

日本リウマチ学会
若年性特発性

関節炎

診療ガイドライン

2024-25
年版

編集 一般社団法人日本リウマチ学会



JCR GUIDELINE
FOR THE TREATMENT OF
JUVENILE IDIOPATHIC
ARTHRITIS
2024-25

JIA

日本リウマチ学会
若年性特発性
関節炎
診療ガイドライン

2024-25
年版

編集 一般社団法人日本リウマチ学会



JCR GUIDELINE
FOR THE TREATMENT OF
JUVENILE IDIOPATHIC
ARTHRITIS
2024-25

JIA

日本リウマチ学会 若年性特発性関節炎診療ガイドライン 2024-25

序文

若年性特発性関節炎 (JIA) は、16歳未満に発症し、6週間以上続く原因不明の慢性関節炎と定義されます。しかし、その病態は、関節リウマチ、全身発症型関節炎、脊椎関節炎など多岐にわたり、また発症年齢によっても異なり、マクロファージ活性化症候群やぶどう膜炎を伴うこともあります。病態の相違によって治療方針が異なり、また分子標的治療薬の登場による治療の革新的な進歩などもあり、JIAに特化した診療ガイドラインの策定が待望されていました。2007年に『若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2007』が発表されましたが、今回、日本リウマチ学会若年性特発性関節炎診療ガイドライン小委員会(森雅亮委員長)を中心に、『日本リウマチ学会若年性特発性関節炎診療ガイドライン 2024-25』を公表するに至りました。

本ガイドラインは、23のクリニカルクエスションに対し、GRADE法に準じて systematic literature review が行われ、それぞれに推奨文、説明文、エビデンスレベルが記載されており、今日からの日常診療にお役立ていただける内容です。作成にあたっては、厚生労働科学研究費補助金「移行期JIAを中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に資する研究」班、厚生労働科学研究費補助金「自己免疫疾患に関する調査研究」班の編集協力を得ました。ご尽力いただいた関係者の皆さまには心から厚く御礼申し上げます。

本ガイドラインの公表によって、JIAの医療の実践に広く役立ち、疾患を正しく理解し、さまざまな問題に的確に対処することを目指していただければと期待しております。それによって、多くの患者やご家族の皆さまの心の支えに繋がればと心から祈念申し上げます。

一般社団法人日本リウマチ学会 理事長
(産業医科大学医学部第1内科学講座教授)

田中 良哉

日本リウマチ学会 若年性特発性関節炎診療ガイドライン2024-25 刊行によせて

『日本リウマチ学会 若年性特発性関節炎(JIA)診療ガイドライン2024-25年版』は、日本リウマチ学会若年性特発性関節炎診療ガイドライン小委員会が編集し、同小児リウマチ調査検討小委員会、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)「移行期JIAを中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に資する研究」班、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「自己免疫疾患に関する調査研究」班および日本小児リウマチ学会の協力を仰ぎ、協同作業で作成された本邦初の全身型・関節型を網羅したJIAガイドラインである。これまで小児科の希少疾患は一般にエビデンスとなる臨床研究論文が乏しいこともあり、エキスパートオピニオンによって構成されることが多かったが、JIAもそれにもれず「手引き」の域を超えることはできなかった。しかし今回は、システマティックレビュー(SR)担当者に徹底的に現行の論文を収集していただき、統括委員会でレビューしエビデンスレベル、推奨文を提示することとした。

本ガイドラインは、対象病型は全身型、少関節炎、多関節炎とし、対象年齢は全年齢、クリニカルクエスチョン(CQ)の設定としては治療をメインとしている。作成メンバーは、小児リウマチ医、内科リウマチ医、眼科医、患者/家族、ガイドライン作成指導者で構成され、特に注目する項目としてJIAで多い合併症であるマクロファージ活性化症候群(MAS)、ぶどう膜炎を取り上げたことである。ガイドラインの構成としては、前半は『若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015』の改訂を兼ねてJIAの分類、診断、管理を中心に総説的にまとめたnarrative partとし、後半はSRを可能な限り行った全身型8、MAS4、関節型6、ぶどう膜炎5の計23のCQについて詳細に述べたSR partとなっている。

このガイドラインが、小児リウマチ医のみならず、成人リウマチ科医、眼科医、メディカルスタッフ、そして患者や家族にとって、さまざまな方面から役に立てることを心から期待したい。

最後に、本ガイドラインの作成にかかわられた皆さま、またご協力いただいた皆さまに深謝申し上げる。

日本リウマチ学会若年性特発性関節炎診療ガイドライン小委員会 / 小児リウマチ調査検討小委員会 委員長
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)「移行期JIAを中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に資する研究」班 研究代表
厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「自己免疫疾患に関する調査研究」班 JIA 分科会長
東京科学大学 生涯免疫医療実装講座 教授 / 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 教授

森 雅亮

日本リウマチ学会 若年性特発性関節炎診療ガイドライン2024-25 執筆者一覧

◆編集集

一般社団法人日本リウマチ学会

◆編集委員

森 雅亮	日本リウマチ学会若年性特発性関節炎診療ガイドライン小委員会委員長
岡本 奈美	日本リウマチ学会若年性特発性関節炎診療ガイドライン小委員会副委員長
梅林 宏明	日本リウマチ学会若年性特発性関節炎診療ガイドライン小委員会委員
大倉 有加	日本リウマチ学会若年性特発性関節炎診療ガイドライン小委員会委員
橋本 求	日本リウマチ学会若年性特発性関節炎診療ガイドライン小委員会委員
松井 利浩	日本リウマチ学会若年性特発性関節炎診療ガイドライン小委員会委員

◆編集協力

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)「移行期JIAを中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に資する研究」班(研究代表者 森 雅亮)/厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「自己免疫疾患に関する調査研究」班(JIA分科会長 森 雅亮)

◆執筆(50音順)

赤峰 敬治	東京都立小児総合医療センター腎臓・リウマチ膠原病科
石川 尊士	国立成育医療研究センター小児内科系専門診療部免疫科
伊藤 琢磨	産業医科大学小児科学教室
伊良部 仁	東京科学大学病院小児科
梅澤 夏佳	東京科学大学膠原病・リウマチ内科
梅林 宏明	宮城県立こども病院リウマチ・感染症科
大内 一孝	京都府立医科大学小児科学教室
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
岡本 奈美	大阪医科薬科大学医学部医学科泌尿生殖・発達医学講座小児科/ 労働者健康安全機構大阪ろうさい病院小児科
加藤健太郎	京都大学大学院医学研究科発達小児科学
木澤 敏毅	JCHO札幌北辰病院小児科/札幌医科大学小児科
久保 裕	京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学/京都第二赤十字病院小児科

慶野 博	杏林大学医学部付属病院眼科 (杏林アイセンター) 眼炎症外来
清水 正樹	東京科学大学病院小児科
下村 真毅	KKR 札幌医療センター小児・アレルギーリウマチセンター
杉田 侑子	大阪医科薬科大学医学部医学科泌尿生殖・発達医学講座小児科
高桑由希子	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
高瀬 博	宮田眼科東京
高梨 敏史	慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科
竹崎俊一郎	KKR 札幌医療センター小児・アレルギーリウマチセンター
田辺雄次郎	日本医科大学小児科
西村 謙一	横浜市立大学附属病院小児科・臨床研修センター
橋本 求	大阪公立大学大学院医学研究科膠原病内科学
松井 利浩	国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部
丸山 和一	大阪大学医学部附属病院眼炎症外来
水田 麻雄	兵庫県立こども病院リウマチ科
元永 裕生	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
森 雅亮	東京科学大学 生涯免疫医療実装講座/ 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
八代 将登	岡山大学病院小児科・運動器疼痛センター
八角 高裕	京都大学大学院医学研究科子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) 京都ユニットセンター
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
山西 慎吾	日本医科大学小児科

※所属は「日本リウマチ学会 若年性特発性関節炎診療ガイドライン 2024-25」発刊当時のものを記載

若年性特発性関節炎 初期診療の手引き

2015年版(改訂第1版) 編集委員 (所属は当時)

編集顧問 (*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委員長)

横田 俊平*	横浜市立大学大学院名誉教授
武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科母性・小児看護学講座教授
森 雅亮	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座寄付講座教授

編集委員 (*代表)

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
岩田 直美	あいち小児保健医療総合センター感染免疫科
梅林 宏明	宮城県立こども病院総合診療科
大倉 有加	北海道大学大学院医学研究科小児科学分野
金城 紀子	琉球大学大学院医学研究科育成医学(小児科)講座
国島 知子	琉球大学大学院医学研究科育成医学
久保田知洋	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野
清水 正樹	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科
野澤 智	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教室
安村 純子	広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学

執筆協力

謝花 幸祐	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
金高 太一	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教室
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教室

事務局

平山 鉦哲	一般社団法人日本リウマチ学会事務局
-------	-------------------

若年性特発性関節炎 初期診療の手引き

2007年版 編集委員 (所属は当時)

横田 俊平	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学
伊藤 保彦	日本医科大学小児科
今川 智之	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学
武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科教授
富板美奈子	千葉大学大学院医学研究院小児病態学
藤川 敏	東京女子医科大学リウマチ・センター
村田 卓士	大阪医科大学小児科
森 雅亮	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学准教授

目次 CONTENTS

序文	iii
刊行によせて	iv
執筆者一覧	v
『若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015年版』編集委員	
『若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2007年版』編集委員	vii
目次	viii
略語一覧	xii
若年性特発性関節炎の治療に関する主たる文献 (本邦)	xvi

序 章

1 背景・特徴と使用上の注意	2
2 重要臨床課題・アウトカムとクリニカルクエスション	8
3 推奨の作成手順	13
診療ガイドライン作成組織	18
若年性特発性関節炎診療ガイドラインの作成手順およびスケジュール	22

総 説

第1章

小児の慢性関節炎の概念と分類	24
----------------------	----

第2章

若年性特発性関節炎の疫学	28
--------------------	----

第3章

若年性特発性関節炎の病態生理

I. 全身型	32
II. 少関節炎・多関節炎	33
III. 乾癬性関節炎 (PsA)	34
IV. 付着部炎関連関節炎 (ERA)	35
V. 分類不能関節炎	36

第4章

若年性特発性関節炎の診断

I. 全身型	42
--------------	----

Ⅱ. 少関節炎・多関節炎	51
Ⅲ. 乾癬性関節炎 (PsA)	60
Ⅳ. 付着部炎関連関節炎 (ERA)	62
Ⅴ. 分類不能関節炎	66
Ⅵ. 注意すべき病態の診断	67

第5章

若年性特発性関節炎の治療

Ⅰ. 治療前の感染症スクリーニング	70
Ⅱ. 全身型に対する治療	70
Ⅲ. 全身型以外の関節炎に対する治療	84
Ⅳ. T2T (Treat to Target)	101
Ⅴ. 海外におけるJIAの治療の現況	101

第6章

若年性特発性関節炎の管理

Ⅰ. 外来における運動・生活上の注意点・指導	106
Ⅱ. 検査・他科診察の間隔と治療反応性の判定	108
Ⅲ. 福祉・医療制度	117
Ⅳ. 予防接種・感染症予防	117
Ⅴ. 治療中の感染症接触・罹患時の対応	123
Ⅵ. 予後	128
Ⅶ. 症例登録システム	130
Ⅷ. 患者会・家族会	130
Ⅸ. 小児リウマチ性疾患診療に詳しい医師へのコンサルト・コンタクト	130
X. 海外の状況	131
XI. 移行期医療について	131

第7章

注意すべき病態の治療・管理

Ⅰ. 結核感染の管理指針	136
Ⅱ. B型肝炎ウイルス (HBV) 感染症の管理指針	140
Ⅲ. マクロファージ活性化症候群 (MAS) の治療・管理指針	146
Ⅳ. ぶどう膜炎の治療・管理指針	151

クリニカルクエスチョン (CQ) と推奨

CQ1	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、グルココルチコイドは有用か	158
CQ2	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、メチルプレドニゾロンパルス療法は有用か	161
CQ3	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、メトトレキサートは有用か	163
CQ4	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、シクロスポリン A は有用か	165
CQ5-1	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、トシリズマブは有用か	167
CQ5-2	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド+トシリズマブはどちらが有用か	167
CQ6-1	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、IL-1 阻害薬 (カナキヌマブ, アナキンラ, リロナセプト) は有用か	171
CQ6-2	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド+IL-1 阻害薬 (カナキヌマブ, アナキンラ, リロナセプト) はどちらが有用か	172
CQ7-1	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、インフリキシマブは有用か	176
CQ7-2	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、エタネルセプトは有用か	178
CQ7-3	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、アダリムマブは有用か	181
CQ7-4	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、ゴリムマブは有用か	183
CQ7-5	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、セルトリズマブ ペゴルは有用か	185
CQ7-6	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、アバタセプトは有用か	187
CQ7-7	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、リツキシマブは有用か	189
CQ7-8	全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド+インフリキシマブはどちらが有用か	191
CQ8	全身型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か	193
CQ9	全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群はどのように診断するか	195
CQ10	マクロファージ活性化症候群の診断に骨髓検査は有用か	197
CQ11	全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対して、グルココルチコイドは有用か	199
CQ12	全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対して、シクロスポリン A は有用か	201
CQ13	関節型若年性特発性関節炎に対して、非ステロイド抗炎症薬は有用か	203

CQ14	関節型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイド全身投与は有用か	205
CQ15-1	関節型若年性特発性関節炎に対して、メトトレキサートは有用か	208
CQ15-2	関節型若年性特発性関節炎に対して、非ステロイド抗炎症薬とメトトレキサートはどちらが有用か	209
CQ16-1	関節型若年性特発性関節炎に対して、従来型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬(メトトレキサート以外)は有用か	212
CQ16-2	関節型若年性特発性関節炎に対して、従来型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬(メトトレキサート以外)はメトトレキサートより有用か	215
CQ17-1	関節型若年性特発性関節炎に対して、生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブ、アバタセプト、インフリキシマブ)は有用か	218
CQ17-2	関節型若年性特発性関節炎に対して、メトトレキサートと生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブ、アバタセプト、インフリキシマブ)±メトトレキサートではどちらが有用か	218
CQ18	関節型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か	223
CQ19	若年性特発性関節炎患者を眼科に紹介する適切な時期、受診間隔、また受診を促す症状はどのようなものか	226
CQ20	若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎に対して、局所グルココルチコイド治療は有用か	229
CQ21	若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎に対して、全身グルココルチコイド治療は有用か	232
CQ22	若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎に対して、メトトレキサートは有用か	235
CQ23	若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎に対して、生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬は有用か	237
● 巻末表		242

● 付 録 (推奨作成関連資料)

1. クリニカルクエスションの設定
2. エビデンスの収集と選定 (CQ1 ~ 23)
 - ・ データベース検索結果
 - ・ 文献検索フローチャート
 - ・ 二次スクリーニング後の一覧表
 - ・ 引用文献リスト
 - ・ 評価シート (介入研究)
 - ・ 評価シート (観察研究)
 - ・ 評価シート (エビデンス総体)
 - ・ 定性的システマティックレビュー
 - ・ メタアナリシス (行った場合のみ)
3. 一般向けガイドラインサマリー
4. 外部評価応答リスト

* 付録のデータは下記Webサイトにて掲載
<http://www.aid.umin.jp/achievement/>

* 本書に掲載されている参考資料のウェブサイトのURLは本書作成当時のものです

略語一覧

略 語	欧 語	和 語
3D-CT	3 dimensional computed tomography	三次元コンピューター断層撮影
ABI	ankle-brachial index	足関節上腕血圧比
ABT	abatacept	アバタセプト
ACPA	anti-cyclic citrullinated peptide antibody	抗環状シトルリン化ペプチド抗体
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACR Pedi 30/50/70/90	American College of Rheumatology Pediatric 30/50/70/90 (30%/50%/70%/90% improvement in the American College of Rheumatology criteria for juvenile idiopathic arthritis)	—
ADA	adalimumab	アダリムマブ
ADI	atlas-dens interval	環椎歯突起間距離
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AE	adverse event	有害事象
AFP	α -fetoprotein	α -フェトプロテイン
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
ANA	antinuclear antibody	抗核抗体
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
APC	antigen presenting cell	抗原提示細胞
APLAR	Asia Pacific League of Associations for Rheumatology	アジア太平洋リウマチ学会
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARS	aminoacyl-tRNA synthetase	アミノアシルtRNA合成酵素
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society	国際脊椎関節炎評価学会
ASO	antistreptolysin O	抗ストレプトリジンO
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AZA	azathioprine	アザチオプリン
BARI	baricitinib	バリシチニブ
bdMARDs	biologic disease-modifying antirheumatic drugs	生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬
BS	biosimilar	バイオシミラー
CAPS	cryopyrin-associated periodic syndrome	クリオピリン関連周期熱症候群
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance	—
CBC	complete blood count	全血球計算
CCP	cyclic citrullinated peptide	環状シトルリン化ペプチド
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CDAI	Clinical Disease Activity Index	—
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire	—
CHAQ-DI	Childhood Health Assessment Questionnaire-disability index	—
CINCA	chronic infantile neurological cutaneous and articular	慢性乳児神経皮膚関節
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNK	canakinumab	カナキヌマブ
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CRMO	chronic recurrent multifocal osteomyelitis	慢性再発性多発性骨髓炎
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
csDMARDs	conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs	従来型合成疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬
CSTE	Council of State and Territorial Epidemiologists	—

CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	細胞傷害性Tリンパ球抗原 4
CXCL	chemokine (C-X-C motif) ligand	ー
CyA	cyclosporin A	シクロスポリン A
CZP	certolizumab pegol	セルトリズマブ ペゴル
DAS	Disease Activity Score	ー
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
DIP	distal inter phalangeal joint	遠位指節間関節
DMARDs	disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
dsDNA	double-stranded deoxyribonucleic acid	二本鎖デオキシリボ核酸
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX線吸収法
EBNA	Epstein-Barr virus nuclear antigen	ー
EBV	Epstein-Barr virus	ー
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ERA	enthesitis related arthritis	付着部炎関連関節炎
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
ETN	etanercept	エタネルセプト
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology	欧州リウマチ学会
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDG-PET	fluorodeoxyglucose F18-positron emission tomography	フルオロデオキシグルコース (¹⁸ F) 陽電子放出断層撮影
FDP	fibrin degradation products	フィブリン分解産物
GC	glucocorticoid	グルココルチコイド
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GLM	golimumab	ゴリムマブ
HAQ	Health Assessment Questionnaire	ー
HBc	hepatitis B core	ー
HBe	hepatitis B envelope	ー
HBs	hepatitis B surface	ー
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
hCG β	human chorionic gonadotropin- β subunit	ヒト絨毛性ゴナドトロピン- β サブユニット
HCQ	hydroxychloroquine	ヒドロキシクロロキン
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HLH	hemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
HR-QOL	health-related quality of life	ー
HVA	homovanillic acid	ホモバニリン酸
IAGCs	intra-articular glucocorticoid injections	グルココルチコイド関節内注射
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
IFN	interferon	インターフェロン
IFX	infliximab	インフリキシマブ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IGRA	interferon-gamma release assay	インターフェロン- γ 遊離試験
IL	interleukin	インターロイキン
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	国際リウマチ学会
ILC	innate lymphoid cell	自然リンパ球
INH	isoniazid	イソニアジド

IVMP	intravenous methylprednisolone pulse therapy	メチルプレドニゾンパルス療法
JACAI	Juvenile Arthritis Child Assessment Index	—
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score	—
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JAK-STAT	janus kinase-signal transducer and activator of transcription	—
JAPAI	Juvenile Arthritis Parent Assessment Index	—
JAS	juvenile ankylosing spondylitis	若年性強直性脊椎炎
JCA	juvenile chronic arthritis	若年性慢性関節炎
JCR	Japan College of Rheumatology	日本リウマチ学会
JIA	juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
JIA-U	juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis	若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎
JPsA	juvenile psoriatic arthritis	若年性乾癬性関節炎
JRA	juvenile rheumatoid arthritis	若年性関節リウマチ
JSpA	juvenile spondyloarthritis	若年性脊椎関節炎
KIR	killer cell immunoglobulin-like receptor	キラー細胞免疫グロブリン様受容体
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LEF	leflunomide	レフルノミド
LPD	lymphoproliferative disorders	リンパ増殖性疾患
MACE	major adverse cardiovascular events	主要心血管系事象
MAS	macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合性複合体
MIF	macrophage migration inhibitory factor	マクロファージ遊走阻止因子
MII	medically important infections	—
MIP	maximum intensity projection	最大値投影画像
MIS-C	multisystem inflammatory syndrome in children	小児多系統炎症性症候群
MMP-3	matrix metalloproteinase-3	マトリックスメタロプロテイナーゼ-3
MOF	multiple organ failure	多臓器不全
mPSL	methylprednisolone	メチルプレドニゾン
MRA	magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管撮影法
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
mRS	modified Rankin Scale	—
MTX	methotrexate	メトトレキサート
MTX-PG	methotrexate-polyglutamate	メトトレキサート・ポリグルタメート
NinJa	National Database of Rheumatic Diseases in Japan	—
NOMID	neonatal onset multisystem inflammatory disease	新生児期発症多臓器系炎症性疾患
nr-axSpA	non-radiographic axial SpA	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド抗炎症薬
NSE	neuron-specific enolase	神経特異エノラーゼ
OIIA-LPD	other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders	他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PG	prostaglandin	プロスタグランジン
PIMS	pediatric inflammatory multisystem syndrome	小児多系統炎症性症候群
PIP	proximal interphalangeal joint	近位指節間関節
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PRAJ	Pediatric Rheumatology Association of Japan	日本小児リウマチ学会
PRCSG	Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group	—
PreS	Paediatric Rheumatology European Society	小児リウマチ欧州協会

PRICURE	Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry	—
PRINTO	Paediatric Rheumatology International Trials Organization	小児リウマチ国際試験機構
PRO	patient/parent reported outcome	患者(保護者) 報告アウトカム
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
QOL	quality of life	生活の質
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RANKL	receptor activator of nuclear factor κ B ligand	—
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
RFP	rifampicin	リファンピシン
RNP	ribonucleoprotein	リボ核蛋白質
RSV	respiratory syncytial virus	RSウイルス
RTX	rituximab	リツキシマブ
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SASP	salazosulfapyridine	サラゾスルファピリジン
SDAI	Simplified Disease Activity Index	—
SE	shared epitope	—
sJIA	systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
SJS	Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群)
SNP	single nucleotide polymorphism	一塩基多型
SpA	spondyloarthritis	脊椎関節炎
SR	systematic review	システマティックレビュー
ST	sulfamethoxazole/trimethoprim	スルファメトキサゾール/トリメトプリム
STD	sexually transmitted disease	性感染症
STIR	short tau inversion recovery	—
sTNF-R	soluble tumor necrosis factor-receptor	可溶性腫瘍壊死因子受容体
T2T	Treat to Target	目標達成に向けた治療
TA	triamcinolone acetonide	トリアムシノロンアセトニド
TAC	tacrolimus	タクロリムス
TCZ	tocilizumab	トシリズマブ
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死症
TG	triglyceride	トリグリセリド
TH	triamcinolone hexacetonide	トリアムシノロンヘキサアセトニド
TIF-1 γ	transcriptional intermediary factor-1 γ	—
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TNF- α	tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子- α
TOF	tofacitinib	トファシチニブ
TRAPS	TNF receptor-associated periodic syndrome	TNF受容体関連周期性症候群
tsDMARDs	targeted synthetic DMARDs	分子標的型合成疾患修飾(性) 抗リウマチ薬
UPR	unfolded protein response	—
VAS	visual analogue scale	視覚アナログ尺度
VMA	vanillylmandelic acid	バニリルマンデル酸
VZV	varicella zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス
YAM	young adult mean	若年成人平均値

若年性特発性関節炎の治療に関する主たる文献（本邦）

和文

1. 横田俊平, 森雅亮, 今川智之, 他. 若年性特発性関節炎初期診療の手引き (2007年). 日小児会誌. 2007; 111: 1103-1112.
2. 森雅亮, 成戸卓也, 今川智之, 他. 若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート適応拡大の取得. 日小児会誌. 2008; 112: 1038-1047.
3. 横田俊平, 今川智之, 武井修治, 他. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き (2008) I. トシリズマブ. 日小児会誌. 2008; 112: 911-923.
4. 横田俊平, 森雅亮, 今川智之, 他. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き 2009 II. エタネルセプト. 日小児会誌. 2009; 113: 1344-1352.
5. 横田俊平, 今川智之, 村田卓士, 他. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き 2011 III. アダリムマブ. 日小児会誌. 2011; 115: 1836-1845.
6. 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, 大阪, 2015; 52-59.
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診療ハンドブック 2017. メディカルレビュー社, 大阪, 2017; 63-64.
8. 木澤敏毅, 謝花幸祐, 井上なつみ, 他. 若年性特発性関節炎に対するアバタセプト治療の手引き. 小児リウマチ. 2018; 9: 81-87.
9. 日本小児リウマチ学会. 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.
10. 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会ぶどう膜炎ワーキンググループ 編. 小児非感染性ぶどう膜炎初期診療の手引き 2020 年版. 羊土社, 東京, 2020.
11. 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 編. 若年性特発性関節炎 (JIA) における生物学的製剤使用の手引き 2020 年版. 羊土社, 東京, 2020.
12. 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 編. 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. 羊土社, 東京, 2020.
13. 森雅亮, 武井修治 監修. 若年性特発性関節炎: カナキヌマブ治療の理論と実際. メディカルレビュー社, 東京, 2021; 17-23.
14. 伊藤秀一, 森雅亮 監修. 小児リウマチ疾患: トシリズマブ治療の理論と実際. メディカルレビュー社, 東京, 2023.
15. 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「移行期 JIA を中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に資する研究」班 監修. 若年性特発性関節炎患者支援の手引き. (<https://www.ryumachi-jp.com/medical-staff/jia-guide/>)

16. Yokota S, Mori M, Imagawa T, et al. Proposal for juvenile idiopathic arthritis guidance on diagnosis and treatment for primary care pediatricians and nonpediatric rheumatologists (2007). *Mod Rheumatol*. 2007; 17: 353-363.
17. Mori M, Naruto T, Imagawa T, et al. Methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: process to approval for JIA indication in Japan. *Mod Rheumatol*. 2009; 19: 1-11.
18. Yokota S, Mori M, Imagawa T, et al. Guidelines on the use of etanercept for juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2010; 20: 107-113.
19. Yokota S, Imagawa T, Takei S, et al. Guidance on using tocilizumab for juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2011; 21: 563-571.
20. Yokota S, Imagawa T, Murata T, et al. Guidance on the use of adalimumab for juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2012; 22: 491-497.
21. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008; 371: 998-1006.
22. Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012; 22: 109-115.
23. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014; 41: 759-767.
24. Mori M, Takei S, Imagawa T, et al. Etanercept in the treatment of disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD)-refractory polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: experience from Japanese clinical trials. *Mod Rheumatol*. 2011; 21: 572-578.
25. Mori M, Takei S, Imagawa T, et al. Safety and efficacy of long-term etanercept in the treatment of methotrexate-refractory polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2012; 22: 720-726.
26. Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol*. 2012; 31: 1713-1721.
27. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 627-628.
28. Okamoto N, Yokota S, Takei S, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol*. 2019; 29: 41-59.
29. Hara R, Umebayashi H, Takei S, et al. Intravenous abatacept in Japanese patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019; 17: 17.
30. Nishimura K, Hara R, Umebayashi H, et al. Efficacy and safety of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: 48-week results from an open-label phase III study in Japanese patients. *Mod Rheumatol*. 2021; 31: 226-234.
31. Iwata N, Nishimura K, Hara R, et al. Long-term Efficacy and Safety of Canakinumab in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Japanese Patients: Results from an Open-label Phase III Study. *Mod Rheumatol*. 2023; 33: 1162-1170.
32. Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet*. 2023; 402: 555-570.
33. Nishimura K, Ishikawa T, Okamoto N, et al. Efficacy and safety of abatacept for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Mod Rheumatol*. 2024; May 16: roae046.
34. Ishikawa T, Nishimura K, Okamoto N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Mod Rheumatol*. 2024; May 15: roae050.

序 章

1 背景・特徴と使用上の注意

本診療ガイドラインの背景・特徴

1 本診療ガイドラインの対象疾患と対象読者

本診療ガイドラインの対象患者は全ライフステージおよび全病型の若年性特発性関節炎 (JIA) 患者であり、対象読者はJIA診療に携わる小児科医、リウマチ専門医 (内科医・整形外科医)、眼科医である。JIAの診療には一般小児科医や内科・整形外科のリウマチ専門医が携わる場合があり、特に成人移行期のJIA患者は適切な時期に成人診療科に転科することが推奨されている。また、JIAに伴うぶどう膜炎の診療には眼科医のイニシアチブが重要であることから、上記の読者を想定して作成した。

2 国際的な「若年性特発性関節炎診療ガイドライン」の動向

2024年現在、米国リウマチ学会 (ACR) が作成したJIAのガイドラインが国際的に広く用いられている (<https://rheumatology.org/juvenile-idiopathic-arthritis-guideline>)。このガイドラインの特徴はJIAの病型ごとではなく、病態ごとに治療アルゴリズムが作成されている点である。2011年に「関節炎」と「全身症状」に対する寛解導入療法と安全性モニタリングに関する推奨がなされ¹⁾、2013年に「全身症状」に対する治療推奨のupdateと結核スクリーニングに関する推奨が追加された²⁾。その後改訂が行われ、2019年に「多関節炎」「仙腸関節炎」「付着部炎」「ぶどう膜炎」に関する推奨³⁻⁴⁾、2021年に「全身症状」「少関節炎」「顎関節炎」「非薬物療法・安全性モニタリング・予防接種・画像検査」に関する推奨が公表された⁵⁻⁶⁾。ただし、承認・販売されている薬剤、保険制度や専門医等の医療提供体制が日本と欧米とでは異なることから、わが国の実情に即した独自の診療ガイドラインが求められていた。

3 わが国の「若年性特発性関節炎診療の手引き」の歴史

これまでわが国に、若年性特発性関節炎の診療ガイドラインは存在しなかった。小児リウマチ医 (小児科専門医かつリウマチ専門医) の数は少なく、2007年度は全国にわずか47名で、専門医が所属する施設は関東地区に偏在しており四国、中国、北陸地区は皆無であった⁷⁾。こうした状況において、リウマチ専門医ではない小児科医や、小児科医ではないリウマチ専門医によるJIA診療を日本全国で標準化する目的で、2007年に『若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2007年版』が公表された。これは全身型・多関節炎型・少関節炎型の診断および治療に関する総説で、日本小児科学会誌と日本リウマチ学会 (JCR) の英文誌に掲載された⁸⁻⁹⁾。その後、複数の生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬がJIAに対し承認されたこともあり、2015年に改訂版である『若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015』¹⁰⁾ (以下2015年版手引き) とそのポケット版である『若年性特発性関節炎診療ハンドブック 2017』¹¹⁾ (以下2017年版ハン

ドブック)が冊子として公表され、のちにJCRの英文誌に二次出版された¹²⁾。改訂に当たっては日本小児リウマチ学会運営委員(当時)にアンケート調査を行い¹³⁾、鑑別診断を含めた診断に関する詳細、7病型すべての診療、寛解導入後の維持治療、ぶどう膜炎やマクロファージ活性化症候群等重篤な病態とその管理、免疫抑制療法治療中の管理や注意点等の大幅な追記を行った。改訂から9年が経過し、病態研究の進歩、診断技術の向上、新たな治療薬の承認、医療制度の変化や移行期医療の進展等があったことから今回の改訂が必要と考えた。また、わが国ではガイドラインは未作成であったことから、システマティックレビュー(SR)による推奨文の作成を行い、新たにガイドラインとして出版することとなった。本書『若年性特発性関節炎診療ガイドライン2024-25』は、「総説」パート(第1～7章)と「clinical question (CQ)」パートから構成されるが、総説(第1～7章)は2015年版手引きの改訂版である。新たに作成されたCQパートには、GRADE法に基づくSRを行った「治療に関するCQ」と、文献報告内容にexpert consensusを加えてナラティブレビュー(NR)を行った「診断・検査・管理に関するCQ」が含まれる。総説パートは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)「移行期JIAを中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に資する研究」研究班(研究代表者:森 雅亮, JIA分担班長:岡本奈美)の協力のもと作成され、CQパートは厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「自己免疫疾患に関する調査研究」研究班(研究代表者:渥美達也, JIA/成人発症スチル病分科会長:森 雅亮, JIAガイドライン作成責任者:岡本奈美)の協力のもと作成された。外部評価者として日本小児リウマチ学会に協力を仰いで適宜校正を行い、JCRの承認を得て公表に至った。なお、2024年にJCRから公表された『関節リウマチ診療ガイドライン2024』¹⁴⁾(RA-GL2024)にも少関節炎型・多関節炎型に関する推奨と解説が掲載されているが、本ガイドラインとは独立して作成されたものである。作成形式の主な違いとしては、作成グループ(RA-GL2024ではCPGパネル委員会)の構成(小児科医6名と眼科医3名に対し、内科医・整形外科医14名、小児科医3名、看護師1名)や外部評価委員の構成(小児科医3名に対し、内科医・整形外科医・小児科医1名ずつ)、協力を得た患者会(JIAの患者・親の会に対し、日本リウマチ友の会)があり、作成時期の違いによる文献検索年代や重要臨床課題および推奨作成手順も異なる。それぞれの特徴を勘案しつつ、あわせて参考にしていただきたい。

4 本診療ガイドライン作成方法と特徴

総説は、2015年版手引き同様に第1章「小児の慢性関節炎の概念と分類」、第2章「若年性特発性関節炎の疫学」、第3章「若年性特発性関節炎の病態生理」、第4章「若年性特発性関節炎の診断」、第5章「若年性特発性関節炎の治療」、第6章「若年性特発性関節炎の管理」、第7章「注意すべき病態の治療・管理」で構成される。2015年版手引き以降に公表された病態や診断にかかわる内容、国内外の手引き・ガイドライン・臨床試験等の内容を加えて改訂を行った。わが国の主要文献(一部国際共同臨床試験も含む)もまとめたので、こちらも参照されたい。

CQの作成には、エビデンスの質の評価と各治療が対象アウトカムに与える影響を提示するための具体的アプローチとして確立されたGRADE法を用いている。GRADE法は患者お

よび医療者の意思決定に関連する複数のアウトカムに対するエビデンスの確実性に加え、益と害のバランス、患者の価値観や意向、資源の利用を考慮して作成する方法である。ガイドライン専門家を含む診療ガイドライン統括委員会と、リウマチ専門医（小児科）・ぶどう膜炎を専門とする眼科医・患者会代表（あすなろ会）で構成された診療ガイドライン作成グループが推奨作成方針を策定し、リウマチ専門医（小児科・内科）で構成されたSRグループが作成したSRレポートにしたがって、患者と医療者が協働的意思決定に基づいて治療を選択できるよう推奨の作成と合意形成を行った。推奨作成の対象は、指定難病の対象病型にしたがい「全身型JIA」、「関節型JIA（少関節炎型・多関節炎型）*」とした。また、JIAには注意を要する病態が存在するが、特にマクロファージ活性化症候群（MAS）は生命予後に、ぶどう膜炎は視機能予後に影響する重篤な病態である。しかし、治療・管理方法は未だ確立しておらず、本診療ガイドラインの重要な臨床課題として扱うこととした。CQ作成、アウトカム設定、SR実施、推奨草案作成に当たっては、「MAS合併のない全身型JIA」「全身型JIAのMAS」「関節型JIA（少関節炎型・多関節炎型）」「ぶどう膜炎」の4分野ごとに方針を統一した。ガイドライン作成に当たっては、旧版「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」（https://minds.jcqhc.or.jp/docs/materials/minds/old-minds-manual/2017/manual_1_2017.pdf）にしたがった（始動が2019年度であったため）。

1) 薬物療法と非薬物療法

2015年版手引きは主に非リウマチ専門医による利用を想定したため、ファーストライン治療の記載までとし、生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬が必要となればリウマチ専門医（小児科）または日本小児リウマチ学会運営委員（当時）にコンタクトをとることを提案した。2017年版ハンドブックでは広くJIA診療にかかわる医療者を想定したため、生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬（当時承認されていたTNF阻害薬、IL-6阻害薬）についても記載した。本書の総説では、その後承認されたCTLA-4製剤、IL-1阻害薬、JAK阻害薬、バイオシミラー等の薬剤や、「55年通知」による適応外使用が認められた薬剤、海外では標準治療であるグルココルチコイド関節内注射についても記載を行った。CQでは多剤抵抗例が決して少なくないことを考慮し、わが国で保険適用外および未発売の薬剤についてもレビューを行った。非薬物療法については総説の記載にとどまるが、リハビリテーションに関して記載している（第6章参照）。

2) 治療のアルゴリズム

本書では、2015年版手引きの治療アルゴリズムを土台に、ACRガイドラインの治療アルゴリズムを参照にしつつ、わが国の実情と編集委員会での議論を踏まえて修正を加えた。2015年版手引きでは「全身型」と「非全身型」の2系統に分けたが、本書では「全身型」「少関節炎」「多関節炎」「乾癬性関節炎」「付着部炎関連関節炎」の5系統に分けた（第5章参照）。また、ぶどう膜炎の治療アルゴリズムは『小児非感染性ぶどう膜炎 初期診療の手引き2020年版』¹⁵⁾のアルゴリズムを基本とした（第7章参照）。関節炎の治療効果の判定に画像検査を行うことは継続とし、さらにWallaceらによる寛解基準（第6章参照）を目指すTreat to Target（T2T）戦略¹⁶⁾について記載している（第5章参照）。

3) 移行期医療支援・成人期 JIA の診療

JIA 患者の約 7 割は無治療寛解しないため、適切な時期に成人移行期医療支援を経て成人診療科の診療に移行することが望ましい。2024 年版では第 6 章に小児科通院中に行うべき支援の在り方について記載を行った。また、「JIA 患者支援の手引き」としてメディカルスタッフ向け手引き (<https://www.ryumachi-jp.com/medical-staff/jia-guide/>) と患者向け Q&A 集 (<https://www.ryumachi-jp.com/general/jia-guide/>) を JCR のホームページで公開している。

4) 感染対策・管理

小児は感染の機会が多く、免疫学的にも発達段階にあることから感染症対策およびワクチン接種に関する配慮が重要である。2024 年版では 2015 年以降に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) を含め、変更・追加となったワクチンについて記載した (第 6 章参照)。

＊「関節型 JIA (少関節炎型・多関節炎型)」の名称について

これまでの JIA 初期診療の手引きでは、国際リウマチ学会 (ILAR) 分類の「oligoarthritis」「polyarthritis」病型を「JIA (の) 少関節炎」「JIA (の) 多関節炎」と表してきた。現在 ICD-11 (英語版 <https://icd.who.int/en>) が公表され、それぞれ「FA24.0 juvenile idiopathic oligoarthritis」「FA24.1 juvenile idiopathic polyarthritis」と称されているが、日本リウマチ学会および日本小児リウマチ学会において「少関節炎型 JIA」「多関節炎型 JIA」という和訳があてられ理事会で承認された。そのため本診療ガイドラインではこの名称を採用した。

また、「少関節炎型」「多関節炎型」はあわせて指定難病の対象疾患 (107-2) の関節型 JIA と呼称されている。関節型 JIA という呼称は日本独自であることから今後は使用されない方向になると考えるが、現時点では公的な名称であるため本診療ガイドラインでは「少関節炎型」「多関節炎型」をあわせて「関節型 JIA」と呼称する。

5 さいごに

わが国での JIA 診療は、本診療ガイドラインに示された治療アルゴリズムと推奨を踏まえ、患者との協働意思決定に基づき実践されることが期待される。特に成長期であり社会的発達途上にある小児が、疾患や治療により恒久的な身体機能障害や社会生活上の不利益を受けないよう、長期的かつ全人的な視点で治療方法を決定することが求められる。しかし、日常臨床では多様な背景を有するすべての患者に診療ガイドラインに基づく治療を行うことは困難である。リウマチ専門医・小児科医は、患者と情報を共有し、益と害、患者の価値観と意向を踏まえた治療選択を行うことが重要である。また、治療後の疾患活動性や臓器障害・機能障害に関して定期的に評価を行い、治療方針の見直しを検討する。

future task ①として、「本診療ガイドラインで取り扱わなかった病型・病態に関する推奨作成」を挙げる。付着部炎関連関節炎に関しては今後厚生労働科学研究費補助金政策研究班

(難治性疾患政策研究事業)「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎疾患及び類縁疾患の医療水準ならびに患者QOL向上に資する大規模多施設研究」班(研究責任者: 富田哲也)でSRが行われる予定であり、次回改訂時の参照としたい。

future task②として「医療経済」面の評価を挙げる。小児期は乳幼児医療や小児慢性特定疾病等の医療費助成制度があり、20歳以降は病型および重症度により指定難病の医療費助成対象となっていることから、今回は医療経済的な評価は行っていない。抗リウマチ薬は高額なものも多いため、今後は限られた医療資源の費用対効果や効率性に関する評価について含めることを目指したい。

future task③として「本診療ガイドラインに基づくTreat to Target (T2T) がもたらすJIA患者の長期的影響」を挙げる。海外の報告では既にT2T戦略の実践により関節破壊進行抑制が確認されつつある。わが国の治療アルゴリズムは海外のものとは異なるため、本診療ガイドラインがわが国のJIA診療ならびに患者の機能予後に与える影響について評価していきたい。

使用上の注意

- 総説は全医療者を対象としているが、CQはリウマチ専門医を対象とした記載となっている。生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬や分子標的型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬を必要とする症例、MAS(疑いを含む)を発症した症例、その他注意を要する病態(第7章参照)を呈する症例の診療は、リウマチ専門医が行うことを想定した。リウマチ専門医不在地域で一般小児科医がJIA診療を行う場合は、推奨の解釈ならびに治療選択に関しリウマチ専門医と連携することが望ましい(リウマチ専門医のリストはJCRホームページ<https://pro.ryumachi-net.com/>参照)。なお、抗リウマチ薬の添付文書における警告「緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と適応疾患の治療経験をもつ医師が使用すること」に対応できるよう、日本小児リウマチ学会では「JIA研修会」を催行している。また、ぶどう膜炎の診療についても、眼内炎の診療経験の豊富な眼科医と連携して診療を行うこと(日本小児リウマチ学会診療支援マップ<http://www.praj.jp/map/>参照)。
- 本診療ガイドラインは、医療者が個々の患者背景を考慮したJIA治療の判断を支援するために使用されるべきであり、実際の医療を束縛するものではない。
- 本診療ガイドラインはJIA診療の向上を目指し、国際的なエビデンスに基づき作成されたため、わが国で保険収載されていない薬剤についても言及しており注意が必要である(推奨の解説文中に明記している)。
- 本診療ガイドラインは医療者が日常臨床で適切な治療の判断を下せるように支援する目的で作成された。医事紛争や医療裁判の資料としての利用は本来の目的とは逸脱しているので用いないこと。

- 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) Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 2499-2512.
- 3) Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019; 71: 717-734.
- 4) Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019; 71: 703-716.
- 5) Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74: 553-569.
- 6) Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74: 570-585.
- 7) 武井修治, 今中啓之, 前野伸昭, 他. 小児リウマチ性疾患における医療連携. *臨床リウマチ*. 2008; 20: 235-239.
- 8) 横田俊平, 森雅亮, 今川智之, 他. 若年性特発性関節炎初期診療の手引き (2007年). *日小児会誌*. 2007; 111: 1103-1112.
- 9) Yokota S, Mori M, Imagawa T, et al. Proposal for juvenile idiopathic arthritis guidance on diagnosis and treatment for primary care pediatricians and nonpediatric rheumatologists (2007). *Mod Rheumatol.* 2007; 17: 353-363.
- 10) 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, 大阪, 2015.
- 11) 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, 大阪, 2017.
- 12) Okamoto N, Yokota S, Takei S, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol.* 2019; 29: 41-59.
- 13) 岡本奈美, 岩田直美, 梅林宏明, 他. 「若年性特発性関節炎初期診療の手引き」改定のためのアンケート調査結果の検討. *小児リウマチ*. 2016; 7: 5-13.
- 14) 日本リウマチ学会 編. 関節リウマチ診療ガイドライン2024改訂. 診断と治療社, 東京, 2024.
- 15) 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会ぶどう膜炎ワーキンググループ 編. 小児非感染性ぶどう膜炎初期診療の手引き2020年版. 羊土社, 東京, 2020.
- 16) Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 819-828.

2

重要臨床課題・アウトカムと クリニカルクエスチョン

1 ガイドラインスコープの選択

ガイドラインのスコープ原案は本診療ガイドラインの統括委員会および診療ガイドライン作成グループ(パネル委員会)が作成した。わが国ではJIA診療ガイドラインは存在しなかったため、JIAの適応を有する薬剤および『若年性特発性関節炎診療ハンドブック2017』¹⁾、『小児非感染性ぶどう膜炎 初期診療の手引き2020年版』²⁾に記載されている薬剤による薬物治療を最重要臨床課題とした。JIAは希少疾患であり、ときにわが国で承認された薬剤のみでは十分な疾患コントロールが得られない難治例も存在する。そのため、米国リウマチ学会(ACR)のJIAガイドライン³⁾を参考に、海外でJIAに対して承認されている薬剤および有用性が報告されている薬剤についてもスコープの対象とした。

ただし、欧米では少関節炎の第一選択治療であるグルココルチコイド関節内注射は、わが国の関節リウマチ診療においても補助的治療であること、有効性と安全性が優れるとされるトリアムシノロンヘキサアセトニドはわが国では発売されていないこと、関節内であっても全身性副作用が出現し得るため小児では成長障害等の副作用が懸念されること、安静が保てない小児に対して施行される機会は実際少ないこと等から、今回のスコープ対象とするか意見が分かれた。

また、本診療ガイドラインの作成組織が立ち上がった2019年当時、海外においてもJIAに対する承認がなかったヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬と、国内で流通していなかったメトトレキサート(MTX)の皮下注射製剤は、今回のスコープ対象とするか議論になった(なお、2020年にトファシニブが米国で2歳以上の多関節に活動性を有するJIAの適応追加の承認を取得し、2022年にわが国で関節リウマチに対しMTX皮下注射製剤が承認されている)。

この3点について、あすなろ会(患者・家族会)の意向を確認したところ、現時点では希望がなかったため今回のスコープ対象外と決定した。一方、あすなろ会からは「将来的な薬剤の減量・中止の可能性とその判断・手法」について取り上げてほしいという要望があり、スコープに追加した。

今回注意すべき病態として「マクロファージ活性化症候群(MAS)」と「JIAに伴うぶどう膜炎」を挙げ、治療に加えて早期診断もスコープに含めた。なお、後者に関しては日本眼炎症学会の協力を得て、眼科医を交えた会議を行った。今回、十分な文献情報が得られない手術治療やリハビリテーション療法についてはスコープ対象外とした。本診療ガイドラインのCQパートを担当した厚生労働研究班「自己免疫疾患に関する調査研究」班は、JIAの「全身型」「少関節炎型」「多関節炎型」を担当する政策事業班であり、JIAの「付着部炎関連関節炎(ERA)」「乾癬性関節炎(PsA)」は別の厚生労働研究班「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに患者QOL向上に資する大規模多施設研究」班が担当している。そのため上記2病型に関するCQは作成せず、総説で解説を行うこととした。

2020年5月18日に開催された第1回パネル委員会会議において以上の議論が行われ、①MASを発症していない全身型JIAの治療、②全身型JIAのMASの診断・検査、③全身型JIAのMASの治療、④全身型JIAの治療中止を考慮してよい条件、⑤関節型JIAの治療、⑥関節型JIAの治療中止を考慮してよい条件、⑦ぶどう膜炎早期診断のための管理、⑧ぶどう膜炎の治療—を重要臨床課題とした。

2 アウトカムの重要性に関する合意形成

診療ガイドラインで扱われるべきCQは、患者にとって重要なアウトカムについての治療介入効果を決定するものでなければならないため、最初にアウトカムの重要性を決定することとした。またその後の作業に対するパネル委員会の意見を標準化する手段として、修正Delphi法を採用した。投票結果は2020年7月8日に開催された第2回のパネル委員会会議で公表され、審議と合意形成を行った。治療薬剤間で推奨の強さの判断が異ならないように、①MASを発症していない全身型JIAの治療、③全身型JIAのMASの治療、⑤関節型JIAの治療、⑧ぶどう膜炎の治療—ではそれぞれ共通のアウトカムセットを用いることとした。②全身型JIAのMASの診断・検査、④全身型JIAの治療中止を考慮してよい条件、⑥関節型JIAの治療中止を考慮してよい条件、⑦ぶどう膜炎早期診断のための管理—については個別のアウトカムセットを作成することとした。

各委員からアウトカムの提案を募り、GRADE working groupの推奨⁴⁾にしたがい原則7項目以内に絞り込んだ。それらすべてに対し重要性を点数化して1回の投票を行い(表1)、中央値が7点を超えるものを「意思決定として重大」とした(眼科の委員は⑦⑧のみ参加)。すべて中央値が7点以上となったが、7および7.5点のアウトカムは討議を行った上で2回目の投票を行い、再度7を超えることを確認し、採用となった。パネル委員会全員の合意が得られた結果を表2に示す。薬物治療の効果判定に用いる複合評価指標等は、研究が行われた年代や研究プロトコルにより評価ツールが異なるため、代替アウトカムも設定した。古くから使用されている薬剤(MTX等)で表に挙げた複合指標によるエビデンスが存在しない場合には、代替指標の使用を認めた(例：ACR Pediに類似した治療効果複合指標や活動性関節炎数等)。

3 クリニカルクエスチョン(CQ)の策定

GRADE法では、ガイドラインの作成手順としてまず初めに臨床上の疑問を定式化し、先に述べた重大なアウトカムごとに複数の研究のエビデンスを統合して評価を行う。PICO形式はCQの定式化によく用いられるフォーマットで、これを使用することでキーワードを整理することができる。すなわち、

P : Patient (患者) / Population (集団) … 推奨が使用されることが意図されている患者や集団

I : Intervention (介入) … 調査対象の治療、検査、またはその他の介入(実験的介入、観察研究における曝露因子)

C : Comparison (比較) … 代替介入、対照群の介入

O : Outcome (転帰) … 関心のあるアウトカム、である。

表1 アウトカムとしての重要性の等級スケール

1～3点：重要でない	⇔	4～6点：重要だが重大でない	⇔	7～9点：重大である
------------	---	----------------	---	------------

表2 修正Delphi法によるアウトカム重要性の合意形成

①MASを発症していない全身型JIAの治療

	アウトカム	代替アウトカム	益・害	重要性
意思決定として重大 (7～9点)	死亡率の低下		益	9
	再燃の抑制		益	8
	疾患活動性指標の改善	ACR Pedi達成率 VAS 等	益	8
	全身症状の改善		益	9
	関節症状の改善		益	8
	ADLの改善	CHAQ 等	益	8
	副作用頻度	重篤な感染症 悪性腫瘍 アナフィラキシー infusion reaction 投与部位反応 成長障害	害	9

②全身型JIAのMASの診断・検査

	アウトカム	益・害	重要性
意思決定として重大 (7～9点)	死亡率の低下	益	9
	診断率の改善	益	8
	検査による苦痛	害	7

③全身型JIAのMASの治療

	アウトカム	益・害	重要性
意思決定として重大 (7～9点)	死亡率の低下	益	9
	再燃の抑制	益	8
	全身症状の改善	益	9
	関節症状の改善	益	7.5
	MAS分類基準項目の改善	益	7.5
	重篤な感染症	害	8.5
	悪性腫瘍	害	7.5

④全身型JIAの治療中止を考慮してよい条件

	アウトカム	益・害	重要性
意思決定として重大 (7～9点)	再燃の抑制	益	9
	無治療寛解の維持	益	9
	関節破壊の抑制	益	8
	治療副作用の減少	益	8

⑤関節型JIAの治療

	アウトカム	代替アウトカム	益・害	重要性
意思決定として重大 (7～9点)	関節炎の改善	ACRpedi達成率 VAS SDAI CDAI DAS JADAS 等	益	9
	関節破壊の抑制	Poznanski score Steinbrocker stage 等	益	9
	寛解維持		益	8
	ADLの改善	CHAQ 等	益	9
	副作用頻度	重篤な感染症 悪性腫瘍 アナフィラキシー infusion reaction 投与部位反応 成長障害	害	9

⑥関節型JIAの治療中止を考慮してよい条件

	アウトカム	益・害	重要性
意思決定として重大 (7～9点)	再燃の抑制	益	9
	無治療寛解の維持	益	8
	関節破壊の抑制	益	9
	治療副作用の減少	益	8

⑦ぶどう膜炎早期診断のための管理

	アウトカム	益・害	重要性
意思決定として重大 (7～9点)	JIAのぶどう膜炎診断率向上	益	9
	局所治療の適切な介入	益	8
	全身治療の適切な介入	益	8
	早期診断・治療による予後改善	益	9
	医療機関(眼科)への受診頻度増加	害	7

⑧ぶどう膜炎の治療

	アウトカム	代替アウトカム	益・害	重要性
意思決定として重大 (7～9点)	ぶどう膜炎の消炎		益	9
	再燃の抑制		益	8
	副作用頻度	重篤な感染症 悪性腫瘍 アナフィラキシー infusion reaction 投与部位反応	害	8.5

ACR Pedi: American College of Rheumatology Pediatric 30/50/70/90, VAS: visual analogue scale, CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire, SDAI: Simplified Disease Activity Index, CDAI: Clinical Disease Activity Index, DAS: Disease Activity Score, JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score.

スコープで取り上げるべき重要臨床課題をもとに、CQ設定をするためにパネル委員会メンバーよりすべての分野に対しPICO形式でのCQ案を募った。JIAは小児の希少疾患であり、ランダム化比較試験(RCT)や背景を調整した対照のある観察研究等の質の高い研究が少ないこと、対象集団がJIA全体として混合され病型ごとのアウトカムが評価できない研究も少なくないこと、必ずしも対照集団が一定しないこと等の理由から、比較対照を限定しないCQとした。

2020年5月18日に開催された第1回パネル委員会会議において議論を行った後に、全体で23のCQ原案[①MASを発症していない全身型JIAの治療(7CQ)、②全身型JIAのMAS診断・検査(2CQ)、③全身型JIAのMASの治療(2CQ)、④全身型JIAの治療中止を考慮してよい条件(1CQ)、⑤関節型JIAの治療(5CQ)、⑥関節型JIAの治療中止を考慮してよい条件(1CQ)、⑦ぶどう膜炎早期診断のための管理(1CQ)、⑧ぶどう膜炎の治療(4CQ)]が提案され、修正Delphi法で投票が行われた。結果はすべて8点以上となり、2020年7月5日の第2回パネル委員会会議において承認された。

その後統括委員によって、治療に関するCQ原案をPICO形式に変換し、scoping searchを行って1本でもRCTが存在するCQについては、比較対照を明確にした(PICO形式に対応した)CQも作成した(例:「関節型JIAに対してMTXは有用か」という大きな問いと、「関節型JIAに対して非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)とMTXはどちらが有用か」という小さな問い)。

また、②全身型JIAのMASの診断・検査、④全身型JIAの治療中止を考慮してよい条件、⑥関節型JIAの治療中止を考慮してよい条件、⑦ぶどう膜炎早期診断のための管理—についてはGRADE法による推奨作成は困難と判断し、ナラティブレビューを行い、Q&A形式で解説を作成した。

4 患者会のかかわり

JIAの親の会「あすなろ会」に2020年10月7日に依頼し、作成したアウトカムおよびCQについて意見を得た。前述の通り、特にレビューの対象となる薬剤・剤型については患者会の意向や好みを尊重した。

参考文献

- 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, 大阪, 2017.
- 2) 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会ぶどう膜炎ワーキンググループ 編. 小児非感染性ぶどう膜炎初期診療の手引き 2020年版. 羊土社, 東京, 2020.
- 3) Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74: 553-569.
- 4) 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム第3版. 中外医学社, 東京, 2018.

3 推奨の作成手順

本診療ガイドライン作成に当たり、CQのシステマティックレビュー(SR)に関してはGRADE法を採用した。これはGRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)ワーキンググループにより開発された方法で、臨床的な問い(clinical question : CQ)に対するエビデンスの確実性(質)と推奨の強さを判定する。エビデンスの確実性と推奨度は独立しており、推奨度の決定はエビデンスの強さをもとにしつつ、臨床的背景(薬剤の適応条件・保険適用等)・益と害のバランス・価値観や好み・医療資源等を踏まえ、ガイドライン作成委員会で議論を尽くし投票により決定する¹⁾。エビデンスの質が低い場合にはexpert consensusが重みを持つ。文献検索の結果、GRADE法に基づくSRが行えないことが判明したCQについてはNRを行った。SRはminds 2017作成マニュアル²⁾にしたがって進め、minds 2017テンプレート(以下、テンプレート)を使用した。

JIAは希少疾患でありexpertが多くないことから、本診療ガイドラインではパネル委員会メンバーの一部がSRグループも兼ねる構成とした。SRグループには小児科医の他、リウマチ膠原病内科、眼科(ぶどう膜炎のCQの内容をレビュー)の医師も加わった。1つのCQ当たり2名のSR/NR担当者がそれぞれの工程を独立して担い、2名で内容の合意形成を行った。工程で疑問が生じた場合や意見が分かれた場合は、その都度パネル委員会にて審議を行い、合意が得られた方針をSR担当者に伝えた。SRグループ全体で共通にすべき方針についてはその都度全体で共有した。パネル委員会で判断ができない疑問点についてはMinds事務局に相談した。

1 システマティックレビュー(SR)とナラティブレビュー(NR)

パネル委員会によって定められたCQはPICO形式により定式化された。PICOとは、患者(patient)、介入(intervention)、比較(comparison)、アウトカム(outcome)の略である。

今回の診療ガイドライン作成に当たり、JIAは希少疾患であることから論文の選定はRCT以外に観察研究(症例集積研究含む)も対象とした。文献検索式はSRグループにより作成され、パネル委員会による最終確認を行った上で検索した。「全身型JIA」の検索式は「MAS合併のない全身型JIA」「全身型JIAのMAS」の2分野で共通とし、「少関節炎型」「多関節炎型」の検索式は「関節型JIA(少関節炎型・多関節炎型)」分野内で共通とした。文献検索データベースはPubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase, 医学中央雑誌とした。対象言語に制限は設けず、文献検索期間は原則2020年12月31日までとした。未出版データについては対象としなかった。また、国内外の重要な文献およびその引用文献をhand searchとして加えることも許容した。

抽出された文献から、SRグループが重複文献を除外し、論文採用基準に基づいて論文タイトルとアブストラクトから一次スクリーニングを行い、明らかに基準に合致しない文献は

除外した。次に、一次スクリーニングで除外されなかった論文のフルテキストレビューを行い、採用論文を選定した(二次スクリーニング)。なお、必要な情報やアウトカムについて記載がない場合は、著者への問い合わせやClinicalTrials.govの確認を行った。JIAの臨床試験や観察研究では複数病型をまとめて対象としているものが多いため、一次スクリーニングでは除外せず、二次スクリーニングで病型ごとにアウトカムが得られるかを確認して選定した。1つのRCTに複数の文献(プロトコル論文や会議録、中間解析・post hoc解析論文等)がある場合、二次スクリーニングでは除外せず、「1 study (3 articles)」のようにまとめ、結果を統合した。上記の文献スクリーニングはrayyan (<https://www.rayyan.ai/>)を用いて実施した。

文献検索式、選択の流れ、採用論文(テンプレート41～44)は本書の付録(推奨作成関連資料)として作成した[付録はWebサイトに掲載(<http://www.aid.umin.jp/achievement/>)]。

2 エビデンスの要約

薬剤の有用性に関するCQ(下記a, b)では、選択した文献から各アウトカムに関する効果の推定値、予測される益や害、エビデンスの確実性について必要なデータを抽出し、エビデンス総体としてまとめた。最後に、SRの結果はレポートにまとめた。その他のCQ(下記c)では、選択した文献内容に関するNRを行い、expert consensusを加えてレポートにまとめた。評価シート・エビデンス総体・定性的SR・メタ解析結果・レポート(テンプレート45～410)については本書の付録(推奨作成関連資料)にまとめた[Webサイトに掲載(<http://www.aid.umin.jp/achievement/>)]。

(a) RCTのある薬剤(CQ3, 5-1～6, 7-1, 7-8, 15-1～17-2)

各CQの各アウトカムに分けられたRCT論文のデータは、Cochrane Review Manager (RevMan5) software ver.5.4.1を用いて統合して評価した。2値アウトカムは、random effect モデル(Mantel-Haenzel法)を用いて、RR, 95%CIを計算した。連続値アウトカムは、random effectモデル(inverse variance法)を用いて、MD, 95%CIを計算した。メタ解析の結果はテンプレート49に示した。観察研究が存在する場合は、(b)と同様に評価した。全身型JIAに対するIL-1阻害薬およびIL-6阻害薬以外の生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(bDMARDs)の有用性に関するCQ7は、薬剤により研究デザインやアウトカム設定が大きく異なったため、分けてレポートを記載した。

(b) RCTのない薬剤(CQ1～2, 4, 7-2～7-7, 11～14)

各CQの各アウトカムに分けた論文のデータは、テンプレート46を用いて評価し、エビデンス総体としてまとめ、定性的な評価のみ行った。

(c) 全身型・関節型JIAの治療中止の条件、MASの診断・検査、ぶどう膜炎(CQ8～10, 18～23)

エビデンス総体としてまとめることができないため、CQに合致する論文を選定し、リストの作成とNRを行った。

3 エビデンスの確実性の評価

前述の (a) と (b) について評価した。エビデンスの確実性の評価は、GRADE法に基づいたminds 2017形式にしたがい、「高」「中」「低」の3段階にグレーディングした。RCTであればエビデンスの確実性は「高」から開始し、グレードを下げる5要因〔①バイアスのリスク (risk of bias), ②非直接性 (indirectness), ③不精確さ (imprecision), ④非一貫性 (inconsistency), ⑤その他 (other considerations) : 出版バイアス〕について評価を行った。

RCT以外は「低」から開始し、グレードを上げる3要因(①効果の大きさ, ②用量反応勾配, ③交絡因子)についても評価した。

介入研究・観察研究に分けてアウトカムごとにエビデンスの確実性を決定して評価シートに記載し、エビデンス総体としてまとめ(テンプレート4-5～4-7)、定性的評価を記した(テンプレート4-8)。RCTではFunnel plotにより出版バイアスを評価した(テンプレート4-9)。なお、採用されたアウトカムについて文献中で報告がなかった場合は解析対象から除外した。

エビデンスの確実性について評価を行う際には、推奨の作成に用いるCQの再評価をパネルメンバーで討議した。その結果、「JIAのぶどう膜炎に対し全身治療を考慮すべき状態とは何か」というCQについてはエビデンスとなる文献が得られず除外された。

4 推奨の作成、推奨の強さの決定

GRADE法においては、推奨は「介入による望ましい効果が望ましくない効果を上回るか下回るかについて、どの程度確信できるかを示すもの」と定義されており、推奨の強さは4項目の基準により決定される。4項目の基準とは、①アウトカム全体のエビデンスの確実性、②望ましい効果(益)と望ましくない効果(害)とのバランス、③患者の価値観や意向、④コストや資源の利用一である。アウトカム全体のエビデンスの確実性は以下のように作成した。重大なアウトカム間でエビデンスの確実性が異なり、かつ各アウトカムが異なる方向(益と害)を示している場合は、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も低いグレードを採用した。すべてのアウトカムが同じ方向を示している場合は、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も高いグレードを採用した。

推奨の強さは「強い推奨」と「弱い/条件付き推奨」の2段階で、推奨の方向は「実施する」か「実施しない」の2種類とした。各CQのSR担当者が作成したSRレポートをパネル委員会のメンバーに配布し、各薬剤の添付文書や適応外使用における保険適用の状況も参考に、「実施する」または「実施しない」、「強く推奨する」または「弱く/条件付きで推奨する」、修正Delphi法で投票を行った。「条件付き」とした場合は、提示する条件についても自由記載を求めた。2022年12月24日のパネル委員会会議で結果公表と審議を行い、1回目の投票で70%以上、2回目の投票で3分の2以上の票が得られた内容を推奨文草案とした。提示する条件についても討議を行い、こちらも3分の2以上の票が得られた内容を推奨文草案に含めた。推奨文草案ならびに条件は2回目の投票ですべて合意に達した。パネル会議でのディスカッションを踏まえ推奨文を作成し、同意度(1～9点)の投票を行い、7点以上で合意形成とした。推奨文は患者会に送付し、コメントと同意度を確認した(コメントは各CQレポートの最後に掲載、同意度は全て7点以上)。

なお、エビデンスの不足や質の低さからパネルメンバーが“推奨文を作成できない”と判

断したCQ (7-4, 7-5, 8, 9, 10, 18, 19) については, SR/NRの結果に基づき理由を解説文で示した。

5 推奨の報告

推奨文は平易な表現で簡潔に推奨の強さと方向を示し, エビデンスの確実性, パネルメンバーの同意度, 条件を記載した。また, 解説文として推奨の背景, エビデンスの要約, エビデンスの確実性, 推奨の強さ決定の理由 (益と害のバランスの評価, 患者の価値観・意向, コスト, 適応の有無, パネルメンバーの意見等) を文献リストとともにまとめた。エビデンスの結果により, 推奨文の内容は必ずしも当該CQと完全には対応していない場合がある。本診療ガイドラインは, 外部評価委員 (日本小児リウマチ学会) の審査を受け, 日本リウマチ学会, 日本小児リウマチ学会, 日本眼炎症学会で2週間パブリックコメントを募り, パネル委員会で意見の吟味と対応および内容の修正を行った上で最終案を決定した。最終案を日本リウマチ学会に提出し, 同学会理事会による審議・承認を得た。日本医療機能評価機構 EBM普及推進事業 (Minds) による公開前評価も受けている。

6 外部評価者の査読, パブリックコメントを受けて

日本小児リウマチ学会の外部評価者から, 冊子内の用語・説明の整合性, 誤字脱字や誤解を与える恐れのある記載方法, 薬剤量に関する他文献との違い等の指摘を受け, 執筆者に戻して校正を行った。日本リウマチ学会のパブリックコメントでは用語や『RA-GL2024』³⁾との違い, エビデンスの強さと推奨の強さの乖離について指摘を受けたため, 各CQの「推奨作成の経緯」ならびに序章の「1 背景・特徴と使用上の注意」に説明文を追記した。下記2つのCQではコメント内容についてパネル委員会で審議し, 投票の結果70%以上の賛成を得て推奨文・条件の修正を行った。

CQ14「関節型JIAに対してグルココルチコイド(GC)全身投与は有用か」という問いに対し, 「投与することを条件付きで推奨, 条件: 疾患活動性が高い症例に限り, 少量・短期間投与」としていたが, 「『RA-GL2024』ではGCの全身投与を行わないことを推奨する (条件付き)」としており, 推奨の向きが異なる」との指摘を受けた。いずれも「疾患活動性が高い症例に限り, 少量・短期間投与は認める」ことで相違ないこと, 採用したアウトカムの違いがありQOLの改善という一定の効果がみられていること, ACRのガイドラインと本ガイドラインの推奨の方向は同一であること等を鑑み, 本書の読者に伝わりやすいように背景の異なる対象に対し推奨文を2つに分けた。すなわち, ①「少関節炎型JIAならびに疾患活動性による日常生活制限を有さない多関節炎型JIAに対して, 従来型合成疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (csDMARDs) による治療に追加して短期間のGCの全身投与を行わないことを推奨する (条件付き), 条件: 少関節炎型JIAならびに疾患活動性や日常機能障害 (JADAS-27, 日本版 modified Rankin Scale等を参考に) の低い多関節炎型JIAに対しては, GCの全身投与を行わないことを推奨する」, ②「疾患活動性のため日常生活制限を有する多関節炎型JIAに対しては, csDMARDsによる治療に追加して短期間のGCの全身投与を行うことを推奨する (条件付き), 条件: 中等度以上の疾患活動性 (JADAS-27等を参考に) かつ, 中等度以上の機能障害 (日本版 modified Rankin Scale等を参考に) のある症例に対し, できる限り少量を短期

間 (csDMARDsの効果が発現する3カ月程度を目安とする) 投与することを考慮する。ただし副作用に注意し、csDMARDsの効果がみられれば速やかに漸減・中止する」とした。

CQ16-1「関節型JIAに対して、csDMARDs〔メトトレキサート (MTX) 以外〕は有用か」およびCQ16-2「関節型JIAに対して、csDMARDs (MTX 以外) はMTX より有用か」という問いに対し、いずれも「投与することを条件付きで推奨、条件：MTXが不応・不耐・投与困難な例」としていたが、「『RA-GL2024』と推奨の方向性が異なる」「MTX 不耐・投与困難な例に対してMTX 投与との比較は行われないはず」との指摘を受けた。JIAに対して適応を有するcsDMARDsはMTXのみであり、MTX無効・不耐例において「55年通知」で保険適用が認められているタクロリムス (TAC) の使用を念頭においた推奨文であったため、CQ16-1では介入薬剤を明示した推奨文とし、16-2では『RA-GL2024』との整合性を考慮してMTXとの比較RCTがある薬剤のみに限定した推奨文とした。すなわち、CQ16-1は「MTXが不応・不耐・投与困難な関節型JIAに対してTACを投与することを推奨する (条件付き)、条件：TACは難治性・既存治療で効果不十分なJIAに対し、適応外使用の保険適用が認められているためMTXが不応・不耐・投与困難な例に対してはTAC投与を考慮する」、CQ16-2は「関節型JIAに対してレフルノミド (LEF)、サラゾスルファピリジン (SASP) を投与しないことを推奨する (条件付き)、条件：MTXに不応かつその他の既存治療でも効果不十分または投与困難な症例を除き、関節型JIAに対してLEF, SASPを投与しないことを推奨する」とした。

参考文献

- 1) 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム第3版. 中外医学社, 東京, 2018.
- 2) (旧版)minds診療ガイドライン作成マニュアル2017. (<https://minds.jcqhc.or.jp/materials/minds/old-minds-manual/>)
- 3) 日本リウマチ学会 編. 関節リウマチ診療ガイドライン2024改訂. 診断と治療社, 東京, 2024.

診療ガイドライン作成組織

(1) 診療ガイドライン作成主体

作成組織	日本リウマチ学会
協力組織	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)「移行期JIAを中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に資する研究」班(研究代表者 森 雅亮) / 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「自己免疫疾患に関する調査研究」班(JIA分科会長 森 雅亮)
関連・協学会名	日本小児リウマチ学会
	日本眼炎症学会

(2) 診療ガイドライン統括委員会

代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
○	森 雅亮	東京科学大学生涯免疫医療実装講座 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	統括委員長, 自己免疫班/移行期バイオ班研究責任者
	岡本 奈美	大阪医科薬科大学医学部医学科 泌尿生殖・発達医学講座小児科 労働者健康安全機構大阪ろうさい病院 小児科/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	自己免疫班分担研究者, 移行期バイオ班JIA分担班長
	清水 正樹	東京科学大学病院小児科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	自己免疫班分担研究者, 移行期バイオ班分担研究者
	小嶋 雅代	名古屋市立大学 名古屋市健康福祉局/ 疫学, リウマチ学	日本リウマチ学会	ガイドライン専門家

(3) 診療ガイドライン作成事務局

代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
○	伊良部 仁	東京科学大学病院小児科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	事務局担当医師
	高橋 智子	東京科学大学生涯免疫医療実装講座		事務員

(4) 診療ガイドライン作成グループ

代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
○	岡本 奈美	大阪医科薬科大学医学部医学科 泌尿生殖・発達医学講座小児科 労働者健康安全機構大阪ろうさい病院 小児科/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	作成責任者, 自己免疫班分担研究者, 移行期バイオ班JIA分担班長
	清水 正樹	東京科学大学病院小児科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	CQ作成・推奨文作成, 自己免疫班分担研究者, 移行期バイオ班分担研究者

	梅林 宏明	宮城県立こども病院 リウマチ・感染症科/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	CQ作成・推奨文作成, 自己免疫班研究者協力 者・移行期バイオ班研 究責任者補佐
	杉田 侑子	大阪医科薬科大学医学部医学科 泌尿生殖・発達医学講座小児科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	CQ作成・推奨文作成, 自己免疫班研究者協力 者
	八角 高裕	京都大学大学院医学研究科 子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) 京都ユニットセンター/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	CQ作成・推奨文作成, 自己免疫班研究者協力 者
	水田 麻雄	兵庫県立こども病院リウマチ科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	CQ作成・推奨文作成, 自己免疫班研究者協力 者
	高瀬 博	宮田眼科東京/ ぶどう膜炎	日本眼炎症学会	CQ作成・推奨文作成 (ぶどう膜炎のみ)
	慶野 博	杏林大学医学部付属病院眼科 (杏林アイセンター) 眼炎症外来/ ぶどう膜炎	日本眼炎症学会	CQ作成・推奨文作成 (ぶどう膜炎のみ)
	丸山 和一	大阪大学医学部附属病院眼炎症外来/ ぶどう膜炎	日本眼炎症学会	CQ作成・推奨文作成 (ぶどう膜炎のみ)
	医療消費者 (1名)	あすなるジュニアの会 (若年性特発性関節炎 患児の会)		推奨作成方針や推奨文 に対する意見
	医療消費者 の親(6名)	あすなる会(若年性特発性関節炎 親の会)		推奨作成方針や推奨文 に対する意見

(5) システマティックレビューチーム

代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
○	清水 正樹	東京科学大学病院小児科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	全身型/MAS チーム リーダー
	赤峰 敬治	東京都立小児総合医療センター 腎臓・リウマチ膠原病科/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	全身型/MAS チーム
	石川 尊士	国立成育医療研究センター 小児内科系専門診療部免疫科/ 小児免疫学・リウマチ学	日本リウマチ学会	全身型/MAS チーム
	井上なつみ	金沢大学小児科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	全身型/MAS チーム
	伊良部 仁	東京科学大学病院小児科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	全身型/MAS チーム
	梅澤 夏佳	東京科学大学 膠原病・リウマチ内科/リウマチ学	日本リウマチ学会	全身型/MAS チーム
	加藤健太郎	京都大学大学院医学研究科発達小児科学/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	全身型/MAS チーム

	高桑由希子	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科/ リウマチ学	日本リウマチ学会	全身型/MAS チーム
	西村 謙一	横浜市立大学附属病院小児科・ 臨床研修センター/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	全身型/MAS チーム
	水田 麻雄	兵庫県立こども病院リウマチ科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	全身型/MAS チーム
	八角 高裕	京都大学大学院医学研究科 子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) 京都ユニットセンター/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	全身型/MAS チーム
	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/ リウマチ学・小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	全身型/MAS チーム
○	梅林 宏明	宮城県立こども病院 リウマチ・感染症科/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	関節型チームリーダー
	岡本 奈美	大阪医科薬科大学医学部医学科 泌尿生殖・発達医学講座小児科 労働者健康安全機構大阪ろうさい病院 小児科/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	関節型チーム
	久保 裕	京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 京都第二赤十字病院小児科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	関節型チーム
	謝花 幸祐	第一東和会病院小児科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	関節型チーム
	杉田 侑子	大阪医科薬科大学医学部医学科 泌尿生殖・発達医学講座小児科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	関節型チーム
	高梨 敏史	慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科/リウマチ学	日本リウマチ学会	関節型チーム
	八代 将登	岡山大学病院小児科・運動器疼痛センター/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	関節型チーム
	山西 慎吾	日本医科大学小児科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会	関節型チーム
○	高瀬 博	宮田眼科東京/ ぶどう膜炎	日本眼炎症学会	ぶどう膜炎 チームリーダー
	慶野 博	杏林大学医学部付属病院眼科 (杏林アイセンター) 眼炎症外来/ ぶどう膜炎	日本眼炎症学会	ぶどう膜炎チーム
	丸山 和一	大阪大学医学部附属病院眼炎症外来/ ぶどう膜炎	日本眼炎症学会	ぶどう膜炎チーム

(6) 総説の執筆・監修者

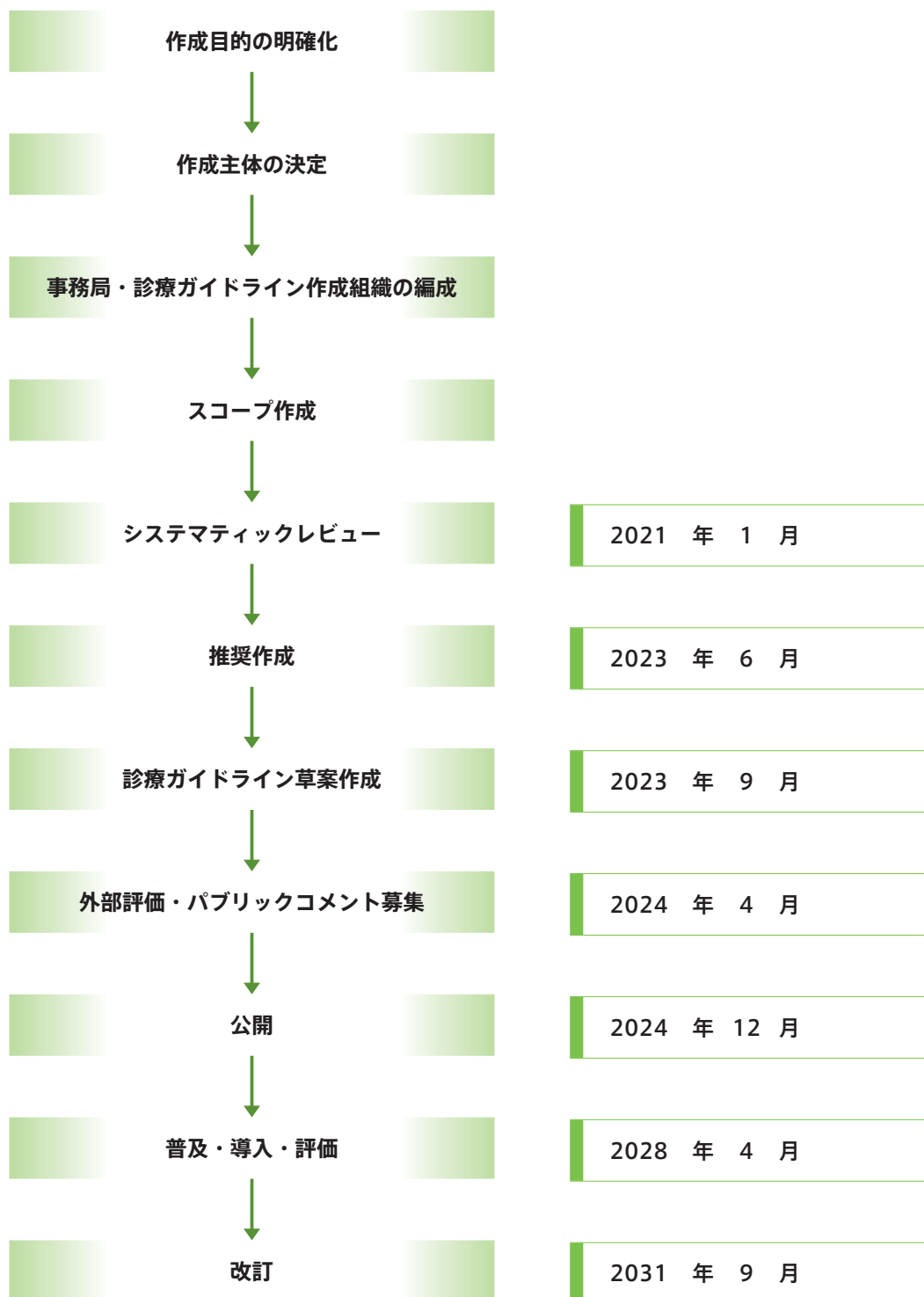
執筆/監修	氏名	所属機関/専門分野	所属学会
執筆	赤峰 敬治	東京都立小児総合医療センター 腎臓・リウマチ膠原病科/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会
執筆	伊藤 琢磨	産業医科大学小児科学教室/ 小児リウマチ学・血栓止血学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会
執筆	大内 一孝	京都府立医科大学小児科学教室/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会
執筆/監修	大倉 有加	KKR 札幌医療センター小児・アレルギー リウマチセンター/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会
執筆	木澤 敏毅	JCHO 札幌北辰病院小児科/ 札幌医科大学小児科/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会
執筆	久保 裕	京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 京都第二赤十字病院小児科/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会
執筆	下村 真毅	KKR 札幌医療センター小児・アレルギー リウマチセンター/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会
執筆	竹崎俊一郎	KKR 札幌医療センター小児・アレルギー リウマチセンター/小児リウマチ性疾患, 小児アレルギー, 原発性免疫不全症	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会
執筆	田辺雄次郎	日本医科大学小児科/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会
執筆	元永 裕生	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・ アレルギー内科/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会
監修	梅林 宏明	宮城県立こども病院 リウマチ・感染症科/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会
監修	岡本 奈美	大阪医科薬科大学医学部医学科 泌尿生殖・発達医学講座小児科 労働者健康安全機構大阪ろうさい病院 小児科/小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会
監修	橋本 求	大阪公立大学大学院医学研究科 膠原病内科学/リウマチ膠原病	日本リウマチ学会/ 日本臨床免疫学会
監修	松井 利浩	国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部/リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会

(7) 外部評価委員会

代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会
○	久保田知洋	鹿児島県立薩南病院小児科/ 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会
	橋本 邦生	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科/ 小児免疫・アレルギー学, 小児リウマチ学	日本リウマチ学会/ 日本小児リウマチ学会

若年性特発性関節炎診療ガイドラインの作成手順およびスケジュール

タイムスケジュール



総説

第1章

第1章

小児の慢性関節炎の概念と分類

小児の慢性関節炎は1970年代に米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR), 欧州リウマチ学会 (European Alliance of Associations for Rheumatology : EULAR) が分類基準を提唱し, それぞれ若年性関節リウマチ (juvenile rheumatoid arthritis : JRA), 若年性慢性関節炎 (juvenile chronic arthritis : JCA) という呼称が使用されていた。この2つの分類基準の存在は, 基準の定義が異なっておりグローバルな臨床・病態研究を行う上で問題となった。そのため1994年に国際リウマチ学会 (International League of Associations for Rheumatology : ILAR) は若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) という疾患名, 定義および分類基準を提唱した。1995年に公表された案は改訂を経て¹⁻²⁾, 現在は2001年Edmonton改訂版³⁾が広く普及し用いられている。

JIAは16歳未満に発症し, 6週間以上続く原因不明の慢性関節炎と定義され, 発症6か月以内の臨床症状に基づき, ①全身型, ②少関節炎 (持続型, 進展型), ③リウマトイド因子 (rheumatoid factor : RF) 陰性多関節炎, ④RF陽性多関節炎, ⑤乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis : PsA), ⑥付着部炎関連関節炎 (enthesitis related arthritis : ERA), およびいずれの病型にも分類不能あるいは複数の病型に該当するものを⑦分類不能関節炎とする7つの病型に分類される (表1)³⁾。JIAは病態の違いにより自己炎症が主体となる全身型 (①) と, 自己免疫が主体となる関節型 (②~④) の2つに大別することができる。なお全身型発症のうち, 全身性炎症 (間欠熱, 紅斑, リンパ節腫脹, 肝脾腫, 漿膜炎) 等が鎮静化した後に関節炎のみが持続するタイプを少関節炎および多関節炎と区別して扱うため「全身発症型関節炎」とする。

一方, 脊椎関節炎 (spondyloarthritis : SpA) は, 脊椎炎, 仙腸関節炎等の体軸性関節炎, 末梢性関節炎や腱・靱帯の付着部炎を主徴とする疾患群の総称である。眼, 粘膜, 皮膚, 消化器, 泌尿生殖器等の関節外症状を合併することがあり, ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) -B27との関連を特徴とする疾患概念である⁴⁾。SpAはAssessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) 分類基準により, 体軸性SpAと末梢性SpAに大別され, さらに強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis : AS), X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (non-radiographic axial SpA : nr-axSpA), PsA, 炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) に伴う関節炎, 反応性関節炎, 分類不能脊椎関節炎が含まれる。SpAは16歳未満で発症した場合, 若年性SpA (juvenile SpA : JSpA) と呼び, 成人同様ASAS分類基準が用いられるが, JSpAは末梢性, 分類不能に分類される症例が多いのが特徴である。SpAは小児から成人まで臨床所見に共通点が多くシームレスな疾患であるため, 遺伝学やバイオマーカーを考慮した共通の分類基準の作成が求められている。

ILARのJIA分類基準におけるPsA, ERA, 一部の分類不能関節炎はJSpAに含まれる病態であり, さらにERAには16歳未満で発症するASである若年性AS (juvenile AS : JAS)

表1 JIAのILAR分類

分類	定義	除外
全身型	1 カ以上の関節炎と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 カ月以内の炎症関節が1 ～4 カ所に限局する関節炎。以下の2 つの型を区別する。 1) 持続型: 全経過を通して4 カ所以下の関節炎。 2) 進展型: 発症6 カ月以降に5 カ所以上に関節炎がみられる。	a, b, c, d, e
RF 陰性多関節炎	発症6 カ月以内に5 カ所以上に関節炎がおよぶ型で、RF が陰性。	a, b, c, d, e
RF 陽性多関節炎	発症6 カ月以内に5 カ所以上に関節炎がおよぶ型で、RF が3 カ月以上の間隔で測定して2 回以上陽性。	a, b, c, e
PsA	以下のいずれか。 1) 乾癬を伴った関節炎 2) 少なくとも以下の2 項目以上を伴う例 (A) 指趾炎 (B) 爪の変形(点状凹窩、爪甲剥離等) (C) 親や同胞に乾癬患者	b, c, d, e
ERA	以下のいずれか。 1) 関節炎と付着部炎 2) 関節炎あるいは付着部炎を認め、少なくとも以下の2 項目以上を伴う例 (A) 現在または過去の仙腸関節の圧痛土炎症性の腰仙関節痛 (B) HLA-B27 陽性 (C) 親や同胞にAS, ERA, IBD に伴う仙腸関節炎, Reiter 症候群または急性前部ぶどう膜炎のいずれかの罹患歴がある (D) しばしば眼痛、発赤、羞明を伴う前部ぶどう膜炎 (E) 6 歳以上で関節炎を発症した男児	a, d, e
分類不能関節炎	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。	

JIA の定義: 16 歳未満で発症し、6 週間以上持続する原因不明の関節炎。他の病因によるものは除外する。

除外項目:

- 患児や親・同胞での乾癬罹患や乾癬既往歴
- 6 歳以降に発症した HLA-B27 陽性の関節炎男児
- AS, ERA, IBD 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に罹患しているか、親・同胞に罹患歴がある
- 3 カ月以上の期間において少なくとも2 回以上の免疫グロブリン (Ig) M-RF 陽性
- 全身型 JIA

JIA: 若年性特発性関節炎, ILAR: 国際リウマチ学会, PsA: 乾癬性関節炎, ERA: 付着部炎関連関節炎, AS: 強直性脊椎炎, RF: リウマトイド因子, IBD: 炎症性腸疾患, HLA: ヒト白血球抗原
(文献3より作成)

も一部含まれることが分かってきた。一方で, JSpA に内包される IBD に伴う関節炎や反応性関節炎は ILAR 分類による JIA には含まれないことに注意が必要である[第3章コラム「JIA と若年性脊椎関節炎(JSpA)」 「強直性脊椎炎(AS)」参照]。

JIA の ILAR 分類が臨床の場で活用され約15年が経過した2016年に、欧州小児リウマチ学会により新たな JIA 分類基準策定の見直しが提案された。現在、小児リウマチ国際試験機構(Paediatric Rheumatology INternational Trials Organization: PRINTO)により国際的な大規模疫学研究に基づいた ILAR 分類基準の改訂作業が進められており今後の動向が注目される⁵⁾。

- 1) Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. J Rheumatol. 1995; 22: 1566-1569.
- 2) Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J Rheumatol. 1998; 25: 1991-1994.
- 3) 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.
- 4) 日本脊椎関節炎学会 編. 脊椎関節炎診療の手引き 2020. 診断と治療社, 東京, 2020.
- 5) Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheumatol. 2019; 46: 190-197.

