

小児期発症混合性結合組織病、川崎病、結節性多発動脈炎 の現状と治療の実態

(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)

横田俊平、今川智之、相原雄幸

要約：小児期発症混合性結合組織病 (MCTD)の全国調査を基礎にして、症状、検査所見の特徴を明らかにするとともに、治療の現状を分析し、段階的治療指針を策定した。川崎病は γ -グロブリン大量療法が標準的な治療法として確立する一方、高 γ -グロブリン血症に伴う問題点、治療不応例に対する対処の仕方を考察した。結節性多発動脈炎は小児期には症例が少なく統一的な治療法は困難であるが、予後不良例が多いことに鑑み、強力な抗炎症療法の必要性を強調した。

見出し語：混合性結合組織病、川崎病、結節性多発動脈炎、ステロイド剤

【混合性結合組織病】(Mixed connective tissue disease:MCTD)

1. 疾患の概念

混合性結合組織病(MCTD)は、1972年Sharpらにより提唱された疾患概念で、Raynaud現象、手背の皮膚硬化、抗RNP抗体陽性所見に種々の程度にSLE、DM、PSSの所見が複合して発現する疾患である。小児例は、1973年Sandersらにより報告され、本邦では1981年阿部らの報告をはじめとして今日まで25例が報告されている。

2. 臨床症状

診断時の症状を頻度の高い順に示すと、Raynaud現象 98%、手背の腫脹 60%、顔面紅斑 45%、多関節炎 42%、手指皮膚硬化 30%などが高頻度に認められた。他方筋力低下 20%、上眼瞼浮腫状紅斑 15%などDM様所見は少なかった。

最終診察時には全体的に症状発現が低頻度になっており、治療効果が窺われた。とくに多関節炎、顔面紅斑、手背の腫脹、リンパ節腫脹、上眼瞼の浮腫状腫脹などの改善が著しく、反面手指の皮膚硬化、乾燥症状、指尖部癩痕化、精神神経症状などの症状の増加が認められた。

3. 検査所見

診断時の検査所見を頻度の高い順に示すと、抗核抗体(92%)、抗U1-RNP抗体(87%)、高 γ -グロ

リン血症(85%)が高頻度に陽性で、とくに抗核抗体は高値でその染色型は全例で斑紋型を呈した。またリウマトイド因子は60%に陽性で、その他抗DNA抗体陽性(45%)、白血球減少(40%)、筋原性酵素の上昇(40%)などが高頻度に認められた。しかし低補体血症はわずかに28%、血小板減少も13%、蛋白尿は7.8%に過ぎなかった。

4. 治療方法の分析

1) 初期治療

全国から集計された66例の小児期発症MCTDの診断後の初期治療について解析した。その結果、無治療例5例を含めNSAID単独での治療選択を行ったものが19例(28.8%)で、他方66例中48例(72.7%)において治療初期からPSLが使用されており、MCTD治療の中核はPSLによる治療であるということが出来る。病初期からパルス療法を実施した例が14例(21.2%)存在し病初期から強力な抗炎症を企画した例が1/5に達することが判明し、しかし免疫抑制剤使用はわずかに1例で、はじめから免疫抑制剤を必要とするような超重症例はなかった。

2) 初期治療の効果

病初期にRaynaud現象を認めた58例において治療に反応しなかった例は35例(60.3%)、発熱を認めた36例において、治療に反応した例は29

例(80.6%)、反応しなかった例は2例(5.6%)で治療方法に拘わらず発熱は抗炎症治療に反応した。関節症状を認めた38例において、治療に反応した例は25例(65.8%)、反応しなかった例は9例(23.7%)であった。皮膚症状については、記載のあった38例中23例(60.5%)で治療効果が認められ、他方8例(21.1%)で無効であった。

他に治療に反応した症状として他に筋炎(8例)、頸部リンパ節腫脹(4例)、血小板減少(4例)、蛋白尿(3例)、心外膜炎(2例)、唾液腺腫脹(2例)などが挙げられ、他方治療に抵抗した症状として間質性肺炎、筋炎症状が挙げられていた。

5. 小児期発症MCTDの治療指針

全国調査を踏まえて作成した小児期発症MCTDの治療指針を示す。MCTDも慢性の自己免疫疾患であり寛解と増悪を繰り返し、増悪期の炎症持続により非可逆的な組織瘢痕化が蓄積し臓器の廃絶化に向かうことは他の小児膠原病と同様である。したがって長期的視点から治療選択を行わなければならない。

