小児膠原病の新しい治療戦略

横田 俊平

Jpn. J. Clin. Immun., 23 (6) : 523~526, 2000.

Treatment Strategy of Pediatric Rheumatic Diseases : Up-date

Shumpei Yokota

Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine

I. はじめに

小児期にみられる膠原病（最近は「リウマチ性疾患」とよぶ）には、成人と同様に全身性エリテマトーデス、特発性慢性関節炎、多発性筋炎・皮膚筋炎、混合性結合組織病、シェーグレン症候群、ベーチェット病、全身性皮膚硬化症、血管炎症候群など、すべての疾患が認められる。しかし、成人との相違も著しい。1) それぞれの病態の表現型は成人と大きく異なる、2) 経過が進行性で臓器障害が著しく重症である、3) 罹病期間が小児期に分だけ長い、4) 身体的および精神的な成長期にあたり、疾患が患児に及ぼす影響は甚大である、5) 薬剤の効果、副作用に小児に特有のものがある、6) 慢性炎症性疾患の扱いに小児科医が不慣れなため、内科医、皮膚科医、整形外科医に治療が委ねられる傾向にある、7) しかし他科医にはこれらの小児の特性が理解されていない、などが小児期の膠原病の特徴として挙げられる。

このような小児膠原病は、専門医が少なく実態はなかなか明らかにされなかったが、最近ようやく全国調査などが行われ、治療対応にも戦略面および戦術面で著しい進歩がある。例えば疾患の早期発見と早期の積極的な消炎療法が予後を改善させること、ほぼ一生の投薬が必要であると信じられていた全身性エリテマトーデスなどに一定年数の治療後に投薬中止可能例が出

始めていること、などが判明してきた。

膠原病の本態は慢性炎症性疾患である。炎症の活動期には炎症に伴う発熱、倦怠感、筋・関節などの疼痛を例外なく生じ、臓器組織では炎症性組織破壊が進行する。炎症沈静期においては瘢痕化に伴う関節拘縮、腎障害、筋力低下、外分泌腺不全（乾燥症状）など疾患の標的臓器に応じて種々の障害が生じる。さらに多少を問わず薬剤の副作用が加わる。小児期の膠原病は、小児の生活の質（QOL）を著しく制限する悪性疾患である。この講演ではこのような成長期の膠原病についての理解を深め、その特徴を基礎にした新しい治療戦略を探りたい。

II. 小児期の膠原病の特徴

1. 病理的特徴

全身の慢性炎症性疾患である膠原病は、自己免疫現象を基盤とした標的臓器組織への細胞浸潤と浮腫を長期にわたり繰り返す。その結果臓器組織は破壊され、破壊された部位は線維化、瘢痕化する。Klempererがかつて定義した膠原病は膠原組織のフィブリノイド変性を主体とした系統的疾患であるが、臨床的な時間軸に沿ってみると炎症と再燃を繰り返して徐々に蓄積する組織破壊および瘢痕化の三者が種々の程度に混在する病的組織となる。そして組織のフィブリノイド変性は疾患の寛解、増悪に伴って蓄積し、無治療あるいは不適切な治療が加えられた場合標的臓器機能の廃絶化をもたらす。

このような病理学的な特徴は小児期膠原病の治療戦略構築の上で重要な示唆を与えている。すなわち破壊され瘢痕化した臓器病変を回復させることは不可能であり、早期診断と早期の炎症徹底抑制が戦略の基本となる。

2. 臨床経過の特徴

これまで慢性炎症性疾患としての膠原病について述べてきたが、小児期膠原病の病態解析がすすみ、「慢性炎症」なるものがその言葉のイメージのような長期慢性疾患のみを扱うものではないことが明らかになってきた。すなわち「急性疾患としての膠原病」と「慢性疾患としての膠原病」との概念の分化が必要になってきた。

小児期の慢性関節炎疾患のひとつである弛張熱-関節炎症候群は、マクロファージ活性化症候群への移行に急性疾患としての対応が迫られ、川崎病や結節性多発動脈炎などの血管炎症候群、劇症型抗リン脂質抗体症候群などにおいても時々刻々の変化への対応が予後を決定するなど、慢性疾患への対応のみならず急性変化への対処を求められる。

III. 小児慢性関節炎の治療戦略

1. 特発性慢性関節炎

これまでわが国では米国の診断基準にしたがって「若年性慢性関節リウマチ」の診断名が用いられ、発症病型として全身型、多関節型、少関節型に分類してきた。しかしこの分類では実状に合わなくなり、また

予後を見据えた治療を選択するために分類を再検討する機運が世界的に高まっている。自験例を中心に私たちは新しい分類法を提案している (表 1)。

診断の基準は、16 歳未満の小児で、2 週間以上関節炎が持続するもので炎症関節数は問わない。なお関節炎とは、疼痛があり、関節包の腫脹を認め、疼痛による可動域制限を認めるものとする。病型はリウマトイド因子および抗核抗体の有無により分類する。

