や長い治療期間が就学や就職の問題と結びついていることがいわれています。また、病気をもっていない同年代の子と比べて、社会経験の少なさや密着した親子関係から様々な問題につながることもあります。シェーグレンの患者さんでは、だるさや、病気に伴う他の症状から、不登校や引きこもりにつながり、就学、就労などの問題に影響を及ぼす可能性があるかもしれません。さまざまな状況により引き起こされる心理的状态の変化に対応するためには、病状をコントロールするセルフケア能力（自分から、薬をきちんと飲む、規則正しい生活を送る、病気を悪化させる原因をさけるようにする力）が重要ですが、一方で、周囲の心理的サポートが必要な場合もあります。自分では解決できない悩み、問題が起こった時には、小児科医や内科医のみならず、看護師、精神科や臨床心理士などの専門的な協力により、解決することもあるので、ぜひ主治医に相談してみてください。

## あなたに対して、医療者がどのように心理的評価を行うのか？

シェーグレンの患者さんは、他の思春期・青年期の若者と同様に、就学、就労、生活に関わる問題、経済問題など、多くの問題を抱えていることがあります。さらに慢性の病気では、症状の持続は患者さんの心を疲れさせ、不安や気分の落ち込みの原因となります。客観的に、患者さんの心理状態を正しく評価するためには、心療内科医師や臨床心理士による心理検査が有用です（患者さん本人及び保護者の方の同意が必要です）。その結果をふまえ、主治医は心療内科医師や臨床心理士と相談し、適切な心理的サポートを行っていくことができます。

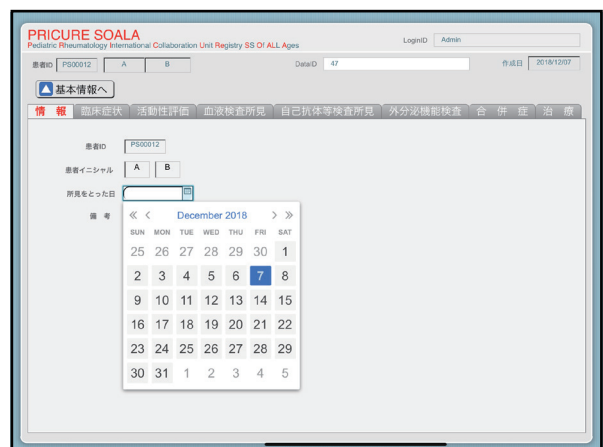
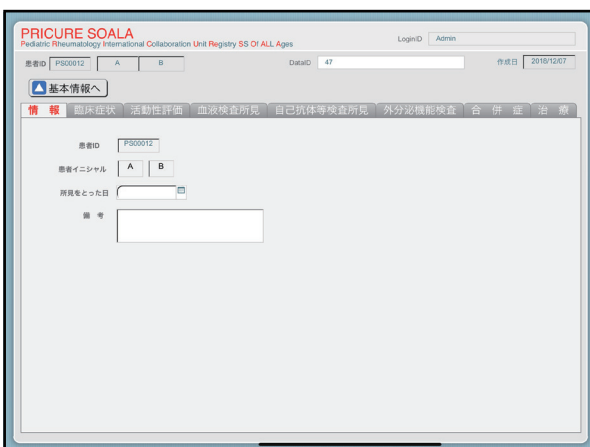
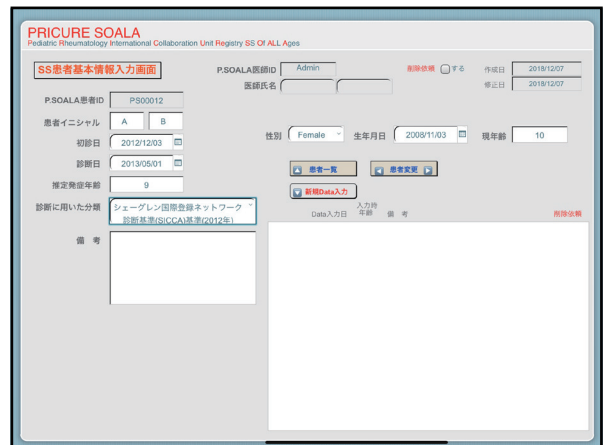
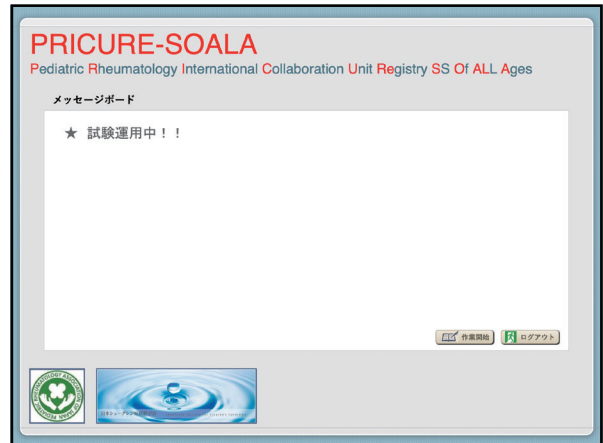
## 終わりに

