

I 小児膠原病の診断・治療に関する研究

— 昭和60年度研究報告 —

分担研究者	渡 辺 言 夫 (杏林大学小児科)
研究協力者	藪 内 百 治 (大阪大学小児科)
	松 本 脩 三 (北海道大学小児科)
	宮 崎 澄 雄 (佐賀医科大学小児科)
	銚之原 昌 (鹿児島大学小児科)
	藤 川 敏 (独協医科大学小児科)
	植 地 正 文 (横浜市立大学小児科)
	兵 頭 行 夫 (神奈川県立こども医療センター感染免疫科)
	吉 野 加津哉 (帝京大学小児科)
顧 問	寺 脇 保 (鹿児島大学小児科)
	大 国 真 彦 (日本大学小児科)

1. 研究班—3年間の総括

〔研究目的〕

小児の膠原病は近年増加の傾向にあり、とくに全身性エリテマトーデスはその20%が小児期に発症する慢性難病である。これらの患児を早期に的確に治療することはもち論、成長過程にある小児期の膠原病の管理指導は非常に重要である。稀な疾患として専門医にゆだねればよいという時代は過ぎた。これらの疾患を早期に正しく診断し、治療し、さらに薬物療法のみで満足せず、日常生活、学校生活をどのように送るかなどの生活指導の指針も必要になって来た。膠原病のうち、若年性関節リウマチについては、すでに厚生省研究班の診断の手引及び治療管理指針が発表され、実地に貢献しているが、その他の膠原病については未だ検討されていなかった。本研究班では、若年性関節リウマチに次いで患者数が多い全身性エリテマトーデス (SLE) と、皮膚筋炎 (DM) について詳細な臨床データを集計し、とくに SLE の診断の手引と治療指針、生活指針を作成することを目的とした。

〔研究方法〕

小児の膠原病は症状が多彩で、特に病初期では鑑別診断が非常に困難なことが多い。特にその時期の詳細で正確な臨床症状や、検査成績を得るために一般のアンケートは行わず、研究協力者の関連機関で経験された症例を登録し、中央でコンピューターに組み込み集計した。症状ならびに検査所見52項目について、発病時、診断時、調査時の出現頻度を求め、1982年の成人 SLE についての診断基準の感度を求めた。一方、頻度の高い項目を考慮して小児 SLE の診断の手引き案を作成し、その感度と特異度を求め、小児 SLE の診断の手引を作成する。診断手引き案作成に際しては、1982年の診断基準の特異度を損なわないこと、小児 SLE に対する1982年改定診断基準の感度を高めることを基本的な考え方とした。

治療指針、生活指針作成のために小児例について、とくに成人と比較して特異な点や、臨床的に注目すべき点を明確にとらえ、最新の検査手技による解析、治療と病態の関連、慢性疾患としての日常管理の経験、予後に影響を及ぼす因子の究明を行う。

〔研究結果〕

登録された症例は SLE 113例、DM23例であった。前年度の報告では DM24例であったが、1例は多発性筋炎であったため除外した。SLE 113例の発病時では発熱が54.0%で最も頻度が高く、ついで蝶型紅斑42.5%、関節痛31.0%、浮腫19.5%、蛋白尿15.0%、Raynaud 現象、光線過敏症、リンパ節腫脹がともに11.5%であった。診断時に頻度が高い項目は蝶型紅斑65.5%、発熱54.0%、関節痛38.1%、浮腫23.0%、貧血19.5%、蛋白尿17.7%、光線過敏症16.8%、肝腫大、リンパ節腫脹がともに15.0%、Raynaud 現象と高血圧が13.3%で、これについている。

これらの症例について1982年改訂診断基準（成人 SLE に関する基準）の11項目の出現頻度を検討すると、発病時、診断時ともに蝶型紅斑の出現頻度が最も高く、ついで光線過敏症、関節痛、口腔粘膜潰瘍であった。これらが各時期を通して順位が不変であることは、早期から認められる症状で持続すると考えられる。