総説

第2章

第2章

若年性特発性関節炎の疫学

若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) の有病率は国や人種により異なり、小児人口10万人当たり3.8～400人とされている¹⁾。2015～2016年度の厚生労働科学研究において日本小児科学会専門医認定施設に対する小児リウマチ性疾患患者の全国実態調査(回答率91.3%)が行われ、JIA症例は16歳未満と16歳以上でそれぞれ1,704例、750例いることが明らかとなった²⁾。この結果に基づき16歳未満の人口から推計したわが国におけるJIAの有病率は小児人口10万人当たり約10人となり、小児10万人当たり8.5～11人とする以前の報告と同等の結果であった³⁻⁴⁾。

JIAの病型別の割合を表1⁵⁻¹²⁾に示す。欧州、中東の報告では少関節炎が最も多い病型とされている。わが国ではこれまで全身型が最も多い病型であったが、2015年の厚生労働科学研究による報告では全身型が減少し、少関節炎と付着部炎関連関節炎 (enthesitis related arthritis : ERA) が増加し、少関節炎が最も多い病型となっている⁶⁾。近年、原因遺伝子変異の同定による自己炎症性疾患の診断が進み、今まで全身型JIAと考えられていた症例において狭義の自己炎症性疾患と診断される症例が増加したことが一因となっていると推測される。

JIAの発症年齢は病型により異なる。海外の報告では、少関節炎は2～4歳に、リウマトイド因子 (rheumatoid factor : RF) 陰性多関節炎は2～4歳と6～12歳に、乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis : PsA) は2～4歳と9～11歳に好発するが、全身型は小児期の全年齢で認められる。また、RF陽性多関節炎とERAは年長児での発症が多いとされる¹³⁾。わが国におけるJIAの発症年齢は全体では平均6.6±4.3歳で、少関節炎はより年少で、多関節炎、

表1 ILAR分類による病型別の割合 (%)

	日本 2005年 ⁵⁾	日本 2012年 ⁵⁾	日本 2015年 ⁶⁾	アメリカ ⁷⁾	イギリス ⁸⁾	カナダ ⁹⁾	インド ¹⁰⁾	UAE ¹¹⁾	トルコ ¹²⁾
全身型	36.1	32.4	27.8	8.6	5.7	6.9	8.0	5.1	9.5
少関節炎	18.6	22.0	33.2	28.9	51.9	37.7	20.8	54.3	41.6
RF陰性多関節炎	15.3	17.2	13.2	36.4	20.0	21.3	17.4	23.2	13.4
RF陽性多関節炎	16.2	16.8	19.9	7.9	3.1	41.7	11.9	2.2	2.6
PsA	0.2	0.4	0.5	7.1	8.2	58.0	1.2	5.8	2.0
ERA	0.4	1.5	3.6	9.1	6.9	14.2	35.7	7.2	29.2
分類不能関節炎	6.4	3.2	1.4	2.0	4.1	10.0	4.6	2.2	1.6
(注)	RF不明 多関節炎 6.8	RF不明 多関節炎 6.4							

ILAR : 国際リウマチ学会, PsA : 乾癬性関節炎, ERA : 付着部炎関連関節炎, RF : リウマトイド因子

(文献5～12より引用・改変)

表2 JIAにおける病型別の発症年齢

		日本 ⁶⁾		イギリス ⁸⁾	北欧 ¹⁴⁾	トルコ ¹²⁾
		平均±SD (歳)	女児の割合 (%)	中央値 (歳)	中央値 (歳)	平均±SD (歳)
全体		6.6 ± 4.3	67.8	6.6	5.5	7.9 ± 4.6
全身型		5.7 ± 3.7	49.4	6.4	4.7	8.1 ± 4.8
		全身発症型関節炎 5.3 ± 3.7	全身発症型関節炎 70.6			
少関節炎	持続型	4.6 ± 3.7	70.6	5.5	4.9	5.9 ± 4.0
	進展型	4.7 ± 3.8	82.5	4.3		
RF陰性多関節炎		7.2 ± 4.4	70.5	5.8	4.8	5.9 ± 4.5
RF陽性多関節炎		9.6 ± 3.8	84.2	11.4	11.7	13.2 ± 2.4
PsA		12.7 ± 1.6	0	9.8	5.9	8.7 ± 4.4
ERA		9.6 ± 4.1	48.6	11.8	10.5	11.1 ± 3.4
分類不能関節炎		7.2 ± 4.0	80.0	7.1	8.1	10.3 ± 4.4

JIA：若年性特発性関節炎，PsA：乾癬性関節炎，ERA：付着部炎関連関節炎，RF：リウマトイド因子

(文献6，8，12，14より引用・改変)

PsA，ERAはより年長で発症する(表2)^{6，8，12，14)}。性差に関する海外の報告では，JIA全病型の男女比は1：2と女児に多いとされているが，わが国においても同様で，女児の割合は67.8%と報告されている。病型別にみると，全身型は性差はないとされており¹⁵⁾，わが国でも女児が49.4%だが，全身発症型関節炎は70.6%と女児に多い。またPsAは海外では女児が60%とされているのに対し，わが国では全例男児である。ERAは男児に多いとされているが¹⁵⁾，わが国では女児が48.6%を占め病型ごとの性差は海外と差異がある。なお，長期の経過中に新たな所見や症状の出現により病型が変わることがあるため注意が必要である。詳細は第6章Ⅵの予後を参照していただきたい。

参考文献

- 1) Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Joint Bone Spine. 2014; 81: 112-117.
- 2) 森雅亮. 小児期あるいは成人移行の若年性特発性関節炎(JIA)の全国実態調査とその臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)平成27・28年度総合研究報告書. 2017年3月.
- 3) Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. Acta Paediatr Jpn. 1997; 39: 242-244.
- 4) 武井修治, 加藤忠明. Capture - recapture法による若年性関節リウマチJRAの疾患頻度の推定. 分担研究課題 小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した小児慢性疾患に関するデータベース作成とそれ以外の登録システムの統合に関する研究. 平成19年度厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) 分担研究報告書.
- 5) 武井修治. 生物学的製剤による治療がもたらした若年性特発性関節炎JIAの臨床病態の変化. 平成26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 健やか次世代育成総合研究事業)「今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究」分担研究報告書.
- 6) 岡本奈美. 若年性特発性関節炎(JIA)の診療ガイドライン作成に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業 難治性疾患政策研究事業)「若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究」分担研究報告書. 平成27年度総括. 2016年3月.
- 7) Mannion ML, Xie F, Beukelman T; CARRA Registry Investigators. Investigation of Inactive Disease States Among Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. ACR Open Rheumatol. 2022; 4: 825-831.

-
- 8) Hyrich KL, Lal SD, Foster HE, et al. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 116-122.
 - 9) Guzman J, Oen K, Tucker LB, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1854-1860.
 - 10) Kunjir V, Venugopalan A, Chopra A. Profile of Indian patients with juvenile onset chronic inflammatory joint disease using the ILAR classification criteria for JIA: a community-based cohort study. *J Rheumatol*. 2010; 37: 1756-1762.
 - 11) Khawaja K, Kalas R, Almasri N. Subtype frequency, demographic features, treatment and outcome of Juvenile Arthritis in one Centre in Abu Dhabi in the United Arab Emirates. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023; 21: 14.
 - 12) Ozdel S, Baglan E, Cakıcı EK, et al. Clinical features in 305 patients with juvenile idiopathic arthritis: A single center Turkish Study. *Pediatr Int*. 2021; 63: 636-642.
 - 13) Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369: 767-778.
 - 14) Nordal E, Zak M, Aalto K, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 2809-2818.
 - 15) Martini A, Lovell DJ, Albani S, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022; 8: 5.

総説

第3章

第3章

若年性特発性関節炎の病態生理

I 全身型

全身型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) は、自然免疫の異常を背景として全身性の炎症を繰り返す自己炎症性疾患に含まれると考えられている。インターロイキン (interleukin : IL) -1, IL-6, IL-18, 腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) - α 等の炎症性サイトカインの過剰産生に加え、炎症抑制に働く IL-10や IL-37 等の血中サイトカインや、IL-1や IL-6の抑制シグナルに関わる SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3) の機能障害による自然免疫の制御異常が関与していることも推測されている¹⁻⁵⁾。IL-1は通常、インフラマソーム等の炎症カスケードにより切断され、IL-1 β として発熱等の全身症状を引き起こす。しかし過剰産生のメカニズムは未だ不明である²⁾。IL-6の過剰産生は発熱や関節炎症状の要因となり、成長障害や骨密度の低下、血小板減少、小球性貧血の原因にもなり得る⁶⁻⁹⁾。本疾患では、全身性の発熱と関節炎、即時消退紅斑性皮疹、肝脾腫、全身のリンパ節腫脹、漿膜炎等を認め、なかでも重症例において高サイトカイン血症による血球貪食や臓器障害を引き起こす。その状態を二次性血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis : HLH) であるマクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) と呼ぶ (詳細は第7章Ⅲを参照)。持続する IL-18の過剰産生はNK細胞の機能障害を引き起こすことが判明している。そこにウイルス感染や、薬剤の急激な減量等がトリガーとなって、インターフェロン (interferon : IFN) - γ は過剰産生され、マクロファージの異常活性化と細胞傷害性T細胞の異常活性化へとつながり、結果としてIFN- γ , TNF- α を中心とするサイトカINSTORM症候群へと進行する¹⁰⁾。全身型JIAはその臨床経過から治療後再燃を認めない単周期型、寛解と再燃を繰り返す多周期型、関節炎が持続する慢性持続型 (全身発症型関節炎、第1章参照) に分類される。慢性持続型は、リスクアレルとして主要組織適合性複合体 (major histocompatibility complex : MHC) クラスⅡが同定されたことにより、全身型JIAの病態は自己炎症性機序だけではなく、獲得免疫系の関与も示唆されている。その病態として、血中IL-1とIFN- γ 値の不均衡に加え、IL-18により活性化された $\gamma\delta$ T細胞とiNKT細胞が、IL-1 β の刺激によってIL-17の発現を誘導することが関与しており、自然免疫と獲得免疫の橋渡しに重要な役割を担っているとされている¹¹⁾。

遺伝子学的には、マクロファージ遊走阻止因子 (macrophage migration inhibitory factor : MIF), TNF- α やIL-6, IL-1およびIL-1受容体遺伝子等、自然免疫応答についての遺伝子多型が関与していると考えられている²⁾。単一遺伝子における既存の報告では、*LACCI*, *NFIL3*, *UNC119*の遺伝子異常が判明している他、家族性地中海熱の原因でもある*MEFV* (p.M694V/I) が全身型JIAの危険因子であるとの報告もある^{4,12)}。また欧米では、関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) や関節型JIAと同様にMHCクラスⅡであるヒト白血球抗

原 (human leukocyte antigen : HLA) -DRB1*11についても全身型JIAと関連づける報告がある³⁾。近年、グルココルチコイド (glucocorticoid : GC) や種々の免疫抑制薬による病勢コントロールが困難な例に対して、IL-1やIL-6を標的とした抗体製剤が用いられるようになった。しかし、IL-6の作用を直接抑制する抗体製剤を使用してもMASに進行する症例があり、さらにMAS発症時に発熱・倦怠感等の主にIL-6の作用により出現する症状がIL-6の作用が直接阻害されることで出現しにくくなるため注意を要する(第6章Vを参照)¹³⁾。新たな治療標的分子として、IL-18、IFN- γ が注目されており、今後さらなる分子メカニズムの解明が進むことが予想される^{10, 14-15)}。

II 少関節炎・多関節炎

少関節炎および多関節炎は獲得免疫の異常を背景とし、軟骨由来の自己抗原に対する自己免疫疾患と考えられている。自己反応性ヘルパーT (Th) 1/Th2細胞と制御性T細胞のバランスが崩れることで、T細胞の増殖や自己抗原に対する寛容破綻が生じる。関節液からは分化抗原群 (cluster of differentiation : CD) 4陽性T細胞やIL-1, IL-6, TNF- α 等の炎症性サイトカインが検出され、滑膜組織では滑膜マクロファージ、滑膜線維芽細胞の増殖による関節軟骨ならびに骨組織の破壊を認める¹⁰⁾。また、Th17細胞からIL-17の放出が生じるとされており、特に多関節炎におけるIL-17の増加は、他の炎症性サイトカインや軟骨の分解につながるマトリックスメタロプロテイナーゼ-3 (matrix metalloproteinase-3 : MMP-3) の産生を促すと考えられている¹⁶⁾。病態と関与する自己抗体として、リウマトイド因子 (rheumatoid factor : RF)、抗環状シトルリン化ペプチド (cyclic citrullinated peptide : CCP) 抗体 (ACPA)、抗核抗体 (antinuclear antibody : ANA) 等が報告されている。RFは免疫グロブリン (immunoglobulin : Ig) GのFcフラグメントを標的とする抗体であり、それ自体はIgM, IgG, IgAの型をとる。もともと、RA患者で検出されたことから命名されているが、その他の血管炎を含む膠原病や感染症、健常者でも陽性となることがある。ACPAはシトルリン化したフィブリノゲン、タイプIIコラーゲン、ビメンチン、 α エノラーゼ、グルコース6リン酸イソメラーゼ等多種類を抗原とすることが知られているが、臨床では上皮細胞に存在するフィラグリンのシトルリン残基を認識する抗CCP抗体が汎用されている¹⁷⁾。抗CCP抗体は、*in vitro*で免疫複合体を形成し補体の活性化作用を有することが証明されており、それが不可逆的な関節破壊のメカニズムに関与すると推定されている。RFと抗CCP抗体がともに陽性の多関節炎の場合は、RAと同様に骨びらんを呈することが多い。診断分類では多関節炎はRF陽性とRF陰性で分けられており(詳細は第1章を参照)、RF陽性の場合には治療抵抗性である可能性が高いとされる。一方、少関節炎の症例でANA陽性の場合にはぶどう膜炎合併のリスクが上昇することが知られている。しかし、未だその病態は分かっていない¹⁶⁾。

遺伝的素因としては、HLAにおいてHLA-DRB1遺伝子に関する報告が多い。もともと、RAの遺伝的素因として、HLAと疾患感受性、重症度、臨床病型との関連が示唆されていた。なかでも主に抗原提示細胞のMHCクラスII分子であるHLA-DRは α 鎖と β 鎖から構成されており、 β 鎖をコードするHLA-DRB1遺伝子が重要とされている。DRB1にはいくつかの

アリルがあるものの、shared epitope (SE) と呼ばれるアミノ酸配列を有するものであれば共通の相同性がある。RF陽性多関節炎では、RAと同じくHLA-DRB1抗原に特異的SEが存在し、発症リスクと相関するとされ、DRB1*04 (04:01, 04:04, 04:08, 04:05) と DRB1*01 (01:01), DRB1*14 (14:02) が挙げられている。一般健常者が有するアリル頻度には人種差があり、アジア人種ではDRB1*04:05が多いのに対し、白色人種ではDRB1*04:01 と DRB1*04:04が多く、約3～8倍の発症リスクがあるとされている。RF陰性多関節炎と少関節炎では、DRB1*08 (08:01) や DRB1*11 (11:03, 11:04), DPB1*02 (02:01) が発症リスクに関与している¹⁶⁾。HLA以外では、RAとRF陽性多関節炎に自己反応性VH4-34遺伝子セグメント、PTPN22遺伝子バリエーション、細胞傷害性作用があるIL-12のシグナルとして働くSTAT4遺伝子の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) や、MVK遺伝子のSNPが関連遺伝子として検出されている¹⁸⁻¹⁹⁾。

Ⅲ 乾癬性関節炎 (PsA)

乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis : PsA) は、炎症性角化症である乾癬と関節炎症状を伴う疾患である。RAと異なり、その主体は付着部炎関連関節炎 (enthesitis related arthritis : ERA) と同様に、付着部の炎症が波及し滑膜炎を引き起こすと考えられている²⁰⁾。臨床的に、乾癬による爪症状や、比較的腱付着部の多い手指・足趾末梢における指趾炎、そして遠位指節間関節 (distal inter phalangeal joint : DIP) のびらん等の症状が特徴的である。なかでも、16歳未満の発症を若年性PsA (juvenile PsA : JPsA) と呼ぶ。PsA自体が脊椎関節炎 (spondyloarthritis : SpA) に包括される病態であり、後に体軸関節に炎症も起こり得ることから、成人期にかけてシームレスなフォローが必要である²¹⁾。実際にわが国のJPsA患者においても10～30%程度に仙腸関節炎を呈する²²⁾。JPsAは遺伝的な背景があるため成人期の病態生理学的データが引用されることがあるが、未だ発症機序は判明していない。以前より、PsA患者の関節局所ではRA患者と同様に、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等の炎症性サイトカインの値が上昇していることが報告されていた²³⁾。最近では、ゲノムワイド解析の結果から、IL-12、IL-13、IL-23、IL-23RがPsAの病態本態と関与すると考えられている²⁴⁻²⁵⁾。IL-12は、Th1細胞を刺激することで、IFN- γ を産生し細胞傷害性T細胞やマクロファージを活性化し炎症反応を惹起する。IL-13はTh2細胞で産生され乾癬性皮膚病変での角質細胞の異常な分化や炎症性細胞の浸潤に関与している。

小児期発症の乾癬患者に関しては、報告に多少差はあるものの3～4割程度が家族歴を有している²²⁾。遺伝素因として、HLA-Cw6は40歳未満発症の乾癬との関連が報告されている一方で、PsAよりも皮膚乾癬とのみ関連しているとされる論文もある²⁶⁻²⁸⁾。HLA-B27については、成人では乾癬よりもPsAに関与することが判明しているが、JPsAでは統計学的有意差は認められていない²²⁾。さらに、わが国ではHLA-B27の保有者数も少なく、人種差も考慮する必要がある。HLA以外の遺伝素因は、尋常性乾癬の炎症メディエーターをコードする遺伝子としていくつか報告があり、自然免疫 (*IFIH1*, *TRAF3IP2*, *CARD14*)、細胞成熟やシグナル伝達 (*STAT3*, *IL-12Bp40*, *IL-23Ap19*, *IL-23R*)、制御因子 (*TNIP1*, *TNFAIP3*, *IL36RN*, *SOCS1*, *ZC3H12C*, *NFKBIA*) 等に幅広く存在する。特に、TNF- α 、IL-12、IL-

13, IL-23等の炎症性サイトカインについてはPsAの治療の標的となる。IL-12とIL-23によるシグナルは炎症性Th17細胞の分化, IL-13は抑制に関与している。それらの要因は乾癬と、それに伴う関節炎に重要な役割を果たすと推測されている。JPsAにおいて自己炎症性疾患関連遺伝子(*MEFV*, *NLRP3*, *NOD2*, *PSTPIP1*)の遺伝子多型との関連も報告されている²⁹⁻³²⁾。

環境因子として、付着部への機械的ストレス以外に、皮膚や腸管の腸内細菌叢の異常(dysbiosis)についても報告がある。皮膚では黄色ブドウ球菌と推定される*Staphylococcus*属の菌がコロニー形成を行うことでTh17の分化が増加すると考えられている。腸に関しては、乾癬で腸のバリア機能が低下している上、*Akkermansia*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae*等の腸内細菌の数の変化が影響しているとされている²⁴⁾。また成人と同様に肥満との関連も示唆されているが、体重減量による病勢の改善は確認できなかった³³⁻³⁵⁾。

IV 付着部炎関連関節炎(ERA)

RA等の滑膜炎から始まる病態とは異なり、腱・靱帯・関節包・筋膜と骨がつながる場所、いわゆる「付着部」の炎症から二次的に関節炎(滑膜炎)を引き起こす。腱や靱帯から始まる炎症であるため、滑膜のない椎間円板や靱帯で構成されている脊椎関節にも障害を引き起こす。成人領域では、PsAとともにSpAに含まれている(詳細は第1章を参照)。小児期発症のSpAでは、成人発症例と初期症状が異なり末梢関節の症状が目立つとされている。そのため、小児期に末梢関節症状で発症し、JIA分類基準でERAと診断された症例においては、体軸関節を含め注意深く観察する必要がある。またこの際に、反応性関節炎と炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)に伴う関節炎はJIAの分類基準から除外されることに注意を要する。病態の機序としては、付着部に対する機械的刺激、腸内細菌の関与、遺伝的要因等が関連すると考えられている。付着部の微小トラウマや感染に伴う免疫活性化により、プロスタグランジン(prostaglandin: PG) E2およびIL-23が産生され、それに続いて局所の血管拡張と $\gamma\delta$ T細胞および自然リンパ球(innate lymphoid cell: ILC) type3の活性化が起こる。それらの細胞が、IL-17およびTNF- α を分泌し好中球等の免疫細胞の誘導をもたらすと推測されている²⁰⁻²¹⁾。

遺伝因子としてHLA-B27との強い関連が報告されている。HLA-B27と病因との関連は、①HLA-B27が微生物または自己蛋白からの特定のペプチドをCD8陽性T細胞へ提示し、炎症性免疫反応を活性化する、②HLA-B27がホモニ量体を形成し、キラー細胞免疫グロブリン様受容体(killer cell immunoglobulin-like receptor: KIR)を介してNK細胞やT細胞を活性化する、③細胞内にある小胞体でHLA-B27が立体構造をとるよう折り込まれる過程でエラーが生じ、ミスフォールド蛋白の蓄積が小胞体へのストレスになり、その修正過程として起きるUPR(unfolded protein response)活性化がサイトカインの調節障害を引き起こす、④MHCクラスIが腸内細菌叢の変化にかかわっており、特にHLA-B27が強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis: AS)含むSpAで変化を認めることから、何かしらの機序によりTh17細胞等の免疫細胞の活性化につながる、等4つの可能性が考えられている³⁶⁻³⁸⁾。

以前は、サルモネラや赤痢菌、エルシニア等の特定の消化器感染症が反応性関節炎やSpAを誘発すると考えられていたが、最近では、上述した仮説④のようにHLA-B27が関係する

dysbiosisが疾患活動性の悪化につながると考えられている。現段階では誘因となる特定の腸内細菌叢は確定しておらず、今後の研究により明らかになる可能性がある。

V 分類不能関節炎

上記のいずれの疾患の分類基準を満たさない早期例や非典型例、もしくは複数満たすものを包括し、分類不能関節炎と呼ばれる。例えば、RF陽性のPsA症例、乾癬の家族歴を有するERA症例等が該当する。これらは、JIAの病型別割合でみると全体の1.4～10%に当たる（詳細は第2章を参照）。治療により症状の改善を認めたため、正確な分類ができない例が想定される一方で、病態の本質がいずれのタイプか分からず、治療の標的分子が不明なこともある。

JIAと若年性脊椎関節炎(JSpA)

JIAは、国際リウマチ学会(International League of Associations for Rheumatology: ILAR)分類基準で小児の慢性関節炎を意味する疾患であるのに対し、SpAは小児期にかかわらず、体軸関節を侵す疾患群である。SpAのうち、小児期発症のものを若年性脊椎関節炎(JSpA、強直性脊椎炎の場合はJAS)と呼ぶ。JSpAは、JIAのILAR分類基準において、ERAとPsA、一部の分類不能関節炎に相当する。SpAでは、

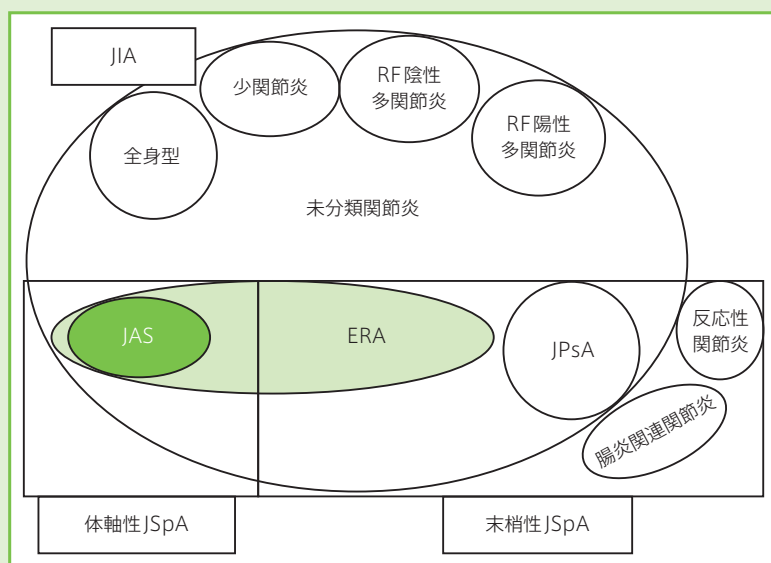


図1 JSpAとJIAの概念図

若年性特発性関節炎(JIA)はILAR分類に、若年性脊椎関節炎(JSpA)はASAS分類にしたがって作成。JIAには7つの病型が含まれる。未分類関節炎は6病型のいずれにも属さないものである。付着部炎関連関節炎(JASを内包する)、乾癬性関節炎(PsA)、未分類関節炎の一部がJSpAに含まれる。JIAのILAR分類は厳格な除外項目があるため、例えばリウマトイド因子陽性のPsA症例や、乾癬の家族歴がある付着部炎関連関節炎症例は未分類関節炎に分類される。また、腸炎関連関節炎や反応性関節炎(ReA)はJIAには含まれないなど、JIA分類でJSpAを分類することはできない。

RF: リウマトイド因子, JAS: 若年性強直性脊椎炎, JPsA: 若年性乾癬性関節炎, JSpA: 若年性脊椎関節炎, ERA: 付着部炎関連関節炎 (文献21 P.119より引用)

国際脊椎関節炎評価学会 (Assessment of SpondyloArthritis international Society : ASAS) の体軸性SpA・末梢性SpAの分類基準が用いられているが、JIAの分類基準と必ずしも一致しておらず問題になることがある(図1)²¹⁾。

またJIAでは、少関節炎やRF陰性多関節炎が、経過中に乾癬を発症しPsAと診断される等、病型が変化する場合があることや、JSpAでは成人期発症と比べて体軸関節炎が目立たず、末梢関節炎として発見されやすいことが想定される。RF陰性関節炎、ERA、PsA、分類不能といった病型に遭遇した際には、それまでの症状の変化に加え炎症性背部痛の出現や画像上での仙腸関節炎の出現に注意する必要がある。

強直性脊椎炎 (AS)

ASは、古来より関節リウマチと区別されていた体軸関節(脊椎や仙腸関節)を障害する疾患であり、典型例では炎症による腰背部痛を呈した後、癒痕石灰化による椎体の強直を認める。特に炎症や石灰化の程度が強く、体軸の強直は、姿勢の制限や胸郭拡張性の低下を伴う場合がある。体軸関節を障害する疾患は他にも、PsA、反応性脊椎炎、IBDに伴う関節炎等があり、1974年にMollら³⁹⁾によって、それらの疾患群をSpAと総称するようになった。共通する症状として、炎症性腰背部痛以外に末梢性関節炎や付着部炎、指趾炎が挙げられる。

参考文献

- 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) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, 2021; 216-227.
- 3) Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I, et al. HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112: 15970-15975.
- 4) La Bella S, Rinaldi M, Di Ludovico A, et al. Genetic Background and Molecular Mechanisms of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 1846.
- 5) Feng M, Kang M, He F, et al. Plasma interleukin-37 is increased and inhibits the production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells in systemic juvenile idiopathic arthritis patients. *J Transl Med*. 2018; 16: 277.
- 6) de Benedetti F, Massa M, Robbioni P, et al. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991; 34: 1158-1163.
- 7) De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest*. 1997; 99: 643-650.
- 8) De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 3551-3563.

- 9) Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood*. 1996; 87: 4824-4830.
- 10) 日本小児リウマチ学会 編. 小児リウマチ学. 朝倉書店, 東京, 2020 ; 109-119.
- 11) Kessel C, Hedrich CM, Foell D. Innately Adaptive or Truly Autoimmune: Is There Something Unique About Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis? *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72: 210-219.
- 12) Zhong L, Wang W, Li J, et al. The association of MEFV gene mutations with the disease risk and severity of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020; 18: 38.
- 13) Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, et al. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020; 18: 2.
- 14) Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood*. 2018; 131: 1442-1455.
- 15) Shimizu M, Takei S, Mori M, et al. Pathogenic roles and diagnostic utility of interleukin-18 in autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2022; 13: 951535.
- 16) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, 2021; 228-249.
- 17) 梅田直人, 松本功, 住田孝之. 関節リウマチにおけるACPAの病原性について. 日本臨床免疫学会会誌. 2017 ; 40 : 391-395.
- 18) Prahalad S, Hansen S, Whiting A, et al. Variants in TNFAIP3, STAT4 and c12orf30 loci associated with multiple auto-immune diseases are also associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 2124-2130.
- 19) Kaalla MJ, Broadaway KA, Rohani-Pichavant M, et al. Meta-analysis confirms association between TNFA-G238A variant and JIA, and between PTPN22-C1858T variant and oligoarticular, RF-polyarticular and RF-positive polyarticular JIA. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013; 11: 40.
- 20) Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13: 731-741.
- 21) 日本脊椎関節炎学会/厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班 編. 脊椎関節炎診療の手引き2020. 診断と治療社, 東京, 2020.
- 22) 日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会. 乾癬性関節炎診療ガイドライン2019. 日皮会誌. 2019 ; 129 : 2675-2733.
- 23) van Kuijk AW, Reinders-Blankert P, Smeets TJ, et al. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 1551-1557.
- 24) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, 2021; 250-278.
- 25) FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 115.
- 26) Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, et al. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 155-162.
- 27) Ho PY, Barton A, Worthington J, et al. Investigating the role of the HLA-Cw*06 and HLA-DRB1 genes in susceptibility to psoriatic arthritis: comparison with psoriasis and undifferentiated inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 677-682.
- 28) Ansell B, Beeson M, Hall P, et al. HLA and juvenile psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 836-837.
- 29) Rezaei N, Rajabi F. The Immunogenetics of Dermatologic Diseases. Springer Cham,

- Switzerland, 2020; 105-117.
- 30) Day TG, Ramanan AV, Hinks A, et al. Autoinflammatory genes and susceptibility to psoriatic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2142-2146.
 - 31) Zhu KJ, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Association of IL23R polymorphisms with psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res.* 2012; 61: 1149-1154.
 - 32) Hinks A, Martin P, Flynn E, et al. Subtype specific genetic associations for juvenile idiopathic arthritis: ERAP1 with the enthesitis related arthritis subtype and IL23R with juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13: R12.
 - 33) Manos CK, Xiao R, Brandon TG, et al. Obesity and Pediatric Psoriatic Arthritis. *Ann Paediatr Rheumatol.* 2017; 6: 34-40.
 - 34) Samad A, Stoll ML, Lavi I, et al. Adiposity in Juvenile Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2018; 45: 411-418.
 - 35) Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1273-1277.
 - 36) Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol.* 2014; 57: 44-51.
 - 37) Gill T, Asquith M, Brooks SR, et al. Effects of HLA-B27 on Gut Microbiota in Experimental Spondyloarthritis Implicate an Ecological Model of Dysbiosis. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70: 555-565.
 - 38) Lin P, Bach M, Asquith M, et al. HLA-B27 and human β 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One.* 2014; 9: e105684.
 - 39) Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* . 1974; 53: 343-364.

総説

第4章

第4章

若年性特発性関節炎の診断

若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) を診断する疾患特異的な検査方法は存在しない。そのため、自他覚所見や検査データ等を分類基準に照らし合わせながら総合的に診断する。現時点では、国際リウマチ学会 (International League of Associations for Rheumatology : ILAR) の主導で提案され改訂を経た2001年Edmonton改訂版のILAR分類基準を参照して診断することが多い。現在、最新版の改訂作業が進められているため今後の動向が注目される (第1章参照)。

JIA と診断した場合には、各臓器の炎症・障害の程度や進行度を判断するために各種検査による評価を行う必要がある。特に活動性関節炎の評価はJIAにとって極めて大切である。

活動性関節炎とは、「変形を原因としない腫脹のある関節」または「疼痛または圧痛いずれかを伴う可動域制限のある関節」のことである¹⁾。

JIA 診断における各種検査の意義と役割について、病態ごとに解説する。

I 全身型

1 症候

- 2週間以上続く発熱の熱型は間欠熱*を呈し、最低でも3日間連続して認める。
- 発熱時に即時消退紅斑性皮疹と呼ばれるサーモンピンク色の皮疹 (図1)²⁾を認める。
- 関節炎を認めることが現在の定義では必須であるが、発症初期には明らかな関節炎症状を呈さない症例も10～20%程度存在する³⁾。

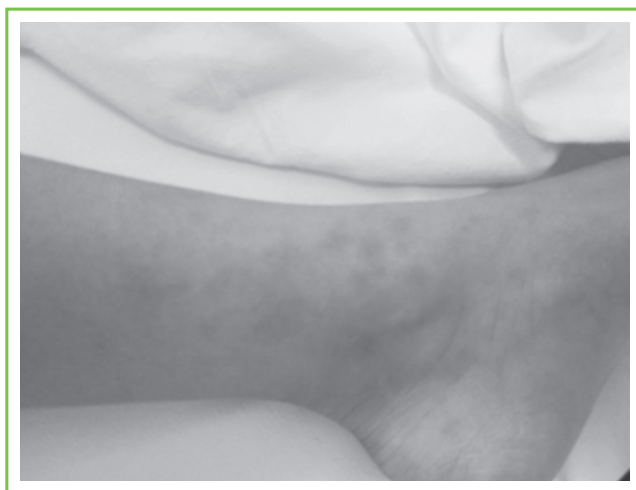


図1 即時消退紅斑性皮疹

(文献2より引用)

- 肝腫大(40～63%)，脾腫大(40～54%)，全身のリンパ節腫脹(40～69%)，胸膜炎や心膜炎といった漿膜炎(14～36%)を伴う⁴⁻⁵⁾。
- 関節炎症状の詳細な把握(四肢および顎関節計70関節，頸椎関節の診察)が不可欠である。
- マクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome：MAS)を発症した場合，熱型が稽留熱**や弛張熱***へ変化し，肝脾腫がより著明となる場合もある。詳細は第7章Ⅲを参照していただきたい。

【専門用語解説】

- * 間欠熱(intermittent fever)：日差が1℃以上変動し，1日のうち平熱時間帯がある熱
- ** 稽留熱(continuous fever)：日差が1℃以内の持続する高熱
- *** 弛張熱(remittent fever)：日差が1℃以上変動するが平熱までは下がらない熱

2 検査所見(表1)²⁾

1) 生体試料

- 白血球数の著増，血小板増多，貧血の進行等が特徴である。白血球像は核の左方移動を伴わない好中球優位(全分画の80～90%以上)であることが多い。
- 炎症関連マーカーである赤血球沈降速度(erythrocyte sedimentation rate：ESR)やC反応性蛋白(C-reactive protein：CRP)値，血清アミロイドA値が高値となる。
- 凝固線溶系の亢進により，D-ダイマーが高値となり，特にサイトカインストームの状態では著明となる⁶⁾。
- 腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor：TNF)- α によってリポ蛋白リパーゼが抑制されることで中性脂肪が高値となる⁷⁾。
- 炎症性サイトカインや酸化ストレスによる影響でマクロファージから大量のフェリチンが放出され，血漿中のフェリチンの増加を認める。食食時にさらにフェリチンを産生するため，著増例ではMASへの移行に注意が必要である⁸⁾。
- インターロイキン(interleukin：IL)-1，IL-6，IL-18が全身型JIAの病態形成に重要であることが示唆されている(詳細は第3章Ⅰを参照)。

血清IL-18の著増が特徴的であり，特にMAS合併時には血清IL-18値は69,250pg/ml以上となる⁹⁾。また急性期炎症が鎮静化したinactive phaseにおいても血清IL-18は高値が持続する¹⁰⁾。IL-18結合蛋白に結合していないfree IL-18は低値になっているとの報告もあり，

表1 全身型JIAにおける主な検査項目

目的	検査項目
炎症の把握	CBC，CRP，ESR，血清アミロイドA，凝固線溶系(FDP，D-ダイマー)，免疫グロブリン
関節炎の把握	MMP-3，関節超音波検査，関節MRI
鑑別疾患	CBC，フェリチン，血清補体価，自己抗体，サイトカインプロファイル[IL-6/IL-18等(保険適用外)]，各種ウイルス抗体価，培養検査，便潜血，便中カルプロテクチン，各種画像検査[造影CT，MRI，FDG-PET(保険適用外)]

CBC：全血球計算，CRP：C反応性蛋白，ESR：赤血球沈降速度，FDP：フィブリン分解産物，MMP-3：マトリックスメタロプロテイナーゼ-3，IL：インターロイキン，CT：コンピュータ断層撮影

(文献2より引用・改変)

将来的に病勢の評価に用いられる可能性がある¹¹⁾。

近年、CXCL [chemokine (C-X-C motif) ligand] 9や可溶性腫瘍壊死因子受容体 (soluble tumor necrosis factor-receptor : sTNF-R) II等を含めて測定を行うサイトカインプロファイル解析を実施することで全身型JIAとそれ以外の疾患を鑑別したとの報告も多い¹²⁾。ただし、血清IL-18の測定は外注検査として測定を行うことができるものの保険適用外であり、サイトカインプロファイル解析に関しては一部の施設で研究として実施されている¹³⁾。代表的なりウマチ性疾患や川崎病の非MAS時とMAS発症時、Epstein-Barr virus (EBV) 関連血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis : HLH) 患者のサイトカインプロファイルのレーダーチャートの典型例をそれぞれ示す (図2)¹⁴⁾。

- MASは、ときに重症化して致死的な経過をたどる例があるため、MASに移行していないか否かを熱型の変化や検査所見の変化等から注意深く観察することが重要である。1日に複数回の血液検査を実施し、変化を見逃さないように気を配る必要がある症例も経験する¹³⁾ (詳細は第7章Ⅲ参照)。
- 全身型JIAと診断し治療に難渋する、または非典型的な所見であった場合には自己炎症性疾患を鑑別するため、自己炎症性疾患の遺伝子検査の実施を考慮する¹⁵⁾。
- 血清マトリックスメタロプロテイナーゼ-3 (matrix metalloproteinase-3 : MMP-3) は、炎症性サイトカインの刺激を受けて、関節滑膜細胞や軟骨細胞から産生される蛋白分解酵素で、関節軟骨破壊に関与しており、関節炎の診断に有用である。ただし、グルココルチコイド (glucocorticoid : GC) の全身投与でも上昇するため、結果の解釈に注意が必要である¹⁶⁾。
- 炎症が数カ月以上にわたり慢性化すると、血清免疫グロブリン (immunoglobulin : Ig) G値も高値となる。
- 骨髄検査は不明熱の鑑別やHLHを証明するための一手段として実施することがある。ただし、骨髄検査で血球貪食像がないことでMASを否定できるわけではない。また、検査の要否の判断は病院ごとに違いがあると思われるが初期症状として関節痛が起こる白血病症例等もいるため、骨髄検査を行う場合は可能な限りGC投与前に行うことが望ましい¹⁷⁾。なお、まれではあるが1回の検査で白血病細胞が検出できなかった症例が報告されていることにも留意する¹⁸⁾。
- 便潜血検査、便中カルプロテクチン検査は炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) の鑑別に有用である。

2) 画像検査 (他の疾患との鑑別に有用な画像検査も含む)

単純X線

熱源精査を目的に胸腹部X線を実施する場合がある。また、骨に疼痛部位がある場合にはスクリーニング検査として実施することが多く、骨膜反応等の評価を行うことができる。

その他、関節痛に対するスクリーニング検査として関節単純X線撮影を行う。病初期には変化を認めることは少ないが、関節炎がある関節における骨びらん、関節裂隙の狭小化、関節変形といった関節破壊を評価する。

発症2年以内の関節単純X線で、約30%で関節裂隙の狭小化、35%で骨びらん、10%で成長障害を認め、手首や股関節、肩関節で多くみられる。生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマ

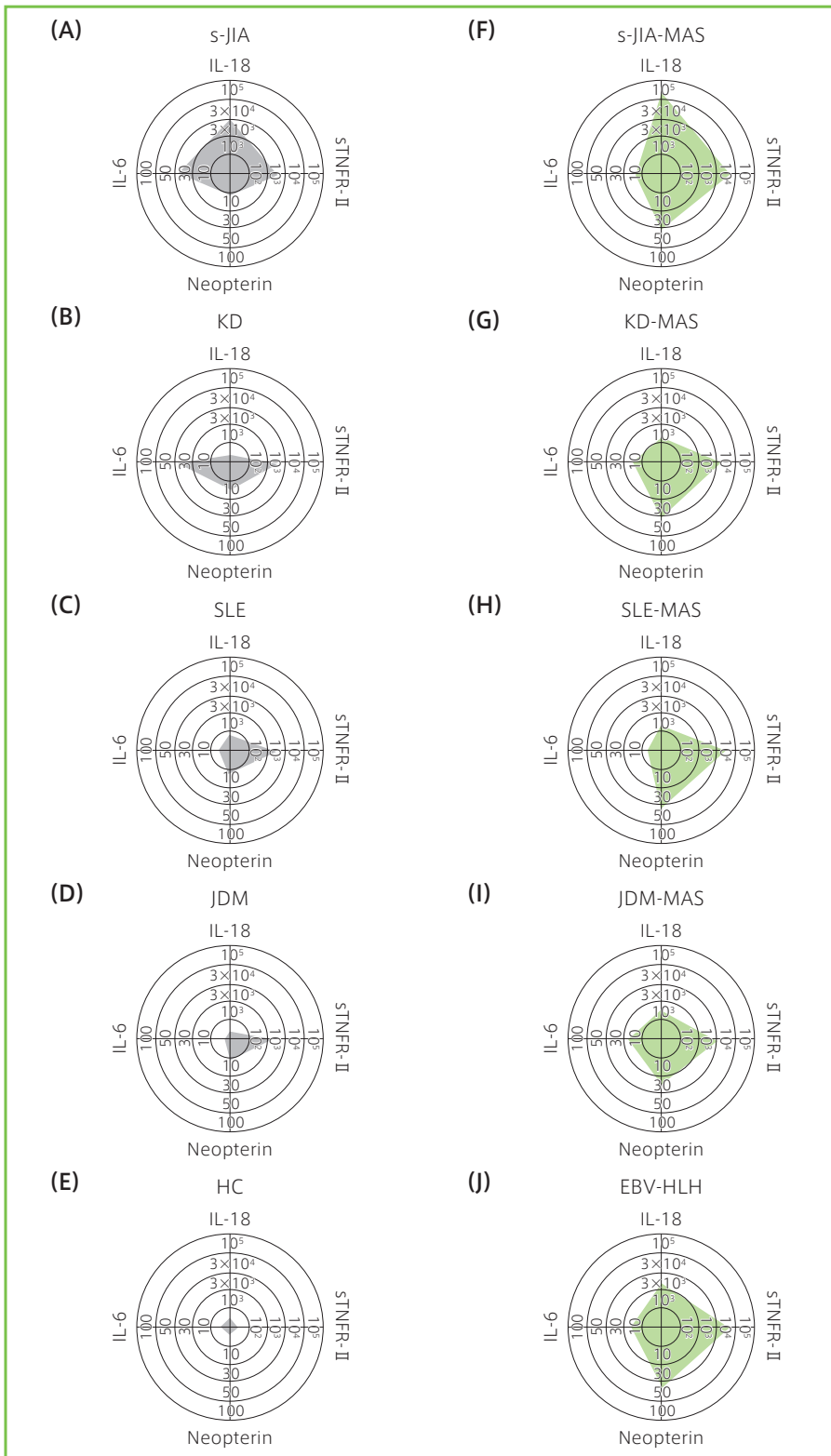


図2 異なる背景を持つリウマチ性疾患のMAS患者とEBV関連HLH患者におけるサイトカインプロファイルとレーダーチャート

s-JIA：全身型若年性特発性関節炎，sTNFR：可溶性腫瘍壊死因子受容体，KD：川崎病，SLE：全身性エリテマトーデス，JDM：若年性皮膚筋炎，IL：インターロイキン，HC：健常者，MAS：マクロファージ活性化症候群，EBV：Epstein-Barr virus，HLH：血球貪食性リンパ組織球症

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> (文献14より引用)

チ薬 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs) の早期使用によって、難治症例を除いて、このような所見が認められる例はかなり少なくなっている⁴⁾。

超音波検査 (腹部, 心臓, 血管等)

全身型JIAの鑑別診断として深部膿瘍や腫瘍性病変、血管炎症候群が挙げられる。

超音波検査の利点としては、放射線被曝等の危険性がなく、速やかに検査ができること。頻回に実施して経時的な変化を観察することも可能である。ただし、実施者の習熟度が診断の精度に影響することがある。関節超音波検査に関しては、第4章Ⅱを参照していただきたい。

造影CT (腹部, 血管等)

超音波検査と同様、全身型JIAで鑑別すべき疾患として挙げられる深部膿瘍や血管炎症候群の評価に有用。検査時間が短く、施設によらず比較的速やかに実施できるためスクリーニングを目的に実施することが多い。

造影CT (computed tomography : コンピューター断層撮影) は、放射線被曝や造影剤のアレルギー発症のリスクに加え、事前に腎機能低下の有無を確認した上で実施する必要があるが、特定の部位の評価が客観的に行えるという利点がある。

関節造影MRI

滑膜、腱、腱鞘、腱付着部、滑液包を含む関節周囲の軟部組織の評価に有用である。

ただし、全身型JIAの初期では関節症状が乏しい症例があり、そのような例では造影MRIの所見も認められないことがあるが、全身型JIAを否定する根拠にはならない点に注意が必要である (詳細は第4章Ⅱを参照)。

FDG-PETおよびガリウムシンチグラフィ

炎症部位を評価する画像検査として、フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影 (18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography : FDG-PET) やガリウムシンチグラ

表2 全身型JIAの鑑別疾患

1. 感染症	細菌感染症, ウイルス感染症 [Epstein-Barr virus (EBV), サイトメガロウイルス等], 猫ひっかき病, マイコプラズマ感染症, 伝染性単核球症, リケッチア感染症 (Q熱, ツツガムシ病等), 結核, デング熱, 重症熱性血小板減少症候群
2. 血管炎症候群	川崎病, 高安動脈炎, 結節性多発動脈炎等
3. 他のリウマチ性疾患	全身性エリテマトーデス, 若年性皮膚筋炎, 混合性結合組織病, Sjögren症候群, Behçet病, 慢性再発性多発性骨髄炎, リウマチ熱, 感染症後反応性関節炎等
4. 自己炎症性疾患	家族性地中海熱, メバロン酸キナーゼ欠損症, TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS), クリオリビン関連周期性熱症候群 (CAPS), Blau症候群等
5. 血球貪食性リンパ組織球症	一次性, 二次性
6. 血液・腫瘍性疾患	白血病, 悪性リンパ腫, 胚細胞腫瘍, 神経芽腫, Castleman病等
7. IBD	Crohn病, 潰瘍性大腸炎
8. 薬剤熱	

IBD : 炎症性腸疾患

(文献2より引用・改変)

フィが有用である。全身型JIAの急性期には骨髄(脊椎、骨盤、長管骨等)や脾臓への集積が目立つことが多い。ただしFDG-PETは不明熱の鑑別のための検査として保険適用されていない。

3 鑑別疾患(表2)

全身型JIAの診断には発熱と関節症状をきたす他の疾患の除外が重要となる(表2)²⁾。病初期には発熱以外の症状が乏しいことが多いため、不明熱の鑑別診断は重要である¹⁹⁻²⁰⁾。

1) 感染症

感染症は不明熱の原因として最も多く、発熱以外にも感染症に対する免疫応答によって関節症状や皮疹を呈することがあり、鑑別疾患として念頭に置く必要がある。マイコプラズマ感染症、猫ひっかき病、伝染性単核球症、リケッチア感染症、重症熱性血小板減少症候群等は類似する症状を呈するため鑑別疾患としてしばしば挙げられる。血液検査において白血球分画にも注目し核の左方移動の評価や感染症の抗原・抗体検査、各種培養検査、バイタルサインや咽頭所見、リンパ節腫大、胸腹部所見、皮疹等の他の臨床症状とあわせて総合的に判断する必要がある。動物との接触歴の確認や海外渡航歴、予防接種歴、周囲の感染状況の問診、ダニや蚊等の刺し口の観察も重要である。

小児COVID-19関連多系統炎症性症候群(MIS-C/PIMS)

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)では、小児患者において肺炎を発症し呼吸不全となる症例やCOVID-19を契機に多臓器系に強い炎症を起こすMIS-C/PIMSを発症し重症化する症例の報告がしばしば認められる。2022年12月よりCouncil of State and Territorial Epidemiologists(CSTE)と米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)は疾患の定義の一部を修正し公表した²¹⁾。わが国でも日本小児科学会により、『小児COVID-19関連多系統炎症性症候群(MIS-C/PIMS)診療コンセンサスステートメント』が作成されているため参考にされたい²²⁾。

一般的には発熱、消化器症状、皮疹等を認めることが多いが、一部の症例で漿膜炎がみられることがあるため関節症状に乏しい全身型JIAの初期と鑑別することは難しい。MIS-C/PIMSでは消化器症状の頻度が高く、循環不全になる例が多い。COVID-19を証明することも大切であるが、COVID-19罹患後2～6週経過して発症することが多く、約65%の症例でポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction: PCR)が陰性であったことから、家族を含めたCOVID-19罹患歴やワクチン接種の有無の確認、抗体検査等を行うことも考慮する。

MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children

PIMS: pediatric inflammatory multisystem syndrome

2) 血管炎症候群

血管炎症候群においても血液検査上、強い炎症所見を認めるが、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 関連血管炎以外は特異的な自己抗体や血清学的所見は存在しない。川崎病、特に不全型の場合は全身型JIAとの鑑別に苦慮することが多いが、理学的所見や冠動脈超音波検査等の経時的な評価を行い、総合的に診断することが重要である。サイトカインプロファイル解析を用いて、川崎病とその類縁疾患とを鑑別する試みも報告されている²³⁾。高安動脈炎では血管雑音の聴取、血圧の左右差、足関節上腕血圧比 (ankle-brachial index : ABI) が重要な所見となる。血管の狭窄・拡張病変や動脈壁の肥厚検索のため血管造影CT検査、3D-CT検査、血管超音波検査、MRI検査も有用である。結節性多発動脈炎では侵される血管の領域により全身のさまざまな症状を呈し、約75%で関節・筋症状を認めるとされる²⁴⁾。血管造影検査や磁気共鳴血管撮影法 (magnetic resonance angiography : MRA) 検査による腎動脈、肝動脈、腸間膜動脈等の血管壁不整、狭窄、多発性動脈瘤の確認や、病理組織によるフィブリノイド壊死性血管炎の存在によって鑑別できる。

3) 他のリウマチ性疾患

発熱、関節痛以外の症状として、顔、手、肘、膝等に認められる皮疹の観察やRaynaud現象の存在、筋症状は全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病、Sjögren症候群等のリウマチ性疾患の鑑別に重要である。また他の病型のJIAでも発熱を伴うこともあるため注意が必要である。一般的な血液検査に加え、疾患特異的抗体の測定も鑑別に有用であるが、主要臓器障害の合併の有無を確認するために胸部CT検査、MRI検査、心臓超音波検査、尿検査等を行った上で総合的な判断を要する。Behçet病を鑑別するには口腔内や外陰部の潰瘍、皮膚症状、消化器症状、ぶどう膜炎等を確認する。急性リウマチ熱は溶連菌感染既往や心炎の有無、皮膚症状や神経症状等を評価し、『改訂版Jones criteria (2015)』²⁵⁾を確認することが必要である。感染症後反応性関節炎は感染症罹患後に発症する無菌性関節炎のことである。サルモネラ、赤痢菌、エルシニア、カンピロバクターによる胃腸炎またはクラミジアによる尿路感染症に続き発症する²⁶⁾。

4) 自己炎症性疾患

全身性炎症による症状が間欠的あるいは持続的に生じ、発熱に加え、皮膚、消化管、筋、漿膜、関節等の多臓器症状を伴うことが多い。それぞれの疾患により発症時期、発作頻度、炎症持続期間、病変の分布等に特徴を有するため、発熱の既往について丁寧に問診することが重要である。狭義の自己炎症性疾患は国内では極めてまれな疾患であり、最も頻度の高い家族性地中海熱でも約500人と推測されている。滑膜炎による関節腫脹とは異なり、Blau症候群における関節症状は、関節痛が目立たず囊腫状の腫脹が特徴的である。クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS) のうち慢性乳児神経皮膚関節症候群 (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome : CINCA症候群) / 新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (neonatal onset multisystem inflammatory disease : NOMID) の関節症状は膝、肘等の骨幹端過形成による変形、拘縮が特徴的である。TNF受容体関連周期性症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome : TRAPS) は自己炎症

性疾患としては比較的発熱持続期間が長く1～2週間程度持続し、間欠熱を呈する。関節痛や移動性の紅斑を認めることもあるため全身型JIAとの鑑別に苦慮することもある。全身型JIAと診断して治療を行っている際に非典型的な経過をたどる場合、自己炎症性疾患を念頭において熱型の評価を行うことや各診断基準に照らし合わせ、必要に応じて遺伝子検査等を用いて鑑別することも考慮する。

5) 血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)

HLHは骨髓やリンパ節等の網内系における組織球・マクロファージによる血球貪食を特徴とする疾患である。発熱、汎血球減少、凝固線溶系の異常等を主徴とし、致死的な転帰をたどることがあるため早期診断・治療を行うことが重要である。遺伝的素因を背景として発症する一次性と、基礎疾患(感染症、悪性疾患、自己免疫疾患)に起因して発症する二次性に大別される。MASは全身型JIAを基礎疾患とした二次性HLHである。MASで発症する全身型JIAも7%程度みられるため⁴⁾、他の二次性HLHの鑑別が重要である。

6) 血液・腫瘍性疾患

血液検査において血液像に異常を認めない場合でも、貧血、血小板減少、血清乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase : LDH) 値の上昇、血清クレアチンキナーゼ (creatin kinase : CK) 値と乖離した血清アルドラーゼ値の上昇等を認めた場合は、白血病、悪性リンパ腫、胚細胞腫瘍、神経芽細胞腫等の鑑別を行う必要がある。特に急性リンパ性白血病の15～30%において関節痛が初期症状として認められるとされており、骨痛や夜間の強い疼痛も特徴である²⁷⁾。これらの疾患との鑑別のために疼痛部の単純X線や腹部超音波検査、胸腹部CT検査を実施し腫大リンパ節や占拠性病変の検索を行う。ホジキンリンパ腫ではPel-Ebstein型発熱(1週間の弛張熱と2～3週間の平熱を繰り返す)を呈することもある。可溶性IL-2受容体は悪性リンパ腫の診断に、 α -フェトプロテイン(α -fetoprotein : AFP)やヒト絨毛性ゴナドトロピン- β サブユニット(human chorionic gonadotropin- β subunit : hCG β)は胚細胞腫瘍に、尿中バニリルマンデル酸(vanillylmandelic acid : VMA)、尿中ホモバニリン酸(homovanillic acid : HVA)、血清神経特異エノラーゼ(neuron-specific enolase : NSE)は神経芽腫の診断に有用である。ガリウムシンチグラフィ、骨髓検査、リンパ節生検等により確定診断を行う。Castleman病は、単一あるいは全身性のリンパ節におけるリンパ増殖性疾患である。発生部位としては、胸腔内、頸部、腹部に多く認められるとされ、CT検査やMRI検査では腫瘍性病変として検出される。確定診断には組織学的検査が必要となる。

7) IBD

Crohn病の場合は、腹部症状を欠き、発熱、関節痛等で発症することもある。肛門病変を伴うこともあるため痔瘻、裂肛、肛門周囲膿瘍等の既往の確認、口腔内アフタ、結節性紅斑等の皮膚症状も診断の手がかりとなる。潰瘍性大腸炎は、罹病期間が短い場合、まれに血便に気づいていないこともあるため注意を要する。便潜血検査や便中カルプロテクチンの測定、上部・下部消化管内視鏡により鑑別診断を行う。

8) 薬剤熱

原因薬剤の投与から7～10日後に発症し、通常、薬剤中止後48～72時間以内に解熱するとされている。身体所見として、比較的徐脈であることが多い²⁸⁾。白血球増加やESRの亢進、軽度肝トランスアミナーゼの上昇、皮疹等がみられることがあるが、特異的な所見でないため薬剤熱を疑った場合は原因薬剤の中止が必要となる。あらゆる薬剤が原因となり得るが、抗菌薬ではペニシリン系やセファロスポリン系で多く認められるとされる²⁹⁾。

参考文献

- 1) Berard RA, Tomlinson G, Li X, et al. Description of active joint count trajectories in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014; 41: 2466-2473.
- 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, 大阪, 2015; 52-59.
- 3) Nigrovic PA, de Benedetti F, Kimura Y, et al. The 4th NextGen Therapies for SJIA and MAS: part 1 the elephant in the room: diagnostic/classification criteria for systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset still's disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2024; 21 (Suppl 1): 114.
- 4) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, 2021; 216-227.
- 5) Lukjanoviča K, Šlēžiņa I, Dāvidsone Z, et al. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Secondary Macrophage Activation Syndrome in Latvia from 2009 to 2020: A Nationwide Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59: 798.
- 6) 岡本奈美. 炎症の指標としての凝固・線溶系検査. *小児科*. 2021; 62: 1628-1635.
- 7) 森雅亮. 血球貪食症候群/マクロファージ活性化症候群. 炎症と免疫. 2018; 26: 215-219.
- 8) 岡本奈美. フェリチン血症を伴うサイトカインストーム状態の小児において鑑別に有用なバイオマーカー. *リウマチ科*. 2022; 68: 482-491.
- 9) Takakura M, Shimizu M, Irabu H, et al. Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2019; 208: 108252.
- 10) Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 1645-1653.
- 11) Girard-Guyonvarc'h C, Harel M, Gabay C. The Role of Interleukin 18/Interleukin 18-Binding Protein in Adult-Onset Still's Disease and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Clin Med*. 2022; 11: 430.
- 12) 清水正樹. 全身型JIAの診断や病態評価に有用なバイオマーカーは何か? *分子リウマチ治療* 2016; 9: 66-71.
- 13) 日本小児リウマチ学会 編. *小児リウマチ学*. 朝倉書店, 東京, 2020; 109-113.
- 14) Shimizu M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Immunol Med*. 2021; 44: 237-245.
- 15) 西小森隆太, 田中征治, 井出水紀, 他. 発熱と血液疾患 不明熱と自己炎症性疾患. *血液内科*. 2022; 85: 682-690.
- 16) Ribbens C, Martin y Porras M, Franchimont N, et al. Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatoid diseases: relationship with synovitis and steroid treatment. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 161-166.
- 17) 本田亮, 金子詩子, 鳥羽山寿子, 他. 全身型若年性特発性関節炎の初発時の検査の考察～専門家へのアンケート調査を踏まえて. *小児リウマチ*. 2018; 9: 10-15.
- 18) 窪田博仁, 才田聡, 上月景弘, 他. 骨・関節痛で発症した小児急性リンパ性白血病の3例. *臨床血液*. 2018; 59: 167-173.
- 19) Long SS. Diagnosis and management of undifferentiated fever in children. *J infect*. 2016; 72 (Suppl): S68-76.

- 20) Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. Lancet. 1997; 350: 575-580.
- 21) American academy of pediatrics. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) interim guidance. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/#2023.2.8update>
- 22) 小児COVID-19関連多系統炎症性症候群 (MIS-C/PIMS) 診療コンセンサスステートメント https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20210916_mis-c_c_s.pdf
- 23) Kaneko S, Shimizu M, Shimbo A, et al. Clinical significance of serum cytokine profiles for differentiating between Kawasaki disease and its mimickers. Cytokine. 2023; 169: 156280.
- 24) Kawazoe M, Nanki T, Hagino N, et al. Clinical characteristics of patients with polyarteritis nodosa based on a nationwide database in Japan. Mod Rheumatol. 2022; 32: 598-605.
- 25) Beaton A, Carapetis J. The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: implications for practice in low-income and middle-income countries. Heart Asia. 2015; 7: 7-11.
- 26) 日本小児リウマチ学会 編. 小児リウマチ学. 朝倉書店, 東京, 2020; 109-113.
- 27) Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, Trehan A. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. Ann Hematol. 2010; 89: 249-254.
- 28) 瀧澤泰伸, 猪熊茂子. 発熱の診かた 見逃したくない発熱の原因: 薬剤性発熱. 診断と治療. 2007; 95: 1061-1066.
- 29) Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. Pharmacotherapy. 2010; 30: 57-69.

Ⅱ 少関節炎・多関節炎

1 症候

関節炎の所見としては、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。各関節の診察方法については、日本リウマチ学会(Japan College of Rheumatology: JCR)のホームページに動画による教育用資料が掲載されているため、参照いただきたい(<https://www.ryumachi-jp.com/publish/others/jia/>)。関節炎が長期におよぶと関節の変形(骨びらん、関節脱臼/亜脱臼、骨性強直)や成長障害が出現し、患児の生活の質(quality of life: QOL)は著しく障害される。関節変形による変形性関節症様の病態が出現することもある。少関節炎では下肢の関節が罹患しやすく、多関節炎では左右対称に大関節・小関節全体にみられる¹⁾。下肢の炎症が持続すると下肢長差が生じることがあり、また顎関節の炎症を放置すれば小顎症や咬合不全等の問題をきたすことがある。その他、関節炎に付随する病態に腱鞘滑膜炎・Baker嚢腫等の滑液包炎がある。関節外症状としてはリウマトイド結節がある。リウマトイド結節は、後頭部や肘等の骨突起部や伸展側または関節表面にみられる皮下結節であり、わが国では少関節炎・多関節炎は約1%と欧米の5~10%に比べ合併頻度は低い¹⁻²⁾。その他の関節外症状としてぶどう膜炎を合併することがあり、注意が必要である。詳細は第7章Ⅳを参照していただきたい。

2 検査所見(表3)³⁾

1) 生体試料, 生理検査

末梢血白血球数, 血小板数, CRP, ESR等の炎症を反映する項目は特異性がなく, 正常範囲にとどまる例もある。長期罹患例では慢性炎症による正~低色素性貧血の合併に注意する。

その他、関節炎(滑膜炎)を反映する項目としてMMP-3等があり、自己免疫病態を反映する指標としてリウマトイド因子(rheumatoid factor: RF)、抗環状シトルリン化ペプチド抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody: ACPA)の1つである抗CCP(cyclic citrullinated peptide)抗体、抗核抗体(antinuclear antibody: ANA)等が汎用される。なお、それぞれ結果の判定には注意が必要であり、以下の詳説を参考にされたい。

関節穿刺は小児科で行われることは少ないが、他の炎症性疾患の鑑別や関節内減圧を目的に整形外科で施行されることがある。特に単関節炎では、肉眼所見(量、色調、透明度、粘稠度、浮遊物の有無)、顕微鏡所見(白血球数と分画、結晶同定)等の一般性状検査と培養検査を行い、化膿性関節炎等他の関節炎を鑑別する。なお、JIAの関節液は黄色混濁、粘稠度低下、白血球数は低下～増加(多核球優位)で、ときに米粒体(増殖滑膜の破片)を含む場合がある^{1, 4)}。便潜血検査、便中カルプロテクチン検査、腹部超音波検査はIBDの鑑別に有用である。

MMP-3

増殖滑膜細胞から産生される蛋白分解酵素であり、関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)においても疾患活動性や関節破壊との相関が示されている。関節型JIAにおいても、疾患活動性や他の炎症マーカーとの関連性が報告されており⁵⁻⁶⁾、診断および治療反応性を評価する有用なマーカーとして臨床で広く使用されている。しかし問題点として、未だ小児の基準値がないこと(わが国の健康小児のデータは、6.5ng/ml以下と成人基準値の下限以下が多いようである⁷⁾)、滑膜炎が存在すれば他の疾患でも影響されること(他の膠原病を含む)、GC全身投与により上昇するが逆にGC関節内注射では低下すること⁸⁾等が知られており、その解釈には注意を要する。

凝固線溶系

JIAでは報告はないが、RAにおいては関節局所の慢性炎症・滑膜増殖等にフィブリン形成・プラスミノゲンの活性化が関与していることが分かっており、血液検査で凝固線溶系の亢進がみられる⁹⁾。特にD-ダイマーは疾患活動性の指標となり得るとする報告があり¹⁰⁾、

表3 少関節炎・多関節炎における主な検査項目(実施可能性のある項目と目的)

目的	検査項目
炎症の把握	CBC, CRP, ESR, 血清アミロイドA, C3, 免疫グロブリン
関節炎の把握	MMP-3, 凝固線溶系(FDP-E, D-ダイマー), 関節穿刺(可能な場合), 画像検査(X線, MRI, 関節超音波)
自己免疫と病型	ANA, RF, ACPA: 抗CCP抗体
鑑別診断	CBC(白血病が疑われれば骨髓検査も), 便潜血, 便中カルプロテクチン, 血清ロイシンリッチα2グリコプロテイン, CK, アルドラーゼ, 抗RNP抗体, 抗SS-A/Ro抗体, 抗SS-B/La抗体, 抗dsDNA抗体, 抗Jo-1抗体, 抗ARS抗体, 抗MDA5抗体, 抗TIF-1γ抗体, ASO, 抗パルボウイルススIgM抗体(保険適用外), 腹部超音波検査, 骨髓検査, 関節穿刺

CBC: 全血球計算, FDP-E: フィブリン分解産物-E分画, RF: リウマトイド因子, ACPA: 抗環状シトルリン化ペプチド抗体, CCP: 環状シトルリン化ペプチド, ASO: 抗streptolysin O, ANA: 抗核抗体, CK: クレアチンキナーゼ, MMP-3: マトリックスメタロプロテイナーゼ-3, CRP: C反応性蛋白, ESR: 赤血球沈降速度, ARS: アミノアシルtRNA合成酵素, RNP: リボ核蛋白質

(文献3より引用・改変)

JIAにおいても有用かもしれない。

ANA

健常小児で軽度上昇を認めることは珍しくないため、臨床的に意義があるのは160倍以上と考えられている。160倍以上をカットオフ値とした場合、ANAはわが国において少関節炎・多関節炎の約30%で陽性となり²⁾、発症病型にかかわらずぶどう膜炎合併のリスクとなる。特に若年発症、ANA陽性、少関節炎の症例は、ぶどう膜炎の合併に注意を要する¹¹⁾。

RF

ヒトIgGのFc部分に対する自己抗体であり、主にIgMクラスのRFを検出する方法が一般的である。RAの診断において2010年の米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR) / 欧州リウマチ学会 (European Alliance of Associations for Rheumatology : EULAR) の新分類基準でも血清学的検査として採用されている重要な項目であり、2011年にJCRがカットオフ値を15IU/mlに統一する標準化ガイドラインを承認した。一方、小児においては国際リウマチ学会 (International League of Associations for Rheumatology : ILAR) のJIA分類では診断基準ではなく、病型分類の基準となっている。「RF陽性」は除外条件に入っており、たとえば従来の若年性関節リウマチ (juvenile rheumatoid arthritis : JRA) におけるRF陽性少関節炎型やRF陽性全身型は、ILARのJIA分類では未分類関節炎に定義される点に注意する。わが国のRF陽性多関節炎の割合はJIA全体の18.2%であるが、JIA全体でのRF陽性率は20%程度と考えられる²⁾。RF陽性多関節炎は思春期の女兒に多く、リウマトイド結節の形成、関節びらん、機能的予後不良、低い寛解率と相関する。ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) ではHLA-DRB1*0401およびHLA-DRB1*0404との関連が報告されている。RF陽性の判定は「発症6カ月以内に、3カ月以上の間隔において2回以上陽性」をもって行うこと、全身性エリテマトーデス等の他の膠原病や慢性肝炎といった慢性感染症・慢性炎症性疾患でも陽性となること、中性脂肪高値では偽陽性となること等が注意点である。RAでは標準化により抗体価を点数化することが関節予後予測・治療反応性の判定に重要となったが、JIAにおいてはまだその指標はない。

抗CCP抗体 (ACPA)

RAの関節滑膜にはシトルリン化 (アルギニンをシトルリンに変換) 蛋白が発現しており、RA患者の血清中にはその一部であるシトルリン化エпитープ (抗原決定基) に対する自己抗体 (ACPA) が存在し、感度・特異度がともに60~80%と高く診断的意義が高いだけでなく、関節破壊の予後予測因子としても確立している。JIAにおいてACPAを観察した海外の報告では、RF陽性多関節炎患児では陽性率が高い (70~100%) が、関節型JIA全体でみると陽性率は20%前後となる¹²⁻¹³⁾。そのため、関節型JIAの診断におけるACPA測定の意義は低いとされるが、その一方で、多関節罹患や関節破壊との相関があるため、重症度や予後予測に有用という見方もある¹³⁾。わが国ではRF陽性多関節炎の50% (JIA全体の9%) でACPAが陽性である²⁾。小児の公式な基準値はないが、中島らの調査では健常小児の98%が3 U/ml未満であり、10.7 U/mlより高い場合、99.9%の確率で関節型JIAだったとしている⁷⁾。注意

点としては、健康小児や他の膠原病患児でも陽性になることがあること、保険適用されているが、「診断前の補助として原則1回に限り算定できる。結果が陰性の場合は3カ月に1回に限り算定できる。前項とは別に、治療薬選択のために行う場合においては1回に限り算定する」という条件付きであることが挙げられる。

2) 画像検査

少関節炎・多関節炎の診断における画像検査の役割は、関節滑膜炎もしくは腱鞘滑膜炎の評価と、関節滑膜炎による器質的障害としての関節破壊の評価である。

関節滑膜炎は関節包内における滑液の貯留と関節滑膜増生、腱鞘滑膜炎は腱鞘内の滑液の貯留と腱鞘滑膜の増生によって定義され、関節破壊は骨びらんや関節裂隙の狭小化、関節変形によって定義される。単純X線、超音波、MRIそれぞれで描出できる範囲が異なるため、それらの所見を組み合わせることで総合的に判断することが重要である。

単純X線

関節痛に対するスクリーニング検査として行われるが、関節滑膜炎や腱鞘滑膜炎を描出することは困難である。そのため、単純X線で異常所見がないという理由で、関節型JIAを除外してはならない。単純X線では、関節炎がある関節における骨びらん、関節裂隙の狭小化、関節変形といった関節破壊を評価する。環軸椎亜脱臼の指標として、環椎歯突起間距離(atlas-dens interval: ADI)がある。小児の正常値は1～4 mmであり、それを超えると環軸椎亜脱臼が疑われる(図3)¹⁴⁾。

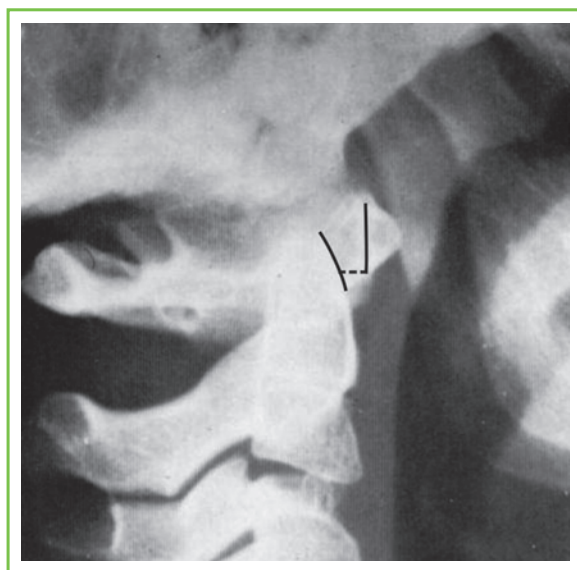


図3 Locke GRらによるADIの測定法

環椎前弓の後下部から歯突起前縁の距離(破線)

ADI: 環椎歯突起間距離

(文献14より引用)

MRI

MRIでは、関節液貯留、骨髄浮腫、腱等、関節周囲の軟部組織の炎症、骨びらんが評価可能である。関節液貯留は陳旧性の所見でもあり得るため、現在進行形の活動性関節炎の有無は、理学所見とあわせて判断することが必要である。骨髄浮腫を伴う場合は、活動性病変の可能性が高くなる。

滑膜は関節液と信号強度が近いので、ガドリニウム造影剤を用いないMRIでは関節液貯留に加え滑膜増生の有無についての判断は困難である。炎症性の滑膜増生は、ガドリニウム造影MRI検査を行い、最大値投影画像(maximum intensity projection : MIP)処理を行うことで描出が可能となる¹⁵⁾。

関節滑膜炎の所見は、JIA以外にも、感染症関連関節炎、反応性関節炎、川崎病、他の膠原病や、出血、周囲の腫瘍性病変、骨端の虚血性変化、外傷等でも認められることに留意する¹⁶⁾。

また、手根骨に骨びらん、骨髄浮腫様の変化は、健常小児でも認められることが報告されており、評価の際には注意を要する¹⁷⁾。

超音波検査

関節液貯留や滑液の増殖といった関節滑膜炎の所見を評価することが可能である¹⁸⁾。パワードブラ法を用いて増殖滑膜の血流の有無をみることで、関節滑膜炎の炎症の強さを評価することができる。増殖滑膜の血流が骨に接しており、骨皮質表面にびらんが形成されている場合には、関節破壊の進行が予測される。関節滑膜炎の他に、腱鞘滑膜炎や付着部炎を合併していないか評価することが重要である¹⁹⁾。

超音波検査は理学所見単独に比べて感度が高く滑膜炎の早期発見が可能²⁰⁾であるが、注意点として、小児の関節は軟骨成分が豊富であるため関節液との区別が難しいこと、健常小児でも軟骨・骨内に血流シグナルが描出されること、骨皮質形成の過程にある二次骨化中心の表面は正常でも不整な部分があり骨びらんと鑑別が困難なことがある²¹⁾。

【専門用語解説】

強直 : 骨・軟骨・周囲の軟部組織の変形や癒着が原因となり関節可動域が制限された状態

骨髄浮腫 : MRI画像においては海綿骨内の水分増加所見を認める境界不明瞭な領域と定義される²²⁾

骨びらん : 滑膜炎・軟骨の破壊が進行し骨表面が浸食され生じる、骨表面における不整な病変部位

3 鑑別疾患

少関節炎・多関節炎では、関節痛・関節炎を生じ得る疾患を鑑別する必要がある(表4)³⁾。

1) 感染症

感染症による関節炎は、主に化膿性、ウイルス性、反応性関節炎等が挙げられる。化膿性関節炎は単関節例が多く、原因菌は黄色ブドウ球菌が最も多い。診察では健常側との比較が重要で、血液や関節液の細菌検査により確定診断を行う。ウイルス性関節炎は、パルボウイルスB19、風疹ウイルス、肝炎ウイルス(主にB型肝炎)等で認められ、抗原・抗体検査が診

表4 少関節炎・多関節炎の鑑別診断

1. 感染症	化膿性, ウイルス性, 反応性関節炎
2. 他のリウマチ性疾患・自己炎症性疾患	全身性エリテマトーデス, 若年性皮膚筋炎, 混合性結合組織病, Sjögren症候群, 血管炎症候群, Behçet病, 慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO) 等
3. 血液・腫瘍性疾患	鎌状赤血球貧血, 血友病, 白血病, 悪性リンパ腫, 骨肉腫等
4. IBD	Crohn病, 潰瘍性大腸炎
5. 整形外科的疾患・骨系統疾患	単純性股関節炎, 骨端症, 大腿骨頭すべり症, Pachydermodactyly, Microgeodic disease等
6. 代謝性疾患	ムコ多糖症, ファブリー病
7. 精神・神経疾患, その他	小児四肢疼痛発作症, 神経障害性疼痛, 心因性疼痛, 若年性線維筋痛症等
8. JIAの他のタイプ	PsA, ERA

IBD：炎症性腸疾患, PsA：乾癬性関節炎, ERA：付着部炎関連関節炎

(文献3より引用・改変)

断に役立つ。反応性関節炎は先行感染により生じた関節炎であり、クラミジアによる尿路感染症やサルモネラ、エルシニア、カンピロバクター、赤痢菌等の腸管感染症、マイコプラズマ感染症が原因として挙げられる。A群レンサ球菌感染症後反応性関節炎は、A群レンサ球菌による咽頭炎に続発する関節炎であり、先行する咽頭痛や感冒症状を確認する必要がある。

2) 他のリウマチ性疾患・自己炎症性疾患

関節炎は全身性エリテマトーデス, 若年性皮膚筋炎, Sjögren症候群, 混合性結合組織病, Behçet病, 強皮症等で認めるが, いずれの疾患においても関節症状のみでは診断が困難であり, 皮膚症状等, 他の症状や検査所見(各種自己抗体等)を総合的に評価し, 診断を行う。Behçet病は口腔内アフタ, 皮膚症状, ぶどう膜炎等の症状の有無を確認する。川崎病やIgA血管炎等血管炎症候群でも関節炎をきたす。川崎病は回復期に関節炎を認めることが多い。自己炎症性疾患では, 慢性再発性多発性骨髄炎(chronic recurrent multifocal osteomyelitis: CRMO)等が鑑別すべき疾患として挙げられる。CRMOは症状の寛解と増悪を繰り返す無菌性骨髄炎で, 病変部位は長管骨の骨幹端が多く, 単純X線で骨融解や骨硬化を認める。軽微な炎症所見であることも多く, 少関節炎・多関節炎との鑑別や早期診断にはMRIが有用である。乾癬性関節炎(psoriatic arthritis: PsA)や付着部炎関連関節炎(enthesitis related arthritis: ERA)も少関節炎・多関節炎と鑑別を要する。

3) 血液・腫瘍性疾患(鎌状赤血球貧血, 血友病, 白血病, 悪性リンパ腫, 骨肉腫等)

血液疾患の鑑別には, 末梢血液一般検査に加え, 血液像の観察, 凝固検査も行う。鎌状赤血球貧血では, 血管障害による血流障害のため, 四肢の疼痛発作を発症することがある。また血友病では, 関節内出血により関節痛を生じることがある。いずれの疾患も, 急性発作性の四肢の疼痛であり, 関節型JIAでみられる慢性持続性の関節痛とは経過が異なる。ただし, 血友病において同一関節に関節内出血を繰り返した場合は関節破壊が起こり, 慢性持続性の関節痛を生じることがある。

腫瘍性疾患も四肢の痛みや腰痛を伴うことも多く, 少関節炎・多関節炎の鑑別疾患として

極めて重要である。痛みは関節痛より筋骨格痛や骨痛の場合が多いが²³⁾、なかには少関節炎・多関節炎に類似した関節腫脹や疼痛をきたすこともある。少関節炎・多関節炎において軽度の貧血を認めることはあるが、重度の場合は少なく、顕著な白血球の増減や血小板減少を認めることはまれであるため、前述のような所見がみられる場合は特に悪性疾患の鑑別を十分に行う。また、悪性疾患ではLDHが上昇することが多い²³⁾。

鑑別には、末梢血液一般検査のみならず、血液像の観察、骨髓検査を行うことが望ましい。しかし、初期の白血病では骨髓検査で異常がないこともあり、間隔をあけて、繰り返し行うことが大切である。単純X線では、悪性疾患特有の所見（骨硬化像、骨融解像、石灰化像等）で鑑別可能なこともある。その他、超音波検査、MRI、骨シンチグラフィ、ガリウムシンチグラフィ等で総合的に評価することが重要である。悪性疾患の診断にはFDG-PETも有用であるが、鑑別を目的とした検査は健康保険では認められていない。

4) IBD

潰瘍性大腸炎またはCrohn病に伴う関節炎で、腸管から免疫細胞が滑膜組織へ移動することが原因と考えられている。潰瘍性大腸炎の5～14%、Crohn病の10～20%に末梢関節炎が合併し、IBD患者の2～32%に仙腸関節炎、1～10%に強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis：AS）を合併する²⁴⁾。問診で下痢や黒色便の有無、検査で便潜血の有無や便中カルプロテクチン検査を行うことは鑑別上重要である。

5) 整形外科的疾患・骨系統疾患

整形外科的疾患・骨系統疾患は一般に軟骨、骨の発生・成長の異常により骨格の形態や構造に系統的な異常をきたす疾患と表現される。症状として関節機能異常をきたす疾患があり、ときに鑑別を要する。鑑別のポイントは低身長を伴いやすい、四肢・体幹の変形を伴うことがある、関節炎ではなく拘縮・変形をきたす等である²⁵⁾。非感染性関節炎には、単純性股関節炎がある。関節超音波検査やMRIでは関節液の貯留が認められるが、通常、安静により2週間程度で改善するため、鑑別は比較的容易である。非感染性骨炎では骨端症に注意を要する。骨端症は成長軟骨が存在する時期に力学的負荷や血行異常等により生じる骨・関節病変で、関節内型には股関節大腿骨頭のPerthes病、関節外型には脛骨粗面のOsgood-Schlatter病等がある。局所に限局すること、単純X線、MRI等の画像検査が鑑別に有用である²⁶⁾。

大腿骨頭すべり症は、成長軟骨がある時期に骨端部が骨端線を境に後上方にずれる疾患である。内旋制限が強いことと、特徴的な単純X線像で診断は可能である。Pachydermodactylyは、近位指節間関節（proximal interphalangeal joint：PIP）に生じる関節周囲軟部組織の無痛性進行性腫脹であり、腫脹による関節機能障害は伴わない。通常若年男児に発症する²⁷⁾。軟部組織の腫脹であるため、関節超音波検査にて関節滑膜炎との鑑別は容易である。

Microgeodic diseaseは、手指・足趾に凍瘡様の発赤・腫脹を発症する原因不明の疾患である。単純X線では、罹患部位の骨の小円形の骨吸収像および骨皮質の辺縁蚕食像が特徴的な所見として認められる。MRIでは、骨髓がT1強調像で低信号、T2強調像で高信号となる²⁸⁾。

小児の訴えは曖昧で疼痛の部位や性状が捉えにくいいため、経験のある整形外科医と共観して鑑別を進めていくほうがよい。

6) 代謝性疾患 (ムコ多糖症, ファブリー病)

ムコ多糖症は、先天性の分解酵素の欠損により細胞内にムコ多糖が蓄積する疾患である。結合組織内外にグリコサミノグリカンが蓄積するため、軟骨・骨組織の障害が生じる。関節型JIAでは関節症状(関節の痛みや腫脹)が長期間持続した後に関節の変形・拘縮をきたすのに対し、ムコ多糖症では関節症状が先行することなく、関節の変形・拘縮が緩徐に進行するのが特徴である。低身長、肝脾腫、臍・単径ヘルニア、心臓弁膜症、角膜混濁、中耳炎、難聴等の関節外症状の検索が必要である²⁹⁾。

ファブリー病は、先天的な分解酵素の欠損により細胞内に糖脂質が蓄積する疾患である。四肢の疼痛発作といった神経症状を呈するが、手足の先端に優位で、数分から数時間持続する発作性の焼けるような痛みが生じるのが特徴である。「真夏の砂浜の上を裸足で歩いたときのような痛み」と表現されることがある。腹部症状の有無、角膜混濁・白内障、被角血管腫、低汗症等の検索が必要である³⁰⁾。

7) 精神・神経疾患, その他

小児四肢疼痛発作症は、ナトリウムチャンネル1.9 (Nav1.9) をコードする遺伝子の異常により末梢神経の機能異常をきたし、四肢に反復性の発作性の疼痛を生じる疾患である。乳児期に発症し、強い四肢の痛みが5～60分程度持続し、痛みが一時的に和らいだ後に再び強まるというサイクルを数回繰り返すのが発作の特徴とされている。発作間欠期には一切の痛みがないというのも重要な所見である。

神経障害性疼痛(有痛性感覚神経性ニューロパチー, 複合性局所疼痛症候群等), 心因性疼痛(身体表現性障害等), 原因不明なものとして慢性広汎性疼痛がある。有痛性感覚神経性ニューロパチーは糖尿病やSjögren症候群の合併症として現れることがある。特に神経障害性疼痛では末梢の自律神経障害を伴って浮腫や発赤・熱感を生じることがあるため、まずは関節炎(滑膜炎)か否か、器質的な運動器の病変の有無について評価を行うことが肝要である。必要があれば神経伝導速度や自律神経機能検査、心理テスト等を加えていく。

8) PsA, ERA

JIAの他のサブタイプである、PsA, ERAも関節型JIAの鑑別疾患として挙がる。PsA, ERAについては、第4章Ⅲ, IVを参照していただきたい。

参考文献

- 1) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, 2021; 228-249.
- 2) 武井修治. 小慢データを利用した若年性特発性関節炎JIAの二次調査. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)「法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」分担研究報告書. 2008; 102-113.
- 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, 大阪, 2015.

