

膠原病に対する解説と免疫抑制剤を含めた治療マニュアル作成

(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

総括

宮田晃一郎*1、渡辺言夫*2、立澤 幸*3、藤川 敏*4、横田俊平*5、武井修治*1

要約：小児膠原病患者に現在行われている治療の実態を検討した。大動脈炎症候群、若年性関節リウマチ、皮膚筋炎、混合性結合織病、全身性エリテマトーデスなどを対象としたが、これらの疾患に対する治療方法は、薬剤のみならず治療概念そのものも大きく変容しつつあった。特に難治例や劇症型の症例では、免疫抑制療法が小児膠原病患者にも治療の早期から広く導入されており、予後の改善や患児のQOLの向上に大きく貢献しているものと思われた。しかしその一方では、これらの薬剤や治療方法の適応は小児では確立されておらず、これらの疾患に対する治療指針の確立がのぞまれる。

見出し語：JRA, SLE, 大動脈炎症候群、皮膚筋炎、MCTD、免疫抑制療法、治療

1. 研究の目的

膠原病は難治性慢性疾患の代表的疾患群であり、これまでのステロイド療法を基本とした治療により、予後の改善がもたらされてきた。さらに近年になり、従来の治療に反応しない難治例に対して免疫抑制療法が内科領域を中心に積極的に導入され、その結果、患者の生命予後や機能障害にともなうQOLは飛躍的に改善しつつある。しかしながら、これらの治療を小児にそのまま適応するには、現状では多くの問題点を含んでいる。特に、膠原病治療に用いられるこれらの薬剤のほとんどは小児に対する安全性が確立されていない。また、免疫抑制剤のもつ副作用としての不妊、発癌性は、その使用が長期

となり、妊娠可能な時期をこれから迎えようとする小児には特に重要な問題である。その一方で、小児期に発症した膠原病患者の予後は、成人と比較して一般に不良であり、ステロイド療法に抵抗する難治例が存在することも事実である。

したがって、小児期発症膠原病の予後を改善するには、現在行われている治療の実態を調査し、その効果と副作用を把握したうえで、治療の適応などの基準を定めた治療方針を策定することが必要である。本研究では、この目的を達成するための基礎的資料を整備する目的で、以下に述べるリサーチクエスションを設定した。

(1) 小児膠原病における免疫抑制療法の有用性

鹿児島大学医学部小児科*1、杏林大学医学部小児科*2、国立小児病院感染リウマチ科*3、獨協医科大学越谷病院小児科*4、横浜市立大学医学部小児科*5

と副作用の現状は？

(2) 小児膠原病に対する免疫抑制剤の投与方法の設定、適応の確立はできないか？

(3) 小児膠原病に対する免疫抑制療法のプロトコールを作成し、スタディグループを構築できないか？

(4) 小児膠原病に対する最新の治療方法等に関する情報を提供するためには、如何にすべきか？

2. 研究方法

小児膠原病の疾患別に研究協力者を設定し、それぞれの疾患ごとに、治療全体にかかわる(4)のリサーチクエスチョン及び免疫抑制療法に関する(1~3)までのリサーチクエスチョンに対する検討をおこなった。結果、考察は以下の通りにまとめられる。

3. 結果および考察

1) 大動脈炎症候群(渡辺言夫)

35症例の治療の実態を検討した。治療にはステロイド剤が34例(97%)に使用されていた。非ステロイド系抗炎症剤は20例に使用され、その75%はアスピリンであった。免疫抑制剤は8例に使用され、その50%はシクロフォスファミドであった。外科的治療では経皮的腎動脈形成術が5例に行われていた。

本症では、ステロイド剤による治療を骨格としたアスピリン系薬剤の併用が有効と考えられる。これらの治療で活動性が抑えられない場合は、シクロフォスファミド等の免疫抑制剤の投与が必要と思われる。また、症状、病態に応じて経皮的バルーン血管形成術や外科的治療も有効と考えられた。

2) 若年性関節リウマチ JRA(藤川 敏)

JRA570症例の治療の実態を、全身型307例、多関節型142例、少関節型120例の3つの病型に分けて検討した。全身型症例の最終受診時の治療では、非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)単独が38%であり、NSAIDにステロイド剤併用が38%、疾患修飾性抗リウマチ剤(DMARDs)併用が35%、メソトレキセート(MTX)を中心とした免疫抑制剤併用が27%であった。多関節型における薬剤を全経過で検討すると、30~40%はNSAIDsの単独または複数剤併用で投与されていた。ステロイド剤は発症6か月以内では39%に、その後は20-30%の症例でNSAIDsに併用されていた。DMARDsや免疫抑制剤はいずれも約30%に併用されており、特にMTXの使用が多くみられた。少関節型では、発症より6か月未満ではNSAIDs単独が症例の71%をしめ、特にアスピリン単独使用例は50%に達していた。DMARDsや免疫抑制剤使用患者は他の病型と比べ10%前後と少なかった。

