

## 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き（2007年）

- \* 日本リウマチ学会小児リウマチ委員会は、日本小児リウマチ学会と協同して、若年性特発性関節炎の適切な診断と標準的な治療について、わが国の一般小児診療に携わる医師のために、「初期診療の手引き」を作成した。
- \* この「初期診療の手引き」は、成人の関節リウマチの類縁疾患と考えられる若年性特発性関節炎に罹患した患児の診断・治療に、最近のリウマチ学の進歩に鑑みて、早期診断法および早期治療法を一般に供することにより関節炎の早期消褪を目指し、もって炎症関節の予後の改善を図ろうとするものである。
- \* 同時にこの「初期診療の手引き」は、ここに盛られた治療法によっても関節炎症の抑制に至らない病児を、次の段階の治療法へとトリアージする役割ももつ。
- \* 最近開発されたさまざまな生物学的製剤は、その使用に関して詳細な知識を要すること、使用に当たっては研修が必要な薬剤であることが明らかになっており、成人の関節リウマチにおいてはリウマチ専門施設・専門医に限定した使用が要請され、全数調査が義務付けられていた。小児についてもこれらの生物学的製剤は、近々に使用が認可されることになるが、成人と同様の扱いになる可能性が高い。したがって、一般小児診療に携わる医師が若年性特発性関節炎の患児の治療を行う際には、リウマチ専門医とくに小児リウマチ専門医との連携を密に行い、「初期診療の手引き」に盛られた治療では無効であることが判明した場合には時期を遅えずに生物学的製剤による治療へ移行することにより、病児の関節破壊・関節障害を最小限に止めるよう努める必要がある。この「初期診療の手引き」は、そのために役立てて戴きたい。
- \* 若年性特発性関節炎は発症頻度が限られており、一般小児診療に関わる医師が本症に遭遇する機会は少ないと考えられる。そこで、この「初期診療の手引き」は、早期診断・早期治療を目的として、本症の病児にしばしば認められるさまざまな臨床徴候、検査所見などについても記載している。この「初期診療の手引き」が、巻末に示すような教科書や文献などを参考にしてさらに詳細な情報を集める契機となり、確実な診断を行うことができれば幸いである。
- \* なお、若年性特発性関節炎はその分類表に示されている以上に多様性に富む複雑な疾患であり、症例ごとに対応が異なると言っても過言ではない。したがって、「初期診療の手引き」に記載された診断法、治療法は絶対的なものではなく、患児ごとに最適の方法を講じる必要がある。

## 【小児慢性関節炎の概念と分類】

小児期の慢性関節炎の分類には、1993年に設置された国際リウマチ学会(International League against Rheumatism: ILAR)および世界保健機構(World Health Organization: WHO)の小児リウマチ専門委員会の分類案が用いられている<sup>1)</sup>。このILAR/WHO分類(案)では、小児期の慢性関節炎を「若年性特発性関節炎(Juvenile Idiopathic Arthritis: JIA)」<sup>2)3)</sup>と呼び、慢性に経過するすべての関節炎疾患を以下の7カテゴリーに分類する(表1)。すなわち1)全身型関節炎、2)少関節発症型関節炎(a.持続型、b.進展型)、3)リウマトイド因子陰性多関節発症型関節炎、4)リウマトイド因子陽性多関節発症型関節炎、5)乾癬関節炎、6)付着部炎関連関節炎、7)その他、である。

わが国の小児リウマチ診療の実情に合わせ、この分類(案)を解説する。表1に示したもののうち1)は発熱などの全身性症候を伴い、症候のひとつとして慢性関節炎を生じる疾患である。2)~4)は主として関節炎が病態の中心となるという意味で、まとめて「関節型」と呼ぶ。また5)と6)は背景となる疾患が存在し(すなわち乾癬、付着部炎)、「症候性関節炎」である。なお、HLA B27関連の中心性関節炎を呈する若年性強直性関節炎とクローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患関連関節炎は本分類(案)には含まれておらず、この解説においても別疾患として扱うこととする。

## 【若年性特発性関節炎】

若年性特発性関節炎の頻度は、わが国では小児人口 10 万人対 10～15 人であり、欧米の頻度と変わりはない。しかし病型ごとの頻度は、わが国と欧米とでは異なる。すなわち、全身型関節炎は、わが国では約 20%、欧米では約 10%、関節型関節炎はわが国では多関節型が多く、欧米では少関節型が多い<sup>45)</sup>。

全身型関節炎と関節型関節炎とは、臨床経過も治療法も異なる<sup>6)</sup>ので、以下分別して記載する。

### I. 全身型関節炎(systemic juvenile idiopathic arthritis: s-JIA)

#### [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  
なお、乾癬を認める例や乾癬の家族歴を認める例は除外する。

#### [診断]

##### I. 症候と検査所見

- ・ 弛張熱、リウマトイド疹、関節炎を主徴とする全身型若年性特発性関節炎は、しばしば胸膜炎、心膜炎、肝脾腫を伴う。
- ・ 末梢血液検査の変化として白血球数の著増を認めるが、好中球が全分画の 80～90%以上を占め左方移動は認めず、血小板増多、貧血の進行などが特徴である。
- ・ 赤沈値も CRP も高値である。血清アミロイド A も高値となる。また炎症が数ヶ月以上にわたり慢性化すると、血清 IgG も増加する。
- ・ フェリチン値が増加する例も多い<sup>7)</sup>。(著増例では、マクロファージ活性化症候群への移行に注意)
- ・ IL-6/IL6R が病態形成に重要であることが判明している<sup>8)9)</sup>。