表1に満足する項目数別の頻度を示した。すなわち、発病時に1982年改訂診断基準の11項目のいずれも満足しないものが51例、45.1%、1項目を満足するものが38例、33.6%……ということを示しており、この時点で4項目以上を満足して、診断基準から SLE と診断できるものは全くないということになる。同様に、4項目以上を満足するものは診断時には61例、54%、診断時までの経過をみると73例、65%となり、これに CH_{50} の低下という項目を加えると87例77%、 CH_{50} または C_3 の低下という項目を加えると89例79%となり、診断の感度が高くなることがわかった。

CH_{50} または C_3 の低下は小児の SLE で高率に早期から認められ、登録症例の75%であったため、小児 SLE 診断の手引きには第12項目に血清補体価の低下を加えた。この結果、診断時までに4項目以上を満足するものは90例、80%となり、感度が上昇した（表2）。

表1 Cumulative numbers of items compatible with Criteria for 113 SLE

Item	At onset		At Diag.		To Diag.		To Diag+CH50		To Dx+CH50+C3	
	No.	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)
0	51	45.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
1	38	33.6%	2	1.8%	2	1.8%	2	1.8%	2	1.8%
2	19	16.8%	14	12.4%	10	8.8%	6	5.3%	5	4.4%
3	5	4.4%	36	31.9%	28	24.8%	18	15.9%	17	15.0%
4	0	0.0%	28	24.8%	31	27.4%	25	22.1%	24	21.2%
5	0	0.0%	18	15.9%	19	16.8%	29	25.7%	30	26.5%
6	0	0.0%	12	10.6%	18	15.9%	16	14.2%	16	14.2%
7	0	0.0%	2	1.8%	4	3.5%	13	11.5%	15	13.3%
8	0	0.0%	1	0.9%	1	0.9%	3	2.7%	3	2.7%
9	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.9%	1	0.9%
10	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
11	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Under 3 Items		100%	52	46%	40	35%	26	23%	24	21%
Over 4 Items		0%	61	54%	73	65%	87	77%	89	79%
Total	113	100%	113	100%	113	100%	113	100%	113	100%

表2 Cumulative numbers of items compatible with our Criteria for 113 SLE

No. of Cumul Items	At onset		At Diag.		To Diag.		To Diag+CH50		To Dx+CH50+C3		Dx+CH50+C3+C4	
	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)	Cases (%)
0	51	45.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
1	38	33.6%	4	3.5%	2	1.8%	2	1.8%	2	1.8%	2	1.8%
2	19	16.8%	13	11.5%	8	7.1%	5	4.4%	4	3.5%	4	3.5%
3	5	4.4%	35	31.0%	29	25.7%	17	15.0%	17	15.0%	16	14.2%
4	0	0.0%	30	26.5%	32	28.3%	27	23.9%	24	21.2%	25	22.1%
5	0	0.0%	16	14.2%	19	16.8%	29	25.7%	31	27.4%	31	27.4%
6	0	0.0%	12	10.6%	18	15.9%	16	14.2%	16	14.2%	15	13.3%
7	0	0.0%	2	1.8%	4	3.5%	13	11.5%	15	13.3%	16	14.2%
8	0	0.0%	1	0.9%	1	0.9%	3	2.7%	3	2.7%	3	2.7%
9	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.9%	1	0.9%	1	0.9%
10	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
11	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Under 3 Items		100%	52	46%	39	35%	24	21%	23	20%	22	19%
Over 4 Items		0%	61	54%	74	65%	89	79%	90	80%	91	81%
Total	113	100%	113	100%	113	100%	113	100%	113	100%	113	100%