JRAの治療では、従来から第一選択剤とされてきたアスピリンのJRAに対する適応が再検討されている。アスピリン以外のNSAIDsでは、FDAが小児の使用を認めているトルメチン、ナプロキセン、イブプロフェンは、欧米で頻用されているにもかかわらずわが国ではJRAに対する保険適応はない。また、難治例に対するMTX少量パルス療法は、欧米ではすでにその有効性と安全性が確かめられており、本邦JRAでも約30%症例に使用されていた。今後その使用はさらに増加するものと思われるが、JRAでの使用基準は確立されておらず、保険適応も認められていない。したがって、これらの薬剤の小児での有効性と副作用を系統的に検討し、その使用

基準を決定していく必要がある。

3) 皮膚筋炎DM/多発筋炎PM (立澤 幸)

DM102例 (Brunsting型91例、Banker型1例、劇症型10例)、PM10例の治療の実態を検討した。DMではステロイドが99%に使用され、97%に有効であった。免疫抑制剤は15例、15%に使用され有効率は81%であった。薬剤別の有効率はメソトレキセート78%、アザチオプリン100%、ミゾリビン100%、シクロスポリンA100%であった。劇症型では4例でステロイドパルス療法が行われていた。現在の治療は、ステロイド剤及び免疫抑制剤が、Brunsting型でそれぞれ64%と12%、劇症型では60%と30%に使用されており、無投薬の例も両型とも30%にみられた。PMでのステロイドの有効率は73%とDMと比べると低く、免疫抑制剤も36%に使われていた。最終受診時の治療では、60%にステロイド剤または免疫抑制剤が使われており、無投薬となった例も30%にみられた。

4) 混合性結合織病MCTD (横田俊平)

全国から報告されたMCTD66例の治療が検討された。症例の73%は、病初期からステロイドを使用し、うち約80%は中等量以上のステロイドを要した。ステロイドパルス療法を行った症例も21.2%に達した。他方、NSAIDsのみが使用された例は29%にすぎず、そのうちの79%はステロイド療法へ治療が変更されていた。また、治療の過程で8例(12%)に免疫抑制剤が使用されていた。

MCTDは従来考えられていたように軽症例ばかりでないことが示唆され、疾患活動性と臓器障害の程度を加味した段階的治療指針をつくる必要がある。

5) 全身性エリテマトーデスSLE (武井修治)

小児期発症SLE363例の治療の実態を検討した。ステロイド療法は354例(98%)におこなわれ、ステロイド内服のみが126例、内服+ステロイドパルス療法が82例であった。ステロイド療法による重篤な副作用は全体の35%に報告され、投与期間とともに増加した。ステロイドパルス療法は90%が有効としたが重篤な副作用も10%にみられていた。ステロイド療法に加えて免疫抑制療法が併用されていたものは146例(40%)で、うち、免疫抑制剤内服が108例、サイクロフォスファミド(CPM)パルス療法が38例であった。免疫抑制剤内服は61%が有効とし、CPMパルス療法は71%が有効であったが42%に消化器症状を中心とした副作用が報告された。

症例全体で検討すると、免疫抑制療法併用群はステロイド療法群にくらべ、腎症の進行した例、ステロイドの副作用例が有意に多かった。しかしながら、症例数の多い10施設で免疫抑制療法を受けた患者の頻度を検討したところ、患者の腎症重症度やステロイド副作用の頻度は各施設で違いがないにもかかわらず、免疫抑制療法を受けた患者の頻度は22%から100%まで分散していた。このことは、免疫抑制療法の適応が各施設で違うことを示していた。

小児SLEに対する免疫抑制療法はすでに現実に広く行われており、その適応や投与方法の確立が早急に望まれる。

4. 問題点及び今後の課題

本研究で明らかになった全体としての重要な問題点としては、(1)本邦では小児膠原病専門医や専門外来を持つ医療機関が極端に少なく、多くの症例は一般病院で長期間の治療を受けてい

ること、(2)小児膠原病に対する一定の治療指針がないため、施設により治療方針が異なること、(3) そのために小児膠原病の治療に用いられた薬剤や治療法の、小児での有効性や副作用の検討がこれまでになされていないこと、(4)特に免疫抑制療法においてこれらの問題が大きいこと、などがあげられよう。したがって、これらの問題点を解決するための今後の課題としては、(1) 多施設の専門医によるスタディグループを構築し、(2)治療薬や治療方法の有効性と副作用を検討し、(3) その結果をもとに治療指針を策定し、(4)その治療指針を提示することにより、小児医療に携わるすべての小児科医の小児膠原病患者に対する治療のレベルアップを図ることが重要と思われた。この目的をすみやかに完遂するためには、本研究の続行が望まれる。



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



要約:小児膠原病患者に現在行われている治療の実態を検討した。大動脈炎症候群、若年性関節リウマチ、皮膚筋炎、混合性結合織病、全身性エリテマトーデスなどを対象としたが、これらの疾患に対する治療方法は、薬剤のみならず治療概念そのものも大きく変容しつつあった。特に難治例や劇症型の症例では、免疫抑制療法が小児膠原病患者にも治療の早期から広く導入されており、予後の改善や患児のQOLの向上に大きく貢献しているものと思われた。しかしその一方では、これらの薬剤や治療方法の適応は小児では確立されておらず、これらの疾患に対する治療指針の確立がのぞまれる。