

# 第14回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 プログラム・抄録集

The 14<sup>th</sup> Annual General Assembly and Scientific Meeting of  
Pediatric Rheumatology Association of Japan



会期 平成16年10月9日(土)、10日(日)

会場 メトロポリタンプラザ (オフィスタワー12F 貸会議室)  
東京都豊島区西池袋1-11-1

会長 稲毛 康司 (日本大学医学部附属練馬光が丘病院小児科)



# LH-RH誘導体 マイクロカプセル型徐放性製剤

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品（注意・医師等の処方せん・指示により使用すること）

## リュープリン<sup>®</sup>

### 注射用1.88・3.75

（注射用酢酸リュープロレリン）

■効能・効果、用法・用量、禁忌・使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

## LEUPLIN<sup>®</sup>

■薬価基準：収載



（資料請求先）

**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

<http://www.takeda.co.jp/>

# 第14回日本小児リウマチ学会総会・学術集会

会長 稲毛 康司

(日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科)

会期 平成16年10月9日(土)、10日(日)

会場 メトロポリタンプラザ(オフィスタワー12F 貸会議室)

東京都豊島区西池袋1-11-1

第14回日本小児リウマチ学会事務局

〒179-0072 東京都練馬区光が丘 2-11-1

日本大学医学部付属練馬光が丘病院 小児科

TEL:03-3979-3611、FAX:03-3979-3787

表紙のカラー写真について

1742 年に英国のバースに造られた、世界最初のリウマチ専門病院 the Royal National Hospital for Rheumatic Diseases (当時は Water Hospital と呼ばれていました)での診察風景です。4人の大人たちは、真剣に病気のことを話し合っているようです。しかし、右手が腫れあがっている女の子は、話しの仲間に入れてもらえないようです。こどもの診察は後回しなののでしょうか？ 私たちのほうを、じっと見つめている視線を感じませんか？  
(稲毛 康司)



## ご挨拶

日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科 稲毛 康司

「いま、小児リウマチがおもしろい」。突然、何のことだとお感じになられるでしょう。しかし、やっぱり「いま、小児リウマチがおもしろい」。と思います。

医療の分野は、新しい発見や新しい治療方法の出現で一挙に進歩します。小児リウマチの分野では、サイトカインストームを中心とした炎症病態の解明や生物学的製剤の導入が、この勢いに拍車をかけています。

小児リウマチ学が扱う疾患は、ご存じのとおり膠原病、膠原病類縁疾患が主要なものですが、痛みを主徴とする疼痛症候群 pain syndrome も守備範囲に入りました。さらに、いままでは、どこの専門分科領域にも入らなかった多彩な症状と発熱を伴う疾患群を「自己炎症症候群 autoinflammatory syndrome」と認識して、疫学、病態解明、治療法の開発が進んでいます。

私は、本邦で初めて CINCA 症候群を経験して、報告をしました。その印象が強く、乳児期発症自己炎症症候群と強調した疾患名を提唱しています(日児誌 Vol.107, No12, 1608-1618, 2003)。しかし、各種の疾患の総称名ですから、乳児期発症にこだわらなくともよいと思います。この症候群は炎症性疾患の病態解明の、“experiment by nature”といえます。シンポジウムを通して、さらに理解を深めようと企画しました。

特別講演には、北海道大学医学部眼科学 大野 重昭教授をお迎えして、「小児膠原病と内眼炎について」ご講演を賜ります。小児リウマチ医にとって、眼科的合併症は大変に重要な問題です。学会員にとって、役立つ情報を拝聴できると期待しております。

ランチョンセミナーは鹿児島大学医学部小児科 武井 修治講師に「難治性 JIA に対する抗 TNF 抗体療法」について、ご講演を賜ります。注目のテーマを、分かりやすく解説して下さいます。一般演題は、いずれも内容の高度な演題ばかりです。日本の小児リウマチ学の成長を感じ取ることができます。

第14回日本小児リウマチ学会総会・学術集会の学会長を拝命し運営をするにあたって、若い小児リウマチ学を志す方々に、活発に参加してもらうよう配慮をしました。小児リウマチ学の将来を担う、若手の活躍を願っております。毎度のことですが、活発な討論で熱気にあふれる学会になるように、皆様のご協力をよろしくお願いいたします。

この抄録集は、日本小児リウマチ学会の学会誌としての性格を有していると理解しております。そのため、貴重な情報や知見が行きわたるよう配慮をしました。特別講演、ランチョンセミナー、シンポジウムの内容を、演者の先生がたにお願いして紙数を増やすようにしたのは、そのためです。ご了解のほどお願い致します



## 会場案内

会場:メトロポリタンプラザ 第一会議室  
(オフィスタワー12F 貸会議室)