- 4) 金民世, 出沢明. 関節液検査. 日本臨牀. 2010; 68: 266-269.
- 5) Matsuyama T. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and matrix metalloproteinase-3 in Japanese healthy children and in Kawasaki disease and their clinical usefulness in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Int*. 1999; 41: 239-245.
- 6) Peake NJ, Khawaja K, Myers A, et al. Levels of matrix metalloproteinase (MMP)-1 in paired sera and synovial fluids of juvenile idiopathic arthritis patients: relationship to inflammatory activity, MMP-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in a longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 1383-1389.
- 7) 中島章子, 高橋亮岳, 宮前多佳子, 他. 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-RF, anti-CCP antibody, MMP-3, COMP, HO-1 について). 臨床リウマチ. 2008; 20: 336-341.
- 8) Ribbens C, Martin y Porras M, Franchimont N, et al. Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 161-166.
- 9) Busso N, Hamilton JA. Extravascular coagulation and the plasminogen activator/plasmin system in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2268-2279.
- 10) Xue L, Tao L, Li X, et al. Plasma fibrinogen, D-dimer, and fibrin degradation product as biomarkers of rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2021; 11: 16903.
- 11) Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, et al. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019; 17: 15.
- 12) Pang SY, Liu HY, Huang YJ, et al. Diagnostic performance of anti-citrullinated protein/peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (2).
- 13) Spârchez M, Miu N, Bolba C, et al. Evaluation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies may be beneficial in RF-negative juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2016; 35: 601-607.
- 14) Locke GR, Gardner JJ, Van Epps EF. Atlas-dens interval (ADI) in children: a survey based on 200 normal cervical spines. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1966; 97: 135-140.
- 15) 徳永大作, 森弦, 久保俊一, 伊藤博敏. MRI の RA 早期診断・早期治療における有用性. 臨床リウマチ. 2007; 19: 211-216.
- 16) Gardner-Medwin JM, Irwin G, Johnson K. MRI in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1154: 52-83.
- 17) Müller LS, Avenarius D, Damasio B, et al. The paediatric wrist revisited: redefining MR findings in healthy children. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 605-610.
- 18) Roth J, Ravagnani V, Backhaus M, et al. Preliminary Definitions for the Sonographic Features of Synovitis in Children. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69: 1217-1223.
- 19) Yadav A, Mehra N, Pal S, et al. Evaluation of enthesitis in patients with juvenile idiopathic arthritis by power color and spectral Doppler ultrasonography. *Eur J Rheumatol*. 2021; 8: 2-6.
- 20) Basra HAS, Humphries PD. Juvenile idiopathic arthritis: what is the utility of ultrasound? *Br J Radiol*. 2017; 90: 20160920.
- 21) Windschall D, Collado P, Vojinovic J, et al. Age-Related Vascularization and Ossification of Joints in Children: An International Pilot Study to Test Multiobserver Ultrasound Reliability. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72: 498-506.
- 22) Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol*. 2003; 30: 1385-1386.
- 23) Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr*. 1999; 134: 53-57.
- 24) Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 20-23.
- 25) 日本整形外科学会 小児整形外科委員会骨系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ 編. 骨系

- 統疾患マニュアル改訂第3版. 南江堂, 東京, 2022: 2-3.
- 26) Staheli LT. Practice of pediatric orthopedics, 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.
- 27) Dallos T, Oppl B, Kovács L, Zwerina J. Pachydermodactyly: a review. Curr Rheumatol Rep. 2014; 16: 442.
- 28) Radhakrishnan R, Emery KH, Merrow AC. Diffuse phalangeal signal abnormality on magnetic resonance imaging: phalangeal microgeodic disease. Pediatr Radiol. 2017; 47: 313-320.
- 29) 衛藤義勝, 奥山虎之, 小須賀基通, 他. 診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル. 診断と治療社, 東京, 2016.
- 30) 日本先天代謝異常学会 編. ファブリー病診療ガイドライン2020. 診断と治療社, 東京, 2021.

Ⅲ 乾癬性関節炎 (PsA)

1 症候

JIAのILAR分類基準におけるPsAの定義は16歳未満で発症した少なくとも6週間持続する関節炎で、乾癬を伴う症例、または、①指趾炎、②点状陥凹・爪甲剥離等の爪の変形、③親や同胞に乾癬患者がいる—のうち2つを満たす症例である。ただし、①少なくとも3カ月以上の間隔で測定しRF陽性と2回判定された症例、②HLA-B27関連疾患の家族歴のある症例、③6歳以降に発症したHLA-B27陽性の関節炎男児、④全身型JIAの症例—は除外される。ILAR分類基準は除外基準が厳格過ぎるため、診断は総合的に行う必要がある¹⁻²⁾。

指趾炎の発症機序は、皮膚のケブネル現象と同様に、機械的刺激の影響を受けやすい付着部での炎症と指趾骨と腱や靱帯がこすれることで惹起されると考えられている。

指趾炎の特徴は、指趾全体が炎症によってソーセージ様に腫脹する点であり、紡錘状に腫脹する滑膜炎とは区別される。また、急性発症で疼痛・腫脹は間欠的で移動性であるため、日常生活への影響が大きく、足趾に生じると痛風と間違われることがある。

近年、高解像度MRIの検討によって腱鞘、滑車、側副靱帯等の炎症、つまり指趾全体の多発性付着部炎であることが分かってきた。

成人例の多くは皮膚症状として乾癬が先行し、その後に関節炎、指趾炎、付着部炎、腱鞘炎、脊椎炎等の関節症状が出現する。しかし、小児例で関節炎先行例が約50%と比較的多く、初期の皮疹は湿疹と間違われることもあるため、特に腱鞘炎や付着部炎を認めるJIA症例では皮膚症状の出現に注意する必要がある。

成人の乾癬は尋常性乾癬が9割を占め、症状が現れる部位は頭部、肘、膝が多く、鱗屑が多く発生して気づくことが多い。一方、小児の乾癬は非典型的であり、アトピー性皮膚炎と症状が類似しているため初期診断が難しい。耳介や眼瞼の周囲、頭皮、後頭部、傍臍部、上腕伸側等が好発部位で、湿潤を伴わない鱗屑のある紅斑(図4)³⁾でGC外用薬が無効な場合や冬に悪化する場合は乾癬を疑う。

また、乾癬の皮膚症状がみられない場合でも、関節炎に加えて指趾炎や点状陥凹・爪甲剥離等の爪の変形が認められる例は、PsAの鑑別が必要である。特に爪の点状陥凹は遠位指節間関節(distal inter phalangeal joint: DIP)関節周囲付着部の炎症が爪母に炎症が波及していることを示唆する。

家族内発症が多いとされ、特に両親や同胞が乾癬でないかを確認し、必要に応じて家族の

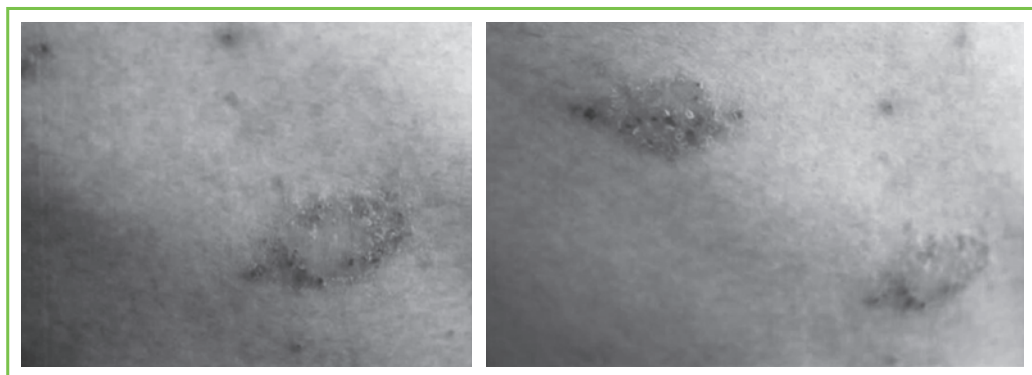


図4 PsA患児の皮膚所見 湿潤を伴わない鱗屑のある紅斑

(文献3より引用)

皮膚の診察を行うことも検討する。

小児期のPsAの発症年齢は二峰性の分布を示す。2～3歳にピークを迎える乳児期発症例と思春期にピークを迎える学童期発症例がある。乳児期発症例ではANA陽性の女児が多く、指趾炎を発症する傾向にある。手首や手足の小関節に炎症を生じることが多く、適切な治療がなされない場合、多関節の炎症へと進展することが分かっている。また、ANA陽性の少関節炎JIAと同様にぶどう膜炎の発生もみられる。

学童期発症例では、男女比は1：1に近く、体軸関節炎を呈する傾向があり、成人期発症のPsAに近い。一般的にASよりも炎症は軽度で、非対称な仙腸関節病変の傾向がある。

関節炎は指趾炎、付着部炎等とは異なり、疼痛・腫脹は移動せず、持続的に生じ、関節炎型と同様な所見を呈する。

2 検査所見

1) 生体試料

血液検査

血液検査で、ESR亢進やCRP上昇等の炎症反応やMMP-3の上昇を認めることがあるが、いずれも正常値の場合もある。

病理検査

皮膚生検を行うことで乾癬の診断を行うこともある。過角化や表皮肥厚・真皮乳頭の毛細血管拡張、表皮内の好中球性膿疱(Munro微小膿瘍)等を認める。ただし、病初期には病理組織でも特徴的な所見がみられないこともある¹⁾。

2) 画像検査

単純X線

末梢関節の所見として、骨萎縮、関節破壊、骨増殖がさまざまな程度で認められる。特に先端骨融解症、指骨、中手(足)骨の短縮、指趾骨基部の杯状化によるpencil-in-cup形成、骨性強直、骨融解等がみられる。初期は単純X線の変化はまれである。

MRI

関節炎・付着部炎の評価に有用である。また、脊椎病変を伴う例では仙腸関節炎や脊椎炎の同定に有用である。特に指趾炎を呈している部分では腱鞘、滑車、側副靱帯等の炎症が認められる。

超音波検査

関節炎・付着部炎の評価に有用と考える。詳細は第4章Ⅱ，Ⅳを参照いただきたい。

指趾炎の超音波検査所見としては、主に屈筋腱の腱鞘滑膜炎として観察される。その他にも関節滑膜炎、皮下の浮腫や腫脹、伸筋腱周囲炎が観察されることもある⁴⁾。

核医学検査

関節痛の訴えが困難な年齢での関節炎・付着部炎の罹患関節数の評価等にガリウムシンチグラフィやFDG-PETは有用である。しかし、被曝等のデメリットがあるため実施するかどうかはリスクとベネフィットを考慮する必要がある。FDG-PETに関しては保険適用外である。

3 鑑別疾患

皮膚病変を伴わない場合には、ERA、若年性線維筋痛症等との鑑別を要する。

参考文献

- 1) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, 2021: 268-278.
- 2) 日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会. 乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019. 日皮会誌. 2019; 129: 2675-2733.
- 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, 大阪, 2015.
- 4) 川尻真也, 川上純. 特集: 乾癬性関節炎 画像検査. 日本臨牀. 2021; 79: 527-533.

Ⅳ 付着部炎関連関節炎 (ERA)

1 症候

ERAの症状の特徴は、潜行性で間欠的な関節痛である。つまり、急に関節痛を自覚するが一定期間を過ぎると自然軽快するという経過を不定期に繰り返す。関節痛の程度はときに非常に強く、そのため関節の構造破壊をきたしていないにも関わらず、機能障害を生じることがある。関節痛の強さに反して、罹患関節は発症時でさえ関節腫脹がみられない場合がある。罹患関節は下肢に多い。腰背部痛は、ERAの発症初期には明らかではないが、思春期にかけて徐々に顕在化してくる。全身症状として、微熱や倦怠感、睡眠障害を伴う¹⁾。

ERAの特徴の1つが付着部炎である。付着部炎とは、腱・靱帯の骨付着部およびその近傍における筋膜・滑液包の炎症である。理学所見による付着部炎の診断は、付着部に極めて限局した圧痛の確認をもとになされる。具体的な付着部の診察部位の一例を図5¹⁾に示す。付着部炎の存在は、ERAの有力な手がかりとなる。実際、ERA症例の66%では診断時に付着部炎があったと報告されている²⁾。

部位	付着部
足関節 および アキレス腱	アキレス腱踵骨付着部 足底腱膜踵骨付着部 足底腱膜中足骨頭付着部 足底腱膜第5中足骨基部付着部
膝	大腿四頭筋腱膝蓋腱付着部(膝蓋骨の2時と10時方向) 膝蓋腱膝蓋骨付着部(膝蓋骨6時方向) 膝蓋腱脛骨粗面付着部
骨盤	股関節伸筋大転子付着部 縫工筋上前腸骨棘付着部 後上腸骨棘 腹筋群腸骨稜付着部 内転筋群および薄筋恥骨結合付着部 大腿屈筋坐骨結節付着部
椎体	第5腰椎棘突起
上肢	総屈筋腱上腕骨内側上顆付着部 総伸筋腱上腕骨外側上顆付着部 棘上筋上腕骨大結節付着部
胸部	胸肋接合部(第1と第7)

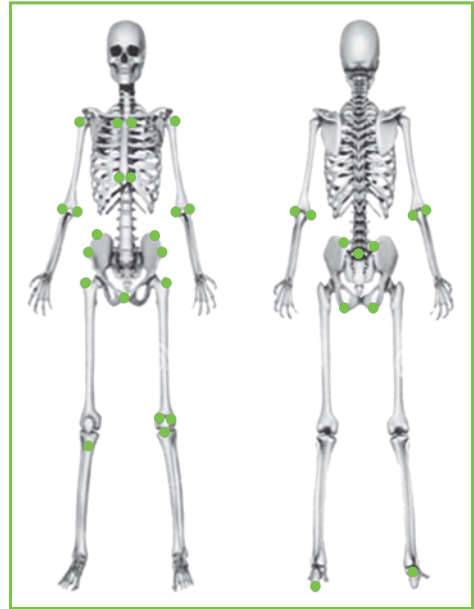


図5 付着部炎の圧痛点評価部位

(文献1より引用)

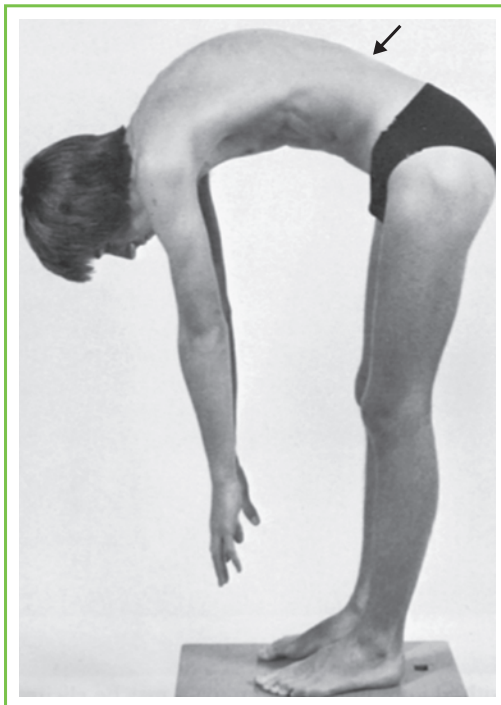


図6 前屈時の胸腰椎下部の湾曲の平坦化

(文献1より引用)

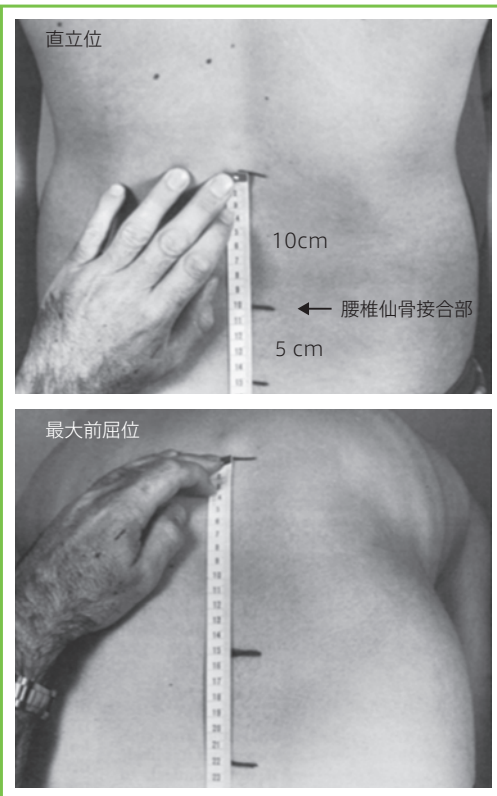


図7 修正 Schober test

(文献1より引用)

注意点として、付着部炎は単独で発症するのみならず、滑膜炎から波及して付着部炎を二次的に発症する場合がある³⁾ため、付着部炎のみならず滑膜炎が併存していないか評価することが大切である。

罹患部位は、発症初期は下肢の付着部炎が中心であり、しばしば非対称性である。体軸病変(仙腸関節炎および脊椎病変)は発症時はまれであり、発症から5～10年後に顕在化することが多い。理学所見による仙腸関節炎は仙腸関節の圧痛によって診断される。脊椎病変は、腰椎前弯の消失、胸椎後弯の悪化、occiput-to-wall distanceの増悪、最大前屈時の胸腰椎下部の湾曲の平坦化(図6)¹⁾によって診断される。定量的な指標としては、修正Schober testがある。患児を直立位とし、腰椎仙骨接合部から10cm頭側と5cm尾側の体軸上の2点に印をつける。患者に最大前屈位をとってもらい、直立位に比して2点間の距離がどれだけ延長したかを計測する(図7)¹⁾。2点間の延長が6cm未満であれば、脊椎病変があると診断される。ただし、これら理学所見によって診断される仙腸関節炎および脊椎病変は、ERA以外でも発症し得るので、注意が必要である¹⁾。

ERAではぶどう膜炎を合併することがあり、注意が必要である。詳細は第7章Ⅳを参照していただきたい^{1, 4)}。

2 検査所見

1) 生体試料

ERAの鑑別の参考になる血液検査所見はない。

ESRやCRP等の炎症反応は疾患活動性と相関せず、疾患が活動期にあるときでさえ陰性のことが多い。

HLA-B27はILAR criteriaの分類基準の1項目となっているが、HLA-B27陰性のERAも存在する。そのため、HLA-B27陰性をもってERAの診断を除外してはならない。一方でHLA-B27陽性のERAは、重症度と関連し予後不良因子であることが報告されている^{1, 5)}。

2) 画像検査

単純X線

単純X線では、付着部炎の慢性期所見である付着部の骨硬化像や骨棘形成、骨びらんを認めることがある。また滑膜炎を伴う症例では慢性期所見として関節の骨びらん面や関節裂隙の狭小化を認めることがある。いずれの所見も慢性期所見であるため、発症初期には陰性であることに注意が必要である。

- 脊椎：初期にはRomanus病変(胸腰椎の椎体前縁の炎症による小さな骨浸食像)がみられ、進行すると骨硬化像を経てbamboo spine(脊椎の癒合)となる。
- 仙腸関節：両側性、対称性に生じる。仙腸関節面の骨硬化から始まり、腸骨側の骨浸食像がみられ、その後関節裂隙の狭小化が生じ、さらに進行すると骨性強直を呈する。

MRI

- 付着部炎

MRIでは慢性期所見のみならず、急性期所見として付着部の骨髓浮腫、腱付着部の腫大、

付着部周囲軟部組織の浮腫として捉えることができる。そのため、単純X線より早期に病変が描出可能である。

- 脊椎関節炎 (spondyloarthritis : SpA)

椎体辺縁の骨髄浮腫や脂肪変性がみられる。

- 仙腸関節炎

MRIでは、急性期所見としてSTIR (short tau inversion recovery) 像で骨髄浮腫が、慢性期所見としてT1強調像で骨硬化、骨びらん、骨脂肪変性、強直像として定義されている⁶⁻⁷⁾。ERAにおける仙腸関節炎において、MRIは早期診断に有用であることが報告されている⁸⁾。ただし、小児では成長過程において仙腸関節の骨化が年齢や性別に関連して変化するため、読影する際には注意が必要である。

超音波検査

超音波検査は、末梢関節の付着部炎の描出に有用である。超音波検査における付着部炎の所見は、急性炎症所見として腱付着部のエコー輝度の低下、肥厚、パワードブラシングナルの陽性と定義されており、慢性期の構造破壊所見として骨びらん、骨棘形成、石灰化が定義されている⁹⁾。ERAの末梢性付着部炎に関して、超音波検査は理学所見よりも感度が高いという報告がある¹⁰⁾。一方で、小児は成長過程において付着部の骨皮質が不整である時期があり、また正常小児においても付着部のパワードブラシングナルが陽性となることがあるので、超音波所見の解釈には注意が必要である。

CT

特に仙腸関節の骨硬化像や強直像の評価が可能であるが、初期は変化がみられず放射線被曝の問題もあるため有用性はMRIに劣る。

3 鑑別疾患

発症初期には末梢関節の痛みで発症するため、少関節炎・多関節炎との鑑別が重要になる。

症状としては、少関節炎・多関節炎は痛みの程度の変動はあるものの持続する関節痛であるのに対し、ERAの関節痛は間欠的であり、間欠期には関節痛を伴わないという特徴がある。また、理学所見および超音波検査により、関節炎の主病態が滑膜炎か付着部炎かを明らかにすることが、少関節炎・多関節炎との鑑別の参考になる。末梢関節痛のその他の鑑別に関しては、第4章Ⅱの3 鑑別疾患を参照していただきたい。

末梢関節の付着部炎の鑑別疾患としては、Osgood-Schlatter病(脛骨粗面の付着部炎)、Sinding-Larsen-Johansson syndrome(膝蓋骨下極の付着部炎)、Sever病(踵骨の付着部炎)等の整形外科的疾患が挙げられる。付着部炎の疼痛出現が、運動時に限られるのか安静時にも自覚するかが鑑別の参考になる。

背部痛の鑑別疾患は、Scheuermann病、感染性脊椎炎、感染性椎間板炎、腫瘍、脊椎すべり症、椎弓分離症、椎間板ヘルニア等多岐にわたる。

仙腸関節炎の鑑別疾患として、感染性の骨髄炎、腸骨Ewing肉腫、家族性地中海熱が挙げられる。

ERAに激しい腹痛，下痢，体重減少，発熱を伴う場合は，IBDの合併を疑う必要がある。

ERAは発症から時間が経過すると，慢性神経障害性疼痛を合併し，体の広汎な部位に慢性疼痛を自覚するようになる。慢性神経障害性疼痛を合併した状態では自覚症状としての付着部痛が不明瞭になり，体全体の慢性疼痛のみが自覚症状となることがある。そのため，一次性の慢性広汎性疼痛と鑑別が困難になる。理学所見や関節超音波による付着部炎の検索が必要となる。

4 SpA, ASとの関係

SpAは，付着部炎を主病態とする末梢関節炎や体軸関節炎，指趾炎，乾癬炎症性腸疾患，ぶどう膜炎といった関節外症状，HLA-B27との関連を特徴とする疾患全体の総称であり，ASを含むさまざまな疾患から構成される¹¹⁾。JIAにおいては，PsA，ERA，一部の分類不能型関節炎がSpAに含まれる。ERAでは，仙腸関節炎が進行し，X線検査で仙腸関節に構造変化を認める場合，改訂New York分類基準等を参考にASと診断されることがある。詳細は第1章，第3章を参照いただきたい。

参考文献

- 1) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, 2021; 250-267.
- 2) Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, et al. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63: 1307-1312.
- 3) Sherry DD, Sapp LR. Enthesalgia in childhood: site-specific tenderness in healthy subjects and in patients with seronegative enthesopathic arthropathy. J Rheumatol. 2003; 30: 1335-1340.
- 4) Walscheid K, Glandorf K, Rothaus K, et al. Enthesitis-related Arthritis: Prevalence and Complications of Associated Uveitis in Children and Adolescents From a Population-based Nationwide Study in Germany. J Rheumatol. 2021; 48: 262-269.
- 5) Berntson L, Nordal E, Aalto K, et al. HLA-B27 predicts a more chronic disease course in an 8-year followup cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2013; 40: 725-731.
- 6) Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68 (Suppl 2): ii1-44.
- 7) Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 1958-1963.
- 8) Herregods N, Dehoorne J, Pattyn E, et al. Diagnostic value of pelvic enthesitis on MRI of the sacroiliac joints in enthesitis related arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2015; 13: 46.
- 9) Balint PV, Terslev L, Aegerter P, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 1730-1735.
- 10) Shenoy S, Aggarwal A. Sonologic enthesitis in children with enthesitis-related arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2016; 34: 143-147.
- 11) 日本脊椎関節炎学会 編. 脊椎関節炎診療の手引き 2020. 診断と治療社，東京.

V 分類不能関節炎

6週間以上持続する小児期の原因不明の関節炎で，JIAのいずれのサブタイプの分類基準

を満たさないか、または複数の基準に重複するものをいう。発症から6カ月以内に罹患した関節数が4カ所以下でRF陽性の症例、乾癬に伴う関節型でHLA-B27陽性症例は分類不能関節炎である。つまり、ACRのJRA分類基準におけるRF陽性少関節炎やRF陽性全身型はこの病型に分類されるため注意を要する。

VI 注意すべき病態の診断

1 マクロファージ活性化症候群(MAS)

MASは、全身型JIAの経過中に発症し得る二次性HLHであり、治療介入が遅れると生命の危機をもたらす重篤な合併症である。MASの合併が疑われた場合には、迅速に小児リウマチ診療に習熟した施設に相談の上、早期に治療を開始することが重要である。詳細は第7章Ⅲを参照いただきたい。

2 ぶどう膜炎

JIAの関節外合併症として最も一般的であり、治療介入の遅れ、または不十分な治療により失明に至る危険性のある重要な合併症である。2016年に行われたJIAの全国調査の結果によると、日本における合併率は6.1%であった¹⁾。JIAにおけるぶどう膜炎はJIAごとに臨床症状や表現型が異なるので、サブタイプに応じた診断が必要である。詳細は第7章Ⅳを参照していただきたい。

参考文献

- 1) Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, et al. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019; 17: 15.

総説

第 5 章

第5章

若年性特発性関節炎の治療

I 治療前の感染症スクリーニング

小児期はさまざまな感染症に罹患する時期であり、また予防接種が完了していない患者も多い。高用量のグルココルチコイド (glucocorticoid : GC) や免疫抑制薬、バイオテクノロジー技術を用いて作られる生物学的製剤である生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs)、ヤヌスキナーゼ (janus kinase : JAK) 阻害薬の使用中は生ワクチン接種は原則できないため¹⁾、感染症の重症化には注意を要する。まずは母子手帳や問診から感染症の罹患状況・予防接種歴を確認することが肝要であるが、免疫抑制下で重篤な経過をたどり得る感染症に関しては、可能な限り治療開始時までに抗体価を測定しておくことが望ましい。また病状が許せば、生ワクチン接種を終了してから免疫抑制薬による治療を開始することも考慮する。表1²⁾に主な検査項目を記載する。詳細は第6章Ⅳ、Ⅴを参照いただきたい。

なお、結核感染症とB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) 感染症については特に重要であり、上述した免疫抑制療法開始前には必ずスクリーニングを行うことが重要である (詳細は第7章Ⅰ、Ⅱを参照)。

Ⅱ 全身型に対する治療

全身型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) は関節炎とともに発熱等の全身症状を伴い、その病態にはインターロイキン (interleukin : IL) -1 β 、IL-6、IL-18等の炎症性サイトカインの過剰産生が関与していると考えられている³⁾。2011年の米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR) のガイドラインにおいて、全身型JIAは、その臨床経過において全身症状または関節症状を主症状とし、2つのタイプに分類すること

表1 治療開始前の主な検査項目

目的	検査項目
治療前の感染症スクリーニング	一般血液検査、HBs抗原・HBs抗体・HBc抗体 (詳細は第7章Ⅱ参照)、HCV抗体、 β -Dグルカン、インターフェロン- γ 遊離試験 (QFT-PlusもしくはT-SPOT : 第7章Ⅰ参照)、ツベルクリン反応、尿検査、胸部X線またはCT、EBV抗体 (IgM、IgG、EBNA : ただし同日は保険上不可)、サイトメガロウイルス抗体 (IgM、IgG : ただし同日は保険上不可)
予防接種免疫の確認	麻疹特異的IgG抗体、水痘特異的IgG抗体等

HB : B型肝炎、HCV : C型肝炎ウイルス、EBV : Epstein-Barr virus、Ig : 免疫グロブリン、EBNA : Epstein-Barr virus nuclear antigen

(文献2より引用・改変)

が提唱され、そのうち全身症状に対する治療薬としてGCの使用が推奨されていた⁴⁾。その後、2013年、2021年に同ガイドラインは改訂され、GCに長期投与に伴う副作用の問題があること、またbDMARDsの全身型JIAへの有用性に関する報告が集積されたことにより、全身型JIAに推奨される第一選択薬がIL-1阻害薬もしくはIL-6阻害薬に変更された経緯がある⁵⁻⁶⁾。しかしながら2024年7月時点で、日本国内における全身型JIAに対するbDMARDsの適応は「GCを含めた既存治療への効果が不十分な場合」とされていることから、本ガイドラインにおいては『若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015』と同様に²⁾、全身型JIAに対してまずはGCを中心とした初期治療を行い、効果が不十分な場合にbDMARDsを追加する内容とした(図1)²⁾。米国ではbDMARDsの使用頻度は年々増加しており⁷⁾、今後わが国でも全身型JIA治療におけるbDMARDsの位置づけが変わっていく可能性があることに留意すべきである。

全身型JIAでは重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome : MAS)を発症する場合があります、寛解期を含めたいずれの病期にも起こり得るため十分な注意が必要である⁶⁾。特にMASの前駆症状(急激な血小板減少・凝固異常、フェリチン値上昇等)が疑われ、自施設での対応が困難である場合は、早期に小児リウマチ診療医もしくは小児リウマチ診療施設に相談することが望ましい。MASの治療に関しては第7章Ⅲを参照いただきたい。

1 非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)

1) 全身型JIAに対するNSAIDsとその投与

非ステロイド抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)は、抗炎症、鎮痛、解熱作用を有するステロイド骨格を持たない薬剤の総称である。NSAIDsは細胞膜リン脂質から遊離したアラキドン酸が代謝される過程において、シクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase : COX)を阻害し、炎症に関連するプロスタグランジン(prostaglandin : PG)の産生を抑制することで効果を発揮する。COXにはCOX-1とCOX-2の2つの亜型がある。COX-1は生体内に広く発現している酵素で、血管の恒常性、消化管粘膜の血流や増殖、腎機能、血小板機能等に関与している。一方、COX-2は種々のサイトカイン、増殖因子等により誘導される酵素で、炎症惹起や発熱、疼痛、腫瘍の増殖等に関与する。全身型JIAの診断がつくまでは鑑別診断の精査と並行しながらNSAIDsを使用してもよいが、NSAIDs単独で寛解に至る例は少ない⁸⁻⁹⁾。全身型JIAの確定診断がつき次第GCの投与を開始し、炎症病態が鎮静化し関節痛等の疼痛もなければNSAIDsは早期に中止を検討する。わが国において関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)の適応を有するNSAIDsには、ロキソプロフェン、ジクロフェナク、セレコキシブ、メロキシカム、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン等がある。しかしながら、わが国のJIAに対して適応が承認されているNSAIDsはなく、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使用が推奨される。また、確定診断がつく前の段階で、アセトアミノフェンを頓用で使用することも多い。それぞれの薬剤の投与量を巻末表1に示す。2008年に報告されたわが国の調査では、全身型JIA患者の初期治療としてアスピリンが約半数以上で選択されていたが¹⁰⁾、アスピリンは薬剤性肝障害の発生頻度が高いこと、インフルエンザ

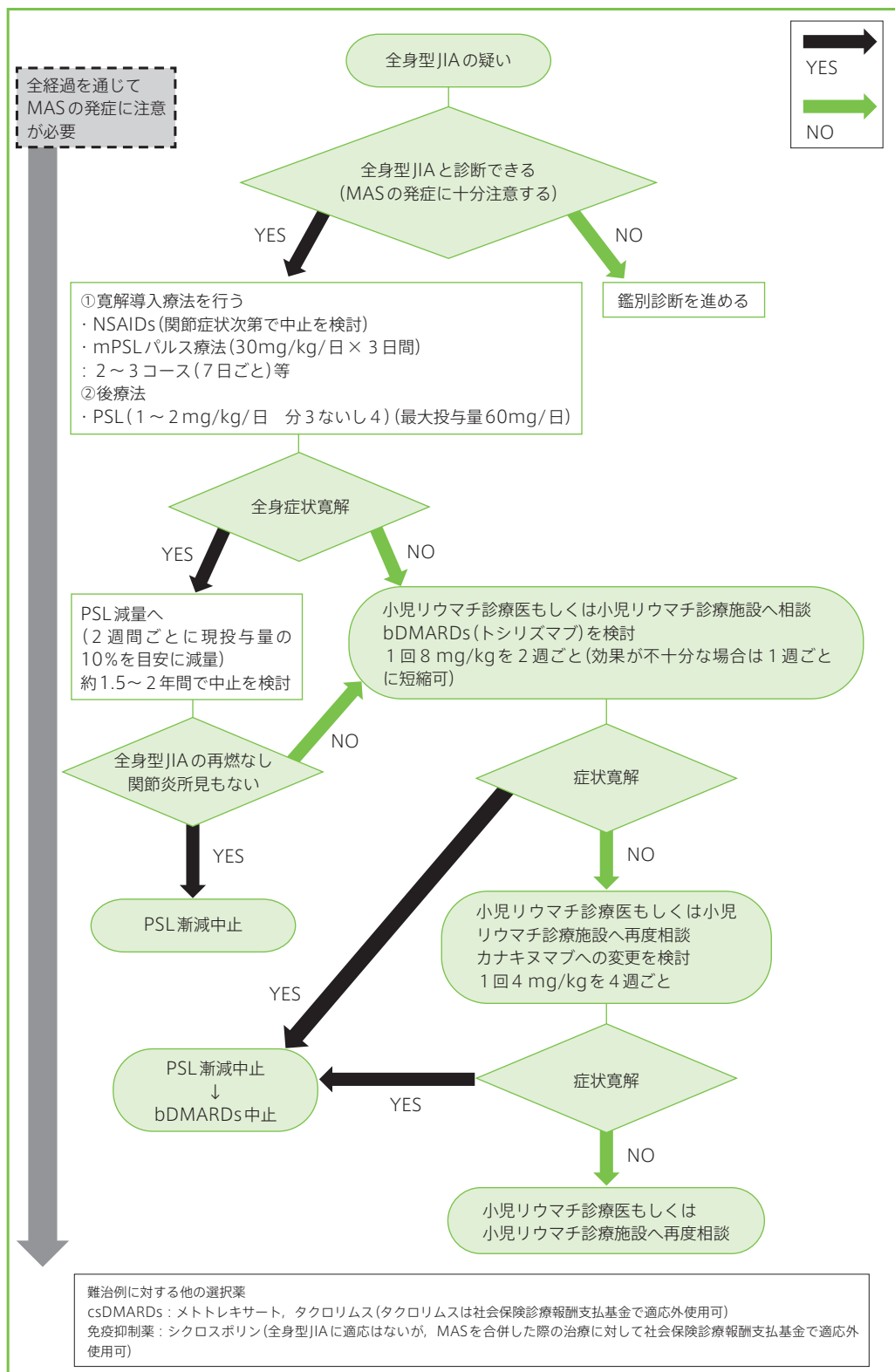


図1 全身型JIA治療のアルゴリズム

MAS: マクロファージ活性化症候群, NSAIDs: 非ステロイド抗炎症薬, mPSL: メチルプレドニゾン, csDMARDs: 従来型合成疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬, bDMARDs: 生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬

(文献2より引用・改変)

ウイルスや水痘帯状疱疹ウイルス等の感染時にReye症候群を誘発する可能性があることから、JIAの治療には使用されなくなっている。

2) NSAIDs投与時の注意点

NSAIDs投与中の副作用として、消化管障害、腎障害、出血傾向が起こり得る。全身型JIAではGCと併用する場合も多いため、特に消化管障害に注意する必要がある。消化管障害は胃・十二指腸だけでなく、小腸、大腸等の全消化管に起こるとされ、薬剤による鎮痛作用のため自覚症状が乏しいことが特徴である。小児は成人と比べNSAIDsによる消化管障害の頻度は少ないとされているが¹¹⁾、成人で危険因子と考えられているGC、ビスホスホネート製剤との併用、消化性潰瘍の既往歴等を有する場合は注意が必要である¹²⁾。NSAIDsによる潰瘍の予防には、小児では確立した方法はないが、空腹時の投与を避けることや成人ではPG製剤、プロトンポンプ阻害薬(proton pump inhibitor:PPI)、高用量H₂受容体拮抗薬の投与が推奨されている¹²⁾。これらの薬剤はいずれも潰瘍の一次予防については保険適用外だが、一部のPPIは「NSAIDs投与時における胃潰瘍または十二指腸潰瘍の再発抑制」の適応を有することに留意したい。NSAIDs投与中は腹痛や黒色便等の症状に注意し、必要に応じて便潜血検査等により評価する。万一、NSAIDsによる潰瘍が発生した場合には、同薬の投与中止が原則であるが、疼痛コントロールのためにNSAIDs中止が不可避であればH₂受容体拮抗薬やPPIによる治療を行う(巻末表2)。成人では、NSAIDsの長期投与時にみられる胃潰瘍および十二指腸潰瘍の適応を有するPG製剤が用いられるが、小児に対する適応はない。小児適応を有するH₂受容体拮抗薬として、ファモチジン、ロキサチジンが挙げられる。ファモチジンは小児では潰瘍の適応は有していないが、胃食道逆流症に対しては社会保険診療報酬支払基金で適応外使用算定が認可されている。また、ロキサチジンは小児に対する胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の適応を有している。小児適応を有するPPIとしてはエソメプラゾールがあり、1歳以上の小児に対する胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療に使用可能である。

2 免疫抑制薬

1) 全身型JIAに対するGCの投与

GCの全身投与は、全身型JIAにおいて主に行われる治療の1つであるが、さまざまな副作用があり疾患コントロールとの兼ね合いが難しい¹³⁾。また、全身型JIAのおよそ半数は単周期型であり、24カ月以内に終息すると報告されている¹⁴⁾。したがって本ガイドラインでは、自己完結する可能性が高い約半数の症例に対して漫然とGCの投与を続けないことを目的としてGC減量プランを提示した²⁾。治療開始に当たっては、治療反応性の評価や合併症への迅速な対応のためにも入院による治療開始を原則とする。メチルプレドニゾン(methylprednisolone:mPSL)パルス療法はGCの総投与量を減らすために有効な治療法の1つである[day 1~3:mPSL 30mg/kg/日(最大投与量1,000mg/日)を2~3時間で点滴静注し、7日間ごとに2~3コース行う。mPSLパルス間・および終了後の後療法:プレドニゾン(prednisolone:PSL) 1~2 mg/kg/日(最大投与量60mg/日)を目安として開始し、漸減する](巻末表3)。PSLの用法に関して質の高い研究はないが、PSLの半減期は2~2.5時間であり、投与間隔が長くなると高サイトカイン状態にある患者では疾患活動性が高まる

場合がある。巨細胞性動脈炎の研究では分割投与により疾患活動性を抑えられたという報告があり¹⁵⁾、1日量を3ないし4回に分割し、投与間隔も均等にすることが望ましい。

mPSLパルス療法を実施する際には血栓形成予防のため、1～2日前から活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time : APTT) の1.5倍延長を目標に抗凝固療法 (ヘパリン 100～150IU/kg/日) を開始し、1コース終了の翌日まで継続する。また、パルス療法中は心電図モニターや血圧測定を定期的に行い、不整脈や血圧上昇に注意する。

GCの減量に関しては治療反応や病勢を判断しながら、主治医の判断と患者側の理解のもとに行われるべきだが、再燃を恐れるあまりGCの減量が進まないことも患者にとって不利益となり得る。参考までに1年間で減量中止を目標とした減量プランの1例を図2²⁾に示すが、患者の生活環境 (学業・感染症等) も考慮して中止時期を検討することは許容でき、GCの維持量 (0.2mg/kg/日または2.5～5 mg/日) で2～3カ月間症状および検査値が安定していれば漸減中止も検討できる。一般的にGCの減量に関して、Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) が提言しているアルゴリズムでは2週間ごとに投与量の10%ずつ減量することが示されている¹⁶⁾。また、小児リウマチ国際試験機構 (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation : PRINTO) とPRCSG (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group) からの報告では、1週間ごとに0.1mg/kgずつ減量する方法が採用されている¹⁷⁾。一方で、bDMARDs普及後に2021年に発行された『ACR若年性特発性関節炎治療ガイドライン』では、MASを伴わない場合GCは使用しない、もしくはbDMARDs使用までの橋渡しとしてGCの使用を可能な限り少量・短期間にとどめるとされており、具体的な減量スケジュールに関しては言及されていない⁶⁾。また、わが国では前述のように治療開始時からのbDMARDs単剤による治療は認められていないことに注意すべきである。GCの投与量が計算上1 mg以下の減量となる場合には、1～2カ月後に1 mg程度減量する等の調整は許容できるが、急速なGCの減量による急性副腎

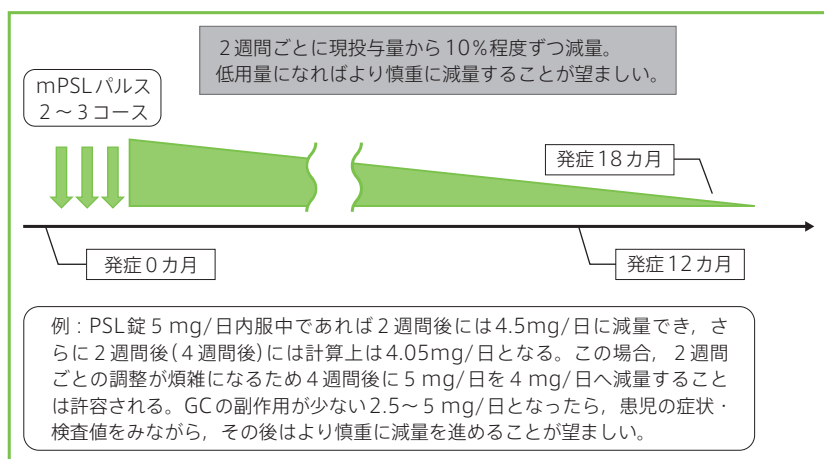


図2 GC減量プランの例

mPSL : メチルプレドニゾン, GC : グルココルチコイド

(文献2より引用)

不全や原疾患の再燃には留意すべきであり、隔日投与は行わない。

2) GC投与時の注意点

体調不良時(シックデイ)の対応

GCを長期投与中の患者では副腎皮質機能が抑制されており、急な断薬時、感染症罹患時や手術侵襲等のストレスがかかる際には急性副腎不全(副腎クリーゼ)を生じる場合がある。GC服用中に患児が嘔気や嘔吐のため内服が困難となった場合等は、入院管理の上、点滴静注によるGC投与を行い、ストレス量(ヒドロコルチゾンで80~100mg/m²/日)のGC投与(ステロイドカバー)も検討する必要がある(詳細は第6章Vを参照)。また、患者が自己判断でGCを中止しないように指導する。

主な副作用

成長障害、骨粗鬆症、緑内障・白内障、食欲亢進、満月様顔貌、肥満、皮膚線条、多毛、尋常性痤瘡、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、精神症状等が挙げられる。

比較的良好とみられる消化管潰瘍、成長障害と骨粗鬆症、食欲亢進・満月様顔貌・肥満、緑内障・白内障、易感染性について以下に対応を述べる。

①消化管潰瘍

GCの投与により胃潰瘍のリスクは上昇し¹⁸⁾、前述したようにNSAIDsと併用した場合に特に注意が必要である(詳細は第5章ⅡのNSAIDsの項を参照)。必要に応じて、H₂受容体拮抗薬やPPIの投与を検討する(巻末表2)。

②成長障害

GCによる成長障害については、長期投与を行う場合には可能な限り早く0.2mg/kg/日以下でのコントロールを目指すことが望ましい。しかし、1日当たりの投与量としてPSL換算2.5~5mg/日の連日投与でも身長伸びが遅くなるというデータも示されているため¹⁹⁾、少量であっても漫然と継続投与することは避け、可能であればGC中止を検討することが望ましい。成長障害はGCの投与量と期間に影響されるため、高用量を用いる場合は可能な限り積極的に減量を計画することが望ましく、症状が再燃した場合には、後述するbDMARDsを併用してGCの減量を進めていく必要がある。

③骨粗鬆症

成人を含む報告では、概ねPSL換算で5~7.5mg/日以上を3カ月以上使用する場合に骨密度が低下する危険性が高いといわれている²⁰⁾。適正体重の維持・運動療法は骨粗鬆症に対して有効とされており²¹⁾、欧州リウマチ学会(European Alliance of Associations for Rheumatology: EULAR)からも推奨されているが¹⁸⁾、全身型JIAの好発年齢では十分な指導効果が得られないケースも多い。『ACRグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2017』では、4~17歳の小児にGCを3カ月以上投与する場合は、生活様式の変更に加え、カルシウムの摂取(1,000mg/日)、ビタミンDの摂取(600IU/日=15μg/日)を行うことが推奨されており²²⁾、長期間のGC投与が見込まれる症例に関しては、後述する食事摂取推奨量のカルシウム摂取とビタミンD製剤を個々の主治医の判断と患者・家族

の同意のもとで検討すべきである。ビタミンDは紫外線を浴びることにより皮膚でも合成されるため、1日15分程度の日照曝露も励行する²¹⁾。また、2023年に発行された『グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023』では、小児のGC誘発性骨粗鬆症の治療についてビスホスホネート製剤の使用が提案されているが²³⁾、現時点では、わが国において小児の骨粗鬆症に対し適応を有するビスホスホネート製剤はない。GCの投与中は、二重エネルギーX線吸収法(dual-energy X-ray absorptiometry : DXA)等で骨密度の評価を定期的に行う(詳細は第6章Ⅱを参照)。

DXAについては、『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版』において、椎体と大腿骨近位部の両部位を測定することが推奨されている²¹⁾。腰椎DXAについては通常L1～L4またはL2～L4を測定した平均値を、大腿骨近位部DXAでは左右どちらかの頸部、転子部、全大腿骨近位部を測定し、全大腿骨近位部と頸部の骨密度のうち若年成人平均値(young adult mean : YAM)に対する割合が低いほうを採用することとされている。

また同ガイドラインにおいて、年齢による適応基準として、閉経前女性と50歳未満の男性ではYAMでなくZスコア[同年齢比較標準偏差(SD)]を用いて評価し、-2.0 SD以下であれば年齢相当値から外れていると理解する。しかし、小児(特に10歳以下)の場合には、個々の症例での変動を把握できるが、正常値の規定がなく、SD値が算出されない場合があるので注意が必要である。また、骨サイズが小さいため骨密度が低めに計測され、Zスコアも成長速度低下や体重減少、思春期の遅延により低下することに留意する²³⁾。そのため、小児における続発性骨粗鬆症に対してはDXAによる評価のみでなく、GCの投与量・期間も考慮し総合的に治療の必要性を判断することが望ましい。

小児におけるカルシウム、ビタミンD摂取の指導

厚生労働省の調査結果から、全世代でカルシウム摂取が不足していることが指摘されており²⁴⁻²⁵⁾、骨粗鬆症の治療に際してはその点にも留意が必要である。小児におけるビタミンDの食事摂取目安量は3.0～8.0 μg /日とされ、特に乳児期と思春期では必要量が多くなる²⁵⁾。小児の骨粗鬆症に対して適応があるアルファカルシドール(1 α -ヒドロキシビタミンD₃)は、肝臓で25位が水酸化されカルシトリオール(1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃)に変換された後、小腸からのカルシウム吸収促進等を介して骨代謝に働く活性型ビタミンD製剤の1つである²¹⁾。活性型ビタミンDは生物効力値が通常のビタミンDの10倍とされており、小児の骨粗鬆症に対してアルファカルシドールは0.01～0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、1日1回の内服で用いられる。高カルシウム血症や尿管結石のリスクもあるため、定期的な血清カルシウム、尿中カルシウム等のモニタリングが必要である。なお、24時間尿中カルシウム排泄量が4 mg/kgを超える場合を高カルシウム尿症と定義されているが、2歳以上においては便宜的に尿中カルシウム/クレアチニン比(mg/dl : mg/dl)が0.2を超えると評価できる²⁶⁾。また、わが国における『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版』では活性型ビタミンD

投与中に合併する高カルシウム血症について、血清カルシウムや尿中カルシウム/クレアチニン比(0.3~0.4以上が高カルシウム尿症の目安)をモニタリングすることとしており²¹⁾、尿路結石予防のためには尿中カルシウム/クレアチニン比が0.2~0.3未満を目標に調整することが望ましい。

＊カルシウムの食事摂取推奨量²⁵⁾

1~2歳:450mg/日, 3~7歳:600mg/日, 8~9歳:650mg/日, 10~11歳:700mg/日, 12~14歳:1,000mg/日, 15~17歳:800mg/日(目安:普通牛乳100mlあたり110mgのカルシウムが含まれている)。

④食欲亢進・満月様顔貌・肥満

GCの投与中は食欲亢進により体重が増加し、肥満を呈することが多くみられる。肥満は特に思春期の患者で問題となり、また満月様顔貌は外見上の変化も加わることで日常生活に支障をきたす場合があり、思春期を中心に予期しないGCの自己中断につながる要因になり得るため、医療者があらかじめ本人にGCの自己中断の危険性を話しておくことが重要である。定期受診時には毎回身長と体重を測定し、成長障害のみならず肥満に関しても早期発見に努めることが必要である。また、年齢相当かつ身体活動レベルに応じた適切なカロリー摂取を勧め²⁶⁾、必要に応じて栄養指導を行うことが重要である。

⑤緑内障・白内障

GC投与(特にmPSLパルス療法)により、緑内障・白内障の合併頻度が増すことは知られている¹³⁾。GC導入前に眼科を受診して評価し、加療の必要性や受診間隔等を症例ごとに検討してフォローアップすることが重要である(詳細は第6章Ⅱを参照)。

⑥易感染性

GCは免疫抑制作用を有するため投与中は易感染状態となり、感染症が重症化するリスクが高いと考えられる。長期に高用量GCの投与を必要とする場合や、免疫抑制作用のある薬剤を2剤以上併用する場合等には、ニューモシスチス肺炎の予防のためにスルファメトキサゾール/トリメトプリム製剤(ST合剤:バクタ[®])を予防投与することが推奨されており²⁷⁾、使用を検討する。ST合剤をニューモシスチス肺炎の予防として用いる場合、小児ではトリメトプリムとして4~8 mg/kg/日を2回に分割(成人の場合、配合錠では1~2錠を1回に分割、配合顆粒では1~2 gを1回に分割)し、連日または週3回経口投与する。投与中は血液障害(貧血、出血傾向)やショック、発疹等の副作用に注意する必要がある。

3) シクロスポリンA(CyA)

シクロスポリンA(cyclosporin A: CyA)はカルシニューリン阻害薬に分類される免疫抑制薬であり、T細胞活性化のシグナル伝達に働くカルシニューリンを阻害し、主にT細胞由来のサイトカイン産生を抑制することで効果を発揮すると考えられている。CyAは全身型JIAの発熱を含む全身症状に対して有効な可能性があるが、関節症状等に関する効果は限定

的とされている²⁸⁻²⁹⁾。また、CyAは全身型JIAにMASを合併した際の治療に用いられることがあるが、詳細は第7章Ⅲと**巻末表3**を参照いただきたい[注：CyAはJIAに対する適応はないが、全身型JIAにMASを合併した際等、二次性血球貪食性リンパ組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis：HLH)の治療に対して社会保険診療報酬支払基金で適応外使用算定が可能となっている]。

3 bDMARDs

1) 全身型JIAに対するbDMARDsの投与

全身型JIAの難治例であるGC減量困難例、全身発症型関節炎⁸⁾に対してはbDMARDsを早期に検討する必要がある。なお、bDMARDsの使用に当たり、各製剤の特徴やJIAの治療について十分理解しておくことが重要であり、『若年性特発性関節炎(JIA)における生物学的製剤使用の手引き(2020年版)』³⁰⁾もあわせて参照いただきたい。

わが国では既存治療で効果不十分な全身型JIAに対し、2008年にヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体製剤であるトシリズマブ(アクテムラ[®]；tocilizumab：TCZ)に続き、2018年にはヒト型抗ヒトIL-1 β モノクローナル抗体であるカナキヌマブ(イラリス[®]；canakinumab：CNK)が承認された(**巻末表4**)。また、全身型JIAの治療不応例で関節症状のみが残存する場合には、関節型JIAに用いられるエタネルセプト(エンブレル[®]；etanercept：ETN)、アダリムマブ(ヒュミラ[®]；adalimumab：ADA)、アバタセプト(オレンシア[®]；abatacept：ABT)も適応があるため、使用されることがある。JIAに使用できるバイオシミュラーについても**巻末表5**にまとめた。各薬剤の詳細は第5章Ⅲを参照いただきたい。

TCZに関しては、わが国において全身型JIAに対する第Ⅲ相試験としてランダム化比較試験(randomized controlled trial：RCT)が行われ、TCZ 8 mg/kgを2週間隔で投与した結果、primary outcomeである12週時のACR Pedi(American College of Rheumatology Pediatric) 30/50/70/90におけるACR Pedi 30達成かつC反応性蛋白(C-reactive protein：CRP, 1.5mg/dl未満)の達成率はTCZ群で80%、プラセボ群で17%と有意差が認められた³¹⁾。また、海外で行われたRCTにおいてもTCZ投与開始から12週時のACR Pedi 30達成かつ体温が正常化する割合はTCZ群で85%、プラセボ群で24%と有意差が認められ、さらに試験期間中に52%の患者でGCの投与中止が可能であったと報告されている³²⁾。CNKに関しては海外で行われた活動性全身型JIAを対象とした試験において、有効性やGCの減量・中止効果が認められている^{17, 33)}。さらに、わが国で行われた非盲検下の第Ⅲ相試験でCNKの長期有効性を検討した結果、CNK投与後96週時にadapted ACR Pedi 90/100達成率はそれぞれ93.8%、62.5%であり、GC減量効果も87.5%で認められたことが報告されている³⁴⁾。

2) カナキヌマブ(イラリス[®])投与時の留意点

CNKに関しては、2018年に厚生労働省保険局医療課長名で以下の通知が発出されており、遵守する必要がある。

- 本製剤(CNK)の全身型JIAへの使用に当たっては、原則として他のbDMARDsで効果不十分な場合に使用を検討すること
- 本製剤(CNK)の全身型JIAへの投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘

要欄に記載すること：他の生物製剤として使用していた薬剤の品名および使用期間、本製剤の投与が必要と判断した理由

さらに、同年に日本小児リウマチ学会 (Pediatric Rheumatology Association of Japan : PRAJ) より『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マブ使用の手引き』が公表され³⁵⁾、適正使用および安全性確保のため医師要件および施設要件が以下のように取り決められた。

①医師要件

イラリス[®]の投与に当たっては、全身型JIAの知識経験があり、かつ以下のいずれかの要件を満たすことが必要である。

- 1 日本リウマチ学会 (Japan College of Rheumatology : JCR) が設定するリウマチ専門医
なお、小児科専門医であってもリウマチ専門医の資格認定が必要である
- 2 本剤の全身型JIAに対する治験に参加した医師
- 3 本剤による全身型JIAの治療経験がある医師による教育を受けた医師

上記以外の医師で、全身型JIA治療のためイラリス[®]の使用が必要である場合、以下の両方の条件を満たす必要がある（なお、本要件のみ該当する医師は、イラリス[®]の維持治療のみ可能となる）。

- 1 イラリス[®]による治療経験を有する医師から全身型JIAの治療およびイラリス[®]による適正使用情報の知識を得ている（全身型JIAに対するイラリス[®]の適正使用研修動画の視聴を含む）。
- 2 全身型JIAの診断が上記要件1～3に該当する医師により下され、イラリス[®]による治療が開始されている患者に対し、上記医師と相談できる環境下で治療を進めることが可能である。

②施設要件

イラリス[®]は下記要件をすべて満たす施設でのみ使用が可能となる。

- 1 重篤な感染症、アナフィラキシー等に対する緊急処置が実施可能な医療機関であること
- 2 全例調査に協力および契約終結が可能な医療機関であること
- 3 上記の医師要件に示す専門的知識および経験のある医師が在籍すること
- 4 イラリス[®]を使用中の患者が転院する際、転院先の施設名や医師名等、連絡することが可能な医療機関であること

3) 各bDMARDsの実際の投与方法

● トシリズマブ (アクテムラ[®])

JIAの病型により用法・用量が異なる点に注意が必要である。全身型JIAではTCZとして1回8 mg/kgを2週間隔で点滴静注し、効果不十分な場合は1週間に投与間隔を短縮することが可能である。なお、皮下注射製剤も販売されているが、JIAに対する適応は現時点でない。

投与方法は末梢静脈に点滴ルートを確保し、ポアサイズ1.2 μ m以下の無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルターを装着する。患者の体重から換算したTCZの必要量を体

重25kg以下では50ml、25kgを超える場合は100～250mlの生理食塩液に希釈し投与する。投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を上げて1時間程度で投与する³⁰⁾。

- カナキマブ(イラリス[®])

原則として他のbDMARDsが効果不十分な場合に使用する。CNKとして1回4 mg/kg(1回の最高用量は300mg)を4週間隔で皮下投与する。自己注射は認められておらず、病院内で医療者が投与する。添付文書の巻末にある投与液量一覧表を参考に、必要数のバイアル、投与用注射筒(必要液量を正確に採取できる注射筒)および注射針(21ゲージおよび27ゲージ)を用意する。必要な液量を21ゲージの注射器を装着した注射筒を用いて採取し、その後27ゲージの注射針に変えて皮下投与する。1回につき1.0mlを超えて投与する場合は、1カ所当たり1.0mlを超えないように注射部位を変えて投与する。

4) bDMARDs投与時の注意点

bDMARDsの投与中は、infusion reaction(投与時反応：悪寒、発熱、気分不快、頭痛等)やアナフィラキシー反応(血圧低下、徐脈、意識障害等)の出現に注意する。これらの症状がみられた場合、直ちに薬剤の投与を中止し、バイタルサインに異常がないかどうかを確認する。必要に応じて抗ヒスタミン薬やGCの静脈内投与を行う。

bDMARDsの投与により、敗血症や肺炎等の重篤な感染症が現れ、致命的な経過をたどることがある。特に、TCZの投与中は発熱やCRP等の炎症反応が抑制されることにより、感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるため注意が必要である(詳細は第6章Vを参照)。症状が軽微で急性期の炎症反応が認められない場合でも、末梢血白血球数や好中球数の変動に注意し、必要に応じて胸部X線やコンピューター断層撮影(computed tomography：CT)等の検査を行い、評価することが重要である。また、bDMARDsを含め複数の免疫抑制療法を併用中は、前述したST合剤の予防投与も検討する(詳細は第5章IIのGCの項を参照)。

全身型JIAでは重篤な合併症としてMASを発症することがある。MASを合併している患者ではMASの治療を優先させ、bDMARDsの投与を開始しない。また、bDMARDsの投与中にMASを発症する例もあり、発熱等の症状や検査所見が不顕在化されMASの診断が困難となる場合があるため注意が必要である^{30,36)}。単一のサイトカイン遮断ではMASに対する効果が不十分な可能性があり、このような場合はbDMARDsの休薬を考慮し、速やかにMASの治療を行うことが必要である(詳細は第7章IIIを参照)。

4 従来型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬(csDMARDs)

全身型JIAのなかには、標準的な治療を行っても再燃する症例(GC減量困難例)、また全身症状が落ち着いた後に関節炎症状のみが持続する症例(全身発症型関節炎)が存在する⁸⁾。このような治療不応例に対してはbDMARDsを追加するケースが多いが、種々の従来型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬(conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs：csDMARDs)の併用も試みられる場合がある(図1²⁾、巻末表6)。メトトレキサート(methotrexate：MTX)は関節症状への改善効果が報告されている一方、全身症状に対する効果は認められなかった³⁷⁾(MTXの詳細に関しては第5章IIIを参照)。

タクロリムス (tacrolimus : TAC) に関してはわが国で治療不応性のJIAを対象とした研究が報告されており、TACの投与により Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) - 27の有意な改善がみられ、MTX不耐例においても代替薬として使用できる可能性が示唆された³⁸⁾。その結果、TACは社会保険診療報酬支払基金でJIAへの適応外使用算定の認可が行われ、2022年2月よりJIAの全病型における難治例や既存治療で効果不十分な場合に使用可能となっている³⁹⁾。全身型JIAの治療不応例においては、小児リウマチ診療医もしくは小児リウマチ診療施設に相談の上、適切な免疫抑制薬やcsDMARDsの選択とbDMARDsの追加といった治療のステップアップを検討することが必要である。

▶▶▶小児リウマチ診療医または小児リウマチ診療施設へのコンタクトを考えるとき

下記に該当し、自施設での対応が困難な場合は速やかに近隣の小児リウマチ診療医または小児リウマチ診療施設 (PRAJ・小児リウマチ診療支援マップ : <http://www.prajjp/map/>) に連絡し、連携して診療に当たること。

- MASを発症した、もしくは発症した疑いのある場合 [至急!]
- 本ガイドラインに沿って治療を行っても、発熱をはじめとする臨床症状および血液炎症所見に改善がなく治療が奏効しない場合
- 経口GCの減量が困難、もしくは減量により再燃する場合
- 発熱等の全身症状が消退した後に、関節炎のみが残存している場合

5 治療薬中止の可能性について

全身型JIAは一定期間後に病勢が終息する可能性があり¹⁴⁾、長期的な寛解を維持した後に治療薬の中止を試みられる場合がある。一般的に、疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease-modifying antirheumatic drugs : DMARDs) とGCを併用している場合は、副作用について考慮しGCから減量、中止することが勧められている⁶⁾。bDMARDsを使用している場合も十分な寛解期間が経過した後に減量を検討してもよいが、具体的な減量方法に関しては現時点で明確に確立したものはない (例 : 1回投与量を減量、もしくは投与間隔を徐々に延長)⁴⁰⁾。MASの既往や過去の再燃歴等も勘案の上、薬剤の終了時期は患者ごとに検討する。また、再燃した場合の各薬剤再開の可能性とリスクについて説明し、本人および保護者から理解を得る必要がある³⁰⁾。

参考文献

- 1) 日本小児感染症学会 監修. 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024作成委員会 編. 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024～がん患者, 移植患者, 原発性免疫不全症, 小児期発症疾患に対する免疫抑制薬・生物学的製剤使用者, 等～. 協和企画, 東京, 2024 : 112-120.
- 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, 大阪, 2015 : 52-59.
- 3) Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, et al. Clinical significance of interleukin-18 for the diagnosis and prediction of disease course in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60: 2421-2426.

- 4) 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.
- 5) Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65: 1551-1563.
- 6) Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74: 553-569.
- 7) Peterson RG, Xiao R, James KE, et al. Variation in Treatment of Children Hospitalized With New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73: 1714-1721.
- 8) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, 2020; 216-227.
- 9) Sura A, Failing C, Sturza J, et al. Patient characteristics associated with response to NSAID monotherapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018; 16: 2.
- 10) 武井修治. 小慢データを利用した若年性特発性関節炎JIAの二次調査. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)「法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」分担研究報告書. 2008; 102-113.
- 11) Keenan GF, Giannini EH, Athreya BH. Clinically significant gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995; 22: 1149-1151.
- 12) 日本消化器病学会 編. 消化性潰瘍診療ガイドライン2020. 南江堂, 東京, 2020; 105, 116-117.
- 13) Batu ED. Glucocorticoid treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2019; 39: 13-27.
- 14) Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 1595-1601.
- 15) Hunder GG, Sheps SG, Allen GL, Joyce JW. Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study. *Ann Intern Med*. 1975; 82: 613-618.
- 16) Ilowite NT, Sandborg CI, Feldman BM, et al. Algorithm development for corticosteroid management in systemic juvenile idiopathic arthritis trial using consensus methodology. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012; 10: 31.
- 17) Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2396-2406.
- 18) 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.
- 19) Avioli LV. Glucocorticoid effects on statural growth. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 27-30.
- 20) Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52: 580-593.
- 21) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版. ライフサイエンス出版, 東京, 2015.
- 22) Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;

- 69: 1521-1537.
- 23) 日本骨代謝学会 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン作成委員会編. グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023. 南山堂, 東京, 2023.
 - 24) 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要. (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>)
 - 25) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準(2020年版). (<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>)
 - 26) Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, et al. Nelson Textbook of Pediatrics, 21st edition. Elsevier, Philadelphia, 2019; 2837.
 - 27) Clemente Garulo D, Núñez-Cuadros E, Camacho Lovillo M, et al. Position statement on infection screening, prophylaxis, and vaccination in pediatric patients with rheumatic diseases and immunosuppressive therapies, part 2: infection prophylaxis. Eur J Pediatr. 2023; 182: 4271-4284.
 - 28) Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. Rheumatology (Oxford). 2001; 40: 907-913.
 - 29) Pal P, Giri PP, Sinha R. Cyclosporine in Resistant Systemic Arthritis - A Cheaper Alternative to Biologics. Indian J Pediatr. 2019; 86: 590-594.
 - 30) 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 若年性特発性関節炎分担班 編. 若年性特発性関節炎(JIA)における生物学的製剤使用の手引き 2020年版. 羊土社, 東京, 2020.
 - 31) Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet. 2008; 371: 998-1006.
 - 32) De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 2012; 367: 2385-2395.
 - 33) Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 1710-1719.
 - 34) Iwata N, Nishimura K, Hara R, et al. Long-term Efficacy and Safety of Canakinumab in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Japanese Patients: Results from an Open-label Phase III Study. Mod Rheumatol. 2023; 33: 1162-1170.
 - 35) 日本小児リウマチ学会. 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.
 - 36) Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018; 70: 409-419.
 - 37) 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 Rheum. 2000; 43: 1849-1857.
 - 38) Yamazaki S, Shimizu M, Akutsu Y, et al. Tacrolimus as an alternative treatment for patients with juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol. 2022; 32: 783-791.
 - 39) 社会保険診療報酬支払基金. 363 タクロリムス水和物②(小児科60). (<https://www.ssk.or.jp/shinryohoshu/teikyojirei/yakuzai/no300/jirei363.html>)
 - 40) Shenoi S, Nanda K, Schulert GS, et al. Physician practices for withdrawal of medications in inactive systemic juvenile arthritis, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) survey. Pediatr Rheumatol Online J. 2019; 17: 48.