血清補体価の低下を加えることによって、感度は高くなっても特異度が低くなる危険はないか。SLE と鑑別が重要な SLE 以外の膠原病について、これら12項目の出現頻度を求め、100から出現頻度 (%) を差引いたものを特異度とすると、DM 登録では表3のように第12項は特異度100であった。また、研究協力者兵頭は若年性関節リウマチと混合結合織病 (MCTD) について同様の検討を行い本年度の各個研究で報告しているが、その結果も、この小児 SLE 診断の手引きの特異度が低下しないことを明らかにしている。

表3 SLE診断の手びき各項目に対する診断時出現頻度

項目	対象疾患	SLE登録例	DM登録例
		頻度(%) n=113	頻度(%) n=23
1.	顔面蝶形紅斑	77.9	60.9
2.	円板状紅斑	6.2	0.0
3.	光線過敏症	23.9	0.0
4.	口腔潰瘍	15.0	0.0
5.	関節炎	16.8	4.3
6.	漿膜炎	6.2	0.0
7.	腎障害	65.7	19.0
8.	神経障害	5.3	0.0
9.	血液障害	63.3	13.6
10.	免疫異常	76.8	11.8
11.	抗核抗体陽性	96.1	15.0
12.	血清補体低下	75.8	0.0

以上のような研究から、われわれの班研究として表4のような小児SLE診断の手引きを提唱した。

治療指針、日常生活指導指針の作成は、各個研究で報告された多くの症例を検討した結果おこなわれたものである。表5に示した通りである。

表4 小児SLE診断の手引き (厚生省研究班 1986.2)

1. 顔面蝶形紅斑
2. 円板状紅斑
3. 光線過敏症
4. 口腔潰瘍
5. 関節炎
6. 胸膜炎または心膜炎
7. けいれん又は精神病
8. 蛋白尿又は細胞性円柱
9. 溶血性貧血又は白血球減少又はリンパ球減少又は血小板減少
10. LE細胞又は抗DNA抗体又は抗Sm抗体又は梅毒反応生物学的偽陽性
11. 螢光抗体法による抗核抗体
12. 血清補体の低下

上記のうち4項目以上をみたす場合には、SLEの可能性が高い。

表5 小児 SLE の治療、生活管理の指針 (厚生省研究班 1986. 2)

A. 治療指針

1. ステロイド療法はプレドニゾンとして1~2mg/kg/日(最高80mg以下)が適切である。
2. 持続性蛋白尿がなくC3低下がみられない症例はプレドニゾンとして1mg/kg/日以下でも有効なことが多い。
3. 抗RNP抗体陰性でネフローゼ症候群を伴うものはステロイドを多目に用いる。
4. 経ロステロイド療法の効果が認められない場合は、ステロイドパルス療法を行なう。
5. 経ロステロイド療法、ステロイドパルス療法の効果が十分ではない症例には免疫抑制剤を使用する。
6. 精神症状出現時は補体価の変動に注目し、低下傾向がある場合はステロイド精神症とは考え難く、ステロイドの増量を試みる。
7. 症状が安定している症例でも、定期的に検査し、血清学的再燃が認められればステロイドを増量する。
8. 抗DNA抗体陰性で、臓器浸襲がない場合は非ステロイド抗炎症剤で経過を観察してよい。
9. CRPが陽性の場合は感染の合併と判断し、適切な抗生物質療法を行なう。

B. 生活管理指針

1. 活動期を過ぎ、病勢がおさえられたら過度の安静は不要で、なるべく普通の生活を送るようにする。
2. 光線過敏症のある場合は、屋外での体育は見学とし、直射日光が当たらないように注意する。
3. ループス腎炎を合併する患児については、腎疾患児童生徒の学校生活管理指針によって運動の種類を決める。
4. 感染予防に注意をばらう。