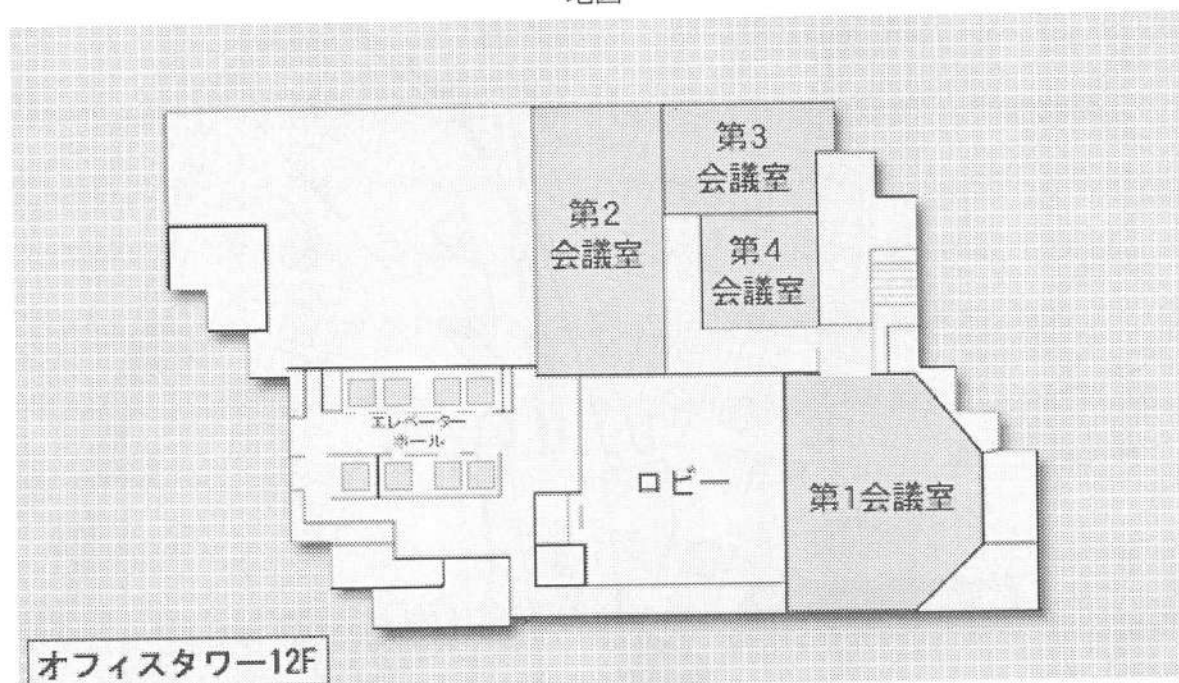
〒171-0021

東京都豊島区西池袋1-11-1

TEL:03-5954-1030

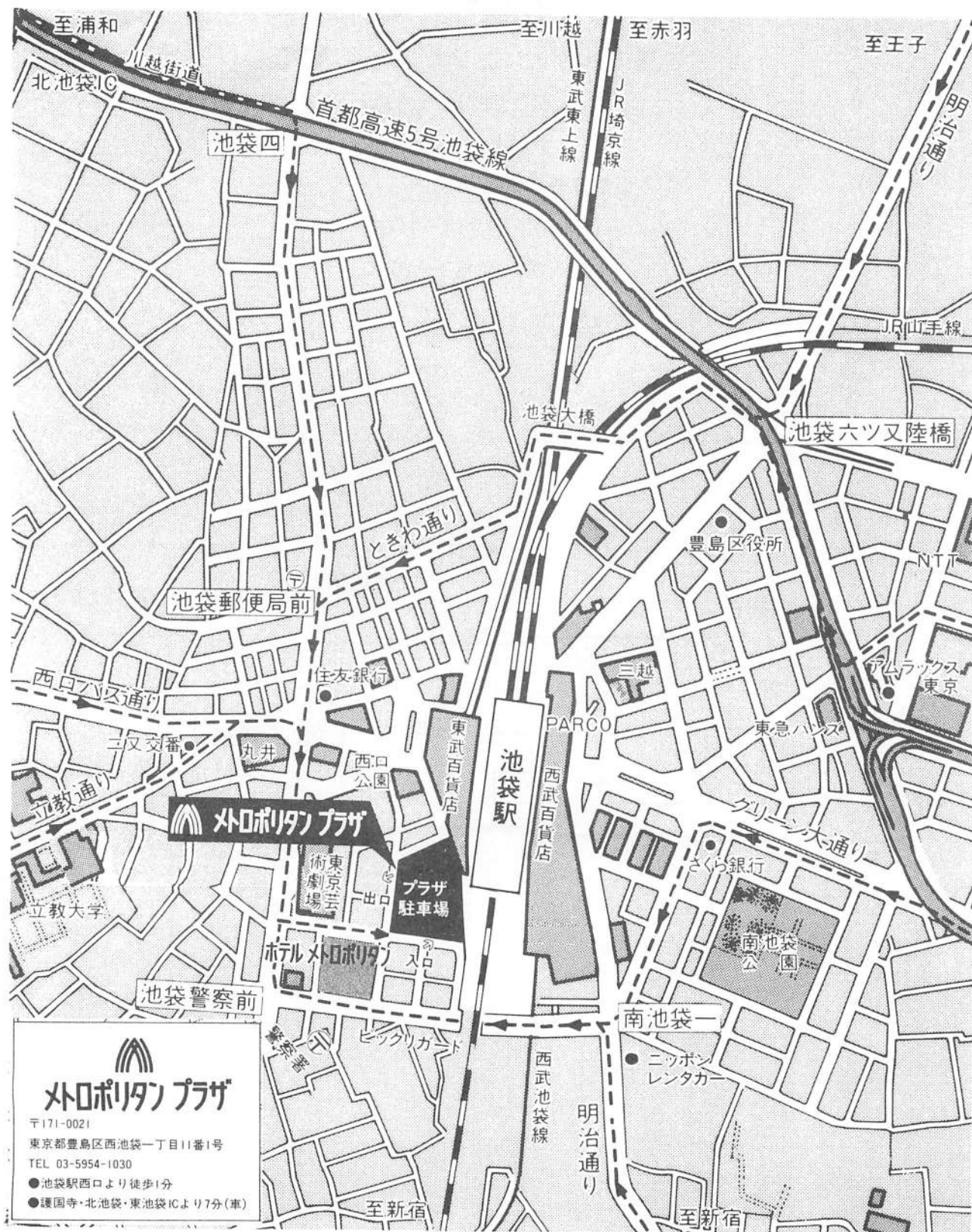
FAX:03-3983-4550

## 地図





# 交通のご案内

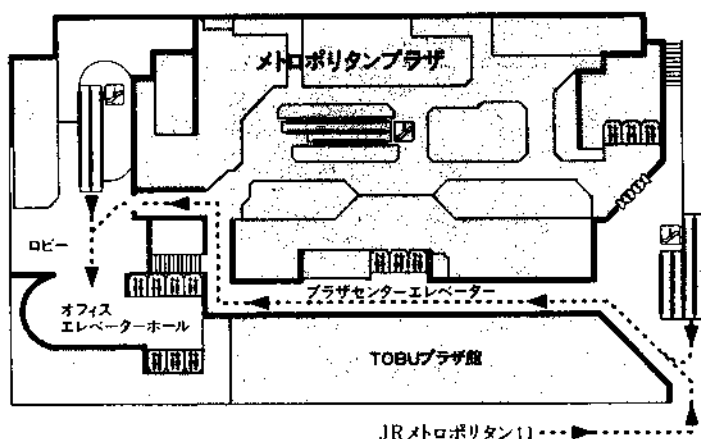




# **メトロポリタンプラザ** オフィスタワーご案内図(12F会議室)

JRメトロポリタン口

**2** OFFICE  
TOWER  
**F**

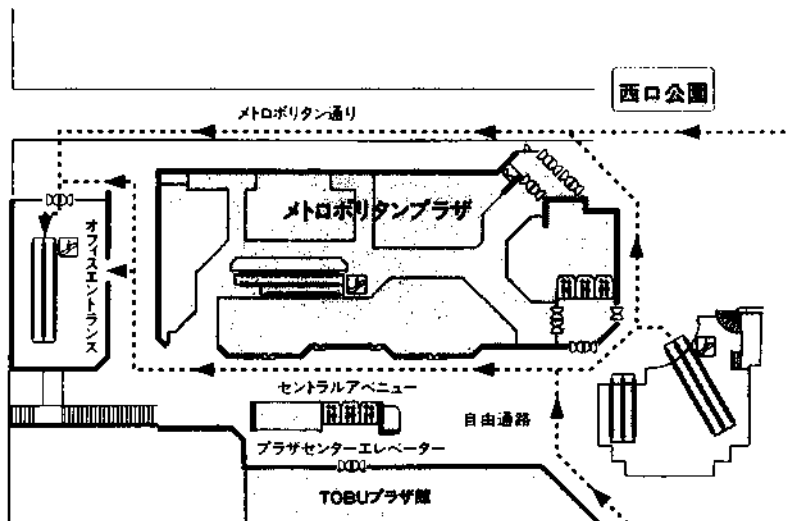


※ JR線でお越しの方はメトロポリタン口のご利用が便利です。

ホテル  
メトロポリタン

東武東上線連絡口

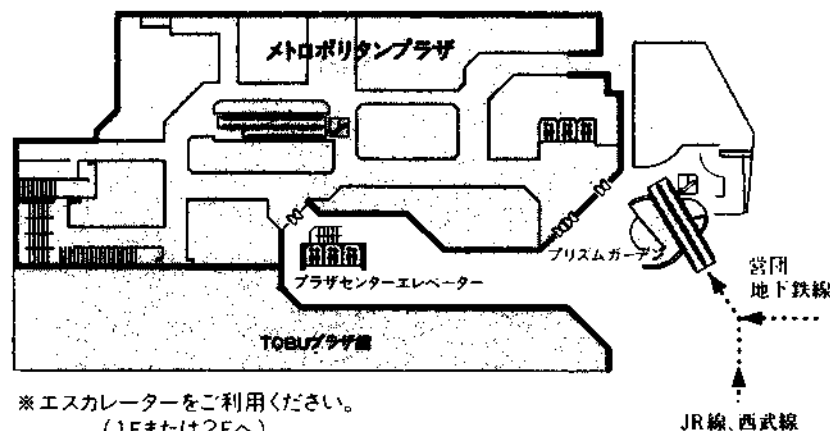
**1** OFFICE  
TOWER  
**F**



※ オフィスエントランスからエスカレーターで2Fへ。  
 ※ 2Fよりオフィスエレベーターをご利用ください。

JR/山手線、埼京線  
 高崎線、宇都宮線  
 営団丸ノ内線  
 営団有楽町線  
 西武池袋線  
 へ連絡

**B1** OFFICE  
TOWER  
**F**



※ エスカレーターをご利用ください。  
 (1Fまたは2Fへ)

## 日程表【会議室】

10月9日(土)			
	第1会議室	第2会議室	第4会議室
11:00			運営委員会
11:30	受付開始		
13:00	開会のあいさつ		
	学術集会		学会本部 PC センター
	一般演題		
18:00	特別講演		
19:00		懇親会	
21:00			

## 日程表【会議室】

10月10日(日)		
	第1会議室	第4会議室
8:30	一般演題	学会本部 PC センター
10:35	学会総会	
10:45	会長講演	
	一般演題	
12:00	ランチョンセミナー	
13:00	シンポジウム	
15:00	閉会のあいさつ	
16:00		

## 第14回日本小児リウマチ学会総会・学術集会のご案内

1. 会期:平成16年10月9日(土) 13:00~(受付開始 11:30~)  
10日(日) 8:30~15:00
2. 会場:メトロポリタンプラザ 第一会議室  
(オフィスタワー12F 貸会議室)  
〒171-0021 東京都豊島区西池袋1-11-1  
TEL:03-5954-1030、FAX:03-3983-4550  
<http://www.itbc.co.jp/plasa/>  
会期中の緊急連絡先:TEL:03-5954-1030
3. 参加登録・受付
  - 1) 学術集会参加費 6,000 円(当日、会場受付でお納め下さい。)
  - 2) 抄録集一部 2,000 円です。
  - 3) 平成16年度会費未納の方は 5,000 円をお納め下さい。
  - 4) 懇親会 10月9日(土)の学会終了後、第2会議室にて懇親会を行います。参加者相互の交流の場として、企画しましたので、お気軽にご参加下さい。  
☆☆会費:無料です。お問い合わせのうえご参加下さい。
4. 単位 日本小児科学会専門医資格更新研修 (8単位)  
日本リウマチ財団登録医研修単位 (1単位)  
日本リウマチ学専門医研修単位 (1単位)
5. 発表
  - 1) 一般演題 発表時間:口演6分、質疑4分です。講演時間をお守り下さるようお願いいたします。
  - 2) シンポジウム 発表時間:口演 15 分以内+総合討議 座長と演者間で調整してください。
  - 3) ご講演はすべてコンピュータ(PC)プレゼンテーションといたします。  
PowerPoint(Win/Mac)で行います。発表1時間前までに演題ファイルを受付までお持ち下さい。記録媒体は、CD-R か、USB メモリです。(FD、MO はお取り扱いできません)。こちらで、ファイル確認後、コピーの上、お返し致します。
  - 4) PC センター:第4会議室(学会本部)で試写をしていただきます。

- 5) ご自分の演題ファイルの確認、訂正を希望される方も、発表1時間前までに受付にお越し下さい。
- 6) 演者、座長とも時間厳守をお願いいたします。  
ご質問の方は、あらかじめマイクの前にお立ち下さい。  
講演5分前までに、次演者、次座長はそれぞれ所定の席にお着き下さい。
6. 総会10月10日(日)10:35より第一会議室にて行います。参加者全員のご参加をお願いします。
7. 運営委員会 10月9日(土)11:00~12:00 まで第4会議室にて行います。
8. 会期中のお問い合わせは、第4会議室の学会本部でお受けします。
9. 呼び出し・伝言 原則として、会場内での呼び出しはいたしません。受付付近に伝言板をご用意しますので、ご利用下さい。また、会場内では携帯電話およびポケットベルの電源をお切り下さいますようお願い致します。  
会期中の緊急連絡先:TEL:03-5954-1030 学会本部:第4会議室(内線)1078
10. クローク、ドリンクサービスをご用意いたしますのでご利用下さい。

第14回日本小児リウマチ学会総会・学術集会

会長 稲毛 康司

## 日程表【プログラム】

	10月9日(土)		10月10日(日)
		8:30	JRA/JIA と MTX 療法
		9:00	シンポジウム関連演題 自己炎症症候群
		9:40	間質性肺炎
		10:00	休 憩 10:00-10:15
		10:15	自己免疫疾患と睥炎
		10:35	総 会 10:35-10:45
		10:45	会長口演 10:45-11:00
		11:00	乳幼児期に発症した膠原病および膠原病類縁疾患
11:00	運営委員会 11:00-12:00	11:20	繊維筋痛症
11:30	受付開始	12:00	ランチョンセミナー
13:00	開会の挨拶	13:00	シンポジウム
13:05	皮膚筋炎		「乳児期発症自己炎症疾患」
13:35	JRA/JIA		
14:05	JRA/JIA と Infliximab 療法		
14:25	マクロファージ活性化症候群		
14:45	SLE (1)		
15:15	休 憩 15:15-15:30	15:00	次期会長挨拶
15:30	SLE (2)	15:05	閉会の挨拶
16:00	Sjögren 症候群		
16:20	悪性腫瘍と関節痛・関節炎		
16:40	感染症と関節炎・血管炎		
17:10	強皮症・サルコイドーシス		
17:30	骨代謝・ぶどう膜炎		
17:50	休 憩 17:50-18:00		
18:00	特別講演		
19:00	懇親会 19:00-21:00		



## 第14回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 プログラム

第1日 10月9日(土)

13:00-13:05 開会挨拶 会長 稲毛 康司

13:05-13:35 皮膚筋炎  
座長 総合病院 北見赤十字病院小児科 小林 一郎

1. CK正常で関節可動域制限がみられた若年性皮膚筋炎の2症例 —CK高値例との比較

神奈川県立こども医療センター感染免疫科 永井 由紀子

2. 治療に苦慮している皮膚筋炎の1例

広島市立舟入病院小児科 畠井 和彦

3. 小児皮膚筋炎JDMの予後と早期治療介入early intervention

鹿児島大学大学院小児発達機能病態学分野小児科 根路銘 安仁

13:35-14:05 JRA/JIA 座長 大阪医科大学小児科 村田 卓士  
あいち小児保健医療総合センター感染免疫科 岩田 直美

4. Baker's cystを合併した多関節型JIAの一例

日本医科大学 小児科 小林 史子

5. RF陰性、抗CCP抗体陽性若年性特発性関節炎 —新たな疾患単位か—

滋賀県立小児保健医療センター小児科、検査科 鬼頭 敏幸

6. 全身型JIAで加療中に自己免疫性肝炎が原因と思われる亜急性型劇症肝炎をきたした4歳女児例

京都大学医学部発達小児科学 日衛嶋 栄太郎

14:05-14:25 JRA/JIAとInfliximab療法

座長 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 松山 毅

7. インフリキシマブ投与を試みた全身型若年性特発性関節炎(JIA)の2例

岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学 萬木 章

8. Infliximab療法を行ったRF陽性多関節型JIAの4例について

大阪医科大学小児科学教室 加藤 栄美子

14:25-15:45 マクロファージ活性化症候群

座長 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科感染防御学 前野 伸昭

9. 治療中に重度の肝障害をきたした若年性特発性関節炎(JIA)の1男児例

滋賀医科大学小児科 野田 恭代

10. 軸索型ギランバレー症候群を合併した重症マクロファージ活性化症候群の一例

千葉市立海浜病院小児科 糸洲 倫江

14:45-15:15 SLE(1)

座長 国立成育医療センター膠原病感染症科 小林 信一

杏林大学医学部小児科 前田 基晴

11. 神経性食欲不振症発症を契機にSLE診断基準を満たした1例

日本大学医学部小児科学講座 菅 御也子

12. 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)が疑われた全身性エリテマトーデスの1女児例

北里大学病院小児科 緒方 昌平

13. 小児期発症重症SLEの初期治療におけるサイクロフォスファミド

サイクルパルス月1回8回コースの有効性

千葉大学大学院医学研究院小児病態学 山口 賢一

15:15-15:30 休憩

15:30-16:00 SLE(2)