この治療指針の特徴は、診断時の重症度を4段階に分け、その目安を設けて炎症の早期抑制を図ることを目的としたことと、とくに重症例に対して薬剤の使用を〈寛解導入〉と〈寛解維持〉とに分別し、病初期や再燃期には炎症を強力に抑制し、寛解期にはできるだけ薬剤の副作用を避けるようPSL少量を目指したことである。

〈小児混合性結合組織病の症状による治療選択〉(指針)

【I段階】は、軽微な症状・軽度検査所見の異常、確定診断前の対症療法として位置付けられ、治療薬剤と用量はアスピリン:30~70mg/kg/日などNSAIDまたは少量プレドニゾン:10~20mg/日→漸減し維持量:5~10mg/日を用いる。

【II段階】は、弛張熱、関節炎、筋炎など定型的小児MCTD発症時・再燃時症状として位置付けられ、治療薬剤・用量は中等量プレドニゾン:30~40mg/日→漸減し維持量:5~10mg/日を用いる。

【III段階】は、定型の症状に加え、①弛張熱の持続、②心膜炎・心筋炎、③胸膜炎、④低補体血症腎炎やネフローゼ型腎炎、⑤肺高血圧症、⑥その他の症状を呈する症例に対し、〈寛解導入療法〉としてメチルプレドニゾンパルス療法→後療法:プレドニゾン20~30mg/日、〈寛解維持療法〉として後療法に用いたプレドニゾンを慎重に漸減して維持量へ持ち込み維持量:5~10mg/日とする。

【IV段階】は、段階IIIに加え①肺高血圧症や増殖性血管障害、②急速に進行する腎炎などに対し、治療薬剤・用量は段階IIIに加え、さらに免疫抑制剤の併用を行う。

なお小児期発症例は8~10歳以上が多いので、とくにプレドニゾン量はこの年齢における標準量を示した。体重換算による量の目安は、少量:0.5mg/kg/日程度、中等量1mg/kg/日程度、大量:2mg/kg/日程度(最大量は60mg/日を越えない)と考えてよい。

またNSAIDはnon-steroidal anti-inflammatory drug(非ステロイド系抗炎症剤)の略で、アスピリン腸溶剤を標準とするが、米国FDAで小児用認可を受けているNSAIDは他にtolmetin, naproxen, ibuprofenの三種である。免疫抑制剤はサイクロフォスファミド、サイクロフォスファミドパルス療法、アザチオプリム、ミゾリピンなどが挙げられる。

【川崎病】

1. 疾患の概念

川崎病は不明の原因によって惹起される急性の全身性血管炎で、小～中型動脈を侵す血管炎症候群のひとつである。全身の血管に炎症を起こし得るが、とくに冠動脈が選択的に標的となり、川崎病の冠動脈障害は小児期の後天性心疾患の原因の第1位にランクされている。

冠動脈障害（瘤形成、弁膜病変、心筋梗塞など）は約13%の患児に認められ、約0.1%が死亡する。なお瘤形成には至らなくとも、血管炎が著しければ血管壁に病理学的変化は来しており、長期的にみて動脈硬化病変へと進展する可能性が残されている。

2. 臨床症状

著しい発熱と不定形発疹をもって始まり、第3～5病日までには頸部リンパ節腫脹（腋窩、鼠径部リンパ節は腫脹しない）、眼球結膜の充血、苺舌、口唇の発赤・亀裂・出血などの粘膜症状、手足の硬性浮腫や指趾先端の発赤などの血管炎症症状が揃い、病像が完成する。

3. 冠動脈の変化

川崎病の血管炎の進展には特徴があり、心超音波検査にてこの冠動脈変化を追うと、第7～10病日頃から血管壁浮腫と中膜平滑筋変性を表す冠状動脈の輝度増強が認められ、第10病日前後には内径の拡大が加わり、第2病週頃から冠動脈瘤が発生する。急性期に一過性に拡大しその後退縮する例もあるが、半数例は持続的に瘤が拡大し後遺症として残遺する。これらの所見を治療の側からみると、心超音波検査で冠動脈をモニタリングしながら、病初期より第10病日までの間に血管炎の治療に成功すれば冠動脈変化を防止できることを示唆している。