最後まで読んでみてどのように思いましたか？難しかったですでしょうか？

わからないことは遠慮無く、主治医の先生や看護師さんに訊いて下さい。

周りの人の手助けが必要なときは、声を上げましょう。金銭的な助成や心理的なサポートなども積極的に利用しましょう。

シェーグレンは慢性の病気ですが、病気だからといっていろいろなことを諦める必要はありません。これからあなたがあなたらしく生きていくためには、まず、あなた自身が病気と自分の体の状態を正しく理解し、向き合っていくことが大切です。本書を参考にして、あなたらしい人生への1歩を踏み出して下さい。



PRICURE SOALA  
Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID P500912 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

**全身症状**

発熱 なし あり  
 発疹 なし あり  
 リンパ節腫脹 なし あり  
 顔のこむばり なし あり  
 全身疼痛 なし あり  
 乾燥症状の自覚 なし あり  
 その他

**皮膚症状**

環状紅斑 なし あり  
 血小板減少性紫斑 なし あり  
 高γグロブリン血症 なし あり  
 レイノー症 なし あり  
 その他

**関節症状**

関節痛 なし あり  
 関節腫脹 なし あり  
 その他

**聴覚聴覚症状**

反復性耳下腺炎 なし あり  
 反復性顎下腺炎 なし あり  
 ラムラ なし あり  
 その他

**口腔症状**

う蝕の増加 なし あり  
 口臭 なし あり  
 口腔の痛み なし あり  
 口腔炎の反復 なし あり  
 摂食時よく水を飲む なし あり

**顔面症状**

繰り返す目の発赤 なし あり  
 眼の異物感・かゆみ なし あり  
 涙が出ない なし あり

PRICURE SOALA  
Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID P500912 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

**ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)**

領域 (ドメイン)	領域	活動性	評価基準	領域 (ドメイン)	領域	活動性	評価基準
1. 眼症状	3	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重	7. 泪液量	5	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重		
2. リンパ節腫脹およびリンパ痛	4	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重	8. 炎症状	6	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重		
3. 関節炎	2	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重	9. 末梢神経障害	8	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重		
4. 関節症状	2	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重	10. 中枢神経障害	5	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重		
5. 皮膚症状	3	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重	11. 血液検査	2	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重		
6. 肺病変	5	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重	12. 生物学的所見	1	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重		

評価基準がボタンアップします。 ESSDAI  リンク

**ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index)**

1) 最近2週間で、乾燥症状 (目、口、鼻、皮膚など) はどの程度ですか?  
 乾燥症状はない 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 考えうる最大の乾燥症状

2) 最近2週間で、疲労感ほどの程度ですか?  
 疲労感を感じない 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 考えうる最大の疲労感

3) 最近2週間で、痛み (上肢や下肢の関節痛や腱痛) はどの程度ですか?  
 痛みを感じない 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 考えうる最大の痛み

ESSPRI  リンク

PRICURE SOALA  
Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID P500912 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

**ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)**

領域 (ドメイン)	領域	活動性	評価基準	領域 (ドメイン)	領域	活動性	評価基準
1. 眼症状	3	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重	7. 泪液量	5	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重		
2. リンパ節腫脹およびリンパ痛	4	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重	8. 炎症状	6	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重		
3. 関節炎	2	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重	9. 末梢神経障害	8	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重		
4. 関節症状	2	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重	10. 中枢神経障害	5	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重		
5. 皮膚症状	3	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重	11. 血液検査	2	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重		
6. 肺病変	5	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重	12. 生物学的所見	1	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 軽 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 重		

評価基準がボタンアップします。 ESSDAI  リンク

**ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index)**

1) 最近2週間で、乾燥症状 (目、口、鼻、皮膚など) はどの程度ですか?  
 乾燥症状はない 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 考えうる最大の乾燥症状