##### II. 診断

1. 本病型は、発病初期には診断に難渋する。とくに関節炎や典型的皮疹を欠く例では、さまざまな鑑別診断が行われる必要がある。血液検査でも特異的な検査項目はない。家族歴、現病歴の聴取を詳しく行う必要がある。
2. 弛張熱、発熱とともに生じるリウマトイド疹、関節炎の存在を明らかにすることが前提条件である。また関節炎症の詳細な臨床的把握(四肢・顎関節計 70 関節+頸椎関節の診察)が不可欠である。ついで鑑別診断を行う。
3. 血液検査による炎症所見の評価(赤沈値、CRP)を行う。またマクロファージ活性化症候群への移行に、注意深い観察と検査値の変化への対応が重要になる。

##### III. 鑑別診断(表 2)

- ・ 感染症：急性感染症、菌血症・敗血症、伝染性単核球症、伝染性紅斑
- ・ 感染症に対するアレルギー性反応：ウイルス性血球貪食症候群
- ・ 炎症性腸疾患：クローン病、潰瘍性大腸炎
- ・ 他のリウマチ性疾患：血管炎症候群（とくに大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎）、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎
- ・ 腫瘍性病変・悪性腫瘍：白血病、筋線維芽腫症
- ・ 自己炎症性症候群：新生児発症多臓器炎症性疾患(NOMID 症候群)または慢性炎症性神経皮膚関節症候群(CINCA 症候群)、高 IgD 症候群、家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性発熱症候群(TRAPS)、キャッスルマン病

## 【治療】（図 1）

- ・ 非ステロイド抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAID)<sup>3)10)</sup>
    - イブプロフェン：30～40 mg/kg/日（成人最大量：2,400 mg/日）
    - ナプロキセン：10～20 mg/kg/日（成人最大量：1,000 mg/日）
  - ・ ステロイド薬
    - 1) 経口プレドニゾロン：1 mg/kg/日
 

経口プレドニゾロンをさらに大量に使用しようとする際には、次のメチルプレドニゾロン・パルス療法を考慮する。
    - 2) メチルプレドニゾロン・パルス療法、後療法として経口プレドニゾロン（図 1）<sup>11)</sup>。  
メチルプレドニゾロン・パルス療法：30 mg/kg、3 日間を 2 クール実施  
後療法は、経口プレドニゾロン 0.7～1 mg/kg/日（最大量 30～40mg/日）  
但し、メチルプレドニゾロン・パルス療法を実施する際には、必ず抗凝固療法（ヘパリン）を併用する。
    - 3) 経口ステロイド薬は漸減するが、減量する量への配慮が重要である。減量する場合には、ごく微量ずつ行う。また隔日投薬は行わない。
  - ・ 免疫抑制薬としてシクロスポリン、メトトレキサートが加えられることもある。
- 追記 1：シクロスポリンには多剤耐性遺伝子産物 (P-glycoprotein) を抑制することにより、ステロイド効果を補完する役割が考えられている<sup>12)</sup>。
- 追記 2：本病型に対しメトトレキサートの効果が期待されるが、一般に有効ではない<sup>13)</sup>。ただし、本病型においても関節炎症状が主病態と考えられる場合は投与を行うこともある。

## 【治療の進歩—専門医による生物学的製剤の治療】

- ・ 抗リウマチ薬としての生物学的製剤には、TNF $\alpha$  遮断薬(infliximab:抗 TNF $\alpha$ モノクローナル抗体、etanercept：合成 TNF $\alpha$  レセプター)、IL-1 レセプターアンタゴニスト(anakinra)、抗 IL-6 レセプターモノクローナル抗体 (tocilizumab) がある<sup>14)</sup>。

- いずれも炎症を阻害する薬剤のため、感染症による炎症も抑制することから、感染症にかかわる有害事象の報告が多い。また生体の免疫系以外の臓器機能に対する影響、発癌性、自己免疫疾患の誘導などについて現時点ではまったく不明である。
- 全身型若年性特発性関節炎に対して TNF $\alpha$  遮断薬の効果は限定的である。IL-1 レセプターアンタゴニストは有効であったとする症例報告がある<sup>15)</sup>。抗 IL-6 レセプターモノクローナル抗体はわが国で治験が進められ、二重盲検法により効果が確かめられた<sup>16)</sup>。

### [マクロファージ活性化症候群]

- 全身型若年性特発性関節炎は経過中に約 11%の例が突然死することが報告されてきた。これはマクロファージ活性化症候群への病態転換、もしくは長期的観察例にしばしばみられるアミロイドーシスによる心不全・肝不全が原因である。
- マクロファージ活性化症候群は、原因は不明であるが、ウイルス感染やある種の薬剤の使用が引き金になって発症すると考えられている。全身の臓器・細胞の apoptosis と necrosis 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活性化・破綻、播種性血管内凝固症候群の進行、多臓器不全への進展などが相まって急速に予後不良となる。
- マクロファージ活性化症候群では、IL-6/IL-6R、IFN $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 、IL-8 などの炎症性サイトカインの過剰状態が観察される<sup>17)</sup>。
- 臨床症状、血清・尿・骨髄所見などから本病態への移行が考えられる場合には、ただちにリウマチ専門医へ相談、紹介する。