Ⅲ 全身型以外の関節炎に対する治療

JIAの治療目標は寛解である(詳細は第6章を参照)。寛解を維持することで関節破壊の進行を抑え、日常生活動作(activities of daily living: ADL)の改善、生活の質(quality of life: QOL)の最大化、長期予後の改善が見込まれる。身体機能障害をきたさないためには、厳密な疾患活動性の管理による早期からの寛解の達成、すなわちタイトコントロールを行う必要があり、そのアプローチ方法としてT2T(Treat to Target)が提唱・実践されている。T2Tとは「目標達成に向けた治療」のことで、2010年にRAにおいて提唱された概念である。2018年にJIAでもT2Tの方向性が打ち出されている¹⁾(詳細は第5章Ⅳを参照)。

『若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015』では、「全身型以外のJIA治療」としてアルゴリズムを作成した。今回は国際リウマチ学会(International League of Associations for Rheumatology: ILAR)分類のそれぞれの病型に対する治療が細分化されてきている現状も鑑みて、まず治療薬について概説し、その後に少関節炎、リウマトイド因子(rheumatoid factor: RF)陽性と陰性の多関節炎、乾癬性関節炎(psoriatic arthritis: PsA)、付着部炎関連関節炎(enthesitis related arthritis: ERA)に対する治療アルゴリズムを掲載した(図3～6)。最後に、治療中止の可能性について記載した。現在のところ、MTXやbDMARDsの有効性を予測するマーカーやモデルは存在しない。またどのような症例で治療が中止できるのかも分かっていない。しかし研究のさらなる進展により、治療の個別化が可能になるかもしれない。

海外のガイドラインでは、ACRがJIAの治療に関するガイドラインを作成している。2011年にJIA全体に関して作成され²⁾、2013年に全身型のみ部分的にアップデートされた³⁾。その後、2019年に非全身型の多関節炎、仙腸関節炎、付着部炎について⁴⁾、2021年に少関節炎、顎関節炎、全身型についてのガイドライン⁵⁾がアップデートされている。これらのガイドラインに示されている治療方針はILAR分類の病型別ではなく、病態別に分けられている。例えば多関節炎の治療方針はRF陽性およびRF陰性の多関節炎ではなく、多関節に活動性を有する病態全般を包括していることに留意する。

1 NSAIDs

1) 全身型以外の関節炎に対するNSAIDsとその投与

NSAIDsの作用機序、小児における適応については全身型の項を参考にしていきたい。全身型と同様に、小児の適応があり有効性・安全性が確立しているイブプロフェン30～40mg/kg/日(成人最大量2,400mg/日)、もしくはナプロキセン10～20mg/kg/日(成人最大量1,000mg/日)を用いる。この2剤以外のNSAIDsに小児適応はない。

NSAIDsにより鎮痛効果が得られる例や関節炎が改善する例もみられるが⁶⁾、各病型によって効果が異なることに留意する。多関節炎ではNSAIDsのみでは寛解には至らない例が多い一方で、PsAやERAでみられるような付着部炎に対する効果は、滑膜炎よりも良好である⁷⁻⁸⁾。

NSAIDsは2～4週間程度投与し、治療効果を判定することが望ましい。その場合、①関節痛、関節腫脹等の炎症所見の鎮静化が得られないもの、②CRP、赤血球沈降速度

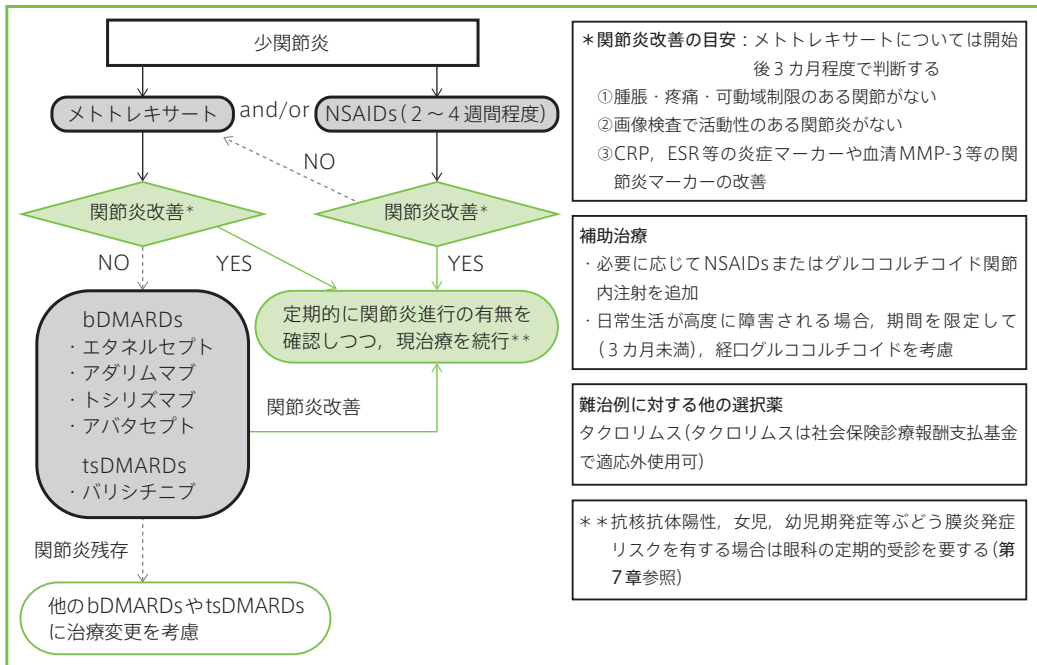


図3 少関節炎の治療アルゴリズム

CRP：C反応性蛋白，ESR：赤血球沈降速度，MMP-3：マトリックスメタロプロテイナーゼ-3，NSAIDs：非ステロイド抗炎症薬，bDMARDs：生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬

(筆者作成)

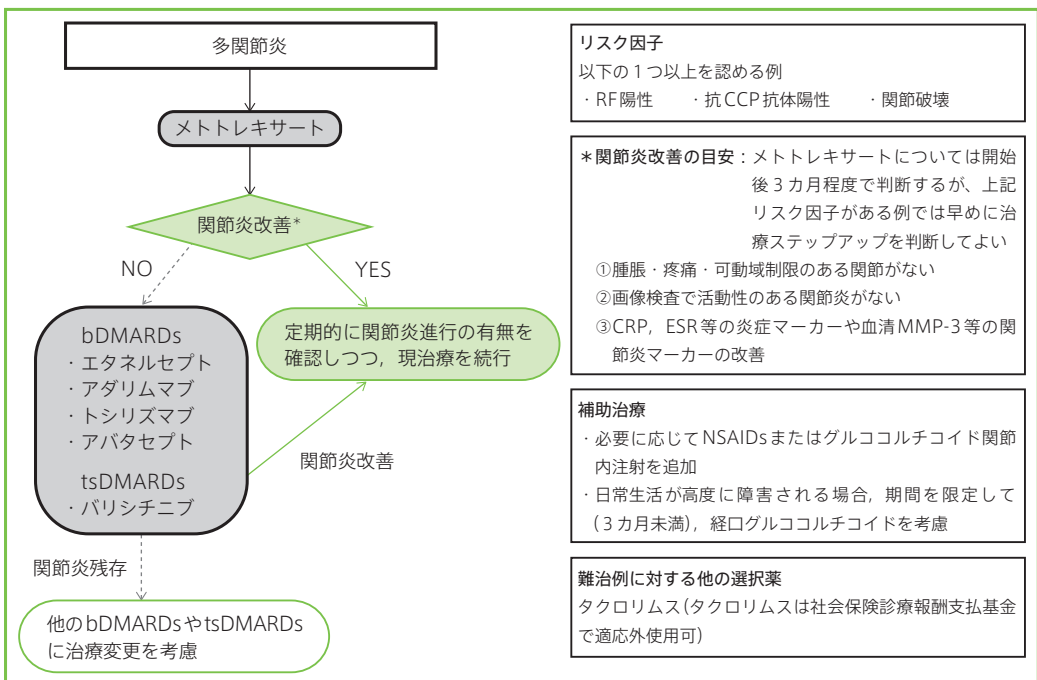


図4 多関節炎の治療アルゴリズム

RF：リウマトイド因子，CCP：環状シトルリン化ペプチド，CRP：C反応性蛋白，ESR：赤血球沈降速度，MMP-3：マトリックスメタロプロテイナーゼ-3，NSAIDs：非ステロイド抗炎症薬，bDMARDs：生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬

(筆者作成)

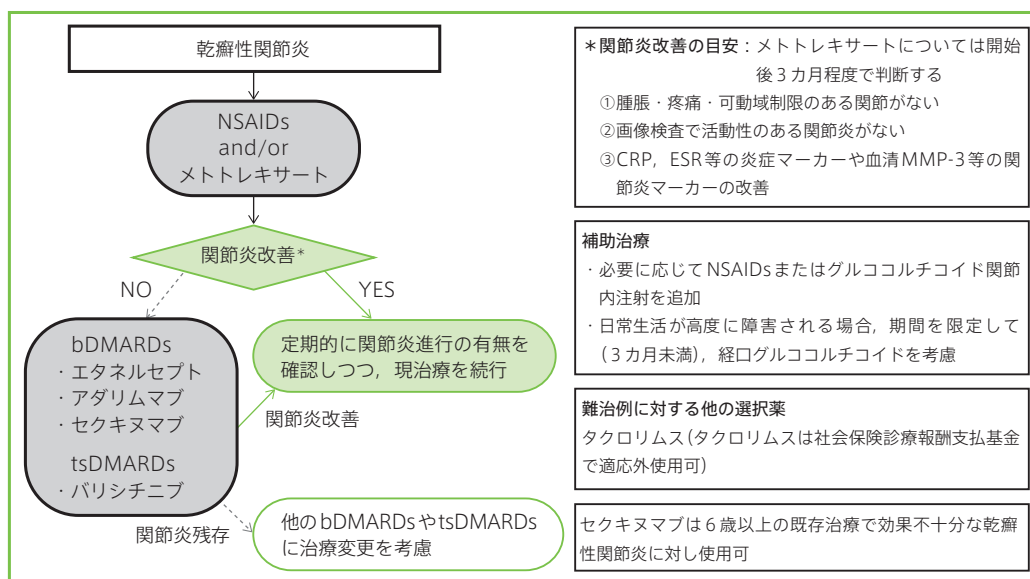


図5 乾癆性関節炎の治療アルゴリズム

CRP：C反応性蛋白，ESR：赤血球沈降速度，MMP-3：マトリックスメタロプロテイナーゼ-3，NSAIDs：非ステロイド抗炎症薬，bDMARDs：生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬

(筆者作成)

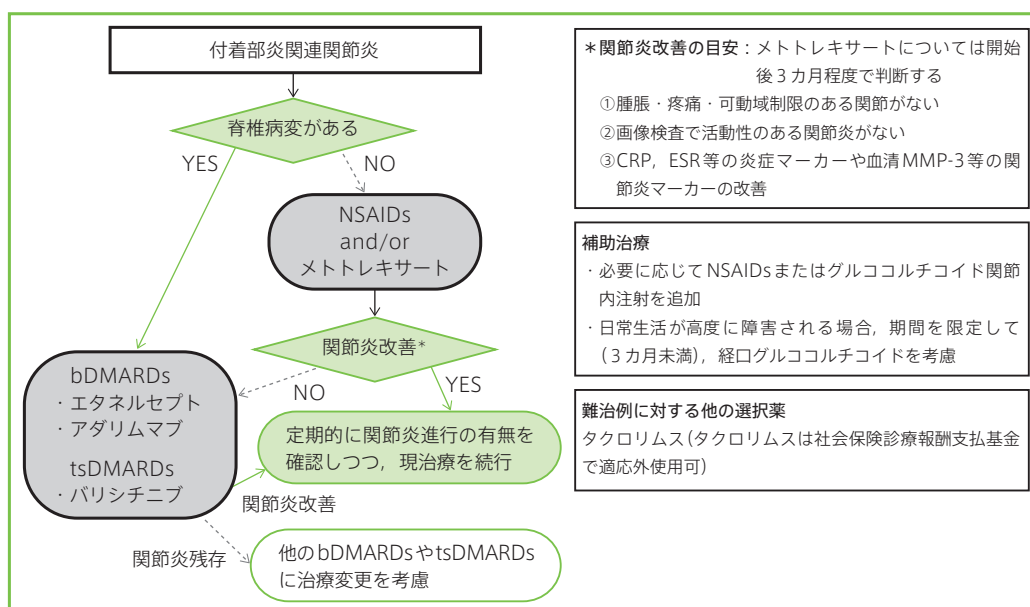


図6 付着部炎関連関節炎の治療アルゴリズム

CRP：C反応性蛋白，ESR：赤血球沈降速度，MMP-3：マトリックスメタロプロテイナーゼ-3，NSAIDs：非ステロイド抗炎症薬，bDMARDs：生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬

(筆者作成)

(erythrocyte sedimentation rate：ESR)等の炎症マーカーや血清マトリックスメタロプロテイナーゼ3(matrix metalloproteinase-3：MMP-3)等の関節炎マーカーの改善がみられな

いものを不応例とする。効果が得られない場合は次の治療に移る(後述)。またリスク因子[RF陽性、抗環状シトルリン化ペプチド(cyclic citrullinated peptide: CCP)抗体陽性、関節破壊のうち1つ以上を認める例]を有する例では、早期にMTXやbDMARDsの導入を検討する。関節炎マーカーとしての血清MMP-3は、JIAの疾患活動性と相関するとの報告⁹⁾があるが、GC全身投与でも上昇することがあり、また関節炎患者において必ずしも上昇しないこともある。NSAIDsによって関節炎が寛解する例では維持投与を検討する。

2) NSAIDs投与時の注意点

全身型JIA(第5章Ⅱ)を参照。

2 MTX

わが国で、MTXは2008年に関節症状を伴うJIAに対する適応が承認され使用されている。海外では小児の関節炎に対して長く使用されており、国際的に標準的な治療薬として使用されている¹⁰⁾。

1) MTXの作用機序

MTXは葉酸代謝拮抗薬であり、葉酸経路の複数の酵素を阻害する。慢性関節炎における作用機序には複数のメカニズムが存在している¹¹⁾。MTXは、アデノシン放出とアデノシン受容体の活性化の両者を促進し、炎症・免疫反応を担うT細胞の抑制や、NF- κ BおよびJAK-STAT(janus kinase-signal transducer and activator of transcription)経路を介したシグナル伝達を阻害する。また一酸化窒素合成酵素を阻害し、T細胞のアポトーシスに対する感受性を高め免疫反応を減退させる。プリンおよびピリミジン合成阻害による免疫細胞の増殖抑制も考えられている。すなわち、MTXは細胞特異的なシグナル伝達経路を調節することにより、T細胞、マクロファージ、内皮細胞、線維芽細胞様の滑膜細胞等、関節炎の発症に関わる主要な細胞の炎症を阻害する。

経口内服後のMTXの吸収および薬物動態には、個人内および個人間に大きな変動がある¹²⁾。経口MTXの薬物動態は年齢に依存し、年少児では代謝が速い¹³⁾。この違いは、同様の治療効果を得るために、小児が成人よりも比較的高用量のMTXを要するという結果からも説明ができる¹⁴⁾。MTXの単回投与後、血清中濃度のピークは約1.5時間(0.25～6時間)で到達し、排泄半減期は腎機能が正常なもので約7時間である¹⁵⁾。血清薬物濃度は、血清から速やかに消失し臨床効果と相関しないため、モニタリングには有用ではない¹³⁾。一方で、MTXは細胞内でポリグルタミル化されmethotrexate-polyglutamate(MTX-PG)として薬理効果を発揮するが、赤血球中のMTX-PG濃度とRA、JIAの疾患活動性が関連することが報告されている¹⁶⁾。また、わが国のRA患者を対象とした研究において、欧米に比して少量のMTX投与で有効なMTX-PG濃度が報告されており、低体重ではMTX-PG濃度がより高値となることが示されている¹⁷⁾。さらに、わが国のJIA患者における調査では、乳児期から思春期にかけて体重・投与量当たりのMTX-PG濃度が年齢とともに上昇することが報告されていることから、年齢に応じた投与量の調整も考慮する必要がある¹⁸⁾。

2) MTX投与前のスクリーニング

MTX投与開始前に、一般血液検査、尿検査、胸部単純X線検査に加えて、肝炎ウイルスと結核をスクリーニングする。肝炎ウイルスに関しては、B型肝炎[HBs (hepatitis B surface) 抗原、HBs抗体、HBc (hepatitis B core) 抗体]とC型肝炎(HCV抗体)の評価を行う(第7章Ⅱを参照)。結核に関しては、インターフェロン- γ 遊離試験(QFT-PlusもしくはT-SPOT)、またはツベルクリン反応で検査する¹⁹⁾(第7章Ⅰを参照)。

3) MTX使用方法の実際

関節型JIAにおいては、NSAIDsで関節炎の改善が不十分な場合にMTXを追加する。しかし、上述したように、リスク因子のある症例では早期からMTXやbDMARDsの導入を検討する。

JIAにおけるMTXの標準的な投与量は、4～10mg/m²/週で、週1回のみ投与する(巻末表6)。わが国では成人の使用量の上限は16mg/週とされており、小児においてもこの上限を超えないことに注意する¹⁹⁾。目標量を設定し、少量から開始して漸増する方法や、消化器症状等の副作用が強い場合は分割投与が行われることもある¹⁹⁾。特定の曜日を決めると服薬を忘れにくく、また下記に挙げた消化管障害を考慮して、登校、登園日を避けて週末に内服することが多い。空腹時の投与が食後投与よりもbioavailability(生物学的利用能)が高く、効果的である²⁰⁾。そのため可能であれば空腹時がよいが、内服困難であれば食後投与を、また内服後すぐに消化管障害がみられた場合は就寝前の内服を試みてもよい。一般的にMTXは即効性があるわけではなく、十分な効果発現には1～3カ月を要する。

MTXの経口投与は、bioavailabilityの低下による効果不十分、消化管障害、服薬アドヒアランスの問題があり、海外では皮下注射製剤が用いられることが多い。わが国でも2022年11月にRAに対して皮下注射製剤が保険収載されたが、小児では保険適用外となっており、今後適応の拡大が望まれる。

4) MTX使用時の注意点

葉酸の内服

RA患者において、低用量の葉酸(週7mg以下)内服で、消化管障害、肝障害、およびその他の理由によるMTX治療の中止が大幅に減少し、一方で有効性に対する影響はみられなかった²¹⁾。葉酸の併用は、MTXの開始用量にかかわらず全例で強く勧められている¹⁹⁾。JIA患者では、葉酸はMTXの効果に影響をおよぼさないとする報告や²²⁾、高用量では関節炎の再燃と関連するという報告もある²³⁾。一方で、細胞内への葉酸の取り込みが促進されるとMTXの吸収が促進され、葉酸を併用することでMTXの有効性が向上する可能性も示唆されている²⁴⁾。実際にはMTX内服の24～48時間後に、MTX投与量の3分の1程度または5mgの葉酸製剤(フォリアミン[®])を週1回内服させる²⁵⁾。

内服方法と取り扱い

MTXの剤型は錠剤とカプセルしかないため、年少児では錠剤を分割・粉砕したり、カプセルを外して(脱カプセル)内服させる必要がある。その際、MTXへの不必要な曝露を避けるため、粉砕や脱カプセルは原則、薬局で処理してもらうようにする。また、内服した

MTXはおよそ8時間以内に体外に排泄されるため、内服後半日程度は尿、便の取り扱いに注意し、介助者への曝露を最小限にすることも重要である。PRAJの公式ウェブサイトに掲載されている『メトトレキサート (MTX) 曝露対策資料[メトトレキサート (MTX) を安全に服用するために]』(URL: <http://www.praj.jp/activities/MTXExpoMeasures.html>) が参考になる²⁶⁾。錠剤とカプセル剤を温湯で簡易に懸濁する方法も紹介されている。

予防接種

MTX投与中は、不活化ワクチンの接種は勧められるが、生ワクチンの接種は原則禁忌である(詳細は第6章Ⅳを参照)。

手術期の対応

手術期は原則として、MTXの服用を継続することが推奨されている。しかしながら、出血量が多い手術では、一時的に急激な体液量の変動から通常よりMTXの血中濃度が高くなる可能性があるため、手術前後(手術当週)は休薬を検討する²⁷⁾。

副作用とその対応

MTXの主な副作用として、消化管障害(嘔気、嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢、口内炎)、肝障害、骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患(MTX肺炎)、リンパ増殖性疾患(lymphoproliferative disorders: LPD)がある。

①消化管障害

MTXの副作用で最も多いのは消化管障害である。頻繁に報告される腹部不快感や嘔気は、MTXを内服したJIA患者の約12～20%に生じる²⁸⁾。口内炎は約3%の小児で報告されている²⁹⁾。これらの症状は、通常MTX内服後、24～36時間以内に起こり、葉酸内服、投与量の減量、または皮下投与(わが国では未承認)への変更によって軽減することがある。胃粘膜障害による消化器症状に加えて、MTXの内服に伴う消化器症状の予期や条件反射としての悪心が起こる場合があり、MTX不耐症と呼ばれている³⁰⁾。この症状はMTXを内服したJIA患者の約50%で生じるとする報告もあり³¹⁾、服薬アドヒアランスやQOL低下の原因となり、服薬の中止につながることもある³²⁾。MTX不耐症に対しては、制吐薬[例: ドンペリドン(ナウゼリン[®])等]で嘔気を抑制できる場合がある。状況によっては、内服前日から制吐薬を開始してもよいが³³⁾、効果は限定的であるとする報告もある³⁴⁾。

②肝障害(ウイルス性肝炎を含む)

MTX投与に伴うトランスアミナーゼの上昇が一般的である。MTXを一時中止もしくは減量するか、あるいは葉酸製剤を増量することで対応する。HBV既往感染患者(HBs抗原陰性、HBc抗体またはHBs抗体陽性)ではMTX投与中の再活性化が報告されているため慎重にHBV-DNAをモニタリングする³⁵⁾(詳細は第7章Ⅱを参照)。そのためHBVやHCVキャリアでは抗ウイルス薬治療に関して専門家等への相談を考慮する。長期使用における肝線維症または肝硬変のリスクは成人と比べて非常に低い。

③骨髄抑制

過量投与や連日内服といった誤服用に注意する。また腎機能障害患者ではリスクとな

る。高度腎機能障害患者〔糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) が30ml/分/1.73m²未満〕や透析患者に対しては投与しない。中等度腎機能障害患者 (GFRが60ml/分/1.73m²未満) には慎重に投与する。骨髄抑制が起こると大球性貧血, 白血球減少, 血小板減少, 汎血球減少を引き起こす。軽度であれば, 休薬後2週間以内に自然回復することが多い。JIAにおける通常の用法用量において重度の骨髄抑制をきたすことはほぼないが, 重度 (大球性貧血が8 g/dl未満, 白血球が1,500/mm³未満, 血小板が50,000/mm³未満) であればMTXを直ちに中止する必要がある。なお, 成人ではロイコボリンレスキューが行われることもあり, 詳細はJCRが発行している『関節リウマチにおけるメトトレキサート (MTX) 使用と診療の手引き 2023年版』¹⁹⁾を参照いただきたい (簡易版のURL : https://www.ryumachi-jp.com/publish/others/newmtx-text_2023/)。また支持療法として重症の貧血には赤血球輸血, 無顆粒球症には顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) 製剤や二次的な感染に留意した抗菌薬・抗真菌薬, 血小板減少に伴う出血傾向には血小板輸血を必要とする場合がある³⁶⁾。

④感染症 (ウイルス性肝炎を除く)

MTX治療に伴う感染症で報告されたものは, 一般的な細菌感染症 (呼吸器感染症や皮膚感染症) または帯状疱疹である。しかしMTX単剤投与を受けているJIA患者の感染率は, MTXや腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) 阻害薬を使用していないJIA患者と同等であった³⁷⁻³⁸⁾。ただし手洗いやうがといった一般的な感染予防策の指導は必要である。またMTX投与を控えるか否かを定めた標準的なガイドラインはないが, あらかじめ感染症罹患時の休薬と受診について患者/保護者と相談しておく。日和見感染症は高用量GCの併用がない限りまれであり, MTX投与の有無で感染率は変わらないとされているが³⁹⁾, RA患者ではニューモシスチス肺炎, 結核, クリプトコッカス等の真菌感染症, JCウイルスによる進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) の報告がある。ニューモシスチス肺炎の予防のためのスルファメトキサゾール/トリメトプリム製剤 (ST合剤) については第5章Ⅱを参照されたい。感染症の予防と重症化阻止のため, 生ワクチン以外のワクチン接種を積極的に検討する。

⑤間質性肺疾患 (MTX肺炎)

成人ではMTX開始後2~3年以内にMTX肺炎を発症することがある。原因が明らかではない乾性咳嗽, 息切れ, 呼吸困難感が現れたときはMTX肺炎を疑い, MTXを休薬した上で速やかに受診をするよう説明しておく。そして速やかに他の疾患を除外し, GCを中心とした必要な治療を開始する¹⁹⁾。JIAにおいても注意が必要であるが, ほとんどが症例報告であり, まれである。

⑥リンパ増殖性疾患 (LPD)

自己免疫性疾患に対して免疫抑制薬による治療を受けている患者に発生するリンパ系組織増殖やリンパ腫は「他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患 (other iatrogenic immunodeficiency-associated LPD : OIIA-LPD)」に分類されている。MTX治療中のRA患者では, OIIA-LPDの発症に注意する必要があるが, JIAではほとんどが症例報告であり, まれである。OIIA-LPDではリンパ節外が原発である場合があることに留意する。OIIA-LPDが疑われた場合には, MTXと併用しているbDMARDsや免疫抑制薬を中止し, 他疾

患の鑑別も視野に全身的な精査を行う。そして必要に応じて生検を検討する。OIIA-LPDであればMTXを中止すると消退することが多いが、消退しない場合は化学療法の投与が必要になることもあるので注意深く経過を追う必要がある。OIIA-LPDを疑った際の診断や検査、経過や治療については『関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患の診断と管理の手引き』（羊土社、2022年）に詳述されているため参照していただきたい。

安全性モニタリング

MTX開始後、安全性モニタリングとして定期的に検査を行う。血液・尿検査は、MTX開始後3カ月間は2～4週間ごと、検査値異常がなく安定用量を服用している場合は4～12週間ごとに行う¹⁹⁾。

妊娠・授乳希望時の対応

妊婦に対するMTX投与は自然流産や先天異常と関連している⁴⁰⁻⁴¹⁾。妊娠可能な年齢の女性には、MTX内服中は効果的な避妊を実践するよう助言する。またわが国のMTXの添付文書では、妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中および投与終了後少なくとも1月経周期（月経が始まった日を1日として、次の月経が始まるまでを1周期とする）は妊娠を避けるよう記載されており、注意を要する。男性に投与する場合、わが国の添付文書には、投与中および投与終了後少なくとも3カ月間は配偶者が妊娠を避けるよう記載されている。しかしJIAに対する低用量MTX治療による無精子症の報告はなく、MTX治療中の成人男性を対象とした研究では、先天異常や自然流産のリスクは示されなかった⁴²⁾。

授乳に関しては、MTXは母乳中に低濃度で移行するため、MTXを服用している女性には授乳しないようにアドバイスする⁴³⁾。

詳細については『関節リウマチにおけるメトトレキサート（MTX）使用と診療の手引き 2023年版』¹⁹⁾を参照することを勧める。

3 GC

全身型以外の関節炎ではMTXが治療の中心となるが、MTXは遅効性薬剤であり、早期消炎を目的に経口GCの併用が行われることがある。

RAの高齢者に対する低用量GCは、RCTで長期の有効性が示されている⁴⁴⁾。またRAのガイドラインでは、DMARDs併用下で短期間のGC投与が条件付きで推奨されている²⁷⁾。長期的には重症感染症や重篤な有害事象、死亡リスクを避けるため、可能な限り短期間（数カ月以内）での漸減中止が勧められている。しかし至適投与量に関する確立されたエビデンスは存在せず、投与量については記載されていない。

小児は成長期にあるため、JIAの治療においてGCの副作用として成長障害等が問題になることがある。ACRガイドラインでは、全身型ではない多関節炎に対するGCは、高度または中等度の疾患活動性を有する患者において、条件付き推奨となっている⁴⁾。エビデンスの質が極めて低いこと、GCの副作用を考慮し、他のDMARDsの効果が発現するまでの間と投与時期が限定されている。少関節炎に対するGCは、初期治療として使用を控えることが推奨されている⁵⁾。しかし、重度のJIA患者で、GC関節内注射（intra-articular glucocorti-

coid injections : IAGCs) が行えない場合やDMARDsの効果が発現する前に、症状を速やかに緩和する目的で投与される場合があり、最小の有効量、最短の期間に限定するべきとされている。

1) GC全身投与

GCの全身投与に関して定まった治療スケジュールやエビデンスが得られている研究の報告はない。『若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015』では、関節型JIAにGCを使用する場合はPSL 0.1～0.2mg/kg/日(最大量15mg/日)と記載されている(巻末表3)。一方、CARRAのレジメンでは、①初期量PSL 0.2mg/kg/日(最大量20mg/日)を2週間で漸減中止する、②初期量PSL 0.5mg/kg/日(最大量30mg/日)を1カ月で漸減中止する、③初期量PSL 1 mg/kg/日(最大量60mg/日)を1カ月で漸減中止する、④初期量PSL 1 mg/kg/日(最大量60mg/日)を3カ月で漸減中止する、という4つの方法が示されており、具体的な減量方法が記載されている⁴⁵⁾。他のDMARDsの効果が発現する3カ月以内に中止するのが望ましい。「全例に使用するのではなく、痛み/炎症のため著しく日常生活が障害されている例に限る」「QOLが回復すれば速やかに減量中止を図り、漫然とした使用を控える」「関節炎について、身体所見と画像を含めた検査をこまめに再評価する」「単独で使用しない」等、効果と副作用のバランスに留意する。関節炎の治療で用いるPSLは少量かつ短期間であるため、大量かつ長期投与で出現し得る易感染性、副腎機能低下、骨粗鬆症、緑内障・白内障、耐糖能異常、成長障害等の副作用は通常生じないが、併用する場合には慎重な経過観察と管理を心がけたい。

2) GC関節内注射(IAGCs)

IAGCsは海外では特に少関節炎に有効かつ安全であるとの報告が多い⁴⁶⁻⁴⁸⁾。関節炎による脚長差の予防効果を示した報告もあり⁴⁹⁾、2021年のACRガイドラインでも初期治療の1つとして強く推奨されている⁵⁾。利点として、即効性があり患者のQOLを速やかに改善できる、1回の治療で長期に寛解を維持できる可能性がある、NSAIDsやDMARDsといった全身薬物療法を使用せずに治療できる、局所療法のため全身性の副作用がほとんどない、多関節炎の補助療法としても使用できる等が挙げられる。欠点としては、短期的には手技に伴う合併症として出血(基本的に少量)、注射部位の疼痛、化膿性関節炎、一過性の関節炎の悪化(結晶性滑膜炎: crystal synovitis)があるが、それ以外にも年少児には鎮静が必要なこと、鎮静に伴う一般的な合併症、精神的苦痛等がある。長期的には皮膚病変(軟部組織萎縮や色素脱失)、関節内の結晶形成、軟骨障害が引き起こされる可能性がある。近年は、より確実に関節内に薬液を注入するため超音波ガイド下に行われることも多い。しかし、わが国ではIAGCsが治療オプションの1つとして考慮されることは少ないのが現状である。その理由として、手技に習熟した小児リウマチ診療医が少ないことが挙げられる。なお、関節内注射が困難な場合に、代替薬としてJIAに対し保険適用を有していないが、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[®])の静注が用いられている施設もある。

IAGCsに用いる薬剤として、RCTの結果からトリアムシノロンヘキサアセトニド(TH)がトリアムシノロンアセトニド(TA: ケナコルト-A[®]皮内用関節腔内用水懸注)よりも半減

期が長く、より持続的な治療効果が得られることが示されている⁵⁰⁾。しかしわが国ではTHは開発されておらず、未承認のため使用できない。その他、メチルプレドニゾロン酢酸エステル懸濁注射液(デポ・メドロール[®]水懸注)、注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(水溶性プレドニン[®])、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(リンデロン[®]注)がJIAに対する関節内注射として承認されている。IAGCsで関節炎が少なくとも4カ月間の改善がみられた場合、必要に応じて繰り返すことができる²⁾。関節液を十分に抜いた上でステロイドを注射することも重要であり、RAでは再発率が有意に低くなる⁵¹⁾。

4 MTX以外のcsDMARDs

RAではさまざまな種類のcsDMARDsが使用され、諸外国ではJIAに対してレフルノミド(leflunomide: LEF)が使用されているが⁴⁾、わが国ではMTX以外はすべてJIAの適応がない。TACは社会保険診療報酬支払基金でJIAに対する適応外使用算定が認められ、JIAの全病型における難治例や既存治療で効果不十分な場合に使用可能となっている⁵²⁾。その場合0.05~0.15mg/kgを1日1回夕食後に経口投与し、RAに対する上限量3mgを超えないものとする。難治例や既存治療で効果不十分な場合に限り認められていること、薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される薬剤やグレープフルーツといった食物との同時摂取で血中濃度が上昇すること、免疫抑制による感染症、高血圧、腎障害、耐糖能異常等が起こり得ることに注意が必要である。

5 bDMARDs

この章では、「多関節に活動性を有するJIA」の適応を有する4種類のbDMARDsであるETN、ADA、TCZ、ABTについて記載する。本ガイドラインとともに『若年性特発性関節炎(JIA)における生物学的製剤使用の手引き(2020年版)』(羊土社、2020年)もあわせて参照されたい。

1) bDMARDs総論

bDMARDsは、過去の治療において少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る多関節に活動性を有するJIA症例に投与する。すなわちMTX等の既存治療を3カ月程度継続後も効果不十分な症例、またはMTX等の治療薬に対する忍容性が不十分な症例に対して用いる。bDMARDsを使用する場合は、通常MTXと併用することが多い。一般的にbDMARDs投与中のMTX併用は治療効果を高めるとともに、抗薬物抗体の産生を抑制する目的がある。

全身型以外の関節炎に使用できる薬剤としては、①TNF- α 阻害薬のETNとADA、②IL-6阻害薬のTCZ、③T細胞選択的共刺激調節薬のABTのみである。IL-17阻害薬であるセクキヌマブ(コセンティクス[®]; secukinumab)は、JIAに対する適応はないが、6歳以上のPsAに対して適応を有している。これらのうち、どの薬剤を使用するかについて明確な基準はなく、患者の年齢、体重、生活様式、製剤の特徴(皮下注射製剤か静脈内注射製剤か等)、副作用を考慮して選択する。自己注射可能な皮下注製剤はETNとADAの2剤である。在宅自己注射を行う際は、患者と家族に自己注射の手技や自宅での管理の指導が必要で、各製

剤の製造販売企業が作成している患者向けのガイドブックも参考になる。ただし、これら4種類のbDMARDsのうち、一部の規格は小児では承認されておらず注意が必要である。具体的にはETN 50mg製剤、ADA 80mg製剤、TCZ皮下注製剤、ABT皮下注製剤は小児の適応がない。bDMARDsの薬剤一覧を巻末表4に示す。

禁忌としては、①重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状を悪化させる恐れがある]、②活動性結核の患者[症状を悪化させる恐れがある]、③使用するbDMARDsの成分に対し過敏症の既往歴のある患者、それに加えてTNF- α 阻害薬(ETN、ADA)には④脱髄疾患(多発性硬化症等)およびその既往歴のある患者[症状の再燃および悪化の恐れがある]、⑤うっ血性心不全の患者[症状を悪化させる恐れがある]も追加される。

慎重投与としては、感染症の患者または感染症が疑われる患者、結核の既往歴を有する患者または結核感染が疑われる患者、易感染性の状態にある患者、脱髄疾患が疑われる兆候を有する患者および家族歴のある患者(ETN、ADA)、重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血等)の患者またはその既往歴のある患者(ETN、ADA、TCZ)、間質性肺炎の既往歴のある患者、腸管憩室のある患者(TCZ)がある。

2) bDMARDs投与前のスクリーニング

bDMARDs開始前に、一般血液検査、尿検査、胸部X線検査に加えて、肝炎ウイルスと結核をスクリーニングする(第7章を参照)。

3) bDMARDsの各論

エタネルセプト(ETN)

①作用機序

ETNは完全ヒト型可溶性TNF- α /LT- α レセプター製剤である。ETNはおとりレセプターとしてTNF- α と結合することで、TNFレセプターとの結合を抑制し効果を発現する。TNF- α はJIA患者の滑液、滑膜組織および血液中で上昇していることが報告されており、TNF- α が関節炎に重要な役割を担っていると考えられている。

②用法・用量

ETNを日本薬局方注射用水1mlで溶解し、ETNとして0.2~0.4mg/kgを1日1回、週に2回皮下注射する。小児の1回投与量は成人の標準用量(1回25mg)を上限とする。本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3~4日間隔とする。4歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。2024年7月現在において、エンブレル[®]皮下注用10mg、同皮下注用25mgが多関節に活動性を有するJIAに対して承認されている。

③副作用と注意事項

bDMARDs総論の禁忌と慎重投与も参照のこと。その他の重大な副作用として抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群があり、抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状が現れることがある。このような場合には投与を中止する。重篤なアレルギー反応として血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応が現れることがある。このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行う。注射部位反応(紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等)あるいは

注射部位出血等が認められることがあるため、投与ごとに注射部位を変える。

④併用注意

サラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine : SASP) との併用で、白血球が有意に減少したという報告がある。

アダリムマブ (ADA)

①作用機序

ADAはヒト型抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体製剤である。ADAはTNF- α に対して高い親和性と選択性を有し、TNF- α の生物学的作用を中和する。

②用法・用量

ADAとして、体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射する。4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。2024年7月時点において、ヒュミラ[®]皮下注20mgシリンジ0.2ml、同皮下注40mgシリンジ0.4ml、同皮下注40mgペン0.4mlが多関節に活動性を有するJIAに対して承認されている。

③副作用と注意事項

bDMARDs総論の禁忌と慎重投与も参照のこと。その他の重大な副作用としてループス様症候群があり、ADA投与後に抗核抗体 (antinuclear antibody : ANA) 陽性のループス様症候群を発現した場合は投与を中止する。重篤なアレルギー反応としてアナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応が現れることがあるため、アレルギー反応が発現した場合は速やかに投与を中止し適切な処置を行う。注射部位反応が認められることがあるため、投与ごとに注射部位を変える。

④併用注意

機序は不明だが、MTXとの併用で、ADAのクリアランスが低下する恐れがあるため、併用時には感染症等により留意する。

トシリズマブ (TCZ)

①作用機序

TCZはヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体製剤である。IL-6レセプターに結合し、IL-6を介するシグナル伝達を阻害することで過剰な炎症反応を抑制する効果を持つ。

②用法・用量

TCZとして、1回8 mg/kgを4週間隔で点滴静注する。低出生体重児、新生児または乳児を対象とした臨床試験は実施していない。2023年7月時点では、アクテムラ[®]点滴静注用80mg、同200mg、同400mgが多関節に活動性を有するJIAに対して承認されている。

③副作用と注意事項

bDMARDs総論の禁忌と慎重投与を参照のこと。重大な副作用としてアナフィラキシーショックやアナフィラキシーがある。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等が現れることがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、GC、抗ヒスタミン薬を投与する等適切な処置を行う。血球減少

や脂質検査値異常が現れることがあるので、定期的な検査を実施する。

④併用注意

肝機能障害を起こす可能性のある薬剤 (DMARDs等) との併用で、肝機能障害が現れることがある。

アバタセプト (ABT)

①作用機序

ABTはT細胞選択的共刺激調節薬である。JIA患者の関節滑膜液中や関節滑膜に分化抗原群 (cluster of differentiation : CD) 4陽性T細胞が認められており、JIAにおいてT細胞が病態に関与していることが示唆されている。ヒトT細胞の活性化は、抗原提示細胞 (antigen presenting cell : APC) 上の主要組織適合性複合体 (major histocompatibility complex : MHC) とT細胞上のT細胞レセプターの結合により生じる主シグナルに加え、APC上のCD80/86とT細胞上のCD28の結合により生じる副シグナルの両方が起こることが必要とされている。一方で、CD80/86と活性化T細胞上の細胞傷害性Tリンパ球抗原4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 : CTLA-4) の結合によりT細胞の活性化が抑制されることが知られている。ABTはAPC上のCD80/86に結合し、副シグナルを阻害することでT細胞の活性化を抑制する。

②用法・用量

ABTとして1回10mg/kgを点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行う。ただし、体重75kg以上100kg以下の場合は1回750mg、体重100kgを超える場合は1回1gを投与する。低出生体重児、新生児、乳児および5歳未満の幼児を対象とした国内臨床試験は行われていない。2024年7月時点において、オレンシア[®]点滴静注用250mgがJIAに対し承認されている。

③副作用と注意事項

bDMARDs総論の禁忌と慎重投与を参照のこと。重大な副作用としてアナフィラキシーショック、アナフィラキシー、低血圧、蕁麻疹、呼吸困難等の重篤な過敏症が現れることがある。

4) 安全性モニタリング

定期的な一般血液検査、尿検査、胸部X線検査を行う。

5) 予防接種

bDMARDs投与中は、不活化ワクチンの接種は積極的に推奨されているが、生ワクチンの接種は原則禁忌である⁵³⁾。またmRNAワクチンの接種は可能である (第6章Ⅳを参照)。

6) 妊娠・授乳希望時の対応⁵⁴⁾

疫学データによると、JIAは一部の病型を除いて、男児より女児に罹患者が多い。思春期以降も治療を継続する場合、小児リウマチ診療医が妊娠・出産が可能な年齢の女性を診療することがある。そのため、妊娠と授乳に影響をおよぼす薬剤について知っておく必要がある。

治療中でも妊娠と出産は基本的に可能であるが、疾患活動性が高いと妊孕率が低下し、妊娠合併症のリスクになることが示されている。すなわち、挙児希望がある場合、妊娠に影響の少ない薬剤を使用して寛解を維持すること、挙児希望のない場合は避妊と計画的妊娠の情報を伝える必要がある。

巻末表4のように、各bDMARDsの添付文書上は、妊娠時の使用は禁忌ではなく、有益性投与となっている。つまり治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与が可能であるが、薬剤ごとに胎盤移行性が異なるため、その特徴を知っておく必要がある。

ETNは胎盤移行性が低いとされており、妊娠中の治療に必要な場合、選択肢となり得る。JIAの適応はないが、セルトリズマブ ペゴル (シムジア[®]; certolizumab pegol: CZP) も胎盤移行性が低く、こちらも成人女性に対して選択肢となり得る。一方で、同じTNF- α 阻害薬でもADAは母体よりも胎児の血中薬物濃度が高くなることが示されている。妊娠後期まで使用していた例では出生6カ月時まで血中に検出されたという報告がある。

TCZとABTについては、症例集積研究で胎児への影響は示されていない。

妊娠後期までbDMARDsを投与されていた妊婦では、児の感染症に対する影響が懸念される。新生児・乳児の体調不良時には母親のbDMARDsの使用歴について、児の主治医にきちんと伝えるよう指導する。また生後6カ月までは生ワクチンの接種は避けるように勧められている。ロタウイルスワクチンの接種は見送り、BCGは少なくとも6カ月を過ぎてから接種する(詳細は第6章を参照)。

授乳に関しても、有益性投与となっており、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与できる。

7) バイオシミラー(BS)

BSは、すでに承認されたbDMARDsと同等・同質の品質、安全性、有効性を有する後発医薬品である。先発品よりも安価であるため、患者とその家族の経済的負担の軽減や、医療費の抑制にもつながる。しかし小児では医療費助成が充実していることが多く、BSを使用する機会が成人よりも圧倒的に少ない。

多関節に活動性を有するJIAに適応のあるBSの一覧を**巻末表5**に示す。ETNのBSは3種類、ADAのBSは4種類が発売されている。ETNのBSにはバイアル、シリンジ、ペン製剤があるが、ペン製剤は多関節に活動性を有するJIAに適応がない。またADAのBSにはシリンジ製剤とペン製剤があるが、同成分量当たりの液量が先発品の2倍になるものもある。そのためBSの中でも、製剤選択と患者/保護者への説明には十分な注意が必要である。

6 分子標的型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬(tsDMARDs)

分子標的型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬(targeted synthetic DMARDs: tsDMARDs)は標的分子の明確な合成抗リウマチ薬のことで、現時点ではJAK阻害薬を指す。炎症性サイトカインは細胞表面に発現したサイトカイン受容体に結合し、受容体の細胞内分子から細胞内シグナル伝達経路を通じて核内の転写因子の活性化をもたらす。細胞内シグナル伝達は複数の経路があるが、そのうちの1つがJAKリン酸化を介するJAK経路である。RAの病態に関連するサイトカインはJAK経路を介するものが多い。JAKファミリーにはJAK1,

JAK2, JAK3, TYK2の4種類のキナーゼがあり、複数のサイトカインのシグナル伝達を媒介している。そのためJAK阻害薬は単一の分子を阻害するbDMARDsとは異なり、複数のサイトカインを同時に抑制する。それぞれ薬剤の阻害選択性があるが、臨床的な違いは明確ではない⁵⁵⁾。bDMARDs同様に、JAK阻害薬は過去の治療において少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る多関節に活動性を有するJIA症例に投与する。ただしbDMARDsとの併用は行わない。JAK阻害薬は低分子化合物であるためbDMARDsと異なり、経口投与が可能であり、冷蔵保管が不要、半減期が短く有害事象が出現した際に速やかに内服を中止可能といった特徴を持つ⁵⁶⁾。しかしながら、薬剤の歴史は浅く、感染症、带状疱疹、血栓症、悪性腫瘍等の安全性について留意する。

RAに適応を有するtsDMARDsのJAK阻害薬は、トファシチニブ(ゼルヤンツ[®]; tofacitinib: TOF)、バリシチニブ(オルミエント[®]; baricitinib: BARI)、ペフィシチニブ(スマイラフ[®])、ウパダシチニブ(リンヴォック[®])、フィルゴチニブ(ジセレカ[®])の5種類がある。tsDMARDsの一覧を**巻末表7**に示す。このうち、BARIは2024年3月に既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有するJIAに対して適応を取得した。

上記5種類のJAK阻害薬のうち、TOFとTNF阻害薬を比較した海外市販後安全性臨床試験(ORAL Surveillance試験)が行われ、心血管リスクの高いRA患者において主要心血管系事象(major adverse cardiovascular events: MACE)と悪性腫瘍の発生が検討された。その結果、MACEおよび悪性腫瘍のリスクはTOFのほうが高く、安全性の懸念が示された⁵⁷⁾。またサブ解析において、悪性腫瘍発生とベースラインリスク因子および心血管リスク因子との関連について解析したところ、アテローム性動脈硬化性心血管疾患の既往歴および心血管リスク因子増加患者で発生率が最も高かった⁵⁸⁾。これは、心血管疾患リスクと悪性腫瘍リスク因子が互いに影響しているためと考えられる。さらにリアルワールド研究である米国縦断コホート研究(STAR-RA試験)が行われ、実臨床においてはTOFによる心血管疾患リスクの上昇を示すエビデンスは認められなかった。ただし、統計学的に有意ではないものの、心血管疾患リスク因子を有するRA患者において、TOFは心血管疾患リスクの増加と関連していた⁵⁹⁾。そのため、TOFの添付文書では、「本剤を投与する場合は、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症の徴候および症状の発現について十分に観察すること。心血管系事象のリスク因子(喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等)を有するRA患者を対象とした海外臨床試験において、心筋梗塞等の心血管系事象の発現頻度はTNF阻害薬群に比較し、本剤群で高い傾向が認められている」と記載されるとともに、「悪性リンパ腫、固形がん等の悪性腫瘍の発現が報告されている。また、海外臨床試験において悪性腫瘍の発現頻度がTNF阻害薬に比較し本剤で高い傾向が認められたとの報告もあることから、悪性腫瘍の発現には注意すること」としている。

この結果を受け、EULARの『RA recommendation 2022 update』ではcsDMARDs不応例に対し、bDMARDsよりレベルを下げて「JAK阻害薬はリスクを判断した上で考慮」に変更となった⁶⁰⁾。わが国の『関節リウマチ診療ガイドライン2024』でも、「MTXで効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有するRA患者に、長期的治療においてMTXとJAK阻害薬の併用より、MTXとTNF阻害薬の併用を推奨する(条件付き)。特に高齢、現在または過去に

喫煙、悪性腫瘍リスク因子、心血管疾患リスク因子、血栓塞栓症リスク因子を有する患者では、JAK阻害薬使用中の有害事象に注意が必要である」と記載されている。また「JAK阻害薬の安全性は世界的に議論の途上にあり、注意喚起がなされている。また、わが国の全例市販後調査の正式な最終結果が出揃っていない。JAK阻害薬使用時には、感染症、悪性腫瘍、心血管イベント、静脈血栓症等に注意する」と記載されている⁶¹⁾。なお、わが国ではRA患者に対するTOFおよびBARIの全例市販後調査の結果が適正使用情報として公表されている。

以上より、JAK阻害薬の使用には、患者のリスク因子も考慮しながら安全性に十分留意する必要があるものの、現時点ではJIA患者においてTOF投与により明らかにMACE、悪性腫瘍の発生が増えたという報告はない⁶²⁾。また、上記悪性腫瘍のリスク因子を有する小児はまれであり、本ガイドラインのアルゴリズムにおいてはbDMARDsと同列とした。なお、MACEや悪性腫瘍といった長期の観察期間が必要な安全性データについては、今後も臨床試験の長期延長試験や製造販売後調査の結果等を確認していく必要がある。

今後、JIA患者に対するBARI以外のJAK阻害薬についても適応の拡大が望まれる。

バリシチニブ(BARI)

①作用機序

BARIはJAK1およびJAK2活性を阻害し、シグナル伝達兼転写活性化因子(STAT)のリン酸化および活性化を抑制することによりシグナル伝達を阻害する。

②用法・用量

通常、2歳以上の患者には体重に応じBARIとして以下の投与量を1日1回経口投与する。

- 30kg以上：通常、4 mgとし、患者の状態に応じて2 mgに減量すること。
- 30kg未満：通常、2 mgとし、患者の状態に応じて1 mgに減量すること。

③副作用と注意事項

過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること、またJIAのうち全身型JIAに対する有効性および安全性は確立していないため投与しないこととされている。

禁忌としては、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、活動性結核の患者、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者、妊婦または妊娠している可能性のある女性、重篤な感染症(敗血症等)の患者、重度の腎機能障害を有する患者、リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者、ヘモグロビン値が 8 g/dl 未満の患者である。重大な副作用として、帯状疱疹や結核をはじめとする感染症、消化管穿孔、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、肝機能障害や黄疸、間質性肺炎、静脈血栓塞栓症がある。また中等度以上の腎機能障害がある場合($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/分/1.73m}^2$)は用量の調整が必要である。投与量の目安は添付文書を参照のこと。

④併用注意

痛風治療薬プロベネシドとの併用で本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用時は体重に応じて規定された投与量を半量に減量する等、用量に注意する。

7 治療薬の減量・中止の可能性について

関節型JIAにおいて、いつ、どのように、どのような基準でMTXとbDMARDsの減量・中止を検討するか、確立したものはない。また現状では、治療中止後の再燃リスクとなる臨床指標やバイオマーカーはない⁶³⁾。

JIA全体の寛解率について検討したシステマティックレビューでは、診断から10年で47%が無治療寛解に至るとされる⁶⁴⁾。しかし、無治療寛解率は病型によって異なり、持続型少関節炎では50～60%、RF陽性多関節炎で20%程度である^{6, 65)}。

RCTで寛解後6カ月でMTXを中止した場合と12カ月で中止した場合で再燃率に差がないことが示され⁶⁶⁾、寛解後6カ月時点でMTXを中止することを推奨する意見もある²⁵⁾。しかし、寛解と再燃の基準はさまざまな研究で十分に定義または標準化されておらず、MTXの最適な中止時期および中止方法について、確固たる結論を導き出すことはできていない。

MTXとbDMARDsを併用している場合、どちらの薬剤を先に中止するのがよいか、RF陽性と陰性の多関節炎およびERAに対して、MTXとTNF- α 阻害薬の併用例についての観察研究がある⁶⁷⁾。寛解達成から12カ月以内の再燃率を検討したところ、先にTNF- α 阻害薬を中止(MTXは継続)した群では89%が再燃し、先にMTXを中止(TNF- α 阻害薬は継続)した群では12%が再燃した。またCARRAメンバーに対するアンケート調査では先にMTX

表2 JIAのT2T

包括的原則
A. 治療目標および治療戦略は、保護者・患者と小児リウマチ医療チームとの共有決定に基づくべきである。
B. JIAは不均一な疾患群であり、それぞれ異なる治療アプローチが必要である。
C. JIA患者の治療目標は、徴候や症状をコントロールすること、構造的障害を予防すること、併存疾患や薬物毒性を回避すること、機能、成長発達、QOL、社会参加を最適化することである。
D. これらの目標を達成するためには、炎症の抑制が不可欠である。
E. 目標を維持するためのグルココルチコイドの長期におよぶ全身投与は避けるべきである。
F. これらの目標を達成するためには、定期的に疾患活動性を評価し、それに応じた治療を選択し、治療を行うことが重要である。
推奨/勧告事項
1. JIA患者の治療の第一目標は臨床的寛解であり、これは関節外症状を含む炎症性疾患活動性の徴候や症状がないことを意味する。
2. 特に長期に罹患している患者においては、低疾患活動性が代替目標となり得る。
3. 治療目標の設定、治療手段の選択、治療方針の決定は、個々の患者に基づき、保護者や患者の同意を得る必要がある。
4. 疾患活動性は、適切な指標を用いて定期的に評価し、記録すべきである。
5. 評価の頻度は、JIAの病型、疾患活動性のレベル、関節外症状の有無によって異なる。全身症状の強い全身型JIAでは週1回の評価、疾患活動性が高度/中等度の患者では月1回から3カ月に1回の評価、臨床的寛解を維持している患者ではより少ない頻度で評価が必要である。
6. すべての患者において、疾患活動性は3カ月以内に少なくとも50%改善し、6カ月以内に目標に達するべきである。全身症状の強い全身性JIA患者では、1週間以内に解熱すべきである。
7. 治療は目標に達するまで調整すべきである。
8. 治療目標が達成されたら、それを維持すべきである。目標値を確実に維持するために、継続的なモニタリングが必要である。

(文献1より引用)

を中止する例が63%だったのに対して、先にbDMARDsを中止する例が10%だった⁶⁸⁾。

以上の知見から、寛解を維持した症例では、患者や家族に再燃のリスクを含めて十分説明し相談した上で、薬剤の減量と中止を試すことも可能と思われる。

IV T2T (Treat to Target)

T2Tとは「目標達成に向けた治療」のことである。RAでは2010年にT2Tが提唱され、目標値を意識して治療を行うことにより、よりよい予後が得られるようになった。JIAでも2018年にT2Tが提唱されている¹⁾(表2)。

T2Tは「包括的原則」と「推奨/勧告事項」からなる。治療目標をまずは臨床的寛解としており、長期罹患患者では低疾患活動性の達成としている。具体的にはすべての患者において、疾患活動性は3カ月以内に少なくとも50%改善し、6カ月以内に目標に達するべきとされ、全身型JIA患者では1週間以内に解熱するべきと記載されている。また定期的に適切な指標を用いて治療効果判定を行う。達成後はその状態を維持し続けることで、QOLをよい状態で維持することを目指す。このような明確な目標に向けた治療を行っていくために、患者や保護者と小児リウマチ医療チームがともに治療方針を決めていくことが求められている。具体的な包括的原則と推奨/勧告事項を表2¹⁾に記載した。

V 海外におけるJIAの治療の現況

わが国では未承認だが、海外でJIAに適応がある薬剤や用法・用量が異なるものがある。代表的なものとして、ヒドロキシクロロキン(hydroxychloroquine: HCQ), SASP, MTX(皮下注射), TCZ(静脈内注射の用量, 皮下注射), ABT(皮下注射), ETN(皮下注射の用法), ADA(10mg製剤), PsAとERAに対するセクキヌマブ, ウステキヌマブ, TOF, 全身型JIAに対するアナキンラが挙げられる。各薬剤の欧米等6カ国(米国, 英国, 独国, 仏国, 加国, 豪州)での承認状況やJIA病型への適応, 用法・用量に関して巻末表9に記載した。わが国においても今後, 各薬剤や用法・用量に関してJIAへ適応が拡大していく可能性があることに留意したい。

参考文献

- 1) Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 819-828.
- 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 (Hoboken)*. 2011; 63: 465-482.
- 3) Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65: 1551-1563.
- 4) Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic

- approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019; 71: 717-734.
- 5) Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74: 553-569.
 - 6) Chhabra A, Oen K, Huber AM, et al. Real-World Effectiveness of Common Treatment Strategies for Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Canadian Cohort. *Arthritis Care Res*. 2020; 72: 897-906.
 - 7) Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13: 731-741.
 - 8) Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol*. 2022; 18: 205-216.
 - 9) Peake NJ, Khawaja K, Myers A, et al. Levels of matrix metalloproteinase (MMP)-1 in paired sera and synovial fluids of juvenile idiopathic arthritis patients: relationship to inflammatory activity, MMP-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in a longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 1383-1389.
 - 10) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, 2020; 160-164.
 - 11) Cronstein BN, Anue TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16: 145-154.
 - 12) Ravelli A, Di Fuccia G, Molinaro M, et al. Plasma levels after oral methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993; 20: 1573-1577.
 - 13) 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.
 - 14) Wallace CA, Sherry DD. A practical approach to avoidance of methotrexate toxicity. *J Rheumatol*. 1995; 22: 1009-1012.
 - 15) Hillson JL, Furst DE. Pharmacology and pharmacokinetics of methotrexate in rheumatic disease. Practical issues in treatment and design. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997; 23: 757-778.
 - 16) van de Meeberg MM, Hebing RCF, Nurmohamed MT, et al. A meta-analysis of methotrexate polyglutamates in relation to efficacy and toxicity of methotrexate in inflammatory arthritis, colitis and dermatitis. *Br J Clin Pharmacol*. 2023; 89: 61-79.
 - 17) Takahashi C, Kaneko Y, Okano Y, et al. Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76-week prospective study. *RMD Open*. 2017; 3: e000363.
 - 18) 岡本奈美, 中岸保夫, 西村謙一, 他. 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). 第28回日本小児リウマチ学会総会・学術集会.
 - 19) 日本リウマチ学会 MTX診療ガイドライン小委員会 編. 関節リウマチにおけるメトトレキサート(MTX)使用と診療の手引き2023年版. 羊土社, 東京, 2023; 27-32, 95-96.
 - 20) Dupuis LL, Koren G, Silverman ED, Laxer RM. Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. *J Rheumatol*. 1995; 22: 1570-1573.
 - 21) Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 (5); CD000951.
 - 22) Ravelli A, Migliavacca D, Viola S, et al. Efficacy of folinic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999; 17: 625-627.
 - 23) Modesto C, Castro L. Folinic acid supplementation in patients with juvenile rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol*. 1996; 23: 403-404.
 - 24) van Haandel L, Funk RS, Ibarra MF, et al. Degree of initial intracellular folate depletion may predict methotrexate response in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: S1099.
 - 25) Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018; 16: 46.
 - 26) 日本小児リウマチ学会. メトトレキサート(MTX)曝露対策資料について. (<http://www.prajp.jp/>)

- guideline/MTXExpoMeasure.pdf)
- 27) 日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン2020. 診断と治療社, 東京, 2021; 116-118.
 - 28) Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2191-2201.
 - 29) Singsen BH, Goldbach-Mansky R. Methotrexate in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis and other pediatric rheumatoid and nonrheumatic disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997; 23: 811-840.
 - 30) van der Meer A, Wulffraat NM, Prakken BJ, et al. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25: 480-485.
 - 31) Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik M, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 2007-2013.
 - 32) Mulligan K, Wedderburn LR, Newman S. The experience of taking methotrexate for juvenile idiopathic arthritis: results of a cross-sectional survey with children and young people. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015; 13: 58.
 - 33) Dalkilic E, Sahbazlar M, Gullulu M, et al. The time course of gastric methotrexate intolerance in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013; 23: 525-528.
 - 34) Falvey S, Shipman L, Ilowite N, Beukelman T. Online J. Methotrexate-induced nausea in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatol Online J.* 2017; 15: 52.
 - 35) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 編. B型肝炎治療ガイドライン 第4版. 2022; 87-97. (https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/B_v4.pdf)
 - 36) Sandoval DM, Alarcón GS, Morgan SL. Adverse events in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol.* 1995; 34 (Suppl 2): 49-56.
 - 37) 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.
 - 38) Hurd A, Beukelman T. Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013; 15: 327.
 - 39) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, 2020; 163.
 - 40) Kozlowski RD, Steinbrunner JV, Mackenzie AH, et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med.* 1990; 88: 589-592.
 - 41) Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 971-973.
 - 42) Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, et al. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcomes after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53: 757-763.
 - 43) Østensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2009; 5: 382-390.
 - 44) Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81: 925-936.
 - 45) Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66: 1063-1072.
 - 46) Sato JO, Fernandes TA, Nascimento CB, et al. Probability of remission of juvenile idiopathic arthritis following treatment with steroid joint injection. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32: 291-296.
 - 47) Jennings H, Hennessy K, Hendry GJ. The clinical effectiveness of intra-articular corticosteroids for arthritis of the lower limb in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014; 12: 23.
 - 48) Papadopoulou C, Kostik M, Gonzalez-Fernandez MI, et al. Delineating the role of multiple intraarticular corticosteroid injections in the management of juvenile idiopathic arthritis in the

- biologic era. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65: 1112-1120.
- 49) Sherry DD, Stein LD, Reed AM, et al. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 2330-2334.
- 50) Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43: 1288-1291.
- 51) Weitoft T, Uddenfeldt P. Importance of synovial fluid aspiration when injecting intra-articular corticosteroids. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 233-235.
- 52) 社会保険診療報酬支払基金. 363 タクロリムス水和物② (小児科60).
- 53) 日本小児感染症学会免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024作成委員会 編. 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024～がん患者, 移植患者, 原発性免疫不全症, 小児期発症疾患に対する免疫湯奥製薬・生物学的製剤使用者, 等～. 協和企画, 2024. 112-120.
- 54) 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 若年性特発性関節炎担当班 編. 若年性特発性関節炎 (JIA) における生物学的製剤使用の手引き 2020年版. 羊土社, 東京, 2020.
- 55) 日本リウマチ財団教育委員会・日本リウマチ学会生涯教育委員会. リウマチ病学テキスト改訂第3版. 南江堂, 2022; 552-553.
- 56) 日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン2020. 診断と治療社, 東京, 2021; 65-78.
- 57) Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022; 386: 316-326.
- 58) Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, et al. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the safety of tofacitinib in routine care patients with rheumatoid arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81: 798-804.
- 59) Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomized controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82: 331-343.
- 60) Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82: 3-18.
- 61) 日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン2024. 診断と治療社, 東京, 2024; 90-93.
- 62) Brunner HI, Akikusa JD, Al-Abadi E, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for the treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis: preliminary results of an open-label, long-term extension study. *Ann Rheum Dis.* 2024 Aug 20; ard-2023-225094.
- 63) Halyabar O, Mehta J, Ringold S, et al. Treatment Withdrawal Following Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review of the Literature. *Paediatr Drugs.* 2019; 21: 469-492.
- 64) Shoop-Worrall SJW, Kearsley-Fleet L, Thomson W, et al. How common is remission in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; 47: 331-337.
- 65) Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, et al. Long-Term Outcomes in Juvenile Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-Up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72: 507-516.
- 66) Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010; 303: 1266-1273.
- 67) Chang CY, Meyer RML, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67: 658-666.
- 68) Horton DB, Onel KB, Beukelman T, Ringold S. Attitudes and Approaches for Withdrawing Drugs for Children with Clinically Inactive Nonsystemic JIA: A Survey of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. *J Rheumatol.* 2017; 44: 352-360.

総説

第 6 章

第6章

若年性特発性関節炎の管理

I 外来における運動・生活上の注意点・指導

1 家庭・学校等における運動・栄養指導

外来では患者および家族に対し、個々の症状に応じた日常生活（家庭や学校等）の指導を行う必要がある。日本リウマチ学会（Japan College of Rheumatology：JCR）のホームページで閲覧可能な『若年性特発性関節炎患者支援の手引き』（<https://www.ryumachi-jp.com/medical-staff/jia-guide/>）を、看護師や理学療法士、作業療法士、栄養士等のメディカルスタッフと共有し、患者と家族への説明・指導に活用されたい。

運動に関しては、こどもの日常生活動作（activities of daily living：ADL）が遊びを含む日々の生活の中で形成される¹⁾ことに留意し、病勢や症状、罹患関節の部位等を配慮しつつも過度な制限とならないよう注意する。ドイツのコホート研究では2000年から2015年の15年間で、若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic arthritis：JIA）患者が学校で行うスポーツに継続的に参加した割合が31%から64%に増加し、完全な不参加は44%から16%へ減少した²⁾。昨今の治療の進歩により多くのJIA患者が他の児童生徒と同じようにスポーツに参加できるようになったといえる。また新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行拡大により休校措置が続いた2020年のブラジルでは、小児リウマチ性疾患患者を対象に家庭でできるエクササイズプログラムを紹介して身体活動量を維持することで、メンタルヘルスにもよい影響をおよぼしたという報告もある³⁾。適度な運動はメンタルヘルスや社会参加を通じてJIA患者の生活の質（quality of life：QOL）向上に資すると考えられる。

具体的に注意が必要な運動種目としては、関節に負担がかかりやすい跳び箱、鉄棒、長距離走や、激しく体が接触する柔道等のコンタクトスポーツが挙げられる。これらは疾患活動性が高い、あるいは罹患関節に可動域制限がある等の場合には避けるよう指導する。球技も関節症状が強いときは控えたほうがよいが、罹患関節の部位によってはドリブルやキャッチボール等部分的に参加することは許容できる。学校行事の遠足、運動会等も症状に応じて部分または完全参加が可能である。ただし、いずれの場合もサポーターの着用を促したり、本人の訴え等に応じて適宜休憩をとれるような配慮を学校側に依頼することが望ましい。一般の授業では同じ姿勢を長く続けない、具体的には正座や長時間の床座り・膝立ちを避けること、下を向いて頸部に負担がかからないよう書見台や傾斜天板を利用すること等のアドバイスを行い、授業の間に休憩を入れて全身を動かす、長い時間鉛筆を持った後には手指を伸ばす等、患者が簡単に行うことができる具体的な指導を心がける。また、特に午前中は指のこわばり症状により筆記が困難なことがあることを担当教諭らに理解してもらうことも重要である。小学生以上の患者では、学校生活管理指導表を用いて許容できる運動強度や文化的活動、学校行事の参加をA～Eの指導区分で評価し、主治医から学校に意見を伝えることが可

能である。学校側に疾患や治療の概要を説明する際には、全国特別支援学校病弱教育校長会が作成した支援冊子「病気の子どもの理解のためにー膠原病ー」(<http://www.zentoku.jp/dantai/jyaku/h25kougen.pdf>)⁴⁾を参考にできる。

家庭生活では、食事指導が重要である。肥満により関節に荷重ストレスが増える危険性があり、特にグルココルチコイド(glucocorticoid: GC)を併用している場合には過食も禁物で、体重増加には常に注意しなければならない。年齢に応じた適切なバランスのとれた食生活は米国リウマチ学会(American College of Rheumatology: ACR)のガイドライン⁵⁾でも推奨されており、栄養士による指導も積極的に検討する。なお、特定の食物やサプリメント、漢方薬がJIAの寛解治癒を促進するというエビデンスは報告されていない。また、顎関節に症状がある場合は咀嚼が困難になることがあるため、食事の形態由来による食事量減少による体重減少にも注意が必要である。

1) リハビリテーション

リハビリテーション治療には、個々の症例の病状、生活機能障害にあわせた適切かつ効果的な介入が求められる。すなわち、急性期には廃用への対応等、機能障害を残さないための介入、慢性期には残った機能障害や機能評価のための介入が重要となる。また、患者の成長、発育に伴い生活上の問題が変化するため、ライフステージを視野に入れた対応が重要である。

JIA診断時に、関節痛のみで運動機能障害がない例では、機能障害の予防が最大の目標であり、若干の活動制限が生じている例では機能障害を回復させ活動制限を取り除くことが目標となる。関節症状が進み、関節構造の破壊や関節変形を伴う例では、健常部位の利用、補装具の利用等で機能を代償し、可能な限り活動制限を軽減することが目標となる。

具体的なリハビリテーション治療として、運動療法、作業療法、装具療法が挙げられる。

運動療法

関節症状が強い場合は愛護的な自動介助運動による関節可動域訓練や等尺性運動で関節可動域と筋力の維持を図る。症状が改善した場合はより積極的な抵抗運動を考慮する。拘縮関節に対する温熱療法や、プールを利用した重力軽減環境下での運動促進等、物理療法の併用も検討する。

作業療法

上肢関節の物理療法や関節可動域訓練、等尺性筋力増強訓練等により機能障害の改善を図るとともに、障害予防として関節保護方法の指導や環境整備、疲労の少ない作業姿勢の指導等の患者教育を行う。手指の関節保護および変形予防のため、手指の装具を作製する。手指の機能障害が顕著な例には自助具による機能代償の方法を検討する。

装具療法

上肢装具として、手関節の固定用装具、手指の変形矯正スプリント等が用いられる。腫脹関節の固定および疼痛緩和には着性テープが簡便で利用しやすい。下肢装具に関してはカスタムメイドの足装具を3～6カ月間着用することにより足関節等の疼痛緩和や機能障害の

回復，活動制限の改善がみられることが報告されている⁶⁾。既製品のインソールを使用するだけでも，運動靴のみの場合と比べて疼痛が緩和されるため，安価で忍容性が高い手段として利用しやすい。

参考文献

- 1) 伊藤利之 監修，小池純子，半澤直美，高橋秀寿，橋本圭司 編，こどものリハビリテーション医学第3版，医学書院，東京，2017；358-363.
- 2) Milatz F, Klotzsch J, Niewerth M, et al. Participation in school sports among children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis in the German National Paediatric Rheumatologic Database, 2000-2015: results from a prospective observational cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019; 17: 6.
- 3) Sieczkowska SM, Astley C, Marques IG, et al. A home-based exercise program during COVID-19 pandemic: Perceptions and acceptability of juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis adolescents. *Lupus*. 2022; 31: 443-456.
- 4) 全国特別支援学校病弱教育校長会，病気の子どもの理解のために—膠原病—平成25年3月発行.
- 5) Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74: 570-585.
- 6) Brosseau L, Toupin-April K, Wells G, et al. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Foot Care in the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis, *Arch Phys Med Rehabil*. 2016; 97: 1163-1181.

Ⅱ 検査・他科診察の間隔と治療反応性の判定

1 画像検査の間隔

JIAの診断と管理に用いられる画像検査は主に単純X線，磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging：MRI)，関節超音波が挙げられる。これら検査の診断時における役割や所見については第4章を参照されたい。ここではJIAの管理における各検査の実施間隔について述べる。

画像検査の間隔について教科書や海外のガイドライン等で推奨されたものはないが，欧州リウマチ学会(European Alliance of Associations for Rheumatology：EULAR)と小児リウマチ欧州協会(Paediatric Rheumatology European Society：PREs)は共同の推奨文で，疾患活動性のモニタリングにMRIと関節超音波が有用である可能性に言及している¹⁾。後述する疾患活動性のスコアリングシステムは直接的に画像検査を用いるものではないが，MRIと関節超音波は活動性の滑膜炎や付着部炎の検出感度が高く¹⁾，臨床症状が目立たない症例において活動性関節炎を検出したという報告がある²⁾。また，関節構造の破壊性変化を検出する感度は関節ごとに異なるものの，膝関節の関節裂隙狭小化の検出感度はMRIが超音波の3.14倍，単純X線の4.40倍，超音波は単純X線の1.40倍とされ，手関節の骨びらん検出感度はMRIが超音波の1.92倍，単純X線の1.36倍，超音波は単純X線とほぼ同等とされている¹⁾。したがって，治療効果判定や疾患活動性を確認するタイミングにMRIや超音波を考慮することになるが，発症後間もない期間や症状悪化時，または治療に難渋している場合には検査間隔を密にすることも検討する。具体的には，治療開始前と開始2～3カ月後，以降は安定していれば6カ月ごと，1年ごと等が一例として考えられる。これらの検査は放射線被

曝がなく、繰り返し行うことができる。ただし、検査の実施体制は施設によって差があり、MRIは場合により鎮静処置が必要な点や、関節超音波検査は検者(測定者)の熟練度や機器により画像の描出に差が生じる等の点に留意する必要があるため、現実的に寛解後等は検査間隔がより長くなることもあり得る。

一方、単純X線については、活動性の滑膜炎や付着部炎を検出する感度がMRIや関節超音波と比較して低いこと、放射線被曝が生じることから、スクリーニング検査として他の検査に先立って行うことは推奨されない³⁾。関節の破壊性変化を検出する感度も前述のように他の検査と比較するとやや劣るが、単純X線で関節のダメージが検出された場合はその後の疾患活動性や機能評価の悪化と関連することが示されており、関節予後の予測因子として用いることができる。なお、単純X線によるスコアリング(びらんと関節裂隙狭小化を段階的に評価するLarsen, Sharp, 手根長と中手骨長から計算するPoznanski)の変化は、関節裂隙狭小化の影響により最初の1年が最大になるという報告¹⁾もあり、関節破壊の進行を確認するために定期的な単純X線を行うことがある。

GCを大量または長期に使用する全身型では、骨密度の評価を定期的に行う。GC使用開始後の骨塩量は初めの数カ月間で8～12%減少、その後は毎年2～4%減少し⁴⁾、骨折リスクは開始後3～6カ月で用量依存性に増加するとされる⁵⁾。したがってGC使用開始6カ月後と1年後に評価を行えば、骨折リスクおよび骨密度の成長による増加を知ることができる。ただし、GCの減量速度や使用方法により経過が変わること、放射線被曝の問題があることから検査時期の判断は総合的に行う。

2 眼科診察の間隔

合併するぶどう膜炎の評価、あるいはGC投与時の副作用の評価を目的に眼科診察を行う。ぶどう膜炎の評価については病態により推奨される受診間隔が異なるため、第7章Ⅳを参照されたい。

GCの副作用で代表的な眼科疾患は緑内障と白内障である。緑内障に関して、GC使用により眼圧が上昇する症例はステロイドレスポンダーと呼ばれ、点眼のみならず全身投与でも開始後早期に眼圧が上昇することが知られている。GC使用期間が1年未満の症例に比べて、4年以上の症例は有意に眼圧が高く、多くの症例が3年以内に眼圧を下げる治療を必要とするという報告⁶⁾があるためGCの長期使用例は定期的な眼科受診が必要である。したがってGC大量投与中は1～3カ月ごとに、減量後は中止するまで6カ月から1年ごとに眼科受診を検討し、同時に白内障のチェックも行う。GC中止後は2～4週で眼圧が正常化するとされる⁶⁾ため、中止から1カ月後の眼科診察で眼圧が正常化していれば、以降は眼圧チェックのための受診は一旦終了を検討する。

3 顎関節の評価・管理とオーラルケア

JIAでは顎関節の罹患をしばしば経験する。全身型や多関節炎に多いが、少関節炎や乾癬性関節炎(psoriatic arthritis: PsA)、付着部炎関連関節炎(enthesitis related arthritis: ERA)においても少ないながらも生じる⁷⁾。顎関節における活動性関節炎や破壊性変化の検出には、脊椎関節同様、MRI検査が有用である¹⁾。顎関節炎は先に述べたように咀嚼困難を

生じて患者のQOLに大いに影響する他、遷延すると顎骨の成長障害をきたし、小顎症や前部開咬、不正咬合、後部交叉咬合等を生じる場合がある。顎関節炎を認めた場合は臨床症状の有無にかかわらず早期の消炎を図る⁸⁾とともに定期的に歯科口腔外科を受診し、小顎症等を指摘された際は顎関節炎が鎮静化した後のエキスパンダー等による治療を相談する⁹⁾。その他にも、関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)と同様に口腔内細菌叢や歯周病がJIAの病勢と関連している可能性が示唆されていること¹⁰⁾や、全身型でGC誘発性骨粗鬆症に対しビスホスホネート製剤や抗RANKL(receptor activator of nuclear factor κ B ligand)抗体製剤を使用して骨吸収抑制薬関連顎骨壊死が生じる可能性があることを考慮すると、顎関節炎が明らかではなくとも歯科口腔外科を受診して診察やオーラルケア指導を受けることが望ましい。

4 疾患活動性と治療反応性の判定

RAにおいて、定量的な指標を用いて低疾患活動性を目標に治療方針を決める目標達成に向けた治療(Treat to Target: T2T)戦略が予後の改善に資することが報告され、JIAにおいてもT2Tを推奨する提言がなされた¹¹⁾。また、その指標となる疾患活動性等には患者自身または保護者の評価をスコア化した患者(保護者)報告アウトカム(patient/parent reported outcome: PRO)を取り入れることで、患者や保護者の納得のもとに治療方針が決定され治療成功率が上がるのが注目されている¹²⁾。

1) 疾患活動性

関節型JIA(少関節炎・多関節炎)における疾患活動性の指標としてJADAS(Juvenile Arthritis Disease Activity Score)が用いられる¹²⁾。JADASは、①視覚アナログ尺度(visual analogue scale: VAS)により0～10で表される評価者による全般評価、②同じくVAS 0～10の患者またはその保護者による全般評価、③0～10に標準化された赤血球沈降速度(erythrocyte sedimentation rate: ESR)、④活動性関節炎のある関節数、の4項目からなる。この活動性関節炎とは腫脹、圧痛、関節液貯留または熱感を伴う可動域制限により定義される。評価する関節の数によりJADAS-10(71関節を評価し10関節以上に活動性関節炎を認める場合それ以上カウントしない)、JADAS-27(特定の27関節)、JADAS-71(胸肋鎖関節等を除く71関節)の3パターンがあるが、特定の27関節で全関節を代替できることからJADAS-27がよく用いられ、後述するわが国の小児慢性特定疾病対策事業においても採用されている。日本小児リウマチ学会(Pediatric Rheumatology Association of Japan: PRAJ)のホームページ(<http://www.praj.jp/activities/JADAS27Calc.html>)には診療支援ツールとしてJADAS-27の計算ツールが公開されている。また、ESRの代わりにC反応性蛋白(C-reactive protein: CRP)を使うJADAS-CRPやESRを含まず任意の10関節を選択するclinical JADAS-10(cJADAS-10)等も提唱されており、いずれもオリジナルのJADASとよく相関する。それぞれに寛解、低活動性、中等度活動性、高活動性のカットオフ値が設けられている。図1¹³⁾にJADASについてまとめたものを示す。なお、発熱等の全身症状がない状態の全身型JIAにおいてもJADASで評価が可能であり、全身症状を有する状態の全身型JIAにおいては発熱に重きを置いたスコアリングをJADASに追加したsystemic JADAS

27関節			
JADAS 評価項目 ① 評価者による全般評価：VAS (cm) ② 患者または保護者による全般評価：VAS (cm) ③ 活動性関節数：JADAS-27の場合は図の27関節 cJADAS-10は任意の10関節 ④ 標準化赤血球沈降速度 (ESR) 値*：cJADASの場合は割愛 * 標準化 ESR 値は $[\text{ESR 値 (mm/時)} - 20] / 10$ の式を用いて計算する。 20mm/時未満，120mm/時以上はそれぞれ 0，10 とする。			
	JADAS-10/71	JADAS-27	cJADAS-10
少関節炎			
寛解	≤ 1	≤ 1	≤ 1
低活動性	1.1～2	1.1～2	1.1～1.5
中等度活動性	2.1～4.2	2.1～4.2	1.51～4
高活動性	> 4.2	> 4.2	> 4
多関節炎			
寛解	≤ 1	≤ 1	≤ 1
低活動性	1.1～3.8	1.1～3.8	1.1～2.5
中等度活動性	3.9～10.5	3.9～8.5	2.51～8.5
高活動性	> 10.5	> 8.5	> 8.5

図1 JADAS評価項目とカットオフ値

VAS：視覚アナログ尺度，JADAS：Juvenile Arthritis Disease Activity Score

(文献13より引用・改変)

表1 Wallaceらによる寛解基準

- ① 活動性関節炎がない
- ② JIA症状としての発熱，皮疹，漿膜炎，肝脾腫，リンパ節腫脹がない
- ③ 活動性ぶどう膜炎がない
- ④ ESRまたはCRPが基準値内，あるいは上昇していてもJIAによるものではない
- ⑤ 評価者による全般評価が最高
- ⑥ 朝のこわばりの持続時間が15分以下

全身型JIAと関節型JIA(少関節炎・多関節炎)において，上記の6項目を満たす状態をInactive disease(臨床的に疾患活動性がない状態)とし，治療によりそれが6カ月以上持続した状態を「臨床的有治療寛解」，治療終了後も12カ月以上持続した状態を「臨床的無治療寛解」と定義している。

ESR：赤血球沈降速度，CRP：C反応性蛋白

(文献15より引用)

(sJADAS)が提唱¹⁴⁾され，検証が行われている。

JADAS以外の疾患活動性指標としてはWallaceらの提唱した寛解基準(表1)¹⁵⁾やわが国の指定難病における重症度分類(福祉・医療制度の表2，最新の情報は難病情報センターホームページ<http://www.nanbyou.or.jp/>を参照)がある。前述したPROとしてはVASが汎用されているが，JIAに特化したものとしてはJuvenile Arthritis Parent Assessment Index (JAPAI)，Juvenile Arthritis Child Assessment Index (JACAI)等¹¹⁾があり，日本版にバリデーションされたものとしてChildhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)がある。

表2 指定難病における重症度分類

- ＜全身型＞ 以下のいずれかに該当する症例を重症例と定義し、対象とする
- ステロイドの減量・中止が困難で、免疫抑制薬や生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬の使用が必要
 - マクロファージ活性化症候群を繰り返す
 - 難治性・進行性の関節炎を合併する
- ＜関節型＞ 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
- 寛解基準
- 治療中に以下のすべての状態が直近の6カ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C反応性蛋白(CRP)<0.3mg/dl
*正常値: 50歳未満 男性≤15mm/時間 女性≤20mm/時間
50歳以上 男性≤20mm/時間 女性≤30mm/時間
 4. 朝のこわばりが15分以下

難病情報センターホームページ <https://www.nanbyou.or.jp/entry/3947>
*最新の情報は難病情報センターホームページを参照すること

図2 CHAQ日本語版2019

JIAの病勢ないし治療効果を評価する上で、医師による関節等の診察所見や血液検査・X線検査所見だけではなく、患者の日常生活の状態を評価することも重要である。このCHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) は日本版に改変したもので、さまざまな日常生活動作や活動、意識についての質問項目が設けられている。なお、患者の年齢では一般的にできないと思われる項目は「該当しない」にチェックを入れることにより評価から除外する。PRAJホームページには保護者用のものも掲載されている。

(文献17より引用)

あなたの健康状態についてのアンケート (CHAQ日本語版・改変版)

以下の質問では、あなたの病気によって日常生活にどのような影響があるかを調査します。それぞれの質問について、過去1週間のあなたの状態を最もよく表している答え1つにチェックをしてください。なお、このアンケートでは、病気による困難または制限のみを記入してください。あなたの年齢ではまだ出来ないと思われる質問については、「該当しない」を選択してください。たとえば、あなたが病気による制限ではなく、年齢が低いために特定の行動を行うのが困難だったり、その行動を行えなかったりする場合には、「該当しない」を選択します。

		何の困難 もない	いくらか 困難である	かなり 困難である	できない	該当 しない
① 衣服の着脱と身支度 (Dressing)						
あなたは、どの程度以下の動作を行うことができますか？						
1	－ボタン掛けを含め、肌着、上着類および靴の着脱ができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
2	－自分で洗髪できますか？	☐	☐	☐	☐	☐
3	－靴下をはくことができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
4	－爪を切ることができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
② 起立 (Arising)						
あなたは、どの程度以下の動作を行うことができますか？						
5	－低い椅子または床から立ち上がれますか？	☐	☐	☐	☐	☐
6	－就寝、起床の動作ができますか？またはベビーベッドの中で立ち上がれますか？	☐	☐	☐	☐	☐
③ 食事 (Eating)						
あなたは、どの程度以下の動作を行うことができますか？						
7	－フォーク、スプーンまたは箸を使って食事ができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
8	－茶碗やコップを口元まで運べますか？	☐	☐	☐	☐	☐
9	－新しいお菓子の箱が開けられますか？	☐	☐	☐	☐	☐

④ 歩行 (Walking)						
あなたは、どの程度以下の動作を行うことができますか？						
10	ー平坦なところを歩けますか？	☐	☐	☐	☐	☐
11	ー階段を5段上れますか？	☐	☐	☐	☐	☐
*上記の①～④の動作の手助けとなるような器具や自助具をあなたが日常的に使っていたら、あてはまるものにいくつでも✓をつけてください。						
ーステッキ	☐	ー身支度に使う器具 (ボタン通し、ジッパーにかけるひもなど)				☐
ー歩行器	☐	ー特別な容器、自助具				☐
ー松葉杖	☐	ー特殊なす				☐
ー車いす	☐					
*病気のため、あなたが上記の①～④の動作をするのに他人の手助けが必要であれば、あてはまるものにいくつでも✓をつけてください。						
ー更衣、整容 (歯磨き、整髪、手を洗って拭く、顔を洗って拭く、など)	☐	ー食事 (摂食) (食器を用いて食事を口に運び、食事を咀嚼し、飲み込むまでの動作)				☐
ー起床動作	☐	ー歩行				☐
		何の困難もない	いくらか困難である	かなり困難である	できない	該当しない
⑤ 衛生 (Hygiene)						
あなたは、どの程度以下の動作を行うことができますか？						
12	ー体全体を洗い、タオルで拭くことができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
13	ー入浴時、浴槽 (45cm 以下) の出入りができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
14	ートイレまたは幼児用便器に座ったり立ったりできますか？	☐	☐	☐	☐	☐
15	ー歯を磨けますか？	☐	☐	☐	☐	☐
16	ー髪をとくことができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
⑥ とどく (Reach)						
あなたは、どの程度以下の動作を行うことができますか？						
17	ー自分の頭より高いところにある重いもの (大きなゲーム、本など) に手を伸ばし、下におろせますか？	☐	☐	☐	☐	☐
18	ー腰を曲げ、床にある衣類または紙切れを拾い上げられますか？	☐	☐	☐	☐	☐
19	ーセーター、T-シャツなどのかぶりものの上着を頭からかぶることができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
20	ー首をまわし、肩越しに後ろを見ることができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
⑦ 握力 (Grip)						
あなたは、どの程度以下の動作を行うことができますか？						
21	ーペンや鉛筆で字や絵を書いたり、落書きをしたりできますか？	☐	☐	☐	☐	☐
22	ー自動車のドアを開けられますか？	☐	☐	☐	☐	☐
23	ー既に封の切ったある広口の瓶 (例：ジャムの瓶) の蓋やペットボトルを開けられますか？	☐	☐	☐	☐	☐
24	ー捻って開閉するタイプの蛇口の開閉ができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
25	ードアのノブを回してドアを開けることができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
⑧ 活動 (Activities)						
あなたは、どの程度以下の動作を行うことができますか？						
26	ーおつかいに行ったりまたは親と一緒に買い物ができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
27	ー自動車、おもちゃの車、またはバスの乗り降りができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
28	ー自転車または三輪車をこげますか？	☐	☐	☐	☐	☐
29	ー家事 (皿洗い、ゴミ出し、掃除機かけ、庭仕事、ベッドメイク、部屋の掃除など) ができますか？	☐	☐	☐	☐	☐
30	ー走ったり遊んだりできますか？	☐	☐	☐	☐	☐
*上記の⑤～⑧の動作の手助けとなるような器具や自助具をあなたが日常的に使っていたら、あてはまるものにいくつでも✓をつけてください。						
ー便座を高くした	☐	ー浴槽の手すり				☐
ー浴槽のいす	☐	ー孫の手状の継ぎ手 (マジックハンド)				☐
ーピンの口をあける器具	☐	ートイレ内の手すり				☐

*病気のため、あなたが上記の⑤～⑧の動作をするのに他人の手助けが必要であれば、あてはまるものにいくつでも✓をつけてください。			
－衛生	☐	－握力	☐
－とどく範囲	☐	－活動	☐
痛み：あなたが病気による痛みの影響を受けているかどうかについてもお伺いさせていただきます。 過去1週間にあなたの病気による痛みがどのくらいあったと思われますか？ 痛みの程度を下記のラインに / で記してください。 全く痛みがない 0 ----- 100 非常に激しい痛み			
総合評価：関節炎の影響をすべて考慮した上で、現在のあなたの病気の状態はいかがですか？ 現在の状態を下記のラインに / で記してください。 非常に良い 0 ----- 100 非常に悪い			
©Singh G: Arthritis Rheum 1994; 37:1764-9. For information and permission to use, please contact gsingh@stanford.edu			

(文献17より引用)

CHAQはわが国の生活様式に適応された翻訳改変版JCHAQ (Japanese version of CHAQ) を用いることが多かったが¹⁶⁾、2019年より国際比較への適応を目的に米英語版と同じ8機能分類30項目となるよう改変(図2)¹⁷⁾されており、PRAJホームページ(<http://www.praj.jp/activities/JCHAQ.html>)よりダウンロードして日常診療に利用可能である。

2) 治療反応性

日常診療における治療反応性は上述した疾患活動性の変化によって判断することになる。また、世界中で広く使われているものとしてACR Pedi (American College of Rheumatology Pediatric) 30/50/70/90(図3)¹⁸⁾がある。これは①評価者による全般評価(10cm VAS)、②患者/保護者による全般評価(10cm VAS)、③活動性関節数(圧痛または腫脹のある関節、腫脹がない場合は痛みによる動作制限がある関節)、④動作制限関節数、⑤患者/保護者によるCHAQ、⑥ESR、の6項目(全身型JIAのみ⑦発熱を加えた7項目¹⁹⁾)を評価し、そのうち少なくとも3項目でベースラインから30%以上の改善を認め、かつ30%以上の悪化が1項目以下である場合にACR Pedi 30を満たすと判定する。同様に3項目以上で50%、70%以上の改善を認め30%以上の悪化が1項目以下である場合をそれぞれACR Pedi 50、ACR Pedi 70と判定し、2項目以上で40%以上の悪化を認め30%以上改善した項目がない場合を再燃と判定する。ACR Pedi 30が米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)と欧州医薬品庁(European Medicines Agency: EMA)において、JIA治療薬登録のための第Ⅲ相臨床試験の評価基準の指標として認められたことで、JIA関連の臨床試験で標準的に用いられるようになった。

- 1) Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, et al. EULAR-PreS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1946-1957.
- 2) Collado P, Gamir ML, López-Robledillo JC, et al. Detection of synovitis by ultrasonography in clinically inactive juvenile idiopathic arthritis on and off medication. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32: 597-603.
- 3) Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74: 570-585.
- 4) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab*. 2014; 32: 337-350.
- 5) Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018; 61: 7-16.
- 6) Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-Induced Iatrogenic Glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2012; 47: 66-80.
- 7) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, 2021; 219-273.
- 8) Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74: 553-569.
- 9) Abate A, Cavagnetto D, Rusconi FME, et al. Safety and Effects of the Rapid Maxillary Expander on Temporomandibular Joint in Subjects Affected by Juvenile Idiopathic Arthritis: A Retrospective Study. *Children (Basel)*. 2021; 8: 33.
- 10) Frid P, Baraniya D, Halbig J, et al. Salivary Oral Microbiome of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Norwegian Cross-Sectional Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 602239.
- 11) Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 819-828.
- 12) Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14: 23.
- 13) 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, 大阪, 2017; 63-64.
- 14) Tibaldi J, Pistorio A, Aldera E, et al. Development and initial validation of a composite disease activity score for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59: 3505-3514.
- 15) Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63: 929-936.
- 16) Miyamae T, Nemoto A, Imagawa T, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Japanese version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol*. 2008; 18: 336-343.
- 17) 日本小児リウマチ学会. 日本語版CHAQ改変版. <http://www.praj.jp/pdf/JCHAQ2019Pt.pdf>
- 18) 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, 大阪, 2015; 72-74.
- 19) De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2385-2395.

