



www.printo.it/pediatric-rheumatology/JP/intro

若年性特発性関節炎

版 2016

3. 診断と治療

3.1 どのような検査が必要か？

診断において、血液検査と一緒に、関節評価や眼に関連する検査を行うことは、JIAの病型を明確にしたり、慢性虹彩毛様体炎などの特異的な合併症のリスクを評価する意味で有用です。

リウマトイド因子は血液検査で検出できる自己抗体で、抗体価が陽性で持続的に高値であれば、JIAの一病型であることを示しています。

抗核抗体(ANA)は、しばしば早期発症の少関節炎JIAで陽性となります。このような患者さんは慢性虹彩毛様体炎を発症するリスクが高く、そのため(3か月毎の)定期的な細隙灯顕微鏡による眼科検査が必要です。

HLA-B27は細胞マーカーで、付着部関連関節炎患者で最大80%が陽性です。健康な人であれば、その陽性率は5-8%程度とされています。

血沈(ESR)やCRPなど、全身性の炎症病態を反映する検査も有用です。しかし、診断や治療の決定に際しては、検査結果よりも臨床症状が重視されます。

治療にもよりますが、治療による副作用や無症状の治療毒性などを評価するために、患者は定期的な検査(末梢血、肝機能、尿)を受ける必要があります。関節における炎症は、診察を主体に、時には超音波検査のような画像検査で評価されます。定期的なエックス線検査やMRI検査は、骨の健全性や成長の評価に有用で、それによって治療内容を修正することもあります。

3.2 どのように治療するのか？

JIAに対する特異的な治療法はありません。治療目標は全ての型のJIAにおいて、痛みや倦怠感、こわばりを取り除き、関節や骨の損傷を防ぎ、関節の変形を最小限にとどめ、予後を改善して健全な成長や発達を保つことです。この10年で、JIAの治療は生物学的製剤として知られる薬剤の開発によって劇的に進歩しました。しかしながら、それでも"治療抵抗性"、つまり治療しているにもかかわらず、関節の炎症が治まらない患児もいます。治療内容を決める際に、いくつかのガイドラインは存在しますが、治療は患者一人一人の状態に応じて決めるべきです。治療内容の決定に際して、両親も関わることは非常に大切です。

治療は、全身や関節の炎症を抑える薬剤と、関節機能の維持と変形予防を目的としたリハビリが中心となります。

治療は極めて複雑で、異なる専門家(小児リウマチ医、眼科医、理学・作業療法士、整形外科医)の協力が必要です。

次項では、JIAに対する近年の治療戦略について述べます。それぞれの治療薬に関する詳細は、治療薬の項でみる事が可能です。それぞれの国において、認可されている薬が異なります。つまり記載している全ての薬が、あらゆる国で使用できるわけではありません。

非ステロイド性抗炎症薬

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は、全ての型のJIAやその他の小児リウマチ疾患において、長い間治療の主役となっていました。NSAIDsは「対症療法」として抗炎症作用や、解熱作用(熱を下げる)もつ薬です。「対症療法」という意味は、NSAIDsによって炎症が治まるのではなく、炎症によって起こる症状を出にくくするという事です。最も広く使われている薬はナプロキセンとイブプロフェンです。アスピリンは安価で効果もありますが、その治療毒性の危険性(全身型JIAにおいて、効果を表す程度まで増量すると肝障害を起こします)から、現在はほとんど使われていません。NSAIDsは多くの場合、継続率が高い薬です。胃部不快感は成人で最も多い副作用ですが、小児での頻度は多くありません。一つのNSAIDsが効かない場合であっても、他のNSAIDsが有効な場合もあります。NSAIDsにおける製剤毎の関連性は明らかではありません。関節炎に対する有効性は、治療開始の数週間後に現れます。