### [小児リウマチ専門医へのトリアージ]

- 全身型若年性特発性関節炎は確定診断が困難なこと、初期治療が重要でマクロファージ活性化症候群への移行がしばしば認められることから、基本的には専門医と連携を組んで治療を進めることが求められる。炎症が安定するまで専門医の関わる管理の下におく。
- 治療経過で、ステロイド薬の減量が困難である場合。
- マクロファージ活性化症候群への病態転換が考えられる場合。
- 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。

## II. 関節型若年性特発性関節炎（表 1）

ILAR/WHO 分類(案)の 2)～4)に相当する関節炎である。関節炎が主たる病態であり、炎症関節が発症後 1～2 年経過するうちに骨・軟骨の破壊が進行する。したがって、早期診断・早期治療が必須である。

### [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 関節以上に関節炎がみられる。
- ・ 多関節発症型（リウマトイド因子陰性）：発症 6 ヶ月内に 5 カ所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が陰性。
- ・ 多関節発症型（リウマトイド因子陽性）：発症 6 ヶ月内に 5 カ所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が 3 ヶ月以上の間隔で測定して 2 回以上陽性を示す型。

### [臨床所見]

関節型若年性特発性関節炎では、関節炎は理学的診察により明確に認められる対称性関節炎であり、関節痛、腫脹、熱感、可動域制限などの関節症状は早朝から午前中に悪化する。また発病初期には X 線上異常所見は認められない。造影 MRI により関節滑膜の増生を認める。

#### ・ 少関節発症型

少関節発症型の症例では、関節外症状を認めることは少なく、関節予後は比較的良好である。しかし抗核抗体陽性例では慢性関節炎の他に慢性ぶどう膜炎に注意を要する<sup>18)</sup>。関節炎は下肢、とくに膝関節、足関節に始まることが多く、股関節に表れることはほとんどない。関節炎を対称性に認めない例（とくに単関節型：膝関節が多い）では、疾患の鑑別を充分に行う必要があるが、診断に難渋する。

(a) 持続型：全経過を通して 4 関節以下の関節炎を持続する病型で、本来の少関節発症型である。

(b) 進展型：発症 6 ヶ月以降に 5 関節以上に関節炎が進展する型で、リウマトイド因子陽性例が含まれる。

#### < 鑑別診断 >

感染性関節炎、外傷（関節内血腫）、若年性強直性脊椎炎、若年性乾癬関連関節炎、若年性サルコイドーシス、アレルギー性紫斑病、血液疾患（血友病、白血病、悪性腫瘍）、構造的異常（discoid meniscus、osteochondritis dissecans など）

#### ・ 多関節発症型

発症6ヶ月内に5カ所以上の関節炎を認めるものを多関節発症型と呼ぶ。リウマトイド因子陽性型と陰性型とに分けられる。発病初期には数関節の関節炎であったものが、経過を追い多関節炎となる例が多く、関節炎は対称性に表れる傾向がある。多くの場合、四肢の大関節（膝関節、足関節、肘関節、手関節など）が罹患する。他に、多関節炎を呈する例では頸椎関節炎、顎関節炎を伴うことが特徴的である。手足の小関節に炎症を呈する例もある。病型は、臨床的にはもっとも多様な型であり、鑑別診断が重要になる。

リウマトイド因子陽性例は10歳以降～思春期の女兒に多く、成人の関節リウマチが小児期に発症したものである。リウマチ結節を伴い、HLA-DR4陽性例がほとんどで、浸潤性の骨破壊へ進展していく。リウマトイド因子陰性例は、比較的炎症関節数は少なく、手足の小関節の炎症は少なく、リウマチ結節の形成も頻度は低い。

多関節発症型では、少関節発症型に比べ全身症状を伴うことが多く、持続する発熱（多くは微熱）、肝脾腫、リンパ節腫大、食指不振・体重減少などを認める。

<鑑別疾患>（表3）

- ・ 鑑別疾患として、細菌感染性関節炎（単関節例がほとんどである）、ウイルス性関節炎、ライム病、他のリウマチ性疾患に伴う関節痛・関節炎（全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、シェーグレン症候群、炎症性腸疾患、若年性強直性脊椎炎、若年性乾癬関連関節炎、ベーチェット病、アレルギー性紫斑病など）、整形外科的疾患（とくに十字靭帯障害）、小児白血病などが挙げられる。
- ・ 外来診療で多い小児の関節痛は「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。この場合には、関節の診察で炎症所見を認めることはない。

## [診断]

### I. 症候と検査所見

- ・ 医療面からは、持続する関節痛・関節腫脹が主訴であることが多い。関節痛は、時間的に早朝から午前中に強く、朝のこわばり感、持続する微熱と食指不振・体重減少などを訴える例も多い。ときに高熱を発することがあり、全身型若年性特発性関節炎との鑑別が必要な場合がある。
- ・ 理学的診察により、関節炎の存在を明らかにし、関節炎症の臨床的把握（四肢・顎関節計70関節＋頸椎関節の診察）を行うことが重要である。
- ・ 血液検査により、以下の点を明らかにする。
  - 1)炎症所見の評価（赤沈値、CRP、血清アミロイドAなど）、
  - 2)血清反応による関節炎の評価（MMP-3、FDP-E分画など）、
  - 3)病型の判断（リウマトイド因子、抗核抗体）