座長 岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学 萬木 章

北里大学医学部小児科 野間 剛

14. 全身性エリテマトーデスを発症し、シクロスポリンが有効であった

ダウン症候群の1例

近畿大学医学部小児科 池岡 恵

15. 末梢神経障害を合併したSLEの2例

横浜市立大学医学部小児科 梅林 宏明

16. 亜急性壊死性リンパ節炎フォロー中にSLEを発症した一例

神奈川県立こども医療センター 山口 和子

16:00-16:20 Sjögren症候群

座長 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 富板 美奈子

17. 二次性Sjogren症候群の合併が疑われたMCTDの2女児例

神奈川県立こども医療センター感染免疫科 鹿間 芳明

18. 小児期発症 Sjögren症候群患者における唾液中のサイトカイン

千葉大学大学院医学研究院小児病態学 富板 美奈子

16:20-16:40 悪性腫瘍と関節痛・関節炎

座長 長野県立こども病院 川合 博

19. 関節痛で発症し、JIAが疑われた悪性腫瘍の3例

兵庫県立こども病院免疫アレルギー科 足立 佳代

20. 発症時弛張熱、多発関節痛を認め、VPD+ L-asparaginase単回投与にて症状軽快したE2A-PBX1 陽性preB ALL例

滋賀県立小児保健医療センター 小児科、検査科 鬼頭 敏幸

16:40-17:10 感染症と関節炎・血管炎

座長 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児発達機能病態学 今中 啓之

千葉大学大学院医学研究院小児病態学 山口 賢一

21. マイコプラズマ感染によると思われる関節炎5症例の検討

柏原赤十字病院小児科 東川 幸嗣

22. A群レンサ球菌感染症後、反応性関節炎PSRAと急性糸球体腎炎PSGNを発症した一男児例

鹿児島市医師会病院小児科 中山 恵未

23. 溶連菌感染後血管炎をきたした6歳男児の一例

日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科 田原 悌

17:10-17:30 強皮症・サルコイドーシス

座長 横浜市立大学医学部小児科 相原 雄幸

24. 肺高血圧症を合併した全身性強皮症の1例

横浜市立大学医学部附属病院小児科 黒澤 るみ子

25. 若年性関節リウマチを疑われ、筋炎様症状で発症した

筋サルコイドーシスの一例

北里大学小児科 佐伯 敏亮

17:30-17:50 骨代謝・ぶどう膜炎

座長 日本大学医学部小児科 藤田 之彦

26. 小児リウマチ性疾患患者に合併した骨粗鬆症に対する経口アレンドロネート療法の効果と骨代謝動態の検討

千葉大学大学院医学研究院小児病態学 井上 祐三朗

27. ぶどう膜炎のある患者への対応 ―小児リウマチ専門外来の経験から―

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児発達機能病態学 今中 啓之

17:50-18:00 休憩

18:00-19:00 特別講演

座長 横浜市立大学医学部小児科 横田 俊平

「小児膠原病・リウマチ疾患と内眼炎」

北海道大学大学院 医学研究科 病態制御学専攻

感覚器病学講座 視覚器病学分野

大野 重昭

19:00-21:00 懇親会

第2日 10月10日(日)

8:30-9:00 JRA/JIA と MTX 療法

座長 横浜市立大学医学部小児科 森 雅亮  
伊達小児科 伊達 是志

28. 「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート(MTX)の適応外使用」の承認に向けた申請基礎資料の作成

横浜市立大学 小児科 森 雅亮

29. 我が国の若年性特発性関節炎 (JIA) 患者に対する適正な MTX 療法について  
東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 松山 毅

30. MAP 療法中に EBV 陽性 Hodgkin リンパ腫を発症した若年性特発性関節炎の 1 例

宮城県立こども病院 血液腫瘍科 中野 恭子

9:00-9:40 シンポジウム関連演題 自己炎症症候群

座長 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 西小森隆太  
九州大学大学院医学研究院成長発達分野 楠原 浩一

31. 日齢 0 で発症した Hyperzincemia with systemic inflammation ? の 1 例

兵庫県立こども病院 免疫アレルギー科 三好 麻里

32. hyper-IgD and periodic fever syndrome (HIDS) が疑われる 1 女児例

東京医科大学 小児科 星 明祥

33. 1 歳より発熱を繰り返し、17 歳で診断された TNF $\alpha$  受容体異常症 (TRAPS) の一例

国立成育医療センター膠原病感染症科 小林 信一

34. PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) 症候群の一男児例

阪和住吉総合病院小児科 吉川 聡介

9:40-10:00 間質性肺炎

座長 横浜市立大学医学部小児科 今川 智之  
兵庫県立こども病院免疫アレルギー科 三好 麻里

35. 免疫不全症に間質性肺炎を合併した乳児

静岡県立こども病院 感染免疫アレルギー科 小尾 真喜子

36. diffuse progressive pulmonary interstitial and intra-alveolar cholesterol granulomas (PICG)の一女兒例

信州大学医学部小児医学講座 倉田 研児

10:00-10:15 休 憩

10:15-10:35 自己免疫疾患と肺炎

座長 東京医科大学小児科 河島 尚志

東京慈恵会医科大学付属柏病院小児科 和田 靖之

37. 急性腹症を主訴に発症した多発性静脈血栓症の1 女兒例

大阪医科大学小児科 福井 美保

38. 自己免疫性肺炎をきたした全身性エリテマトーデスの1 例

あいち小児保健医療総合センター感染免疫科 岩田 直美

10:35-10:45 総 会

10:45-11:00 会長講演

座長 神奈川県立こども医療センター感染免疫科 赤城 邦彦

日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科 稲毛 康司

11:00-11:20 乳幼児期に発症した膠原病および膠原病類縁疾患

座長 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児発達機能病態学 重森 雅彦

千葉大学大学院医学研究院小児病態学 下条 直樹

39. 本邦での若年性サルコイドーシス 11 例と CARD15(NOD2)遺伝子異常

京都大学医学部 発達小児科学 岡藤 郁夫



40. 3歳未満発症小児膠原病の病態と臨床像

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科感染防御学 前野 伸昭

11:20-11:40 繊維筋痛症

座長 日本医科大学小児科 伊藤 保彦

41. 繊維筋痛症に多彩な症状を呈した女児例

日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科 吉野 弥生

42. 小児繊維筋痛症の特徴と診断基準作成に向けた試み

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児発達機能病態学分野 野中 由希子

12:00-13:00 ランチョンセミナー

座長 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 河野 陽一

「難治性 JIA に対する抗 TNF 療法 その有用性と問題点」

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児発達機能病態学

武井 修治

協賛 ワイス 株式会社

13:00-15:00 シンポジウム 「乳児期発症自己炎症疾患」

座長 信州大学医学研究科感染免疫 上松 一永  
東京女子医科大学 小児科 平野 幸子

1) CINCA 症候群

聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター新生児部門 杉浦 弘

2) Muckle Wells 症候群

虎の門病院小児科 芥 直子

3) 家族性地中海熱

国保依田宿病院小児科 篠崎 康治

4) Hyper IgD 症候群

大阪医科大学小児科 岡本 奈美

5) TNF 受容体関連周期熱症候群

九州大学大学院医学研究院成長発達分野 楠原 浩一

6) Blau 症候群

京都大学大学院医学研究科発達小児科学 西小森 隆太

7) 高 calprotectin 血症

東京女子医科大学小児科 平野 幸子

15:00-15:05 次期会長挨拶

15:05-15:10 閉会のあいさつ

# 特別講演

座長 横田 俊平 (横浜市立大学医学部小児科)

「小児膠原病・リウマチ疾患と内眼炎」

北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻感覚器病学講座視覚器病学分野

大野 重昭



# 特別講演

## 小児膠原病・リウマチ疾患と内眼炎

大野 重昭

北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻感覚器病学講座視覚器病学分野

### 1. 内眼炎

小児膠原病やリウマチ疾患が種々の眼合併症を生じることがよく知られている。しかし外眼部の合併症は少なく、多くの場合は硝子体や網膜、ぶどう膜(虹彩、毛様体、脈絡膜)、視神経などの眼内組織に炎症が生じる。従来はこれらを広くとらえて『ぶどう膜炎』と呼んでいたが、最近ではこれらを総称して『内眼炎(intraocular inflammation, 略称 I I)』と呼ぶようになった。膠原病やリウマチ疾患は眼科的には内眼炎の合併頻度が高いといえる。内眼炎は時には失明につながりかねない重篤な疾患である。

### 2. 内眼炎の臨床像

#### (1) 若年性関節リウマチ

小児の内眼炎ではもっとも視力予後不良の難治疾患である。眼合併症は幼小児期から発症し、男女比は1:5と女兒に多い。白人では寡関節型患者の約20%に発症するが、日本人ではやや少ない。患者の80%は抗核抗体が陽性である。時に両眼性で治療薬に反応せず、併発白内障や続発緑内障を合併する。眼科医との十分な連携が必要な疾患である。

#### (2) 間質性腎炎

間質性腎炎(tubulointerstitial nephritis, TIN)は片眼性、あるいは両眼性の内眼炎を合併する。炎症の主座は前眼部のことが多いが、時には眼底病変も見られる。これらの眼炎症はTINU(tubulointerstitial nephritis and uveitis)と呼ばれている。TINUの急性期には毛様充血、眼痛などが起こり、急性虹彩毛様体炎症状を呈する。眼科でのステロイド点眼、散瞳薬点眼治療が遅れると、虹彩後癒着、あるいは併発白内障、続発緑内障を生じる事がある。

#### (3) その他の内眼炎

小児のサルコイドーシス、ベーチェット病、原田病などもその発症頻度は高く、内眼炎診療では忘れてはならない鑑別疾患である。サルコイドーシス、原田病では全身ステロイド治療が第一選択である。成人のベーチェット病では抗TNF- $\alpha$ 単クローン抗体(レミケ

ード)が著効を示す。

### 3. おわりに

膠原病・リウマチに合併する内眼炎は、細隙灯顕微鏡や眼底鏡による詳細な眼科精密検査ではじめて見出される事が多い。このため、日頃から小児リウマチ専門医と眼科医とが十分な連携を取り合い、定期的に内眼炎発症の有無を相談し、小児の失明予防につとめる事が大切である。



## 会長講演

座長 赤城 邦彦(神奈川県立こども医療センター感染免疫科)



## 会長講演

### 小児リウマチ疾患を”みる”とは

日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科 稲毛 康司

医学の世界には、数多くの病気が存在する。しかし、未だ気づかれないでいる病気が身の回りにはある。自分(医師)の前を通り過ぎて行ってしまうのである。そこで、ふと疑問に湧くことは、なぜ、新しい疾患単位としてある病気の存在に気が付くのであろうか。この素朴な疑問に対して、自分なりに考えてみることにする。

ある事実に気付かないのはどうしてだろうか。換言すれば、なぜ認識できないのかということである。

これには、目の症状に気をとられて本来の姿が見えない場合、見る方向(視点)を変えないと分からない場合、すでに、先入観からの信じ込みで、事実を無視してしまう場合、などである。見える目の限られた範囲でのみ判断している場合もある。鳥瞰図のような高いところから、全体を見渡す視点も必要である。普段から、多くの症例を経験して直観(これは、決して勘ではありません。)を育てることが大切なのであろう。

ヒストリーとは、歴史のことであるが、ギリシャ語では ヒストリアという。歴史以外に、「目撃者の記録」という意味がある。これは、同時性と現地性を記録することをいう。病歴をとることも、同時性と現地性が必要である。だから、読む者に伝わる信憑性が生まれてくる。ここに体験者(担当医)が、ヒストリーをとることの大切さがある。あとから、ある症例について調査する時に、この重要さを思い知らされることをよく経験する。

生物種には、完全な原型 holotype specimen は 1 つしかない。それにいかに近いかを判断するのである。全身性エリテマトーデス(SLE)を例にしても、患者ごとに別々の SLE があり、完全同一の SLE は存在しない。CINCA 症候群も全身型 JRA/JIA とは、全く別の疾患であった。日本で診療をしていると、人種差に配慮することを忘れてしまう。

すなわち、臨床経験を積み重ねて記録を残し、直観を働かすことが大切であるが、つねに不確実性を伴う危険が存在することにも留意すべきである。



# ランチョンセミナー

座長 河野 陽一(千葉大学大学院医学研究院小児病態学)