関節内注射

関節内注射は、1つかそれ以上の関節において、活動性が強く関節を普通に動かすことができない場合や痛みの強い小児に対して適応されます。注入する薬剤は長時間作用型の鉱質コルチコイドを用います。トリアムシノロンヘキサセトナイド*は、効果が長く持続するため(しばしば数か月毎)好んで使われます。また、全身循環系への吸収も最少です。少関節炎の治療の選択肢であり、他の病型でも使われます。関節内注射は、同じ関節に何度も繰り返すことができます。関節内注射は、患児の年齢や注射する関節の場所や数に応じて、局所麻酔や全身麻酔(通常は年少者)で行われます。1年間のうちに同じ関節に3-4回以上注射することは通常勧められません。*日本では未承認です。

関節内注射は、それが必要な場合や、他の薬剤の効果が出現するまで、早く痛みやこわばりを改善させるため、ほとんどのケースで他の治療と組み合わせます。

第2選択薬

第2選択薬はNSAIDsやステロイド関節内注射を行っているにも関わらず、多関節に炎症が残っている小児に適応されます。これらの薬は、先行投与されているNSAIDsに追加する形で投与されます。ほとんどの第2選択薬は、数週間から数か月の投与で効果を現します。

メトトレキサート(MTX)

世界中のJIA患者において、メトトレキサートは第2選択薬の中の第一選択薬であることは、疑う余地がありません。いくつかの研究によって、数年間に渡るメトトレキサート投与での効果と安全性は証明されています。医学誌には最大の効果が得られる投与量が示されています(15mg/m²を経口または非経口で。非経口の場合は通常は皮下注射で投与)*。そのため、週1回のメトトレキサート投与は、特に多関節炎JIA患者においては第1選択薬です。メトトレキサートは多くの患者において効果の得られる薬です。抗炎症作用だけでなく、詳細な機序は不明ですが、病気の進展を抑えたり、寛解に至ることもできます。薬剤の認容性(中止が必要となる副作用がないこと)も良好です。胃部不快感や肝酵素上昇は最も頻度の高い副反応です。治療中は定期的に検査をして薬剤の毒性を評価する必要があります。*日本で認められている投与量は10mg/m²/wです。

現在、JIAに対してメトトレキサートを投与することは、世界のほとんどの国で認可されています。メトトレキサートに葉酸(特に、肝障害のリスクを軽減させるビタミン)を併用することが

推奨されています。

レフルノミド

レフルノミドは、特にメトトレキサートを投与できない小児において、メトトレキサートの代わりとなる薬です。レフルノミドは錠剤の内服薬で、JIAにおける治療効果はすでに示されています。しかしながら、この薬はメトトレキサートよりも高価です。

サラゾピリンとシクロスポリン

その他の非生物学的製剤、例えばサラゾピリンは、JIAに対する有効性は示されているものの、認容性についてはメトトレキサートに劣ります。サラゾピリンの使用報告からも、メトトレキサートと比べるとはるかに劣ります。現在のところ、シクロスポリンのような極めて有用と思われる薬剤の有効性について、JIAでの適切な研究は行われていません。少なくとも生物学的製剤が広く使用できる国においては、サラゾピリンやシクロスポリンはますます使われなくなってきています。シクロスポリンは、副腎皮質ステロイドと併用することで、全身型JIAのマクロファージ活性化症候群(MAS)に対する治療にとして、非常に有効な薬剤です。MASは全身型JIAにおいて生命を脅かす可能性のある重篤な病態であり、炎症過程の全般的な活性化が過剰になり発生します。

副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは、最も強い抗炎症効果が得られる薬ですが、その使用に際しては制限があります。なぜなら長期間の投与によって骨粗鬆症や成長障害などの重篤な副作用があるからです。それにも関わらず、副腎皮質ステロイドは、他の薬剤が無効な生命を脅かす全身合併症や、第2選択薬の効果発現までの間の急性期症状を抑える橋渡しとして有用です。ステロイド外用(点眼薬)は虹彩毛様体炎に対する治療で用いられます。より重症な場合はステロイドの眼球周囲(眼球の内部)への注射や副腎皮質ステロイドの全身投与が必要となります。