追記：新しい標識マーカーとして抗CCP抗体の検出が推奨されており、この抗体の診断的意義と予後推定が可能であるとする報告が多い。

- ・ 関節部位の単純 X 線検査では、発症後数ヶ月の間は一般的には所見は得られない。単純 X 線で所見がないからと言って、本症を否定できない。関節炎が長期間持続した例では、X 線検査で関節裂隙の狭小化や骨の辺縁不整などを認める。
- ・ 罹患関節の造影 MRI により、関節滑液の貯留と増殖性滑膜炎の存在を明らかにする。
- ・ 臨床所見、血液検査所見、鑑別診断、造影 MRI などを総合的に検討し、診断を行う。

## [治療] (図 3)

### a. 診断確定まで

- ・ 非ステロイド抗炎症薬(イブプロフェン (ブルフェン®) 30~40mg/kg/日・成人最大量 2,400mg/日、ナプロキセン (ナイキサン®) 10~20mg/kg/日・成人最大量 1,000mg/日)を用いる。
- ・ 非ステロイド抗炎症薬により鎮痛効果は得られ、一部の例では関節炎そのものも鎮静化する。しかし多くの例では CRP や赤沈値など炎症マーカーの鎮静化には至らない。炎症マーカーが陽性である例は、鎮痛に成功しても炎症が持続していると考えべきであり、次の段階の治療に移る。なお非ステロイド抗炎症薬で治療効果を認める例ではそのまま維持する。
- ・ 非ステロイド抗炎症薬不応例とは、2~3 週間の内服経過で 1)関節痛、関節腫脹などの炎症所見の鎮静化が得られないもの、2)赤沈値、CRP など炎症マーカーの正常化が得られないもの、とする。

### b. メトトレキサート少量パルス療法<sup>19)20)</sup>

- ・ 非ステロイド抗炎症薬不応例では、できるだけ早くメトトレキサート少量パルス療法へ移行する。

#### \* メトトレキサートの使用方法

##### <概説>

- ・ メトトレキサートは、著しい効果と、その効果に対しわずかな副作用しか認めないことから、非ステロイド抗炎症薬で炎症を抑制できない例に対し選択される薬剤である。わが国だけでなく、国際的に標準的な治療薬として使用されている<sup>19) 21)</sup>。
- ・ メトトレキサートは葉酸拮抗薬であるが、慢性関節炎における抗炎症効果の機序はいまだ不明である。
- ・ 主たる毒性は、骨髄抑制、肝線維症、肺線維症が挙げられる。しかし肝線維症は週ごとの投与方法では認めることはない。背景に栄養障害、ウイルス性肝炎、糖尿病、肥満などがあると、肝線維症併発の危険因子となる。またメトトレキサートによる肺臓炎は、小児ではきわめてまれであることが、長期の多数例の検討から明らかにされている。
- ・ 成人に比べ小児では腎からの排泄が早いなど特有の薬物動態をとることから、欧米では本症の治療として小児例において 10~15mg/m<sup>2</sup>/週を週 1 回・皮下注または内服する方法が採用されている<sup>22)</sup>。



- わが国では、成人の使用量の上限が 8 mg/週であり<sup>23)</sup>、小児では 10 mg/m<sup>2</sup>/週(約 0.3mg/kg)<sup>3)</sup>の内服が最適と考えられる。
- 通常、1週間単位の投与量を、原則 3 分割した量を初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で 3 回経口投与し、残りの 5 日間は休薬する。これを 1 週間ごとに繰り返す。
- なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。但し、増量する場合はメトトレキサートとして 1 週間単位で成人用量を越えないものとする。
- 製剤としてリウマトレックス®(1 カプセル 2 mg)、メトレート錠®(1 錠 2 mg)、メソトレキセート錠®(1 錠 2.5 mg)がある。
- またメトトレキサート投与 24 時間後に、葉酸 5~10mg 食後 1 回内服することもある。
- 内服して 6~12 時間後に嘔気を訴える例があるが、鎮吐薬 (例：ドンペリドン (ナウゼリン®)) の併用で嘔気を抑制できる場合がある。

追記：メトトレキサート少量パルス療法は、若年性特発性関節炎に対する世界標準の治療法である。しかしメトトレキサートは遅効性薬剤であり、各国で早期消炎に配慮した抗炎症薬の追加が行われている。米国ではヒドロキシクロロキン (わが国では認可されていない) を、英国ではスルファサラジンを併用し、メトトレキサートの作用を補完している<sup>24)</sup>。わが国でも経口プレドニゾン 0.1~0.2mg/kg/日 (初期最大量 15 mg/日程度 (年齢、症状により量を調節する)) を加える方法が行われている(MAP 療法)。この方法では、メトトレキサート少量パルス療法の効果が認められる時期 (開始後早くても約 4 週間) になれば、経口プレドニゾンは漸減し維持量(0.1 mg/kg/日、学童以降の年齢で 3~5 mg/日程度)とする。この維持量であれば、成長障害や骨粗鬆症などプレドニゾンの副作用の心配は少ない。関節炎の寛解状態を維持できれば、経口プレドニゾンの漸減・中止を図る。