1) リウマトイド因子陽性型

関節炎の発症は急性で炎症関節数は多く、大関節に両側性に始まる頻度が高い。頸椎や頸椎関節もしばしば侵される。10 歳以降の女児に多く、早期から浸潤性滑膜炎が持続し不適切な治療では 2 年以内に関節破壊に至る。全身症状は少ない。早期診断のためには、大関節から小関節に至るまで個々の関節の診察を充分に行い、患児の訴えだけでなく客観的に炎症関節の把握が重要である。

早期診断にはリウマトイド因子高値、赤沈値の著しい亢進が重要で、抗核抗体もしばしば陽性である。関節炎が持続すると正球性低色素性貧血が進行し、赤沈値亢進、CRP 上昇をみる。また活動性が高いと γ -グロブリン分画、IgG 値が上昇するが、臨床的に炎症がおさまるといずれも正常域に復する。活動期には凝固線溶系は PT, APTT は正常であるが、フィブリン分解産物 (FDP-E, D-dimer) が高値になる。HLA-DR 4 陽性頻度が高い。早期には炎症関節に X 線学的異常は認めないが、手関節・手根骨に炎症は認めなくとも橈骨末端と中手骨末端との距離 (carpal length)

表 1 小児期慢性関節炎疾患

●小児の慢性関節炎の定義:

- 16 歳未満、疼痛・腫脹・熱感・可動域制限を伴う関節炎、
- 2 週間以上持続する関節炎、炎症関節数は問わない。

I. 一次性慢性関節炎

— 小児特発性慢性関節炎 (Idiopathic Chronic Arthritides of Childhood)

- (1) リウマトイド因子陽性型
- (2) 抗核抗体陽性型
- (3) リウマトイド因子陰性/抗核抗体陰性型

— 弛張熱-関節炎症候群 (spiking fever-arthritis syndrome)

II. 二次性慢性関節炎

- 炎症性腸疾患関連関節炎
- 乾癬関連関節炎
- 強直性関節炎・付着部炎関連関節炎
- 反応性関節炎 (腸管感染症に続発する関節炎)
- その他

表 2 マクロファージ活性化症候群の進行性病態の把握のための検査項目

1. 末梢血検査：白血球数・血小板数→多種サイトカインによる骨髄抑制
2. 生化学検査：AST/LDH/CK → $\text{TNF}\alpha$ による細胞障害
3. 凝固線溶系：FDP-E/D dimer → サイトカインによる内皮細胞活性化・障害
4. サイトカイン誘導蛋白：フェリチン/sIL-2 R/2', 5'-AS/neopterin/ β 2-MG
→それぞれのサイトカイン増多による上昇

の短縮が認められる。

関節炎の薬物療法には非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs), 免疫調節剤 (DMARDs), 免疫抑制剤, ステロイド剤などが用いられる。これまではその使用方法として「ピラミッド法」が行われていたが, 近年関節炎を滑膜炎の初期段階で終息させ, 炎症の二次的変化である線維化, 軟骨・骨破壊, 関節拘縮を防止することが薬物治療の目標とされ, この目的に合致した MTX 少量パルス療法が導入され, 治療概念が大きく変化した。現在小児領域では速効性薬剤を加えた多剤少量併用療法「MAP 療法」が広範に使用されている。炎症過程の多数箇所を阻害することにより治療効果を上げ, かつそれぞれの薬剤を少量とし副作用を避けようとする方法である。

2) 抗核抗体陽性型

全身症状は少なく, 炎症関節数も RF 陽性型に比較して少ない。一見, 成長痛や外傷性関節痛と間違われるが, 関節診察を充分に行い, 関節の熱感, 腫脹, 可動性, 運動痛の把握につとめ, 他覚的に関節炎を同定する。他の病型に比較し慢性ぶどう膜炎 (虹彩毛様体炎) を併発する率が著しく高い。

治療は関節炎に対しては MAP 療法を応用する。ブドウ膜炎に対しては, 局所の標的療法が可能で, リポ化ステロイド薬を病状に合わせて使用する。

3) リウマトイド因子陰性・抗核抗体陰性型

血清因子が陰性の慢性関節炎で, 二次性慢性関節炎の鑑別を要する。炎症関節数, 関節炎の程度はさまざまであるが, 関節の予後はリウマトイド因子陽性型に比較し, 良好である。

2. 弛張熱-関節炎症候群

発症時には全身症状が主となり, 弛張熱, 皮疹 (リウマトイド疹), 肝脾腫, リンパ節腫脹, 漿膜炎などとともに関節炎を呈する。関節炎の存在は必須である。早期診断には熱型が重要で, 弛張熱は一峰性, 二峰性を呈し解熱時には全身状態も改善する。敗血症, 悪性腫瘍の鑑別が必要である。皮疹の色はサーモンピ