生物学的製剤

ここ数年の間で、生物学的製剤として知られている薬剤を用いた新しい治療の考え方が導入されました。メトトレキサートやレフルノミドとは異なり、生物工学によって開発された特定の分子(腫瘍壊死因子またはTNF、インターロイキン1, インターロイキン6, T細胞刺激分子)に直接作用する薬剤に対して、医師は生物学的製剤という単語を用います。生物学的製剤は典型的なJIAにおける炎症反応を阻害する重要な治療手段として確立されています。現在あるいくつかの生物学的製剤のうち、JIAにだけに認可されたものが殆どです。(以下参照)

抗TNF製剤

抗TNF製剤は炎症のプロセスにおいて中心的な役割を果たすTNFを選択的に抑えます。それらは単独やメトトレキサートとの併用で用いられ、ほとんどの患者において有効です。その効果発現は極めて早く、数年間の治療での安全性も証明されています(安全性の項参照)。しかしながら、長期的な副作用などの可能性を確かめるためには、より長期間のフォローアップが必要です。JIAで使用される生物学的製剤(いくつかの種類のTNF阻害薬)は、世界中で最も広く使われている薬剤で、投与方法や投与間隔が大きくことなります。例えば、エタネルセプト(商品名：エンブレル)は週2回の皮下注射で、アダリムマブ(商品名：ヒュミラ)は2週間に1回の皮下注射、インフリキシマブ(商品名：レミケード)は月1回の静注製剤です。その他にも、現在小児での検討を行っている製剤(ゴリムマブやセルトリズマブ ペゴル)もあります。また成人で検討されているその他の分子生物学的製剤もあって、将来的には小児でも認可されるかもしれません。

多くの場合、抗TNF阻害薬は、通常は使用する必要のない持続型の少関節炎JIAを除いた、多くのタイプのJIAに対して用いられます。しかし、全身型JIAに対して抗TNF阻害薬を使うことは限定的で、抗TNF製剤以外の生物学的製剤(例えば抗IL-1製剤(アナキンラやカナキマブ)*または抗IL-6製剤(トシリズマブ))が用いられます。抗TNF阻害薬は単独あるいはメトトレキサートとの併用で用いられます。その他の第2選択薬と同様に、厳密な医療管理のもとで投与されます。*2016年現在、日本ではアナキンラは未承認、カナキマブは臨床治験中です。

抗CTL4Ig製剤(アバタセプト)

アバタセプト*は白血球の一部であるTリンパ球に直接作用するという特有のメカニズムを持つ製剤です。最近、メトトレキサートや他の生物学的製剤で効果のなかった多関節炎JIA患者の治療に用いられます。*2016年現在、日本では臨床治験が進行中です。

抗インターロイキン1(アナキンラやカナキマブ)と抗インターロイキン6(トシリズマブ)

これらの製剤は、特に全身型JIAの治療に有用です。通常、全身型JIAの治療は副腎皮質ステロイドから始まります。しかし、ステロイドには成長障害などの副作用があり、有効であっても短期間(2-3か月)の投与では疾患活動性を抑えることはできません。そのため、医師はステロイドに加えて、抗IL-1(アナキンラやカナキマブ)または抗IL-6(トシリズマブ)を全身症状(発熱)や関節炎に対して追加します。全身型JIAの子どもの中には、全身症状が自然に消失しても関節炎のみ持続する例があります。このような患者には、メトトレキサートを単独で、あるいは抗TNF阻害薬またはアバタセプトと併用して開始します。トシリズマブは全身型と多関節炎のどちらに対しても使うことができます。このことは、当初は全身型で後に多関節炎タイプへ移行したJIAで初めて証明され、メトトレキサートやその他の生物学的製剤の効果に乏しい例でもトシリズマブが投与されます。

その他の支持療法

リハビリテーション

リハビリテーションは治療に不可欠な構成要素です。適切な運動だけでなく、適応があれば痛みやこわばり、筋肉の拘縮、関節の変形を抑え、適正な関節位置を保つために副木(シーネ)を使用することもあります。リハビリテーションは関節や筋肉の動きを良好に保つために早期に開始して定期的に行うべきです。

