

小児科診療 UP-to-DATE

2015年3月11日放送

若年性特発性関節炎の最新治療

横浜市立附属市民総合医療センター 小児総合医療センター
准教授 森 雅亮

<JIAの病型と考え方>

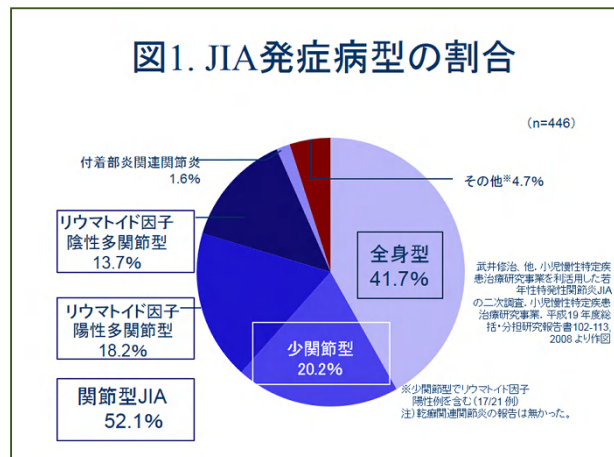
若年性特発性関節炎（以下、JIA）は、滑膜炎による関節の炎症が長期間繰り返す結果、関節軟骨および骨破壊が進行し関節拘縮や障害を引き起こす未だ原因不明の慢性の炎症性疾患です。ここでは、わが国の小児リウマチ診療の実情に合わせ、本疾患群を病態の異なる「関節型」（関節炎が病態の中心となり、関節滑膜炎の炎症による関節の腫脹・破壊・変形を引き起こし機能不全に陥るタイプ）と「全身型」（弛張熱、発疹、関節症状などの全身症状を主徴とし、症候のひとつとして慢性関節炎を生じるタイプ）の二群に大別して考えていくことにします。頻度は、わが国では小児人口10万人対10~15人といわれ、病型ごとの割合は最近の全国調査報告によると全身型42%、関節型52%とほぼ同数になっています。

<診断と鑑別すべき疾患>

1) 関節型 JIA

リウマトイド因子(RF)陽性型の多くは多関節型であり、成人の関節リウマチと類縁の疾患と考えられています。10歳以降の女児に多く、関節予後は必ずしも良好ではありません。また、抗核抗体(ANA)は陽性例に治療抵抗例が多い傾向があります。抗核抗体陽性型は少関節型が多く、慢性関節炎の他に眼に病変をきたす慢性ぶどう膜炎に注意が必要な病型です。関節予後は比較的良好といわれています。RF/ANA陰性型は多関節型から単・少関節型まで臨床的にはもっとも多様な型であり、対称性関節炎を呈さない例では診断に苦渋することも少なくありません。造影MRI（最近では、関節エコーが有用）により関節液貯留と滑膜増生が認められれば、本病型として診断します。

図1. JIA発症病型の割合



鑑別疾患として、感染性関節炎、他の膠原病に伴う関節炎、整形外科的疾患（とくに十字靭帯障害）、小児白血病が挙げられます。外来診療で多いのは「成長痛」で、夕方から夜にかけて膝や足関節の痛みを訴えるところが JIA との相違点です。関節型 JIA では関節炎が診察により明確に認められる対称性関節炎であり、関節症状は早朝から午前中に悪化します。

2) 全身型 JIA

全身型 JIA では、インターロイキン(IL)-6 と IL-6 受容体が病態形成の核となることが判明しており、高サイトカイン血症を呈する代表的疾患といわれています。症状としては、とくに弛張熱（1日の体温差が1℃以上の高熱のことです）は特徴的で、毎日あるいは2日毎に定まった時間帯に38～40度に及ぶ発熱が生じ、数時間すると発汗とともに解熱します。発熱時は体全体にリウマトイド疹という発疹が出現し、倦怠感が強く認められます。本病型は、敗血症、悪性腫瘍、特殊な感染症あるいは感染症に対するアレルギー性反応などを除外した上で診断されます。

全身型 JIA は経過中に約8%の例が突然死することが報告されてきましたが、これはマクロファージ活性化症候群(以下 MAS)への病態の転換によるものです。IL-6 の単独サイトカイン過剰状態である全身型の病態から、他の炎症性サイトカインのさらなる過剰状態が加わることにより MAS という新しい病態が形成され、全身細胞の細胞死の進行、血管内皮細胞の活性化と破綻に伴う凝固線溶系の破綻、多臓器不全への進展で予後不良となります。