Ⅲ 福祉・医療制度

JIAは児童福祉法による小児慢性特定疾病対策事業の対象疾病であり、この制度を利用することで医療費の補助や地域の保健事業等の総合的な支援を受けることが可能である。18歳未満(既認定者は20歳未満)の児童が対象で、申請・認定されれば医療費の自己負担の助成や日常生活用具給付等が受けられる。自己負担額の上限や各居住地における保健事業については個々の状況により変わる可能性があるため、詳細は小児慢性特定疾病情報センターのホームページ(<http://www.shouman.jp/>)および各都道府県、指定都市、中核市のホームページ等を参照していただきたい。

また、2018年4月から難病法による指定難病107の「全身型若年性特発性関節炎」が「若年性特発性関節炎」に名称変更された。これにより現在は全身型に加え関節型JIA(少関節炎・多関節炎)も対象疾病となり、年齢にかかわらず、重症度分類(表2)に照らして病状の程度が一定程度以上の場合、または重症度分類を満たさないものの、継続的に医療費が高額となる(軽症高額該当)場合は医療費助成の対象となる。ERAのうち、強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis: AS)の基準を満たす場合も対象となる。これらの詳細は難病情報センターのホームページ(<http://www.nanbyou.or.jp/>)および各都道府県のホームページを参照のこと。

なお、これら2つの制度を申請する際に必要な医療意見書や診断書を作成できるのは指定された医師のみである。それぞれの指定医の要件として、診療経験年数の他、日本小児科学会、日本内科学会、日本整形外科学会等の関係学会の専門医認定、都道府県や政令指定都市等が実施する研修の修了等が求められ、疾病の規定とあわせてホームページ等に掲示されている最新の情報を確認する必要がある。また、両制度は根拠となる法律が異なり、患者が20歳を迎えても小児慢性特定疾病から指定難病に自動的に移行されず患者自身による申請手続きが必要となる点に留意し、指定医が時機をみて書類の準備を行う。

Ⅳ 予防接種・感染症予防

小児期には予防接種が完了していない患者がおり、経過中に予防接種対象疾患に自然曝露する可能性がある。まずは母子手帳や問診で接種状況を確認することが肝要であるが、GCや免疫抑制薬の治療が始まってしまうと生ワクチンが接種できないため、病状が許せば治療開始前の段階で生ワクチン接種を考慮する。また、免疫抑制薬やGC内服により重篤化する感染症もあるため、開始後の感染症予防には配慮が必要である。

1 JIAに対する予防接種¹⁻²⁾

免疫異常を基盤とするJIAは疾患自体が易感染性を呈する可能性があり、さらに免疫抑制薬等の治療薬により免疫不全状態にあると考えられる。したがって、感染予防のためには効果と安全性を考慮した予防接種の施行が必要である。ワクチンの実施時期については、JIAの疾患活動性が安定した状態で行われることが望ましいとされている。

1) 不活化ワクチン

GC, 従来型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬(conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs : csDMARDs), 腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF)阻害薬あるいはインターロイキン(interleukin : IL)-6阻害薬等の生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs)を含めた免疫抑制薬使用中においても不活化ワクチンはおおよそ有効かつ安全と考えられており, JIAの病勢が安定している時期に通常のスケジュールに沿って積極的に接種する³⁾。正常コントロールに比して抗体獲得が低下しているという報告もあるため, 高用量の免疫抑制薬使用中(表3)⁴⁾の場合は特異抗体の測定も考慮する⁵⁾。すべての小児リウマチ性疾患患者にインフルエンザワクチン接種が推奨されており, 免疫抑制薬使用中のJIAにおいても接種は考慮すべきである。

B型肝炎, C型肝炎スクリーニングは免疫抑制薬やbDMARDs使用を予定しているすべての患者で実施し, B型肝炎抗体陰性の場合はワクチン接種を考慮する。なお, 2016年10月からB型肝炎ワクチンが定期接種となっており, B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus : HBV)感染のスクリーニングを行った際にHBs(hepatitis B surface)抗体が陽性の場合はワクチンによる獲得抗体の可能性が高いが, HBs抗体陽性かつHBc(hepatitis B core)抗体陽性の場合にはHBV DNAまで検査をする必要がある(第7章Ⅱ参照)。B型肝炎ワクチン接種でHBs抗体陽性となった場合, その後のHBVへの曝露により肝炎を発症することはまれであるが, HBs抗体価が低下した際にはHBVへの曝露後にHBV DNAが陽性となることがあるため, HBs抗体価が10mIU/ml未満に低下した場合にはB型肝炎ワクチンを追加接種することも考慮してよい(任意接種)⁶⁾。

ヒトパピローマウイルス(human papillomavirus : HPV)ワクチンについては自己免疫性疾患を有する患者で感染リスクが高いとされており, 接種を提案されている。

また, 2023年6月, 帯状疱疹への罹患リスクが高いと考えられる18歳以上に対し, 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(シングリックス[®])が適応拡大されたため, 対象者に実施を考慮する。

2) 生ワクチン

高用量のGC, 免疫抑制薬, bDMARDs等を使用中はワクチン接種は原則禁忌である³⁾。BCGや麻疹・風疹混合ワクチン(MRワクチン)の初回接種は, JIAの多くの患者ではその発

表3 高用量の定義

薬剤	投与量
グルココルチコイド(GC)	プレドニゾン(PSL)換算で2 mg/kg/日以上, あるいは20mg/日以上を2週間以上投与した場合
メトトレキサート(MTX)	15mg/m ² /週以上
シクロスポリンA(CyA)	2.5mg/kg/日以上
サラゾスルファピリジン(SASP)	40mg/kg/日以上
アザチオプリン(AZA)	1～3 mg/kg/日以上
経口シクロホスファミド	0.5～2 mg/kg/日以上
レフルノミド(LEF)	0.25～0.5mg/kg/日以上
6-メルカプトプリン	1.5mg/kg/日以上

(文献4より引用・改変)

症前に施行されているはずである。したがって、MR ワクチン追加接種やおたふくかぜワクチンまたは水痘ワクチンの初回接種の可否が主に問題となる。

なお、免疫抑制療法による治療終了後、わが国では生ワクチンの再開までは3カ月以上あけることとなっている。

MR ワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン、おたふくかぜワクチン

メトトレキサート (methotrexate : MTX) および低用量のGCもしくは免疫抑制薬、bDMARDs使用中の麻疹・おたふくかぜ・風疹混合ワクチン (MMR ワクチン) の追加接種の有効性と安全性が報告され、EULARのガイドラインではMTXに関しては実施を推奨、低用量GCおよびbDMARDs使用中は実施を考慮することとされている⁷⁾。また、ACRのガイドラインではMTXの治療前後に4週間の休薬期間を設けること、他の薬剤を用いる場合にはワクチン接種前に1回分の投与間隔をあけ、さらにワクチン接種後は4週間休薬すれば実施可能となっている⁸⁾。ただし、わが国では免疫抑制薬使用中にMR ワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン、おたふくかぜワクチンの単独または同時の追加接種は原則禁忌とされているが、予防接種ガイドラインにしたがって接種を行うことができる。なお、2024年のガイドラインでは少量ステロイド、MTX、TNF阻害薬使用中におけるこれらのワクチン接種については必要と判断された場合は実施することが提案されており、適応外使用の手続きと十分なインフォームドコンセントのもと実施を検討してもよい²⁾。

水痘ワクチン

水痘ワクチンは免疫不全状態にある水痘のハイリスク患者の重症化予防を目的として開発されたものであり⁹⁾、急性リンパ性白血病、ネフローゼ症候群等の免疫機能が低下している者に対しても一定の基準を設けて接種可能としている。近年、MTXおよび低用量のGCもしくは免疫抑制薬、bDMARDs使用中の水痘ワクチンの追加接種の有効性と安全性が報告され、EULARのガイドラインでは前者ではワクチンの実施を強く考慮、後者では実施を考慮とされている⁸⁻⁹⁾。また、ACRのガイドラインではMTX治療例では前後に4週間の休薬期間を設け、他の薬剤ではワクチン接種前に1回分の投与間隔をあけ、ワクチン接種後4週間の休薬を行うことで実施可能となっている^{7,9)}。ただし、わが国で免疫抑制薬を用いて治療中の患者に水痘ワクチンの接種は原則禁忌であるが、初回接種については予防接種ガイドラインにしたがって接種を行うことができる。なお、2024年のガイドラインでは少量ステロイド、MTX、TNF阻害薬使用中においては必要と判断された場合は実施することが提案されており、適応外使用の手続きと十分なインフォームドコンセントのもと実施を検討してもよい²⁾。そのため現状では、すべての患者に対し、感染歴の既往と予防接種歴を確認し、水痘感受性者に対しては、時間的余裕がある場合にGCや免疫抑制薬等の治療開始3週間前に水痘ワクチンの接種を考慮する。患者と密に接触する感受性者の水痘ワクチン接種も重要である。

BCG ワクチン

現在の定期接種の時期 (生後5～8カ月に1回、やむを得ない場合でも1歳までに実施する) を考慮するとワクチンの実施が問題になることは考えにくい。ただし、わが国のワクチンガイドラインではBCGは基本的に実施しないことが推奨されている。そのため、

bDMARDsを使用する際に結核の重症化のリスクを考慮し、結核罹患の有無を調べる検査を行うべきである。

ロタウイルスワクチン

現在の定期接種の時期(生後6週～14週6日までに初回実施、28日以上間隔をあけて2回目、さらに2日以上間隔をあけて3回目、1価ワクチンで生後24週、5価ワクチンで生後32週までに終了)を考慮するとワクチンの実施が問題になることは考えにくい。

経鼻インフルエンザワクチン

2023年2月27日の厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、経鼻インフルエンザワクチン(フルミスト点鼻液[®])の製造販売承認が了承され、同年3月27日の正式承認を経て、2024年10月初旬に発売された。本ワクチンは経鼻生ワクチンであり、他の生ワクチンと同様に免疫抑制療法中JIA児への使用は推奨されない⁸⁻⁹⁾。

3) mRNA ワクチン

新型コロナウイルス感染症(COVID-19) ワクチン

一般に小児における新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は軽症であることが多いとされているが、感染力が強いオミクロン株の流行以降、数多くのクラスターが報告されるようになり、引き続き注意すべき感染症であることには変わりない。

また、国内外の知見において、小児でも2歳未満と基礎疾患のある小児患者には重症化リスクがあることが報告されている¹⁰⁾。

小児におけるCOVID-19ワクチンの有効性、安全性のデータは限られているものの、有効性(発症予防、重症化予防)が安全性に対する懸念を上回ると考えられており、日本小児科学会では生後6カ月以降のすべての小児に対するワクチン接種を推奨している¹¹⁾。

小児リウマチ性疾患患者に対するCOVID-19ワクチン接種の考え方については、成人を含め、JCR、ACR、EULARの見解として、膠原病・リウマチ性疾患患者におけるCOVID-19ワクチンの忍容性は良好であり、ワクチン接種による原疾患の再燃はまれで、新たな安全性の懸念や原疾患の再燃リスク上昇は認められていないことから、患者を含むすべての者に対し、接種を勧めている¹²⁻¹⁵⁾。

ただし、一部の免疫抑制薬、MTX、bDMARDs[アバタセプト(オレンシア[®]; abatacept: ABT)]の使用下では抗ウイルス抗体上昇が不良である可能性を示す報告も存在するため注意を要する¹²⁾。医療者はこれらの情報を踏まえ、患者と保護者にCOVID-19ワクチンについて説明を行うべきである。

ただし、同ワクチンの情報についてはまだ不明な部分も多く、経時的に変化する可能性があるため、医療者は情報をアップデートする必要があること、また最終的な接種の判断がどうであれ患者の意向を尊重することが重要である。

- ワクチン接種前後でのGC、免疫抑制薬、bDMARDsの継続について

ACRでは上記薬剤の休薬について一部提案が出ているものの¹³⁾、EULARおよびJCRでは治療薬を休薬することによる再燃リスクがあるため休薬しないよう推奨が出されており¹⁴⁾、一定の見解は得られていない。

2 bDMARDsおよび高用量GC、免疫抑制薬使用中の母体から出生した児

免疫抑制薬、GCについては出生後数週間で児の体内から薬剤は消失しており、児にワクチンを接種した際も特に有害事象もなく実施できているため問題ない。

一方で、bDMARDsを使用した母体から出生した児については、移行抗体と同様に抗体製剤が経胎盤的に能動輸送され、児の血中から最長で生後6カ月にわたって検出されていることから、児の免疫を抑制する可能性がある¹⁶⁾。実際妊娠後期までインフリキシマブ(レミケード®; infliximab: IFX)の投与を受けた母体から出生した乳児において播種性BCG感染症の症例が報告されている¹⁷⁾。したがって、原則として、妊娠後期にbDMARDsの投与を受けた母体から出生した児については、生後6カ月以内の不活化ワクチンは問題なく接種できるが、生ワクチンは生後6カ月を過ぎてから接種をすることが望ましい。ロタウイルスワクチンの接種は見送り、BCGは6カ月を過ぎてから接種する。ACRでは、ロタウイルスワクチンの接種はTNF阻害薬の曝露児では条件付き推奨にとどまり、抗CD20モノクローナル抗体[リツキシマブ(リツキサン®; rituximab: RTX)]の曝露児では避けるべきとされている。

3 慢性疾患に対する予防接種の特例措置

免疫抑制薬による治療等のため定期接種の機会を逸した場合、接種不適当要因が解消した日から2年を経過する日までの間、定期接種の機会が確保されているため免疫抑制療法終了後3カ月以上の間隔をおいて実施すること。なお、日本小児科学会より予防接種キャッチアップスケジュールが推奨されているため、参考にされたい(https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/catch_up_schedule20231122.pdf)。それぞれのワクチンの接種の上限年齢を表4に示す。

ただし、ロタウイルスワクチンおよび任意の予防接種は対象外となることに留意が必要である。なお、特例措置を使って接種する場合には、接種前に政令指定都市または中核市の予防接種担当部門もしくは保健所に医師の意見書を添えて申請し、許可書発行後に接種する必要がある。

4 JIA患者の進学・就職と予防接種

進学や就職に際し、予防接種歴の確認および予防接種の施行が条件となることがある。

病状や治療等により予防接種を受けることができない場合は、疾患を理由に進学・就職を断念することがないよう診断書を用意する等主治医の配慮も必要である。

5 JIA患者の同居家族について

患者の周囲にいる医療従事者、濃厚接触者、家族は不活化ワクチンによる予防接種を積極的に受けることが望ましい。また、患者の家族への生ワクチン接種後はワクチンウイルスの排泄に注意すべきである²⁾。

6 JIA患者に対するパリーブスマブの使用

2013年8月より生後24カ月齢以下の免疫不全を伴う児への使用が追加適応となった。これにより高用量のGCや免疫抑制薬(表3)⁴⁾、bDMARDs使用中のJIAにおいて、RS

表4 ワクチン接種の対象者と上限年齢

ワクチン対象疾患	予防接種法施行令で規定している 定期予防接種の対象者	上限年齢 (X：接種不適当要因解消時点)
ジフテリア	1 期 生後2カ月から生後90カ月に至るまで	X＋2年 (ただし15歳未満、4種混合ワクチンを使用する場合に限る)
破傷風	2 期 11歳以上13歳未満	
百日咳	生後2カ月から生後90カ月に至るまで	
ポリオ		
日本脳炎	1 期 生後6カ月から生後90カ月に至るまで 2 期 9歳以上13歳未満	X＋2年
麻疹	1 期 生後12カ月から生後24カ月に至るまで	
風疹	2 期 5歳以上7歳未満	
水痘	生後12カ月から生後36カ月に至るまで	X＋2年
結核	生後1歳に至るまで	X＋2年(ただし4歳未満)
ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染症	小学6年～高校1年相当の女子	X＋2年
インフルエンザ菌b型(Hib) 感染症	生後2カ月から生後60カ月に至るまで	X＋2年(ただし10歳未満)
小児の肺炎球菌感染症	生後2カ月から生後60カ月に至るまで	X＋2年(ただし6歳未満)
B型肝炎	生後1歳に至るまで	X＋2年
ロタウイルス感染症	生後6週＋1日から、2価ワクチンは生後24週＋1日、5価ワクチンは生後32週＋1日までの間	特定疾患定期接種の対象外

(予防接種法施行令第一条の三、および定期接種実施要領第1の18より引用・改変)

(respiratory syncytial) ウイルス流行シーズンを迎える場合は抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体製剤パリーブズマブによる重症化予防が考慮されてよい⁴⁾。なお、2024年5月に抗RSウイルスモノクローナル抗体製剤の単回投与製剤ニルセビマブが発売され、使用可能となった。

参考文献

- 1) Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, et al. Pediatric Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. Mod Rheumatol. 2015; 25: 335-343.
- 2) 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024作成委員会. 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024. 協和企画, 東京, 2024.
- 3) Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 1704-1712.
- 4) 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024作成委員会. 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024 ～がん患者, 移植患者, 原発性免疫不全症, 小児期発症疾患に対する免疫抑制薬・生物学的製剤使用者, 等～. 協和企画, 東京, 2024; 94-96.
- 5) Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, et al. Vaccination in paediatric patients with autoimmune rheumatic diseases : a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. Autoimmun Rev. 2011; 11: 112-122.
- 6) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 編. B型肝炎治療ガイドライン第4版. 2022年6月. (https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/B_v4.pdf)
- 7) Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. Ann Rheum Dis. 2023; 82: 35-47.
- 8) Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care Res

- (Hoboken). 2023; 75: 449-464.
- 9) Takahashi M. Clinical overview of varicella vaccine: development and early studies. *Pediatrics*. 1986; 78: 736-741.
 - 10) Kainth MK, Goenka PK, Williamson KA, et al. Early experience of COVID-19 in a US children's hospital. *Pediatrics*. 2020; 146: e2020003186.
 - 11) 日本小児科学会. 生後6か月以上5歳未満の小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方 (https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=466) / 新型コロナワクチン接種に関する, 小児の基礎疾患の考え方および接種にあたり考慮すべき小児の基礎疾患等 (https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=409).
 - 12) 日本リウマチ学会. 新型コロナウイルス (COVID-19) ・ワクチンについて (医師向け情報). 2023年12月26日公開. (<https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/covid-19/>)
 - 13) Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol*. 2023 ; 75 : E1-E16.
 - 14) Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81: 1628-1639.
 - 15) Pediatric Rheumatology European association (PREs). PRES update regarding COVID-19 vaccination in children with rheumatic diseases. (<https://www.pres.eu/clinical-affairs/guidelines.html>).
 - 16) Horst S, Kane S. The use of biologic agents in pregnancy and breastfeeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014; 43: 495-508.
 - 17) Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010; 4: 603-605.

V 治療中の感染症接触・罹患時の対応

小児期はさまざまな感染症に罹患する時期であり、高用量のGCおよび免疫抑制薬投与中は感染症の重篤化に注意する。麻疹や水痘、Epstein-Barr virus (EBV) 等、免疫抑制薬使用例で重篤な経過を取り得る感染症に関しては、治療開始前もしくは開始時に抗体価を測定しておくことが望ましい。

全身型JIAでは感染症をきっかけに再燃する例や、マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) へ移行する例がみられる。

1 感染症罹患時の治療薬

感染症に罹患した際にJIAに対する治療薬をどうすべきかに関しては、エビデンスに基づく明確な指針はない。

1) MTX, タクロリムス (TAC)

原疾患の病勢によるが、感染症による発熱時や重篤な感染症罹患時は免疫抑制および調整薬であるMTX, タクロリムス (tacrolimus : TAC) の服用は延期することも考慮してよい。

2) 非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs)

非ステロイド抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) 使用例は、アス

ピリン以外の他のNSAIDsであってもReye症候群、インフルエンザ脳症に関してアスピリンと同程度に注意を払う必要があると考えられている¹⁾。NSAIDs使用中の患者がインフルエンザや水痘に罹患した際は、リスクとベネフィットを勘案し、内服の中止を含め検討する。

3) GC (第5章参照)

高用量のGC投与中および投与後しばらくの間は、副腎機能が低下している可能性が高い。このため感染症罹患により発熱や嘔吐が生じた際に二次的な副腎不全の状態となり、ストレス量のヒドロコルチゾン投与が必要となる症例が存在する。ストレス時のコルチゾール必要量は統一されたものはないが、わが国では一般的にヒドロコルチゾンとして80～100mg/m²/日とされている²⁻³⁾。来院時の低ナトリウム血症や低血糖に注意し、ヒドロコルチゾン投与に加え、必要に応じて電解質輸液やブドウ糖を投与する。低年齢児は身体症状を詳細に訴えることが困難なため、特に注意が必要である。

4) bDMARDs⁴⁻⁶⁾

bDMARDsは生体防御に必要なサイトカインの働きを抑制したり、T細胞の働きを抑制する作用を有する。そのため、使用する薬剤の特性、患者の背景を理解することが重要になる。

また、すべてのbDMARDsは感染症罹患下での投与は禁忌となっており、感染症併発時は使用をいったん中止し、感染症の治療を優先すべきである。また、感染症の治癒後のbDMARDsの再開については患者ごとにリスクとベネフィットを考慮し、個別に勘案すべきである。

エタネルセプト (ETN)、アダリムマブ (ADA)

TNF- α はIL-6、IL-1等炎症性サイトカイン産生を誘導し、免疫応答の活性化、腫瘍細胞の排除、細菌・真菌・ウイルス等の病原体から生体防御等に関与する。したがって、TNF- α 阻害薬[エタネルセプト(エンブレル[®]; etanercept: ETN)、アダリムマブ(ヒュミラ[®]; adalimumab: ADA)]より感染症の危険が増加する。

TNF- α 阻害薬の単独使用よりMTXやGC併用下のほうが感染症のリスクが上昇することが知られており、また小児での報告は少ないが結核のリスクを内包している薬剤であることに留意すべきである。

トシリズマブ (TCZ)

トシリズマブ(アクテムラ[®]; tocilizumab: TCZ)はIL-6受容体に結合することで、IL-6シグナルを阻害し、抗炎症作用を有する。

IL-6はCRP等の炎症マーカーを上昇させるだけでなく、発熱、倦怠感といった症状とも関連する。したがって、本剤の投与によって、感染症等に伴うIL-6依存性の症状・検査所見の出現が抑制されて、それらの合併を見逃す可能性があり、特に臨床症状の変化に注意が必要である。

成人の重症肺炎症例にて、前日まで症状がなくイベントの起きた日に来院し肺炎と診断される症例の報告がある⁷⁾。このような症例では、感染早期の症状が抑制され、重症化して初めて診断された可能性がある。このため、本剤投与中には、軽微な感染に伴う症状でも主治

医に相談するよう患者に指導する必要がある。

カナキヌマブ (CNK)

カナキヌマブ (イラリス[®]; canakinumab : CNK) は、炎症性サイトカインの1つである IL-1 β に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体製剤であり、IL-1 β に結合し、その活性を中和することで炎症を抑制する薬剤である。特に感染症において、CNK は IL-1 β の作用を抑制することで感染に対する免疫応答が減少し、感染症の発見が遅れる可能性がある。その点を踏まえて感染症の発現や増悪に十分注意する必要がある。

アバタセプト (ABT)

ABT は抗原提示細胞に発現する CD80/86 からの共刺激シグナルを阻害することで T 細胞の活性化を抑制し、サイトカイン産生を抑えることで効果を発揮する薬剤である。他剤と比べて、重症感染症合併の頻度は低いと報告されている。

2 それぞれの感染症への対応

1) EBV 感染時の対応

全身型以外の JIA における EBV 感染

MTX 使用例において EBV 関連リンパ腫が複数報告されている⁴⁻⁵⁾。MTX 使用例における EBV 初感染のリスクは明らかになっていないが、初感染をきっかけに関節炎が寛解に至る症例もみられることから、MTX の一時中止を含めて検討する⁸⁾。

全身型 JIA における EBV 感染

EBV 感染をきっかけに MAS をきたした症例が報告されており、他の感染症罹患時と同様に注意が必要である⁹⁻¹⁰⁾。EBV 感染により MAS を呈した際は、可能であれば EBV 量や感染細胞を調べ、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis : HLH) と鑑別する。

2) 麻疹患者と接触した際の対応

麻疹に対する免疫を有さない、あるいは不十分である患者が麻疹患者と接触した際は、72 時間以内に麻疹含有ワクチン接種を行うことで、発症予防や軽症化に有効である可能性がある。一方で、GC および免疫抑制薬投与中の患者では生ワクチンの接種は禁忌とされており、これらの薬剤使用中の麻疹に対する免疫を有さない、あるいは不十分である患者が麻疹患者と接触した際は 72 時間以内の生ワクチン接種が難しい。このため 6 日以内の免疫グロブリン (immunoglobulin : Ig) 投与を検討する必要がある。Ig を投与することにより麻疹発症を抑えることができる可能性がある。筋注用 Ig 製剤は麻疹の発症予防に対する保険適用を有しているが、血液製剤であるため投与に際しては有効性とリスクについて十分説明する。なお、麻疹ウイルスに曝露され、感染・発症する可能性のある感受性者 (麻疹に対する免疫を保有していないあるいは不十分な者) が、学校等で集団生活をしている場合には、周囲で感染者が発生したときに学校等から接触状況が分かるよう保護者に連絡がなされるような配慮

をお願いするとよい。

3) 水痘患者と接触した際の対応

水痘に対する免疫を有さない、あるいは不十分である患者が水痘患者と接触した際は、72時間以内の水痘ワクチン接種が発症予防や重症化予防に有効であるとされるが、GCおよび免疫抑制薬投与中の患者では生ワクチンの接種は禁忌とされており、これらの薬剤使用中の水痘に対する免疫を有さない、あるいは不十分である患者が水痘患者と接触した際は72時間以内の生ワクチン接種が難しい。

家族内感染での水痘発症予防に関して、予想発症日の1週間前からアシクロビル(ゾベラックス[®]) 40mg/kg/日を7日間内服することにより、91～100%の水痘発症率を16～27%に減少できたことが報告されている¹¹⁻¹²⁾。これらの報告をもとに、水痘の重症化が予想される高用量のGCおよび免疫抑制薬投与中のJIA患者が水痘罹患患者と接触した際は、アシクロビルの予防内服が検討される。なお、水痘ウイルスに曝露され、感染・発症する可能性のある感受性者(水痘に対する免疫を保有していないあるいは不十分な者)が、学校等で集団生活をしている場合は、周囲で感染者が発生したときに学校等から接触状況が分かるよう保護者に連絡がなされるような配慮をお願いするとよい。

4) 水痘、带状疱疹発症時の対応

高用量のGCや免疫抑制薬投与中の患者は、水痘や带状疱疹が重症化する危険性がある。小児例に対してどの程度の薬剤投与を行うと易感染性宿主としてリスクが増加するかについては明確な基準はない。JIA患者はMTX使用中で1.4倍、GC使用中で1.8倍の带状疱疹のリスクがある¹³⁾との報告がある。

免疫正常者に対する抗ウイルス薬投与は症例を適切に選択して行われるが、免疫不全患者は全例で抗ウイルス薬投与を行うべきである¹³⁾。すべてのJIA患者が免疫不全患者に該当するわけではないが、免疫不全患者ではアシクロビル5 mg/kg静注、8時間ごと3回/日を7～10日間の投与が勧められている¹⁴⁾。副作用として腎不全に注意する。

5) 急性胃腸炎罹患時の対応

GCを服用中の患者が嘔気や嘔吐のため内服が困難となった際は、GCの点滴投与を行う。発熱や嘔吐が著しい場合はステロイドカバーとしてストレス量(一般的にヒドロコルチゾンとして80～100mg/m²/日)²⁻³⁾のGC投与を検討する。

6) HBVの再活性化のスクリーニングと評価

近年、HBV感染既往例に対する免疫抑制薬の治療や化学療法後にHBVが再増殖する*de novo* B型肝炎が問題となっている。HBV感染者(キャリアおよび既往例)に対しては、日本肝臓学会『B型肝炎治療ガイドライン』¹⁵⁾を参考に対処する(第7章Ⅱ参照)。

7) 結核を疑った際の対応¹⁶⁾

TNF阻害薬、GCを使用中の患者においては結核の発症に特に留意する必要がある。その

ため、bDMARDsの投与開始前にインターフェロン(interferon: IFN)- γ 遊離試験等を行い、潜在性結核感染等の診断や発病予防対策をとることが推奨されている。また、治療経過中に持続する咳嗽、痰、微熱、倦怠感等を認めることが多いため、このような症状を認めた際にはコンピューター断層撮影(computed tomography: CT)等の画像検査や喀痰等からの結核菌の分離、IFN- γ 遊離試験等を遅延なく実施する必要がある。実際に診断された場合は厚生労働省が定めた結核医療の基準による標準治療を参考に治療されたい¹⁷⁻¹⁸⁾。なお、状態によっては標準治療の延長治療を行うことも考慮していただきたい。

治療終了後はbDMARDsの再投与は可能であるが、慎重な経過観察が推奨されている¹⁹⁾(第7章参照)。

8) COVID-19罹患時の対応

JIAで加療中の患者において、COVID-19が重症化するという報告は存在しない。一般に小児リウマチ性疾患における重症化のリスク要因としては全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、血管炎、自己炎症性疾患、肥満の存在が判明している²⁰⁾。

そのため、JIA患者の日常生活においては一般的な感染防御策を講じつつも、各種治療薬を継続し、原疾患のコントロールを優先すべきである。万一、COVID-19に罹患した場合は症状によって抗リウマチ薬、bDMARDs等は一時的に使用を控え、延期することを考慮し、発熱や呼吸器症状が落ち着いてから1～2週間を目安に再開すべきである²¹⁾。

また、COVID-19に対する治療は基本的に対症療法が主であるが、生後29日以上かつ体重3.5kg以上の症例の一部においてレムデシビル、12歳以上の症例の一部においてニルマトレルビル/リトナビル、エンシトレルビルといった抗ウイルス薬の使用を検討してもよいとされている²²⁾。

最後に、本書における情報は2024年7月時点での情報であり、今後のウイルスの流行株の変化や新たな知見により内容が変更し得るため、医療者は最新の情報を確認した上で、対応されたい。

参考文献

- 1) 伊藤保彦. NSAIDs—小児リウマチ医の立場から. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 2006; 19: 72-76.
- 2) 日本小児内分泌学会 編. 小児内分泌学. 診断と治療社, 東京, 2009; 98-102.
- 3) Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. JAMA. 2002; 287: 236-240.
- 4) 日本小児リウマチ学会 編. 小児リウマチ学. 朝倉書店, 東京, 2020; 266-269.
- 5) 日本リウマチ学会. 関節リウマチ(RA)に対するトシリズマブ使用ガイドライン(2017年3月21日改訂版). (https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TCZ.pdf)
- 6) 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 編. 若年性特発性関節炎(JIA)における生物学的製剤使用の手引き 2020年版. 羊土社, 東京, 2020.
- 7) Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. Mod Rheumatol. 2010; 20: 222-232.
- 8) Kawada J, Ito Y, Torii Y, et al. Remission of juvenile idiopathic arthritis with primary Epstein-Barr virus infection. Rheumatology (Oxford). 2013; 52: 956-958.
- 9) Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. Rheumatology (Oxford).

- 2001; 40: 1285-1292.
- 10) Lin CI, Yu HH, Lee JH, et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. Clin Rheumatol. 2012; 31: 1223-1230.
 - 11) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. Pediatrics. 1993; 92: 219-222.
 - 12) Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, Asano Y. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. Arch Dis Child. 1993; 69: 639-642.
 - 13) 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.
 - 14) Cohen JL. Clinical practice: Herpes zoster. N Engl J Med. 2013; 369: 255-263.
 - 15) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 編. B型肝炎治療ガイドライン第4版. 2022年6月. (https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/B_v4.pdf)
 - 16) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 編. 結核診療ガイドライン2024. 南江堂, 2024.
 - 17) 日本結核病学会治療委員会. 「結核医療の基準」の改訂-2018年. 結核. 2018; 93: 61-68.
 - 18) 厚生労働省. 結核医療の基準(平成21年1月23日改正). 厚生労働省告示第16号.
 - 19) 日本呼吸器学会. 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版作成委員会. 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版. 日本呼吸器学会, 2020; 60-72.
 - 20) Pediatric Rheumatology European association (PREs). PRES update regarding COVID-19 vaccination in children with rheumatic diseases. (<https://www.pres.eu/clinical-affairs/guidelines.html>)
 - 21) Wahezi DM, Lo MS, Rubinstein TB, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Pediatric Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic: Version2. Arthritis Rheumatol. 2021; 73: e46-e59.
 - 22) 令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業). 新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き 第10.0版.

VI 予後

治療目標は、炎症病態を早期に鎮静化し機能障害を最小限にすることである。また、JIAはRAと比較した際にドラッグフリー寛解に至る例が多いとされる。一方で、JIAの病型によって大きく予後が異なる。

わが国では鹿児島大学病院小児科膠原病外来を受診したJIA患者285例の発症病型別累積ドラッグフリー寛解(治癒)率のデータが存在し(図4), リウマトイド因子(rheumatoid factor: RF)陽性多関節炎と全身発症型関節炎が難治性で治療抵抗性を示している¹⁾。

一方で、近年の海外からの長期予後の報告では、RF陽性多関節炎を除く病型では治療開始後2年以内に70%の症例で関節炎が非活動性となり、さらに約半数で治療後5年以内に寛解に至るとされている半面、RF陽性多関節炎では治療開始後2年時点で関節炎が非活動性になるものは50%以下とされている²⁾。また、他の報告ではERAで有意に治療抵抗性を示す例が存在する(図5)³⁾。

関節機能の予後不良が予測されるこれらの病型では、早期に積極的な治療介入が必要である。また、近年の報告で長期の経過中に当初は少関節炎等からPsAや分類不能関節炎への病型変化が起こる症例がいることが判明しており、このことに留意すべきである⁴⁾。

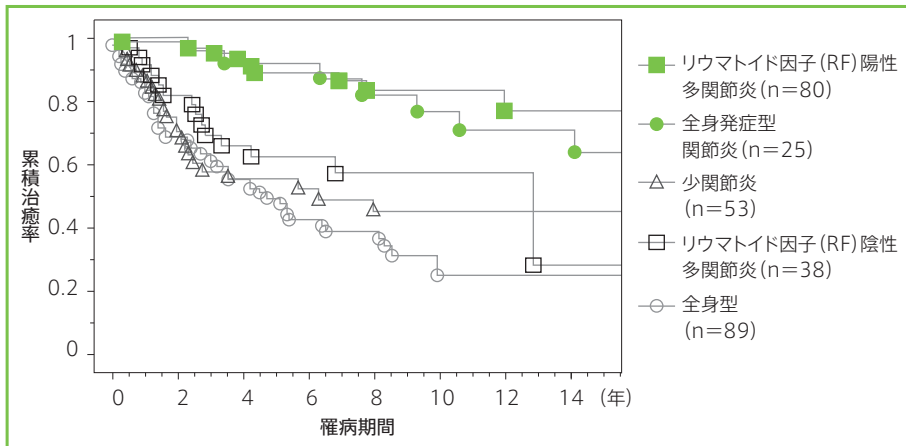


図4 JIAの病型別累積ドラッグフリー寛解(累積治癒)率

鹿児島大学病院小児科膠原病外来で治療したJIA患者285例で、すべての治療を中止して2年間寛解を維持した例を治癒と定義し、その累積治癒率を示す。JIA全体の累積治癒率は罹病期間5年で33.1%であるが、治癒率は病型で異なり、RF陽性多関節炎と全身発症型関節炎は難治性であることが分かる。

(文献1より引用・改変)

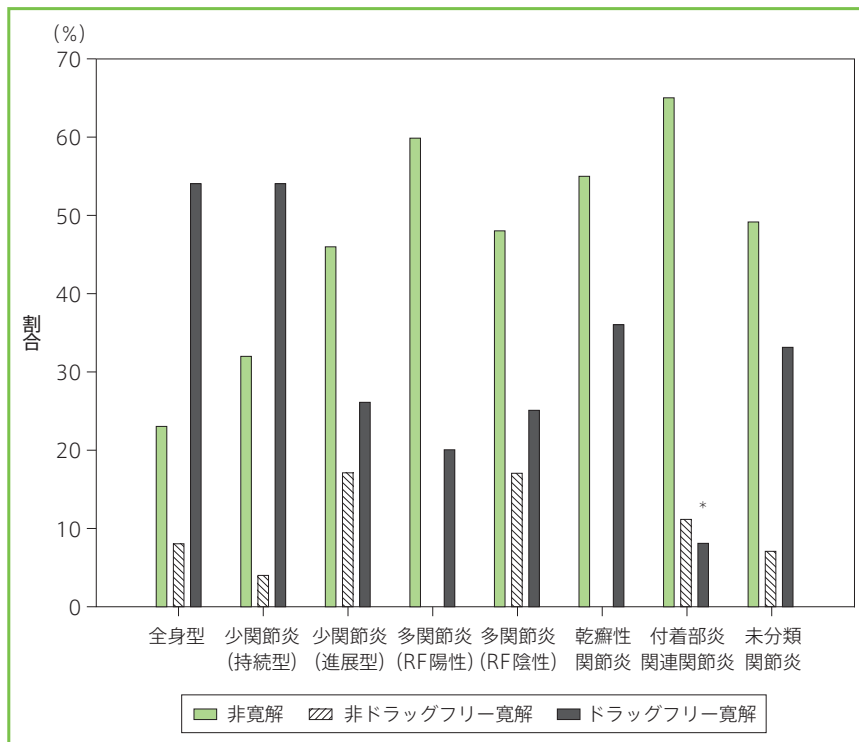


図5 北欧のコホートにおける発症18年後の病型別予後

全身型、少関節炎に比べ、多関節炎や乾癆性関節炎、付着部炎関連関節炎は予後不良である(*: $p < 0.0001$)。the author, title of the material/book/journal© John Wiley and Sons. (文献3より引用)

- 1) 武井修治. 最新関節リウマチ学—寛解・治癒を目指した研究と最新治療—「Ⅶ.類縁疾患 若年性特発性関節炎」. 日本臨牀. 2014; 72: 399-403.
- 2) Guzman J, Oen K, Tucker LB, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 1854-1860.
- 3) Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, et al. Long-Term Outcomes in Juvenile Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-Up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020; 72: 507-516.
- 4) Glerup M, Arnstad ED, Rypdal V, et al. Changing Patterns in Treatment, Remission Status, and Categories in a Long-Term Nordic Cohort Study of Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res. 2022; 74: 719-727.

Ⅶ 症例登録システム

わが国におけるJIAの症例登録システムとしては、前述の小児慢性特定疾病医療意見書と指定難病個人調査票に加えて、PRAJが主体の小児リウマチ性疾患の登録制度(Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry: PRICURE)や、全国規模の関節リウマチデータベースであるNinJa(National Database of Rheumatic Diseases in Japan)と同じプラットフォームを有する小児版NinJa[Children's version of NinJa(National Database of Rheumatic Diseases in Japan)]がある。詳細については、それぞれのホームページ等を参照されたい。今後これらの登録システムに蓄積されたデータを横断的なレジストリリンケージにより統合して、ビッグデータとしてエビデンスを導き出し世界に発信していくことが期待されている。

Ⅷ 患者会・家族会

JIA親の会として「あすなろ会」がある(<http://asunarokai.com/>)。各地域での集会や会報の発行、患者とその家族に向けた資料の提供等を行っている。他に、乾癬患者会として「日本乾癬患者連合会」(<http://jpa1029.com/>)、ASおよびその類縁疾患である脊椎関節炎(spondyloarthritis: SpA)の患者会として「日本AS友の会」(<https://www5b.biglobe.ne.jp/~asweb/tomonokai/JASC.html>)がある。

Ⅸ 小児リウマチ性疾患診療に詳しい医師へのコンサルト・コンタクト

JCRのホームページ(<http://www.ryumachi-jp.com/>)では、小児科を標榜する近隣のリウマチ専門医を検索することができる。また、PRAJのホームページには、小児リウマチ診療支援MAP(<http://www.praj.jp/map/>)が掲載されており、各地域の小児リウマチ中核施設を確認することができる。それら中核施設を中心に日本各地で研究会・勉強会が開催され、症例相談やディスカッションが行われているため、まずは小児リウマチ診療支援MAPから最寄りの小児リウマチ中核施設に連絡することを推奨する。

X 海外の状況

独立した小児リウマチの国際学会としては、欧州にPReSがあり、EULAR等と連携して小児リウマチ性疾患に関する推奨や提言を発信している。北米ではACRが2019年、2021年にJIAに関連する各種ガイドラインを発表している。また、アジア太平洋リウマチ学会(Asia Pacific League of Associations for Rheumatology: APLAR)でもエキスパートによるウェブセミナー等が開催されている。

小児リウマチ性疾患に関する共同研究グループとしては、欧州の小児リウマチ国際試験機構(Paediatric Rheumatology INternational Trials Organization: PRINTO)、北米のPediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG)、Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)等がある。

XI 移行期医療について¹⁾

前項に示したようにJIA患者のうち、発症後10年を経過した時点で、ドラッグフリー寛解に至る症例は3割程度であり、残りの7割は移行期を経て成人になっても何らかの治療を要することになる。

疾患そのものの管理のみならず、長期にわたる薬物療法の副反応、合併症、心理的ケアに加えて、妊娠・出産といったことも問題となる。

以上の事項を踏まえ、JIA患者の長期的な管理において、成人診療科への移行を行うことが必要である。

一般に小児科の多くの施設において、15歳までは小児科で対応となるケースが多いが、JIAの定義が16歳未満で発症する関節炎であることから、多くのJIA患者は発症時に小児科医あるいは小児リウマチ医の管理下にあると考えられる。そのため、わが国では高校生以降の進学、転居、就職等を契機に成人診療科に移行する可能性が高いと思われる。実際にわが国の2019年時点での報告では成人年齢に達した小児期発症リウマチ疾患患者のうち、約80%が成人診療科での管理となっており、2006年時点の67%に比べ増加していた。医療費支援制度の活用も以前より増加しており、移行医療が徐々に浸透していると考えられる²⁾。

成人診療科への移行に際しては成人になる過程における精神面での発達、保護者からの自立、社会環境の変化について気を配り、病気のコントロールだけでなく、患者が自立した成人として医療を継続的に受けられ、社会生活が送れることを目標にすべきである。

これらのことを踏まえ、成人診療科への移行をきっかけに怠薬や治療からのdrop outが生じないよう十分な準備と患者、保護者への説明が必要になる。

JIAとRAでは病型や使用可能な薬剤、医療・福祉制度は異なる(表5)¹⁾。そのため、小児科医、成人診療科医はともにこれらを理解しておく必要がある。

JIA患者はRAとは異なり、成人になっても指定難病と認定されている。軽症高額基準を満たせば、高額な医療を継続することが必要な者については医療費助成の対象となるため、患者の自己負担の極端な増加は生じない。

一方で、RA患者を診る成人診療科では医療費の問題から、バイオ後続品(バイオシミ

表5 JIAとRAの病型、薬剤、医療・福祉制度等の違い

		JIA	RA
疫学	患者数	数千人 (3,000人程度)	70～80万人
	性差 (男女比)	全身型 (1 : 1)	1 : 04
		関節型 (1 : 4)	
症状		全身型 : 高熱, 紅斑, 関節痛等	関節痛, 関節腫脹等
		関節型 : 関節痛, 関節腫脹等	
合併症, 関節外症状		全身型 : マクロファージ活性化症候群	間質性肺疾患, 皮下結節等
		関節型 : ぶどう膜炎	
自己抗体		全身型では基本的に陰性 RF陽性はJIA全体で約20% 抗核抗体はJIA全体で約25%	RF陽性は約80%
保険適用のある抗リウマチ薬		メトトレキサート	多数
社会保険診療報酬支払基金で適応外使用可能な抗リウマチ薬		タクロリムス, シクロスポリン (マクロファージ活性化症候群に対して持続点滴静注にて使用)	
保険適用のある bDMARDs		全身型 : トシリズマブ (点滴), カナキヌマブ	多数
		関節型 : トシリズマブ (点滴), エタネルセプト, アダリムマブ, アバタセプト (点滴)	
評価法		全身型 : 特になし	DAS28, SDAI, CDAI, HAQ 等
		関節型 : JADAS-27, CHAQ 等	
医療費助成制度		小児慢性特定疾病・指定難病等	高額療養費制度等

bDMARDs: 生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬, RF: リウマトイド因子, DAS: Disease Activity Score, SDAI: Simplified Disease Activity Index, CDAI: Clinical Disease Activity Index, JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score, HAQ: Health Assessment Questionnaire, CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire

(文献1を一部改変)

ラー:BS)が近年広く使用されるようになってきている。BSは先行バイオ医薬品との同等性/同質性がさまざまな試験で証明され、薬価が先行バイオ医薬品の約7割程度であるため患者の経済的負担や医療費の削減に貢献している。

なお、2024年7月現在、わが国ではADA, ETNの2剤のBSが使用可能である。

移行期に達した患者を対象に、小児リウマチ性疾患版移行チェックリスト(図6, <http://www.praj.jp/activities/acrivities01.html>)³⁾やリウマチ性疾患移行支援手帳「ミライトーク」(図7)⁴⁾が利用できる。前者はPRAJのホームページよりダウンロード可能であり、後者はPRAJに請求できるため、積極的に活用していただきたい。さらに、移行期医療についての詳細については成書¹⁾を参考にされたい。

リウマチ性疾患成人移行チェックリスト患者用＜一般・高校生＞ 記入年月日 年 月 日 (日)

以下の項目について、当てはまっているようならチェックボックスに印してください

病歴・治療に関する知識

☐ 1. 自分の身長・体重・生年月日を知っている

☐ 2. 自分の病名を知っている

☐ 3. 自分の病状や受けている治療内容を把握している

体調不良時の対応

☐ 4. 自分が処方されている薬の名前、用法、効果、副作用を知っている

☐ 5. 受診しなければならない症状を知っている

☐ 6. 体調不良時の対応(連絡先・相談先・緊急処置など)ができる

医療者との対等なコミュニケーション

☐ 7. 診察前に質問項目を考えて受診することができる

☐ 8. 診察時、医師に質問および自分の意見を述べることができる

☐ 9. 医師・看護師、または他の医療者(栄養士・薬剤師・ソーシャルワーカーなど)からの質問に答えることができる

☐ 10. 困ったときには医師、看護師、または他の医療者(栄養士・薬剤師・ソーシャルワーカーなどに)話することができる

診療情報の自己管理

☐ 11. 検査結果について記録またはコピーをもらい保管管理できる

☐ 12. 診断書や処方箋など必要な書類を医師に依頼できる

☐ 13. これまでにかった病院の自分の診療録(カルテ)がどこにあるか知っている

☐ 14. 今まで自分がかかった病院の名前・担当医師の名前を把握している

☐ 15. 外来の予約の時期を把握し、忘れないための工夫ができる

☐ 16. 外来の予約方法を知っている(自分で診療の予約ができる)

☐ 17. 残っている薬を把握し、必要な分の薬の依頼ができる

☐ 18. 処方箋の期限や、期限が過ぎたときの対応を知っている

☐ 19. 自分の病状に関して、必要時に協力してもらえるよう第三者へ説明できる(学校・友人・家族、上司など)

☐ 20. 医療保険について説明できる(自分の健康保険と自己負担額についての知識がある)

☐ 21. (該当する方のみ) 自分が使用している特等な薬(歩行補助用具とか、自己注射のための物品(消毒用アルコールなどの注文と使用方法、管理の仕方を知っている)

日常診療の自己管理

以下に属している人ばらばらに当てはまっている人はどなたですか？ 該当するチェックボックスに印してください

22. のみ薬の管理 ☐ 自分、☐ 父親・母親、☐ 祖父・祖母、☐ 兄・姉、☐ その他 ()

23. 注射自己注射を使用している場合 ☐ 自分、☐ 父親・母親、☐ 祖父・祖母、☐ 兄・姉、☐ その他 ()

24. 次回受診日の確認 ☐ 自分、☐ 父親・母親、☐ 祖父・祖母、☐ 兄・姉、☐ その他 ()

思春期・青年期としての健康教育

☐ 25. 医師・看護師、または他の医療者(栄養士・薬剤師・ソーシャルワーカー等)と、喫煙・飲酒・薬物乱用・人間関係について相談したことがある

☐ 26. 医師・看護師、または他の医療者(栄養士・薬剤師・ソーシャルワーカー等)と、妊娠・出産の問題、性の問題や悩みについて相談したことがある

☐ 27. 避妊の仕方と性病の予防法を知っている

主体的な移行準備

☐ 28. 内科の医師といったような形で診療を開始するのを主治医と相談している

☐ 29. 自分に役立つような情報について主治医と話し合いをしている

☐ 30. 転科する前に内科医に会って話をしている

図6 小児リウマチ性疾患版移行チェックリスト

(文献3より引用)



図7 「ミライトーク」の表紙

(文献4より引用)

参考文献

- 1) 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 編. 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. 羊土社, 東京, 2020; 52.
- 2) 野中由希子, 山崎雄一, 久保田知洋, 他. 当科の小児期発症リウマチ性疾患患者における移行期医療の現状. 小児リウマチ. 2021; 12: 58-64.
- 3) 日本小児リウマチ学会. 小児リウマチ性疾患版移行チェックリスト. (<http://www.praj.jp/activities/acrivities01.html>)
- 4) 日本リウマチ学会 移行期医療検討小委員会/日本小児リウマチ学会. 小児リウマチ性疾患移行支援手帳「ミライトーク」. (https://www.ryumachi-jp.com/pdf/miraitalk_1004.pdf)

総説

第 7 章

第7章

注意すべき病態の治療・管理

本章では、結核感染、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) 感染、マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS)、ぶどう膜炎について触れる。これらの疾患は、若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) の経過中に発症することがあり、いずれも JIA の治療・管理に精通した医師がかかわるべき病態である。HBs (hepatitis B surface) 抗原陽性例や核酸アナログ製剤投与が必要と考えられる例では、肝臓専門医へのコンサルトが必要である。また、ぶどう膜炎の場合は小児非感染性ぶどう膜炎の手引き (後述) を参照するとともに、ぶどう膜炎に精通した眼科医師との連携が必要である。

I 結核感染の管理指針

JIA患者に対しグルココルチコイド (glucocorticoid : GC)、メトトレキサート (methotrexate : MTX)、生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs) 等の治療を開始する前には、結核感染を否定しておく必要がある (図1¹⁾ に結核診断のフローチャートを示す)。

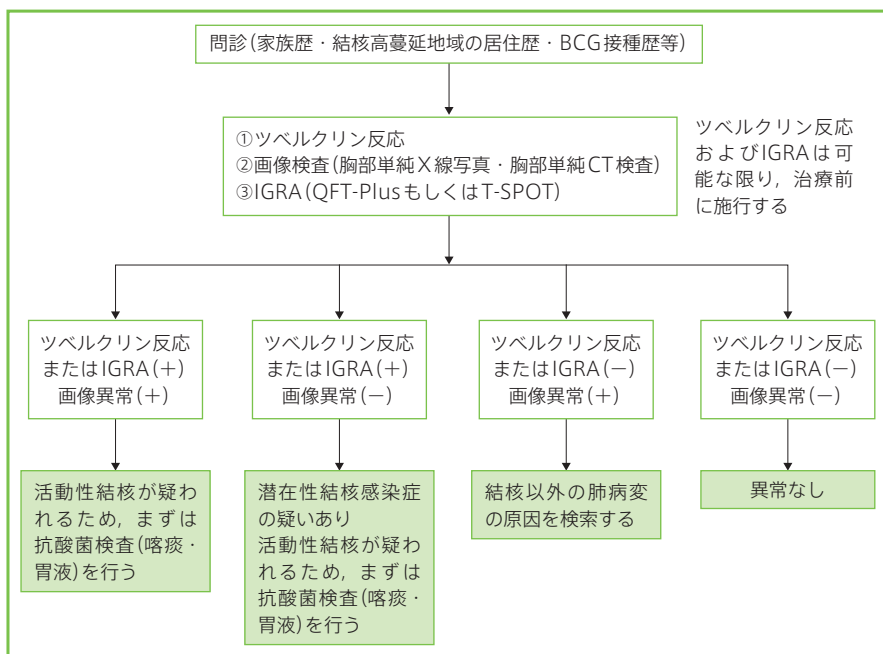


図1 結核診断のフローチャート

IGRA : インターフェロン- γ 遊離試験, QFT-Plus : QuantiFERON®TBゴールドプラス, T-SPOT : T-スポット®TB
(文献1より引用・改変)

問診では、家族歴（結核の発病、感染者の有無）、高蔓延国居住歴、BCG接種歴を確認する。

検査は、胸部単純X線、コンピューター断層撮影(computed tomography：CT)、ツベルクリン反応、インターフェロン- γ 遊離試験[IFN(interferon)- γ release assay：IGRA)]であるQuantiFERON[®]TBゴールドプラス(QFT-Plus)もしくはT-スポット[®].TB(T-SPOT)が挙げられる²⁻³⁾。画像検査のスクリーニングでは胸部単純X線が必須であるが、この検査で異常がない場合でも、微細な病変がCTで検出されることがあるため必要に応じてCTを行うべきである⁴⁾。

ツベルクリン反応はBCG既接種者では陽性となるため、ツベルクリン反応のみで判断せず、QFT-PlusもしくはT-SPOTを行う必要がある。ただし、乳幼児・学童期の潜在性結核感染症では、ツベルクリン反応が71～82%の感度に対し、QFT-Plusが77～89%、T-SPOTが62～74%とツベルクリン反応の感度が高いという報告もある⁵⁻⁸⁾ことから、ツベルクリン反応が必ずしもQFT-PlusやT-SPOTに劣るとはいえない。2024年に発行された『結核診療ガイドライン2024』⁹⁾でも、IGRAを第一優先とするが、2歳未満の乳幼児ではIGRAの感度が低下するためツベルクリン反応を同時に実施することが推奨されている。また、乳幼児ではIGRAのための採血が困難な場合があるため、ツベルクリン反応を優先することも選択肢となると記載されている。そのため、結核感染の否定にはツベルクリン反応(表1)¹⁰⁾およびIGRA[QFT-Plus(表2)³⁾もしくはT-SPOT(表3)]を用いて、総合的に判断することを推奨する。

IGRAには、①陽性、②陰性、③判定保留(T-SPOTのみの判定カテゴリー)、④判定不可という判定基準がある(表2³⁾、3)。QFT-Plus、T-SPOTの判定結果において、「陽性」は結核感染、「陰性」は結核非感染と判断する。特異抗原の反応値が8 spot以上の陽性あるいは4 spot以下の陰性の判定に対して、特異抗原の反応値がわずか1～2個の違いがある場合には「判定保留」となり、検査の信頼性が低くなるため再検査が必要となる。再検査の結果が再び「判定保留」であった場合には、他の診断方法を用いるか、医師の判断のもとで結核感染の状況を総合的に判断することが推奨されている。GC内服中等で免疫抑制状態にある患者や乳幼児(特に4歳未満)では細胞性免疫応答の低下により、「判定不可」となることがある¹¹⁻¹³⁾。その場合は、結核菌特異抗原に対する反応結果に信頼性がないことから、他の診断方法を用いることが推奨される。

初診時もしくは経過中に活動性結核と診断した患者は、複数の抗結核薬による治療が不可欠となる。結核のスクリーニング検査の際、偶然発見されたIGRA陽性の潜在性結核感染症の患者には、イソニアジド(isoniazid：INH、成人用量：5 mg/kg/日、12歳以下小児用量：8～15mg/kg/日、1日最大投与量300mg/日)を6カ月または9カ月投与する^{3, 9, 14)}。INHが使用できない場合には、リファンピシン(rifampicin：RFP、成人用量：10mg/kg/日、12歳以下小児用量：10～20mg/kg/日、1日最大投与量600mg/日)を4カ月または6カ月間投与する。諸外国ではINH + RFPを3～4カ月投与する治療レジメン等、短期間の潜在性結核感染症治療レジメンが主流になりつつある。従来の単剤治療との比較において、治療完遂率、発症予防効果および副作用出現頻度において同等ないし優れた成績が示されており、今後わが国でも導入が検討されている¹⁵⁾。また、免疫抑制薬やbDMARDs、特に腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor：TNF)- α 阻害薬投与中に発症した結核の治療に際して、TNF- α

表1 ツベルクリン反応の判定基準

		接触歴*	
		なし	あり
BCG接種歴	なし	硬結15mm以上 または 発赤30mm以上	硬結5mm以上 または 発赤10mm以上
	あり	硬結20mm以上 または 発赤40mm以上	硬結15mm以上 または 発赤30mm以上

*原則として喀痰塗抹陽性患者との接触とする。ただしそれ以外でも感染性と考えられる患者との接触を含む。

(文献10より引用)

表2 QFT-Plusの判定基準

Nil値 (IU/ml)	TB1値 (IU/ml)	TB2値 (IU/ml)	Mitogen値 (IU/ml)	結果	解釈
8.0以下	0.35以上かつ Nil値の25%以上	不問	不問	陽性	結核感染を疑う
	不問	0.35以上かつ Nil値の25%以上			
	0.35未満、あるいは0.35以上 かつNil値の25%未満		0.5以上	陰性	結核感染していない
8.0を超える	不問		0.5未満	判定不可	結核感染の有無について判定できない

下記に示す計算に基づき、各検体の測定値TB1値、TB2値、Mitogen値およびNil値を求め、判定に用いる。

TB1値 (IU/ml) = IFN- γ TB1^{注1)} - IFN- γ N^{注4)}

TB2値 (IU/ml) = IFN- γ TB2^{注2)} - IFN- γ N^{注4)}

Mitogen値 (IU/ml) = IFN- γ M^{注3)} - IFN- γ N^{注4)}

Nil値 (IU/ml) = IFN- γ N^{注4)}

注1) IFN- γ TB1 : QFT TB1 チューブ血漿中のIFN- γ 濃度 (IU/ml)

注2) IFN- γ TB2 : QFT TB2 チューブ血漿中のIFN- γ 濃度 (IU/ml)

注3) IFN- γ M : QFT Mitogen チューブ血漿中のIFN- γ 濃度 (IU/ml)

注4) IFN- γ N : QFT Nil チューブ血漿中のIFN- γ 濃度 (IU/ml)

(文献3より引用)

表3 T-SPOTの判定基準

判定	陰性 コントロール値	特異抗原の反応値： 高いほう	陽性 コントロール値	解釈
陽性	10spot以下	8 spot以上	不問	結核感染を疑う
陽性・判定保留	10spot以下	6, 7 spot	不問	陽性の判定は有効だが、信頼性が低下するため、再検査が必要
陰性・判定保留	10spot以下	5 spot	不問	陰性の判定は有効だが、信頼性が低下するため、再検査が必要
陰性	10spot以下	4 spot以下		結核感染していない
判定不可	10spot超 10spot以下	不問 5 spot未満	不問 20spot未満	再検査が必要

(著者作成)

阻害薬は通常中止されるが、中止した結果宿主の細胞性免疫能が回復し、一部の症例で病状が悪化することが知られている。これは結核を合併した後天性免疫不全症候群例に対して抗ウイルス療法を開始した後にみられる免疫再構築症候群と同様の病態と考えられている¹⁶⁾。したがって、免疫抑制薬やbDMARDsを投与中のJIA患者が結核を発症した場合は、病態を把握し、JIAの治療の継続または中止を判断する必要がある。活動性結核および潜在性結核感染症のいずれにおいても、診断した際にはまず保健所への届け出とともに、専門機関に相談し治療していくことが望ましい。

参考文献

- 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, 大阪, 2015 ; 84-87.
- 2) Zhang, Y, Zhou, G, Shi W, et al. Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB Gold Plus with QFT-GIT, T-SPOT. TB and TST: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2023; 23: 40.
- 3) 公共財団法人結核予防会結核研究所 編. 小児結核診療のてびき(改訂版). 2021年3月. (https://jata.or.jp/dl/pdf/data/syouni_tebiki_202103.pdf)
- 4) Lighter J, Rigaud M. Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2009; 39: 61-88.
- 5) Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. Thorax. 2006; 61: 616-620.
- 6) Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis. Int J Immunopathol Pharmacol. 2012; 25: 557-564.
- 7) Altet-Gómez N, De Souza-Galvao M, Latorre I, et al. Diagnosing TB infection in children: analysis of discordances using in vitro tests and the tuberculin skin test. Eur Respir J. 2011; 37: 1166-1174.
- 8) Soler-Garcia A, Gamell A, Santiago B, et al. Diagnostic Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Plus Assays in Children and Adolescents with Tuberculosis Disease. J Pediatr. 2020; 223: 212-215 e1.
- 9) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 編. 結核診療ガイドライン2024. 南江堂, 東京, 2024.
- 10) 日本結核病学会予防委員会. 今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準. 結核. 2006 ; 81 : 387-391.
- 11) Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. Chest. 2009; 136: 198-204.
- 12) Bergamini BM, Losi M, Vaienti F, et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics. 2009; 123: e419-e424.
- 13) Primaturia C, Reniarti L, Nataprawira HMN. Comparison between the Interferon gamma Release Assay-QuantiFERON Gold Plus (QFT-Plus)-and Tuberculin Skin Test (TST) in the Detection of Tuberculosis Infection in Immunocompromised Children. Pulm Med. 2020; 7159485.
- 14) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013 ; 88 : 497-512.
- 15) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療レジメンの見直し. 結核. 2019 ; 94 : 515-518.
- 16) 田中徹, 徳田均. 免疫抑制療法中の肺結核症における免疫再構築症候群. 分子リウマチ治療. 2018 ; 11 : 57-60.

Ⅱ B型肝炎ウイルス (HBV) 感染症の管理指針

HBV持続感染者は世界で約4億人と推定され、わが国でのHBVの感染率は約1%である¹⁾。わが国では1970年以降、輸血や血液製剤に対するHBV関連マーカー検査の普及や感染対策等によりHBVの水平感染は激減し²⁾、1985年から開始された「B型肝炎母子感染防止事業」によって、母子感染によるHBVキャリアは110～130万人に減少したと推定された。しかし、母子感染の予防だけではHBV感染の撲滅は不可能とされ、世界保健機関 (WHO) は1992年にすべての出生児にHBVワクチンを接種することを推奨した³⁾。

近年、HBV既往感染患者に対する免疫抑制・化学療法後にHBVが再増殖する*de novo* B型肝炎が問題となっている。HBV既往感染の悪性リンパ腫患者に対する抗CD20モノクローナル抗体[リツキシマブ (リツキサン[®] ; rituximab : RTX)]とステロイド投与後の重症B型肝炎⁴⁾、HBV既往感染の関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) 患者に対するMTXおよびbDMARDs等の免疫抑制療法実施後のHBV再活性化⁵⁻⁶⁾、さらにbDMARDs投与後に劇症肝炎によって死亡した症例⁷⁾等が報告されている。*de novo* B型肝炎は重症化しやすいだけでなく、肝炎の発症により原疾患の治療が困難になる。したがって、治療開始前には、HBVの罹患歴、ワクチン接種歴の確認とHBs抗原、HBs抗体、HBc (hepatitis B core) 抗体を全例検査する。『B型肝炎治療ガイドライン (第4版)』¹⁾に基づいてHBs抗原陽性者またはHBs抗原陰性でHBV DNA陽性者に核酸アナログ製剤を投与する必要がある場合には、肝臓専門医との協力のもと適切に対処する必要がある。

1 小児におけるHBV感染の状況

HBVは主に血液を介して感染するが、汗や涙、唾液を介しても感染が成立する。高ウイルス状態のキャリアからは、ごく微量の血液でも未感染者の傷口に付着すれば感染する可能性がある。またHBe (hepatitis B envelope) 抗原陽性のキャリア児の涙をヒトの肝細胞を有するキメラマウスに投与し、HBV感染が起こることも証明された⁸⁾。

1970年以降に普及したHBVによる水平感染対策によって、1980年代初頭には医療行為による水平感染はほぼ制圧され⁹⁾、HBVキャリアの母親による垂直感染に対しては1985年から厚生省 (現・厚生労働省) によりB型肝炎母子感染防止事業が開始された。1985年のわが国における妊婦のHBs抗原陽性率は約1.4%であり、HBs抗原陽性者中のHBe抗原陽性率は約25%であった。当時は日本全体で母子感染によりHBVキャリアとなった児は全出生乳児の0.26%であったが、事業開始9年後には母子感染による乳児HBVキャリアは0.024%と、約10分の1に低下したことが報告されている¹⁰⁾。

2000年以降の小児におけるHBVの感染経路は、約80%が母子感染、約10%が家族内感染である¹¹⁾。一方、父親からの父子感染の報告¹²⁾の他、2002年には佐賀県の保育所で25人上る集団感染の報告¹³⁾がある。母子感染防止事業の普及により感染リスクは劇的に減少したとはいえ、母子感染以外の感染経路にも十分注意したい。

また思春期以降には性行為による感染症 (sexually transmitted disease : STD) リスクが高まる。近年、STDによると思われるB型肝炎の発症件数が増加している。2003～2008年の6年間のHBV発生動向調査報告によると、20～30代が最多で、全体の61%が性的接触に

よる感染例とされ、女性では10代前半での性的接触による発生報告¹⁴⁾もあった。

無症候性キャリアの存在やSTDに対する知識や意識が高まれば、その危険性を避けることが可能となるため、小児リウマチ性疾患にかかわらず小児科領域の診療に携わる者は患者・家族への啓発も積極的に行う必要がある。

HBVのgenotype

HBVには現時点ではA～Hまでの8種類のgenotypeが知られている。国や地域によって主たるgenotypeが異なり、genotypeによって臨床経過や治療反応性に差がみられる。これまでわが国を含めた東アジアにはgenotype Cが多いとされてきたが¹²⁾、1991～2009年までに発生したHBVによる急性肝炎における調査¹⁵⁾では、547例中genotype A 137例(25%)、genotype B 48例(9%)、genotype C 359例(66%)であり、特にgenotype Aは都心では近年50%を占めるようになっている。genotype Aは欧米やアフリカ等に多かったタイプであるが、わが国における増加はSTDとしての感染を反映しているとみられ、約4～10%と高率に慢性化するため注意が必要である¹⁶⁾。

2 HBV感染の予防

劇的な効果をもたらした「B型肝炎母子感染防止事業」は当初、公費負担で実施されていたが、1995年以降、健康保険給付の対象となった。その結果、その実施率の把握が困難になるとともに、公費負担外になったことによる実施率の低下が懸念されている⁹⁾。一時的に減少したHBVによる急性肝炎の発症件数は2005年以降再び増加したが¹⁷⁾、2016年10月からHBVワクチンの定期接種が始まった。2024年7月現在、わが国で承認されているHBVワクチンは組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)ビームゲン[®]とヘプタバックス[®]-IIがあり、①B型肝炎の予防、②HBV母子感染の予防、③HBs抗原陽性かつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防、の3つの用法が認められている。

リウマチ性疾患患者に対するHBVワクチン接種について複数の見解がある。米国リウマチ学会(American College of Rheumatology: ACR)は疾患修飾性抗リウマチ薬(disease-modifying antirheumatic drugs: DMARDs)の単剤治療やbDMARDs等の治療の開始前および治療中いずれの段階においてもHBVワクチンの接種を推奨した¹⁸⁾。一方、欧州リウマチ学会(European Alliance of Associations for Rheumatology: EULAR)では、HBVワクチンに対する記載はなく、ステロイドおよびbDMARDs使用中の小児リウマチ性疾患に対する不活化ワクチンの免疫原性は許容範囲内であるものの、有効性は不明とした¹⁹⁾。わが国では2024年に発刊された『免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024』²⁰⁾において、リウマチ性疾患患者に対する予防接種の項で不活化ワクチン接種はステロイド、免疫抑制薬、bDMARDs、ヤヌスキナーゼ(janus kinase: JAK)阻害薬使用中においてもおよそ有効かつ安全と考えられ、通常のスケジュールにしたがって不活化ワクチンを接種するこ

とを推奨すると記載されている。JIA 患者では、HBV ワクチンを 3 回接種していても正常対照群に比べて HBV 感染を予防するのに十分な抗体価を有している症例が有意に少ないと報告されている²¹⁾。そのため、免疫抑制薬の有無にかかわらず、HBV ワクチンの接種が望ましい。

現状での HBV 感染予防の具体策

- 患者の HBV ワクチン接種歴を確認する。HBV ワクチンを接種していない患者には、説明を十分に行い、一般に行われているワクチンの効果、接種費用、副作用等の説明を十分に行った上で、ワクチンの接種を勧める。特に家族内に HBV 感染患者や HBV キャリアがいる等 HBV 感染リスクが高い患者に対しては、ワクチン接種の重要性を説明し、より積極的に接種を勧めることが望ましい。
- HBV ワクチンを接種する場合は、添付文書に沿って 3 回接種（1 シリーズ）を行い、1 カ月後に抗体価を測定し HBs 抗体 $\geq 10\text{mIU/ml}$ を確認する。
- 抗体上昇が一度確認された患者については、その後の抗体価が 10mIU/ml 未満に低下したとしても、ワクチンの追加接種は不要とする意見もあるが²²⁻²³⁾、わが国で抗体価が低下した場合の追加接種の必要性については十分なコンセンサスは得られていない。1 シリーズ（3 回）ワクチン接種後の抗体価が HBs 抗体 $< 10\text{mIU/ml}$ の場合には追加接種（2 シリーズ目）が望ましいが²²⁾、追加接種後にも HBs 抗体 $< 10\text{mIU/ml}$ の場合は vaccine failure として接触感染に対し厳重な注意を促すか、さらに追加接種まで行うかについては主治医の判断に委ねる。3 シリーズ（9 回接種）以上の追加接種効果について明確に検討されたものはない。ワクチン追加接種の要否についてはさまざまな意見もあるが、米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）による推奨²⁴⁾ やさまざまな報告²⁵⁻²⁷⁾ 等から、現段階では少なくとも 2 シリーズ（6 回接種）までの追加接種は患者にとって有益と判断した。

3 免疫抑制薬投与前・投与中における HBV 感染症の注意点

本ガイドラインの推奨は「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン（図 2）」¹⁾ に準じて以下の方針とする。免疫抑制療法前に患者の HBV ワクチン接種歴の確認および、HBs 抗原、HBc 抗体および HBs 抗体を高感度の測定法を用いて測定する。上記の検査によって HBs 抗原が陽性のキャリア、もしくは HBs 抗原が陰性で、HBs 抗体または HBc 抗体のいずれか、または HBs 抗体または HBc 抗体の両者が陽性である既往感染であれば対応が必要となる。小児は HBV ワクチンが定期接種の対象であるため HBs 抗体単独陽性（HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性）例がほとんどである。しかし、HBs 抗体単独陽性でも HBV 再活性化が報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインにしたがった対応が推奨される。また、既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査等による精査が望ましい。

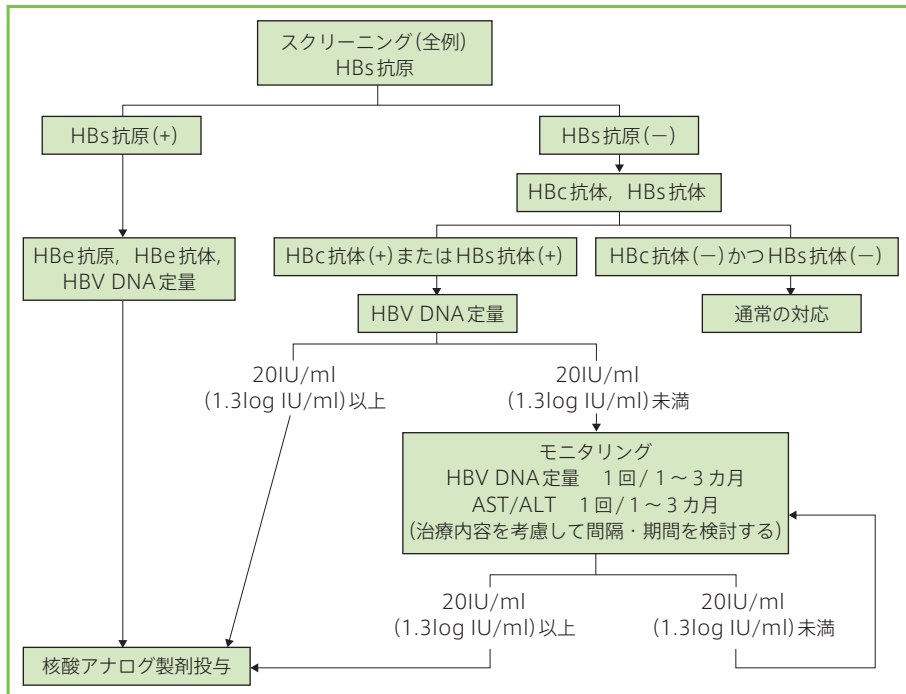


図2 免疫抑制薬投与前・投与中におけるB型肝炎対策

(日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」2022年6月. P98-100.
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2024年7月参照))

* 参照先の必要な記述(補記・注記)を一部省略。実際に使用する際には、必ず原典を参照すること

HBc: hepatitis B core, HBe: hepatitis B envelope, HBs: hepatitis B surface, HBV: B型肝炎ウイルス,
 AST/ALT: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/アラニンアミノ基転移酵素

1) 免疫抑制療法前

- 患者のHBVワクチン接種歴を確認する。
- HBVに対するスクリーニング検査(HBs抗原, HBc抗体およびHBs抗体)を行う。
 以下のいずれかに該当する場合は対応が必要である。
 - － HBs抗原が陽性例
 - － HBs抗原が陰性で, HBs抗体またはHBc抗体のいずれか, またはHBs抗体またはHBc抗体の両者が陽性例

2) 免疫抑制療法前のスクリーニング結果に基づく対応

- HBs抗原陽性例
 1. 肝臓専門医にコンサルトする。
 2. 免疫抑制療法開始前に, できるだけ早期に核酸アナログ製剤の投与を開始する。
 3. ウイルス量が多い場合, 核酸アナログ製剤の予防投与中でも劇症肝炎による死亡例が報告されているため, 免疫抑制療法開始前にウイルス量を低下させることが望ましい。
- HBs抗原が陰性で, HBs抗体またはHBc抗体のいずれか, またはHBs抗体またはHBc抗体の両者が陽性例

1. リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

- － HBV DNA量が20IU/ml (1.3log IU/ml) 以上：肝臓専門医にコンサルトし、核酸アナログ製剤投与の対象とする。
- － HBV DNA量が20IU/ml (1.3log IU/ml) 以下：HBV再活性化のリスクがあるため、以下のモニタリングを行う。
- － 免疫抑制療法開始後および治療内容変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は月1回のHBV DNA量モニタリングが望ましい。
- － 6か月以降は3か月ごとにHBV DNA量測定を推奨する[治療内容に応じて高感度HBs抗原測定(感度0.005IU/ml)または高感度HBc関連抗原測定(感度2.1log U/ml)で代用可能]。

2. 治療中にHBV DNA量が20IU/ml (1.3log IU/ml) 以上になった時点で直ちに核酸アナログ製剤の投与を開始する。

3. 高感度HBs抗原モニタリングで1IU/ml未満陽性(低値陽性)、または高感度HBc関連抗原陽性の場合は、HBV DNAを追加測定し、20IU/ml (1.3log IU/ml) 以上であれば核酸アナログ製剤の投与を開始する。

いずれの症例でも核酸アナログ製剤を投与する必要がある場合は、速やかに肝臓専門医と小児リウマチ性疾患に精通した医師に相談する。

3) 核酸アナログ製剤の投与終了基準

以下の条件を満たす場合に投与終了が可能であるが、肝臓専門医と相談の上で決定する。

1. HBs抗原陽性例：

- － B型慢性肝炎における核酸アナログ製剤投与終了基準を満たしていること。

2. HBs抗原が陰性で、HBs抗体またはHBc抗体のいずれか、またはHBs抗体またはHBc抗体の両者が陽性例：

- － 免疫抑制療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。
- － 継続期間中にアラニンアミノ基転移酵素[alanine aminotransferase：ALT (GPT)]が正常化していること(HBV以外にALT異常の原因がある場合を除く)。
- － 継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。
- － HBs抗原およびHBc関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

核酸アナログ製剤投与終了後は、少なくとも12か月間はHBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察中にHBV DNA量が20IU/ml以上になった時点で直ちに核酸アナログ製剤の投与を再開する。

4) JIA患者における肝逸脱酵素上昇時の注意点

JIA患者の治療経過中に原因不明の肝逸脱酵素上昇がみられた場合、治療開始後の初感染の可能性も考慮する必要がある。その場合、免疫抑制薬を急激に中止すると劇症肝炎を誘発する危険性があるため、薬剤の減量や中止を行う前にHBs抗原を再度スクリーニング評価することが望ましい。

- 1) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編. B型肝炎治療ガイドライン(第4版)2022年6月. P98-100. https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html (2024年7月参照)
- 2) 田尻仁. 小児B型肝炎診療指針と日常診療. 小児感染免疫. 2009; 21: 130-136.
- 3) 武藤純, 調憲, 溝上雅史. B型肝炎のユニバーサルワクチンとその問題点. 最新医学, 2012; 67: 2831-2835.
- 4) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Gastroenterology. 2006; 131: 59-68.
- 5) Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 983-989.
- 6) Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. Liver Int. 2008; 28: 718-720.
- 7) Matsumoto T, Marusawa H, Dogaki M, et al. Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection. Liver Int. 2010; 30: 1241-1242.
- 8) Komatsu H, Inui A, Sogo T, et al. Tears from children with chronic hepatitis B virus (HBV) infection are infectious vehicles of HBV transmission: experimental transmission of HBV by tears, using mice with chimeric human livers. J Infect Dis. 2012; 206: 478-485.
- 9) 白木和夫. わが国におけるB型肝炎母子感染防止の経緯とuniversal vaccinationの必要性について. 小児感染免疫. 2009; 21: 149-157.
- 10) 白木和夫. B型肝炎母子感染防止対策の追跡調査および効果判定に関する研究. 厚生省心身障害研究「小児の心身障害・疾患の予防と治療に関する研究」分担研究・平成8年度研究報告書. 1997; 241-243.
- 11) Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, et al. Transmission route and genotype of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan between 1976 and 2010: A retrospective, multicenter study. Hepatol Res. 2015; 45: 629-637.
- 12) Komatsu H, Inui A, Sogo T, et al. Source of transmission in children with chronic hepatitis B infection after the implementation of a strategy for prevention in those at high risk. Hepatol Res. 2009; 39: 569-576.
- 13) 山本匡介. 保育園におけるB型肝炎集団発生の感染状況に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金(行政政策研究分野 厚生労働科学特別研究). 平成14(2002)年度. (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/6375>)
- 14) 水落利明, 岡部信彦, 多田有希. B型肝炎の発生動向. 厚生科学研究事業(肝炎等克服緊急対策事業)「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」分担研究報告書. 2010; 31-37. (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2009/093131/200933005A/200933005A0002.pdf>)
- 15) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, et al. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. Gut. 2012; 61: 765-773.
- 16) 溝上雅史. B型肝炎ウイルスの遺伝子型. 日医会誌. 2005; 134: 602.
- 17) 八橋弘. 本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服政策研究事業) 分担研究報告書. 2010; 41-48. (https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2015/153131/201519006A_upload/201519006A0010.pdf)
- 18) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64: 625-639.
- 19) Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. Ann

- Rheum Dis. 2023; 82: 35-47.
- 20) 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024作成委員会 編. 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024～がん患者, 移植患者, 原発性免疫不全症, 小児期発症疾患に対する免疫抑制薬・生物学的製剤使用者, 等～. 協和企画, 東京, 2024.
 - 21) Maritsi D, Vartzelis G, Soldatou A, et al. Markedly decreased antibody titers against hepatitis B in previously immunised children presenting with juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2013; 31: 969-973.
 - 22) Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part II: immunization of adults. MMWR Recomm Rep. 2006; 55: 1-33.
 - 23) Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. Clin Infect Dis. 2011; 53: 68-75.
 - 24) Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part I: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep. 2005; 54: 1-31.
 - 25) Wu TW, Lin HH, Wang LY. Chronic hepatitis B infection in adolescents who received primary infantile vaccination. Hepatology. 2013; 57: 37-45.
 - 26) Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentere study. Lancet. 2005; 366: 1379-1384.
 - 27) Yates TA, Paranthaman K, Yu LM, et al. UK vaccination schedule: persistence of immunity to hepatitis B in children vaccinated after perinatal exposure. Arch Dis Child. 2013; 98: 429-433.