#### d. その他の疾患修飾抗リウマチ薬

注射用金剤(シオゾール®)は一般的な治療に抵抗する年長児に用いられることがあるが、間質性腎炎、無顆粒球症などの報告がある。経口金剤(オーラノフィン®)は小児では消化器症状が著しく継続使用が困難であり、有効性も乏しい。成人の関節リウマチではブシラミン (リマチル®) が用いられることが多いが、小児では腎障害の頻度が高く使用は控えるべきである。

#### [治療の進歩—専門医による生物学的製剤による治療]

- この「初期診療の手引き (2007 年案)」は、一般小児診療医が若年性特発性関節炎の小児を診療することを想定して策定された。小児期のこのような慢性関節炎は、第一段階で非ステロイド抗炎症薬を、第二段階でメトトレキサート少量パルス療法を中核とする併用療法により、70~75%の患児に炎症抑制を導入できる<sup>25)</sup>。

- ・ しかし依然として 25～30%の患児は第三段階の治療を必要としており、これらの治療不応例は専門医との密接な連携により生物学的製剤の適応か否かの判断を行うことになる。治療に対する反応性の判断は、3～6ヶ月が適当であると考えられる<sup>3)</sup>。
- ・ 生物学的製剤として用いられる薬剤は、成人関節リウマチを対象に市販された infliximab(抗 TNF $\alpha$ モノクローナル抗体、レミケード<sup>®</sup>)<sup>26)</sup>、小児の治験が完了した etanercept(TNF $\alpha$ レセプター、エンブレル<sup>®</sup>)<sup>27)</sup>と tocilizumab(ヒト化抗 IL-6レセプター・モノクローナル抗体、アクテムラ<sup>®</sup>)<sup>28)</sup>などになる予定である。
- ・ これらの生物学的製剤は、いずれも炎症性サイトカインに対するモノクローナル抗体や特異レセプターであり、これまでの薬剤とはまったく異なり、生体の生理学的な反応までも抑制してしまうことから、その使用にあたって十分な専門的知識と経験が必要である。したがって慢性関節炎の治療にあたる小児科一般医は、生物学的製剤の使用にあたってはリウマチ専門医に依頼し、あるいは専門医との密接な連携が必須となる。
- ・ リウマチ専門医におけるこれらの生物学的製剤の適応、使用方法については、欧米で公表されている「小児のためのガイドライン」や、成人の「使用ガイドライン」を参考に、わが国の小児例のためのガイドラインを厚生労働省の指導の下に現在策定中である。

### 【小児リウマチ専門医へのトリアージ】

- ・ 上記「初期診療の手引き」に沿って3ヶ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。
- ・ メトトレキサート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である場合、またステロイド依存状態にあると考えられる場合。
- ・ メトトレキサート基準量にても忍容性不良（嘔気、肝機能障害など）である場合。

### 【治療薬の副作用】

1. 非ステロイド抗炎症薬
  - ・ 無菌性髄膜炎:服薬後、数時間で激しい頭痛が出現した場合に疑う。
  - ・ 消化管潰瘍:老人の関節リウマチ患者の約15%に胃潰瘍が認められ、多くの場合は痛みを訴えないため、胃穿孔を起こす可能性が高い。発生部位は胃前庭部小弯側に多いのが特徴。小児での発生頻度は不明である。
  - ・ 動物種特有の COX-2 選択性薬剤を使用することにより副作用を最小限に止め、長期にわたる継続投与も可能となった。
2. メトトレキサート
  - ・ 一般的には、嘔気、皮膚掻痒感、発疹、肝・腎臓機能の検査値異常。
  - ・ 重篤な副作用として、ショック、骨髄抑制、重篤な肝・腎臓機能障害、肺臓炎、皮膚障害、膵炎、骨粗鬆症、感染症などが起こることがある。
3. ステロイド薬

- ・ 大量投与で出現する副作用：易感染性、糖尿病、胃潰瘍、精神症状、満月様顔貌・中心性肥満
- ・ 長期投与で出現する副作用：副腎機能低下、骨粗鬆症、高脂血症・高血圧、筋力低下・筋肉痛、白内障・緑内障、耐糖能異常

### [リハビリテーション]

関節型でも全身型でも、関節炎が活動期にあるときには炎症に関わらない部位の関節・筋の可動域を確保するリハビリテーションを、関節炎の鎮静が図れたならば、可能な限り動かさなかった関節のリハビリテーションを開始して関節の拘縮を防止する。

#### <参考文献>

- 1) Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for the idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 22:1566-1569,1995.
- 2) Harrington J, et al. Developmental issues in adolescence and the impact of rheumatic disease. In 'Adolescent Rheumatology, eds. Isenberg DA and Miller JJ. Martin Dunitz, London, pp21-34. 2000.
- 3) Cassidy JT, et al. Chronic arthritis, Poly arthritis, Oligoarthritis, Systemic arthritis. In "Textbook of Pediatric Rheumatology 5<sup>th</sup>, eds. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM and Linsley CB, Elsevier Saunders, Philadelphia, pp206-303,2005.
- 4) Moe N, et al. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 16:99-101,1998.
- 5) Fujikawa S, et al. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among children. *Acta Paediatr Jpn* 39:242-244,1997.
- 6) 横田俊平. 小児特発性関節炎の分類と治療戦略. *治療* 81:766-772,1999.
- 7) Pelkonen P, et al.:Ferritinemia as an indicator of systemic disease activity in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Paediatr Scand* 75:64-68, 1986.
- 8) De Benedetti F, et al. Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 93:2114-2119,1994.
- 9) Rooney M, et al. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 34:454-460,1995.
- 10) Hollingworth P. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 32:73-77,1993.
- 11) Adebajo AO, et al. The use of intravenous pulsed methylprednisolone in the treatment of systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 37:1240-1242,1998.