3. 病因と病態

川崎病の病態は、(1)免疫系の異常な活性化、(2)汎血管炎の2点に集約できる。血清中にIFN γ 、sIL2-R、sCD4、sCD8などのT細胞由来因子、IL1 β 、IL6、sTNF-Rなどのマクロファージ由来因子の著増が認められ、また活性化免疫担当細胞がサイトカインにより活性化した血管内皮細胞を、接着因子を介して障害し血管炎が惹起される。したがって治療は、急性期の免疫担当細胞活性化と高サイトカイン血症に対処しつつ、二次的に発生する血管障害、凝固線溶系への対応を的確に行うことが要求される。

4. 治療

1) 治療の原則

治療の原則は、(1) γ -グロブリン大量療法（活性化した免疫系を沈静化させる）、(2)アスピリンによる抗凝固療法、(3)動脈瘤形成例に対して血栓溶解療法、心筋梗塞や末梢動脈障害の対策、(4)心血管系以外の合併症の対策（胆嚢腫大、イレウス、DICなど）などにまとめられる。

2) 治療の実際

(1)薬物治療

① γ -グロブリン大量療法

原田のスコアなどにより症例を選択し治療することも試みられているが、冠動脈障害発生の予知は困難であり米国の管理指針のように診断例全例に行っているのが現状である。

スルホ化（ベニロン[®]）またはPEG処理（グロベニ[®]）完全分子型 γ -グロブリン製剤が有用で、効果が明らかにされている投与方法は、①200 mg/kg/日・5日間、②400mg/kg/日・3日間、③400mg/kg/日・4日間、④400mg/kg/日・5日間である。米国では入院処置を避け効果も変わらないことから、超大量1回投与方法(1g/kg/日または

2g/kg/日・1回)が推奨されており、本邦でもその効果を認める報告が相次いでいる。

② γ -グロブリン大量療法の問題点

第一は cost and benefit の問題で、 γ -グロブリン大量療法が不必要な例が存在する一方、最良の γ -グロブリン療法を用いて発病1週間以内に治療が開始されても依然 15%の例で冠動脈障害が発生している。高額の治療であるから冠動脈障害を含む重症化を病初期に予知する方法の開発と、治療不応例の早期発見と対応法の確立が急務である。

第二は、 γ -グロブリン大量療法が血栓形成を促進している疑いがあることである。大量の γ -グロブリン投与により血液の粘稠度が増加し、他方病態として 500,000~1,000,000/ul に達する血小板増多と相まって血液流速が低下し血栓形成が促進されている。

なお γ -グロブリン注入時のアナフィラキシーショックは定時注入法を用いて時間をかけて点滴することでほぼ解決している。

③ γ -グロブリン大量療法不応例への対応

1) γ -グロブリン追加療法

冠動脈障害に対する γ -グロブリン大量療法の効果には用量依存性が認められるため、当初の3~5日間の治療にも拘わらず発熱や炎症所見に改善がみられない場合、しばしばそのまま γ -グロブリン追加投与が行われる。追加投与により改善をみる例もあるが依然不応例も多く、また急速な高 γ -グロブリン血症の出現は、血栓形成、過粘着性症候群の出現が憂慮される。

2)メチルプレドニゾロン(mPSL)・パルス療法

ポストングループは不応例に対してmPSLパルス療法(mPSL 30mg/kg)が有効であると報告している。しかし本邦での報告は無効例が多く、かつ血栓形成性への危惧がつきまとう。

3)血漿交換・透析療法

病態で考察したように川崎病における血管炎は高サイトカイン血症が基盤にある。また活性化された免疫担当細胞はそれぞれのサブセットに対して炎症の増悪化をさらに進展させている可能性がある。これまで血漿交換療法の報告が数例あるが、いずれもわずか1回の実施で炎症の悪化をくい止めている。

血漿交換システムの進化、小児用回路・カラムの開発、置換液としての5%アルブミンの安全性の確認などから、最近体重8kg以上の小児にも安全に血漿交換が実施できるようになった。そこで著者らの施設における最近の成績を述べると、 γ -グロブリン大量~超大量療法不応例でかつ10病日以内の症例5例に3日間連続血漿交換療法を試みたところ、3日間のうちに全例において臨床症状の著しい改善、CRPの著減(開始前の 2^3 減)などを認めた。今後多施設で検討が行われるべき治療法であると考えられる。