<初期対応>

1) 関節型 JIA

a. 診断確定まで

臨床所見、関節所見、検査所見から診断が確定するまで1～2週間は要します。この間、非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)を用います。鎮痛効果は得られることが多く、一部の例では関節炎そのものも鎮静化しますが、鎮痛に成功しても炎症反応が持続していることが多く、2～3週間の内服経過で炎症血液マーカーが正常化しない場合は、次のステップに移ります。NSAIDsにより鎮痛および炎症反応の正常化がみられる例ではそのまま維持します。

b. 多剤併用療法の開始

RF陽性型、ANA陽性型およびRF/ANA陰性型のうち多関節型の症例は、できるだけ早くメトトレキサート(MTX)の週一回投与(「MTX少量パルス療法」と言います)に切り替えます。当初

図2. 関節型JIAとは

[定義]

- ◆ **少関節発症型**:発症6ヶ月以内に1～4カ所の関節に限局する関節炎。少関節発症型は、2つの型を区別する。
 - (a) **持続型**:全経過を通して4関節以下の関節炎。
 - (b) **進展型**:発症6ヶ月以降に5関節以上に関節炎。
- ◆ **多関節発症型(RF陰性)**:
発症6ヶ月内に5カ所以上に関節炎。RFが陰性。
- ◆ **多関節発症型(RF陽性)**:
発症6ヶ月内に5カ所以上に関節炎。RFが3ヶ月以上の間隔で測定して2回以上陽性を示す型。

Department of Pediatrics Yokohama City University School of Medicine

図3. 全身型JIAとは

[定義]

- ◆ **2週間以上続く弛張熱を伴い、次の項目の1つ以上の症候を伴う関節炎。**
 - 1) 典型的な紅斑
 - 2) 全身のリンパ節腫脹
 - 3) 肝腫大または脾腫大
 - 4) 漿膜炎
- ◆ 乾癬を認める例や乾癬の家族歴を認める例は除外。

Department of Pediatrics Yokohama City University School of Medicine

スタートした NSAIDs の効果が不十分であると判断された場合にも、MTX 少量パルス療法へ変更します。MTX の効果発現までには少なくとも8週間程度の期間が必要で、この期間を過ぎて効果が不十分と考えられた例では、嘔気や肝機能障害が許容範囲内であるならば、小児最大量(10mg/m²)まで増量を試みます。

また、即効性を期待して治療の初めから経口プレドニゾロン(PSL) 5~10 mg/日を加え、MTX 効果が認められる時期(4~8 週間)に漸減し少量維持あるいは中止します。

2) 全身型 JIA

・これまでの治療

全身型 JIA においても NSAIDs で対応が可能な例は確かに存在するが一部の症例に限られます。したがってステロイドが全身型 JIA 治療の中心ですが、これまでしばしば大量ステロイド薬が漫然と長期にわたり投薬されたり、種々の免疫抑制薬も併用され続けたが不応である患児、MAS へ病態移行した患児などを診療する機会も多く見受けられました。

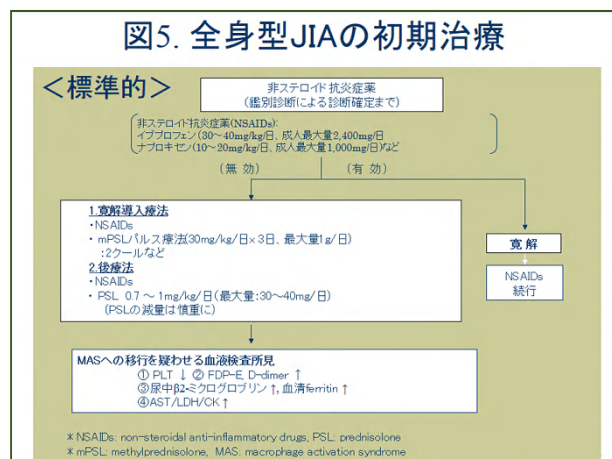
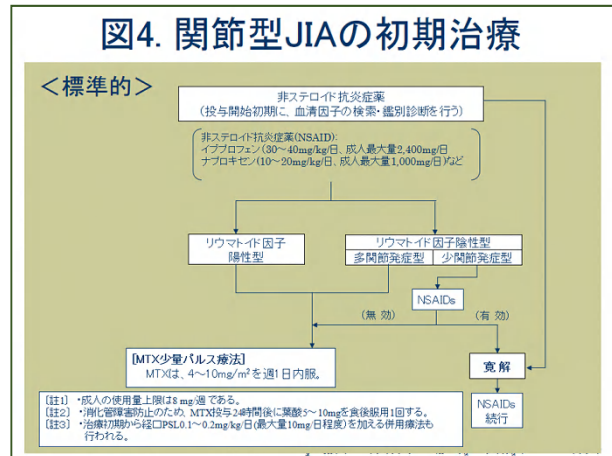
NSAIDs 不応例には PSL 1~2 mg/kg/日が適用されます。メチルプレドニゾロン・パルス療法を行い、後療法として PSL 0.5 ~0.7 mg/kg/日を用いると入院期間の著しい短縮に繋がる場合もあります。ステロイド薬の薬理作用はすでに身体に備わっている受容体、細胞内代謝機構などを介して発現するので、一定量投与の後に減量に入ると安定していたこれらの生体内機構の機能縮小が過剰に生じるため直ちに再燃が起こることがあります。したがってステロイド薬の減量のごく微量ずつ漸減するのが原則となります。免疫抑制薬としてシクロスポリン、MTX が加えられることもありますが、少なくとも単独で活動期にある全身型の炎症抑制はできず、また併用効果も疑問です。また関節炎に対し MTX の効果が期待されるが、一般に有効ではありません。このことは、関節型 JIA と全身型 JIA とでは関節炎発症の機序が異なることを示唆しています。