ンクと表現され形態は様々である。関節炎は発症より数週間から数カ月遅れることがある。しばしばマクロファージ活性化症候群へ移行し, 予後不良となる。

検査所見では, 白血球 (好中球), 血小板が増多し, 赤沈値亢進, CRP 高値で, 原則として抗核抗体, リウマトイド因子は陰性。凝固線溶系検査で PT, APTT は正常域にあるが, フィブリン分解産物 (FDP-E, D-dimer) は高値, von Willebrand 因子とトロンボモジュリンも高値となる。

マクロファージ活性化症候群へ移行すると, 血清フェリチン高値となり, 次第に LDH/AST の上昇, トリグリセリドの上昇/総コレステロールの低下, 尿中 β 2-MG 高値/NAG 正常などの所見を呈する。骨髄穿刺で血球貪食像を得るが, 血球貪食像の検出には適切な病態の時期があり, 診断に必須の項目ではない。病態の進行の把握には, 1) 末梢血検査：白血球数の減少/血小板数減少, 2) 生化学検査：AST/LDH/CK 上昇, 総コレステロール減少/トリグリセリド上昇, 3) 凝固線溶系検査：PT 正常/aPTT 正常, FDP-E/D-dimer 著増, 4) サイトカイン誘導蛋白：sIL-2 R/尿中 β 2-MG/フェリチン/2', 5'-AS/neopterin などの著増, が重要である (表 2)。1) では血小板数の急速な減少が予後を規定し, ヘモグロビンの減少は一般に遅れる。病因として DIC の進行, 多種, 多量のサイトカインによる骨髄抑制などが考えられる。2) はおもに apoptosis 誘導因子である $\text{TNF}\alpha$ 著増による組織障害の進行を表しており, 通常 AST は ALT の 2 倍以上の値になる。また $\text{TNF}\alpha$ はさらに adipocyte の lipoprotein lipase 活性を抑制し高トリグリセリド血症を生じる。3) は, IL-1 β , $\text{TNF}\alpha$, IFN γ などにより血管内皮細胞は活性化し内皮障害により凝固系が活性化してフィブリン形成に傾く。同時にプラスミン活性が上昇し, その結果フィブリン分解産物である FDP-E/D dimer 値は上昇する。4) は, T 細胞の異常活性化により IL-2/sIL-2 R/IFN γ /M-CSF などが過剰産生され, またマクロファージの異常活性化により IL-1 β /IL-6/ $\text{TNF}\alpha$ などが過剰産生

表 3 サイトカイン誘導蛋白

検査所見	検査値の意義	誘導に拘わるサイトカイン
CRP ↑	急性相反応蛋白	IL-1/IL-6/TNF α
AST/LDH/CK ↑	組織破壊・apoptosis	TNF α
FDP-E/D dimer ↑	フィブリン形成亢進・プラスミン活性化	IL-1/IFN γ /TNF α
vWf/TM ↑	内皮細胞活性化・障害	IL-1/IFN γ /TNF α
尿 β 2-MG ↑	HLA class I 分子の過剰発現	IFN γ
フェリチン ↑	網内系活性化	TNF α
2', 5'-AS ↑	細胞内 RNase L 活性化	IFN $\alpha/\beta/\gamma$
neopterin ↑	GTP 代謝産物	IFN γ
sIL 2-R ↑	T 細胞表面の増殖因子受容体	IL-2

され、それぞれのサイトカインにより誘導される蛋白、酵素が著増する結果、検査値として病態把握に重要な情報を提供することになる (表 3)。

本症は症例により経過・予後が著しく異なる。単周期例は治療に反応し再燃なく軽快するが、多周期例は全身症状に加えて関節症状を伴うエピソードを繰り返し、とくに多関節炎例は関節破壊が進行性で関節拘縮、生活障害が著しく発症とともに身長伸びが抑制される。

IV. おわりに

小児期の膠原病は慢性炎症性疾患であるとの認識がもう一度必要である。炎症、組織破壊、瘢痕化という変化は臨床的時間軸でみると、発熱や関節炎が次第に関節拘縮や腎機能の廃絶化へと至る経過でもある。早期診断と早期の徹底した抗炎症療法が予後を改善する唯一の方法である。患児の QOL 向上を目指したいものである。

文 献

- 1) 横田俊平：小児慢性関節炎の最近の治療法の進歩。リウマチ, 2000; 39: 860~866.
- 2) Stephan, J.L., Zeller, J., Hubert, P.H., et al.: Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. Clin. Exp. Rheumatol., 11: 451~456, 1993.
- 3) 今川智之・横田俊平：マクロファージ活性化症候群：高サイトカイン血症とその病態。Mol. Med., 33: 1052~1060, 1996.
- 4) 横田俊平・森 雅亮：若年性関節リウマチに対する DMARDs 治療法の新展開～メトトレキサートを中心とする MAP 療法の試み～。小児科, 36: 271~281, 1995.
- 5) 横田俊平：若年性関節リウマチとぶどう膜炎。リウマチ, 34: 790~794, 1994.