- 12) Aouali N, et al. Immunosuppressors and reversion of multidrug-resistance. *Crit Rev Oncol Hematol* 56:61-70,2005.
- 13) Gottlieb BS, et al. Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 100:994-997,1997.
- 14) Wilkinson N, et al. Biologic therapies for juvenile arthritis. *Arch Dis Child.* 88:186-91,2003.
- 15) Wallace CA, et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 31:2290-2294,2004.
- 16) Yokota S. IL-6 as a therapeutic target in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 15:581-586,2003
- 17) Stephan JL, et al. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 11:451-456,1993.
- 18) Malagon C, et al. The iridocyclitis of early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis: outcome in immunogenetically characterized patients. *J Rheumatol* 19:160-163,1992.
- 19) Giannini EH, et al. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis: do the benefits outweigh the risk? *Drug Saf* 9:325-339,1993.
- 20) Wallance CA et al. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 32: 677-681, 1989
- 21) Woo P, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 43: 1849-57, 2000
- 22) Ramanan AV, et al. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 88:197-200,2003.
- 23) 柏崎禎夫、他. 慢性関節リウマチに対する L-377(メトトレキサートカプセル)の至適投与量検討試験. *炎症* 16:437-458,1996.
- 24) Brewer EJ, et al. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile arthritis: results of the USA-USSR double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 314:1269-1276,1986.
- 25) Cassidy JT. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis. *J Pediatr* 133:179-180,1998.
- 26) Maini RM, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41:1552-1563, 1998.
- 27) Lovell D, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile RA. *N Engl J Med* 342:763-769,2000.

28) Nishimoto N, et al. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 59: Suppl 1:21-27,2000.

表1. 若年性特発性関節炎の診断・分類基準  
(ILAR/WHO分類表)

全身型	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 全身型関節炎 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。               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 一過性の紅斑</li> <li>2) 全身のリンパ節腫脹</li> <li>3) 肝腫大または脾腫大</li> <li>4) 漿膜炎</li> </ol> </li> </ol>
関節型	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. 少関節炎： 発症6ヶ月以内に1～4カ所の関節に局限する関節炎。2つの型を区別する。               <ol style="list-style-type: none"> <li>(a) 持続型：全経過を通して4関節以下の関節炎。</li> <li>(b) 進展型：発症6ヶ月以降に5関節以上に関節炎がみられる。</li> </ol> </li> <li>3. 多関節炎（リウマトイド因子陰性） 発症6ヶ月以内に5カ所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が陰性。</li> <li>4. 多関節炎（リウマトイド因子陽性） 発症6ヶ月以内に5カ所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が3ヶ月以上の間隔で測定して2回以上陽性を示す型。</li> </ol>
症候性 関節炎	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. 乾癬関連関節炎 以下のいずれか。               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 乾癬を伴った関節炎。</li> <li>2) 少なくとも次の2項目以上を伴う例。                   <ol style="list-style-type: none"> <li>(a) 指関節炎。</li> <li>(b) 爪の変形。</li> <li>(c) 1、2親等以内に乾癬の例がいること。</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>6. 付着部炎関連関節炎 以下のいずれか。               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 関節炎と付着部炎</li> <li>2) 関節炎または付着部炎で、少なくとも以下の2項目以上を伴う例。                   <ol style="list-style-type: none"> <li>(a) 仙腸関節の圧痛または炎症性の脊椎の疼痛。</li> <li>(b) HLA-B27陽性。</li> <li>(c) 1、2親等以内にHLA-B27関連疾患患者がいる例。</li> <li>(d) しばしば眼痛、発赤、羞明を伴う前部ぶどう膜炎</li> <li>(e) 8歳以上で関節炎を発症した男児。</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>7. その他： 6週間以上持続する小児期の原因不明の関節炎。</li> </ol>