「難治性 JIA に対する抗 TNF 療法

その有用性と問題点」

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児発達機能病態学

武井 修治

協賛 ワイス 株式会社





## ランチョンセミナー

### 難治性 JIA に対する抗 TNF 療法—その有用性と問題点

鹿児島大学大学院小児発達機能病態学分野(小児科) 武井修治

#### ■抗 TNF 療法の定義あるいは概念

過剰産生された tumor necrotizing factor (TNF) が標的細胞受容体と結合することを阻害し、結果的に細胞内シグナル伝達が抑制されることで TNF の生物学的活性を抑制し、最終的に炎症病態の鎮静化を図ろうとする治療である。

TNF は腫瘍壊死因子として同定されたが、リウマチ性疾患などの慢性疾患では、炎症病態の持続や進展に中心的役割を担っている。例えば関節リウマチ(RA)/若年性特発性関節炎(JIA)では、滑膜細胞やマクロファージから産生された TNF は、血管内皮細胞を活性化し、E-selectinなどの接着因子の発現を高めて炎症細胞を関節腔内に誘導する。また線維芽細胞を増殖させてパンヌスを形成し、破骨細胞を増殖させ、一方で滑膜細胞から酵素蛋白 matrix metalloproteinases (MMPs) の産生を誘導して軟骨破壊を引き起こす。更に IL-1、IL-6 など他の炎症性サイトカイン産生を誘導して炎症病態を進展させる一方、これらのサイトカインは TNF 産生自体を亢進させる。

したがって TNF は RA/JIA 治療の絶好のターゲットサイトカインである。

#### ■抗 TNF 療法の種類と作用機序 (表 1)

##### 1)可溶性 TNF レセプター製剤

投与した可溶性 TNF receptor が流血中の過剰な TNF と結合することで、free な TNF と標的細胞表面 TNF receptor との結合が阻害される。Etanercept はヒト recombinant TNF receptor (p75)に、生物学的活性を高め安定化させるためにヒト IgG1Fc を結合した融合蛋白製剤である。ヒト由来蛋白であるために、製剤に対する抗体産生は少ない。

##### 2)モノクローナル抗体製剤

血中の free な TNF と結合し、TNF が標的細胞上の receptor と結合することを阻害する。また細胞表面の TNF と結合するため、表面に TNF を発現した活性化細胞を融解する。

Infliximab は抗原認識部分はマウス由来、他の部位はヒト由来 IgG のキメラ抗体(マウ

ス蛋白が 25%)である。

Adalimumab は完全にヒト化したモノクローナル抗体である。米国では 2002 年に RA に対する適応が承認され、本邦では現在 RA で治験が行われている。

## ■JIA における抗 TNF 療法の適応

本邦では適応基準は策定されていない。英国では、JIA に対する抗 TNF 療法のガイドラインが 2002 年に策定され<sup>1)</sup>、MTX 20mg/m<sup>2</sup>/w を3か月以上使用しても不応な多発性関節炎をもつ症例が適応とされている(表 2)。

## ■JIA における抗 TNF 療法の実際と有用性

### 1. Etanercept (Enbrel)

1 回 0.4mg/kg (最大 25mg=1 vial)を週2回皮下注(自己注射)する。

投与開始2週頃から効果がみられ、遅くとも3か月までには症状が改善する。

MTX>10mg/m<sup>2</sup>/w が無効の JRA 69 例(平均罹病期間6年)で検討した Lovell らの報告<sup>2)</sup>では、JRA の改善基準 30%以上を満たした症例は投与開始3か月で 51 例(74%)に達し、2 年以上の長期投与でもその有効性と安全性が維持されている<sup>3)</sup>。Etanercept は現在本邦 JIA で治験中であるが、同等以上の成績が期待されている。

### 2. Infliximab (Remicade)

3 mg/kg を点滴で初回投与し、その2週後、6週後、以降8週毎に投与する。キメラ抗体であるため、製剤に対する抗体産生抑制のために MTX 併用が必要である。

JRA で 3mg/kg を4週毎(8例)あるいは8週毎(10例)に投与した報告では、いずれも投与2回以降に著明な関節炎数の減少と炎症マーカーの改善が得られている。本邦 JIA でのアンケート調査では、17 例(全身型発症多関節型 6 例、RF 陽性多関節型 10 例、進展少関節型 1 例)で使用され、著効 10 例(59%)、有効 6 例(35%)、無効 1 例(6%)の成績が報告されている。我々の施設 5 例の経験でも、投与開始6週時の JRA core set 30% 改善達成患児は 75%、50%改善達成患児は 50%、70%改善達成患児は 25%である。

## ■JIA における抗 TNF 療法の問題点と限界

### 1. 副作用

Etanercept で最も頻度が高い副作用は注射部位の一過性発赤(7%)であり、重篤なものは少ない。Infliximab では JRA の 3/18 例に重度な副反応(過敏反応、発熱と白血球減少、dsDNA 抗体の陽性化と部分的脱毛)がみられ、投与が中止された報告がある<sup>3)</sup>。

前述の本邦 JIA 17 例での調査では、5 例(29%)に副作用 (infusion reaction 3 例、重症感染症 1 例、肝障害 1 例)が報告されている。

感染症に対する risk は両者に共通である。多数例での検討は JIA ではないが、RA での検討では、真菌、カリニ、結核に対する一定の risk が報告されている(表 3)。特に Infliximab では結核再燃の risk が高いことが判明したが<sup>4)</sup>、投与前のツ反や胸写、陽性者に対する INH 予防対策がとられるようになり、その risk は低減している。

自己免疫疾患の発生、長期投与による発ガン性に関する懸念がある。しかし有意な risk の増加を証明した報告はなく、SLE 様の症状、多発性硬化症様の症状、再生不良性貧血、I型糖尿病(JRA)などの症例報告が散見されるにとどまっている。

## 2. 医療費

Etanercept、Infliximab いずれも年間 130～170 万円前後の費用が想定されている。しかし抗 TNF 製剤は、関節破壊進行を抑止する potential を持つ。このことは、従来の治療では将来の車椅子生活が免れなかった子ども達が、抗 TNF 製剤を使うことで社会人として終生 productive な仕事に就くことが出来ることを意味する。特に JIA では、包括的視点から医療費が論じられるべきである。

## 3. 無効例の存在

抗 TNF 療法に対し、約 10%前後の無効例が存在し、これら無効例では増量しても効果がみられない<sup>5)</sup>。このことは JIA の炎症病態の多様性を示唆している。Etanercept の有効性を JIA の病型別に検討した報告では、多・少関節型に比べ、全身型で有効性が低い傾向がある<sup>6)</sup>。したがって、全身型 JIA では抗 IL-6R 抗体(MRA)が適応かもしれない<sup>7)</sup>。

## 文 献

- 1) National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of etanercept for the treatment of JIA. 2003.3
- 2) Lovell DJ et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med 2000; 342: 763-769
- 3) Lovell DJ, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. Arthritis Rheum 2003; 48: 218-226.
- 4) Keane J, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N. Engl J Med 2001: 1098-1104.
- 5) Takei S, et al. Preliminary experience on the safety and efficacy of high dose etanercept

in the treatment of JRA. J Rheumatol 2001; 28: 1677-1680.

- 6) Quartier P, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. Arthritis Rheum 2003; 48: 1093-1101
- 7) Yokota S. Interleukin 6 as a therapeutic target in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2003; 15: 581-586.

表1: 抗TNF療法の治療薬

一般名	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
商品名	Enbrel	Remicade	Humira
米国での発売 (会社名)	1998年 (Immunex)	1999年 (Centocor)	2002年 (Abbott)
日本での発売	2004 (RA)? 治験中 (JRA) (Wyeth)	2002 (Crohn) 2003 (RA) (田辺)	治験中 (RA) (エーザイ)
構造	ヒトfusion蛋白 (p75+IgG1:Fc)	マウス/ヒトキメラ Mab	完全ヒト型Mab
標的	TNF- $\alpha$ /TNF- $\beta$	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$
投与法	0.4 mg/kg 皮下注 週2回	3 mg/kg* 点滴静注 2か月に1回	40 mg* 皮下注 2週に1回
補体結合性	なし	あり	あり
TNF発現細胞への傷害性	なし	あり	あり
抗体出現率	3%	13%	5%
併用療法の必要性	不要	MTXの併用	不要
適応疾患(米国)	RA, JRA, PsA	Crohn, RA JRA (治験中)	RA

Mab: monoclonal抗体、\*成人での投与量、PsA: 乾癬性関節炎

表2: JIAに対する抗TNF療法のガイドライン

National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2002.3

#### 1 適応対象

- ・ Oligoarticular を除く JIA (Extended oligoarticularは対象)

腫脹関節 $\geq 5$  かつ

痛みによる運動制限 and/or 圧痛のある関節が3ヶ所以上

#### 2 基準治療が無効

- ・ MTX 20mg/m<sup>2</sup>/wを少なくとも3か月以上使用しても、  
活動関節 $\geq 5$ 、運動制限+痛み/圧痛のある関節 $\geq 3$ 、or  
過去6か月間、PSLを 0.25mg/kg/day以下に減量できないもの

#### 3 中止基準

- ・ 副作用 悪性疾患、重篤な副作用、妊娠、重症感染症
- ・ 6か月以内に、以下の3/6のcore set で30%改善が得られないもの  
1) 活動関節数、2) 可動域制限関節数、3) 医師及び4) 患者のglobal assessment  
5) CHAQ、6) 赤沈

from Guidance on the use of etanercept for the treatment of JIA

表3: 抗TNF製剤使用RA患者の肉芽腫性感染症の発生頻度 (Leflunomideとの比較)

(患者10万人あたり発生数)

	Etanercept (n=15万人)	Infliximab (n=40万人)	Leflunomide (n=50万人)
非定型抗酸菌	7.3	9.3	0.6
アスペルギルス	4.7	6.5	2.0
カンジダ	48.7	14.8	1.4
サイトメガロウイルス	5.3	5.0	1.0
ヒストプラズマ	1.3	9.3	0.0
リステリア	1.3	6.8	0.2
結核	24.0	73.8	4.6

Ruederman EM. Et al. ACR meeting in 2003.

2002. 12までのFDA有害事象報告システム(AERS)からの調査

# シンポジウム

## 「乳児期発症自己炎症疾患」

座長 信州大学医学研究科感染免疫 上松 一永  
東京女子医科大学 小児科 平野 幸子

### 1. CINCA 症候群

聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター新生児部門 杉浦 弘

### 2. Muckle Wells 症候群

虎の門病院小児科 芥 直子

### 3. 家族性地中海熱

国保依田宿病院小児科 篠崎 康治

### 4. Hyper IgD 症候群

大阪医科大学小児科 岡本 奈美

### 5. TNF 受容体関連周期熱症候群

九州大学大学院医学研究院成長発達分野 楠原 浩一

### 6. Blau 症候群

京都大学大学院医学研究科発達小児科学 西小森 隆太

### 7. 高 calprotectin 血症

東京女子医科大学小児科 平野 幸子





## シンポジウム

### 診断困難な小児期の発熱性疾患について

座長 信州大学医学研究科感染免疫 上松 一永  
東京女子医科大学小児科 平野 幸子

感染症、悪性腫瘍、典型的な膠原病が否定的な持続する炎症性発熱疾患の診断・治療に苦慮することが多い。弛張熱を伴う高熱が持続する場合は、JRA/JIA と Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) などの hemophagocytic syndrome (HPS) の鑑別が重要である。繰り返す HPS では、免疫不全 (Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis:FHL type I,II,III,IV) が原因であることがある。特徴的な熱型から 1つの疾患群として周期性発熱が注目されている(表)。家族性地中海熱は、1-3 日間の発熱に腹痛、胸痛、あるいは関節痛のいずれかを伴う。TNF レセプターの異常では、発熱が 2 週間以上と長く続く。PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis) では、扁桃炎や咽頭炎を伴うことが特徴的である。これら疾患は比較的発症が遅れるが、生後早期から発症する場合は乳児期発症自己炎症性疾患を考慮する必要がある。周期性発熱の 1 つである高 IgD 症候群 (Muckle-Well 症候群と Familial cold urticaria ともに責任遺伝子は CIAS1) と CINCA 症候群の鑑別が重要である。その他に、脂肪組織炎を伴う Weber-Christian 症候群も鑑別すべき疾患である。