〔研究結果の考按〕

1982年にアメリカリウマチ協会によって提唱された SLE 改訂診断基準は、感度が96%といわれているが、われわれの検討したところでは4項目以上を満たす感度は、診断時までの症状について65%と低いことが明らかとなった。1971年の診断基準項目にあって除外された Raynaud 現象と脱毛症の感度についても低く、小児 SLE は成人と比較して、これら特徴的な症状があらわれ難いことが示された。成人 SLE の診断基準に低補体血症の項を加えても、診断の感度は上がらないという理由で新基準に加えられなかった項目が、小児 SLE では感度を高くしている。血清補体価の低下する疾患に急性糸球体腎炎や膜増殖性腎炎があり、これらは蛋白尿や円柱尿をあらわすことがあるので除外診断として考えなければならないが、この診断手引きで、これら腎疾

患が4項目以上を満足することはないであろう。

この診断の手引きによっても、初発時の診断は困難な場合があることは避けられない。

治療指針の9項目は臨床経験と文献的考察を根拠として採用されたものである。ステロイドパルス療法の効果については未だ結論が出されていないが、血清学的パラメーターは改善されることは明らかとなり、ステロイド使用量の減少、入院期間の短縮が可能となった症例が多いので、経口ステロイド療法の効果が認められない場合には試みてよいであろう。副作用がないことが利点の一つであるが、この治療中は常に副作用に注意する必要がある。免疫抑制剤による治療がパルス療法の効果が十分でない場合とされているが、パルス療法を何クール行ってからその適応となるかは各症例ごとに決めなければならず、手引きに記載することはできなかった。免疫抑制剤療法と比較してパルス療法の副作用が明らかにすくないため、このような選択順位となった。

小児 SLE の経過・予後に関する研究で、死因に出血と感染が注目されたため、感染予防が手引きにあげられた。CRP が陽性の SLE はすくなく、とくに2+以上になることはないと考えられる。

2. 各 個 研 究

〔研究目的〕

小児膠原病の診断、治療、管理に関する臨床的研究および臨床に関連の深い免疫学的、免疫病理学的研究を行い、臨床に資することを目的とした。

〔研究方法〕

研究協力者が経験した症例について、次の課題を研究することとした。

- (1) 免疫学的、免疫病理学的研究
 - a) two color analysis と免疫グロブリン産生能
 - b) membran attack complex (MAC) の酵素抗体法によるループス腎炎の検討
 - c) 白血球、血小板産生アラキドン酸代謝物の膠原病における役割
 - d) drug induced SLE を引き起こす抗痙攣剤と抗核抗体、抗ヒストン抗体
 - e) 単球産生インターロイキン1 と病期の関係
- (2) 臨床的研究
 - a) 診断の手引きの感度と特異度の検討
 - b) ステロイドパルス療法の効果
 - c) microdensitometer 法による骨評価
 - d) 小児 SLE の経過・予後

〔研究結果〕

各個研究の詳細は次に記述するが、総括すれば次の通りである。

two color analysis によると JRA では $Leu\ 3^+/Leu\ 2^+$ ratio は1以下のものから2以上のものまでばらつきがみられたが、SLE では1以下で、suppressor inducer 細胞の割合の低下を示すことが示唆された。免疫グロブリン産生能は JRA では IgM, IgG, IgA とも低下傾向がみられた(数内)。

IV型ループス腎炎において、MAC は通常電顕により観察される糸球体の EDD の部位をはじめ、尿管基底膜およびボウマン嚢基底膜、糸球体上皮細胞および内皮細胞の表面などにも証明された。上皮下の免疫複合体沈着部位や足突起表に MAC の局在を認めたことから MAC によって上皮細胞や基底膜が障害されることも考えられた(松本)。

プロスタグランジン(PG) E_2 , PGD_2 の産生は活動期の SLE で低下し、回復期には産生が増加する可能性がある。ロイコトリエン(LT) B_4 は抗体産生を抑制する方向に作用するが、SLE ではステロイド治療の有無にかかわらず非常に低値を示している。このことがB細胞の機能亢進に関与している可能性がある。JRA においてもアスピリン投与をうけている症例では、低値で