## 表2. 全身型若年性特発性関節炎の鑑別診断

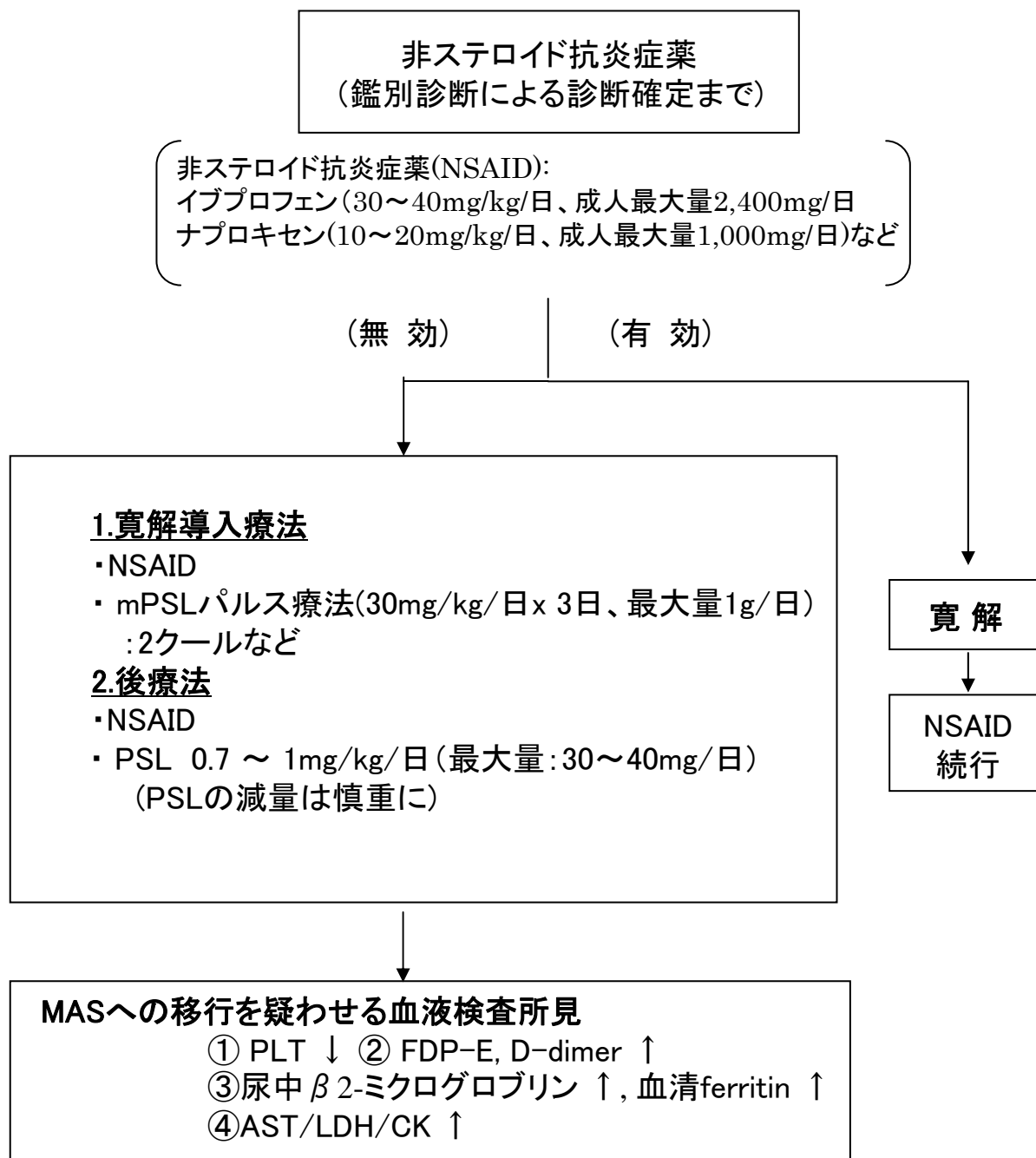
- ・感染症：
  - 一般的な細菌感染症(敗血症を含む)、ウイルス感染症(EBウイルス, サイトメガロウイルス, パルボB19ウイルスなど)、特殊な感染症(結核、Q熱、猫ひっかき病など)。
- ・小児白血病など悪性疾患
- ・整形外科的関節異常症・外傷性関節炎など。
- ・サイトカイン産生性腫瘍
  - Castleman病、筋線維芽腫など。
- ・自己炎症症候群
  - 家族性地中海熱、高IgD症候群、TNF受容体関連周期性発熱症候群(TRAPS)、CINCA/NOMID症候群、若年性サルコイドーシスなど。
- ・他のリウマチ性疾患
  - 大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、混合性結合組織病、シェーグレン症候群、ベーチェット病など。

### 表3: 関節型若年性特発性関節炎の鑑別診断

- ・感染症：
  - 一般的な細菌感染症(敗血症を含む)、特殊な感染症(結核、ライム病など)、反応性関節炎、ウイルス性関節炎
- ・付着部炎
- ・血液疾患(Sickle cell anemia、小児白血病、神経芽細胞腫)
- ・他のリウマチ性疾患
  - 全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、混合性結合組織病、強皮症、アレルギー性紫斑病など。
- ・遺伝性疾患(Turner症候群、Noonan症候群など)
- ・炎症性腸疾患
- ・自己炎症症候群
  - 家族性地中海熱、高IgD症候群、TRAPS
  - CINCA/NOMID症候群、若年性サルコイドーシスなど。
- ・整形外科的関節異常症・外傷性関節炎など。



図1. 全身型若年性特発性関節炎の治療チャート



\* NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug, PSL: prednisolone

\* mPSL: methylprednisolone, MAS: macrophage activation syndrome

\* 上記の治療を3か月行い改善しない場合は、リウマチ専門医を取得している小児科医へ生物学的製剤の適応などについて相談する。

(参考: <http://www.ryumachi-jp.com/authori/promoibo.html> )