Ⅲ マクロファージ活性化症候群 (MAS) の治療・管理指針

MASはJIAの致死的な合併症であり, 早期診断と適切な治療介入が必須である。そこで, MASが疑われた場合には小児リウマチ性疾患に精通した医師と連携して治療を行うべきである。

1 MASの概念・病態

MASは自己炎症性疾患や自己免疫性疾患に伴う二次性血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis : HLH) である。主にマクロファージとTリンパ球の異常活性化と増殖を特徴とする。全身型JIAにおけるMASの発症頻度は, わが国では7.7%, 海外では6.8～13%¹⁾と報告されている。また, 全身型JIA患者の約50%にMASを示唆する骨髄所見がみられる²⁾。

MASの病態は, 家族性HLHの原因遺伝子の異常や, インターロイキン (interleukin : IL) -18の過剰産生に続発するNK細胞の機能障害, さらに感染症や薬剤 [アスピリン, 非ステロイド抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs), MTX, bDMARDs等] のトリガーによりIFN- γ が産生され, マクロファージがさらに活性化された結果, サイトカインストームと呼ばれる異常な炎症を伴いMASを発症すると考えられている (図3)³⁾。さらに, 好中球の活性化, 血管内皮障害, 凝固線溶系の破綻が生じ, 最終的にはショック, 播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC), 多臓器不全に進行する⁴⁾。

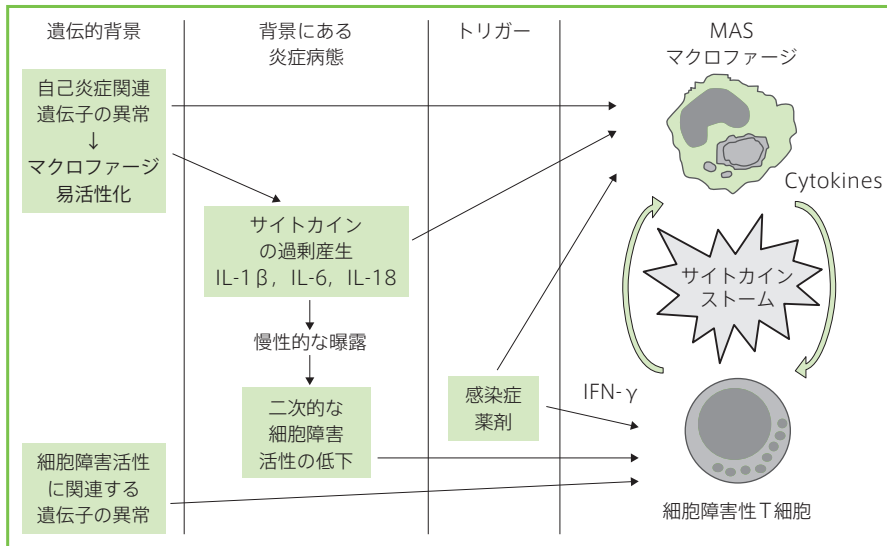


図3 MASの病態

(文献3より引用)

2 MASの症候と検査所見

MASを発症したほとんどの全身型JIA患者では発熱を認め、活動性のある全身型JIA患者の熱型が間欠熱から弛張熱、稽留熱に変化した場合は、MASの発症を疑う必要がある。その他、MAS発症時の臨床的特徴として、肝脾腫、びまん性リンパ節腫脹、中枢神経症状等がある(表4)⁵⁾。中枢神経症状は頭痛、易刺激性、倦怠感、気分変調からけいれん、昏迷、昏睡まで多岐にわたる。心障害には、心膜疾患、不整脈、心不全やショックを呈するような心筋障害等が含まれる。肺障害には肺出血、間質性肺炎が含まれる。凝固異常症は病初期には点状出血や紫斑として認められるが、消化管出血、上気道出血、肺出血を生じることもある。腎病変は血尿や蛋白尿を伴う軽症のものから、急激に腎機能が悪化するものまで含まれる。

MAS発症時の血液検査の特徴は、フェリチン、肝逸脱酵素、D-ダイマー、トリグリセリド(triglyceride: TG)、乳酸脱水素酵素(lactate dehydrogenase: LDH)の上昇および血小板、白血球、フィブリノゲンの減少が挙げられる。またT細胞活性化を反映したs-IL2R高値、マクロファージ活性化を反映したsCD163高値も認められる⁵⁾。

血球減少は、さまざまな炎症性サイトカインによる造血抑制、血球貪食による変化、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate aminotransferase: AST)、LDH、クレアチンキナーゼ(creatine kinase: CK)の上昇は、TNF-αによるミトコンドリアを標的とした細胞傷害であり、凝固線溶系の異常は炎症性サイトカインによる血管内皮細胞の活性化や細胞傷害を反映していると考えられる。血清アルブミンの低下は血管内皮細胞傷害の進行とTNF-αによる血管透過性亢進によるアルブミンの漏出を、TGの上昇等の脂質代謝異常はTNF-αによるリポ蛋白質リパーゼの抑制を反映したものと推測される。また、尿中β₂ミクログロブリン高値はIFN-γ、血清フェリチン高値はTNF-αの過剰産生を反映していることが報告されている³⁾(図4)⁶⁾。

表4 MAS発症全身型JIAの主要な臨床的特徴

臨床的特徴	頻度 (%)
発熱	96
肝腫大	70
脾腫大	58
リンパ節腫脹	51
中枢神経合併症	35
心障害	26
肺障害	22
凝固異常	20
腎障害	15

(文献5より引用)

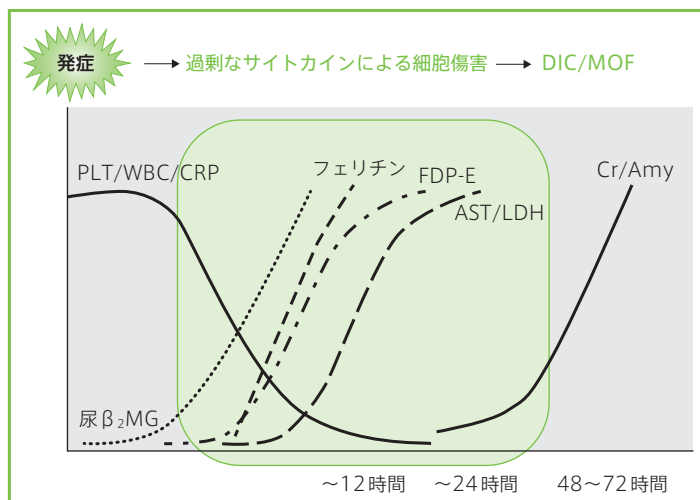


図4 MASの臨床経過におけるサイトカイン誘導蛋白の経時的变化

DIC：播種性血管内凝固症候群，MOF：多臓器不全，PLT：血小板数，WBC：白血球数，CRP：C反応性蛋白，FDP-E：フィブリン分解産物-E分画，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，LDH：乳酸脱水素酵素，Cr：クレアチニン，Amy：アミラーゼ， β_2 MG： β_2 ミクログロブリン

(文献6より引用)

MASの病態の把握には、IL-18を代表とするサイトカインプロファイルを用いたモニタリングが臨床的に非常に有用である⁷⁾。血清IL-18は全身型JIAで著増するが、血清IL-18濃度が47,750pg/ml以上の場合にはMASへの移行のリスクが高くなる。ただし、測定法により異なり、Beadアッセイの場合はELISA法より低値を示すため注意が必要である⁸⁾。サイトカインの定量には時間と高額のコストが必要とされるため、一般臨床の現場では、上記の炎症性サイトカインが誘導する血清および尿中のサイトカイン誘導蛋白の体系的なモニタリングが病態の理解、治療方針の決定に有用である。近年、bDMARDsを投与する全身型JIA患者が増えている。bDMARDsは免疫系に特異的に作用するため、血液検査や臨床症状に強い影響をおよぼすことが予想される。トシリズマブ(アクテムラ®; tocilizumab: TCZ)やカナキヌマブ(イラリス®; canakinumab: CNK)を投与している全身型JIA患者のMAS発症率は、それぞれ約3%、5%と報告されているが、bDMARDs使用中の全身型JIA患者でMAS発症時には、TCZやCNKを投与中の場合、白血球数の上昇が抑えられることが特徴である。また、TCZ投与中の場合、発熱(TCZ投与例74% vs. TCZ非投与例96%)や肝脾腫が少なく、血小板数、フィブリンゲン、LDH、C反応性蛋白(C-reactive protein: CRP)は低く、ASTは高いことが報告されている⁵⁾。

3 MASの診断

MASの診断は、2016年に提唱された全身型JIAに合併したMASに対する分類基準(表5)に基づき行う⁹⁾。この分類基準では、全身型JIAと診断されている症例または疑われる発熱を呈する症例において、血清フェリチン値が684ng/mlを超えることに加え、①血小板数が

181 × 10³/μl以下である，②AST値が48IU/lを超える，③TG値が156mg/dlを超える，④フィブリノゲン値が360mg/dl以下である，のうち少なくとも2つ以上を満たす場合，MASと診断される³⁾。この分類基準の分類感度は，コホート群，CNK治療群，TCZ治療群ではそれぞれ84.0%，78.5%，56.7%であり，TCZ治療群で最も低かった¹⁰⁾。TCZ投与中の患者で診断感度が相対的に低い理由としては，発熱やフェリチン値が著しく高値を示す割合が低いことが挙げられる。これらの結果から，bDMARDs使用中のMASを合併した全身型JIA患者では，新しい診断基準であっても感度は十分といえない可能性がある⁵⁾。実際の臨床の現場においては，ベッドサイドでのきめ細やかな観察が最も重要であり，臨床症状および分類基準に含まれる検査所見の変化を見逃さず，治療開始に踏み切ることが重要である。MASにおいては非常に短時間で病勢が進行することもあり，その場合には1日に複数回のAST，LDH，フェリチン値，凝固線溶系の評価が必須である。

4 MASの治療(表6)³⁾

活性化したマクロファージの沈静化にはステロイドの点滴静注が基本となり，メチルプレドニゾロン(methylprednisolone：mPSL)パルス療法(30mg/kg/日，最大1g，1日1回3日間連続投与を1コースとして2～3コース)が初期治療として行われる。また，レシチン

表5 全身型JIAに合併したMASの分類基準

全身型JIAと診断されている症例または疑われる発熱を呈する症例において，下記の基準を満たす場合，MASと診断する。

1	血清フェリチン値上昇	> 684ng/ml
2	1に加え，下記の検査項目のうち少なくとも2つ以上を満たすもの	
	血小板減少	≤ 181 × 10 ³ /μl
	AST上昇	> 48IU/l
	TG上昇	> 156mg/dl
	低フィブリノゲン血症	≤ 360mg/dl

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，TG：トリグリセリド

the author, title of the material/book/journal © John Wiley and Sons.

(文献9より引用)

表6 MASの治療

ステロイド治療	・mPSLパルス療法 (30mg/kg/日，最大1g，1日1回3日間連続投与を1コースとして2～3コース) ・デキサメタゾンパルミチン酸エステル [10mg/m²/日(最大10mg)を分2で開始し，数日ごとに漸減]
シクロスポリン治療	1～1.5mg/kg/日で持続点滴静注
抗凝固療法	・ヘパリン持続点滴 100～150IU/kg/日，24時間投与 DICを合併している場合には，リコンビナントトロンボモジュリンや新鮮凍結血漿を併用
アフエーシス療法	・単純血漿交換 白血球除去療法やplasma diafiltration

mPSL：メチルプレドニゾロン，DIC：播種性血管内凝固症候群

(文献3より引用・改変)

が活性化マクロファージに取り込まれる性質を応用したデキサメタゾンパルミチン酸エステル(リメタゾン[®])も非常に有効である(社会保険診療報酬支払基金で二次性HLHに対し適応外使用算定可)。リメタゾン[®]は10mg/m²/日(最大10mg)を分2で開始し、数日ごとに漸減する。リメタゾン[®]は、ステロイド抵抗性のMAS発症全身型JIA患者に有効である可能性がある¹¹⁾。シクロスポリンA(cyclosporin A: CyA)はT細胞を抑制し、T細胞由来のサイトカインの産生を抑制することが期待される他、TNF- α のミトコンドリア障害を抑止する作用を有する。実際の投与方法としては、血中濃度を100~200ng/mlを目標にして、CyA(サンディミュン注[®])1~1.5mg/kg/日で持続点滴静注する(社会保険診療報酬支払基金で二次性HLHに対し適応外使用算定可)。CyA投与中は、後頭葉白質脳症症候群の発症リスクにより注意が必要であり、厳密な血圧管理が求められる。またGCを併用している場合は特に注意が必要である。抗凝固療法は基本的な治療であり、フィブリン分解産物(fibrin degradation products: FDP)値、D-ダイマー値の上昇がみられたら、ヘパリン持続点滴(100~150IU/kg/日、24時間投与)を速やかに開始すべきである。免疫抑制療法が効果不十分な最重症例に対してはアフェレーシス療法が考慮される。血漿交換療法の効果が不十分な場合には白血球除去療法やplasma diafiltrationの有効性も報告されている¹²⁻¹³⁾。

MAS合併全身型JIAに対するbDMARDsの役割や有効性に関するエビデンスは乏しく、現時点では全身型JIA患者がMASを合併した際には、直ちにbDMARDsの投与を中止し、MASに対する適切な治療介入を行うことを推奨する。一方、bDMARDsの中止により炎症を促進しMASを増悪させる危険性があるため十分注意する必要がある。

MASは、治療介入が遅れると生命の危機をもたらすため、MASが疑われたら迅速に小児リウマチ性疾患に精通した医師に相談の上、早期に治療を開始する。

5 MASの予後

適切な治療が行われない場合の死亡率は8~22%と報告されている¹⁴⁻¹⁵⁾。早期の治療介入により病態の進行を停止させることが最善の治療となる。

参考文献

- 1) Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th edition. Elsevier, Philadelphia, 2016; 642-649.
- 2) Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2007; 34: 1133-1138.
- 3) 日本小児リウマチ学会 編. 小児リウマチ学. 朝倉書店, 東京, 2020; 109-113.
- 4) Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr. 2005; 146: 598-604.
- 5) Cron R, Behrens E 編(森雅亮, 清水正樹 監訳). サイトカインストーム症候群. 朝倉書店, 東京, 2022; 188-204.
- 6) 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; 17-23.
- 7) Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. Rheumatology (Oxford). 2010; 49: 1645-1653.
- 8) Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Immunol. 2015;

- 160: 277-281.
- 9) Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 566-576.
 - 10) Cron R, Behrens E 編(森雅亮, 清水正樹 監訳). サイトカインストーム症候群. 朝倉書店, 東京, 2022 ; 34-42.
 - 11) Shimizu M, Nishimura K, Iwata N, et al. Treatment for macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Int J Rheum Dis.* 2023; 26; 938-945.
 - 12) Miyazono A, Abe J, Ogura M, et al. Successful remission induced by plasma exchange combined with leukocytapheresis against refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* 2014; 173: 1557-1560.
 - 13) Kinjo N, Hamada K, Hirayama C, Shimizu M. Role of plasma exchange, leukocytapheresis, and plasma diafiltration in management of refractory macrophage activation syndrome. *J Clin Apher.* 2018; 33: 117-120.
 - 14) Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40: 1285-1292.
 - 15) Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child.* 2001; 85: 421-426.

IV ぶどう膜炎の治療・管理指針

1 ぶどう膜炎の疫学・特徴

ぶどう膜炎は、治療の遅れまたは不十分な治療により失明に至る危険性のあるJIAの重要な関節外症状である。合併率は世界で地域差があり、JIAの2～24%¹⁻⁷⁾に合併するとの報告があるが、2019年に公表されたわが国におけるJIAの全国調査の結果⁸⁾では合併率は約6%と推定される。

発症年齢は、平均5.2～7.0歳⁹⁻¹¹⁾と報告されている。また、関節炎の発症年齢が7歳以上の場合、ぶどう膜炎の発症リスクが低下する¹²⁾とされる。

JIA患者の5～24%^{9, 13-14)}は関節炎発症前にぶどう膜炎と診断される。86～97%は関節炎発症前または関節炎発症から4年以内に診断されており^{6, 9, 14-15)}、特に最初の眼科受診から平均7カ月で診断を受けている⁹⁾。また、約80%は7歳までに発症する⁹⁾。

病変は、約80%以上が前部にあり、53.7～80.0%が両側性である^{8-9, 13)}。虹彩毛様体炎ではしばしば細胞浸潤による硝子体や黄斑部の浮腫状変化を伴うため、中間部(9%)や後部(1%)にも起こると報告されている⁹⁾。

JIAに伴うぶどう膜炎は眼科スクリーニングで偶発的に発見される例が多く、ぶどう膜炎の診断時点で58.5%が無症状である⁸⁾。しかし、JIAに伴うぶどう膜炎の45%は、眼科初診時に既に眼合併症(緑内障・白内障、帯状角膜変性症、虹彩後癒着等)を伴っている⁹⁾。合併症のリスクとしては、前眼房の炎症の強さ、抗核抗体(antinuclear antibody: ANA)陽性、関節炎発症からぶどう膜炎発症までの期間が短いこと等が挙げられている¹¹⁾。また、合併症の存在は視力予後に影響するため、ぶどう膜炎の早期診断・早期治療が重要となる。

付着部炎関連関節炎(enthesisitis related arthritis: ERA)(多くがHLA-B27陽性)に伴うぶ

どう膜炎は、急性・症候性^{9,16)}であり、眼症状(羞明、霧視、飛蚊症眼、眼痛、充血、視力低下等)が眼科受診のきっかけとなる。また、再燃しても数カ月で軽快する¹⁶⁾。一方、少関節炎、リウマトイド因子(rheumatoid factor:RF)陰性多関節炎、分類不能関節炎、幼児期発症(特に4歳未満)の乾癬性関節炎(psoriatic arthritis:PsA)に伴うぶどう膜炎は、しばしば無症候性・潜行性であり⁹⁾、発症時期が不明なことも少なくない。

2 ぶどう膜炎の眼科診察の間隔

ぶどう膜炎の発症リスクは、①ANA陽性、②女兒、③早期(幼児期)の関節炎発症、④少関節炎で高まる¹⁷⁻¹⁸⁾。また、どの年齢・時期でも起こり得るが、最もリスクが高いのは関節炎発症から4年以内、次いで7年以内である^{1,15,19)}。さらに、わが国の疫学調査では関節炎の治療中止後にぶどう膜炎を発症した症例が20%おり、うち44%で関節炎再燃がみられなかったこと、大半が関節炎の治療中止後3年以内にぶどう膜炎を発症していたことから、関節炎治療中止後もぶどう膜炎の発症に注意が必要である⁸⁾。これらの理由から表7²⁰⁾を参考に、眼科において細隙灯検査によるスクリーニングを定期的に行うことが推奨される^{9,21-22)}。

ぶどう膜炎の発症リスクはJIAの病型、発症年齢、罹病期間、ANAの抗体価によって異なるため、推奨される眼科受診間隔も異なる。表7²⁰⁾を参考に眼科受診を促す。全身型ではGCの治療による副作用出現の有無を確認するために定期的な眼科受診を行っている例が多いが、ぶどう膜炎を合併することはない(もしくはまれである)。したがって、全身型と診

表7 眼科受診間隔(ぶどう膜炎)

JIA発症から≤4年

JIA発症病型	抗核抗体	眼科受診推奨間隔	
		発症年齢≤6歳	発症年齢≥7歳
少関節炎 RF陰性多関節炎 PsA	160倍以上	3カ月ごと	2年目まで6カ月ごと、 以降12カ月ごと
分類不能関節炎	80倍以下	6カ月ごと	12カ月ごと
上記以外	値は問わず	12カ月ごと	

4年<JIA発症から≤7年

JIA発症病型	抗核抗体	眼科受診推奨間隔	
		発症年齢≤6歳	発症年齢≥7歳
少関節炎 RF陰性多関節炎 PsA	160倍以上	6カ月ごと	12カ月ごと
分類不能関節炎	80倍以下	12カ月ごと	
上記以外	値は問わず	12カ月ごと	

7年<JIA発症から

全病型(ANA値を問わず)	12カ月ごと
---------------	--------

JIA治療中止後(JIA発症年齢を問わず)

全病型(ANA値を問わず)	治療中止後1年間は3カ月ごと、以降3年目までは6カ月ごとの評価が望ましい
---------------	--------------------------------------

RF: リウマトイド因子, PsA: 乾癬性関節炎, ANA: 抗核抗体

(文献20より引用・作成)

断している症例でぶどう膜炎を合併している場合は、若年発症サルコイドーシス等の他疾患の鑑別や感染症等の合併症を疑う必要がある。

ぶどう膜炎と関節炎の活動性は同時に並行しないため²³⁻²⁴⁾，関節炎の治療を終了した後も定期的な眼科受診が望ましい。定期受診に加え，眼症状出現時には必ず眼科を受診させる。いずれにしても，患児やその家族には，ぶどう膜炎のリスクおよび定期フォローの重要性について説明し，眼症状出現時は速やかに眼科を受診するよう教育を行うことが望ましい。関節炎発症時にぶどう膜炎を発症している場合は，眼科医の指示に従う。

3 ぶどう膜炎の治療

治療(図5)²⁵⁾は，ステロイド点眼を基本とし，眼科医と連携して治療を行う。重症例(ス

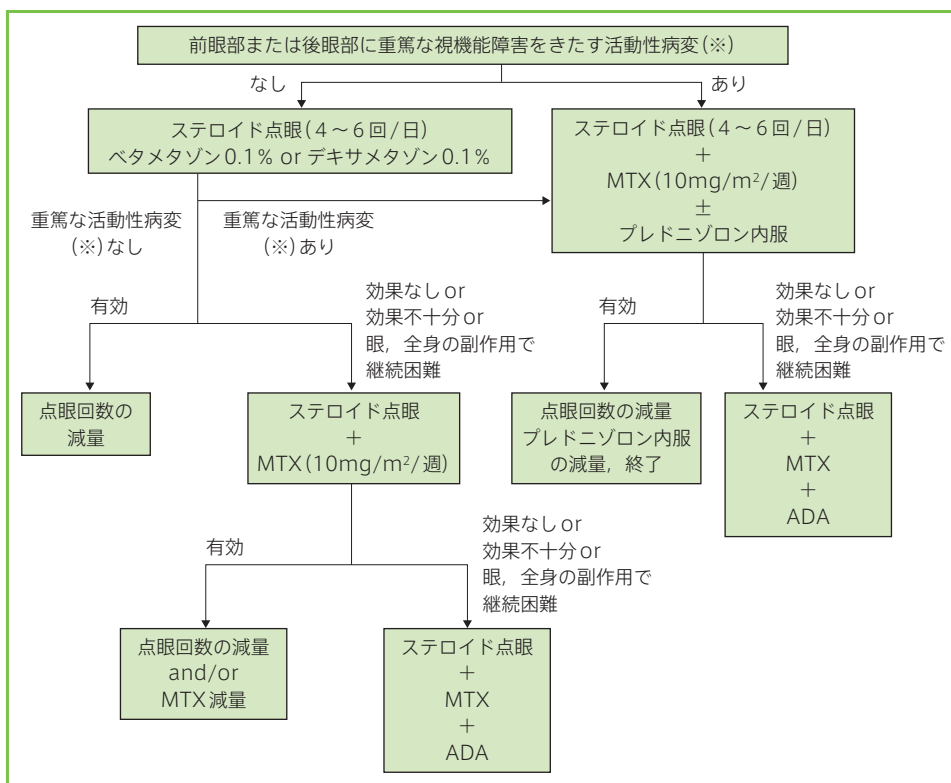


図5 JIAに合併したぶどう膜炎の治療アルゴリズム

※ 前眼部and/or後眼部に重篤な視機能障害をきたす活動性病変^{a-b)}

①前眼部炎症：虹彩新生血管を伴う前部ぶどう膜炎，虹彩・隅角に多発結節を形成する肉芽腫性ぶどう膜炎

②後眼部炎症：黄斑部付近の滲出性網膜剥離，視神経乳頭浮腫・肉芽腫，脈絡膜肉芽腫，多発性脈絡膜炎，広範囲な網膜血管炎・滲出性網脈絡膜炎，ぶどう膜炎に続発した乳頭・網膜新生血管，ステロイド点眼療法に抵抗性を示す黄斑浮腫，SUN Working Groupのグレードにて2以上の硝子体混濁

MTX：メトトレキサート，ADA：アダリムマブ

a) Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2012; 32: 1121-1133.

b) Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. Am J Ophthalmol. 2000; 130: 492-513.

(文献25より引用・改変)

テロイド点眼に治療抵抗性、視神経合併症を有する、匍行性脈絡膜炎、汎ぶどう膜炎等)では、ステロイド点眼に加え、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 内服を併用する。効果不十分例やPSL減量で再燃を繰り返す例、副作用のためPSLの治療継続が困難な症例ではMTXやアダリムマブ (ヒュミラ[®] ; adalimumab : ADA) の治療を考慮する⁸⁾。なお、わが国では、ADAはJIAを有さない小児の非感染性ぶどう膜炎には適応はないが、欧米では小児においてもJIAと同様の用法用量で適応がある。

MTXは単剤で50～84%に効果を有するとされる²⁶⁻²⁷⁾。既に関節炎に対してMTXを使用している場合は、投与量が適切であることを確認するが、ステロイド点眼および十分量のMTX内服を行っても治療効果が乏しいまたは重症例では、慎重な管理が必要となるため、小児リウマチ診療医もしくは小児リウマチ診療施設に紹介する。

従来型合成疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs : csDMARDs) や免疫抑制薬も単剤またはMTXとの併用で効果があるとされる (保険適用外)²⁸⁾。MTXの効果が乏しい、または再燃を繰り返す例は、上記の免疫抑制薬に変更または併用、もしくはbDMARDsの導入を考慮する必要がある。治療により寛解が得られない、または年に2～3回以上再燃する場合には治療強化を検討する。

参考文献

- 1) Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, et al. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997; 24: 2031-2034.
- 2) Arguedas O, Fasth A, Andersson-Gäre B. A prospective population based study on outcome of juvenile chronic arthritis in Costa Rica. *J Rheumatol*. 2002; 29: 174-183.
- 3) 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.
- 4) Kunnamo I, Kallio P, Pelkonen P. Incidence of arthritis in urban Finnish children: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 1986; 29: 1232-1238.
- 5) Skarin A, Elborgh R, Edlund E, Bengtsson-Stigmar E. Long-term follow-up of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a cohort study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009; 17: 104-108.
- 6) Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology*. 2001; 108: 2071-2075.
- 7) Consolaro A, Giancane G, Alongi A, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc health*. 2019; 3: 255-263.
- 8) Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, et al. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatric Rheumatol Online J*. 2019; 17: 15.
- 9) Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. 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 (Oxford)*. 2007; 46: 1015-1019.
- 10) Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology*. 1987; 94: 1242-1248.
- 11) Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, et al. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143: 647-655.
- 12) Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 1824-1828.
- 13) Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J. Ophthalmologic examinations in children with

- juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006; 117: 1843-1845.
- 14) Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, et al. Characteristics of a cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis and JIA-associated Uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015; 13: 19.
- 15) Papadopoulou M, Zetterberg M, Oskarsdottir S, Andersson Grönlund M. Assessment of the outcome of ophthalmological screening for uveitis in a cohort of Swedish children with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmol*. 2017; 95: 741-747.
- 16) Rosenbaum JT. An algorithm for the systemic evaluation of patients with uveitis: guidelines for the consultant. *Semin Arthritis Rheum*. 1990; 19: 248-257.
- 17) Kotaniemi K, Savolainen A, Karma A, Aho K. Recent advances in uveitis of juvenile idiopathic arthritis. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48: 489-502.
- 18) Berk AT, Koçak N, Unsal E. Uveitis in juvenile arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2001; 9: 243-251.
- 19) Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 1858-1865.
- 20) 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 若年性特発性関節炎分班 編. 若年性特発性関節炎 (JIA) における生物学的製剤使用の手引き 2020年版. 羊土社, 東京, 2020 ; 70.
- 21) American Academy of Pediatrics Section on Rheumatology and Section on Ophthalmology: Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 1993; 92: 295-296.
- 22) Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/ Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res*. 2019; 71: 703-716.
- 23) Rosenberg AM, Oen KG. The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis. *Arthritis Rheum*. 1986; 29: 797-800.
- 24) Cimaz RG, Fink CW. The articular prognosis of pauciarticular onset juvenile arthritis is not influenced by the presence of uveitis. *J Rheumatol*. 1996; 23: 357-359.
- 25) 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 ぶどう膜炎ワーキンググループ 編. 小児非感染性ぶどう膜炎初期診療の手引き 2020年版. 羊土社, 東京, 2020 ; 85.
- 26) Yu EN, Meniconi ME, Tufail F, et al. Outcomes of treatment with immunomodulatory therapy in patients with corticosteroid-resistant juvenile idiopathic arthritis-associated chronic iridocyclitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005; 13: 353-360.
- 27) Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32: 362-365.
- 28) Simonini G, Cantarini L, Bresci C, et al. Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. *Autoimmun Rev*. 2010; 9: 674-683.

C Q

**Clinical
Question**

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、 グルココルチコイドは有用か

推奨提示

Minds5-3

全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、グルココルチコイドを投与することを推奨する

推奨の強さ

強い

エビデンスの強さ

非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 8.9

作成の経緯

Minds5-4

本CQのアウトカムを全身型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) の死亡率の低下, 再燃の抑制, 疾患活動性指標の改善, 全身状態の改善, 関節症状の改善, 日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の改善, 副作用として, 10件の症例集積研究を対象にシステマティックレビュー (SR) を実施した。

マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) 非発症時の全身型JIAに対するグルココルチコイド (glucocorticoid : GC) の全身投与は, 無治療群や非ステロイド抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) 群と直接比較した論文はなく, NSAIDsを併用している症例もあったが, 死亡率や再燃の抑制, 全身状態や関節症状の改善がみられた **エビデンスの強さD (非常に弱い)**。また副作用については低身長や骨密度の低下等が生じる可能性が高いが, NSAIDs使用例との比較がなく全体的な評価は困難であった。

以上の結果から, 文献的な評価としてのエビデンスの強さは非常に弱い, 全身型JIAに対するGCの治療効果が高いことは一般的によく知られており, 現在に至るまで世界中で広く使用されている。本疾患 (病態) は高サイトカイン血症を背景とし, 何らかの免疫抑制治療を行わなければ臓器障害や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) 等致死的な状態に至る可能性がある。このような重篤な病態では倫理的にプラセボとのランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) で有効性および安全性の評価を行うことが難しく, 全身GC投与はsingle arm試験や症例集積研究において有効性が確立している治療法である。エビデンスの強さは“弱い”または“非常に弱い”という結果ではあったが, 上記および国内のその他薬剤の承認状況ならびにexpert opinionを加味しパネルメンバーは“強い推奨”と決定した。

ただしGCの副作用について十分考慮した上で, かつ副腎不全に注意しながら, なるべく

早いタイミングでの減量中止を目指すべきである。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

10件の症例集積研究を対象にSRを実施した¹⁻¹⁰⁾。全身型JIAに対するGCの全身投与は、死亡例は4%^{1, 8)}、全身状態の改善は90%¹⁾、関節症状の改善は45～100%^{1, 3)}、再燃は5～52%^{1, 3, 8)}と報告されており、死亡率や全身状態、関節症状の改善や再燃の抑制効果が示唆された^Dが、NSAIDs群と直接比較した研究はなかった。また研究によってNSAIDsやメトトレキサート (methotrexate : MTX) 等の併用やGCの使用量の記載がない等のばらつきがみられた。

GCの副作用については6件の論文で低身長、白内障、クッシング徴候、体重増加、骨密度低下等の記載があったが^{1, 3, 6-9)}、NSAIDs群と比較した論文がなく評価が困難であった。

以上より、エビデンスの強さは非常に弱い、GCは全身型JIAに対して、死亡率や全身状態、関節症状の改善や再燃の抑制効果が示唆された。NSAIDsの全身投与群と比較した論文はなかったが、GCの副作用は広く知られており、一般的な副作用と大きな差がないと推察される。

患者会コメント

GCの投与量はなるべく少なくし、できることなら使用は避けたい。少なくとも思春期までには他の治療法に到達したい。

精神的かつ肉体的に将来にわたりコンプレックスを残すことになるため、代替薬に期待したい。また、多量のGCの全身投与の副作用で眼圧が上昇し、緑内障を発症して、片目がほとんど見えない患児がいる。発症から病態が落ち着くまでに困難な経過があったケースだが、可能であれば、合併症を避けることができる投与量を確立してほしい。

GCの全身投与については、成長や容姿にかかわる副作用が気になりである。受診間隔が短くなっても、必要最小限の量を処方してほしいケースもあったので、受診の際には患者の事情やニーズを聞いていただき、納得して治療に臨めるようにご指導いただきたい。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Kimura Y, Fieldston E, Devries-Vandervlugt B, et al. High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000; 27: 2018-2024.
- 2) Peterson RG, Xiao R, James KE, et al. Variation in Treatment of Children Hospitalized With New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73: 1714-1721.
- 3) Barut K, Adrovic A, Sahin S, et al. Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience. *Int J Rheum Dis*. 2019; 22: 1661-1669.
- 4) Markula-Patjas KP, Valta HL, Kerttula LI, et al. Prevalence of vertebral compression fractures and associated factors in children and adolescents with severe juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2012; 39: 365-373.

-
- 5) Stagi S, Masi L, Capannini S, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients. *J Rheumatol.* 2010; 37: 1935-1943.
 - 6) Felin EM, Prahalad S, Askew EW, Moyer-Mileur LJ. Musculoskeletal abnormalities of the tibia in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 984-994.
 - 7) Souza L, Machado SH, Bredemeier M, et al. Effect of inflammatory activity and glucocorticoid [corrected] use on nutritional variables in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2006; 33: 601-608.
 - 8) Simon D, Fernando C, Czernichow P, et al. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol.* 2002; 29: 1296-1300.
 - 9) Brik R, Keidar Z, Schapira D, Israel O. Bone mineral density and turnover in children with systemic juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol.* 1998; 25: 990-992.
 - 10) Janow G, Schanberg LE, Setoguchi S, et al. The Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry: 2010-2013. *J Rheumatol.* 2016; 43: 1755-1762.

全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、メチルプレドニゾロンパルス療法は有用か

推奨提示

Minds5-3

全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、寛解導入療法としてメチルプレドニゾロンパルス療法を行うことを推奨する

推奨の強さ

強い

エビデンスの強さ

非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 8.7

作成の経緯

Minds5-4

本CQのアウトカムを全身型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) の死亡率の低下、再燃の抑制、疾患活動性指標の改善、全身状態の改善、関節症状の改善、日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の改善、副作用として、5件の症例集積研究を対象にシステマティックレビュー (SR) を実施した。

マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) 非発症時の全身型JIAに対するメチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) パルス療法について、グルココルチコイド (glucocorticoid : GC) 群と直接比較した論文はなかったが、死亡率や再燃の抑制、全身状態や関節症状の改善がみられる可能性がある **エビデンスの強さ D (非常に弱い)**。mPSLパルス療法とGC投与との有効性の比較については全体的な評価が困難であった。また副作用については低身長や骨密度の低下等が生じる可能性が高いが、GC単剤との比較や本アウトカムの設定のない研究が多く、全体的な評価は困難であった。

以上の結果から、文献的な評価としてのエビデンスの強さは非常に弱いですが、全身型JIAに対するmPSLパルス療法の治療効果が高いことは一般的によく知られており、現在に至るまで世界中で広く使用されている。また、本疾患 (病態) は高サイトカイン血症を背景とし、何らかの免疫抑制治療を行わなければ臓器障害や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) 等致死的な状態に至る可能性がある。このような重篤な病態では倫理的にプラセボとのランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) で有効性および安全性の評価を行うことが難しく、全身GC投与はsingle arm試験や症例集積研究において有効性が確立している治療法である。エビデンスの強さは“弱い”または“非常に弱い”という結果ではあったが、上記および国内のその他薬剤の承認状況ならびにexpert opinionを加味しパネルメンバーは“強い推奨”と決定した。

ただし用量・用法・後療法に関して定まった方法はない。また、副作用について十分考慮

した上で、かつ副腎不全に注意しながら、なるべく早いタイミングでの中止を目指すべきである。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

5件の症例集積研究を対象にSRを実施した¹⁻⁵⁾。全身型JIAに対するmPSLパルス療法は、死亡症例は0%¹⁻⁴⁾、全身状態の改善は55～94%¹⁻³⁾、関節症状の改善は45～75%^{1, 4)}で、再燃は9～61%¹⁻⁴⁾と報告されており、死亡率や全身状態、関節症状の改善や再燃の抑制効果が示唆された^Dが、GCの全身投与と比較した研究はなかった。また研究によってシクロホスファミドとの併用⁴⁾やmPSLの投与量と投与日数(30mg/kg/日を4日間隔¹⁾、5mg/kg/日を3日間+2.5mg/kg/日を3日間²⁾、30mg/kg/日を3日間連続で3カ月ごと³⁾、30mg/kgを毎月⁴⁾、30mg/kg/日を3～7日間⁵⁾)にはばらつきがあり、後療法(1mg/kg/日²⁾)の記載は限られていた。

mPSLパルス療法の副作用については1件の論文でクッシング徴候や体重増加等の記載があったが²⁾、GCの全身投与と比較した研究がなく評価が困難であった。

以上より、エビデンスの強さは非常に弱いが、mPSLパルス療法は全身型JIAに対して、死亡率や全身状態、関節症状の改善や再燃の抑制効果が示唆されたものの、GCの全身投与と比較した論文はなかった。

患者会コメント

特になし

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Adebajo AO, Hall MA. The use of intravenous pulsed methylprednisolone in the treatment of systemic-onset juvenile chronic arthritis. Br J Rheumatol. 1998; 37: 1240-1242.
- 2) Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, et al. 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. Scand J Rheumatol. 1996; 25: 24-27.
- 3) Shaikov AV, Maximov AA, Speransky AI, et al. Repetitive use of pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide in addition to oral methotrexate in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis—preliminary results of a longterm study. J Rheumatol. 1992; 19: 612-616.
- 4) Wallace CA, Sherry DD. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1997; 40: 1852-1855.
- 5) Barut K, Adrovic A, Sahin S, et al. Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience. Int J Rheum Dis. 2019; 22: 1661-1669.

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、 メトトレキサートは有用か

推奨提示

Minds5-3

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、メトトレキサートを投与することを条件付きで推奨する

条件：関節症状に対しての投与に限る

推奨の強さ → 弱い

エビデンスの強さ → 弱い

パネルメンバーの賛成度 71.4%

パネルメンバーの同意度 8.3

作成の経緯

Minds5-4

マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) 非発症時の全身型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) に対しメトトレキサート (methotrexate : MTX) の有効性を検討するため、3件のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を対象にシステマティックレビュー (SR) を実施した。

疾患活動性指標は、全般評価がMTX群で有意に改善していたが、複数の指標を組み合わせたコアセットでは有意な改善は認められなかった。赤血球沈降速度 (erythrocyte sedimentation rate : ESR) や関節症状に関連する指標を中心にMTX群で有意な改善が報告されている一方で、全身症状の改善は認められなかった **エビデンスの強さC (弱い)**。

副作用については、消化器症状、肝障害等が一定の割合で報告されたが、プラセボ群とMTX群で副作用の発現率に明らかな差は認められなかった。

以上の結果より、MTXは安全性が高く、全身型JIA (MAS非発症時) の関節症状に有効であるものの、全身症状に対する効果が乏しいことが示唆された。そのため関節症状に対して使用するという条件付きで、投与することを推奨することとした (推奨の強さ“弱い”)。投与量に関しては各文献で異なるが、MTXの副作用は用量依存的であるため、5～20mg/m²/週の内服が目安となる。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

全身型JIAに対するMTXの有効性を検討するため、3件のRCT¹⁻³⁾ (観察研究である screening phase 1件³⁾を含む) を対象にSRを実施した。

疾患活動性指標に関しては、評価者と保護者による全般評価がMTX群で有意に改善してい

たが、評価者と保護者による全般評価を含む複数の指標を組み合わせたコアセットの検討ではプラセボ群の16%に対しMTX群は25%と有意差は認められなかった($p = 0.35$)¹⁾。他の研究では、MTX群でESRや関節症状に関連する指標が有意に改善したとの報告があるが、検討対象に関節型JIAが含まれており、解釈に注意が必要であると考えられた²⁻³⁾。また、全身症状について検討した研究で改善はみられなかった¹⁻²⁾。検討対象に関節型JIAを含む研究では関節症状がプラセボ群と比較して有意に改善した(活動関節数はMTX群-11.0, プラセボ群-7.1)との報告²⁾や、対照群は設定されていないものの、MTX投与前後で活動関節数が $12.0 \pm 9.2 \rightarrow 5.4 \pm 7.2$ と有意に減少したとの報告³⁾がある。

一方、全身型JIAのみの評価が可能だった研究で、活動関節数の改善率はプラセボ群の49%に対しMTX群48%と有意差は認められなかった($p = 0.40$)¹⁾。日常生活動作(activities of daily living: ADL)の改善については、標準量($10\text{mg}/\text{m}^2$)のMTX投与前後でChildhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)が $1.2 \pm 0.8 \rightarrow 0.8 \pm 0.7$ と有意に改善したが、screening phaseのため対照群は設定されていない³⁾。

副作用については、全身型JIAのみ評価が可能だった研究で、悪心(28.9%)やアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate aminotransferase: AST)上昇(6.7%)等が一定の割合で報告されたが¹⁾、プラセボ群とMTX群で副作用の発現率に概ね差はなく、2報の論文でも同様の傾向がみられた²⁻³⁾。3報の論文では観察期間が6~12カ月と比較的短期間であり、死亡率の低下、再燃の抑制について検討しておらず、評価が困難であった¹⁻³⁾。

以上の結果から、十分なエビデンスはないものの**C**、MTXは安全性が高く、全身型JIAの関節を中心とした症状に対して投与を試みてもよいことが示唆された。一方で、全身症状の改善効果が乏しいことが示唆された。死亡率や再燃に対する影響は不明であった。

患者会コメント

MTXの副作用(吐き気)が生じている場合、代替薬に速やかに切り替えてほしい。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) 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 Rheum.* 2000; 43: 1849-1857.
- 2) Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1043-1049.
- 3) Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2191-2201.

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、 シクロスポリンAは有用か

推奨提示

Minds5-3

全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、シクロスポリンAを投与することを条件付きで推奨する

条件：既存治療*に抵抗性の全身症状に対しての投与に限る

*第5章の図1を参照

推奨の強さ

弱い

エビデンスの強さ

非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 8.3

作成の経緯

Minds5-4

マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) 非発症時の全身型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) に対するシクロスポリンA (cyclosporin A : CyA) の有効性を検討するため、4件の症例集積研究を対象にシステマティックレビュー (SR) を実施した。投与量については各文献で異なるが、概ね3～5 mg/kg/日の内服で使用されていた。

論文によって改善の定義や評価時期が異なっていたものの、CyAの投与により発熱を含む全身症状の改善が認められた **エビデンスの強さD (非常に弱い)**。一方、関節症状に対する効果は限定的であった。

副作用は13.3～79.4%の割合でみられたが、重症感染症や悪性腫瘍、アナフィラキシー等の重症例の報告はなかった。ただし、対象に関節型JIAや若年性皮膚筋炎を含む1報の論文で水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus : VZV) 感染症やニューモシスチス肺炎がみられた。

以上の結果から、有効性に関するエビデンスの強さは**D**だが、採用文献内の用法用量で使用する限りにおいて、CyAの安全性は比較的高く、全身型JIAの全身症状を中心とした症状がみられる患者に投与を試みてもよいことが示唆された。一方、関節症状に対する効果は限定的であることが示唆された。

よって、既存治療抵抗例の全身症状に対して使用するという条件付きで、投与を推奨することとした (推奨の強さ“弱い”)。

全身型JIAに対するCyAの有効性を検討するため、4件の症例集積研究を対象にSRを実施した¹⁻⁴⁾。

疾患活動性指標を反映する赤血球沈降速度 (erythrocyte sedimentation rate : ESR) を中心に評価を行った論文では、36.4～86.7%の改善がみられたが、評価のタイミングや改善の定義がそれぞれ異なっていた^{1-2, 4)} **D**。全身症状について評価した論文では、86.7～92.0%の発熱の改善がみられたが、評価時期が異なっていた^{1-2, 4)} **D**。関節症状については、「活動関節数の50%以上減少」を改善と定義した2報の論文で38.5～42.9%の改善がみられたが^{2, 4)}、観察期間は論文や症例により異なり、うち1報では併用薬としてMTXが投与されていた⁴⁾ **D**。

多毛症、高血圧、高クレアチニン血症等の副作用が13.3～79.4%でみられたが、代替アウトカムとしての重篤な感染症、悪性腫瘍、アナフィラキシー、infusion reaction、注射部位反応、成長障害の報告はなかった¹⁻³⁾。うち1報の論文では、VZV感染症やニューモシスチス肺炎がみられたが、対象には関節型JIAや若年性皮膚筋炎が含まれていた⁴⁾。

これら4報の論文はいずれも対照群が設定されていない観察研究による報告であり、解釈に注意が必要と考えられた。

また、死亡率の低下、日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の改善については検討されておらず、評価が困難であった¹⁻⁴⁾。

以上の結果から、エビデンスの強さは**D**であるものの、採用文献内の用量用法で使用する限りにおいて、CyAの安全性は比較的高く、全身型JIAの全身症状を中心とした症状がみられる患者に投与を試みてもよいことが示唆された。一方、関節症状等に対する効果は限定的である可能性が示唆された。死亡率やADLに対する影響は不明であった。

患者会コメント

特になし

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Pal P, Giri PP, Sinha R. Cyclosporine in Resistant Systemic Arthritis - A Cheaper Alternative to Biologics. Indian J Pediatr. 2019; 86: 590-594.
- 2) Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. Rheumatology (Oxford). 2001; 40: 907-913.
- 3) Ruperto N, Ravelli A, Castell E, et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG); Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. Clin Exp Rheumatol. 2006; 24: 599-605.
- 4) Reiff A, Rawlings DJ, Shaham B, et al. Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis. J Rheumatol. 1997; 24: 2436-2443.

CQ

5-1

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、 トシリズマブは有用か

推奨提示

Minds5-3

グルココルチコイドで効果不十分な全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、トシリズマブ点滴静注製剤を投与することを推奨する
(ただし、トシリズマブ皮下注製剤に関しては提案にとどめる)

推奨の強さ

強い

エビデンスの強さ

強い

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 9.0

CQ
5

Clinical Question

CQ

5-2

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に 対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド+ トシリズマブはどちらが有用か

推奨提示

Minds5-3

グルココルチコイドで効果不十分な全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、グルココルチコイドにトシリズマブ点滴静注製剤を併用することをグルココルチコイド単独投与よりも推奨する
(ただし、トシリズマブ皮下注製剤に関しては提案にとどめる)

推奨の強さ

強い

エビデンスの強さ

強い

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 8.9

本CQのアウトカムを全身型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis : JIA)の死亡率の低下, 再燃の抑制, 疾患活動性指標の改善, 全身状態の改善, 関節症状の改善, 日常生活動作(activities of daily living : ADL)の改善, 副作用について, 2件のランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)と8件の観察研究を対象にシステマティックレビュー(SR)を実施した。わが国の医療情勢を鑑み, 推奨文の対象は既存治療で効果不十分な全身型JIAとした。

全身型JIAに対してトシリズマブ(アクテムラ[®]; tocilizumab : TCZ)の点滴静注やグルココルチコイド(glucocorticoid : GC) + TCZの点滴静注投与群では, GC単独投与群と比較して疾患活動性指標の改善, 全身状態の改善, 関節症状の改善, ADLの改善がみられた**エビデンスの強さA(強い)**。

TCZの皮下注製剤投与例では投与前と比べ疾患活動性指標の改善が認められた**エビデンスの強さD(非常に弱い)**。

またTCZ投与中に重大な副作用やマクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome : MAS)の出現, 死亡例を認めたが, バイアスリスクが高かった**エビデンスの強さC(弱い)**。

以上の結果より, パネルメンバーはGCで効果不十分な全身型JIA(MAS非発症時)に対するTCZの使用は極めて有用であると評価し, エビデンス, 対象, アウトカムのばらつきが少ないことから投与を推奨するとした(推奨の強さ“強い”)。なお, GC減量中に再燃する例も“GCで効果不十分例”に含む。ただし皮下注製剤に関しては有効性と安全性の報告が少ないため弱い推奨とした。また, MASを発症している/発症が疑われる場合にはインターロイキン(interleukin : IL)-6阻害薬の投与を控え, MASの治療後に導入を行うこととする。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

2件のRCT¹⁻²⁾と, 8件の観察研究³⁻¹⁰⁾に関する10報の論文に対してSRを実施した。

RCTのうち, 1件はDe Benedetti, 2012¹⁾であり, 同研究のextension study等関連する論文が複数確認された。

RCTのなかで, 全身型JIAに対するGCとGC + TCZで比較した期間においては, TCZ点滴静注開始から12週時点で, 疾患活動性の指標であるJIA-ACR30 and no fever(ACR30および発熱の消失を達成), JIA-ACR70, JIA-ACR90のいずれも, TCZ群が有意差をもって達成した(すべて $p < 0.001$)¹⁾。関節症状として, ①活動性関節炎の関節数, ②可動域制限のある関節数の比較, さらに全身症状として発熱や皮疹の比較でもTCZ群で有意な改善が認められた(すべて $p < 0.001$)。ADLの指標としてCHAQ-DI(Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index)スコアが検討され, TCZ群で有意な改善がみられた($p < 0.001$)。

以上の結果から, 強いエビデンスをもって, TCZは全身型JIAの病勢や症状を改善する効果が高いことが示唆されたことから, エビデンスの強さを**A**と評価した。

別の研究のRCTはwithdrawalのデザインであり, De Benedetti, 2012¹⁾とメタアナリシス

は不可能であった。バイアスリスク等から**エビデンスの強さB(中)**と評価した。6週間のLead-in期間後、TCZ継続群では中止群と比較して非再燃が有意に高かった($p < 0.0001$)²⁾。

De Benedettiらのextension studyを含む7件の観察研究^{1, 3-8)}により、重大な副作用、MASの発症、死亡について抽出した。いずれの項目もバイアスリスクは高度であり、エビデンスの強さはいずれも**C**と評価した。重大な副作用は29.6% (638例中189例)で認められた^{1, 3-7)}。またMASの発症は5.4% (638例中35例)にみられ^{1, 4-8)}、死亡は0.78% (638例中5例)で認められた^{1, 3-7)}。

観察研究のうち、2件^{9, 10)}は介入群としてTCZ皮下注製剤を投与した。バイアスリスクは高度であり、エビデンスの強さはいずれも**D**と評価した。皮下注製剤の用量設定を目的とした試験であったが、副次的に評価された投与前後での疾患活動性は低下の傾向を認めた。疾患活動性指標としてJuvenile Arthritis Disease Activity Score-71 (JADAS-71)について検討したところ、52週時点でTCZナীবな患者での活動性指標は改善し、点滴静注製剤からの切り替え患者では同等からやや低下を示した⁹⁾。重大な副作用は5.3~13.7% (3.6~19.3/100人・年)でみられた⁹⁻¹⁰⁾。TCZナীবな患者と点滴静注製剤からの切り替え患者が混在しており、選択バイアスが高かった。

以上の結果から、IL-6阻害薬(TCZ点滴静注)は全身型JIAに対して、有効性について病勢や症状を改善する効果が高いことが示唆された**A**。合併症として重大な副作用、MASの発症、死亡例が認められたが、バイアスリスクが高度であり、エビデンスの強さは**C**と判断した。全身型JIAに対するTCZ皮下注射製剤は有効性および重大な副作用が認められた。しかしすべて観察研究であり、バイアスリスクは高度と判定し、エビデンスの強さは**D**と判断した。

患者会コメント

中学生以上の患児には自己注射が本人としては助かると思う。もしくはヤヌスキナーゼ(janus kinase : JAK)阻害薬といった学校生活に支障のない治療薬を提案していきたい。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2385-2395.
- 2) Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008; 371: 998-1006.
- 3) De Benedetti, F, Brunner H, Ruperto N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): TENDER 52-week data. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012; 10 (Suppl 1): A58.
- 4) Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014; 41: 759-767.
- 5) Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. *J Rheumatol*. 2015; 42: 712-722.

-
- 6) Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 1654-1660.
 - 7) Klein A, Klotsche J, Hügler B, et al. Long-term surveillance of biologic therapies in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59: 2287-2298.
 - 8) De Benedetti F, Schneider R, Weitzman S, Devlin C, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014; 12 (Suppl 1) : 55.
 - 9) Brunner H, Ruperto N, Lovell D, et al. Identification of optimal subcutaneous doses of tocilizumab in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (Suppl 2) : 102.
 - 10) Brunner H, Ruperto N, Martini A, et al. Long-term safety of subcutaneous tocilizumab administration in systemic and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2018; 70 (Suppl 9) : AB2379.

全身型若年性特発性関節炎(MAS非発症時)に対して、IL-1阻害薬(カナキマブ、アナキンラ、リロナセプト)は有用か

推奨提示

Minds5-3

グルココルチコイドで効果不十分な全身型若年性特発性関節炎(MAS非発症時)に対して、IL-1阻害薬を投与することを推奨する。ただし国内で承認されているIL-1阻害薬はカナキマブのみで、厚生労働省保険局の通知により原則として他の生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬で効果不十分な場合に使用を検討する

推奨の強さ **強い**

パネルメンバーの賛成度 **100%**

エビデンスの強さ **強い**

パネルメンバーの同意度 **8.7**

作成の経緯

Minds5-4

本CQに対して4件のランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)、28件の症例集積研究を対象にシステマティックレビュー(SR)を実施した。わが国の医療情勢を鑑み、推奨文の対象はグルココルチコイド(glucocorticoid: GC)による既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis: JIA)とした。

4件のRCTを対象としたメタアナリシスにおいて、プラセボ群に比べインターロイキン(interleukin: IL)-1阻害薬群で、投与開始後4週の時点で疾患活動性、全身症状、関節症状、日常生活動作(activities of daily living: ADL)の改善に有効であった**エビデンスの強さA(強い)**。また、再燃の抑制に関しても有意な効果を認めており、IL-1阻害薬は全身型JIAの再燃抑制に有用であった。一方でプラセボ群に比べIL-1阻害薬群は、重篤な有害事象(serious adverse event: SAE)や悪性腫瘍の発生率に差は認めなかったが、感染症の発症率が高かった。そのうち重篤な感染症の発症率に関しては1件の研究で検討が行われ、4週時点ではIL-1阻害薬群で高かったが、32週時点では差はなかった。

症例集積研究では、IL-1阻害薬の有効性および安全性について、長期間にわたる症状の改善や副作用の発現率が評価されており、GCへのIL-1阻害薬の併用による有効性が示唆されるとともに、感染症についてはEpstein-Barr virus(EBV)、サイトメガロウイルス(cytomegalovirus: CMV)、肺炎球菌、リーシュマニア症による感染症等の重篤なものも含めて発現率が15.3%との報告があった。

これらから、IL-1阻害薬は全身型JIAに有用であるが、感染症の発症には注意が必要であると考えられた。

以上の結果から、パネルメンバーはGCで効果不十分な全身型JIA[マクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome: MAS)非発症時]に対してIL-1阻害薬を投与することを推奨する(推奨の強さ“強い”)とした。なお、GC減量中に再燃する例も“GCで効果不十分例”に含むとした。また、MASを発症している/発症が疑われる場合には投与を控え、MASの治療後に導入を行うこととする。

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、 グルココルチコイドとグルココルチコイド+IL-1 阻害薬 (カナキマブ, アナキンラ, リロナセプト) はどちらが有用か

推奨提示

Minds5-3

グルココルチコイドで効果不十分な全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、グルココルチコイドにIL-1 阻害薬を併用することをグルココルチコイド単独投与よりも推奨する

推奨の強さ **強い**

エビデンスの強さ **強い**

パネルメンバーの賛成度 **100%**

パネルメンバーの同意度 **8.7**

作成の経緯

Minds5-4

本CQに対して4件のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を対象にシステマティックレビュー (SR) を実施した。わが国の医療情勢を鑑み、推奨文の対象は既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) とした。

プラセボ群に比べインターロイキン (interleukin : IL)-1 阻害薬群では、治療開始4週の時点で疾患活動性、全身症状、関節症状、日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の改善に有効であった **エビデンスの強さ A (強い)**。また、再燃の抑制に関しても有意な効果を認めており、IL-1 阻害薬は全身型 JIA の再燃抑制に有用であった。一方でプラセボ群に比べ IL-1 阻害薬群では、重篤な有害事象 (serious adverse event : SAE) の発現率や悪性腫瘍の発生率に差は認めなかったが、感染症の発症率が高かった。重篤な感染症の発症率に関しては1件の研究で評価が行われ、4週時点ではIL-1 阻害薬群で高かったが、32週時点では差はなかった。

以上の結果から、パネルメンバーはグルココルチコイド (glucocorticoid : GC) で効果不十分な全身型 JIA [マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) 非発症時] に対してIL-1 阻害薬の投与を推奨するとした (推奨の強さ“強い”)。なお、GC減量中に再燃する例も“GCで効果不十分例”に含むとした。また、MASを発症している/発症が疑われる場合にはIL-1 阻害薬の投与を控え、MASの治療後に導入を行うこととする。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

本CQに関し文献検索を行い、1次、2次スクリーニングを終えて、4件のRCTに対し

て定性的SR, メタアナリシスを行った。

4件のいずれも試験開始から4週時点までRCT¹⁻⁴⁾が行われ(その後はopen-label試験), すべて質の高い研究であった。バイアスリスクは低く, 非一貫性, 不精確性も認めなかった。IL-1阻害薬は治療開始後4週の時点で疾患活動性, 全身症状, 関節症状, ADLの改善に有効であった**A**。また, 再燃の抑制に関しても有意な効果を認めており[再燃率: RR 2.36 (95%CI 1.32-4.25), $p = 0.004$, 再燃までの期間: ハザード比 0.36, $p = 0.003$], IL-1阻害薬は全身型JIAの再燃抑制に有用であった。一方で, プラセボ群に比べIL-1阻害薬群では, SAEおよび悪性腫瘍の発生率に差は認めなかったが, 感染症の発症率が高かった。そのうち重篤な感染症の発症率については1件の試験で評価され, 4週時点ではIL-1阻害薬群が高かったが, 32週時点では差はなかった。

質的統合に組み入れた観察研究は28件⁵⁻³²⁾であったが, バイアスリスクが高く, 非直接性を認めるものが複数含まれていた。**エビデンスの強さC(弱い)**とされたが, 臨床的重要性の高いアウトカムが多くみられた。特に, 観察研究では, RCTより長期間にわたり, 臨床所見の改善や副作用が評価されていた。疾患活動性指標の改善では, 557例のIL-1阻害薬投与例でACR Pedi (American College of Rheumatology Pediatric) 30/50/70/90を用いた疾患改善度評価に基づくACR Pedi 30達成, Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)改善, complete clinical response達成, inactive disease達成のいずれかを47.5%に認めた。また, IL-1阻害薬投与例の56.5%でプレドニゾロン(prednisolone: PSL)減量が可能であった。さらに症例数は少ないが, アナキンラ投与開始1年後に52.3%, 5年後に75%でドラッグフリー寛解の達成を認めた。

以上より, GCにIL-1阻害薬を併用することは有効であることが示唆された。また, 観察研究におけるIL-1阻害薬併用の副作用としては, SAEとして1例の死亡例を含むMAS, 肝不全, 重症感染症が報告^{6, 10-11, 15, 18-22, 24-25, 30-32)}された。

感染症の発生については, IL-1阻害薬投与例の15.3%で認められ, そのうち重篤な感染症として, Epstein-Barr virus (EBV), サイトメガロウイルス(cytomegalovirus: CMV), 肺炎球菌, リーシュマニア症の報告^{10, 18-22, 24, 28, 30-32)}があった。長期間のコホート研究で悪性腫瘍の発生は認められなかった。成長障害についても, アナキンラ投与前後で身長のZスコアに差はなかった。

これらの結果から, IL-1阻害薬は全身型JIAに有用であるが, 感染症の発症には注意が必要であると考えられた。

患者会コメント

特になし

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 2012; 367: 2396-2406.

- 2) Ilowite NT, Prather K, Lokhnygina Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 2570-2579.
- 3) Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial) . *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 747-754.
- 4) Lovell DJ, Giannini EH, Reiff AO, et al. Long-term safety and efficacy of rilonacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 2486-2496.
- 5) Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A, et al. The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* . 2020; 59: 2226-2236.
- 6) Saccomanno B, Tibaldi J, Minoia F, et al. Predictors of Effectiveness of Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2019; 46: 416-421.
- 7) Kearsley-Fleet L, Beresford MW, Davies R, et al. Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra. *Rheumatology (Oxford)* . 2019; 58: 94-102.
- 8) Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, et al. Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1163-1173.
- 9) Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 1710-1719.
- 10) Feist E, Quartier P, Fautrel B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36: 668-675.
- 11) Kimura Y, Grevich S, Beukelman T, et al. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017; 15: 23.
- 12) Al-Mayouf SM, Alenazi A, AlJasser H. Biologic agents therapy for Saudi children with rheumatic diseases: indications and safety. *Int J Rheum Dis.* 2016; 19: 600-605.
- 13) Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, et al. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 218-228.
- 14) Pardeo M, Pires Marafon D, Insalaco A, et al. Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience. *J Rheumatol.* 2015; 42: 1523-1527.
- 15) Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 19.
- 16) Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 1034-1043.
- 17) Ruperto N, Quartier P, Wulfraat N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 557-567.
- 18) Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 545-555.
- 19) Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 302-308.
- 20) Nishimura K, Hara R, Umebayashi H, et al. Efficacy and safety of canakinumab in systemic juvenile

- idiopathic arthritis: 48-week results from an open-label phase III study in Japanese patients. *Mod Rheumatol*. 2021; 31: 226-234.
- 21) Atemnkeng Ntam V, Klein A, Horneff G. Safety and efficacy of anakinra as first-line or second-line therapy for systemic onset juvenile idiopathic arthritis - data from the German BIKER registry. *Expert Opin Drug Saf*. 2021; 20: 93-100.
 - 22) Sota J, Rigante D, Ruscitti P, et al. Anakinra Drug Retention Rate and Predictive Factors of Long-Term Response in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult Onset Still Disease. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 918.
 - 23) Sağ E, Uzunoğlu B, Bal F, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a single center experience. *Türk J Pediatr*. 2019; 61: 852-858.
 - 24) Sota J, Insalaco A, Cimaz R, et al. Drug Retention Rate and Predictive Factors of Drug Survival for Interleukin-1 Inhibitors in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Pharmacol*. 2019; 9: 1526.
 - 25) Horneff G, Schulz AC, Klotsche J, et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19: 256.
 - 26) Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 669-679.
 - 27) Beukelman T, Xie F, Baddley JW, et al. The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18: 210.
 - 28) Woerner A, Uettwiller F, Melki I, et al. Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. *RMD Open*. 2015; 1: e000036.
 - 29) Otten MH, Anink J, Spronk S, et al. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1806-1812.
 - 30) Hedrich CM, Bruck N, Fiebig B, Gahr M. Anakinra: a safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Rheumatol Int*. 2012; 32: 3525-3530.
 - 31) Zeff A, Hollister R, LaFleur B, et al. Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience. *J Clin Rheumatol*. 2009; 15: 161-164.
 - 32) Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1505-1515.

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、 インフリキシマブは有用か

推奨提示

Minds5-3

全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、インフリキシマブを投与しないことを推奨する

推奨の強さ

弱い

エビデンスの強さ

非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 71.4%

パネルメンバーの同意度 8.4

作成の経緯

Minds5-4

本CQのアウトカムを全身型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) の死亡率の低下, 再燃の抑制, 疾患活動性指標の改善, 全身状態の改善, 関節症状の改善, 日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の改善, 副作用として, 各生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs) に関してシステマティックレビュー (SR) を実施した。

わが国の医療情勢を鑑み (各薬剤の保険適用有無については, 巻末表を参照), 推奨文の対象は既存治療で効果不十分な全身型 JIA とした。

インフリキシマブ (レミケード[®]; infliximab : IFX) について 1 件のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) と, 7 件の観察研究を対象に SR を実施した。

全身型 JIA に対する IFX 投与群は対照群と比べ疾患活動性の低下はみられなかった **エビデンスの強さ D (非常に弱い)**。

また IFX 投与中にアナフィラキシーや重篤な感染症, 投与時反応を認めた症例がみられた **エビデンスの強さ C (弱い)**。

以上の結果から, グルココルチコイド (glucocorticoid : GC) で効果不十分な全身型 JIA に対する IFX の治療効果は乏しく, 投与しないことを推奨することとした (推奨の強さ“弱い”)。

なお, GC 減量中に再燃する例も “GC で効果不十分例” に含む。

SR レポートのまとめ

Minds4-10

1 件の RCT および 7 件の観察研究を対象に SR を実施した¹⁻⁸⁾。

全身型 JIA 患者に対する IFX 投与による疾患活動性の改善効果について, 1 件の RCT で検討が行われたが, IFX 群と対照群における 3 カ月後の ACR Pedi (American College of

Rheumatology Pediatric) 30/50/70/90におけるACR Pedi 30/50/70達成率はそれぞれ、63.8 % vs 49.2 % [RR 1.30 (95%CI 0.94-1.79), $p = 0.11$], 50.0% vs 33.9% [RR 1.48 (95%CI 0.95-2.29), $p = 0.08$], 22.4% vs 11.9% [RR 1.89 (95%CI 0.81-4.40), $p = 0.14$] といずれも有意差はなかった¹⁾ **C**。6 カ月後のDAS (Disease Activity Score) 28は75%がレスポナーであった²⁾ **D**。12 カ月後のACR Pedi 30/50/70達成率はそれぞれ73.3%, 53.5%, 13.3%であった³⁾ **D**。

マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) は4例において認めなかった⁴⁾ **D**。

アナフィラキシーは16.7%に認めた⁵⁾ **D**。

悪性腫瘍の発生率を検討した研究では、61例において発生は認められなかった¹⁻⁴⁾ **C**が、悪性腫瘍を発症した1例の症例報告があった⁶⁾。

重篤な感染症は1.1%^{1-2, 5, 7)} **C**、投与時反応は22.5%に認めた^{1-2, 8)} **C**。

成長障害に関して、成長率 (身長標準偏差スコア) の変化の評価では、思春期前ではIFX投与前の -0.54 ± 0.27 から投与後は 0.62 ± 0.9 ($p > 0.05$)、思春期後にはIFX投与前の -0.73 ± 0.43 から投与後は -0.004 ± 0.47 ($p > 0.05$) となった³⁾ **D**。

患者会コメント

特になし

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3096-3106.
- 2) 根路銘安仁, 今中啓之, 野中由希子, 他. 難治性若年性特発性関節炎にたいするInfliximab短期治療成績. *臨床リウマチ*. 2007; 19: 181-186.
- 3) Konopelko OU, Zholobova ES, Rozvadovskaya OS, et al. Effects of infliximab treatment on growth in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2013; 71 (Suppl 3): AB1184.
- 4) Russo RA, Katsicas MM. Severe adverse events associated with use of biologic therapy in patients with systemic juvenile arthritis: A single-center study. *Pediatr Rheumatol*. 2017; 15 (Suppl 2): 102.
- 5) Pastore S, Naviglio S, Canuto A, et al. Serious Adverse Events Associated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents in Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease and Juvenile Idiopathic Arthritis in A Real-Life Setting. *Pediatr Drugs*. 2018; 20: 165-171.
- 6) Okihiro A, Hasija R, Fung L, et al. Development of neoplasms in pediatric patients with rheumatic disease exposed to anti-tumor necrosis factor therapies: A single Centre retrospective study. *Pediatr Rheumatol*. 2018; 16: 17.
- 7) Aygun D, Sahin S, Adrovic A, et al. The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: 1-year prospective study. *Clin Rheumatol*. 2019; 38: 1025-1030.
- 8) Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol*. 2009; 36: 1078-1082.

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、 エタネルセプトは有用か

推奨提示

Minds5-3

全身型若年性特発性関節炎 (MAS 非発症時) に対して、エタネルセプトを投与することを推奨する

推奨の強さ

弱い

エビデンスの強さ

非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 71.4%

パネルメンバーの同意度 7.4

作成の経緯

Minds5-4

本CQのアウトカムを全身型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) の死亡率の低下, 再燃の抑制, 疾患活動性指標の改善, 全身状態の改善, 関節症状の改善, 日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の改善, 副作用として, 各生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs) の文献を対象にシステマティックレビュー (SR) を実施した。

わが国の医療情勢を鑑み, 推奨文の対象はグルココルチコイド (glucocorticoid : GC) による既存治療で効果不十分な全身型 JIA とした。

エタネルセプト (エンブレル[®] : etanercept : ETN) について13件の観察研究を対象にSRを実施した。

全身型 JIA に対する ETN 投与により疾患活動性や全身状態の改善, 特に関節症状の改善が認められた **エビデンスの強さ D (非常に弱い)**。

ETN 投与中にマクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) や重篤な感染症, アナフィラキシー, 悪性腫瘍, 投与時反応を認めた症例が確認された **エビデンスの強さ C (弱い)**。

以上の結果から, GC で効果不十分な全身型 JIA に対して ETN が有用である可能性があり, 既存治療で効果不十分な場合に ETN を投与することを推奨することとした (推奨の強さ “弱い”)。

なお, GC 減量中に再燃する例も “GC で効果不十分例” に含む。

SR レポートのまとめ

Minds4-10

13 件の観察研究を対象に SR を実施した¹⁻¹³⁾。

全身型JIAに対するETN投与による疾患活動性改善の検討を行った。ACR Pedi (American College of Rheumatology Pediatric) 30/50/70/90におけるACR Pedi 30/50/70/90達成率は、3カ月後で68.2%, 50.6%, 29.8%, 12.3%, 6カ月後で68.7%, 58.2%, 32.7%, 15.9%, 12カ月後で76.7%, 64.7%, 46.4%, 20.4%, 24カ月後で81.5%, 76.1%, 38.5%, 17.3%であった²⁻¹²⁾ **C**～**D**。また、inactive diseaseの達成率は、3カ月後で20.5%, 6カ月後で21.7%, 12カ月後で24.8%, 24カ月後で25.2%であった^{2-3, 5)} **C**～**D**。全身症状の改善効果について検討した結果、3, 6, 12, 24カ月時点で全身症状を有していた例はそれぞれ0%, 0%, 2.5%, 0%であった²⁾ **D**。関節症状の改善については、3, 6, 12, 24カ月時点で活動性関節炎を有していた患者の割合はそれぞれ48.0%, 47.1%, 42.9%, 43.9%⁶⁾, 0, 3, 6, 12カ月時点における活動性関節炎数の中央値はそれぞれ17, 10, 4, 4⁴⁾, 3, 6カ月時点での活動性関節炎数のベースラインからの変化(平均値±SD)は -3.5 ± 18.9 , -1.6 ± 8.8 であった⁷⁾ **D**。

可動域制限のある患者の割合は3, 6, 12, 24カ月時点でいずれも0%¹³⁾, 可動域制限のある関節数の中央値は0, 3, 6, 12カ月時点でそれぞれ15, 4, 4, 4⁴⁾, 可動域制限のある関節数のベースラインからの変化(平均値±SD)は3, 6カ月時点で -1.9 ± 15.1 , $+2.6 \pm 7.1$ であった⁷⁾ **D**。生活の質(quality of life: QOL)の評価では、0, 3, 6, 12カ月時点でのCHAQ-DI (Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index)の中央値はそれぞれ1.1, 0.7, 0.9, 0.6⁴⁾, CHAQ-DIの平均値±SDは0, 6, 12, 24カ月時点でそれぞれ 1.0 ± 0.84 , 0.21 ± 0.43 , 0.23 ± 0.43 , 0.19 ± 0.39 ⁸⁾, CHAQ-DIのベースラインからの変化(平均値±SD)は3, 6カ月時点で -0.27 ± 0.72 , -0.47 ± 0.84 であった⁷⁾ **C**～**D**。

ETN投与中の再燃は7.1%に認め^{9, 13)}, 発生率は0.01人・年(95%CI 0.00-0.03)であった²⁾ **C**。MASは2.7%に認め^{4-5, 9-10)}, 発生率は0.82人・年[RR 0.3 (95%CI 0.1-1.1)]であった¹⁶⁾ **C**。

重篤な感染症は4.0%に認め^{2, 7, 9-13)}, 発生率は1.09人・年[RR 0.16 (95%CI 0.1-0.5)]であった⁹⁾ **C**。アナフィラキシーは0.6%に認めた^{6, 9)} **C**。悪性腫瘍は1.5%に認め^{1, 9, 11, 13)}, 発生率は0.55人・年[RR 1.1 (95%CI 0.1-7.7)]であった⁹⁾ **C**。注射部位反応は15.9%に認めた^{4, 7, 10, 12)} **C**。

患者会コメント

治療薬の点滴投与の頻度等について学校生活に支障をきたさない程度にしてほしい。自己注射製剤の使用を中学生以上で可能になるようお願いできればと思う。もしくはヤヌスキナーゼ(janus kinase: JAK) 阻害薬が使用できたら有難い。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Russo RA, Katsicas MM. Severe adverse events associated with use of biologic therapy in patients with systemic juvenile arthritis: A single-center study. *Pediatr Rheumatol*. 2017; 15 (Suppl 2): 102.
- 2) Horneff G, Schulz AC, Klotsche J, et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19: 256.
- 3) Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in

-
- juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 635-641.
- 4) Russo RA, Katsicas MM, Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20: 723-726.
 - 5) Zuber Z, Rutkowska-Sak L, Postępski J, et al. Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry. *Med Sci Monit.* 2011; 17: SR35-42.
 - 6) Hu X, Yuan F, Zhang J, et al. Effect of etanercept on refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *World J Pediatr.* 2016; 12: 96-102.
 - 7) Safety and Efficacy Study of Etanercept (Enbrel®) In Children With Systemic Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00078806 (Amgen).*
 - 8) Halbig M, Horneff G. Improvement of functional ability in children with juvenile idiopathic arthritis by treatment with etanercept. *Rheumatol Int.* 2009; 30: 229-238.
 - 9) Horneff G, Ganser G, Hospach T, et al. Pharmacovigilance of biologics for systemic juvenile idiopathic arthritis patients by the German biologics registry. *Arthritis Rheum.* 2018; 70: 1553-1554.
 - 10) Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32: 935-942.
 - 11) Woerner A, Uettwiller F, Melki I, et al. Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. *RMD open.* 2015; 1: e000036.
 - 12) Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1093-1101.
 - 13) Windschall D, Müller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years. *Rheumatol Int.* 2015; 35: 613-618.

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、 アダリムマブは有用か

推奨提示

Minds5-3

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、アダリムマブを投与することを条件付きで推奨する

条件：関節症状に対しての投与に限る

推奨の強さ

弱い

エビデンスの強さ

非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 85.7%

パネルメンバーの同意度 8.3

作成の経緯

Minds5-4

本CQのアウトカムを全身型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) の死亡率の低下、再燃の抑制、疾患活動性指標の改善、全身状態の改善、関節症状の改善、日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の改善、副作用として、各生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs) を対象にシステマティックレビュー (SR) を実施した。

わが国の医療情勢を鑑み、推奨文の対象はグルココルチコイド (glucocorticoid : GC) による既存治療で効果不十分な全身型 JIA とした。

アダリムマブ (ヒュミラ® ; adalimumab : ADA) について 6 件の観察研究を対象に SR を実施した。

全身型 JIA に対する ADA 投与により関節症状に関する疾患活動性の改善を達成した症例が確認された **エビデンスの強さ D (非常に弱い)**。全身症状の改善について評価している研究はみられなかった。また、重篤な感染症、投与部位反応を認めた症例があった **エビデンスの強さ C (弱い)**。

以上より、GC で効果不十分な全身型 JIA の関節症状に対して ADA は有用な可能性があり、既存治療で効果が乏しい例に投与することを条件付きの“弱い推奨”とした。

なお、GC 減量中に再燃する例も“GC で効果不十分例”に含める。

SR レポートのまとめ

Minds4-10

6 件の観察研究を対象に SR を実施した¹⁻⁶⁾。

全身型 JIA に対する ADA による疾患活動性の改善効果について検討し、効果判定時期は

不明であるものの、完全寛解の達成率は22.2% (9例中2例)であった⁵⁾**D**。なお、ここでの完全寛解とは活動性関節炎、全身症状、ぶどう膜炎の消失、C反応性蛋白 (C-reactive protein : CRP) と赤血球沈降速度 (erythrocyte sedimentation rate : ESR) といった炎症マーカーが正常化し、医師による全般評価が0であるものとされている。

マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) の発生は30例中0例であった¹⁾**C**。

アナフィラキシーの発生は28例中0例²⁾**D**、悪性腫瘍の発生は19例中0例³⁾**D**、重篤な感染症は0.9%に認めた²⁻⁴⁾**C**。

成長障害に関しては、ADA投与前の身長標準偏差は -0.63 ± 0.29 であり、投与24カ月後には -0.31 ± 0.31 まで改善した ($p = 0.02$)⁶⁾**D**。注射部位反応は10.5%に認めた⁵⁾**C**。

患者会コメント

中学生以上の患児には、自己注射可能な薬剤が利便性の点からも有用性が高い。もしくは、経口薬のヤヌスキナーゼ (janus kinase : JAK) 阻害薬のような学校生活に支障をきたさない治療薬を提案していただきたい。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Russo RA, Katsicas MM. Severe adverse events associated with use of biologic therapy in patients with systemic juvenile arthritis: A single-center study. *Pediatr Rheumatol*. 2017; 15 (Suppl 2): 102.
- 2) Pastore S, Naviglio S, Canuto A, et al. Serious Adverse Events Associated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents in Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease and Juvenile Idiopathic Arthritis in A Real-Life Setting. *Pediatr Drugs*. 2018; 20: 165-171.
- 3) Aygun D, Sahin S, Adrovic A, et al. The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: 1-year prospective study. *Clin Rheumatol*. 2019; 38: 1025-1030.
- 4) Horneff G, Ganser G, Hospach T, et al. Pharmacovigilance of biologics for systemic juvenile idiopathic arthritis patients by the German biologics registry. *Arthritis Rheum*. 2018; 70: 1553-1554.
- 5) Muzaffer MA, Turkistani A, Alahmadi LS, Sangoof S. A 10-year Saudi experience of using adalimumab in treating Juvenile Idiopathic Arthritis. *Open J of Rheumatol Autoimmune Dis*. 2019; 9: 42-56.
- 6) Seraya V, Zholobova E, Vitebskaya A. Comparative assessment of growth in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biological therapy with a different mechanism of action (tocilizumab, etanercept, adalimumab, abatacept). *Pediatr Rheumatol*. 2017; 15 (Suppl 2): 131-132.

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、 ゴリムマブは有用か

推奨提示

Minds5-3

推奨文なし(明確な推奨ができないため、解説文を参照)

作成の経緯

Minds5-4

本CQのアウトカムを全身型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis : JIA)の死亡率の低下、再燃の抑制、疾患活動性指標の改善、全身状態の改善、関節症状の改善、日常生活動作(activities of daily living : ADL)の改善、副作用として、各生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs)に関してシステマティックレビュー(SR)を実施した。

わが国の医療情勢を鑑み、推奨文の対象はグルココルチコイド(glucocorticoid : GC)で効果不十分な全身型JIAとした。

ゴリムマブ(シンポニー® ; golimumab : GLM)について1件の観察研究を対象にSRを実施した。

全身型JIAに対するGLM投与により関節症状に関する疾患活動性指標の改善を認めたが、データが乏しく全体的な有効性に関する評価は困難であった**エビデンスの強さD(非常に弱い)**。

GLM投与例での副作用の評価は困難であった。

以上より、GLMはGCで効果不十分な全身型JIAの関節症状に対して十分なデータがないため評価が困難であり、推奨文はなしとした。

なお、GC減量中に再燃する例も“GCで効果不十分例”に含む。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

1件の後ろ向き観察研究を対象にSRを実施した¹⁾。

全身型JIAに対するGLM投与による疾患活動性改善の検討において、評価期間は不明であるものの、DAS(Disease Activity Score)28の評価で68.0%がレスポnderであった¹⁾**D**。なお、有害事象は認められなかった。

患者会コメント

特になし

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Pontikaki I, Gattinara M, Donati C, et al. Golimumab in 25 young adults affected by juvenile idiopathic arthritis (JIA) non responders to other biological agents: Preliminary data. Ann Rheum Dis. 2013; 71 (Suppl 3): AB1160.

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、 セルトリズマブ ペゴルは有用か

推奨提示

Minds5-3

推奨文なし(明確な推奨ができないため、解説文を参照)

作成の経緯

Minds5-4

本CQのアウトカムを全身型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis : JIA)の死亡率の低下、再燃の抑制、疾患活動性指標の改善、全身状態の改善、関節症状の改善、日常生活動作(activities of daily living : ADL)の改善、副作用として、各生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs)に関してシステマティックレビュー(SR)を実施した。

わが国の医療情勢を鑑み、推奨文の対象は既存治療で効果不十分な全身型JIAとした。

セルトリズマブ ペゴル(シムジア[®]; certolizumab pegol : CZP)について1件の観察研究を対象にSRを実施した。

全身型JIAに対するCZPの投与により疾患活動性指標の改善を認めた症例もあったが、データが乏しく全体的な有効性に関する評価は困難であった**エビデンスの強さD(非常に弱い)**。

全身型JIAに対するCZP投与例での副作用に関する報告はなく、評価が困難であった。

以上より、グルココルチコイド(glucocorticoid : GC)で効果不十分な全身型JIAに対するCZPの治療効果について十分なデータがないため評価が困難であり、推奨文はなしとした。

なお、GC減量中に再燃する例も“GCで効果不十分例”に含む。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

1件の後ろ向き観察研究(abstractのみ)を対象にSRを実施した¹⁾。

全身型JIAに対するCZPによる疾患活動性改善の検討では、6カ月後のDAS(Disease Activity Score)28の評価で66.7%がレスポnderであった¹⁾**D**。

患者会コメント

特になし

- 1) Pontikaki I, Gattinara M, Donati C, et al. Certolizumab in juvenile idiopathic arthritis (JIA): Experience of 12 patients treated. Ann Rheum Dis. 2013; 71 (Suppl 3): AB1159.