(3)治療効果の判断

川崎病は急性炎症性疾患である。時々刻々病状は変化していく。治療中でも同様である。従ってプロトコールに沿って漫然と前述の治療を維持していただくだけでは不足で、病勢を追い治療効果を評価し、たえず治療変更を視野に入れて観察する必要がある。

病勢の判断には原田のスコアが有用で、さらに活発に機能している凝固線溶系におけるフィブリン分解産物 FDP-E, D-dimer 値などを加えるとよい。

【結節性多発動脈(polyarteritis nodosa: PAN)

1. 疾患の概念

PAN は血管炎症候群の中核をなす疾患で、血管壁を一次的炎症反応の場とし、とくに中型血管に炎症が生ずる。したがって全身の多臓器に病変が起こり、臨床的に診断が困難で、生命予後は必ずしも良好ではない。

2. 臨床症状

PAN の予後改善には早期診断、早期治療が必要であることは言を待たないが、最近成人において臨床的所見を的確に捉え早期診断を行うべく、診断基準が策定された(1990)。主要徴候は発熱、体重減少の他、ほぼすべての臓器症状が網羅されており、本症の特徴が同時多発的な臓器障害の進行であることが主張されている。また血液検査所見には、1万/ul以上の白血球増多、40万/ul以上の血小板増多、血沈亢進、CRP陽性など一般的な炎症マーカーの変化しか盛られておらず、本症に特有な検査所見はないに等しい。すなわち、PANは、PANであることを認識し、炎症部位の特定を急ぎ、組織所見から筋型動脈の壊死性動脈炎の存在を明らかにし、あるいは血管造影から腹部大動脈分枝の多発小動脈瘤を確認してはじめて診断が下される疾患である。

3. 小児例の臨床的検討

小児例の臨床経過につき詳細な報告は少なく、著者らの経験した症例の検討を交えて考察する。

まず臨床的には不明熱として捉えられ、同時に出血斑を含む種々の皮疹が出現する。関節痛、筋痛、腹痛を訴え、欧米の報告では約半数例に心合併症を併発している。肝脾腫やリンパ節腫脹の頻度は低く、一方痙攣などの神経症状を認める。検査所見上は、白血球増多(1万/ul以上)、血沈値・

CRPなどの炎症マーカーは高値となる。また血清アルブミン低値、血尿、貧血、高血圧症なども発現する。また重要なことは血管炎に伴い凝固線溶系が活発に機能はじめフィブリン分解産物であるFDP-EやD-dimerが上昇し、かつ活動性マーカーになる点である。炎症が進行し多種臓器障害を伴うようになると、心筋障害ではGOT、トロポニンT、CKおよびCK-MBが高値となり、虚血性心疾患の像を呈する。腎では急速進行性腎炎、中枢神経では脳出血、脳梗塞、消化管では出血、梗塞などが発現し、DICへ移行する。

4. 治療

全身の臓器障害、DICなど急速に重症化する疾患であることを考慮し、また予後の正確な推定は困難であるが成人例の予後報告も考えると少なくとも約半数は不良である。したがって診断とともに病勢のマーカーを参考にしながら、積極的な治療が要求される。

Cassidyの教科書によると、小児では1~2mg/kg/日のプレドニゾロンにより予後改善が図られるという。しかし成人PANに対する厚生省治療指針はさらに積極的な治療を推奨しており、標準的な治療としてまずメチルプレドニゾロンパルス療法を行い、後療法としてプレドニゾロン60mg/日(小児では2mg/kg/日と考えてよい)およびシクロフォスファミドあるいはアザチオプリン75~100mg/日を8週間、以後8週間かけて漸減し、維持量として10~5mg/日を48~96週間用いる。しかしその後このような強力な治療を行っても再発例が高いことが明らかになり、現在サイクロフォスファミド・パルス療法、サイクロスポリンAなどが試みられている。



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:小児期発症混合性結合組織病(MCTD)の全国調査を基礎にして、症状、検査所見の特徴を明らかにするとともに、治療の現状を分析し、段階的治療指針を策定した。川崎病はγグロブリン大量療法が標準的な治療法として確立する一方、高γグロブリン血症に伴う問題点、治療不応例に対する対処の仕方を考察した。結節性多発動脈炎は小児期には症例が少なく統一的な治療法は困難であるが、予後不良例が多いことに鑑み、強力な抗炎症療法の必要性を強調した。