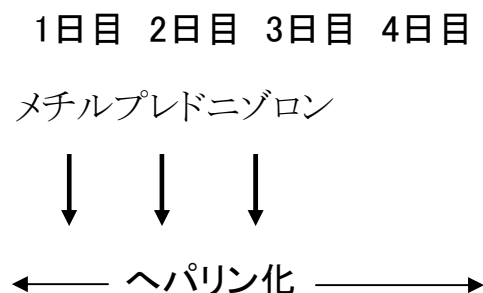
## 図2. メチルプレドニゾン・パルス療法プロトコール

### 1. 治療開始前チェック

- 1) 感染症の有無をチェック
- 2) 眼科併診: 眼圧測定、白内障の有無

### 2. 方法

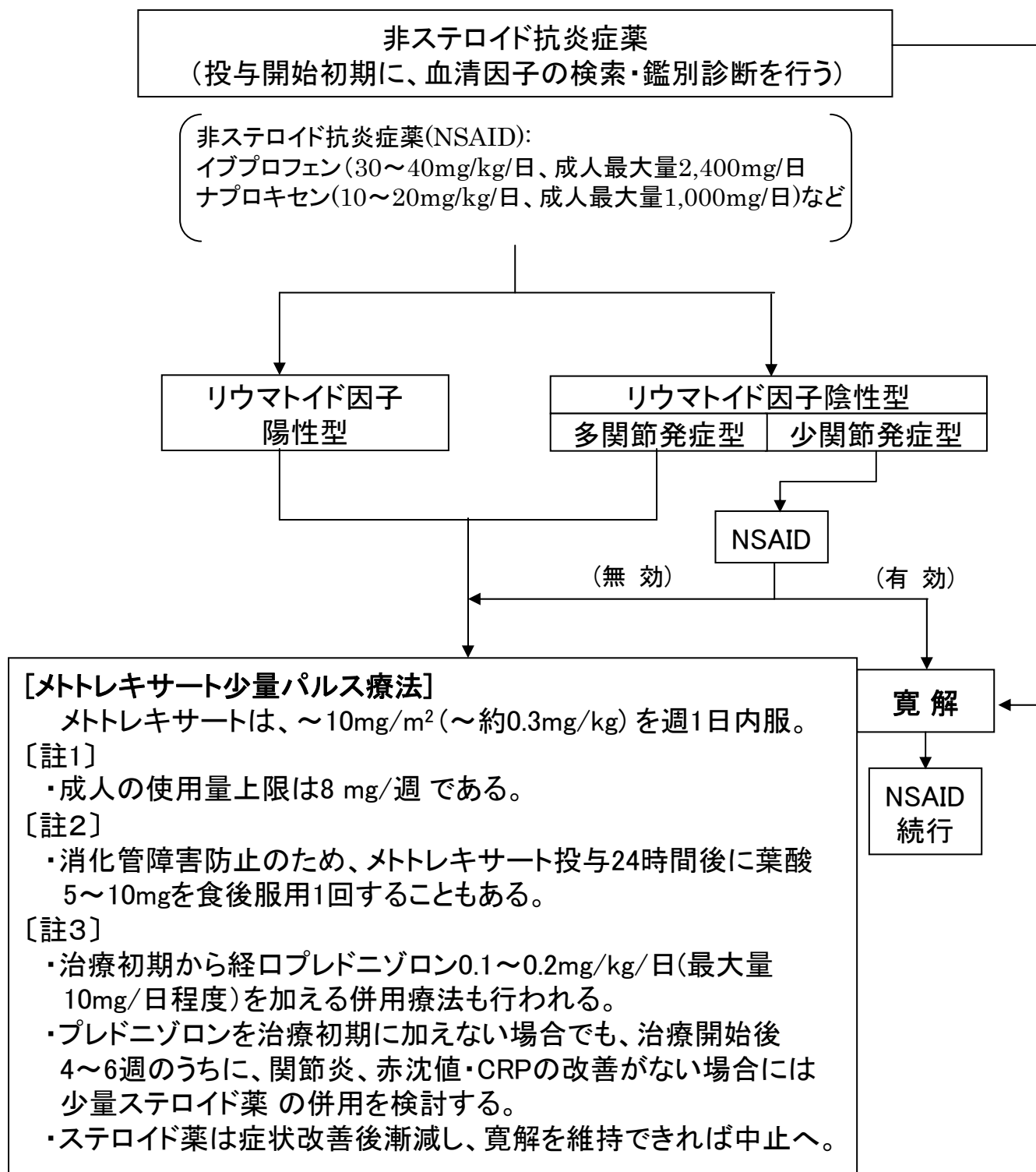
- 1) 投与薬剤・量: ソルメドロール® 30mg/kg/日 (最大量 1g/日)
- 2) 投与方法
  - a) ソルメドロール + 5%グルコース液 100ml: 2時間点滴静注  
(高血圧の既往もしくは心機能低下時には4時間かけて点滴静注)
  - b) 必ず、抗凝固療法を併用する。  
ヘパリン100単位/kg/日24時間持続投与(点滴本体に混注)



### 3. 注意点

- 1) 高血圧  
血圧測定を点滴開始前・点滴中・点滴終了後まで、30分毎に測定
- 2) 血液検査(治療開始前、治療終了後)  
血算、生化(BUN, Cr, Na, K, Cl, Ca, 血糖, CRP)、検尿

図3. 関節型若年性特発性関節炎の治療チャート



\* NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug,  
MTX: methotrexate, PSL: prednisolone

\* 上記の治療を3か月行い改善しない場合は、リウマチ専門医を取得している小児科医へ生物学的製剤の適応などについて相談する。

(参考: <http://www.ryumachi-jp.com/authori/promoibo.html> )