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、 アバタセプトは有用か

推奨提示

Minds5-3

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、アバタセプトを投与することを条件付きで推奨する

条件：関節症状に対しての投与に限る

推奨の強さ

弱い

エビデンスの強さ

非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 8.1

作成の経緯

Minds5-4

本CQのアウトカムを全身型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) の死亡率の低下、再燃の抑制、疾患活動性指標の改善、全身状態の改善、関節症状の改善、日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の改善、副作用として、各生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs) に関してシステマティックレビュー (SR) を実施した。

わが国の医療情勢を鑑み、推奨文の対象は既存治療で効果不十分な全身型JIAとした。

アバタセプト (オレンシア® ; abatacept : ABT) について7件の観察研究を対象にSRを実施した。

全身型JIAに対するABT投与により疾患活動性指標の改善を認めた **エビデンスの強さD (非常に弱い)**。

ABT投与中に重篤な感染症 **エビデンスの強さC (弱い)** や infusion reaction **D**、悪性腫瘍の発生 **C** を認めた症例がいた。

以上より、ABTはグルココルチコイド (glucocorticoid : GC) で効果不十分な全身型JIAの関節症状に対して有用な可能性があり、既存治療で効果が乏しい場合はABTを投与することを推奨することとした (推奨の強さ“弱い”)。

なお、GC減量中に再燃する例も“GCで効果不十分例”に含む。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

7件の観察研究を対象にSRを実施した¹⁻⁷⁾。

全身型JIAに対するABTの疾患活動性改善について、3カ月後のinactive disease達成率、

ACR Pedi (American College of Rheumatology Pediatric) 30/50/70/90達成率は、3カ月後で64.7%, 50.3%, 27.9%, 12.6%, 6カ月後で85.7%, 71.4%, 42.9%, NA, 12カ月後で80.0%, 50.0%, 40.0%, 20.0%であった³⁻⁵⁾。Inactive disease達成率は3カ月後で12.6%であった⁵⁾ **D**。

ABT投与例でのマクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) の発生率は4.2人・年の観察で0%であった¹⁾ **D**。重篤な感染症は2.6%に認め^{1-2, 5-6)} , 発生率は23.5人・年 (95%CI 8.8-62.5) であった⁶⁾ **C**。infusion reactionの発生率は0%⁴⁾ **D**。悪性腫瘍は0.82%^{1, 5, 7)} **C**。注射部位反応は6.9%に認めた⁷⁾ **C**。

患者会コメント

特になし

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Russo RA, Katsicas MM. Severe adverse events associated with use of biologic therapy in patients with systemic juvenile arthritis: A single-center study. *Pediatr Rheumatol*. 2017; 15 (Suppl 2): 102.
- 2) Woerner A, Uettwiller F, Melki I, et al. Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. *RMD open*. 2015; 1: e000036.
- 3) Ruperto N, Brunner HI, Vega-Cornejo G, et al. Subcutaneous abatacept in patients aged 2-17 years with juvenile idiopathic arthritis and inadequate response to biologic or non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs: Results over 24 months by juvenile idiopathic arthritis disease category. *Arthritis Rheum*. 2018; 70 (Suppl 9): 2628-2630.
- 4) Zholobova ES, Konopelko OU, Rozvadovskaya OS, et al. The efficacy and safety of abatacept (orencia) in patients with active juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (Suppl 3): AB0694.
- 5) Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008; 372: 383-391.
- 6) Beukelman T, Xie F, Baddley J, et al. The risk of hospitalized infection associated with initiation of abatacept versus TNF inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016; 68 (Suppl 10): 521-523.
- 7) Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, et al. Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70: 1144-1154.

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、 リツキシマブは有用か

推奨提示

Minds5-3

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、リツキシマブを投与することを条件付きで推奨する

条件：関節症状に対しての投与に限る

*リツキシマブはJIAに対し保険適用外

推奨の強さ → 弱い

エビデンスの強さ → 弱い

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 7.6

作成の経緯

Minds5-4

本CQのアウトカムを全身型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) の死亡率の低下、再燃の抑制、疾患活動性指標の改善、全身状態の改善、関節症状の改善、日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の改善、副作用として、各生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs) に関してシステマティックレビュー (SR) を実施した。

わが国の医療情勢を鑑み、推奨文の対象は既存治療で効果不十分な全身型JIAとした。

リツキシマブ (リツキサン[®] ; rituximab : RTX) について1件の観察研究を対象にSRを実施した。

全身型JIAに対するRTX投与により関節症状に関する疾患活動性指標の改善を認めた **エビデンスの強さC (弱い)**。

RTX投与中に重篤な感染症を認めた症例が確認された **C**。

以上より、RTXはグルココルチコイド (glucocorticoid : GC) で効果不十分な全身型JIAの関節症状に対して有用な可能性があり、既存治療で効果が乏しい場合は投与することを推奨することとした (推奨の強さ“弱い”)。

なお、GC減量中に再燃する例も“GCで効果不十分例”に含む。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

1件の前向き観察研究を対象にSRを実施した¹⁾。

全身型JIAに対するRTXの疾患活動性改善について、6カ月後のACR Pedi (American College of Rheumatology Pediatric) 30/50/70/90におけるACR Pedi 30/50/70達成率はそれ

ぞれ65.0%, 40.0%, 35.0%, 12カ月後では80.0%, 55.0%, 45.0%, 24カ月後では90.0%, 80.0%, 75.0%であった¹⁾ **C**。

全身症状の再燃は投与18カ月後までに11.7%で認められた¹⁾ **C**。関節炎の再燃は投与18カ月後までに6.7%でみられた¹⁾ **C**。

重篤な感染症は100人・年当たり0.34件で認めた¹⁾ **C**。

患者会コメント

特になし

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Alexeeva E, Baranov A, Valieva S, et al. Efficacy and safety of long-term rituximab use in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: The results of 5-year follow-up in real clinical practice. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (Supl 10): S925.

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド+インフリキシマブはどちらが有用か

推奨提示

Minds5-3

全身型若年性特発性関節炎 (MAS非発症時) に対して、グルココルチコイドにインフリキシマブを併用しないことを推奨する

推奨の強さ

弱い

エビデンスの強さ

非常に弱い

グルココルチコイドとグルココルチコイド+その他の生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (エタネルセプト, アダリムマブ, アバタセプト, ゴリムマブ) の比較に関しては、明らかな推奨を示すことができないため推奨文はなし

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 8.3

作成の経緯

Minds5-4

本CQのアウトカムを全身型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) の死亡率の低下, 再燃の抑制, 疾患活動性指標の改善, 全身状態の改善, 関節症状の改善, 日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の改善, 副作用として, インフリキシマブ (レミケード® ; infliximab : IFX) についての1件のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を対象にシステマティックレビュー (SR) を実施した。

わが国の医療情勢を鑑み、推奨文の対象は既存治療で効果不十分な全身型JIAとした。

全身型JIAに対するグルココルチコイド (glucocorticoid : GC) + IFX群はGC単独群と比較して疾患活動性の低下はみられなかった **エビデンスの強さD (非常に弱い)**。

以上より、GCで効果不十分な全身型JIAに対してGC単剤とGC + 生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs) の有効性を比較検討した研究はIFXに関するもののみだったため、その他のbDMARDsの有用性の評価は困難だった。したがって、GCで効果不十分な全身型JIAに対するIFXは有用でない可能性があり、パネル会議では投与しないことを推奨することとした (推奨の強さ“弱い”)。

なお、GC減量中に再燃する例も“GCで効果不十分例”に含む。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

全身型JIAに対してGC (対照群) とGC + IFX (介入群) のいずれの治療法が有効かについて、1件のRCTを対象にSRを実施した¹⁾。

疾患活動性改善について、3カ月後のACR Pedi (American College of Rheumatology

Pediatric) 30/50/70/90におけるACR Pedi 30/50/70達成率は対照群 vs 介入群で、それぞれ49.2% vs 63.8% [RR 1.30 (95%CI 0.94-1.79), p = 0.11], 33.9% vs 50.0% [RR 1.48 (95%CI 0.95-2.29), p = 0.08], 11.9% vs 22.4% [RR 1.89 (95%CI 0.81-4.40), p = 0.14] といずれの指標でも有意差はなかった¹⁾ **エビデンスの強さC(弱い)**。なお、これらはメトトレキサート(methotrexate : MTX)投与中の全病型JIA 122例の結果であり、全身型JIAは19例のみ含まれていた。また、GCの併用割合は、対照群の34.4%に対し介入群で43.3%であった。そのため、本CQに対して対象集団の違いがあることに留意する必要がある。

患者会コメント

特になし

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 3096-3106.

全身型若年性特発性関節炎の 治療中止を考慮してよい条件は何か

推奨提示

Minds5-3

推奨文なし(明確な推奨ができないため、解説文を参照)

作成の経緯

Minds5-4

2件の症例集積研究と1件のランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)を対象に、全身型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis : JIA)の治療中止を考慮してよい条件についてナラティブレビュー(NR)を実施した。

寛解を一定期間維持した後に治療を中止し、無治療寛解期間あるいは再燃までの期間を評価した観察研究では、寛解後の薬剤投与期間によって再燃の有無に有意差は認められなかった。また、関節破壊の抑制や副作用の低減効果について具体的に検討した研究は抽出できなかった。

以上の結果より、全身型JIAの治療中止基準については、十分なデータが得られず推奨文は作成しなかった。バイオマーカー等によるリスクの層別化を含めて今後の検討が望まれる。

NRレポートのまとめ

Minds4-10

2件の症例集積研究¹⁻²⁾と1件のRCT³⁾を対象に、全身型JIAの治療中止を考慮してよい条件について、NRを実施した。

寛解を一定期間維持した後に生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs)あるいはメトトレキサート(methotrexate : MTX)を中止し、無治療寛解期間あるいは再燃までの期間を評価した観察研究¹⁻²⁾では、早期に再燃した群と無治療寛解を維持した群で、寛解後の薬剤投与期間等に有意差は認められなかった。また寛解を達成した後に、MTXを6カ月間投与する群と12カ月間投与する群に無作為化し、再燃率や再燃までの期間について比較したRCTでは、有意差は認められなかった($p = 0.86$)³⁾。

その他、全身型JIAの治療中止を考慮してよい条件について、アウトカムとして設定された関節破壊や副作用の低減効果について検討した論文は抽出できなかった。

全身型JIAの治療中止基準については、バイオマーカー等によりリスクの層別化を含めて、今後のさらなる検討が望まれる。

患者会コメント

成長期の最終段階にある中学生に対するステロイド投与には特に気をつけていただきたい。
また、将来にわたりコンプレックスを抱かないように配慮願いたい。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Simonini G, Ferrara G, Pontikaki I, et al. Flares After Withdrawal of Biologic Therapies in Juvenile Idiopathic Arthritis: Clinical and Laboratory Correlates of Remission Duration. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70: 1046-1051.
- 2) Gottlieb BS, Keenan GF, Lu T, Ilowite NT. Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 1997; 100: 994-997.
- 3) Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010; 303: 1266-1273.

全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群はどのように診断するか

推奨提示

Minds5-3

推奨文なし(明確な推奨ができないため、解説文を参照)

作成の経緯

Minds5-4

十分なエビデンスがないため推奨文は作成せず、サマリーとして解説する。

全身型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis : JIA)に合併したマクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome : MAS)の診断については、2005年にpreliminary criteriaが発表されたが、より早期に診断が可能となる分類基準の作成が望まれ、2016年に米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会(American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology : ACR/EULAR)から5つの検査値[フェリチン値, 血小板数, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate

表1 MSスコア

1	中枢神経症状(なし0点/あり1点) × 2.44
2	出血症状(なし0点/あり1点) × 1.54
3	関節炎(なし0点/あり1点) × (−1.30)
4	血小板数($\times 10^9/l$) × (−0.003)
5	LDH値(IU/l) × 0.001
6	フィブリノゲン値(mg/dl) × (−0.004)
7	フェリチン値(ng/ml) × 0.0001

1～7の合計 ≥ -2.1 の場合、感度0.85、特異度0.95で急性期とMASを鑑別できる。

LDH : 乳酸脱水素酵素

(文献2より引用)

表2 MHスコア

1	発症時の年齢(歳)	0点(>1.6歳), 37点(≤ 1.6 歳)
2	好中球数($\times 10^9/l$)	0点(>1.4), 37点(≤ 1.4)
3	フィブリノゲン値(mg/dl)	0点(>131), 15点(≤ 131)
4	脾腫	0点(なし), 12点(あり)
5	血小板数($\times 10^9/l$)	0点(>78), 11点(≤ 78)
6	ヘモグロビン値(g/dl)	0点(>8.3), 11点(≤ 8.3)

6つの合計 ≥ 60 の場合、感度0.91、特異度0.93で一次性HLHとMASを鑑別できる。

(文献3より引用)

aminotransferase : AST) 値, フィブリノゲン値, トリグリセリド (triglyceride : TG) 値]を用いた新たな分類基準が提唱された。日本人小児を対象とした本分類基準の妥当性の検討が行われ, 感度, 特異度とも非常に良好であった。

MASと他疾患との鑑別の指標として, 全身型JIA (sJIA) の急性期病態とMASとの鑑別にはMAS/sJIA (MS) スコア (表1), 一次性血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis : HLH) とMASとの鑑別にはMHスコア (表2) が報告され, いずれも臨床的な有用性が示唆されている。

以上の結果から「全身型JIAに合併したMASの診断, 他疾患との鑑別については, これらの指標を用いることが有用である」とすることで, パネルメンバーの賛同が得られた。

まとめ

Minds4-10

全身型JIAに合併したMAS (sJIA-MAS) の診断は, 2016年に報告されたACR/EULARの分類基準¹⁾を用いることが推奨される。

その他, MAS/sJIA (MS) スコア²⁾はMASへの移行に, MHスコア³⁾は一次性HLHとの鑑別にそれぞれ有用である。

一方で, 上記診断基準の適用が死亡率低下に寄与するかは不明であり, 今後の検討課題と考えられた。

患者会コメント

引き続きご研究を進めていただき, 大切な命を守ってください。どうぞよろしくお願い致します。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 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/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 566-576.
- 2) Minoia F, Bovis F, Davi S, et al. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 1357-1362.
- 3) Minoia F, Bovis F, Davi S, et al. Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome. *J Pediatr.* 2017; 189: 72-78. e3.

マクロファージ活性化症候群の診断に 骨髄検査は有用か

推奨提示

Minds5-3

推奨文なし(明確な推奨ができないため、解説文を参照)

作成の経緯

Minds5-4

十分なエビデンスがないため推奨文は作成せず、サマリーとして解説する。

症例集積研究において、全身型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis : JIA)に合併したマクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome : MAS)と診断された患者のうち、骨髄検査で血球貪食像を認めたのは59.8～60.7%と報告されている。一方で骨髄検査による死亡率の低下や診断率の改善については検討されておらず、また侵襲的検査である骨髄検査に伴う苦痛や、小児の骨髄検査で必要となる鎮静処置のリスクについても評価されていない。

以上の結果から、「全身型JIAに合併したMASの診断のために定期的に骨髄検査を行うことは勧められない。ただし、全身状態や検査所見から悪性腫瘍が疑われる場合には鑑別を目的として検討すべきである」とすることで、パネルメンバーの賛同が得られた。

まとめ

Minds4-10

全身型JIA(sJIA)に合併したMAS(sJIA-MAS)診断のために定期的に骨髄検査を行うことは勧められない。ただし、全身状態や検査所見から悪性腫瘍が疑われる場合に鑑別を目的として検討すべきである。

sJIA-MASと診断された患者のうち骨髄検査で血球貪食像を認めたのは59.8～60.7%だった¹⁻²⁾。これはサンプリングエラーによる可能性がある。

また、骨髄検査による死亡率の低下や診断率の改善、検査に伴う苦痛については評価されておらず、今後の検討課題である。

患者会コメント

特になし

- 1) Davi S, Minoia F, Pistorio A, et al. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 2871-2880.
- 2) Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 3160-3169.

全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対して、グルココルチコイドは有用か

推奨提示

Minds5-3

全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対して、グルココルチコイドを投与することを推奨する

推奨の強さ

強い

エビデンスの強さ

非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 9.0

作成の経緯

Minds5-4

本CQに対して、6件の症例集積研究を対象にシステマティックレビュー(SR)を実施した。全身型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis : JIA)に合併したマクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome : MAS)に対するグルココルチコイド(glucocorticoid : GC)療法の有効性および安全性について、非投与群と直接比較した研究はなかったが、死亡率や全身状態、病勢指標の改善に加え、再燃の抑制効果、重篤な感染症の罹患リスクの上昇がないことが示唆された**エビデンスの強さD(非常に弱い)**。

本疾患(病態)は高サイトカイン血症を背景とし、何らかの免疫抑制治療を行わなければ臓器障害や播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation : DIC)等致死的な状態に至る可能性がある。このような重篤な病態では倫理的にプラセボとのランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)で有効性および安全性の評価を行うことが難しく、全身GC投与はsingle arm試験や症例集積研究において有効性が確立している治療法である。エビデンスの強さは“弱い”または“非常に弱い”という結果ではあったが、上記および国内のその他薬剤の承認状況ならびにexpert opinionを加味しパネルメンバーは“強い推奨”と決定した。ただし、GCの種類や用量、投与方法に関するエビデンスはなく、今後の検討課題である。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

6件の症例集積研究を対象にSRを実施した¹⁻⁶⁾。全身型JIAに合併したMASに対するGC療法の有効性と安全性について、GC非投与群と直接比較した研究はなかったが、死亡率や全身状態、病勢指標の改善に加え、再燃の抑制効果、重篤な感染症の罹患リスクの上昇がないことが示唆された**D**。また研究によって種々の免疫抑制薬や生物学的疾患修飾(性)抗リ

ウマチ薬 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs) 等の併用, GC の使用量の記載がないといったばらつきがみられた。

エビデンスの強さは非常に弱い, GC は全身型 JIA に合併した MAS に対して有効であることが示唆された。

JIA 治療におけるリメタゾン® の位置づけ

GC の 1 つであるリポ化ステロイドのデキサメタゾンパルミチン酸エステル (リメタゾン®) は, JIA に対して保険適用となっていないものの, 薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の事例として診療報酬明細書の審査に当たり認められる, いわゆる「55 年通知」に基づく医薬品として取り扱われる。

患者会コメント

特になし

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Nakagishi Y, Shimizu M, Kasai K, et al. Successful therapy of macrophage activation syndrome with dexamethasone palmitate. Mod Rheumatol. 2016; 26: 617-620.
- 2) Singh S, Chandrakasan S, Ahluwalia J, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: clinical experience from northwest India. Rheumatol Int. 2012; 32: 881-886.
- 3) Zeng HS, Xiong XY, Wei YD, et al. Macrophage activation syndrome in 13 children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. World J Pediatr. 2008; 4: 97-101.
- 4) Boom V, Anton J, Lahdenne P, et al. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2015; 13: 55.
- 5) Aytac S, Batu ED, Ünal Ş, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2016; 36: 1421-1429.
- 6) Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 3160-3169.

全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対して、シクロスポリンAは有用か

推奨提示

Minds5-3

全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対して、シクロスポリンAを投与することを推奨する

推奨の強さ

強い

エビデンスの強さ

非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 8.7

作成の経緯

Minds5-4

本CQに対して9件の症例集積研究を対象にシステマティックレビュー(SR)を実施した。全身型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis : JIA)に合併したマクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome : MAS)に対するシクロスポリンA(cyclosporin A : CyA)による有効性および安全性について、グルココルチコイド(glucocorticoid : GC)の全身投与と比較検討した研究はなかったが、死亡率や全身状態の改善に加え、再燃の抑制効果が示唆された**エビデンスの強さD(非常に弱い)**。一方、CyAの投与によって重篤な感染症等の有害事象(adverse event : AE)のリスクが上昇するとの報告はなかった。

本疾患(病態)は高サイトカイン血症を背景とし、何らかの免疫抑制治療を行わなければ臓器障害や播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation : DIC)等致死的な状態に至る可能性がある。このような重篤な病態では倫理的にプラセボとのランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)で有効性および安全性の評価を行うことが難しく、全身CyA投与はsingle arm試験や症例集積研究において有効性が確立している治療法である。エビデンスの強さは“弱い”または“非常に弱い”という結果ではあったが、上記および国内のその他薬剤の承認状況ならびにexpert opinionを加味しパネルメンバーは“強い推奨”と決定した。ただし、CyAの用量や投与方法に関するエビデンスはなく、今後の検討課題である。また、CyA投与中のシクロスポリン脳症(高血圧脳症)の発症には注意が必要である。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

9件の症例集積研究を対象にSRを実施した¹⁻⁹⁾。全身型JIAに合併したMASに対する

CyA投与による有効性と安全性について、GCの全身投与群と比較した研究はなかったが、死亡率、全身状態の改善、再燃の抑制効果が示唆された^D。また併用薬や観察時期、観察期間等にばらつきがみられた。

免疫抑制薬であるCyAの投与によって、重篤な感染症の合併リスクが上昇する等の報告はなく、評価が困難であった。

CyAの投与方法としては点滴静注と内服がある。投与量は点滴静注では1.0～1.5mg/kg/日が一般的で、内服に関しては記載がないが、いずれの治療も血中濃度は100～150ng/mlを目標とすることが多い¹⁰⁾。

エビデンスの強さは非常に弱いですが、CyA療法は全身型JIAに合併したMASに対して、死亡率や全身状態の改善、再燃の抑制効果が示唆された。

JIA治療におけるCyAの位置づけ

CyAの点滴静注製剤は保険適用の対象外であるが、薬理作用に基づく医薬品の適応外使用事例として診療報酬明細書の審査に当たり認められる、いわゆる「55年通知」に基づく医薬品として取り扱われる。

患者会コメント

特になし

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 3160-3169.
- 2) Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Dissecting the heterogeneity of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2015; 42: 994-1001.
- 3) Mouy R, Stephan JL, Pillet P, et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr.* 1996; 129: 750-754.
- 4) Aytaç S, Batu ED, Ünal Ş, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2016; 36: 1421-1429.
- 5) Bennett TD, Fluchel M, Hersh AO, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 4135-4142.
- 6) Barut K, Yücel G, Sinoplu AB, et al. Evaluation of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis: single center experience over a one-year period. *Turk Pediatri Ars.* 2015; 50: 206-210.
- 7) Pal P, Bathia J, Giri PP, et al. Macrophage activation syndrome in pediatrics: 10 years data from an Indian center. *Int J Rheum Dis.* 2020; 23: 1412-1416.
- 8) Barut K, Adrovic A, Sahin S, et al. Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience. *Int J Rheum Dis.* 2019; 22: 1661-1669.
- 9) Zou LX, Zhu Y, Sun L, et al. Clinical and laboratory features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in 80 children: a multi-center study in China. *World J Pediatr.* 2020; 16: 89-98.
- 10) 清水正樹. マクロファージ活性化症候群. 日本小児科学会雑誌. 2018 ; 122 (12) : 1808-1817.

関節型若年性特発性関節炎に対して、 非ステロイド抗炎症薬は有用か

推奨提示

Minds5-3

関節型若年性特発性関節炎に対して、非ステロイド抗炎症薬を投与することを推奨する

推奨の強さ

弱い

エビデンスの強さ

非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 85.7%

パネルメンバーの同意度 8.6

作成の経緯

Minds5-4

関節型若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) において、無治療群と比較した非ステロイド抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) の有効性および安全性を検討するため、6件のコホート研究を対象にシステマティックレビュー (SR) を実施した。

直接的な有効性を示す研究はないが、実臨床でのNSAIDsのclinical inactive diseaseをアウトカムとする有効性を推定した論文が1件のみあり、NSAIDsの単剤投与がJIA患者の54%において有効だった。

また、全身型を含むJIA患者に対するセレコキシブも含めたNSAIDsの安全性の評価、およびNSAIDsによる腎臓の糸球体障害、偽性ボルフィリン症、黄体化未破裂卵胞への影響を検討した観察研究がみられた。いずれも少数例の報告で無治療群と比較検討したものはない。既知の一般的なNSAIDsの副作用は消化管障害や肝障害を含めて数多くあり、上記に限らずに安全性については留意すべきと考えられる。

以上の結果から、エビデンスの強さは“非常に弱い”が、関節型JIAの症状緩和にNSAIDsが有用である可能性がある。しかし、種々の副作用を考慮する必要があり漫然と使用すべきではない。

よって、パネルメンバーは関節型JIAに対するNSAIDs投与を“弱い推奨”とした。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

関節型JIAに対するNSAIDsの有効性および安全性を比較検討した6報の論文を挙げた¹⁻⁶⁾。

NSAIDsの直接的な有効性を示す研究はないが、有効性を推定した研究が1件のみあり、NSAIDsの単剤投与がJIA患者の54%で有効であった¹⁾ **エビデンスの強さD (非常に弱い)**。

安全性については、全身型を含むJIA患者に対するセレコキシブを含めたNSAIDsの安全性の評価、NSAIDsによる糸球体障害、偽性ポルフィリン症、黄体化未破裂卵胞への影響を検討した観察研究がある²⁻⁶⁾。またNSAIDsの既知の副作用は多く、その安全性については留意すべきと考えられるD。

患者会コメント

『若年性特発性関節炎診療ハンドブック 2017』で、大変細やかな薬の投与についての解説があるので、そちらを参照することでご提案の詳細を理解できたように思う。ご研究いただいていることが理解できるので、安心して治療に向かえる。実際の診察の場面で、患者目線で納得できる、期待できる効果とリスクについて分かりやすいご説明をお願いしたい。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Chhabra A, Oen K, Huber AM, et al. Real-World Effectiveness of Common Treatment Strategies for Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Canadian Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72: 897-906.
- 2) Schäd SG, Kraus A, Haubitz I, et al. Early onset pauciarticular arthritis is the major risk factor for naproxen-induced pseudoporphyria in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9: R10.
- 3) Tomioka RB, Ferreira GRV, Aikawa NE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug induces luteinized unruptured follicle syndrome in young female juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2018; 37: 2869-2873.
- 4) Kordonouri O, Dracou C, Papadellis F, et al. Glomerular microproteinuria in children treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs for juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1994; 12: 567-571.
- 5) De Silva B, Banney L, Uttley W, et al. Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Dermatol*. 2000; 17: 480-483.
- 6) Sobel RE, Lovell DJ, Brunner HI, et al. Safety of celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in juvenile idiopathic arthritis: results of the Phase 4 registry. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014; 12: 29.

関節型若年性特発性関節炎に対して、 グルココルチコイド全身投与は有用か

推奨提示①

Minds5-3

少関節炎型若年性特発性関節炎ならびに疾患活動性による日常生活制限を有さない多関節炎型若年性特発性関節炎に対して、従来型合成疾患修飾（性）抗リウマチ薬による治療に追加して短期間のグルココルチコイドの全身投与を行わないことを条件付きで推奨する

条件：少関節炎型若年性特発性関節炎ならびに疾患活動性や日常機能障害（JADAS-27，日本版 modified Rankin Scale等を参考に）の低い多関節炎型若年性特発性関節炎に対しては，グルココルチコイドの全身投与を行わないことを推奨する

推奨の強さ → 弱い

エビデンスの強さ → 非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 85.7%

パネルメンバーの同意度 8.5

推奨提示②

Minds5-3

疾患活動性のため日常生活制限を有する多関節炎型若年性特発性関節炎に対しては，従来型合成疾患修飾（性）抗リウマチ薬による治療に追加して短期間のグルココルチコイドの全身投与を行うことを条件付きで推奨する

条件：中等度以上の疾患活動性（JADAS-27等を参考に）かつ中等度以上の機能障害（日本版 modified Rankin Scale等を参考に）のある症例に対し，できる限り少量を短期間〔従来型合成疾患修飾（性）抗リウマチ薬の効果が発現する3カ月程度を目安とする〕投与することを考慮する。ただし副作用に注意し，従来型合成疾患修飾（性）抗リウマチ薬の効果がみられれば速やかに漸減・中止する

推奨の強さ → 弱い

エビデンスの強さ → 非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 85.7%

パネルメンバーの同意度 9.0

作成の経緯

Minds5-4

本CQのアウトカムを関節型若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic arthritis：JIA）の生活の質（quality of life：QOL），成長への影響，骨粗鬆症に由来する骨密度の低下および骨

折として、グルココルチコイド (glucocorticoid : GC) 全身投与の有効性および安全性を検討するため、6件の症例集積研究を対象にシステマティックレビュー(SR)を実施した。今回、パネルメンバーの方針により関節内注射は対象としなかった。

関節型JIAに対するGCの有効性については、直接的な効果を示す論文は確認できなかった。QOLに関連した有効性を推定した論文が1報のみあり、身体、情緒、社会性、学業をまとめた全般的評価においてGC投与群では平均改善率において高い傾向を認めた。安全性については、全身型を含むJIAに対してGCによる低身長、骨密度低下、骨折への影響を検討した論文は観察研究のみであった。感染症の増加、高血圧、耐糖能異常といったGCの既知の副作用は多く、前述した3種類の副作用に限らずGCの安全性については留意すべきと考えられる。

以上の結果から、**エビデンスの強さD(非常に弱い)**としたものの、GCの全身投与は関節型JIAの臨床症状と病態を改善する効果が高いと考えられた。特に、学校等の集団生活からの離脱は小児の社会性発達におよぼす影響が大きく、QOLの改善や疼痛緩和により早期に日常生活に復帰することは自己肯定感の育成にも役立つと考える。一方で、GCの全身投与には種々の副作用があるため漫然と長期間使用すべきではない。関節型JIA急性期の激しい関節痛をより素早く緩和させるために、少量を短期間使用する等、リスクとベネフィットを熟慮した上で、現場での慎重な判断が必要となる。

以上より、パネルメンバーは対象集団ごとに2つの推奨文を作成することとした。少関節炎型JIAや疾患活動性による日常生活制限を有さないJIAに対しては従来型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬 (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs : csDMARDs) の効果発現までの短期間全身GC投与を行わないことを条件付き推奨とし、疾患活動性のため日常生活制限を有する多関節炎型JIAに対してはcsDMARDsの効果発現までの短期間全身GC投与を行うことを条件付き推奨とした。投与を考慮する条件として疾患活動性や日常生活障害度を判断材料として、Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) -27や日本版modified Rankin Scale等の確立した指標を用いて判断し、QOL改善や疼痛緩和目的に限定し、できるだけ少量かつ短期間 (csDMARDsの効果発現までを目安に3カ月程度) の投与とした。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

関節型JIAに対するGCの有効性および安全性を比較検討した6報の論文を挙げた¹⁻⁶⁾。

GCの直接的な有効性を示す論文はないが、JIA患者を対象にQOL向上が推定された論文が1報あり、身体、情緒、社会性、学業を包括した全般的評価においてGC非投与群に比べGC投与群では平均改善率が高い傾向を認めた⁴⁾**D**。安全性については、全身型を含むJIAに対するGC投与による低身長、骨密度低下、骨折への影響を検討した論文は観察研究のみである^{1-3, 5-6)}。GCの既知の副作用は多く、前述した3種類の副作用に限らずGCの安全性については留意すべきと考えられる**D**。

患者会コメント

GCの投与は、大量ではなく少量に抑えるか、投与自体を避けたい。少なくとも思春期までには他の治療法に到達したい。

しかし無理にGCを減量して炎症を抑えきれずに恒久的な関節の機能障害を招く恐れがある場合に、適度にステロイドを使用し炎症を抑えることを優先したとしても、将来におよぶ機能障害を最小限にすることを考慮してほしい。

将来にわたり精神的・肉体的にコンプレックスを残すことになるため、代替薬を提案していただきたい。実際の診察の場面で、期待できる効果とリスクについて、患者目線での納得できる分かりやすいご説明をお願いしたい。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Kotaniemi A, Savolainen A, Kautiainen H, Kröger H. Estimation of central osteopenia in children with chronic polyarthritis treated with glucocorticoids. *Pediatrics*. 1993; 91: 1127-1130.
- 2) Falcini F, Trapani S, Civinini R, et al. The primary role of steroids on the osteoporosis in juvenile rheumatoid patients evaluated by dual energy X-ray absorptiometry. *J Endocrinol Invest*. 1996; 19: 165-169.
- 3) Wang SJ, Yang YH, Lin YT, et al. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin Rheumatol*. 2002; 21: 363-368.
- 4) Riddle R, Ryser CN, Morton AA, et al. The impact on health-related quality of life from non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, or steroids in treatment for juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Psychol*. 2006; 31: 262-271.
- 5) Okumus O, Erguven M, Deveci M, et al. Growth and bone mineralization in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr*. 2008; 75: 239-243.
- 6) Markula-Patjas KP, Valta HL, Kerttula LI, et al. Prevalence of vertebral compression fractures and associated factors in children and adolescents with severe juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2012; 39: 365-373.

関節型若年性特発性関節炎に対して、メトトレキサートは有用か

推奨提示

Minds5-3

関節型若年性特発性関節炎に対して、経口メトトレキサートを投与することを推奨する

推奨の強さ

強い

エビデンスの強さ

中

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 9.0

作成の経緯

Minds5-4

本CQに対して3件のランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)、7件の観察研究を対象にシステマティックレビュー(SR)を実施した。なお、パネル会議の方針により、対象は経口メトトレキサート(methotrexate: MTX)のみとし、静注製剤、皮下注製剤については対象外とした。

2件のRCTのメタアナリシスでは、MTXはプラセボ群と比較して、関節型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis: JIA)における関節炎の改善に有効であった【エビデンスの強さB(中)】。また、1件のRCTにおいてMTXはプラセボ群と比較して、日常生活動作(activities of daily living: ADL)の改善に有効であった【エビデンスの強さC(弱い)】。さらに、3件の観察研究において、MTXの関節破壊抑制効果を認めた【エビデンスの強さD(非常に弱い)】。

4件の観察研究では、MTX長期投与による肝障害、肺障害の発生頻度は低く、発生例の一部では障害の程度は軽度であった。また、メタアナリシスにより関節炎の改善効果を検討した2件のRCTは短期間の検討であるものの、副作用の多くは消化器症状(口内炎、嘔気、腹部不快感等)であり、発生頻度はプラセボ群とMTX群でほぼ同等だった。3件のRCTすべてにおいて、感染症、血球障害、悪性腫瘍等の報告はほとんどなかった。以上より、関節型JIAにおいてMTXは比較的安全に使用できることが示唆された【D】。

なお、これらの研究には一部全身型JIAが含まれているが、大部分が関節型JIAであった。

以上の結果から、パネル会議において関節型JIAに対して経口MTXを投与することを推奨するとした(推奨の強さ“強い”)。

関節型若年性特発性関節炎に対して、 非ステロイド抗炎症薬と メトトレキサートはどちらが有用か

推奨提示

Minds5-3

関節型若年性特発性関節炎に対して、経口メトトレキサート投与を非ステロイド抗炎症薬投与よりも推奨する

推奨の強さ

強い

エビデンスの強さ

中

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 9.0

作成の経緯

Minds5-4

本CQに対して3件のランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)、7件の観察研究を対象にシステマティックレビュー(SR)を実施した。なお、パネル会議の方針により、対象は経口メトトレキサート(methotrexate : MTX)のみとし、静注製剤、皮下注製剤については対象外とした。

2件のRCTのメタアナリシスでは、MTXはプラセボ群と比較して、関節型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis : JIA)における関節炎の改善に有効であった**エビデンスの強さB(中)**。また、1件のRCTにおいてMTXはプラセボ群と比較して、日常生活動作(activities of daily living : ADL)の改善に有効であった**エビデンスの強さC(弱い)**。さらに、3件の観察研究において、MTXの関節破壊抑制効果を認めた**エビデンスの強さD(非常に弱い)**。

4件の観察研究では、MTX長期投与による肝障害、肺障害の発生頻度は低く、発生例の一部では障害の程度は軽度であった。また、メタアナリシスにより関節炎の改善効果を検討した2件のRCTは短期間の検討ではあるものの、副作用の多くは消化器症状(口内炎、嘔気、腹部不快感等)であり、発生頻度はプラセボ群とMTX群でほぼ同等だった。3件のRCTすべてにおいて、感染症、血球障害、悪性腫瘍等の報告はほとんどなかった。以上より、関節型JIAにおいてMTXは比較的安全に使用できることが示唆された**D**。

なお、SR対象の研究には一部全身型JIAが含まれているが、大部分が関節型JIAであった。また、MTX群の比較対象が非ステロイド抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)群ではないものの、NSAIDsを含む初期治療不応例であり、比較対象はNSAIDs群と類推解釈できるとしてパネル会議の賛同が得られた。

以上の結果より、パネル会議では関節型JIAに対して経口MTXはNSAIDsよりも推奨されると評価した(推奨の強さ“強い”)。

パネル会議の方針により、対象は経口MTXのみとし、静注製剤、皮下注製剤については対象外とした。

本CQに対し、11報¹⁻¹¹⁾の論文のうち、2報¹⁻²⁾でメタアナリシスを行い、8報⁴⁻¹¹⁾で質的統合を実施した。1報³⁾はSRの既報で、本CQのSR評価の参考とした。

関節型JIAに対するMTXの有効性および安全性を検討するため、3件のRCT^{1-2, 7)}、3件の横断研究⁸⁻¹⁰⁾、4件の後ろ向き観察研究^{4-6, 11)}を対象にSRを実施。関節型JIAにおける関節炎の改善、関節破壊抑制効果、ADLの改善とし、有害事象 (adverse event : AE) としての肝障害、肺障害の発現等について評価した。

関節炎の改善に関するアウトカムであるComposite index [ACR Pedi (American College of Rheumatology Pediatric) 30に相当]、Physician's global assessment of patient's response、Number of joints with active arthritis、Number of joints with limited range of motionに関して2件のRCT¹⁻²⁾を対象にSRを実施した。これらの研究ではNSAIDsを含むファーストライン治療に抵抗性を示したJIAを対象としている。Composite indexは改善と不変または増悪の2値変数で評価した場合、MTX群で有意な改善が認められた [RR 1.66 (95%CI 1.05-2.63), $p = 0.03$] **B**。Physician's global assessment of patient's responseにおいても改善と不変または増悪の2値変数で評価した場合、MTX群で有意な改善が認められた [RR 1.56 (95%CI 1.21-2.03), $p = 0.0007$] **B**。Number of joints with active arthritisは治療前をベースラインとして介入後の変化を評価した場合、MTX群で改善傾向を示したが、有意差は認められなかった [MD -2.38 (95%CI -5.21-0.45), $p = 0.10$] **B**。Number of joints with limited range of motionに関しても治療介入前をベースラインとして介入後の変化を評価したが、MTX群で改善が認められなかった [MD -0.78 (95%CI -5.86-4.11)] **D**。ただし、2件の研究はいずれも全身発症関節炎を含み、対象とした関節型JIAのサブタイプは異なっており、MTXの投与量に違いがあった。

ADLの改善に関するアウトカム (health-related quality of life : HR-QOL) に関して1件のRCT⁷⁾を対象にSRを実施した。本研究の中で本CQの対象となる部分はMTX標準治療 (10mg/m²/週) における治療反応群と不応群の比較の部分である (前向きコホート、前後比較)。関節型JIAに対してMTX標準治療の反応群では不応群と比較してHR-QOLの改善効果、特に身体活動の改善効果が示唆された **C**。

関節破壊抑制効果に関して3件の後ろ向き観察研究⁴⁻⁶⁾を対象にSRを実施した。2件の観察研究は手関節、1件の観察研究は顎関節を対象としてX線で評価されていた。関節型JIAに対するMTXの投与期間は文献4は不詳、文献5は平均2.5年、文献6は2年で検討し画像上で関節破壊抑制効果が示された **D**。

AEの肝障害、肺障害に関して、4件の観察研究を対象に評価を行った。肝障害、肺障害に関して、それぞれ3件の横断研究⁸⁻¹⁰⁾、1件の後ろ向き観察研究¹¹⁾が抽出された。肝障害、肺障害を検討した文献すべてにおいて累積投与量に基づいて評価していた。各文献の累積投与量 (Mean $\pm$ SD) は、文献8は1,630 $\pm$ 531mg、文献9は3,958 $\pm$ 1,002mg、文献10は2,837 $\pm$ 1,815mg、文献11は400-12,890mg/日 (中央値 3,219mg) である。経口MTXの長期投与によ

る明らかな障害はみられず、出現例でも軽度であった^D。

関節炎の改善に関するアウトカムを用いてSRを実施した2件のRCT¹⁻²⁾では、短期間の検討ではあるものの、試験期間中に認められたAEの多くは消化器症状(口内炎、嘔気、腹部不快感等)で、発生頻度はプラセボ群とほぼ同等だった。また、すべてのRCTにおいて感染症、血球障害、悪性腫瘍等はほとんど認められていない。

以上の結果より、関節型JIAに対するMTX投与により関節炎の改善、関節破壊抑制効果が示唆され^B、HR-QOLの改善効果が示唆された^C。肝障害や肺障害等のAEは重度の例はみられず、安全に投与できることが示唆された。なお、NSAIDsとMTXの治療効果を比較した研究は抽出されなかった。

患者会コメント

MTXの副作用(吐き気)がある場合、代替薬に速やかに切り替えてほしい。非専門医によるプレドニゾロン(prednisolone:PSL)のみの治療で、痛む関節が増え、痛みが強くなったときに専門医からMTXを処方された。劇的に痛みが軽減されたため、有用と実感した。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. N Engl J Med. 1992; 326: 1043-1049.
- 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 Rheum. 2000; 43: 1849-1857.
- 3) Takken T, Van der Net J, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (4): CD003129.
- 4) Ince DO, Ince A, Moore TL. Effect of methotrexate on the temporomandibular joint and facial morphology in juvenile rheumatoid arthritis patients. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2000; 118: 75-83.
- 5) Harel L, Wagner-Weiner L, Poznanski AK, et al. Effects of methotrexate on radiologic progression in juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1993; 36: 1370-1374.
- 6) Ravelli A, Viola S, Ramenghi B, et al. Radiologic progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with methotrexate. J Pediatr. 1998; 133: 262-265.
- 7) Céspedes-Cruz A, Gutiérrez-Suárez R, Pistorio A, et al. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 309-314.
- 8) Kugathasan S, Newman AJ, Dahms BB, Boyle JT. Liver biopsy findings in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving long-term, weekly methotrexate therapy. J Pediatr. 1996; 128: 149-151.
- 9) Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, et al. The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1997; 40: 2226-2234.
- 10) Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, et al. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr. 1999; 134: 47-52.
- 11) Leiskau C, Thon A, Gappa M, Dressler F. Lung function in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis during long-term treatment with methotrexate: a retrospective study. Clin Exp Rheumatol. 2012; 30: 302-307.

関節型若年性特発性関節炎に対して、 従来型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬 (メトトレキサート以外)は有用か

推奨提示

Minds5-3

メトトレキサートが不応・不耐・投与困難な関節型若年性特発性関節炎に対して、タクロリムスを投与することを条件付きで推奨する

条件：タクロリムスは「難治性・既存治療で効果不十分な若年性特発性関節炎」に対し、“適応外使用の保険適用*”が認められているため、メトトレキサートが不応・不耐・投与困難な例に対してはタクロリムス投与を考慮する

*いわゆる「55年通知」に基づき、社会保険診療報酬支払基金が「審査上認める」としている

推奨の強さ

弱い

エビデンスの強さ

非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 8.7

作成の経緯

Minds5-4

関節型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis：JIA)に対して、海外の研究でメトトレキサート(methotrexate：MTX)以外の従来型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬(conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs：csDMARDs)の有効性と安全性が示されている。しかし、エビデンスの強さは非常に弱いため、基本的にはMTXがアンカードラッグであると考える。ただしMTXはJIAに対して唯一承認されているcsDMARDsであるものの、不応・不耐例が少なくない。MTX不応例の治療選択肢が分子標的治療薬に限定されること、分子標的治療薬使用中のMTX不耐・中止は分子標的治療薬の二次無効のリスクとなること等、患者にとって好ましくない状況が懸念される。一方、タクロリムス(tacrolimus：TAC)についてはMTXを対照とした試験は行われていないものの、いわゆる「55年通知」で適応外の保険適用が認められている。そのため、パネル会議では、TACに限定して条件付き推奨とし(推奨の強さ“弱い”)、条件としてMTXが無効もしくは使用できない場合と定めた。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

MTXを対照群として設定した2件のランダム化比較試験(randomized controlled trial：RCT)¹⁻²⁾、プラセボを対照群として設定した3件のRCT³⁻⁵⁾、対照群を設定していない9件の観察研究⁶⁻¹⁴⁾を対象にシステマティックレビュー(SR)を実施した。

MTXを対照とした2件のRCTは、多関節に活動性を有するJIAに対するMTX以外の

csDMARDsの有効性および安全性をMTXと比較した研究で、ACR Pedi (American College of Rheumatology Pediatric) 30/50/70/90におけるACR Pedi 30/50/70達成率、CHAQ-DI (Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index) の変化量、patient's VAS (visual analogue scale : 視覚アナログ尺度)、physician's VAS、有害事象 (adverse event : AE) による中止、重篤な有害事象 (serious adverse event : SAE) の発生といった各アウトカムについて評価した。1件はレフルノミド (leflunomide : LEF) とMTXの直接比較試験²⁾、もう1件はMTX単剤に対するMTX + サラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine : SASP) + ヒドロキシクロロキン (hydroxychloroquine : HCQ) の有効性および安全性を比較し、csDMARDsの上乗せ効果を検討したものであった¹⁾。

プラセボを対照とした3件のRCTは、多関節に活動性を有するJIAに対するMTX以外のcsDMARDsの有効性および安全性をMTXと比較した研究で、ACR Pedi 30達成率、patient's disease score、physician's disease score、AEによる中止といった各アウトカムについて評価した。2件はSASPとプラセボの直接比較試験³⁻⁴⁾、もう1件はアザチオプリン (azathioprine : AZA) とプラセボの直接比較試験⁵⁾であった。

対照群を設定しない9件の観察研究⁶⁻¹⁴⁾は、多関節に活動性を有するJIAに対するMTX以外のcsDMARDsの有効性と安全性を検討した研究で、ACR Pedi 30/50/70達成率、寛解率、AE、SAEの各アウトカムの評価を行った。

MTXとLEFの直接比較試験では、ACR Pedi 30達成率はわずかにMTX群で有効性が高かったものの [RR 0.76 (95%CI 0.61-0.95)]、その他の評価項目に関して両群で同等の有効性を示した²⁾ **エビデンスの強さC (弱い)**。AEによる中止、SAE発現については有意差を認めなかった**C**。

一方、SASPとHCQの上乗せ効果を調べた研究では、ACR Pedi達成率、CHAQ-DI変化量のいずれにおいても有意な改善は認められなかったが、physician's VAS変化量は-7.0 (95%CI -10.77- -3.23)、patient's VAS変化量は-7.0 (95%CI -10.77- -3.23) と上乗せ効果が確認された¹⁾ **エビデンスの強さD (非常に弱い)**。AEによる治療中止例に関して差はみられず、SAEはアウトカムとしての報告がなかった**D**。

1件のプラセボとSASPの直接比較試験³⁾では、ACR Pedi 30達成率はSASP群で有意に高く [RR 2.72 (95%CI 1.25-5.90), $p = 0.02$]、もう1件のプラセボとSASPの直接比較試験⁴⁾でも、physician's disease score変化量は-0.96 (95%CI -1.05- -0.87, $p = 0.008$)、patient's disease score変化量は-0.68 (95%CI -0.76- -0.6, $p = 0.0002$) と有意な改善がみられた。一方、AEによる中止率は平均値差 (Mean Difference : MD) 20.42 (95%CI 1.24-35.28, p 値なし) とSASP群で有意に多く、プラセボ群では0であった⁴⁾。

プラセボとAZAの直接比較試験⁵⁾では、ACR Pedi 30達成率 [RR 2.26 (95%CI 0.78-6.49)] に有意な差は認めらず、AEによる治療中止においても有意な差はみられなかったが [MD 6 (95%CI 0.34-104.89)]、プラセボ群では0であった。

LEF投与による有効性を評価した3件の対照を設定しない観察研究では、ACR Pedi 30/50/70達成率はそれぞれ37.2~88.8/18.6~83.3/9.3~61.1%と良好な反応性が確認された^{6-7, 9)}。LEF投与によるCHAQ-DI変化率を検討した3件の対照を設定していない観察研究では、-0.41~-0.18の改善を認めた^{6-7, 9)}。4種類のcsDMARDs [LEF, SASP, AZA,

ミゾリビン (MZR)] 投与による寛解率を検討した 6 件の対照を設定していない観察研究 (LEF 1 件, SASP 3 件, AZA 1 件, MZR 1 件) で, 寛解率は LEF で 29.3%, SASP で 8.3～88.2%, AZA で 14.7%, MZR で 50% と, 薬剤間または研究間でばらつきがみられた^{8,10-14)}。これらの薬剤の AE について調べた 7 件の対照を設定していない観察研究 (LEF 2 件, SASP 3 件, AZA 1 件, MZR 1 件) では, AE の発現率は LEF で 16.7～22.4%, SASP で 12.2～41.7%, AZA で 14%, MZR で 0% と, 嘔気や腹痛等の消化器症状, 肝機能障害 [アラニンアミノ基転移酵素 (alanine aminotransferase : ALT) 高値], 上気道炎が多くみられた^{6, 8, 10-14)}。SAE を調べた研究 (LEF 1 件) における発現率は 14.8% で, 蜂窩織炎, 胃腸炎, 圧迫骨折, 皮疹等が報告された⁹⁾。

以上より, 多関節に活動性を有する JIA に対し, MTX 以外の csDMARDs の有効性および安全性について MTX と同等の結果が得られた。また, MTX への上乗せ効果も認められており, 上乗せによる安全性のリスクは上昇しなかった。ただし, 薬剤間または研究間でばらつきがみられた。RCT は 2 件のみ, 対照のある観察研究も 3 件のみで, 研究間でデザインのばらつきも大きいことから, 総合的に **D** とした。

患者会コメント

MTX の効果は症状改善に有用と実感する。薬があわないときに複数の薬剤の選択肢があることは有難く, 安心である。

関節型若年性特発性関節炎に対して、従来型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬(メトトレキサート以外)はメトトレキサートより有用か

推奨提示

Minds5-3

関節型若年性特発性関節炎に対して、レフルノミド、サラゾスルファピリジンを投与しないことを条件付きで推奨する

条件：メトトレキサートに不応かつその他の既存治療でも効果不十分または投与困難な症例を除き、関節型若年性特発性関節炎に対してレフルノミド、サラゾスルファピリジンを投与しないことを推奨する

推奨の強さ

弱い

エビデンスの強さ

非常に弱い

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 8.4

作成の経緯

Minds5-4

関節型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis : JIA)に対する従来型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬(conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs : csDMARDs)の有効性および安全性について、メトトレキサート(methotrexate : MTX)との直接比較もしくはMTXに対する上乗せ効果を検討したランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)が各1件ずつあり、それらを対象にシステマティックレビュー(SR)を実施した。

レフルノミド(leflunomide : LEF)とMTXの直接比較試験では、MTXの有効性がわずかに高かったもののほぼ同等であり、安全性については有意差を認めなかった(p値なし)。また、MTX単剤に対するサラゾスルファピリジン(salazosulfapyridine : SASP) + ヒドロキシクロロキン(hydroxychloroquine : HCQ)の上乗せ効果を検討した研究では、医師、患者ともに視覚アナログ尺度(visual analogue scale : VAS)の有意な改善が認められ($p < 0.001$, $p < 0.01$)、安全性の問題もみられなかった。

益と害のバランスはMTXと同等であることから、MTXと同程度に推奨すると考えるメンバーが多かった。しかしいずれもエビデンスの強さは“弱い”もしくは“非常に弱い”ため、基本的にはMTXがアンカードラッグであると考えた。また、『関節リウマチ診療ガイドライン2024』では「JIA少関節炎型・多関節炎型の患者(児)に、アザチオプリン(azathioprine : AZA), SASP, LEF を投与しないことを推奨する(条件付き)」としており、整合性をもたせる意味からも、パネル会議ではMTXとの直接比較試験の結果があるLEF, SASPに限定し、投与しないことを条件付き推奨とした(推奨の強さ“弱い”)。条件として、MTXに不応かつ

その他の既存治療でも効果不十分または投与困難な症例を除くと定めた。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

MTXを対照群として設定した2件のRCT¹⁻²⁾を対象にSRを実施した。

2件のRCTは、多関節に活動性を有するJIAに対するMTX以外のcsDMARDsの有効性および安全性をMTXと比較した研究で、ACR Pedi (American College of Rheumatology Pediatric) 30/50/70/90におけるACR Pedi 30/50/70達成率、CHAQ-DI (Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index) の変化量、patient's VAS (visual analogue scale : 視覚アナログ尺度)、physician's VAS、有害事象 (adverse event : AE) による中止、重篤な有害事象 (serious adverse event : SAE) の発生といった各アウトカムについて評価した。1件はMTXとLEFの直接比較試験²⁾、もう1件はMTX単剤に対するMTX + SASP + HCQの有効性および安全性を比較し、csDMARDsの上乗せ効果を検討したものであった¹⁾。

MTXとLEFの直接比較試験では、ACR Pedi 30達成率はわずかにMTX群で有効性が高かったものの [RR 0.76 (95%CI 0.61-0.95)]、その他の評価項目に関しては両群で同等の有効性を示した²⁾。AEによる中止 [RR 3.0 (95%CI 0.32-27.81), p値なし]、SAE [(RR 1.0 (95%CI 0.27-3.77), p値なし)] については有意差を認めなかった。

一方、MTX投与例に対してSASP、HCQを追加して効果が増強するかを調べた研究では、ACR Pedi達成率、CHAQ-DI変化量のいずれにおいても有意な改善は認められなかったが (p>0.05)、physician's VAS変化量は -7.0 (95%CI -10.77- -3.23, p<0.001)、patient's VAS変化量は -7.0 (95%CI -10.77- -3.23, p<0.01) と上乗せ効果が確認された¹⁾。AEによる治療中止例に関して差はみられず (p値なし)、SAEについてはアウトカムとしての報告がなかった。

以上より、多関節に活動性を有するJIAに対し、MTX以外のcsDMARDsの有効性および安全性に関してMTXと同等の結果が得られた。また、MTXへの上乗せ効果も認めており、上乗せによる安全性のリスク上昇はみられなかった **エビデンスの強さD (非常に弱い)**。

患者会コメント

MTXの効果は病状改善に有用と実感する。薬があわないときに複数の選択肢があることは有難く、安心である。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 1605-1612.
- 2) Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1655-1666.
- 3) van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic

- arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 1518-1524.
- 4) van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum*. 1998; 41: 808-816.
 - 5) Kvien TK, Høyeraal HM, Sandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. *J Rheumatol*. 1986; 13: 118-123.
 - 6) Chickermane PR, Khubchandani RP. Evaluation of the benefits of sequential addition of leflunomide in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis failing standard dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33: 287-292.
 - 7) Alcântara AC, Leite CA, Leite AC, et al. A longterm prospective real-life experience with leflunomide in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014; 41: 338-344.
 - 8) Foeldvari I, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol*. 2010; 37: 1763-1767.
 - 9) Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 554-562.
 - 10) Takei S. Mizoribine in the treatment of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Int*. 2002; 44: 205-209.
 - 11) Chen CC, Lin YT, Yang YH, et al. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Formos Med Assoc*. 2002; 101: 110-116.
 - 12) Savolainen HA, Kautiainen H, Isomäki H, et al. Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a longterm followup study. *J Rheumatol*. 1997; 24: 2444-2450.
 - 13) Joos R, Veys EM, Mielants H, et al. Sulfasalazine treatment in juvenile chronic arthritis: an open study. *J Rheumatol*. 1991; 18: 880-884.
 - 14) Grondin C, Malleson P, Petty RE. Slow-acting antirheumatic drugs in chronic arthritis of childhood. *Semin Arthritis Rheum*. 1988; 18: 38-47.

CQ

17-1

関節型若年性特発性関節炎に対して、生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブ、アバタセプト、インフリキシマブ)は有用か

推奨提示

Minds5-3

メトトレキサートに不応・不耐、またはメトトレキサートが投与困難な関節型若年性特発性関節炎に対して、生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブ、アバタセプト、インフリキシマブ)を投与することを推奨する

*インフリキシマブはJIAに対し保険適用外

推奨の強さ → 強い

エビデンスの強さ → 中

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 9.0

CQ

17-2

関節型若年性特発性関節炎に対して、メトトレキサートと生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブ、アバタセプト、インフリキシマブ)±メトトレキサートではどちらが有用か

推奨提示

Minds5-3

メトトレキサートに不応・不耐、またはメトトレキサートが投与困難な関節型若年性特発性関節炎に対して、生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブ、アバタセプト、インフリキシマブ)±メトトレキサートを投与することを推奨する

*インフリキシマブはJIAに対し保険適用外

推奨の強さ → 強い

エビデンスの強さ → 中

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 8.9

作成の経緯

Minds5-4

本CQについて27報の論文を対象にシステマティックレビュー(SR)を実施した。

関節型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis : JIA)に対し、メトトレキサート(methotrexate : MTX)単剤とMTX + 生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs)の有効性を比較検討した8件のランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)において、ACR Pedi (American College of Rheumatology Pediatric) 30/50/70/90におけるACR Pedi 70達成率を指標とした症状、病態の改善効果としてMTX + bDMARDsの有効性が示された**エビデンスの強さB(中)**。このうち、7件のRCTにおけるACR Pedi 30/50達成率、5件のRCTにおけるACR Pedi 90達成率でも有効性が示された**B**。また、再発抑制効果について検討した4件のRCTにおいてもMTX + bDMARDsの有用性が認められた。

なお、上記8報の論文のなかには、現在わが国でJIAに対し臨床試験が行われておらず、承認を取得していないインフリキシマブ(レミケード[®] ; infliximab : IFX)とゴリムマブ(シンボニー[®] ; golimumab : GLM)が含まれているが、適応の有無は推奨度の判断に用いていない。

MTX + bDMARDsとbDMARDs単剤について有効性を比較検討した2件のコホート研究[エタネルセプト(エンブレル[®] ; etanercept : ETN)およびアダリムマブ(ヒュミラ[®] ; adalimumab : ADA)]において、MTX + bDMARDsの有意な有効性は示されなかった。

ACR Pedi 30/50/70達成率について、プラセボとbDMARDsを比較検討した2件のRCTにおいて、bDMARDs(ETN, ADA)の有効性が示された**B**。再燃抑制についてもbDMARDsの有効性が認められた。

MTX単剤に対するMTX + bDMARDsの安全性について比較検討した8件のRCTでは、重篤な有害事象(serious adverse event : SAE)発生数で差は認められなかった。また、bDMARDs単剤とMTX + bDMARDsを対象にした研究において、比較・統合はできないものの、両群でSAEおよびMII (medically important infections) の発生数(100人・年)を比較検討した結果、差はみられなかった。12件の観察研究でbDMARDs投与例におけるSAE発生数は2.1~24件、7件の観察研究でMII発生数は0.2~15.8件、6件の観察研究で悪性腫瘍の発生率は0~0.6%であった。

以上より、MTX不応または不耐、治療困難な関節型JIA患者に対し、bDMARDsの使用を強く推奨するとの内容でパネルメンバーの意見が一致した。

なお、MTX単剤とbDMARDs単剤の直接比較を行った論文はないが、MTX + bDMARDsの有効性はMTX単剤より高く、かつbDMARDs単剤とMTX + bDMARDsの有効性は同等であること、さらに安全性に関してもMTX単剤とbDMARDs ± MTXは同等であると報告されていることから、関節型JIAに対しbDMARDsを使用する際にMTXの併用の有無は有効性に影響をおよぼさないと考えられる。すなわち、MTX不応または不耐、投与困難例に対してはbDMARDs単剤投与としてもよいと結論づけられる[なお、添付文書上IFXは関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)に使用する場合MTXの併用を要する]。一方で、各薬剤の有効性および安全性について直接比較検討した論文はないため、薬剤別の推奨度につ

いて示すことはできない。

SRレポートのまとめ

Minds4-10

27件の研究¹⁻²⁷⁾を対象にSRを実施した。

MTX単剤とMTX + bDMARDsについて有効性を比較検討した8件のRCT^{5, 9, 13, 15, 17, 20, 22, 25)}において、ACR Pediを用いた疾患改善度評価 (ACR Pedi 70達成率) でMTX + bDMARDsの有効性が示された**B**。このうち7件のRCT^{5, 9, 13, 17, 20, 22, 25)} (ACR Pedi 30/50達成率)、5件のRCT^{5, 13, 20, 22, 25)} (ACR Pedi 90達成率) でも有効性が示された**B**。また、再燃抑制効果を検討した4件のRCT^{5, 13, 20, 25)}でMTX + bDMARDsの有用性が示された。

bDMARDs単剤とMTX + bDMARDsで有効性を比較検討した2件のコホート研究^{3, 26)}において、有意な差は認められなかった ($p = 0.15$)。

プラセボとbDMARDsの有効性 (ACR Pedi 30/50/70) を比較検討した2件のRCT¹⁹⁻²⁰⁾において、bDMARDsの有効性が示された**B**。再燃抑制に関してもbDMARDsの有用性が示された。

安全性に関しては、MTX単剤とMTX + bDMARDsを比較検討した8件のRCT^{5, 9, 13, 15, 17, 20, 22, 25)}において、SAEの発生数に関して差は認められなかった。また、bDMARDs単剤とMTX + bDMARDsを対象にした研究において、比較や統合はできないものの、両群でSAEとMIIの発生数 (100人当たり人・年) で差はみられなかった。12件の観察研究^{1-4, 7, 14, 16, 21, 23-24, 26-27)}でbDMARDs投与中のSAE発生数は2.1～24件、7件の観察研究^{4, 8, 10-12, 14, 16)}でMII発生数は0.2～15.8件であった。6件の観察研究^{2, 5, 14, 16, 21, 23)}で悪性腫瘍の発生率は0～0.6%だった。ただしIFXはJIAに対して適応を有さない。また、キメラ抗体であるためRAに対して使用する場合はMTXの併用を要することから、JIAにおいてもMTX不応例を対象とする。

患者会コメント

bDMARDsを用いて治療すると生活の質 (quality of life : QOL) が向上するので有難い。一方で、バイアル製剤を使用する際には慎重な管理が必要となり、特に災害時には管理に非常に苦慮するため、同等の有効性が得られる経口薬があれば、より有難い考える。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Brunner HI, Nanda K, Toth M, et al. Safety and Effectiveness of Adalimumab in Patients With Polyarticular Course of Juvenile Idiopathic Arthritis: STRIVE Registry Seven-Year Interim Results. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72: 1420-1430.
- 2) Hara R, Umabayashi H, Takei S, et al. Intravenous abatacept in Japanese patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019; 17: 17.
- 3) Klein A, Becker I, Minden K, et al. Adalimumab versus adalimumab and methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: long-term data from the German BIKER registry. *Scand J Rheumatol*. 2019; 48: 95-104.

- 4) Cabrera N, Lega JC, Kassai B, et al. Safety of biological agents in paediatric rheumatic diseases: A real-life multicenter retrospective study using the JIRcohort database. *Joint Bone Spine*. 2019; 86: 343-350.
- 5) Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, et al. Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70: 1144-1154.
- 6) Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 21-29.
- 7) Mori M, Sugiyama N, Morishima Y, et al. Safety and effectiveness of etanercept for treatment of juvenile idiopathic arthritis: Results from a postmarketing surveillance. *Mod Rheumatol*. 2018; 28: 101-107.
- 8) Lee WJ, Lee TA, Suda KJ, et al. Risk of serious bacterial infection associated with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57: 273-282.
- 9) Hissink Muller PC, Brinkman DM, Schonenberg D, et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017; 15: 11.
- 10) Becker I, Horneff G. Risk of Serious Infection in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Associated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Disease Activity in the German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69: 552-560.
- 11) Davies R, Southwood TR, Kearsley-Fleet L, et al. Medically Significant Infections Are Increased in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Etanercept: Results From the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67: 2487-2494.
- 12) Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 855-861.
- 13) Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1110-1117.
- 14) Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol*. 2012; 31: 1713-1721.
- 15) Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 2012-2021.
- 16) Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012; 22: 109-115.
- 17) Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3096-3106.
- 18) Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 548-553.
- 19) Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342: 763-769.
- 20) Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008; 359: 810-820.
- 21) Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 718-722.
- 22) Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early

polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 1605-1612.

- 23) Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 2759-2770.
- 24) Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 2794-2804.
- 25) Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.* 2008; 372: 383-391.
- 26) Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 519-525.
- 27) Horneff G, Klein A, Oommen PT, et al. Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34: 1113-1120.

関節型若年性特発性関節炎の 治療中止を考慮してよい条件は何か

推奨提示

Minds5-3

推奨文なし(明確な推奨ができないため、解説文を参照)

作成の経緯

Minds5-4

十分なエビデンスがないため推奨文は作成せず、サマリーとして解説する。

7件の観察研究と2件の介入研究を対象にナラティブレビュー(NR)を実施したが、十分なエビデンスが得られなかったため、治療中止を考慮してよいとする定まった条件は決定できなかった。

治療中止を検討する際には、治療開始早期にinactive diseaseを達成していること、画像上の炎症がないことを確認する必要がある。治療中止を目指すために、治療開始早期のinactive diseaseを目指したT2T(Treat to Target)を実践することが望ましい。治療中止前の寛解維持期間や罹病期間、治療内容については確立した条件はないが、病型別にみた場合、進展型の少関節炎・多関節炎[特にリウマトイド因子(rheumatoid factor: RF)陽性例]では無治療寛解を維持できる可能性が低いことから、これらの病型においては治療中止を慎重に検討する必要がある。

NRレポートのまとめ

Minds4-10

7件の観察研究¹⁻⁷⁾と2件の介入研究⁸⁻⁹⁾を対象にNRを実施した。観察研究のうち6件はコホート研究¹⁻⁶⁾、1件は横断研究⁷⁾であった。

2件のコホート研究¹⁻²⁾においては、治療中止前の寛解維持期間が長いほど(12カ月以上、または2年以上)再燃率が低いことが報告されたが、1件の介入研究⁹⁾と3件のコホート研究⁴⁻⁶⁾では、治療中止前の寛解維持期間によって再燃率に差はないと報告された。

以上から、治療中止を考慮する条件として、寛解維持期間をどの程度維持する必要があるかについては、まだ結論が得られていない。

治療中止を考慮する検査所見については、1件の介入研究⁹⁾と1件のコホート研究⁵⁾において、MRP(myeloid-related protein)8/14値と再燃リスクとの関連性が報告されており、今後の研究によって再燃予測の指標として利用できるようになることが期待される⁵⁾。また、1件の横断研究⁷⁾では、inactive diseaseを維持した状態で関節エコーによる滑膜の異常所見がない場合、inactive diseaseの維持期間が長くなることが報告されている。

以上より、治療中止を考慮する条件として、①MRP8/MRP14が低値、②関節エコーで滑

膜の異常所見がない、の2点についての確認が望ましいことが示唆された。

治療中止を考慮した初期治療に関しては、1件の介入研究⁸⁾において、初期治療内容[疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease-modifying antirheumatic drugs : DMARDs) 単独, DMARDs と短期プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 併用, DMARDs とエタネルセプト (エンブレル[®] ; etanercept : ETN) 併用]によって、治療中止後の再燃率に差は生じないと報告されている。同研究では、治療開始6カ月時点でのinactive diseaseの達成を目的とした治療法の強化が高い寛解率と関連したと考えられている⁸⁾。したがって、治療開始早期からのinactive diseaseの達成が、その後の治療の離脱につながる可能性があると考えられる。

治療中止後も寛解を維持するための薬剤の離脱方法について、1件のコホート研究³⁾で検討が行われている。腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- α 阻害薬とメトトレキサート (methotrexate : MTX) を併用投与した患者を対象に、2剤のうち1剤を中止して再燃率を検討した研究であり、先にTNF- α 阻害薬を中止した患者 (MTX投与は継続) では12カ月以内の再燃率が88%だったのに対し、先にMTXを中止した患者 (TNF- α 阻害薬は継続) では19%と低いことが報告された。したがって、治療中止を検討する際には、従来型合成疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs : csDMARDs) を生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs) より先に中止したほうが良好な結果をもたらす可能性が示唆された。

なお、治療中止後の無治療寛解の維持率がJIAの病型によって異なることが1件のコホート研究⁶⁾で報告されており、無治療寛解を5年以上維持できるのは、持続型の少関節炎で21%、RF陰性多関節炎で15%であり、RF陽性多関節炎や進展型の少関節炎は0%と報告されている。

以上より、治療中止を検討する条件に明確なものはなく、病型や寛解維持期間、個々の社会的状況により、再燃の可能性に留意しつつ治療中止を検討する必要がある。

患者会コメント

先生方の熱意と愛情には言葉では言い尽くせない感謝の気持ちがある。薬により改善された現在の生活には満足しているが、ドラッグフリー寛解への期待も大きい。先生方には絶対に患者を障がい者にしないという強い信念をもって治療を続けていただきたい。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Klotsche J, Minden K, Niewerth M, Horneff G. Time spent in inactive disease before MTX withdrawal is relevant with regard to the flare risk in patients with JIA. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 996-1002.
- 2) Simonini G, Ferrara G, Pontikaki I, et al. Flares After Withdrawal of Biologic Therapies in Juvenile Idiopathic Arthritis: Clinical and Laboratory Correlates of Remission Duration. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70: 1046-1051.
- 3) Chang CY, Meyer RM, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67: 658-666.

- 4) Postępski J, Kobusińska K, Olesińska E, et al. Clinical remission in juvenile idiopathic arthritis after termination of etanercept. *Rheumatol Int.* 2013; 33: 2657-2660.
- 5) Foell D, Frosch M, Schulze zur Wiesch A, et al. Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop? *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 206-208.
- 6) Wallace CA, Huang B, Bandeira M, et al. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3554-3562.
- 7) Collado P, Gamir ML, López-Robledillo JC, et al. Detection of synovitis by ultrasonography in clinically inactive juvenile idiopathic arthritis on and off medication. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32: 597-603.
- 8) Muller PH, Brinkman DMC, Schonenberg-Meinema D, et al. Treat to target (drug-free) inactive disease in DMARD-naïve juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 51-59.
- 9) Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010; 303: 1266-1273.

若年性特発性関節炎患者を眼科に紹介する適切な時期，受診間隔，また受診を促す症状はどのようなものか

推奨提示

Minds5-3

推奨文なし（明確な推奨ができないため，解説文を参照）

作成の経緯

Minds5-4

本CQは治療に関する問いではないため，ナラティブレビュー（NR）レポートをもとにサマリーとして解説する。

若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic arthritis：JIA）患者を眼科に紹介する適切な時期，受診間隔，受診を促す症状について，9報の論文を対象にNRを行った。JIAに伴うぶどう膜炎（juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis：JIA-U）は眼科スクリーニングで偶発的に発見される例が多く，関節炎が発症した時点で既にぶどう膜炎が先行，または同時期に発症する可能性が高いことが示されていた。

JIA-Uの自覚症状で頻度が高いものとして視力低下，羞明，眼痛，霧視，飛蚊症等が挙げられているが，JIA-Uが診断される年齢の中央値または平均は5歳と自分の思いや考えを言葉で具体的に伝える能力が未成熟なため，患者からの自覚症状の訴えは少ない。そのため，保護者らによる他覚的な眼所見の変化，特に充血や，頻度は少ないものの白色瞳孔等の所見に日頃から注意して患者に接することが重要とされる。

関節炎発症後のぶどう膜炎の発症時期については，6カ月以内に48～75%でぶどう膜炎が診断され，その後も4年以内に診断される例が多いと報告されている。また，JIA-Uの病型は少関節炎型が最も多く，ぶどう膜炎合併のリスク因子には若年発症，少関節炎型，抗核抗体（antinuclear antibody：ANA）陽性等が報告されている。

以上より，JIA患者は症状の有無にかかわらず関節炎と診断された時点で早期に眼科スクリーニングを受けること，また何らかの自覚症状，充血や白色瞳孔等の所見がみられた場合も速やかな眼科受診が望ましい。ぶどう膜炎が未発症の場合でも，特に少関節炎型，ANAが基準の160倍以上，発症年齢6歳以下の患者においては3カ月ごとの経過観察を関節炎発症から4年間継続することが推奨される。関節炎としての治療中止後，関節炎の再燃なくぶどう膜炎を発症する症例もあるため，関節炎治療中断後も眼科受診が必要である。

NRレポートのまとめ

Minds4-10

JIA患者を眼科に紹介する適切な時期，受診間隔，受診を促す症状について，5件の後ろ向きコホート研究¹⁻⁵⁾，2件の前向きコホート研究⁶⁻⁷⁾，1件のドイツで実施された全国調査

研究⁸⁾，1件の横断研究⁹⁾を対象にNRを行った。

JIA-Uは眼科スクリーニングで偶発的に発見される例が多く，ぶどう膜炎の診断時点で58.5%が無症状と報告されている¹⁾。JIA-Uの発症時期については，10%が関節炎発症前に無症候性に生じていたとの報告⁸⁾，関節炎発症時に41%が既にぶどう膜炎を生じていたとの報告⁴⁾，19%が関節炎に先立ちぶどう膜炎を発症し17%で関節炎とぶどう膜炎が同時に診断されたとの報告⁹⁾等，関節炎が発症した時点で既にぶどう膜炎が先行している，または同時期に発症する可能性が高いことが示されている。これらを踏まえると，JIAと診断された時点で特に自覚症状，他覚所見がみられない場合でも一定の割合でぶどう膜炎が既に生じていると想定し，速やかに眼科診察を促すべきであると考えられる。

出現頻度が高いJIA-Uの自覚症状として，視力低下，羞明，眼痛，霧視，飛蚊症等があるが^{1,5)}，いずれも眼科疾患の主訴としては特異性が低い。また，JIA-Uの診断年齢の中央値または平均は5歳^{1-3,9)}と低年齢であるがゆえに患者本人からの自覚症状の訴えは少ない。そのため，患者の保護者らによる他覚的な眼所見の変化，特に充血頻度は少ないものの白色瞳孔等の所見に日頃注意して患者に接することが重要である^{1,5)}。

また，関節炎発症後のぶどう膜炎の診断時期については，中央値5.5カ月で48%が6カ月以内に発症⁸⁾，または中央値6カ月で75%が3年以内に発症する⁹⁾との報告から，関節炎発症後6カ月以内のぶどう膜炎発症のリスクが高いことが示されている。したがって，初回眼科スクリーニングでぶどう膜炎が未発症の場合でも短期間にぶどう膜炎が発症する可能性を念頭に置く必要がある。その後の発症時期については，関節炎の発症から平均2年以内に診断されるとの報告¹⁾，4年以内にほとんどが発症との報告²⁻³⁾等があり，関節炎発症から4年間程度はぶどう膜炎発症リスクに対する警戒を継続すべきと考える。

JIA-Uの病型で最も多いのは少関節炎型^{1,3-4,8)}であり，なかでも持続型が最多である^{1,8)}。また，ぶどう膜炎発症のリスク因子として，若年発症，少関節炎型，ANA陽性等が報告されており¹⁾，これらのリスクを有する患者（少関節炎型，ANAが基準の160倍以上，発症年齢6歳以下）においては現在わが国で用いられているレコメンデーション¹⁾に準じて，3カ月おきに受診することが推奨される。受診間隔に関しては，リスク因子の保有数の減少に応じて徐々に延長し，最長12カ月にすることが可能と考えられる。

以上より，JIA患者は症状の有無にかかわらず，関節炎と診断された時点で早期の眼科スクリーニングを受けること，また何らかの自覚症状，充血や白色瞳孔等の所見がみられた場合には早めの眼科受診が望ましい。眼科初診時に異常な所見がない場合でも，特に少関節炎型，ANAが基準の160倍以上，発症年齢6歳以下の患者においては，3カ月ごとの経過観察を関節炎発症時から4年間継続することが推奨される。関節炎としての治療中止後，関節炎の再燃がなくぶどう膜炎を発症する症例もあるため，関節炎治療中断後も眼科受診が必要である。

患者会コメント

この分野について、ぜひとも引き続き研究いただけるようお願いしたい。診察できる眼科は限られ、昔も今も変わっていない印象をもっている。失明は生活のすべてに影響するため、引き続き研究を進めていただき、この分野の専門の眼科だけでなく、身近な一般眼科でも受診できるよう橋渡しをしていただけることを切望している。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, et al. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019; 17: 15.
- 2) Papadopoulou M, Zetterberg M, Oskarsdottir S, Andersson Grönlund M. Assessment of the outcome of ophthalmological screening for uveitis in a cohort of Swedish children with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmol*. 2017; 95: 741-747.
- 3) Grassi A, Corona F, Casellato A, et al. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J Rheumatol*. 2007; 34: 1139-1145.
- 4) Kodsí SR, Rubin SE, Milojević D, et al. Time of onset of uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J AAPOS*. 2002; 6: 373-376.
- 5) Kolomeyer AM, Tu Y, Miserocchi E, et al. Chronic Non-infectious Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016; 24: 377-385.
- 6) Lee JJY, Duffy CM, Guzman J, et al. Prospective Determination of the Incidence and Risk Factors of New-Onset Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: The Research in Arthritis in Canadian Children Emphasizing Outcomes Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019; 71: 1436-1443.
- 7) Heiligenhaus A, Klotsche J, Tappeiner C, et al. Predictive factors and biomarkers for the 2-year outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: data from the Inception Cohort of Newly diagnosed patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (ICON-JIA) study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58: 975-986.
- 8) Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. 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 (Oxford)*. 2007; 46: 1015-1019.
- 9) Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, et al. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143: 647-655.

若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎 に対して、局所グルコルチコイド治療 は有用か

推奨提示

Minds5-3

若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎に対して、局所グルコルチコイド治療を行うことを条件付きで推奨する

条件：前眼部または後眼部に重篤な視機能障害をきたす活動性病変があるときは、免疫抑制薬や生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬の導入が望まれる

推奨の強さ → 弱い

エビデンスの強さ → 評価なし

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 8.9

作成の経緯

Minds5-4

若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) に伴うぶどう膜炎 (juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis : JIA-U) に対するグルコルチコイド (glucocorticoid : GC) 点眼の直接的な有効性を示す論文は確認できなかった。国内の後ろ向きコホート研究では、97.6%においてGC点眼療法が行われており、JIA-Uに対する消炎を目的としたGC点眼療法はファーストラインの治療法として一般的と思われる。

米国の後ろ向きコホート研究において、白内障の発症リスクは初診の時点でGC点眼未使用群と比べGC点眼使用群で高く [RR 2.12 (95%CI 1.37-3.27)]、経過観察中のGC点眼回数が3回以下/日の群ではリスクが低い [RR 0.13 (95%CI 0.02-0.69)] と報告されている。なお、白内障の進行予防に対する薬剤別の適切なGC点眼回数については結論は出ていない。

以上より、JIA-Uに対するGC点眼療法の有用性を明確に示した論文はなかったものの、実臨床においてGC点眼療法がJIA-Uの標準的な治療法として用いられており、一定の消炎効果を有すると考えられる。また、本病態は何らかの免疫抑制治療を行わなければ視力障害・失明に至る可能性がある。エビデンスの強さを評価できるデータは得られなかったものの、expert opinionによりパネルメンバーは“弱い推奨”と決定した。ただし、長期間のGC点眼の使用により白内障の進行や眼圧上昇等の眼合併症を生じるリスクがあるため、漫然とした使用は避けるべきである。前眼部または後眼部に重篤な視機能障害をきたす活動性病変がある症例や点眼回数の低減により再燃をきたすような症例に対しては免疫抑制薬や生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs) の導入が望まれる。

JIA-Uは非肉芽腫性前部ぶどう膜炎として発症し、角膜後面沈着物や前房炎症細胞、前房フレアが観察される。JIA-Uの特徴として、炎症の遷延により帯状角膜変性症や虹彩後癒着、併発白内障等の眼合併症を伴い視機能障害をきたす。そのため眼合併症の発症、進行予防のために眼内炎症を早期に消炎させ、寛解を維持することが重要となる。治療はGC点眼による局所療法が基本となるが、GCの長期使用により白内障の進行や眼圧上昇等の眼合併症を生じるため十分な注意を要する。

JIA-Uに対するGC点眼の有効性を検討した論文についてシステマティックレビュー(SR)を実施したが、該当する論文を抽出できなかった。そのため、本CQのレポートでは2報の論文(観察研究：わが国におけるGC点眼の使用頻度の検討¹⁾およびGC点眼による白内障発症リスクの検討²⁾)を対象にナラティブレビュー(NR)を実施した。

国内の15施設におけるJIA患者726例を対象とした後ろ向きコホート研究で、6.1%(44例)でぶどう膜炎を認め、このうち眼科の診療録の記載が不十分だった3例を除いた41例の治療歴を調べたところ、97.6%でGC点眼療法が行われていた¹⁾。この研究結果を踏まえ、JIA-Uに対する消炎を目的としたGC点眼療法は一般的な治療法になり得ると思われる。

また、米国におけるJIA-U患者75例を対象とした後ろ向きコホート研究で、GC点眼治療を行った40例60眼を対象に検討。眼科初診時におけるGC点眼群は非点眼群と比べて白内障の発症リスクが高かった[RR 2.12 (95%CI 1.37-3.27)]²⁾。経過観察中にGC点眼回数が1日3回以下群は、1日3回超群に比べ白内障の発症リスクは低かった[RR 0.13 (95%CI 0.02-0.69)]との報告があり、JIA-U患者の白内障の発症予防にはGC点眼回数を1日3回以下にとどめることが望ましいと考えられる。

本コホート研究²⁾では、対象例の85%以上が酢酸プレドニゾロン(prednisolone acetate)1%点眼を使用、残りの例はrimexolone 1%点眼(国内未承認)を使用しているが、わが国ではぶどう膜炎の重症例に対してはベタメタゾン0.1%やデキサメタゾン0.1%、軽症例にはフルオロメトロン0.1%が主に使用されている。各薬剤間でのGCの力価や濃度が異なるため、JIA-Uにおける白内障進行予防を目的としたGCの適切な点眼回数について結論は得られていない。

JIA-Uに対するGC点眼療法の有効性を示す論文は抽出されなかったものの、実臨床においてGC点眼療法はJIA-Uの治療法として一般的であり、一定の消炎効果を有すると考えられる。ただし長期間の点眼薬投与により白内障の進行や眼圧上昇等の眼合併症を生じるリスクがあるため、点眼回数の低減により再燃をきたす症例に対しては、GC点眼の減量や中止を目的とした免疫抑制薬やbDMARDsの導入が望まれる。

患者会コメント

患者や家族は予期せぬ眼合併症に動揺し、不安を抱くことがある。そのため、主治医の先生には患者の気持ちに寄り添い、分かりやすいご説明をお願いしたい。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, et al. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019; 17: 15.
- 2) Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1436-1441.