整形外科的手術

整形外科的手術の主な適応は、破壊された関節に対する人工関節置換術(主に股関節や膝関節)と、永続的な拘縮がみられる軟部組織の手術による弛緩です。

3.3 民間療法/補足的治療とは？

多くの補足的治療や代替医療があり、患者や家族を惑わせます。それらの効果はほとんど明らかでなく、費用や時間もかかり、子どもにも家計にも負担となるので、これらの治療を試す時には、その効果と危険性について注意深く考えるべきです。もしもあなたが補足的/代替的な治療を試したいのであれば、あなたの主治医である小児リウマチ医師に十分に相談をしてください。治療によっては、通常の治療に影響があるかもしれません。ほとんどの医師は代替医療に対して否定的ではなく、医学的なアドバイスをしてくれるでしょう。自己判断で治療薬を止めないことも重要です。副腎皮質ステロイドのように病気をコントロールするために必要な薬剤について、もしも病気の活動性が残っていれば、内服を中止することは極めて危険です。治療

に関することは、子どもさんの主治医とよく相談してください。

3.4 いつ治療を始めるべきか？

現在、医師や患者家族の治療選択を助ける、国際的または国内向けの推奨治療指針が示されています。

最近になり、国際的な推奨治療指針が米国リウマチ学会(ACR at www.rheumatology.org)から示され、その他にも、現在は欧州小児リウマチ学会(PRES at www.pres.org.uk)により推奨治療指針の準備が進められています。

これらの推奨治療指針では、重症度が低い患児(2-3関節の炎症)であれば、通常はNSAIDsや副腎皮質ステロイドの関節内注射で対応することになっています。

より重篤なJIA(多関節炎)患者では、メトトレキサート(または程度が軽ければレフルノミド)をまず開始し、効果が乏しければ生物学的製剤(第1選択は抗TNF製剤)を単独またはメトトレキサートとの併用で用います。メトトレキサートや生物学的製剤に抵抗性または継続が困難となった場合には、別の生物学的製剤を用いることができます(他の抗TNF製剤やアバタセプト)。

3.5 小児に対する法規制は？ 適応/非適応薬剤の使用と将来的な治療法の可能性は？

15年前まで、JIAやその他の小児疾患に用いられる全ての薬剤は、小児を対象に正しい方法で行われた研究はありませんでした。このことは、医師は自分の経験や、成人患者で行われた研究結果を参考に、治療薬を処方していたことを意味します。

実際に、一昔前は小児で研究を行うための財源がなく、小規模で見返りの望めない小児領域の販売市場に対して製薬会社が関心を示さないこともあり、小児リウマチ領域で臨床研究を行うことは困難でした。そのような状況は2 - 3年前に一変しました。それは、the Best Pharmaceuticals for Children Act (最適小児医薬品法)が米国で導入され、欧州連合EUにおいても小児向け医薬品の開発に対する特別な法律が導入されたことによります。これらの先進的な法律は、小児に対する製剤研究を製薬会社に促す効果がありました。

米国と欧州連合は、世界50か国以上が集まる小児リウマチ国際研究機関(PRINTO www.printo.it)と、北米を中心とした小児リウマチ共同研究グループ(PRCSG www.prcsg.org)の2つの大きな組織が協働し、小児リウマチ領域の発展に良いインパクトをもたらすとともに、特にJIA患者に新たな治療法を確立することに貢献しました。数百人のJIA患者とその家族が世界中のPRINTOやPRCSGの関連施設で臨床研究に参加し、全てのJIA患者が、彼らのために開発された薬剤で治療を受けることが可能になりました。対象の治験薬が副作用よりも有効性が上回るかを確かめるために、臨床研究に参加した患児は偽薬(薬効のない錠剤または注射剤)を投与されることもあります。

このような重要な研究のお陰で、今日いくつかの薬剤がJIAに対して認可されています。このことは、アメリカの食品医薬品局(FDA)や欧州医薬品庁(EMA)をはじめ、いくつかの国の医薬品担当当局*が、治験から得られた情報をもとに科学的なデータを修正し、製薬会社に対して小児に対する効果と安全性を表記することを許可しています。*日本では医薬品医療機器総合機構PMDAがこれにあたります。