2) 最近2週間で、疲労感ほどの程度ですか?  
 疲労感を感じない 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 考えうる最大の疲労感

3) 最近2週間で、痛み (上肢や下肢の関節痛や腱痛) はどの程度ですか?  
 痛みを感じない 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 考えうる最大の痛み

ESSPRI  リンク

PRICURE SOALA  
Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID P500912 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

**血液検査所見**

ESR 1hr  mm/1hr  
 CRP  g/dL  
 白血球数  /μL  
 リンパ球数  /μL  
 好中球数  /μL  
 赤血球数  x 10<sup>9</sup>/μL  
 網赤血球  %  
 血小板  /μL

AST  /μL  
 LDH  /μL  
 総蛋白  /μL  
 BUN  /μL  
 血清アミラーゼ  U/L  
 唾液アミラーゼ  U/L  
 IgG  mg/dL  
 IgA  mg/dL

ムンプス抗体 未実施 実施  
 IgG  IgM   
 HIV抗体 未実施 陰性 陽性  
 HCV抗体 未実施 陰性 陽性  
 HBV関連抗原・抗体 HBe抗原 HBe抗体 HBc抗体 HBs抗体 HbsI  
 HTLV-I抗体 未実施 陰性 陽性  
 尿蛋白  g/day  mg/dL-Cre  
 尿糖 未実施 実施

PRICURE SOALA  
Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID P500912 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

**自己抗体等検査所見**

抗核抗体(蛍光抗体法)  倍  
 Homogeneous  倍  
 Peripheral  倍  
 Speckled  倍  
 Nucleolar  倍  
 Centromere  倍  
 抗核抗体(EIA法)  U/mL

抗SS-A(Ro)抗体(判定) 陰性 陽性  
 オクタロニー法  倍  
 FEIA法  U/mL

抗SS-B(La)抗体(判定) 陰性 陽性  
 オクタロニー法  倍  
 FEIA法  U/mL

リウマチ因子  IU/mL  
 抗セントロメア抗体(EIA法)  U/mL  
 抗C12OP1抗体  U/mL  
 その他自己抗体

PRICURE SOALA  
Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID P500912 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

**外分泌機能検査**

**唾液分泌検査**

シルマーマテスト 未実施 実施  
 右側  mm/5分  
 左側  mm/5分

ローズンガルテスト 未実施 実施  
 van Bijsterveldスコア(右側)   
 van Bijsterveldスコア(左側)

蛍光色素試験 未実施 実施  
 右側   
 左側

ACR/SICCAスコア 未実施 実施  
 右側   
 左側

**唾液分泌検査**

口腔小唾液腺生検 未実施 実施  
 耳下腺シアログラフ Ruben-Holt分類Stage  判定方法  
0 1 2 3 4

唾液腺シンチグラフィ 未実施 実施  
 部位  右耳下腺 左耳下腺

所見 取り込み低下 腺臓器での分泌低下 その他

サクソシテスト 未実施 実施  g/2分

安静時唾液分泌量 未実施 実施  mL/15分

ガムテスト 未実施 実施  mL/15分

PRICURE SOALA  
Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Or ALL Ages

患者ID P50012 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

橋本病 なし あり  
 無菌性髄膜炎 なし あり  
 関節性腎炎 なし あり  
 血小板減少性紫斑病 なし あり  
 ふどう菌炎 なし あり  
 SLE なし あり  
 混合性結合組織病 なし あり  
 多関節型若年性特発性関節炎 なし あり  
 関節痛症 なし あり  
 慢性疲労症候群 なし あり  
 不眠症 なし あり

PRICURE SOALA  
Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Or ALL Ages

患者ID P50012 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

非ステロイド系抗炎症薬 無 有・無効 有・有効  
 ステロイド薬 無 有・無効 有・有効  
 免疫調整薬 無 有・無効 有・有効  
 免疫抑制薬 無 有・無効 有・有効  
 抗凝固薬 無 有・無効 有・有効  
 γグロブリン療法 無 有・無効 有・有効  
 鎮心薬 無 有・無効 有・有効  
 利尿薬 無 有・無効 有・有効  
 生物学的製剤 無 有・無効 有・有効  
 糖皮质激素促進薬 無 有・無効 有・有効  
 点眼薬 無 有・無効 有・有効  
 人工唾液 無 有・無効 有・有効  
 血液浄化療法 無 有・無効 有・有効  
 詳細   
 理学療法 無 有・無効 有・有効  
 その他