こうした疾患以外の疾患あるいははっきりとした病名がついていない病気もあると思われる。診断が困難な発熱性疾患をみた場合、紹介されてきた場合には、広範囲の疾患を考えて鑑別していくことが肝要である。

表 周期性発熱の特徴

疾患名	家族性地中海熱 Familial Mediterranean Fever (FMF)	高IgD症候群 Hyper-IgD syndrome	TNF-Receptor-Associated Periodic Fever, Aphthous Periodic Syndrome	stomatitis, Pharyngitis, and cervical Adenitis (PFAPA)
発症年齢	5-20歳	1歳以下	20歳以下	5歳以下
発熱期間	1-3日	4-6日	2週間以上	4日
臨床症状	漿膜炎(腹痛、胸痛) 関節腫脹	頸部リンパ節腫脹、腹痛	結膜炎、筋痛	口内炎、咽頭炎、
検査所見		血清IgD値 (100 IU/ml以上)	血清TNF recetpr type I低値 (10 ng/ml以下)	
遺伝子	MEFV	mevalonate kinase 遺伝子	TNF recetpr type I 遺伝子	不明
蛋白	Pyrin	mevalonate kinase	TNF recetpr type I	不明
治療	コルヒチン		ステロイド、エタナセプト	

## シンポジウム 1

### Chronic infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) 症候群

聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター 新生児部門 杉浦 弘

同小児科 松林 正

【緒言】我々は昨年本学会において新生児期より経過観察している Chronic infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA)症候群の1例を報告した。本症の原因遺伝子である CIAS1 遺伝子は、NF- $\kappa$ B の調節および IL-1 の processing に関与している。本症は未だ有効な治療法を見出せていない予後不良の疾患である。今回我々は、抗サイトカイン療法を行ったので、その後の経過と合わせて報告する。

【症例】現在2歳10ヶ月の女兒(第二子)。家族歴に特記事項はない。在胎38週0日、出生時体重3050g、自然分娩にて出生した。生後16時間からの発熱、日齢1からの皮疹を主訴に当院 NICU に入院した。入院時検査所見:WBC 43340/ $\mu$ l、好中球 64%、CRP 12.6mg/dl、髄液細胞数 80/ $\mu$ l。各種培養検査結果は陰性で、種々の抗菌薬投与は臨床経過を修飾しなかった。サイトメガロウイルス等のウイルス抗体はすべて陰性であった。感染症が否定的であったこと、日齢15日左大腿骨遠位端骨端の不明瞭化がみられたこと、手掌・足底に特異な皺がみられたことから CINCA 症候群と診断した。軽度の感音性難聴と視神経乳頭浮腫を認めた。頭部 CT スキャンは、新生児期には正常であったが、徐々に脳萎縮、頭囲拡大、頭蓋骨の変形(前額部の扁平化)が進行し、2歳5ヶ月の頭部 CT スキャンでは軽度の硬膜下水腫と脳表脳軟膜に一致して広範な石灰化を認めた。関節症状は、左側優位の両側膝および足関節の腫脹と、90°屈曲位での膝関節の拘縮がみられた。他の関節には明らかな異常を認めていない。X線検査では、大腿骨遠位側骨幹端および脛骨両側骨幹端が杯状に変形して短縮し、骨端は肥大と不規則な淡い石灰化がみられた。遺伝子検索では CIAS1 遺伝子 exon 4 に missense mutation を認めた。RAの治療に準じてプレドニゾロン、DMARDs、免疫抑制剤等を投与したがいずれも効果なく、38~39℃台の発熱、皮疹、髄膜炎所見が持続した。2歳8ヶ月の時点で、身長 77 cm (-3.4 SD)、体重 8.3 kg (-2.9 SD)、頸定はみられるが、座位、ハイハイは不可能で発語もみられていない。血液検査では WBC25000~29000/ $\mu$ l、好中球 70~80%、CRP 10~14 mg/dl、IL-1 $\beta$  < 10 pg/ml、IL-1Ra 2790 pg/ml、sIL-2R 2030~3250 U/ml、IL-6 65~139pg/ml、TNFa < 5~16 pg/ml、sTNFR1 2300~3500 pg/ml であった。当初 IL-6、sTNFR1 が高値であったことから、2歳1ヶ月時より抗 TNF 療法 (Infliximab 投与)

を行ったが無効であった。2歳8ヶ月時より IL-1 receptor antagonis (Anakinra)を投与し、臨床症状、検査所見ともに著明に改善した。

【考察】本例では IL-1 $\beta$  は感度以下であった。しかし、本症と同一の遺伝子異常によりおこる Muckle-Wells 症候群に対して Anakinra の有効性が報告されたことから、本例に投与したところ極めて有効であった。現在、継続投与中であるが、局所の紅斑が短時間みられるのみで、感染症などの有害事象はみられていない。

## シンポジウム 2

### MUCKLE-WELLS 症候群

虎の門病院小児科(現キッコーマン総合病院小児科) 芥 直子

Muckle-Wells 症候群(以下 MWS)は、1962 年、Muckle と Wells によって報告された、蕁麻疹、進行性感音性難聴およびアミロイドーシスをきたす、優性遺伝の症候群である<sup>1</sup>。家族歴のない孤発症例もあり、何症例かは、CINCA を含む他の疾患に分類されている可能性がある。

Lieberman らが 1998 年に報告した MWS の孤発例は、生後 2 か月より発熱、発疹があり、後に感音性難聴、さらにアミロイドの沈着による臓器障害があったが、家族歴がなく、54 歳でなくなる直前に診断されたとの報告がある。<sup>2</sup>

私どもも、生後 2 日目より蕁麻疹、遅くとも生後 5 ヶ月より、スパイク様の発熱が出現し、加えて、下肢痛、リンパ節腫脹、肝脾腫、舌乳頭浮腫、貧血などを認めるという症例の診断に苦慮していた。Still 病、慢性ウイルス感染症、Castleman 病などが考えられたが、サイトカインパターンや組織所見から、確定診断に至っていなかった。一方、1999 年、Cuisset らは、MWS の責任遺伝子が、1q44 にあることを示した<sup>3</sup>。また、2001 年、Hoffman らは、CIAS1 をクローニングし、MWS の家系で、CAS1 遺伝子の変異を発見した<sup>4</sup>。CIAS1 遺伝子の変異は、調べうる限りで 10 種類が報告されているが、家族性寒冷蕁麻疹(FCAS)、CINCA の症例を含み、MWS と FCAS、CINCA それぞれに同一部位の変異が報告されている<sup>5,6</sup>。

自験例でも、V262A という CIAS1 遺伝子変異があり、この結果と臨床症状により MWS と確定診断した。診断後、7 歳の時点で、軽度の感音性難聴を指摘されている。この症例での CIAS1 遺伝子の変異部位は、前出の 10 種 12 家系の変異とは異なっている。また、本邦では初めての報告である。

#### 参考文献

1. Muckle, T. J.; Wells, M. :  
Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. Quart. J. Med. 31:  
235-248, 1962.
2. Lieberman, A.; Grossman, M. E.; Silvers, D. N. :  
Muckle-Wells syndrome: case report and review of cutaneous pathology. J. Am. Acad.

Derm. 39: 290-291, 1998.

3. Cuisset, L.; Drenth, J. P. H.; Berthelot et al.

Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am. J. Hum. Genet.* 65: 1054-1059, 1999.

4. Hoffman, H. M.; Mueller, J. L.; Broide, D. H. et al.

Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature Genet.* 29: 301-305, 2001.

5. Dode, C.; Le Du, N.; Cuisset, L. et al.

New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am. J. Hum. Genet.* 70: 1498-1506, 2002.

6. Feldmann, J.; Prieur, A.-M.; Quartier, P. et al.

Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am. J. Hum. Genet.* 71: 198-203, 2002.

## シンポジウム 3

### 家族性地中海熱(familial Mediterranean fever)

国保依田窪病院小児科 篠崎康治

**要約** 家族性地中海熱(familial Mediterranean fever:以下 FMF)は、繰り返す発熱と無菌性の漿膜炎・滑膜炎を同時にきたす常染色体劣性遺伝の疾患で、地中海周辺の人種に認められる。発熱時には好中球の漿膜、滑膜への浸潤が確認されている。1997年、2つの施設から pyrin(別名 marenostrin)とよばれる蛋白をコードする遺伝子に変異が発見された。FMF患者の一部は、治療せずに放置していると続発性アミロイドーシスから腎不全を引き起こすことが知られている。治療薬としてコルヒチンが有効である。地中海地方を起源とする人種以外の報告例は少ないが、日本人にも潜在的に患者が存在する。

**臨床症状** FMFの典型的な周期性発作では、38℃以上の発熱が12時間から3日間持続する。同時期に起きる漿膜炎、滑膜炎のために腹痛、胸痛(片側性)、関節痛(膝、足、股関節)を訴える。

**発症年齢** 最小発症年齢は、生後6カ月。5歳以前に患者の約65%が、20歳以前に90%が発症する。

**病態** FMFの責任遺伝子(MEFV遺伝子)は16番染色体短腕にあり、10のエクソンから構成されている。約3.7 kbの塩基が、781のアミノ酸で構成される蛋白pyrinをコードしている。pyrinのメッセンジャーRNAは、白血球の中でも主に好中球に発現している。現在までにMEFV遺伝子のエクソン1, 2, 3, 5, 9, 10に49の遺伝子変異が発見されている。E148Q, M680I, M694I, M694V, V726Aは 5 commonest mutations とよばれ、FMFと診断した地中海周辺の患者すべての染色体の74%に認められている。片方のアレルに遺伝子異常を発見できなくても臨床症状が一致していればFMFと診断しており、5 commonest mutations 以外の遺伝子変異の頻度は1%以下とされる。

FMF 発作の特徴として、炎症部位への好中球浸潤があり、好中球の走化能亢進が原因として考えられている。しかし、in vitro での好中球機能解析では、健常者と差を認めない。pyrin についてまだ不明な点が多いが、炎症反応に対して抑制的に作用すると考えられている。そのメッセンジャーRNA は、末梢血では、好中球、好酸球、単球に発現しており、リンパ球には発現していない。骨髄では、顆粒球系で、骨髄球以降に強く発現している。炎症性サイトカインであるインターフェロンガンマやTNF $\alpha$ に反応し、メッセンジャーRNAの発現は増強する。pyrin は、細胞内で microtubules と actin に局在が認められており、

細胞骨格に関係する。コルヒチンは microtubules に作用し、特に走化能に影響を与えることが知られており、予防的コルヒチン投与が有効であることは、炎症部位への好中球浸潤を妨げていることが考えられる。

治療 予防的なコルヒチン内服が有効であり、周期性発作を改善するだけでなく、本症の死因である続発性アミロイドーシスの発症も予防する。コルヒチンの投与量は、若年者から成人で1～2 mg/day、小児では0.02～0.03 mg/kg/dayである。投与により患者の60～70%が完全寛解、15～30%が部分寛解し、5～10%がnonrespondersである。

予後 無治療患者の約30～50%が、アミロイドーシスを続発し、数年後に腎不全となる。遺伝性自己炎症性疾患についての詳細は INFEVERS のホームページ <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/> が参考になる。