JIAに対して認可されている薬剤には、メトトレキサート、エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプト*、トシリズマブ、カナキヌマブ*があります。*2016年現在、日本では治験中です。その他の製剤は、現在治験を継続中です。なので、あなたのお子さんも主治医の先生からそのような治験への参加を呼びかけられるかもしれません。

いくつかの種類NSAIDsやアザチオプリン、シクロスポリン、アナキンラ、インフリキシマブやゴリムマブ、セルトリズマブペゴルなどのように、公式にはJIAに対して認可されていない

薬剤もあります。これらの薬剤は、保険適応がなかったとしても使うこともあり(保険適応外使用)、他に有効な治療方法がない場合には主治医がこれらの薬剤の使用を提案するかもしれません。

3.6 治療の主な副作用は？

JIAの治療に用いられる薬剤の多くは、認容性に優れています。胃部不快感はNSAIDsで最も高頻度でみられる副作用です(そのため食事と一緒に服薬すべきです)が、小児では成人と比較して低頻度です。NSAIDsによって血中の肝酵素が上昇することがありますが、アスピリンに比べて稀な現象です。

メトトレキサートも認容性の高い薬剤です。嘔気や嘔吐などの胃腸における副作用は、稀ではありません。治療毒性をチェックするために、定期的な血液検査(血球数、肝酵素)を行うことは大切です。最も多い副作用は、肝酵素の上昇ですが、薬剤の中止または減量することで正常化します。葉酸を加える事は、肝毒性の頻度を減らすのに効果的です。メトトレキサートに対する薬剤過敏症は稀に起こります。

サラゾピリンは認容性の高い薬剤です。最も頻度の高い副作用は皮疹、胃腸障害、肝酵素上昇(肝毒性)、白血球減少(白血球数の低下による易感染性)です。そのため、メトトレキサートのように定期的な検査が必要です。

高用量の副腎皮質ステロイドを長期間使用することで、重篤な副作用が起こります。それは成長障害や骨粗鬆症などを含みます。高用量の副腎皮質ステロイドによって、食欲が亢進して肥満となります。そのため、子どもに対してはカロリーを増やすことなく食欲を満たす食材を摂ることが勧められます。

生物学的製剤は通常、少なくとも初めの数年間は認容性に優れています。患者は、感染症や他の有害事象が起きる可能性があるので注意深くモニタリングされるべきです。しかしながら、現在JIAで投与されている製剤の投与経験は、症例数(治験では200-300人程度)でも、投与期間(生物学的製剤は2000年*以降に使われるようになったばかり)でも、限られたものであることを理解しておくことは重要です。このような理由から、生物学的製剤で治療しているJIAの子どもたちを詳しく調査し、長期投与で安全性に関する問題が生じないか確かめるために、現在では国内(ドイツ、イギリス、アメリカなど)や国際間(PRINTOやPRESが主導しているPharmachild)でのJIA患者登録制度が作られています。

*日本では2008年から使用されています。

3.7 治療はどの程度の期間続けるべきか？

治療は、病気が続いている限り続けるべきです。疾患の持続期間は、予見できません。多くの場合、JIAは数年～数十年の後に自然寛解します。JIAの自然経過は寛解と増悪を繰り返すことが特徴で、これによって治療は大きく変わります。完全に治療を止めることは、長期間(6-12か月、あるいはそれ以上)関節炎がない場合に考慮するべきです。しかしながら、一度治療を中止した後に、病気が再燃する可能性を見極める術はありません。医師は多くの場合、たとえ関節炎が消失したとしても、JIAの患児が大人になるまでフォローアップします。

3.8 眼科的検査(細隙灯顕微鏡検査)：その頻度と期間は？

リスクの高い(特に抗核抗体陽性)患者では、細隙灯顕微鏡は少なくとも3か月毎に行うべきです。虹彩毛様体炎を発症した患者では、眼科受診時に眼科合併症の重症度を判定してもらい、それに応じて更に頻回に検査を行うべきです。