あるが非投与児では対照との差はみられない。PGE₂はアスピリン未使用のJRAで著明に上昇していた(宮崎)。

drug induced SLEは小児の場合には抗痙攣剤によるものがほとんどである。一方、抗痙攣剤を長期服用している小児は多い。この小児について抗核抗体、抗ヒストン抗体を測定し、陽性の場合にはSLEの発症を未然に防ぐことができる可能性がある。薬剤誘発性SLEの95%に抗ヒストン抗体が証明されるので、特にこの測定は重要である。ルミナール、マイソリン、デパケン、アレビアチン、ヒダントール、エメサイドなどを服用している27例についての結果は、3例に抗核抗体が証明されたのみであった(藤川)。

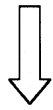
インターロイキン1(IL-1)は炎症性化学物質の誘発因子であるが、単位時間当たりのIL-1産生をearly phaseとlate phaseで比較する方法を確立し膠原病に応用すると、回復期、寛解期にある患児のIL-1産生はLPS添加の如何にかかわらず著明に増加しており、常に炎症の発現の可能性を示唆していると考えられ、寛解期の管理の上に参考となる知見を得た(吉野)。

前年度までの研究で小児SLEの診断の手引き案を作成したが、その感度の特異度をこれまでの検討からさらに症例、対照を増やしてチェックした。特異を検討するための対象としてJRA 30例、皮膚筋炎23例、MCTD 2例、Sjögren症候群1例を選んだ結果、感度はこれまでの診断基準より高く80%であり、しかも特異度は95.6%から100%であることが示された(兵頭)。

SLEでは長期間のステロイド服用が必要である症例が多いが、副作用の発現を軽減もしくは遅延させる各臓器に不可逆性病変のおこる前に疾患の活動性を抑え、入院期間を短縮するという意味で、パルス療法は有意義と考えられた。初期治療として行う方が有効と思われる(植地)。

骨粗鬆症はJRAそのものや、ステロイド療法の副作用として膠原病で重大な症状で、日常生活管理や将来の日常生活能力判定に必ず評価しなければならない。従来の方がX線写真の骨の濃淡から主観的に判定するのに対し、computerを用いて解析するmicrodensitometer法は客観性に富み、微小変化をも見出すことができる。ステロイド剤使用量と%ΣGS/Dとの関連をみると、JRAではSLEより急速に低下しており、とくにリウマチ因子陽性のJRAでのステロイド使用は注意を要するものである(鉾之原)。

小児SLE 113例について経過・予後を調査した結果、わが国におけるはじめての貴重な資料を得ることができた。死亡率は17.7%であり、最近10年間の症例では10.1%であった。死因は腎不全が47.1%で最も多いが、最近10年間では25%に減少し、出血や感染による死亡が相対的増加の傾向を示した。したがって、生存期間延長のためには感染や出血の予防、再燃を早期に発見して十分に対処することが重要である。5年生存率は55.7%で、欧米や成人のSLEと比べて低い(渡辺)。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



〔研究目的〕

小児の膠原病は近年増加の傾向にあり,とくに全身性エリテマトーデスはその 20%が小児期に発症する慢性難病である。これらの患児を早期に的確に治療することはもち論,成長過程にある小児期の膠原病の管理指導は非常に重要である。稀な疾患として専門医にゆだねればよいという時代は過ぎた。これらの疾患を早期に正しく診断し,治療し,さらに薬物療法のみで満足せず,日常生活,学校生活をどのように送るかなどの生活指導の指針も必要になって来た。膠原病のうち,若年性関節リウマチについては,すでに厚生省研究班の診断の手引及び治療管理指針が発表され,実地に貢献しているが,その他の膠原病については未だ検討されていなかった。本研究班では,若年性関節リウマチに次いで患者数が多い全身性エリテマトーデス(SLE)と,皮膚筋炎(DM)について詳細な臨床データを集計し,とくに SLE の診断の手引と治療指針,生活指針を作成することを目的とした。