若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎 に対して、全身グルココルチコイド治療 は有用か

推奨提示

Minds5-3

若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎に対して、全身グルココルチコイド治療を行わないことを条件付きで推奨する

条件：視機能障害の恐れがある場合に限り、少量・短期間の投与を考慮してもよい

推奨の強さ 弱い

エビデンスの強さ 評価なし

パネルメンバーの賛成度 80%

パネルメンバーの同意度 8.3

作成の経緯

Minds5-4

若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) に伴うぶどう膜炎 (juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis : JIA-U) に対する全身グルココルチコイド (glucocorticoid : GC) の有効性を直接評価した論文は存在せず、JIA-U に対して全身GCを含むさまざまな治療薬による症状等の経過を解析した4件の後ろ向き研究を対象にナラティブレビュー (NR) を実施した。

腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) - α 阻害薬、その他の生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs)、メトトレキサート (methotrexate : MTX)、シクロスポリン A (cyclosporin A : CyA)、非ステロイド抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)、金製剤とスルファサラジン、経口GCの治療効果を多変量解析で検討した論文では、経口GCが炎症コントロールを達成する可能性が有意に低いことが示された。一方、高用量のメチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) は短期間で消炎効果を示したことが報告され、免疫抑制作用の発現に時間を要するMTX等の導入前の橋渡しの治療法として有効である可能性が示された。

GC全身投与は、白内障、虹彩後癒着、帯状角膜変性、高眼圧症、低眼圧症、黄斑浮腫、網膜前膜等の合併症のうち少なくとも1つ以上を発症するリスク因子として報告されており、初診時の低視力 (0.1未満) のリスク因子として、初診前および初診時の全身GC投与が同定された。また、初診時の経口GC投与や高度の眼内炎症は、低眼圧症のリスク因子として挙げられている一方で、初診時における免疫抑制薬の投与患者における低眼圧症発症の調整後ハザード比は0.02と発症リスクは有意に低かった ($p = 0.03$)。

以上より、JIA-Uに対するGC全身投与は有効性が低いだけでなく、合併症リスクを伴う可能性が高いことから、パネル会議では投与しないことを条件付きで推奨するとした。ただ

し、本病態は何らかの免疫抑制治療を行わなければ視力障害・失明に至る可能性がある。エビデンスの強さを評価できるデータは得られなかったものの、expert opinionによりパネルメンバーは“弱い推奨”と決定した。点眼薬等の局所治療で効果不十分かつ視機能障害を生じる恐れがある症例に対しては、MTXやbDMARDsが効果を発現するまでの橋渡しの治療（少量かつ短期間）に限定した使用であれば可能と考える。

NRレポートのまとめ

Minds4-10

JIA-Uに対するGC内服の有効性について、3件の観察研究¹⁻³⁾と1件の横断研究⁴⁾を対象にNRを実施した。

米国およびイタリアにおける2カ月以上の治療歴があるJIA-U患者82例147眼を対象にした後ろ向きコホート研究において、最長60カ月の観察期間中に50%の患者(41例)で炎症コントロールを達成した¹⁾。主な全身治療はTNF- α 阻害薬、それ以外のbDMARDs、MTX、CyA、NSAIDs、金製剤とスルファサラジン、経口GC等で、これらの併用によるさまざまなレジメンと治療経過を多変量解析で検討。その結果、オッズ比0.46(95%CI 0.21-1.05)と経口GCは炎症コントロールを達成する可能性が有意に低く($p = 0.064$)、経口GCによるJIA-Uの治療は困難であることが示された。

一方、文献2はドイツの2施設においてJIA-U患者16例を含む小児非感染性ぶどう膜炎56例を対象に行われた後ろ向きコホート研究で、高用量のmPSL(10~30mg/kg/日を連続3~5日間)を最短1カ月の間隔で1~5回施行された患者の6カ月間の経過を調査した。対象患者はGC点眼治療抵抗性の活動性ぶどう膜炎を有し、初診時視力不良、低眼圧、高度な眼内炎症、関節炎に先行するぶどう膜炎、若年発症、ぶどう膜炎および関節炎の発症が6カ月以内に生じた、長期の活動性炎症がある等の視力予後不良因子を有していた。

mPSLパルス療法開始から3カ月、6カ月時点において視力向上の他、3カ月時点で各種炎症所見の改善が認められた。JIA-Uに限定した改善効果は示されていないものの、活動性の小児非感染性ぶどう膜炎に対するmPSLパルス療法により短期間で有効な消炎効果を示したことが報告された。したがって、同療法は免疫抑制作用の発現に時間を要するMTX等の導入前の橋渡し治療として有効である可能性が示された。

また、GC全身投与に伴う合併症リスクに関して、2報の論文を対象に検討した³⁻⁴⁾。米国の単施設におけるJIA-U患者75例を対象に合併症のリスク因子および視力予後不良因子を解析した横断研究において、白内障、虹彩後癒着、帯状角膜変性、高眼圧症、低眼圧症、黄斑浮腫、網膜前膜等の合併症のうち1つ以上を合併するリスク因子として、先行する全身GC投与との関連性が示された(オッズ比8.81, $p < 0.001$)。他、初診時の低視力(0.1未満)のリスク因子として、先行する全身GC投与(オッズ比4.32, $p = 0.001$)と初診時の全身GC投与(オッズ比6.41, $p = 0.001$)が挙げられた⁴⁾。

また、米国の単施設におけるJIA-U患者108例196眼を対象に低眼圧(眼圧5 mmHg未満)のリスク因子を解析した後ろ向きコホート研究において、高度な眼内炎症および初診時の経口GC投与の調整後ハザード比は28.95と低眼圧症との有意に高い関連性が示された($p = 0.003$)。一方、初診時における免疫抑制薬投与と低眼圧症発症との関連を検討したところ、

調整後ハザード比は0.02と有意なリスク低下と関連していた ($p = 0.03$)³⁾。

以上より、JIA-Uに対するGC全身投与の有効性は低いだけでなく、合併症のリスクが問題となる可能性がある。なお、mPSLパルス療法は経口GCと有効性が得られるまでの期間や合併症のリスクが異なる可能性があり、今後さらなる検討が望まれる。

患者会コメント

予期せぬ合併症に動揺する等の不安な気持ちに寄り添った、分かりやすい説明をお願いしたい。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Kolomeyer AM, Tu Y, Miserocchi E, et al. Chronic Non-infectious Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016; 24: 377-385.
- 2) Schnabel A, Unger E, Brück N, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in juvenile non-infectious uveitis: A retrospective analysis. *Clin Immunol*. 2020; 211: 108327.
- 3) Moradi A, Stroh IG, Reddy AK, et al. Risk of Hypotony in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2016; 169: 113-124.
- 4) Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, et al. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143: 647-655.

若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎 に対して、メトトレキサートは有用か

推奨提示

Minds5-3

若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎に対して、メトトレキサートを投与することを推奨する

推奨の強さ

強い

エビデンスの強さ

評価なし

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 8.7

作成の経緯

Minds5-4

若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) に伴うぶどう膜炎 (juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis : JIA-U) に対するメトトレキサート (methotrexate : MTX) の有効性について直接評価した研究はなく、3件の観察研究を対象にナラティブレビュー (NR) を実施した。

JIA患者3,512例を対象とした後ろ向きコホート研究では、MTXを早期に導入したJIA患者において、JIA-U発症が抑制されていた。米国におけるJIA-U患者22例を対象とした後ろ向き症例集積研究では、MTX投与により前房の炎症が軽減し、長期投与によりぶどう膜炎の再発も抑制された。初診時、罹病期間が1年未満で2年以上同じ治療法を継続していたJIA患者を対象に、MTX群、非MTX群の2群に分けて後ろ向きに観察した研究では、ぶどう膜炎の発症率は非MTX群の20.2%に対しMTX群では10.5%と有意に低く ($p = 0.049$)、生存率解析においてもMTX群ではぶどう膜炎の発症率が低下していた。

以上より、MTXはJIA-Uの発症自体を抑制する可能性があり、ぶどう膜炎が発症した場合でも、炎症の再燃を抑制すると考えられる。また、本病態は何らかの免疫抑制治療を行わなければ視力障害・失明に至る可能性がある。エビデンスの強さを評価できるデータは得られなかったものの、expert opinionによりパネルメンバーは“強い推奨”と決定した。

NRレポートのまとめ

Minds4-10

JIA-Uに対するMTXの有効性を検討した論文を対象にシステマティックレビュー (SR) の実施を試みようとしたが、該当する文献を抽出できなかった。そのため、本CQでは3件の観察研究¹⁻³⁾を対象にNRを実施した。

JIA患者3,512例を対象とした全国規模の後ろ向きコホート研究において、早期にMTXを

導入した症例においてぶどう膜炎の発症が抑制された¹⁾。JIAに伴うぶどう膜炎ではなく、JIAと関連しないぶどう膜炎の発症を抑制できることが示された。

また、米国におけるJIA-U患者22例を対象とした後ろ向き症例集積研究では、MTXを導入した18例で前房の炎症が軽減したことが報告された²⁾。ぶどう膜炎の再発抑制効果についての検討でも、MTXによる治療期間が3年以上であった症例で再発例が少ないことが分かった。これらの結果を踏まえると、JIA関連のぶどう膜炎に対しては長期のMTX内服が望ましいと考えられる。

初診時の罹患期間が1年未満で2年以上同じ治療を継続したJIA患者254例をMTX群(86例)と非MTX群(168例)の2群に分けて比較検討した後ろ向き観察研究において、ぶどう膜炎の発症率は非MTX群の20.2%に対しMTX群では10.5%と有意に低く($p = 0.049$)、生存率分析でもMTX群ではぶどう膜炎の発症率が低いことが確認された³⁾。これらの結果より、MTXはJIA関連ぶどう膜炎の発症を抑制すると考えられる。

観察研究の結果ではあるものの、MTXはJIA関連ぶどう膜炎の発症を抑制する可能性があり、さらにはぶどう膜炎の再発も抑制すると考えられる。

患者会コメント

ステロイドの副作用が成長や容貌に影響することが気がかりなため、治療薬としてMTXが推奨されるのは有難い。ただし、吐き気等のMTXの副作用を生じている場合には、代替薬を検討していただきたい。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Tappeiner C, Schenck S, Niewerth M, et al. Impact of Antiinflammatory Treatment on the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Longitudinal Analysis From a Nationwide Pediatric Rheumatology Database. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68: 46-54.
- 2) Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, et al. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151: 217-222.
- 3) Papadopoulou C, Kostik M, Böhm M, et al. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2013; 163: 879-884.

若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎 に対して、生物学的疾患修飾(性) 抗リウマチ薬は有用か

推奨提示

Minds5-3

若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎に対して、生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬を投与することを条件付きで推奨する

条件：メトトレキサートが投与されている症例に対しアダリムマブを併用する

推奨の強さ

弱い

エビデンスの強さ

評価なし

パネルメンバーの賛成度 100%

パネルメンバーの同意度 ー

作成の経緯

Minds5-4

若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis : JIA)に伴うぶどう膜炎(juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis : JIA-U)に対する生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(biologic disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs)の有用性について3件の介入研究を対象に定性的なナラティブレビュー(NR)を実施した。

活動性のJIA-Uに対するエタネルセプト(エンブレル[®]; etanercept : ETN)の有効性を検討したランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)では有意差はみられなかった。ただし少数例での検討であり、安全性について結論は得られていない。

メトトレキサート(methotrexate : MTX)で治療中のJIA-U患者に対するアダリムマブ(ヒュミラ[®]; adalimumab : ADA)の有効性を検討したRCTでは、プラセボ群に比べADA群で再燃までの期間が有意に長く(ハザード比0.25, $p < 0.0001$), かつ再燃率も有意に低かった(RR 0.40, $p = 0.002$)。安全性に関しては、1患者当たりの年間の有害事象(adverse event : AE)の発生件数はプラセボ群とADA群でそれぞれ6.51件, 10.07件, 重篤な有害事象(serious adverse event : SAE)はそれぞれ0.19件, 0.29件といずれもADA群で高かった。

活動性のJIA-Uに対するADAの有効性を検討したRCTにおいて、定量化した前房内フレア値を評価した研究では、治療開始2カ月の時点でADA投与群における有効例が有意に多かった。治療開始2カ月以降12カ月までのopen-label期間では、16.7%(30例中5例)に重篤な副作用が認められたが、全例がRCT期間中にプラセボを投与された例だった。

本病態は、何らかの免疫抑制治療を行わなければ視力障害・失明に至る可能性がある。JIA-Uに対してADAは一定の有効性があると考えられ、エビデンスの強さを評価できるデータは得られなかったものの、expert opinionによりパネルメンバーは“弱い推奨”と決定した。症例数が少なく長期の有効性および安全性のデータが乏しい等エビデンスが限定されている

ため、推奨の条件として、MTX効果不十分例に対するADAの併用とした。なお、対象例数が少ないため、AEについて結論は得られていないが、ADA群でAEの発生頻度が高いため、ADA投与前に十分なスクリーニングを行い、投与開始後も慎重な経過観察を要する。一方、JIA-U患者に対するETNの有効性、安全性に関して現状ではエビデンスが乏しいため、JIA-U患者への使用は推奨しないとした。

NRレポートのまとめ

Minds4-10

JIA-Uに対するbDMARDsの有用性について3件の介入研究¹⁻³⁾を対象にNRを実施した。活動性のJIA-Uに対するETNの有効性および安全性について二重盲検RCTを実施したところ、投与開始6カ月間はプラセボ群とETN投与群で前房炎症の程度に有意差はみられなかった($p = 1.0$)¹⁾。安全性に関しては、プラセボ群の全例(5例)、ETN群の全例(7例)でSAEは認められなかった。ただし、本研究はプラセボ群5例、ETN群7例と少数例を対象とした検討であり、JIA-Uに対するETNの有効性および安全性について結論は得られていない。

MTXの治療を受けているJIA-U患者をプラセボ群とADA群の2群に分け、有効性および安全性について二重盲検RCTを実施した結果、再燃までの期間がプラセボ群に比べADA群で有意に長く(ハザード比0.25, $p < 0.0001$)、再燃率はそれぞれ60%、27%とADA群で有意に低かった(RR 0.40, $p = 0.002$)²⁾。安全性については、1患者当たりのAEの年間発生件数はプラセボ群で6.51件、ADA群で10.07件、SAEの発生件数はそれぞれ0.19件、0.29件であった。

また、JIA-Uの活動性を定量化するため前房内フレアをlaser flare photometryにて測定し、フレア値が > 30 photon units/msを示す症例を対象に、プラセボ群(15例)とADA群(16例)の2群に分け、治療開始2カ月の時点でフレア値がベースラインから30%以上の減少を認めれば有効と定義し、有効性および安全性について二重盲検RCTを実施した。投与開始2カ月の時点においてADA群の56%(9例)、プラセボ群の20%(3例)が有効で、ADA群で有効例が有意に多かった(RR 2.81, $p = 0.038$)³⁾。投与開始後2カ月以降は31例中30例が12カ月後までADAを投与され(open-label試験)、うち5例(全例がプラセボ群)でSAEが認められた。

有効性の定義が異なるものの、ADAはMTXで治療中のJIA-Uの寛解維持や炎症抑制に有効であることが示唆された²⁻³⁾。また、ADA群でAEの発生頻度が高いことが報告された²⁾。ADA投与によるAEのリスクについて結論は得られておらず、投与前にJIA-U患者の十分なスクリーニングを行い、投与開始後は慎重な経過観察を要することが示された。

患者会コメント

失明を回避できる治療法が推奨されることは有難い。

引用文献リスト 【採用論文】

Minds4-4

- 1) Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 18-23.
- 2) Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. SYCAMORE Study Group. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1637-1646.
- 3) Quartier P, Baptiste A, Despert V, et al. ADJUVITE Study Group. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 1003-1011.

卷末表

本表に関して：

本表は若年性特発性関節炎（以下，JIA），成人スチル病，関節リウマチ（以下，RA），乾癬性関節炎，強直性脊椎炎およびそれに関連するもののみを記載する。

各薬剤の添付文書とインタビューフォームは2024年7月時点の内容を参照した。

表中の「小児」は15歳未満の児とする。

なお，緑字で記した箇所は，添付文書に記載がないもの，もしくは添付文書に記載されている重大な副作用以外で留意したい副作用のいずれかを示す。

巻末表 1 解熱鎮痛薬

解熱鎮痛薬	
一般名	アセトアミノフェン
先行商品名	カロナール [®] ，アルピニー [®] ，アンヒバ [®]
ジェネリックの有無	有
適応/適応外使用 算定認可疾患	小児科領域における解熱・鎮痛（カロナール [®] ，アルピニー [®] ，アンヒバ [®] ） 各種疾患および症状における鎮痛（カロナール [®] ）
用法・用量	＜小児科領域における解熱・鎮痛＞1回10～15mg/kgを投与，投与間隔は4～6時間以上とする（最大量60mg/kg/日） ＜各種疾患および症状における鎮痛＞成人には1回300～1,000mgを投与，投与間隔は4～6時間以上とする（最大量4,000mg/日）
禁忌	重篤な肝障害のある患者，本剤成分に対し過敏症の既往歴のある患者
注意すべき副作用	ショック，アナフィラキシー，中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群：SJS），急性汎発性発疹性膿疱症，喘息発作の誘発，劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，顆粒球減少症，間質性肺炎，間質性腎炎，急性腎障害，薬剤性過敏症候群
小児の使用	低出生体重児，新生児および3カ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）
妊娠中の使用	有益性投与 [※]
授乳中の使用	有益性投与 [※]
男性患者の妊娠への影響	添付文書に記載はないが，特段の配慮は不要
製造安定性試験/ 奇胎試験結果	カロナール [®] 錠：40℃/75%相対湿度/6カ月：規格内 アルピニー [®] ，アンヒバ [®] 坐剤：室温で3年間安定

※：治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与

NSAIDs (非ステロイド抗炎症薬)							
一般名	イブプロフェン	ナプロキセン	ロキソプロフェンナトリウム	ジクロフェナクナトリウム	セレコキシブ	メロキシカム	フルルビプロフェン
先行商品名	ブルフェン®	ナイキサン®	ロキソニン®	ボルタレン®	セレコックス®	モービック®	フロベン®
ジェネリックの有無	有	無	有	有	有	有	無
適応/適応外使用算定認可疾患	関節痛および関節炎, RA	RA, 強直性脊椎炎	RA	RA, 変形性脊椎症	RA	RA	RA
用法・用量	<JIA> 30～40mg/kg/日 (最大量2,400mg/日), 分3～4 ^{※1}	<JIA> 10～20mg/kg/日 (最大量1,000mg/日), 分2 ^{※1}	<成人> 180mg/日, 分3	<成人> 75～100mg/日, 分3	<成人> 200～400mg/日, 分2	<成人> 10mg/日, 分1 (最大量15mg/日)	<成人> 120mg/日, 分3
	<成人> 600mg/日, 分3	<成人> 300～600mg/日, 分2～3					
禁忌	消化性潰瘍, 重篤な血液異常・肝障害・腎障害・心機能不全・高血圧症のある患者, 本剤成分に対し過敏感の既往歴のある患者, アスピリン喘息, ジドブジンを投与中の患者, 妊娠後期の女性	消化性潰瘍, 重篤な血液異常・肝障害・腎障害・心機能不全・高血圧症のある患者, 本剤成分に対し過敏感の既往歴のある患者, アスピリン喘息, 妊娠後期の女性	消化性潰瘍, 重篤な血液異常・肝障害・腎障害・心機能不全・高血圧症のある患者, 本剤成分に対し過敏感の既往歴のある患者, アスピリン喘息, 妊娠末期の女性	消化性潰瘍, 重篤な血液異常・肝障害・腎障害・心機能不全・高血圧症のある患者, 本剤成分に対し過敏感の既往歴のある患者, アスピリン喘息, インフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症の患者, 妊婦または妊娠している可能性のある婦人, トリアムテレンを投与中の患者	本剤成分またはスルホンアミドに対し過敏感の既往歴のある患者, アスピリン喘息, 消化性潰瘍のある患者, 重篤な肝障害・腎障害・心機能不全のある患者, 冠動脈バイパス再建術の周術期患者, 妊娠末期の女性	消化性潰瘍, 重篤な血液異常・肝障害・腎障害・心機能不全・高血圧症のある患者, 本剤成分, サリチル酸塩または他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対し過敏感の既往歴のある患者, アスピリン喘息, エノキシサン水和物・ロメフロキサシン・ノルフロキサシン・フルリフロキサシンを投与中の患者, 妊娠後期の女性	消化性潰瘍, 重篤な血液異常・肝障害・腎障害・心機能不全・高血圧症のある患者, 本剤成分に対する患者, 本剤成分に対する患者の既往歴のある患者, アスピリン喘息, ステロイド性消炎鎮痛剤に対し過敏感の既往歴のある患者, アスピリン喘息, エノキシサン水和物・ロメフロキサシン・ノルフロキサシン・フルリフロキサシンを投与中の患者, 妊娠後期の女性

注意すべき 副作用	ショック、アナフィラキシー様症状、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少、消化性潰瘍、胃腸出血、潰瘍性大腸炎、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群：SJS)、急性腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群、無菌性髄膜炎、肝機能障害、黄疸、喘息発作	ショック、アナフィラキシー、無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群：SJS)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、急性腎障害、ネフローゼ症候群、間質性腎炎、うっ血性心不全、間質性肺炎、消化管出血、消化管穿孔、小腸・大腸の狭窄・閉塞、肝機能障害、黄疽、喘息発作、無菌性髄膜炎、横紋筋融解症	ショック、アナフィラキシー、出血性ショックまたは穿孔を伴う消化管潰瘍、消化管の狭窄・閉塞、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群：SJS)、紅皮症、急性腎不全、ネフローゼ症候群、重症喘息発作、間質性肺炎、うっ血性心不全、心筋梗塞、無菌性髄膜炎、重篤な肝障害、急性脳症、横紋筋融解症、脳血管障害	ショック、アナフィラキシー、消化性潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、心筋梗塞、脳卒中、肝不全、うっ血性心不全、肝不全、肝炎、肝機能障害、黄疸、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、急性腎障害、間質性腎炎、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群：SJS)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、間質性肺炎	消化性潰瘍、吐血、下血等の胃腸出血、大腸炎、喘息、急性腎障害、無顆粒球症、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群：SJS)、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群：SJS)、剥脱性皮膚炎
	小児の使用	5歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない	小児等を対象とした臨床試験は実施していない	小児等を対象とした臨床試験は実施していない	小児等を対象とした臨床試験は実施していない
	妊娠中の使用	有益性投与 ^{※2} (妊娠後期は禁忌)	有益性投与 ^{※2} (妊娠後期は禁忌)	有益性投与 ^{※2} (妊娠後期は禁忌)	有益性投与 ^{※2} (妊娠後期は禁忌)
	授乳中の使用	有益性投与 ^{※3}	有益性投与 ^{※2} (妊娠後期は禁忌)	有益性投与 ^{※2} (妊娠後期は禁忌)	有益性投与 ^{※2} (妊娠後期は禁忌)
	男性患者の妊娠への影響	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要			
製造安定性試験／奇酷試験結果	40℃/75%相対湿度/6カ月：規格内	40℃/80%相対湿度/1年：規格内	40℃/75%相対湿度/6カ月：規格内	40℃/75%相対湿度/6カ月：規格内	40℃/75%相対湿度/6カ月：規格内

※1 『若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015』(一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ学会調査検討小委員会編)、メディカルレビュー社、2015。

※2 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与

※3 添付文書上は授乳しないことが望ましいとされているが、安全に使用できると考えられており授乳は可能¹⁾

参考文献

- 1) 『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』(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「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の作成」研究班)、2018。

巻末表 2 小児の消化管潰瘍に用いられる薬剤

H ₂ 受容体拮抗薬			プロトンポンプ阻害薬 (PPI)	
一般名	ファモチジン		ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩	エソメプラゾールマグネシウム水和物
先行商品名	ガスター®		アルタット®	ネキシウム®
ジェネリックの有無	有		有	有
適応/適応外使用 算定 認可疾患	<成人> 胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，上部消化管出血，逆流性食道炎，Zollinger-Ellison症候群等 <小児>胃食道逆流現象^{※1} <成人>40mg/日，分1～2 <小児>1 mg/kg/日，分2^{※2}	胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，逆流性食道炎，Zollinger-Ellison症候群等	胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，逆流性食道炎，非びらん性胃食道逆流症，Zollinger-Ellison症候群，非ステロイド抗炎症薬投与時における胃潰瘍または十二指腸潰瘍の再発抑制等	胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，逆流性食道炎，非びらん性胃食道逆流症，Zollinger-Ellison症候群，非ステロイド抗炎症薬投与時における胃潰瘍または十二指腸潰瘍の再発抑制等
用法・用量			<成人> 150mg/日，分2 <小児> 30kg未満：75mg/日，分2 30kg以上：150mg/日，分2	<胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，Zollinger-Ellison症候群，逆流性食道炎> 1歳以上の幼児および小児：20kg未満では10mg/日，分1。20kg以上では症状に応じて10～20mg/日，分1 成人：20mg/日，分1 胃潰瘍，吻合部潰瘍，逆流性食道炎では8週間まで，十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする <非びらん性胃食道逆流症> 1歳以上の幼児および小児：10mg/日，分1 成人：10mg/日，分1 4週間までの投与とする <非ステロイド抗炎症薬投与時における胃潰瘍または十二指腸潰瘍の再発抑制> 成人：20mg/日，分1，1歳以上の幼児および小児：10mg/日，分1
禁忌	本剤成分に対し過敏症の既往歴のある患者	記載なし		本剤成分に対し過敏症の既往歴のある患者，アタザナビル硫酸塩，リルビピリン塩酸塩を投与中の患者
注意すべき副作用	ショック，アナフィラキシー，再生不良性貧血，汎血球減少，無顆粒球症，溶血性貧血，血小板減少，中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis：TEN)，皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群：SJS)，肝機能障害，黄疸，横紋筋融解症，QT延長，意識障害，痙攣，間質性腎炎，急性腎障害，間質性肺炎，不全収縮	ショック，アナフィラキシー，再生不良性貧血，汎血球減少，無顆粒球症，溶血性貧血，血小板減少，中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis：TEN)，皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群：SJS)，肝機能障害，黄疸，横紋筋融解症，房室ブロック等の心ブロック，不全収縮，間質性腎炎	ショック，アナフィラキシー，汎血球減少，無顆粒球症，溶血性貧血，血小板減少，劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全，中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis：TEN)，皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群：SJS)，間質性肺炎，急性腎障害，横紋筋融解症，低ナトリウム血症，錯乱状態，視力障害	
小児の使用	低出生体重児，新生児，乳児，幼児または小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)	低出生体重児，新生児，乳児または幼児を対象とした臨床試験は実施していない	低出生体重児，新生児，乳児を対象とした臨床試験は実施していない	
妊娠中の使用	有益性投与 ^{※3}			
授乳中の使用	有益性投与 ^{※3}			

男性患者の妊娠への影響	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要		
製造安定性試験/苛酷試験結果	40℃/75%相対湿度/6カ月：規格内	40℃/75%相対湿度/6カ月：規格内	40℃/75%相対湿度/6カ月：規格内

- ※1 社会保険診療報酬支払基金で適応外使用算定認可
 ※2 日本小児消化管機能研究会 小児胃食道逆流症診断治療指針, 日本小児外科学会雑誌, 2006, 42巻2号, 299-306.
 ※3 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与

巻末表3 免疫抑制剤

グルココルチコイド (GC)			
一般名	ブレドニゾン (PSL)	メチルプレドニゾンコハク酸 エステルナトリウム (mPSL)	デキサメタゾンバルミチン酸エステル
先行商品名	ブレドニン [®]	ソル・メドロール [®]	リメタゾン [®]
ジェネリックの有無	有	無	無
適応/適応外使用算定認可疾患	JIA, 成人スチル病, RA, 乾癬性関節炎, 強直性脊椎炎	治療抵抗性・難治性リウマチ性疾患	全身型JIAに合併したマクロファージ活性化症候群 ^{※1} , RA
用法・用量	<全身型JIA> mPSL/バルス療法後の後療法として PSL 1.0～2.0mg/kg/日 (最大投与量 60mg/日) <関節型JIA> PSL 0.1～0.2mg/kg/日 (最大投与量 15mg/日)^{※2} <RA> PSL 10mg/日以下をめぐに投与 (重症RAの場合は 30～60mg/日)^{※3}	<全身型JIA> mPSL 30mg/kg/日 (最大投与量 1,000mg/日) 経静脈投与を 1日1回, 3日間連続を1コースとし, 1週間ごとに2～3コース実施^{※2} <治療抵抗性リウマチ性疾患> 成人には mPSL として 500～1,000mg/日を投与	全身型JIAに合併したマクロファージ活性化症候群^{※1}, 乾癬性関節炎 <全身型JIAに合併したマクロファージ活性化症候群> 1日1～1.5mg/kgを持続点滴静注する <乾癬性関節炎> 1日量 5mg/kgを2回に分けて経口投与。効果がみられた場合は1カ月ごとに1日1mg/kgずつ減量し, 維持量は1日量 3mg/kgを標準とする
	本剤成分に対し過敏症の既往歴のある患者, デスマズモブレン酢酸塩水和物を投与中の患者 <以下, 原則禁忌 (次の患者には投与しないこと)> 原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること)> 有効な抗菌剤の存在しない感染症, 全身の真菌症の患者, 消化性潰瘍の患者, 精神病の患者, 結核性疾患の患者, 単純疱疹性角膜炎の患者, 後嚥白内障の患者, 網内障の患者, 高血圧症の患者, 電解質異常のある患者, 血栓症の患者, 最近行った内臓の手術創のある患者, 急性心筋梗塞を起こした患者	本剤成分に対し過敏症の既往歴のある患者, デスマズモブレン酢酸塩水和物を投与中の患者 ※免疫抑制が生じる量の薬剤を投与中の患者には生ワクチンまたは弱毒生ワクチンを接種しないこと	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, タクロリムス (外用剤を除く), ピタバスチン, ロスバスタチン, ボセンタン, アリスキレン, アスナプレビル, ペマフィブラートを投与中の患者, 肝臓または腎臓に障害のある患者で, コルヒチンを服用中の患者, 投与中は生ワクチンを接種しないこと

注意すべき副作用	誘発感染症、感染症の増悪、続発性副腎皮質機能不全、糖尿病、消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血、脾炎、精神変調、うつ状態、痙攣、骨相鬆症、大腿骨および上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー、緑内障、後囊白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網脈色素上皮症、血栓症、心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤、硬膜外脂肪腫、腱断裂、 体重増加、高血圧、脂質異常、成長障害	ショック、心停止、循環性虚脱、不整脈、感染症、続発性副腎皮質機能不全、骨相鬆症、骨頭無菌性壊死、胃腸穿孔、消化管出血、消化性潰瘍、ミオパチー、血栓症、頭蓋内圧亢進、痙攣、精神変調、うつ状態、糖尿病、緑内障、後囊白内障、中心性漿液性脈絡網膜症、多発性後極部網脈色素上皮症、気管支喘息、心破裂、肺炎、うつ血性心不全、食道炎、力ボジ肉腫、腱断裂、肝機能障害、黄疸、 高血圧、白血球増多、創傷治癒障害	ショック、アナフィラキシー、誘発感染症、感染症の増悪、緑内障、後囊白内障、 下痢、悪心、嘔吐、頭痛、満月様顔貌、浮腫、白血球増多、発疹	腎障害、肝障害、肝不全、可逆性後白質脳症、症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害、感染症、進行性多巣性白質脳症(PML)、BKウイルス腎症、急性肺炎、血栓性微小血管障害、溶血性貧血、血小板減少、横紋筋融解症、悪性腫瘍
小児の使用	発育抑制が現れることがあるため、観察を十分に行うこと			
妊娠中の使用	有益性投与 ^{※5}			
授乳中の使用	有益性投与 ^{※6}			
男性患者の妊娠への影響	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要			
製造安定性試験/苛酷試験結果	40℃/75%相対湿度/3カ月：規格内	点滴静注用であり省略	点滴静注用であり省略	40℃/75%相対湿度/6カ月/金属キャップ付きガラス製薬品瓶：変化なし 50℃/75%相対湿度/2カ月/金属キャップ付きガラス製薬品瓶：変化なし 室内散光(60万lx)/金属キャップ付きガラス製薬品瓶：変化なし

※1 社会保険診療報酬支払基金で適応外使用算定認可

※2 『若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015』(一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会 編)、メディカルレビュー社、2015。

※3 『関節リウマチの診療マニュアル(改訂版) 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン』。財団法人日本リウマチ財団、2004。

※4 社会保険の審査情報提供検討委員会による用法用量

※5 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与

※6 添付文書上は授乳しないことが望ましいとされているが、ハルス治療中以外は授乳可能¹⁾

※7 添付文書上は授乳しないことが望ましいとされているが、乳汁中へ移行する薬物量は非常に少ないと考えられ、授乳は可能¹⁾

参考文献

- 1) 『全身体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』(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業『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の作成』研究班)、2018。

巻末表 4 生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬

bDMARDs [生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬]						
種類	TNF 阻害薬					
一般名	エタネルセプト	アダリムマブ	インフリキシマブ	ゴリムマブ	セルトリズマブ ペゴル	オゾラリズマブ
先行商品名	エンブレル® 皮下注	ヒュミラ® 皮下注 (シリンジ, ペン)	レミケード® 点滴静注	シンボニー® 皮下注	シムジア® 皮下注	ナノゾラ® 皮下注
バイオシミラーの有無	有: 3 種類 BS の種類で適応疾患が異なる	有: 3 種類 BS の種類で適応疾患が異なる	有: 5 種類 先行品と BS で適応疾患が異なる	無	無	無
適応 / 適応外使用 算定認可疾患	既存治療で効果不十分な下記疾患: 多関節に活動性を有する JIA, RA	既存治療で効果不十分な下記疾患: 患: 多関節に活動性を有する JIA, RA, 乾癬性関節炎, 強直性脊椎炎	既存治療で効果不十分な下記疾患: 患: RA, 乾癬性関節炎, 強直性脊椎炎	既存治療で効果不十分な RA	RA, 既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎	既存治療で効果不十分な RA
用法・用量	<多関節に活動性を有する JIA> 0.2~0.4mg/kg を週に 2 回 (小児の 1 回投与量は成人の標準用量 (1 回 25mg) を上限とすること) <RA> 10~25mg を 1 日 1 回, 週に 2 回, または 25~50mg を 1 日 1 回, 週に 1 回	<多関節に活動性を有する JIA> 15~30kg: 1 回 20mg 30kg 以上: 1 回 40mg 2 週に 1 回 <RA> 40mg を 2 週に 1 回 (効果不十分な場合, 1 回 80mg まで増量できる) <乾癬性関節炎> 初回に 80mg を投与, 以後 2 週に 1 回, 40mg を投与 (効果不十分な場合, 1 回 80mg まで増量できる) <強直性脊椎炎> 40mg を 2 週に 1 回 (効果不十分な場合, 1 回 80mg まで増量できる)	<RA> 3 mg/kg を 0, 2, 6 週, 以後 8 週ごと (投与量の増量や投与間隔の短縮が可能であり, 添付文書を参照のこと) なお, メトトレキサートによる治療に併用して用いること <乾癬性関節炎> 5 mg/kg を 0, 2, 6 週, 以後 8 週ごと (RA 同様に投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である) <強直性脊椎炎> 5 mg/kg を 0, 2, 6 週, 以後 6~8 週ごと	<RA> メトトレキサートを併用する場合, 50mg を 4 週に 1 回 (患者の状態に応じて 1 回 100mg を使用できる) メトトレキサートを併用しない場合, 100mg を 4 週ごと	<RA> 1 回 400mg を 0, 2, 4 週, 以後 1 回 200mg を 2 週ごと (症状安定後には 1 回 400mg を 4 週ごとに変更可能) <乾癬性関節炎> 1 回 400mg を 2 週ごと (症状安定後には 1 回 200mg を 2 週ごと, 又は 1 回 400mg を 4 週ごとに変更可能)	<RA> 1 回 30mg を 4 週ごと
禁忌	敗血症の患者またはそのリスクを有する患者, 重篤な感染症の患者, 活動性結核の患者, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 脱髄疾患 (多発性硬化症等) およびその既往歴のある患者, うっ血性心不全の患者	重篤な感染症 (敗血症等) の患者, 活動性結核の患者, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 脱髄疾患 (多発性硬化症等) およびその既往歴のある患者, うっ血性心不全の患者	重篤な感染症 (敗血症等) の患者, 活動性結核の患者, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 脱髄疾患 (多発性硬化症等) およびその既往歴のある患者, うっ血性心不全の患者	重篤な感染症 (敗血症等) の患者, 活動性結核の患者, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 脱髄疾患 (多発性硬化症等) およびその既往歴のある患者, うっ血性心不全の患者	重篤な感染症 (敗血症等) の患者, 活動性結核の患者, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 脱髄疾患 (多発性硬化症等) およびその既往歴のある患者, うっ血性心不全の患者	重篤な感染症 (敗血症等) の患者, 活動性結核の患者, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 脱髄疾患 (多発性硬化症等) およびその既往歴のある患者, うっ血性心不全の患者

注意すべき副作用	重篤な感染症、結核、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、脱髄疾患、間質性肺炎、抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群: SJS)、多型紅斑、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、急性腎障害、ネフローゼ症候群、心不全、 注射部位反応	重篤な感染症、結核、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、脱髄疾患、間質性肺炎、抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群: SJS)、多型紅斑、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、急性腎障害、ネフローゼ症候群、心不全、 注射部位反応	重篤な感染症、結核、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、脱髄疾患、間質性肺炎、抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群: SJS)、多型紅斑、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、急性腎障害、ネフローゼ症候群、心不全、 注射部位反応	感染症、結核、重篤なinfusion reaction、脱髄疾患、間質性肺炎、肝機能障害、遅発性過敏症、抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群、重篤な血液障害、横紋筋融解症	敗血症性ショック、敗血症、肺炎等の重篤な感染症、間質性肺炎、結核、脱髄疾患、重篤な血液障害、うつ血性心不全、重篤なアレルギー反応、ループス様症候群、 注射部位反応	重篤な感染症、結核、重篤なアレルギー反応、脱髄疾患、間質性肺炎、抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群、間質性肺炎、 注射部位反応	重篤な感染症、結核、ループス様症候群、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、間質性肺炎、 注射部位反応
小児の使用	4歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない	4歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない	4歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない	クローン病および潰瘍性大腸炎と川崎病の急性期以外の小児等を対象とした臨床試験は実施していない	小児等に対する臨床試験は実施していない	小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない	小児等を対象とした臨床試験は実施していない
妊娠中の使用	有益性投与 [※] ：出生児への生ワクチン接種時等には感染に注意	有益性投与 [※] ：出生児への生ワクチン接種時等には感染に注意	有益性投与 [※] ：出生児への生ワクチン接種時等には感染に注意	有益性投与 [※] ：出生児への生ワクチン接種時等には感染に注意	有益性投与 [※] ：出生児への生ワクチン接種時等には感染に注意	有益性投与 [※]	有益性投与 [※] ：出生児への生ワクチン接種時等には感染に注意
授乳中の使用	有益性投与 [※]	有益性投与 [※]	有益性投与 [※]	有益性投与 [※]	有益性投与 [※]	有益性投与 [※]	有益性投与 [※]
男性患者の妊娠への影響	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要
製造安定性試験/奇醜試験結果	バイアル：40℃/暗所/未包装/8週間：6週まで規格内であったが、8週の時点で確認試験の結果が規格に適合しなかった	シリンジ：5℃遮光/36カ月：リジン変異体の減少傾向および単量体の減少傾向を認めたが、25℃/60%相対湿度遮光/6カ月：リジン変異体の減少および単量体の減少を認めた、40℃/75%相対湿度遮光/6カ月：リジン変異体の減少および単量体の減少を認めた	シリンジ：5℃遮光/36カ月：リジン変異体の減少傾向および単量体の減少傾向を認めたが、25℃/60%相対湿度遮光/6カ月：リジン変異体の減少および単量体の減少を認めた、40℃/75%相対湿度遮光/6カ月：リジン変異体の減少および単量体の減少を認めた	点滴静注用であり省略	シリンジ：35℃/3カ月：規格内	シリンジ：5℃±3℃/6カ月：変化なし、25℃±2℃/60±5%相対湿度/12週：分解物の経時的な増加を認めた	シリンジ：40℃±2℃/75±5%相対湿度/3カ月：不純物の増加が認められた(1カ月で規格外)

※ 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与

参考文献：「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」〔一般社団法人日本リウマチ学会 編〕、診断と治療社、2021。

bDMARDs [生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬]					
種類	IL-6 阻害薬		T 細胞選択的共刺激調節薬		
一般名	トシリズマブ		アバセプト		
先行商品名	アクテムラ® 点滴静注	アクトテムラ® 皮下注	サリルマブ	ケプザラ® 皮下注	オレンシア® 皮下注
バイオシミラーの有無	無	無	無	無	無
適応 / 適応外使用 算定認可疾患	既存治療で効果不十分な下記疾患： 全身型 JIA、多関節に活動性を有する JIA、成人スチル病、RA	既存治療で効果不十分な RA	既存治療で効果不十分な RA	既存治療で効果不十分な下記疾患： 多関節に活動性を有する JIA、RA	既存治療で効果不十分な RA
用法・用量	< 全身型 JIA、成人スチル病 > 8 mg/kg を 2 週に 1 回 (症状により 1 週間まで短縮可能) < 多関節に活動性を有する JIA、RA > 8 mg/kg を 4 週に 1 回	< RA > 1 回 162mg を 2 週に 1 回 (症状により 1 週間まで短縮可能)	< RA > 1 回 200mg を 2 週間隔 患者の状態により 1 回 150mg に減量すること	< 多関節に活動性を有する JIA > 1 回 10mg/kg 75kg 以上 100kg 以下：1 回 750mg 100kg を超える：1 回 1 g 0, 2, 4 週、以後 4 週ごと < RA > 60kg 未満：1 回 500mg 60kg 以上 100kg 以下：1 回 750mg 100kg を超える：1 回 1 g 0, 2, 4 週、以後 4 週ごと	< RA > 投与初日に負荷投与としてアバセプト点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に 125mg の皮下注射を行い、その後 125mg を週 1 回皮下注射する 125mg の週 1 回皮下注射から開始することもできる
	禁忌	活動性結核の患者、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、重篤な感染症を合併している患者	同左	重篤な感染症を合併している患者、活動性結核の患者、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者	同左
注意すべき副作用	アナフィラキシーショック、アナフィラキシー、感染症、間質性肺炎、腸管穿孔、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少、心不全、肝機能障害	左記に加えて 注射部位反応	感染症、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少、腸管穿孔、シヨック、アナフィラキシー、間質性肺炎、肝機能障害、 注射部位反応	重篤な感染症、重篤な過敏症、間質性肺炎	左記に加えて 注射部位反応
小児の使用	乳児等を対象とした臨床試験は実施していない	小児等を対象とした臨床試験は実施していない	小児等を対象とした臨床試験は実施していない	5 歳未満の幼児等に投与した国内臨床試験成績は得られていない	小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない
妊娠中の使用	有益性投与*	有益性投与*			
授乳中の使用	有益性投与*	有益性投与*			
男性患者の妊娠への影響	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要				
製造安定性試験 / 奇醜試験結果	点滴静注用であり省略	シリレンジ：40℃ / 3 カ月：分解物の経時的な増加を認めた	シリレンジ：純度の減少、分子変化体の増加等の変化が認められた	点滴静注用であり省略	シリレンジ：30℃ /75% 相対湿度 / 暗所：1 週間で規格内、40℃ /75% 相対湿度 / 暗所：1 日で規格外

※ 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与

参考文献：『関節リウマチ診療ガイドライン 2020』（一般社団法人日本リウマチ学会 編）、診断と治療社、2021。

bDMARDs〔生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬〕					
種類	IL-17阻害薬				
一般名	カナキヌマブ	セクキヌマブ	イクセキズマブ	プロダルマブ	ヒメキズマブ
先行商品名	イラリス [®] 皮下注	コセンティクス [®] 皮下注	トルツ [®] 皮下注	ルミセフ [®] 皮下注	ピンゼレックス [®] 皮下注
バイオシミラーの有無	無	無	無	無	無
適応／適応外使用 算定認可疾患	既存治療で効果不十分な全身型JIA <全身型JIA> 4 mg/kg（最大300mg） 4週に1回	既存治療で効果不十分な下記疾患： 乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 <乾癬性関節炎> ・6歳以上の小児 50kg未満：1回75mg 50kg以上：1回150mg（状態に応じて300mgを投与可能） 0, 1, 2, 3, 4週、以後4週ごと ・成人 1回300mg 0, 1, 2, 3, 4週、以後4週ごと（体重により1回150mgを投与することができ） <強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎> 1回150mg 0, 1, 2, 3, 4週、以後4週ごと	既存治療で効果不十分な下記疾患： 乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 <乾癬性関節炎> 初回に160mg、2週後から12週後までは1回80mgを2週ごと、以降は1回80mgを4週ごと <強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎> 1回80mgを4週ごと	既存治療で効果不十分な下記疾患： 乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 1回210mgを0, 1, 2週、以後2週ごと	既存治療で効果不十分な下記疾患： 乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 1回160mg 4週ごと
用法・用量					
禁忌	重篤な感染症の患者、活動性結核の患者、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	重篤な感染症の患者、活動性結核の患者、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	重篤な感染症の患者、活動性結核の患者、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	重篤な感染症の患者、活動性結核の患者、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	重篤な感染症の患者、活動性結核の患者、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
注意すべき副作用	重篤な感染症、好中球減少、 注射部位反応	重篤な感染症、過敏性反応、好中球減少、炎症性腸疾患、紅皮症、 注射部位反応	重篤な感染症、重篤な過敏反応、好中球減少、炎症性腸疾患、間質性肺炎、 注射部位反応	重篤な感染症、好中球減少、重篤な過敏症、 注射部位反応	重篤な感染症、好中球減少、炎症性腸疾患、重篤な過敏反応、 注射部位反応
小児の使用	2歳未満の幼児等に対する安全性および有効性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない	6歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない	小児等を対象とした臨床試験は実施していない	小児等を対象とした臨床試験は実施していない	小児等を対象とした臨床試験は実施していない
妊娠中の使用	有益性投与 [®]				
授乳中の使用	有益性投与 [®]				

男性患者の 妊娠への影響	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要		
製造安定性試験/ 奇酷試験結果	バイアル：25℃/60%相対湿度/ 6カ月：明確な品質の変化を認め た	ペン：25℃/60%相対湿度/ 6カ月：シリレンジ：30℃/75%相対湿度/ 2週間：規格内 と2週間：規格外と なった	シリレンジ：25℃：1カ月までは規 格内、3カ月時点で緑線物質の増加 を認め規格外となった 外、それ以外の項目は規格内

※ 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与

参考文献：『関節リウマチ診療ガイドライン 2020』（一般社団法人日本リウマチ学会 編）。診断と治療社。2021。

bDMARDs [生物学的疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬]			
種類	IL-12/23 阻害薬	IL-23 阻害薬	
一般名	ウステキヌマブ	グセルクマブ	リサンキズマブ
先行商品名	ステララ®皮下注	トレムフィア®皮下注	スキリー®皮下注
バイオシミラーの 有無	無	無	無
適応/適応外使用 算定認可疾患	既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎	既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎	既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎
用法・用量	1回45mg 0.4週、以後12週ごと (効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる)	1回100mg 0.4週、以後8週ごと	1回150mg 0.4週、以後12週ごと (患者の状態に応じて1回75mgを 投与することができる)
禁忌	重篤な感染症の患者、活動性結核の患者、本剤の成分に対し 過敏症の既往歴のある患者	重篤な感染症の患者、活動性結核の患者、本剤の成分に対し 過敏症の既往歴のある患者	重篤な感染症の患者、活動性結核の患者、本剤の成分に対し 過敏症の既往歴のある患者
注意すべき 副作用	アナフィラキシー、重篤な感染症、結核、間質性肺炎、 注射 部位反応	重篤な感染症、重篤な過敏症、 注射部位反応	重篤な感染症、重篤な過敏症、 注射部位反応
小児の使用	小児等を対象とした臨床試験は実施していない		
妊娠中の使用	有益性投与*		
授乳中の使用	有益性投与*		
男性患者の 妊娠への影響	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要		
製造安定性試験/ 奇酷試験結果	バイアル：40℃/75%相対湿度/3カ月：純度試験、電荷不 均一性、生物活性に経時的な変化が認められ、3カ月時点で 規格値以下となった	シリレンジ：2℃～8℃/24カ月：変化なし	シリレンジとペン：40℃/75%相対湿度/6カ月：1カ月の純 度試験で規格外の変動がみられた

※ 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与

参考文献：『関節リウマチ診療ガイドライン 2020』（一般社団法人日本リウマチ学会 編）。診断と治療社。2021。

巻末表5 バイオシミラー

バイオシミラー (BS)						
TNF阻害薬						
種類						
製品名	エタネルセプト後続1 (エタネルセプトBS皮下 注用10mg「MA」, 25mg 「MA」, 25mg シリンジ 0.5ml「MA」, 50mg シ リンジ1.0ml「MA」, 25mg ペン0.5ml「MA」, 50mg ペン1.0ml「MA」)	エタネルセプト後続2 (エタネルセプトBS皮下 注10mg シリンジ1.0ml 「TY」, 25mg シリンジ 0.5ml「TY」, 50mg シ リンジ1.0ml「TY」, 50mg ペン1.0ml「TY」)	エタネルセプト後続3 (エタネルセプトBS皮下 注10mg シリンジ1.0ml 「日医工」, 25mg シリン ジ0.5ml「日医工」, 50mg シリンジ1.0ml「日医工」, 50mg ペン1.0ml「日医 工」)	アダリムマブ後続1 (アダリムマブBS皮下注 20mg シリンジ0.4ml 「FKB」, 40mg シリンジ 0.8ml「FKB」, 40mg ペ ン0.8ml「FKB」)	アダリムマブ後続2 (アダリムマブBS皮下注 20mg シリンジ0.4ml 「第一三共」, 40mg シリ ンジ0.8ml「第一三共」, 40mg ペン0.8ml「第 一三共」)	アダリムマブ後続3 (アダリムマブBS皮下注 20mg シリンジ0.2ml 「CTNK」, 40mg シリンジ 0.4ml「CTNK」, 80mg シリンジ0.8ml「CTNK」, 40mg ペン0.4ml「CTNK」, 80mg ペン0.8ml「CTNK」)
先行商品名	ヒュミラ® 皮下注					
剤型	シリンジ, ペン					
適応/適応外使用 算定認可疾患	既存治療で効果不十分な下記疾患： 多関節に活動性を有するJIA, RA <多関節に活動性を有するJIA> 0.2～0.4mg/kgを週に2回(小児の1回投与量は成人の標準用量(1回25mg) を上限とすること) <RA> 1回10～25mg, 週に2回, 又は1回25～50mgを週に1回					
用法・用量	<多関節に活動性を有するJIA> 15～30kg：20mg 30kg以上：40mg 2週に1回 <RA, 強直性脊椎炎> 40mgを2週に1回(効果不十分な場合, 1回80mgまで増量できる) <乾癬性関節炎> 初回に80mg, 以後40mgを2週に1回(効果不十分な場合, 1回80mgまで増量できる)					
禁忌	敗血症の患者又はそのリス スクを有する患者, 重篤 な感染症の患者, 活動性 結核の患者, 本剤の成分 に対し過敏症の既往歴の ある患者, 脱髄疾患(多 発性硬化症等)およびそ の既往歴のある患者, うっ血性心不全の患者 敗血症の患者又はそのリス スクを有する患者, 重篤な 感染症の患者, 活動性結核 の患者, 本剤の成分又は 他のエタネルセプト製剤に 対し過敏症の既往歴のあ る患者, 脱髄疾患(多発性 硬化症等)およびその既往 歴のある患者, うっ血性心 不全の患者					

注意すべき副作用	重篤な感染症、結核、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、脱髄疾患、間質性肺炎、抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群、肝機能障害、中毒性表皮壊死症(epidermal necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群: SJS)、多型紅斑、抗好中球抗体陽性血管炎、急性腎障害、ネフローゼ症候群、心不全、 注射部位反応	敗血症、肺炎、真菌感染症等の日和見感染症、結核、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、脱髄疾患、間質性肺炎、抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群、肝機能障害、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群: SJS)、多型紅斑、抗好中球抗体陽性血管炎、急性腎障害、ネフローゼ症候群、心不全、 注射部位反応	重篤な感染症、結核、ループス様症候群、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、間質性肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、 注射部位反応
小児の使用	4歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない	4歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない	
妊娠中の使用	有益性投与 [※] ：出生児への生ワクチン接種時等には感染に注意	有益性投与 [※] ：出生児への生ワクチン接種時等には感染に注意	
授乳中の使用	有益性投与 [※]	有益性投与 [※]	
男性患者の妊娠への影響	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要		
製造安定性試験/ 苛酷試験結果	25℃/暗所/無包装/3カ月：規格内 25℃/暗所/無包装/6カ月：規格を逸脱	25℃/60%相対湿度/暗所/無包装/6カ月：規格内、40℃/75%相対湿度/暗所/無包装/28日間：規格内(10mg)、14日までは規格内、28日までは規格を逸脱(25mg)	25℃/無包装/6カ月：規格を逸脱 40℃/無包装/3カ月：規格を逸脱 25℃/60%相対湿度/暗所/無包装/6カ月：規格を逸脱 40℃/75%相対湿度/暗所/無包装/1カ月：規格を逸脱 20mgシリリンジ0.2mlの場合：5℃/12カ月：規格内(36カ月まで試験継続中)、25℃/60%相対湿度/6カ月：純度試験は3カ月で規格外、他の試験項目は規格内、40℃/75%相対湿度/3カ月：純度試験は1カ月で規格外、他の試験項目は規格内

※ 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与

参考文献：「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」〔一般社団法人日本リウマチ学会 編〕、診断と治療社、2021。

巻末表 6 従来型合成疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬

csDMARDs [従来型合成疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬]					
一般名	メトトレキサート	タクロリムス	レフルノミド	ミソリピン	
先行商品名	リウマトレックス®	プログラフ®	アラバ®	プレディニン®	
ジェネリックの有無	有	有	無	有	
適応/適応外使用 算定認可疾患	関節症状を伴うJIA, RA, 乾癬性関節炎	JIA (全病型) ^{※1} , RA (既存治療で効果不十分な場合に限り: 0.5mgと1mgのみ適応)	RA	RA (過去の治療において、非ステロイド抗炎症薬さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限り)	
用法・用量	<関節症状を伴うJIA> 1週間単位の投与量を4~10mg/m²とし、1回または2~3回に分けて経口投与。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回または2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す <RA, 乾癬性関節炎> 1週間単位の投与量を6mgとし、1回または2~3回に分けて経口投与。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回または2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。 1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする	<JIA> 1日0.05~0.15mg/kgを1日1回夕食後に経口投与。上限量3mgを超えない <RA> 3mgを1日1回夕食後に経口投与。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる	<RA> 100mgを1日1回、3日間経口投与から開始し、その後、維持量として20mgを1日1回経口投与。また、20mgを1日1回の経口投与から開始することでもできる。なお、維持量は、症状、体重により適宜10mgを1日1回に減量する	<RA> 50mgを1日3回経口投与	
禁忌	妊婦または妊娠している可能性のある女性、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、骨髄抑制のある患者、慢性肝疾患のある患者、腎障害のある患者、授乳中、胸水、腹水等のある患者、活動性結核の患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、シクロスポリンまたはボセンタン投与中の患者、カリウム保持性利尿剤投与中の患者、投与中は生ワクチンを接種しないこと	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、妊婦、妊娠している可能性のある婦人または授乳中の婦人、慢性肝疾患のある患者、活動性結核の患者	本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者、白血球数3,000/mm ³ 以下の患者、妊婦または妊娠している可能性のある婦人	

注すべき副作用	ショック、アナフィラキシー、骨髄抑制、感染症、結核、劇症肝炎、肝不全、急性腎障害、尿管管壊死、重症ネフロパチー、間質性肺炎、肺線維症、胸水、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群 : SJS)、出血性腸炎、壊死性腸炎、肺炎、骨粗鬆症、脳症、リンパ増殖性疾患、進行性多巣性白質脳症 (PML)	急性腎障害、ネフローゼ症候群、心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心臓液貯留、心筋障害、中枢神経系障害、脳血管障害、血栓性微小血管障害、イレウス、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群 : SJS)、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群、感染症、進行性多巣性白質脳症 (PML)、BKウイルス腎症、リンパ腫等の悪性腫瘍、肺炎、糖尿病および糖尿尿の悪化、高血糖、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、 高血圧	アナフィラキシー、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群 : SJS)、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN)、白血球減少症、肝不全、急性肝壊死、肝炎、肝機能障害、黄疸、感染症、結核、間質性肺炎、肺炎	骨髄機能抑制、感染症、間質性肺炎、急性腎不全、肝機能障害、黄疸、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、重篤な皮膚障害、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群 : SJS)、肺炎、高血糖、糖尿病
小児の使用	低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない	小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)	18歳未満の患者に対する安全性は確立していない	小児等に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)
妊娠中の使用	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。休業後1月経周期は妊娠を避ける	有益性投与 ^{※3}	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない
授乳中の使用	授与中は授乳しないことが望ましい	有益性投与 ^{※4}	授与中は授乳しないことが望ましい	授与中は授乳しないことが望ましい
男性患者の妊娠への影響	添付文書上あり ^{※2}	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要
製造安定性試験/苛酷試験結果	40℃/75%相対湿度/暗所/6カ月：規格内、25℃/60%相対湿度/暗所/6カ月：規格内	30℃/60%相対湿度/PTP包装/24カ月：いずれの項目も規格内であったが類縁物質の増加および溶出の遅延傾向が認められた。30℃/75%相対湿度/PTP包装/3カ月：いずれの項目も規格内であったが類縁物質の増加および溶出の遅延傾向が認められた	60℃/無包装/2カ月：変化なし 40℃/90%相対湿度/無包装/3カ月：粒子が凝集し粒子径は測定できなかったが、その他の試験項目に変化は認められなかった	40℃/3カ月/無包装：変化を認めなかった。30℃/75%相対湿度/3カ月/無包装：1カ月後より水分増加、硬度低下を認め、2カ月後より外観変化 (微黄緑色に変色) を認めた

※1 社会保険診療報酬支払基金で適応外使用算定認可

※2 添付文書上は授与中および授与中止後3カ月は配偶者の妊娠を避けるよう注意されているが、児の奇形発生リスクの上昇の報告はないため、治療に不可欠な場合継続は可能^{1,2)}

※3 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与

※4 添付文書上は授乳しないことが望ましいとされているが、乳汁中へ移行する薬物量は非常に少ないと考えられ、授乳は可能²⁾

参考文献

1) 『関節リウマチ診療ガイドライン 2020』(一般社団法人日本リウマチ学会 編)、診断と治療社、2021。

2) 『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』(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業『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の作成』研究班)、2018

csDMARDs〔従来型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬〕						
一般名	サラゾスルフアピリジン	プシラミン	イグラチモド	ペニシラミン	金チオリンゴ酸ナトリウム	
先行商品名	アザルフィジン®EN	リマチル®	ケアラム®	メタルカブターゼ®	シオゾール®	
ジェネリックの有無	有	有	有	無	無	
適応/適応外使用 算定認可疾患	RA	RA	RA	RA	RA	
用法・用量	< RA > 1日投与量 1 gを朝食および夕食後の2回に分割経口投与	< RA > 100mgを1日3回食後に経口投与。なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じ、また、効果が得られた後には1日量100～300mgの範囲で投与する。1日最大用量は300mgとする	< RA > 1回25mgを1日1回朝食後に4週間以上経口投与し、それ以降、1回25mgを1日2回(朝食後、夕食後)に増量する	< RA > 1回100mgを1日1～3回、食間空腹時に経口投与 患者の年齢、体重、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、一般的には初期量を1日100mgとし、増量するときは4週間以上の間隔を置いて100mgずつ新增する。維持量は効果が得られる最低用量に調節する。また、投与を再開するときは、低用量から開始すること なお、1日300mgでは効果が不十分で増量により有効性が期待される場合には、患者の状態を十分に観察しつつ1日600mgまで増量することもできる。ただし、効果が得られた後は減量して有効最小量で維持する	< RA > 下記の方法により、10mgから増量、毎週もしくは隔週に1回筋肉内注射するが、この間に効果発現をみた場合には適当な最低維持量の投与を継続する <徐々に増量する方式> 第1～4週 1回10mg 第5～8週 1回25mg 第9～12週 1回50mg 第13週以降 1回50mg 場合によっては100mg <比較的急速に増量する方式> 初期量 1回10mg 2週間目 1回25mg 3週間目以降 1回50mg 場合によっては100mg	腎障害、肝障害、血液障害、心不全、潰瘍性大腸炎のある患者および放射線療法後間もない患者、金製剤による重篤な副作用の既往のある患者、キレート剤(D-ペニシラミン)を投与中の患者、妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳婦
	サルファ剤またはサリチル酸製剤に対し過敏症の既往歴のある患者、新生児、低出生体重児	血液障害のある患者および骨髄機能が低下している患者、腎障害のある患者、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、手術直後の患者、全身状態の悪化している患者	妊婦または妊娠している可能性のある女性、重篤な肝障害のある患者、消化性潰瘍のある患者、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、フルファリンを投与中の患者	金製剤が投与されている患者、血液障害のある患者および骨髄機能の低下している患者、腎機能障害のある患者、全身性エリテマトーデス(SLE)の患者、成長期の小児で結合組織の代謝障害のある児、妊婦または妊娠している可能性のある女性		
禁忌						

注意すべき副作用	再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、貧血（溶血性貧血、巨赤芽球性貧血（葉酸欠乏）等）、播種性血管内凝固症候群（DIC）、中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群：SJS）、紅皮症型薬疹、過敏性肺炎、薬剤性肺炎、単核球症様症状、間質性肺炎、急性腎障害、PLE（好酸球性肺浸潤）症候群、線維性肺胞炎、急性腎障害、ネフローゼ症候群、間質性腎炎、消化性潰瘍（出血、穿孔を伴うことがある）、S状結腸穿孔、脳症、無菌性髄膜炎（脳）炎、心膜炎、胸膜炎、全身性エリテマトーデス（SLE）様症状、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、ショック、アナフィラキシー	再生不良性貧血、赤芽球病、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、過敏性血管炎、間質性肺炎、好酸球性肺炎、肺線維症、胸膜炎、急性腎障害、ネフローゼ症候群（線性腎症等）、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群：SJS）（頻度不明）、中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis：TEN）（頻度不明）、天疱瘡様症状、紅皮症型薬疹、重症筋無力症、筋力低下、多発性筋炎、ショック、アナフィラキシー	肝機能障害、黄疸、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、消化性潰瘍、間質性肺炎、炎症	白血球減少症、無顆粒球症、顆粒球減少症、好酸球増多症、血小板減少症、再生不良性貧血、貧血（低色素性貧血、溶血性貧血等）、汎血球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病（モスコビッチ症候群）、ネフローゼ症候群（線性腎症等）、肺胞炎、間質性肺炎・PLE（好酸球性肺浸潤）症候群、閉塞性細気管支炎、グッドパスチュア症候群、味覚脱失、視神経炎、SLE様症状）、天疱瘡様症状、重症筋無力症、神経炎、ギランバレー症候群を含む多発性神経炎、多発性筋炎、筋不全麻痺、血栓性静脈炎、アレルギー性血管炎、多発性血管炎、胆十うっ滞性肝炎	ショック、アナフィラキシー様症状、剥脱性皮膚炎、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群：SJS）、再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少、無顆粒球症、赤芽球病、ネフローゼ症候群、間質性肺炎、肺線維症、好酸球性肺炎、気管支炎、気管支喘息発作の増悪、大腸炎（ときに劇症）角膜炎、網膜出血、脳症、末梢性神経障害、ミオキミア
小児の使用	新生児、低出生体重児には投与しないこと。小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）	小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）	小児等を対象とした臨床試験は実施していない	小児等を対象とした臨床試験は実施していない	小児に対する安全性は確立していない。低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること
妊娠中の使用	有益性投与 ^{※1}	有益性投与 ^{※3}	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない
授乳中の使用	有益性投与 ^{※2}	有益性投与 ^{※4}	有益性投与 ^{※3}	有益性投与 ^{※3}	授乳中は授乳しないことが望ましい
男性患者の妊娠への影響	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要				
製造安定性試験/奇醜試験結果	40℃/75%相対湿度/6カ月/PTP包装：規格内、窓際自然光下/6カ月/PTP包装：規格内	25℃/60%相対湿度/36カ月/PTP：変化なし、40℃/75%相対湿度/6カ月/PTP：変化なし	25℃/60%相対湿度/36カ月/PTP：いずれの測定項目においても規格内であった、40℃/75%相対湿度/6カ月/PTP：いずれの測定項目においても規格内であった	室温/24カ月/PTP包装：変化なし、40℃/75%相対湿度/6カ月/PTP包装：変化なし	40℃/75%相対湿度/6カ月/最終包装製品：規格に適合

※1 添付文書上は妊娠または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこととされているが、これまでのさまざまな報告により妊娠中の使用は安全とされている¹⁾

※2 児に血性下痢の報告があり、添付文書上は授乳しないことが望ましいとされているが、頻度は高くはないため注意しながらの授乳は可能¹⁾

※3 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与

※4 授乳中の婦人への使用経験がない

参考文献

- 1) 『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』（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業『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の作成』研究班）、2018。

巻末表 7 分子標的型合成疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬

tsDMARDs [分子標的型合成疾患修飾 (性) 抗リウマチ薬]					
一般名	トファシチニブ	バリシチニブ	ペフィシチニブ	ウバダシチニブ	フィルゴチニブ
先行商品名	ゼルヤンツ®	オルミエント®	スマイラフ®	リンヴォック®	ジセレカ®
ジェネリックの有無	無	無	無	無	無
JAK 選択性	JAK1,3	JAK1,2	JAK1,2,3,Tyk2	JAK1,2	JAK1
適応/適応外使用 算定認可疾患	既存治療で効果不十分な RA	既存治療で効果不十分な下記疾患： 多関節に活動性を有する JIA, RA	既存治療で効果不十分な RA	既存治療で効果不十分な下記疾患： RA, 乾癬性関節炎, 強直性脊椎炎, X線基準を満たさない体軸性脊椎関 節炎, 強直性脊椎炎	既存治療で効果不十分な RA
用法・用量	< RA > 1回 5 mg を 1日 2回	< 多関節に活動性を有する JIA > 通常, 2歳以上の患者には体重に 応じ以下の投与量を 1日 1回経口 投与する ・ 30kg 以上: 通常, 4mg とし, 患者の状態に応じて 2mg に減量 すること ・ 30kg 未満: 通常, 2 mg とし, 患者の状態に応じて 1 mg に減量 すること < RA > 4 mg を 1日 1回。なお, 患者の状 態に応じて 2 mg に減量すること	< RA > 150mg を 1日 1回。なお, 患者 の状態に応じて 100mg を 1日 1回 投与できる	< RA > 15mg を 1日 1回。なお, 患者の状 態に応じて 7.5mg を 1日 1回投与す ることができ < 乾癬性関節炎, X線基準を満たさ ない体軸性脊椎関節炎, 強直性脊椎 炎 > 15mg を 1日 1回	< RA > 200mg を 1日 1回。なお, 患者の 状態に応じて 100mg を 1日 1回投 与できる
	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 重篤な感染症 (敗血症等) の患者, 活動性結核の患者, 重度の肝機能障害を有する患者, 好中球数が 500/mm ³ 未満の患者, 妊婦又は妊娠している可能性のある女性, 重篤な感染症 (敗血症等) の患者, 重度の腎機能障害を有する患者, リンパ球数が 500/mm ³ 未満の患者, ヘモグロビン値が 8 g/dl 未満の患者, 妊婦または妊娠している可能性のある女性	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 活動性結核の患者, 重度の肝機能障害を有する患者, 好中球数が 500/mm ³ 未満の患者, 妊婦又は妊娠している可能性のある女性, 重篤な感染症 (敗血症等) の患者, 重度の腎機能障害を有する患者, リンパ球数が 500/mm ³ 未満の患者, ヘモグロビン値が 8 g/dl 未満の患者, 妊婦または妊娠している可能性のある女性	重篤な感染症 (敗血症等) の患者, 活動性結核の患者, 重度の肝機能障害を有する患者, 好中球数が 500/mm ³ 未満の患者, リンパ球数が 500/mm ³ 未満の患者, ヘモグロビン値が 8 g/dl 未満の患者, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 妊婦または妊娠している可能性のある女性	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 重篤な感染症 (敗血症等) の患者, 活動性結核の患者, 重度の肝機能障害を有する患者, 好中球数が 1000/mm ³ 未満の患者, リンパ球数が 500/mm ³ 未満の患者, ヘモグロビン値が 8 g/dl 未満の患者, 妊婦または妊娠している可能性のある女性	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 重篤な感染症 (敗血症等) の患者, 活動性結核の患者, 末期腎不全患者, 重度の肝機能障害を有する患者, 好中球数が 1000/mm ³ 未満の患者, リンパ球数が 500/mm ³ 未満の患者, ヘモグロビン値が 8 g/dl 未満の患者, 妊婦または妊娠している可能性のある女性

注意すべき 副作用	感染症(帯状疱疹、肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症)、消化管穿孔、リンパ球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、静脈血栓塞栓症、悪性腫瘍	感染症(帯状疱疹、肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症)、消化管穿孔、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、静脈血栓塞栓症	感染症(帯状疱疹、肺炎、敗血症等の重篤な感染症)、好中球減少症、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少、消化管穿孔、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、静脈血栓塞栓症	感染症(帯状疱疹、肺炎、結核等の重篤な感染症)、消化管穿孔、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、肝機能障害、間質性肺炎、静脈血栓塞栓症	感染症(帯状疱疹、肺炎等の感染症)、消化管穿孔、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、肝機能障害、間質性肺炎、静脈血栓塞栓症
小児の使用	小児等を対象とした臨床試験は実施していない	低出生体重児、新生児、乳児または2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない	小児等を対象とした有効性および安全性を指標とした臨床試験は実施していない	小児等を対象とした臨床試験は実施していない	小児等を対象とした臨床試験は実施していない
妊娠中の使用	妊婦または妊娠している可能性のある女性には投与しない				
授乳中の使用	授乳中は授乳しないことが望ましい				
男性患者の 妊娠への影響	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要 [※]	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要 [※]	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要 [※]	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要 [※]	生殖可能な男性には、投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性について説明した上で、投与を開始する
製造安定性試験/ 奇酷試験結果	40℃/75%相対湿度/6カ月：規格内	40℃/75%相対湿度/6カ月：規格内、70℃/75%相対湿度/21日：規格内	40℃/75%相対湿度/6カ月：規格内、60℃/なりゆき湿度/3カ月：規格内	40℃/75%相対湿度/6カ月：規格内、50℃/75%相対湿度/15日：規格内	40℃/75%相対湿度/6カ月：規格内、-20℃/4週：規格内、60℃/なりゆき湿度/4週：規格内

※：妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中および投与終了後少なくとも1月経周期は妊娠を避ける

参考文献

- 1) 「若年性特発性関節炎患者支援の手引き」(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「移行期JIAを中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適性使用に資する研究」研究班/編)、2023。

巻末表 8 PDE4阻害薬

PDE4阻害薬(ホスホジエステラーゼ4阻害薬)	
一般名	アブレミラスト
先行商品名	オテスラ [®]
ジェネリックの有無	無
適応/適応外使用 算定認可疾患	乾癬性関節炎
用法・用量	1日目：朝10mg 2日目：朝10mg、夕10mg 3日目：朝10mg、夕20mg 4日目：朝20mg、夕20mg 5日目：朝20mg、夕30mg 6日目以降：朝30mg、夕30mg

禁忌	本剤成分に対し過敏症の既往歴のある患者、妊婦又は妊娠している可能性のある女性
注意すべき副作用	重篤な感染症、重篤な過敏症、重度の下痢
小児の使用	小児等は臨床試験では除外されている
妊娠中の使用	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと
授乳中の使用	有益性投与*
男性患者の妊娠への影響	添付文書に記載はないが、特段の配慮は不要
製造安定性試験/苛酷試験結果	40℃ /75%相対湿度 / 6 カ月 : 規格内

※ 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与

巻末表9 海外での承認薬

薬剤名	欧米など6カ国での承認状況 (■：適応あり)	適応	用法・用量
ヒドロキシクロロキン	☐ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州	英国、独国、仏国 JIA	英国 理想体重に基づいて6.5mg/kg/日を超えてはならない。200mg 錠は理想体重が31kg未満の小児への使用には適さない 独国 6 歳以上の小児 (体重 35kg以上) には、 5～6.5mg/kg/日または 1 日 400mg のどちらか少ない量を投与する 仏国 6 歳以上の小児 (理想体重が31kg以上) には、 10～20mg/kg/日を少なくとも 6 カ月にわたって投与する
サラゾスルファピリジン	☒ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州	米国 サリチル酸または他のNSAIDsで効果不十分な多関節に活動性を有する JIA	米国 6 歳以上の小児 : 1 日 30～50mg/kg (体重) を 2 回に分けて投与。最大用量は 1 日 2 g。維持量の 4 分の 1 または 3 分の 1 から開始し、 1 カ月後に維持量に達するまで毎週増量する

メトトレキサート皮下注	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 □加国 □豪州	米国、英国、独国、仏国 NSAIDs不応の多関節に活動性を有するJIA	米国 開始用量は週 1 回 10mg/m²で、至適効果を得るために増量する。週 30mg/m²を超える投与は、骨髄抑制を含む重篤な副作用のリスクを増大させる可能性がある 英国 週 1 回 10～15mg/m²。治療抵抗性の症例では、20mg/m²まで増量することができ、一般的には25mgを超えてはならない。例外的な症例では、より高用量が臨床的に正当化されるかもしれないが、毒性が著しく増加するため、30mgを超えてはならない 3歳未満の小児への使用は、有効性および安全性に関するデータが不十分であるため推奨されない 独国、仏国 1週間あたり10～15mg/m²。治療抵抗性の症例では、1週間の投与量を20mg/m²まで増量できる 3歳未満の小児への安全性と有効性はデータがなく確立していない
トシリズムブ皮下注	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州	米国 ①全身型JIA (2歳以上) ②多関節に活動性を有するJIA (2歳以上) 加国 ①1種類以上のNSAIDsおよびGCで効果不十分な全身型JIA (1歳以上) ②DMARDsで効果不十分な活動性の多関節に活動性を有するJIA (2歳以上) 英国 ①NSAIDsおよびGCで効果不十分な活動性の全身型JIA (1歳以上) ②MTXで効果不十分な多関節に活動性を有するJIA (2歳以上) 豪州 ①全身型JIA (1歳以上) ②MTXが無効または不耐の多関節に活動性を有するJIA (2歳以上) 仏国、独国 ①全身型JIA (1歳以上) ②多関節に活動性を有するJIA (2歳以上)	米国、英国、独国、仏国、豪州 ①静注製剤： 30kg未満：12mg/kgを2週間ごと 30kg以上：8 mg/kgを2週間ごと 皮下注製剤： 30kg未満：162mgを2週間ごと 30kg以上：162mgを1週間ごと ②静注製剤： 30kg未満：10mg/kgを4週間ごと 30kg以上：8 mg/kgを4週間ごと 皮下注製剤： 30kg未満：162mgを3週間ごと 30kg以上：162mgを2週間ごと
アバタセプト皮下注	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 □加国 □豪州	米国 中等度から重度の多関節に活動性を有するJIA (2歳以上) 英国、仏国 DMARDsで効果不十分な中等度から重度の多関節に活動性を有するJIA (2歳以上) 独国 DMARDsの効果が不十分な多関節に活動性を有するJIA (2歳以上)	米国、英国、独国、仏国 10～25kg：50mg 週1回 25～50kg：87.5mg 週1回 50kg以上：125mg 週1回

■米国 ■英国 ■独 ■仏国 ■加国 ■豪州	エタネルセプト (週1回投与)	■米国 多関節に活動性を有するJIA (2歳以上) ■英国, 独, 仏国 MTXに不応の多関節に活動性を有するJIA (RF陽性もしくはRF陰性、少関節炎進展型) (2歳以上) ■加国 MTXに不応の乾癬性関節炎 (12歳以上) ■豪州 従来治療に不応の付着部炎関連関節炎 (12歳以上) ■加国 1つ以上のDMARDsに不応の多関節に活動性を有するJIA (4歳以上) ■豪州 1つ以上のDMARDsに不応の多関節に活動性を有するJIA (RF陽性、もしくはRF陰性) (2歳以上) ■加国 MTXに不応の少関節炎進展型JIA (2歳以上) ■豪州 従来治療に不応の付着部炎関連関節炎 (12歳以上) ■加国 MTXに不応の乾癬性関節炎 (12歳以上)	※バイアル, シリンジ, ペン製剤ともに適応あり ■米国 63kg未満: 1回0.8mg/kg, 週1回, 皮下投与 63kg以上: 1回50mg, 週1回, 皮下投与 ■英国, 独, 仏国, 豪州 1回0.4mg/kg (最大25mg), 週2回, 皮下投与 もしくは1回0.8mg/kg (最大50mg), 週1回, 皮下投与 ■加国 1回0.8mg/kg (最大50mg), 週1回, 皮下投与
■米国 □英国 □独 □仏国 ■加国 □豪州	アダリムマブ 10mg製剤	■米国, 加国 多関節に活動性を有するJIA (2歳以上)	■米国, 加国 10kg以上~15kg未満: 1回10mg 2週に1回 皮下投与
■米国 ■英国 ■独 ■仏国 ■加国 ■豪州	セクキヌマブ (乾癬性関節炎と付着部炎関連関節炎)	■米国 乾癬性関節炎 (2歳以上) ■英国, 独, 仏国, 加国 付着部炎関連関節炎 (4歳以上) ■加国 従来治療に不応の若年性乾癬性関節炎 (6歳以上) ■豪州 従来治療に不応の付着部炎関連関節炎 (6歳以上) ■加国 1つ以上のNSAIDsやDMARDsに不応の若年性乾癬性関節炎 (2歳以上) ■豪州 1つ以上のNSAIDsやDMARDsに不応の付着部炎関連関節炎 (4歳以上)	■米国 15kg以上, 50kg未満: 1回75mg 50kg以上: 1回150mg 0週, 1週, 2週, 3週, 4週に投与, その後は4週ごとに投与 (皮下注射) ■英国, 独, 仏国, 豪州 50kg未満: 1回75mg 50kg以上: 1回150mg 0週, 1週, 2週, 3週, 4週に投与, その後は4週ごとに投与 (皮下注射)
■米国 □英国 □独 □仏国 □加国 □豪州	ウスデキヌマブ	■米国 乾癬性関節炎 (6歳以上)	■米国 60kg未満: 1回0.75mg/kg 60kg以上: 1回45mg 100kg以上あり, 中等症から重症の乾癬を合併している場合: 1回90mg 0週, 4週, その後12週ごとに投与 (皮下注射)

トファシチニブ	■米国 ■英国 ■独 ■仏国 □加国 ■豪州	米国 多関節に活動性を有するJIA (2歳以上, 1つ以上のTNF阻害薬に不応例) 英国, 独, 仏国 多関節に活動性を有するJIA (RF陽性もしくはRF陰性多関節炎型, 少関節炎進展型), 若年性乾癬性関節炎 いずれも2歳以上, DMARDs不応例 豪州 多関節に活動性を有するJIA (RF陽性もしくはRF陰性多関節炎型, 少関節炎進展型, 6カ月間全身症状がない全身型JIA), 若年性乾癬性関節炎 いずれも2歳以上, DMARDs不応例	米国, 英国, 独, 仏国, 豪州 10kg以上, 20kg未満: 1回3.2mg, 1日2回, 経口投与 20kg以上, 40kg未満: 1回4mg, 1日2回, 経口投与 40kg以上: 1回5mg, 1日2回, 経口投与
アナキニラ (全身型JIAに 対する)	□米国 ■英国 ■独 ■仏国 □加国 ■豪州	英国, 独, 仏国 NSAIDsやGCに不応の全身型JIA (月齢8カ月以上, 体重10kg以上) 豪州 non-bDMARDsに不応の全身型JIA (2歳以上)	英国, 独, 仏国 50kg未満: 1~2 mg/kg/日 50kg以上: 100mg/日 1日1回, 皮下投与 効果不十分な場合は4 mg/kg/日まで増量可 豪州 2 mg/kg/day (最大100mg/日) 1日1回, 皮下投与

参照URL

米国: DAILYMED (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>), Drugs@FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>)
 英国: Electronic Medicines Compendium (<https://www.medicines.org.uk/emc>)
 独: European Medicines Agency (<https://www.ema.europa.eu/en>), medikamio - Dein persönlicher Arzneimittel-Assistent (<https://medikamio.com/de-de/medikamente>)
 仏国: European Medicines Agency (<https://www.ema.europa.eu/en>), VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin - VIDAL (<https://www.vidal.fr>)
 加国: Health Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/>)
 豪州: Therapeutic Goods Administration (<https://www.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI>)

にほん がっかい
日本リウマチ学会
じゃくねんせいとくはつせいかんせつえん
若年性特発性関節炎
しんりょう ねんぱん
診療ガイドライン2024-25年版

定価 本体5,200円(税別)

2025年1月10日 第1版第1刷発行©

編集 一般社団法人日本リウマチ学会
発行者 松岡武志
発行所 株式会社 メディカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル
TEL : 03-3835-3041(代)
編集制作部 TEL : 03-3835-3043 FAX : 03-3835-3040
出版管理グループ TEL : 03-3835-3049 FAX : 03-3835-3075
E-mail : sale@m-review.co.jp

〒541-0046 大阪市中央区平野町3-2-8 淀屋橋MIビル
TEL : 06-6223-1468(代) 振替 大阪6-307302

URL : <https://publish.m-review.co.jp/>

- 本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信（送信可能化権を含む）・上映・譲渡に関する許諾権は(株)メディカルレビュー社が保有しています。
-  (社)出版者著作権管理機構 委託出版物
本誌の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail : info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

印刷・製本／大阪書籍印刷株式会社
乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN 978-4-7792-2853-7 C3047

ISBN978-4-7792-2853-7
C3047 ¥5200E

定価 本体5,200円(税別)



9784779228537



1923047052001

JCR GUIDELINE
FOR THE TREATMENT OF
JUVENILE IDIOPATHIC
ARTHRITIS 2024-25

JIA