時間の経過とともに、虹彩毛様体炎の発症リスクは減っていきます。しかし、関節炎発症後から何年経っても虹彩毛様体炎を起こす可能性はあります。そのため、関節炎が寛解していても、眼科的検査は何年にもわたって念入りをする必要があります。

関節炎と付着部炎のある患者に合併する急性ぶどう膜炎は、眼症状(眼球充血や眼痛、光を嫌がる、羞明などの)が出現します。もしそのような症状を認めた時は、すぐに眼科を受診しましょう。少関節炎に合併する虹彩毛様体炎とは異なり、早期診断のために細隙灯顕微鏡の検査を繰り返す必要はありません。

3.9 関節炎の長期間の経過(予後)は？

ここ数年で、関節炎の予後は劇的に改善しましたが、その予後はまだ、JIAの重症度や病型、早期診断できたか、適切な治療が行われたかなどに左右されています。現在も全ての子どもたちが治療を受けられるように、新しい薬剤や生物学的製剤の開発研究が進められています。関節炎の予後はここ10年でかなり改善しています。結果として、40%近くのJIA患者において、発症から8-10年の経過で症状が消失(寛解)しており、最も寛解率が高かったのは少関節炎持続型と全身型JIAの患者でした。

全身型JIAの予後は患者ごとに大きく異なります。約半数の患者には関節炎の徴候がなく、断続的に再発することが主な特徴です。疾患自体は自然に寛解することが多いので、最終的な予後は良好です。残りの半数の患者では、全身症状が数年で治まっていくにも関わらず、関節炎が持続する特徴があります。このような患者では重篤な関節破壊が進行することもあります。そして、後者の患者群の中のさらに少数の患者では、全身症状と関節炎が持続する患者もいます。このような患者の予後は最も悪く、アミロイドーシスという、免疫抑制治療が必要となる重篤な合併症が起こります。抗IL-6阻害薬(トシリズマブ)や抗IL-1 阻害薬(アナキンラやカナキヌマブ)などの分子標的生物学製剤によって、長期的予後は著しく改善するものと思われます。RF陽性多関節炎は、しばしば重篤な関節ダメージを引き起こす進行性の関節炎疾患です。この病型は、小児において、成人の関節リウマチとも言える疾患です。

RF陰性多関節炎は臨床症状と予後が複雑です。しかし、最終的な予後はRF陽性多関節炎JIAよりも良好で、約1/4の患者しか関節傷害が残りません。

少関節炎は炎症関節が2-3関節にとどまっている場合には、関節予後はほぼ良好です(これらは持続型少関節炎と呼ばれます)。炎症関節が増えていく患者(進展型少関節炎)は、RF陰性多関節炎と似たような経過をたどります。

乾癬型JIA患者の多くは、少関節炎JIAと似ていますが、残りは成人の乾癬性関節炎と似ています。

付着部関連関節炎型JIA患者についても予後はさまざまです。寛解する患者もいれば、仙腸関節に関節炎を起こす患者もいます。

近年まで、発症早期の臨床症状や検査所見に関する信頼できるデータが得られなかったため、医師はどの患者の予後が最も悪いか予想することができませんでした。そのような予後予測因子は臨床的に重要で、予後不良と予測される患者では、発症早期からより積極的な治療を行う必要があります。その他の検査マーカーについては、メトトレキサートや生物学的製剤を中止するときの指標にならないか、現在も研究が進められています。

3.10 虹彩毛様体炎については？

虹彩毛様体炎が治療されないままであれば、水晶体が混濁(白内障)して、失明するなど非常に重篤な合併症が起きる場合があります。しかしながら、点眼などで炎症を抑え角膜を広げる治療を早期に開始すれば、このような症状は多くの場合起こりません。もしも点眼治療の効果が

十分でなければ、生物学的製剤が必要な場合もあります。しかし、患児一人一人で治療反応が異なるため、重症の虹彩毛様体炎に対して最善の治療を選択するための明確な証拠はありません。それゆえ、早期診断は予後に大きく関わります。白内障は特に全身型JIAにおける長期間の副腎皮質ステロイドによっても起こります。