## シンポジウム 4

### 「Hyper IgD 症候群」

大阪医科大学 小児科学教室<sup>1)</sup>、市立枚方市民病院 小児科<sup>2)</sup>

京都大学 大学院医学研究科 発生発達医学講座<sup>3)</sup>

岡本奈美<sup>1)2)</sup>

村田卓士<sup>1)</sup> 玉井 浩<sup>1)</sup> 西小森隆太<sup>3)</sup>

Hyper IgD 症候群(Hyper-IgD and periodic fever syndrome: HIDS)は様々な症状と急性期反応、血清中 IgD および A の高値を伴った発熱発作を繰り返す疾患で、1984 年に Jos van der Meer によって初めて報告された。mevalonate kinase(MVK)遺伝子変異が原因の古典的 HIDS と異型 HIDS に分類される。以下に HIDS の診断基準を述べる。

#### [発作時]

- \* 急な発熱(38.5℃以上)
- \* 生後まもなくから発熱発作を繰り返す
- \* リンパ節腫脹(特に頸部)
- \* 腹部症状(嘔吐、下痢、腹痛)
- \* 皮膚症状(紅斑、丘疹)
- \* 関節症もしくは関節炎
- \* 脾腫
- \* 急性期反応(ESR 亢進および末梢血白血球数増加)
- \* 古典的 HIDS で、尿中メバロン酸濃度増加

#### [継続的に]

- \* 1ヶ月以上あけて2回以上血清中 IgD 高値(>100U/ml or >14.12mg/dl)
- \* IgA 高値(>260mg/dl)
- \* 古典的 HIDS で、MVK 遺伝子の変異および MVK 酵素活性の低下

HIDS 患者の多くは 1 歳以前から悪寒を伴う弛張熱がみられ、約 4～6 日続いた後徐々に解熱する。肝脾腫、リンパ節腫脹、頭痛、腹部症状、関節症状、皮膚症状など様々な症状を伴い、約 4～6 週の間歇期において同様の発作をくりかえす。血清 IgD は発症早期には正常のことも多い。約 80%の患者に血清 IgA 高値を伴う。また、発作時には末梢血白血球増多、CRP 高値、血清中アミロイド A 蛋白高値、ESR 亢進、サイトカインネットワーク活性化などの急性期反応を認める。



当初患者に共通する遺伝子異常として chromosome12q24 上にある MVK 遺伝子変異が発見され原因と考えられたが、変異のない症例も多く、現在では前者を古典的 HIDS、後者を異型 HIDS とよび区別している。MVK は HMG-CoA からコレステロールを合成する経路に働く酵素であり、各代謝物質の量的違いが病像に影響を与えていると考えられている。MVK の完全欠損型はメバロン酸尿症であるが、HIDS とは臨床症状が異なりかならずしも IgD 高値とならないことから、両者はまったく別の疾患と考えられる。よって MVK 遺伝子変異は HIDS 発症の一因ではあるがその他の因子の関与が疑われる。一方異型 HIDS の原因は不明で、表現型も古典的 HIDS に比べ軽症である。

現在有効な治療はないが、スタチン、etanercept などが期待されている。生命予後は良好で、発作は一生継続くものの小児期～青年期がもっとも高頻度で成人に達すれば数年間発作のないものもある。

我々が経験した異型 HIDS の症例を紹介し、疾患の理解を深める機会としたい。

【症例】4 歳男児、【主訴】反復性発熱、関節痛、腹痛、【既往歴】無汗性外胚葉形成不全、肺炎球菌特異的 IgG2 サブクラス欠損症、EBV 関連血球貪食症候群、【現病歴】2 歳頃より 1～2 ヶ月に一度腹痛や関節痛を伴う発熱発作を繰り返し、それに伴い血清中 IgD (20～80mg/dl)、IgA (800～1300mg/dl) は徐々に高値となった。炎症反応は高値だが感染の徴候はなく発熱は数日で自然消失した。発熱時には頸部リンパ節腫脹、紅斑も認め、経過より HIDS と診断した。MVK 遺伝子変異は認めなかった。本患児は IkB kinase をコードする NEMO 遺伝子変異が原因である免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成不全 (Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with immunodeficiency: AED-ID) が基礎疾患にあり、肺炎球菌特異的 IgG2 サブクラス欠損症をともなっていた。文献報告にみられる同様の症例は免疫グロブリンの補充により易感染性の改善を認めており、本患児においても定期的な免疫グロブリンの補充療法をおこなったところ、肺炎球菌の反復感染のみならず発熱発作も減少した。発熱発作と血清 IgD との関係を含め HIDS の機序は未だ不明な点が多いが、異型 HIDS は多彩な遺伝的、免疫学的背景のある症例を含んでいると考えられ、疾患の解明および治療の適応についてさらなる研究が期待される。

## シンポジウム 5

### TNF 受容体関連周期熱症候群

(TNF receptor-associated periodic syndrome, TRAPS)

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野(小児科) 楠原 浩一

TNF 受容体関連周期熱症候群(TNF receptor-associated periodic syndrome, TRAPS)は、遷延する発熱と局所性炎症の反復を特徴とする炎症性疾患である。TNF の受容体である TNF receptor 1 (TNFR-1, CD120a) をコードする遺伝子 *TNFRSF1A* の変異が原因であり、常染色体性優性の遺伝形式をとる。

#### 1. 疫学

TRAPS は、遺伝性周期熱症候群(表 1)の中では、familial Mediterranean fever に次いで頻度が高く、これまでに 150 例以上が報告されている。ヨーロッパ系特にアイルランド系、スコットランド系が患者の大部分を占めており、他に、ユダヤ系、プエルトリコ系、オランダ/インドネシア系などの報告がある。最近我々は単独のアジア系として初めて日本人の本症家系を報告した(*Arthritis Rheum* 2003, *Eur J Pediatr* 2004)。本邦では、その後数家系が報告されている。

#### 2. 臨床症状(表 2)

幼児期に発症する例が多く、発症年齢の中央値は 3 歳である。発熱は本症の主要症状であり、38℃を越える発熱が 3 日～数週間(通常 1 週間以上)にわたり持続する発作を、平均 5-6 週間の間隔で繰り返す。随伴症状として、限局性の筋肉痛、結膜炎や眼周囲の浮腫などの眼症状、腹痛などの消化器症状、および皮膚症状などがみられる。皮膚症状では、圧痛、熱感を伴う体幹部や四肢の紅斑が多く、筋肉痛の部位に一致して出現し遠心性に移動するものが典型的とされる。他の遺伝性周期熱症候群と比較すると、発熱期間が長いことと、結膜炎および限局性の筋肉痛を伴うことが本症の特徴であるとされている(表 1)。

#### 3. 検査所見

一般検査所見では、発熱時には、好中球増多( $30,000 \sim 40,000/\text{mm}^3$  も稀ではない)、CRP 上昇、フィブリノーゲン高値、赤沈亢進などがみられる。IL-6 の作用を反映して免疫グロブリン値が上昇することが多い。特異的検査所見では、発作間欠期の血漿 sTNFR1(soluble TNFR1) 低値が最も診断に有用である。発作時には正常範囲内に上

昇することもあるが、他の熱性疾患に比較して低値にとどまる。また、PMA 刺激による単球表面の TNFR-1 の発現減少および培養上清中の sTNFR-1 増加の程度が正常対照に比べて小さいことも重要な所見である。

#### 4. 合併症

TRAPS 患者の約 15%において、TNF- $\alpha$  やそれによって誘導される IL-6 の作用により肝細胞で産生される serum amyloid A (SAA) が組織に沈着し、AA アミロイドーシスを併発する。アミロイドーシスは本症の生命予後を決定する唯一の重篤な合併症であるが、その合併頻度は変異によって異なり、システインの置換を伴う変異ではそれ以外の変異に比べて高率であると報告されている (24% vs. 2%) (表 3)。SAA の沈着は、腎に最もおこりやすく、肝、副腎、甲状腺、皮膚、腸、胆嚢、脾臓、精巣、肺などにもみられる。腎への沈着がみられる患者の多くはネフローゼ症候群を発症し、最終的には腎不全に至る。

#### 5. 治療

##### 1) NSAIDs

解熱剤としては有効であるが、筋肉痛や腹痛などの随伴症状に対する効果は弱い。

##### 2) プレドニゾロン

ステロイドに良く反応することが本症の特徴の一つでもある。成人でプレドニゾロン 20～40mg/日の内服で発熱などの症状を抑制することができる。ステロイドの問題点は、使用開始当初の劇的な炎症抑制効果が時間とともに弱まり、症状を抑えるためにより多量、頻回の使用が必要となってくることである。

##### 3) Etanercept

TNF- $\alpha$  阻害剤である Etanercept は、sTNFR-2 のリガンド結合部位とヒト IgG<sub>1</sub> の Fc 部分との合成キメラ蛋白であり、TRAPS の発症メカニズムを特異的に阻害する分子標的薬剤といえる。本剤により完全に発熱発作を消失させることはできないが、ステロイドの減量や中止をはかる上で有用であると報告されている。

表1 主な遺伝性周期熱症候群

	FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF)	HYPER-IgD SYNDROME (HIDS)	TNF RECEPTOR- ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME (TRAPS)
遺伝形式	常染色体性劣性	常染色体性劣性	常染色体性優性
発熱期間	1-3日	3-7日	1週間以上
随伴症状	漿膜炎, 発疹	頸部リンパ節腫脹	結膜炎, 筋肉痛
検査所見	漿液中C5a inhibitor ↓	IgD > 100 IU/ml	soluble TNFR-1 ↓
原因遺伝子	<i>MEFV</i>	Mevalotone kinase gene	<i>TNFRSF1A</i>
遺伝子産物	Pyrin	Mevalotone kinase	TNFR-1 (CD120a)

TNFR-1: TNF receptor 1, *TNFRSF1A*: TNF receptor superfamily 1A gene (Drenth et al, *NEJM*, 2001)

表2 TRAPSの臨床症状

症状	出現頻度(%)
発熱	100
腹痛	94
限局性の筋肉痛	94
結膜充血	81
筋肉のこわばり	75
皮膚発疹	68
関節痛	69
嘔吐	62
胸痛	62
眼窩周囲の浮腫	62
睾丸痛	50
息切れ	50
関節腫脹	12

(McDermott EM et al, *Mayo Clin Proc*, 1997)

表3 TRAPSで報告されている主な*TNFRSF1A*の変異

変異	変異の位置	人種	アミロイドーシスの合併頻度 <sup>*</sup>
Y20H	Exon 2	Jewish	
H22Y	Exon 2	Scottish/German	0/6
C29F	Exon 2	Dutch	0/4
C30R	Exon 2	European	2/2
C30S	Exon 2	French	0/5
C33G	Exon 2	Puerto Rican	1/2
C33Y	Exon 2	European	2/13
c.193-14 G→A	Intron 3	Scottish	0/5
G36E	Exon 3	Spanish	
Y38C	Exon 3	Dutch	0/4
C43R	Exon 3	Italian	
P46L	Exon 3	European, Arab	0/3
T50M	Exon 3	European, Kabylia, Spanish	1/18
C52R	Exon 3		
C52F	Exon 3	European	4/5
C55S	Exon 3	Belgian	3/3
L67P	Exon 3	French	
C70R	Exon 3	Arab	0/1
C70S	Exon 3	Japanese	
C70Y	Exon 3	Dutch/Indonesian	1/8
C73R	Exon 3	Finnish	
S86P	Exon 4	Scottish/Irish	0/4
C88R	Exon 4	Scottish	0/8
C88Y	Exon 4	Finnish	1/4
R92P	Exon 4	Dutch	0/3
R92Q	Exon 4	European	0/9
C96Y	Exon 4	Slovak	
C98Y	Exon 4	unknown	0/4
F112I	Exon 4	Finnish	

INFEVERS Database(<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/>)より抜粋と一部改変,  
European: ヨーロッパの複数の人種で報告, †: 混血, \*: Dode C et al.  
(*Arthritis Rheum*, 2002)