<生物学的製剤治療>

1) 関節型 JIA

前述の MTX を中核におく併用療法にても改善がみられない症例では、生物学的製剤の導入を図ります。生物学的製剤の導入の時期は、MTX 投与後 3~6 か月が適当で、以下の場合が該当します。

- ① 「初期診療の手引き」に沿って 3 か月間以上治療を行っても、関節炎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、



② MTX 少量パルス療法およびその併用療法によっても経口ステロイド薬の減量が困難またはステロイド依存状態にあると考えられる場合、

③ MTX 標準量にても忍容性不良（嘔気、肝機能障害など）である場合、等です。

本邦では 2008 年にヒト化抗 IL-6 レセプター抗体 トシリズマブ、2009 年には TNF 結合蛋白であるエタネルセプト、2011 年にはヒト化 TNF 抗体アダリムマブが、いずれも臨床試験の優れた安全性および有効性の結果をもって、関節型 JIA の症例に対して適応拡大を取得しました。

2) 全身型 JIA

難治性 JIA の場合、以下の条件を満たしたら、速やかに専門医に相談し、生物学的製剤の投与を検討すべきです。

① 治療経過でステロイド薬の減量が困難である場合、

② MAS への病態転換が考えられる場合、

③ 治療経過が思わしくなく、次の段階の治療を要すると判断された場合、等です。

トシリズマブによる治療は臨床治験を経て認可され、有効性が極めて高く、副作用は軽微であることが判明しており、本剤が患児に福音を与えることは疑う余地はありません。また、エタネルセプト等の抗 TNF 治療薬の散発的な報告では効果は 10～30%程度といわれ、IL-1 レセプターアンタゴニストは本症に有効であったとする症例報告がありますが本邦では未承認です。

<おわりに>

JIA では早期診断および早期治療が大切であり、一般小児診療に携わる医師が JIA 患児の治療を行う際には、是非「初期診療の手引き」を参考にして欲しいと考えています。また、従来の治療では無効であることが判明した場合には、小児リウマチ専門医との連携のもと、生物学的製剤による治療の導入を視野に入れて対応しています。適切な治療を行えば、学校生活、就職も十分可能ですから、治療および日常生活の過ごし方など医師と相談して協力して考えていきましょう。今後、関節炎の病態の解明がますます期待されています。

図6. 難治性JIAの治療

1. 関節型JIA

・治療反応例(73%):MAP療法

・難治例(27%):トシリズマブ,エタネルセプト
アダリズマブ

2. 全身型JIA

・治療反応例(50%):NSAIDS, ステロイド

・難治例 →トシリズマブ

図7. JIA における生物学的製剤治療

一般名		エタネルセプト		抗TNF製剤		抗IL-1製剤		抗IL-6製剤	
製品名		エンブレル		インフリキシマブ レミケード		アダリムマブ ヒュミラ		アナキンラ キネレット	
構造		IgG1:Fc + p75 レセプター		抗TNFヒト/マウス キメラ抗体		完全ヒト抗TNF 抗体		ヒトIL-1レセプター アンタゴニスト	
適 応	RA	米国	1998認可	1999認可	2002認可	2002認可	2002認可	2008認可	治療中
		日本	2005認可	2003認可	2008認可	2008認可	2008認可	2008認可	2008認可
	JIA	米国	1998認可	治療中	2008認可	-	-	-	-
		日本	2008認可 (多関節型)	-	2011認可 (多関節型)	-	-	2008認可 (全身型・多関節型)	-

Department of Pediatrics Yokohama City University School of Medicine

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>