## シンポジウム 6

### Blau 症候群と若年性サルコイドーシスについて —NOD2(CARD15)遺伝子異常との関係

京都大学大学院医学研究科発達小児科学 西小森 隆太

Blau 症候群はブドウ膜炎、関節炎、発疹を 3 主徴とし、乳幼児期に発症する家族性肉芽腫形成疾患である。若年性関節リウマチとの鑑別を要するが、皮膚生検等の組織検査にて非乾酪性類上皮肉芽腫を認めることにより、確定診断にいたる。ブドウ膜炎による失明、関節炎による関節拘縮がみられ、臨床的な予後は必ずしも良好とはいえない。またその遺伝形式は常染色体優性遺伝で、家系分析より 16 番染色体に責任遺伝子が存在することが明らかにされた。2000 年、Miceli-Richard らにより責任遺伝子は NOD2 (CARD15)であることが報告されている。<sup>1</sup>

NOD2 遺伝子は、アポトーシス、炎症における役割が注目されてきている NOD ファミリー蛋白の 1 つである。<sup>2</sup> NOD2 は主として単球、マクロファージに発現しており、細胞質内に分布している。1040 個のアミノ酸よりなり、N 末端より蛋白間相互作用に重要な 2 個の CARD (caspase recruit domain) ドメイン、重合化に関する NOD ドメイン、そして C 末端には leucine rich repeat が存在し、細菌の細胞壁構成成分由来の Muramyl Dipeptide(MDP)を認識する。活性化された NOD2 は RICK を介して、NF- $\kappa$ B を活性化することが明らかにされている。即ち、NOD2 は細菌由来成分のセンサーとして細胞内に存在し、NF- $\kappa$ B へ刺激を伝達する。これまで Blau 症候群では、R334W、R334Q、L469F の 3 種類のヘテロ突然変異が報告され、これらの変異は、NOD2 による NF- $\kappa$ B 活性化を MDP などのリガンド非依存性に増強することが証明されている。<sup>3</sup> では、NF- $\kappa$ B の活性化がどのような形で肉芽腫形成を引き起こしているのだろうか？何故眼内、関節内という細菌成分が届きにくい部分に病変を好発するのであろうか？残念ながら、今日までこれらの問いに対する明快な回答は得られていない。さらには、Blau 症候群とは異なり、NF- $\kappa$ B の活性化低下をもたらす NOD2 の変異が認められるクローン病においても肉芽腫病変を形成するという事実は、それぞれの疾患における病変の好発部位との関係も含め、大変興味深い。

若年性サルコイドーシスは Blau 症候群と同じ 3 主徴をもち、臨床的に酷似しているが、家族集積性を認めない疾患である。当院皮膚科の金澤らは、若年性サルコイドーシスの 1 例において、Blau 症候群で報告されているものと同じ NOD2 遺伝子異常を発見した。

これを契機に、当院皮膚科及び小児科を中心として、日本での若年性サルコイドーシス文献報告例を集積し、NOD2 遺伝子異常を解析した。

これまで検討した10例中、9例にアミノ酸変化を伴うヘテロ突然変異をNOD2に認め、内4例は Blau 症候群にみられた R334W で、残り5例はすべて新規突然変異であった (H496L、M513T、T605、N670K、D382E)。さらに新規遺伝子異常のNF- $\kappa$ B活性化能を検討したところ、いずれもMDP非依存性にNF- $\kappa$ Bの活性化の上昇を認めた。以上の結果は、大部分の若年性サルコイドーシスとBlau症候群は、NOD2 異常が病因として重要であることを示唆する。また、その病態は NF- $\kappa$ B の活性化の上昇が関与することを示唆するものであった。現在我々は、NF- $\kappa$ B の活性化がどのような形で肉芽腫形成を引き起こしているのかという問いに答えるべく、更なる検討を加えている。

#### 文献

- 1 Miceli-Richard C, et al. Nat Genet. 2001;29:19-20.
- 2 Inohara N, Nunez G. Nat Rev Immunol. 2003;3:371-382.
- 3 Chamaillard M, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:3455-3460.

## シンポジウム 7

### 高 calprotectin 血症を伴う高亜鉛血症

東京女子医科大学小児科 平野 幸子  
横浜療育医療センター小児神経科 斉藤 義朗

高 calprotectin(cal)血症を伴う高亜鉛血症は、乳児期より感染や炎症を反復する新しい症候群として 2002 年に Sampson らによって提唱された<sup>1)</sup>。報告では、自験例<sup>2)</sup>と、同一疾患と推定される文献例<sup>3)</sup>を含めた 6 症例が記載されている(表)。

その臨床像は、反復感染、肝脾腫、貧血、リウマチ様関節炎、血管炎や化膿症などの皮膚炎症状、乳児期からの成長障害などである。検査所見では、CRP の高値持続や血沈亢進などの炎症反応を認め、その他に血小板、単球、B 細胞数が減少していた例もあるが、特に免疫不全は認められていない。特徴的なのは、血中亜鉛と calprotectin の著明な高値である。全例で前者は正常上限の 4-10 倍、後者は 1000 倍以上に上昇している。尿中亜鉛は測定された 3 例では正常範囲であった。

自験例は症例 3、4 の母子例である。母(症例 4)は、9 歳より右膝単関節炎があり若年性関節リウマチと診断されて PSL を 24 歳まで内服していた。思春期にはブドウ膜炎と四肢の湿疹様症状を呈し、肝脾腫、貧血、血沈亢進を認めていた。患児(症例 3)は、乳児期より筋緊張低下を認め、8 カ月時に肝脾腫、貧血、リウマチ因子陽性と CK 高値を指摘されていた。その後、発熱と多関節炎、頸部リンパ節炎を反復し、CRP と CK 高値が持続した。14 歳時、全身筋緊張低下と大関節の拘縮、成長発達障害を認め、当科で精査の結果、Duchenne 型筋ジストロフィーと判明した。同時に血中亜鉛と血漿 cal の高値を認めた。

本疾患では、cal の代謝異常による血漿中の cal 著増が直接の病因と推定されている。cal は好中球、単球、ケラチノサイトの cytosol 中にある主要なカルシウム結合蛋白で、S100 蛋白の一種である S100A8(MRP8)と S100A9(MRP14)の複合体構造をなし、強い亜鉛結合性を有している。血中亜鉛は通常アルブミンに結合するが、患者の増加した血中亜鉛の大部分は cal に結合しており、それらは生物学的作用を持たない。亜鉛の代謝に有効な循環亜鉛はむしろ減少し、組織においては亜鉛欠乏状態を呈している。しかし、本疾患の臨床像は、亜鉛欠乏症や、大量の亜鉛摂取時の高亜鉛血症とも異なり、むしろ S100A8/9 の蛋白と関連していると推定されている。S100A8/9 蛋白は、アポトーシスの誘導や増殖阻害作用などによる細胞傷害作用や、好中球の血管内皮細胞への接着や血管外への遊走の促進などを介して炎症反応の促進作用を持つとされる。高 cal 血症の原因としては S100A8/9 蛋白の合成亢進よりは catabolism における異常が推定され、母子例の存在より遺伝的素因の関与も考えられているが、病態生理を含めてまだ未解明の部分が多い。

(文献)

1) Sampson B et al. Lancet 2002;360:1742-45

2) Saito Y et al. J Pediatr 2002;140:267-9

3) Hambidge KM et al. J Pediatr 1985;106:450-51

# 症例の症状と検査所見（文献(1)より改変）

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	文献症例 <sup>3)</sup>
年齢	18	9	14	35	21	18
性	男	女	男	女	男	男
成長障害	<-3SD	<-3SD	<-3SD	正常	正常	あり
肝脾腫	あり	あり	あり	あり	あり	不明
皮膚症状	血管炎	なし	なし	血管炎 湿疹	血管炎 潰瘍性化膿症	壊疽性皮膚化膿症
リウマチ症状	関節炎	関節炎	関節炎	関節炎 ブドウ膜炎	関節炎	不明
CRP(mg/dl)	4.1-14.3	10-20	2.2	1.7	4.5-14.6	不明
hemoglobin(g/dl)	8	9	10.9	12.5	8	不明
白血球数	2000	3700-5000	1500	5000	3800	不明
単球(%)	0		1.9	1.9	4.3	不明
血中亜鉛( $\mu$ mol/L) 注1	180-200	82-96	160-200	175	77	120-197
尿中亜鉛( $\mu$ mol/d)	<0.2		6.0	未測定		6.2
血漿 calprotectin(g/L) 注2	6.5	1.4,2.55	9	6.1	1.5	未測定

注1 基準値 10-18  $\mu$ mol/L

注2 基準値 <1mg/L



## 一般演題



## 1. CK 正常で関節可動域制限がみられた若年性皮膚筋炎の2症例 —CK 高値例との比較

神奈川県立こども医療センター感染免疫科

永井由紀子、鹿間芳明、高橋英彦、赤城邦彦

皮膚筋炎では筋症状を呈し筋電図、MRI で筋原性の変化を認めるにも関わらず CK が正常値のことがある。今回そのような若年性皮膚筋炎(JDM)の2例を経験したので報告し、CK 高値であった症例と比較検討する。

症例1は4歳女児(96年の本会で報告)。3歳頃から起立障害あり、4歳 Gottron 徴候出現、歩行障害、正座ができない等の関節の可動域制限出現し4歳9ヶ月で入院。AST 42 IU/l, ALT 19 IU/l, LDH 401 IU/l, CK 91 IU/l, Aldolase 8.4 IU/l, IgG 1920mg/dl。筋電図で筋原性パターン、MRI (T2) で大腿部の筋のびまん性高信号域、筋生検で筋炎の所見あり皮膚筋炎と診断した。プレドニゾロン 2mg/kg 経口開始し改善見られたが減量時に再燃し、アザチオプリン併用でも軽度の筋力低下残り MTX 内服で筋力回復した。7歳で MTX 中止、8歳で PSL 中止し現在は症状なく順調に経過している。症例2は7歳女児、6歳になった頃より Gottron 徴候出現、両膝の痛みと正座ができない等の可動域制限がみられた。その後歩けない、蛇口が回せないなどの症状があり、近医整形外科、小児科受診するも血液検査で異常なく(CK 正常)経過観察されていた。7歳当科初診、AST 32 IU/l, ALT 12 IU/l, LDH 371 IU/l, CK 49 IU/l, Aldolase 14.1 IU/l, IgG 1740mg/dl。筋電図で筋原性パターン、MRI (T2) で大腿部のまだらな高信号域、筋生検で筋炎の所見あり皮膚筋炎と診断した。プレドニゾロン 1.5mg/kg とアザチオプリンで筋力回復し、3ヶ月で発症前の筋力に戻り、5ヶ月で関節可動域正常化した。両者共に CK 正常で関節可動域制限もみられたため JDM の診断に時間がかかっており注意を要する。

## 2. 治療に苦慮している皮膚筋炎の1例

広島市立舟入病院小児科 畠井和彦

症例は平成3年5月生まれの現在13歳の女兒、平成10年に膝関節痛出現、11年秋に蝶形紅斑出現、12年頃から脱毛、全身倦怠感出現、13年2月、全身筋肉痛及び筋力低下、手背に紅斑出現、日光過敏症を伴った。近医で若年性特発性関節炎との診断で非ステロイド系抗炎症剤投与を受けた。同年4月当院受診、受診時蝶形紅斑、heliotrope 疹、Gottron signとCPK高値を認め、さらに全身の皮下に石灰化を認め、構音障害も伴った。筋生検で皮膚筋炎と診断した。以後プレドニゾロン60mg/日で加療、皮下石灰化に対してはアルミニウム製剤投与を開始した。筋力低下とCPK高値は速やかに改善した。以後徐々にプレドニゾロン減量、13年12月に紅斑の増悪、筋力低下等出現し再燃と判断、プレドニゾロン60mg/日に増量、さらにシクロフォスファミド50mg/日開始して寛解した。蝶形紅斑に対してはタクロリムス軟膏を使用開始した。以後徐々にプレドニゾロン減量した。同年8月からシクロフォスファミド中止、ミゾリビン150mg/日分3開始した。15年1月、筋肉痛及び筋力低下出現、CPKも高値となった。再燃と判断しプレドニゾロン60mg/日に増量し、ミゾリビンは無効と判断して中止とした。以後徐々にプレドニゾロン減量、同年5月からシクロスポリン開始、徐々に増量したが尿中 $\beta$ 2-MGが著増して12月中止した。16年1月、筋肉痛及び筋力低下、CPK高値となり再燃と判断、プレドニゾロン40mg/日に増量、アザチオプリン70mg/日開始したが同薬剤が原因と考えられる脱毛が出現し中止した。8月、筋力低下、嚥下困難等が出現、再燃と判断した。経過中、ステロイド剤の副作用が著明であり皮下石灰化は徐々に進行し、脱毛と紅斑も持続、筋肉量は減少しており治療に難渋している。今後ミゾリビンの再投与を考慮している。治療法について御教示頂きたい。

### 3. 小児皮膚筋炎 JDM の予後と早期治療介入 early intervention

<sup>1</sup> 鹿児島大学大学院小児発達機能病態学分野(小児科)、

<sup>2</sup> 同 感染症制御学分野 <sup>3</sup> 国立大学法人鹿児島大学理事室

根路銘安仁<sup>1</sup>、武井修治<sup>1</sup>、有村温恵<sup>1</sup>、前野伸昭<sup>2</sup>、野中由希子<sup>1</sup>、  
嶺崎智子<sup>1</sup>、森浩純<sup>1</sup>、重森雅彦<sup>1</sup>、今中啓之<sup>1</sup>、鉾之原昌<sup>3</sup>、河野嘉文<sup>1</sup>

＜背景＞小児皮膚筋炎(JDM)では皮疹が筋症状に先行することから、初診時には CK 値が正常で、筋症状を欠く／目立たない例が多い。また JDM では成人と比べて ANA 陽性率は低く、抗 Jo-1 抗体はほぼ全例で陰性である。したがって、JDM の診断にあたっては、筋症状や筋原酵素値にとらわれず、皮膚所見から判断することが重要である。当科では皮疹から JDM を疑い、スクリーニングとして行った MRI(T2 強調画像)で筋組織に高信号領域を検出すれば、速やかに筋生検を行って診断を確定し、早期からの治療介入を図っている。今回、この早期診断／治療介入が JDM の予後に影響を与えるか、我々の診断／治療システムの妥当性を検討した。

＜対象及び方法＞この 10 年間に当科を受診した JDM 17 例(男 8、女 9 例、発症年齢 6.6 歳)を対象とした。治療 off を end point とした Kaplan-Meier 生存分析を行い、完治にかかわる因子を、治療開始時の所見から検討した。

＜結果＞治療では、全例で PSL 内服、14 例で MTX 併用、4 例で CsA 併用、3 例で IVCY が行われていた。全体では 17 例中 6 例(35%)が完治し(平均観察期間 5.6 年)、5 年完治率は 29.9%であった。完治にかかわる因子を検討すると、性差、治療開始までの期間、抗核抗体、CK 値、治療内容は、患児の完治/非完治に関与しなかった。しかし、治療開始時に皮疹のみで筋症状を欠く群の完治率(5/6)は、皮疹に筋症状を伴う群の完治率(1/11)より有意に優れていた(Logrank test  $P=0.0053$ )。

＜結論＞筋症状出現前の皮疹のみの早期からの治療介入は、JDM の予後を改善する可能性が示唆された。そのためには、JDM の診断における皮疹の重要性を一般小児科医に啓蒙する必要がある。

#### 4. Baker's cystを合併した多関節型 JIA の一例

日本医科大学 小児科 小林史子、五十嵐 徹、伊藤保彦、福永慶隆  
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 藤川 敏

【はじめに】膝窩部に生じた嚢胞は Baker's cyst と呼ばれ、半膜様筋と腓腹筋の筋膜に接する滑液包の炎症によるものと考えられている。JIA 患児における Baker's cyst の報告例は少なく、今回 MRI と超音波検査を施行した一例につき報告する。

【症例】14 歳 10 ヶ月の女性。バレーボール部に所属し活躍していた。

【現病歴】平成 16 年 1 月から両足趾 MP 関節に疼痛と腫脹が出現した。2 月に近医にて JIA と診断されジクロフェナクナトリウムによる治療を受けていたが関節症状悪化したため、4 月に他病院を受診してメソトレキセート、ナプロキセン、プレドニゾロンによる治療を開始した。4 月下旬より右下肢の腫脹あり、多関節炎は増加した。5 月上旬に右下肢の腫脹が増強し検査・治療のため当科に入院した。

【入院時現症】25 関節に関節炎を認める以外には異常所見はなかった。検査では、抗核抗体：陰性、RF 489 IU/ml、RAHA 2560 倍、RF-IgG：陽性、MMP-3 778.8 ng/ml、ヒアルロン酸 204.5 ng/ml、HLADR4：陽性であった。

【画像所見】5 月に施行した超音波検査では右下腿背側内に紡錘形の内部不整な充実性腫瘍を認め血腫が疑われた。MRI では右下腿部内側後部の皮下に高信号を呈する境界明瞭な病変を認め、Baker's cyst の破裂と思われた。8 月に施行した MRI では右腓腹筋の内側後方には楕球形の不均一な T1T2 延長域を認め、超音波検査でも内部不整な病変を認めた。

【結語】Baker's cyst を合併した JIA 患児例を報告した。Baker's cyst の内部や膝関節腔との連続性の診断には MRI と超音波検査が有用であると思われる。

## 5. RF 陰性、抗 CCP 抗体陽性若年性特発性関節炎

—新たな疾患単位か—

滋賀県立小児保健医療センター

小児科、検査科 鬼頭敏幸

整形外科 高瀬年人、鈴木茂夫

検査科 八田小百合

【目的】小児慢性関節炎において JIA の鑑別に役立たないかと考え抗 CCP 抗体を測定した。【対象患者】

- ・ 小児期発症膠原病
  - SLE3 例,DM3 例,MCTD(RF 陽性)1 例,Sjogren(RF 陽性)1 例
- ・ 非膠原病疾患 16 例(RF 陽性 2 例)
  - 造血幹細胞移植後 6 例,寛解期白血病 2 例,その他
- ・ 小児期発症 JIA の 23 例
  - sJIA6 例、oligoJIA10 例、polyJIA5 例(RF 陽性 5 例)、手根骨部病変 2 例(RF 陰性)

【結果】anti-CCP 抗体については、他の RF 陽性膠原病 RF 陽性 3 例で anti-CCP 抗体陽性例はなかった。全身型 JIA6 例では全て陰性。RF 陰性 JIA2/18 で陽性、この陽性 2 例は CCP 単独陽性でともに進行した手根骨部病変例であった。RF 陽性 JIA5/5 で陽性。RF 陽性多関節型 JIA は全て anti-CCP 抗体陽性であった。

【結論】anti-CCP 抗体陽性は多関節型 JIA マーカーになりうると考えられた。RF 陰性 JIA で anti-CCP 抗体単独陽性が 2 例あり、9 歳、13 歳発症の女児で、左右手根骨の痛みで発症し、発症から 1 年で、同部骨性癒合を認めるというは特異な特徴があった。抗 CCP 抗体を測定することにより RF 陰性、抗 CCP 抗体陽性の症例が新しい疾患単位として浮かび上がってきた。

## 6. 全身型 JIA で加療中に自己免疫性肝炎が原因と思われる亜急性型劇症肝炎をきたした 4 歳女児例

京都大学医学部発達小児科学 日衛嶋栄太郎、岡藤郁夫、西小森隆太、  
楠 隆、吉岡孝和、平家俊男、中畑龍俊  
滋賀県立小児保健センター 小児科 鬼頭敏幸  
国際医療福祉大学附属熱海病院 小児科 乾あやの、十河剛、藤澤知雄

〔症例〕4 歳女児、〔主訴〕黄疸、〔既往歴〕伝染性単核症、肺炎、〔家族歴〕自己免疫疾患や代謝疾患はなし、〔現病歴〕・2003 年 10 月 26 日より近医にて全身型 JIA の治療中、AST, ALT, CRP の上昇あり。JIA 再燃として mPSL-pulse およびエトドラク内服。同年 12 月 25 日近医受診の際再度 AST, ALT の上昇。薬剤性の肝障害も考慮されエトドラク中止。しかし肝機能障害は進行し、黄疸も認めたため本年 1 月 19 日当科に緊急入院。〔入院時身体所見〕意識清明、肝臓：鎖骨中線上に 4cm 触知、辺縁は鋭、実質は柔らかい、その他特記すべき所見なし。〔入院時血液検査結果〕トランスアミナーゼ高値。ビリルビン、胆道系酵素の上昇。PT, APTT, HPT など異常。フェリチン正常。可溶性 IL2 レセプター 10100 U/ml。肝炎ウイルス、CMV, EBV などは全て陰性。抗核抗体、抗 LKM-1 抗体、高ミトコンドリア抗体も陰性。〔骨髄検査〕貪食像なし。〔腹部 MRI〕肝腫大。グリゾン鞘領域 T2 で高信号。〔肝生検〕急性肝炎像。〔経過〕入院 3 日目より肝性昏睡Ⅲ度。PE+CHDF と平行してシクロスポリン持続静注、mPSL-pulse 実施。内科的治療が奏効し、合併症無く軽快。非 A 非 B 非 C 型肝炎の劇症肝炎で、亜急性型であり、予後不良が想定されたため、生体肝移植の準備も内科的治療に平行して行っていた。〔考察〕入院時、発熱や炎症所見は全く見られず、JIA に時に合併するマクロファージ活性化症候群は否定的と考えた。結果的に劇症肝炎(FH)となったが、JIA に合併する FH の報告はない。FH の原因として明確な根拠はないが、臨床像より自己免疫性肝炎(AIH)Ⅱ型(若年女性に好発し、劇症肝炎で発症することがある。他の自己免疫疾患を合併することが多い。)を考えた。可能性 IL2 レセプター異常高値からも自己免疫学的病態が想定された。治療をするに当たり、AIH を念頭において強力に内科的治療を推進することが出来たことが、生体肝移植を実施することなく軽快に至ったポイントと考えられた。



## 7. インフリキシマブ投与を試みた全身型若年性特発性関節炎(JIA)の2例

岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学

萬木 章、和田智顕、茶山公祐、山下信子、宮村能子、  
鷲尾佳奈、石田敏章、長尾隆志、森島恒雄

症例 1:18 才 女。生後 8 ヶ月時に発熱、足関節痛をきたし全身型 JIA と診断された。種々の免疫抑制剤を試みたが関節破壊の著明な進行と CRP の高値が持続し PSL (OSP+40mg/day) の減量が困難であったため平成 15 年 11 月からインフリキシマブを開始した。開始前所見:体温 36.4℃ 身長 143cm (-2.9SD) 体重 40kg (-1.8SD) Steinbrocker : stage4 class 4。ACR20 には至らなかったが CRP(5.3→0.1mg/dl)、ヒアルロン酸(69→10ng/ml)の低下とともに関節症状の改善が認められ PSL の減量(40mg/day)が可能となった。しかし投与直後に IL-1 $\beta$ 、IL-8 の上昇を伴う関節痛の増強、頭痛、血圧上昇などのため 4 回で中止した。投与中止後はリバウンドなく、約 4 ヶ月間増悪を認めていない。

症例 2:25 才 男。3 才時に発熱、多関節炎をみとめ全身型 JIA と診断された。1999 年から 2001 年は CyA により検査値、諸症状とも改善していたが腎障害のため CyA 中止した。直後から症状再燃しコントロール不良となったため平成 16 年 4 月からインフリキシマブを開始した。開始前所見:体温 36.8℃ 身長 134cm (-6.5SD) 体重 35kg (-2.9SD) Steinbrocker : stage4 class 2。投与開始直後から CRP の低下(3.9→0.8mg/dl)、関節炎の改善が認められ、6 週後で ACR50 と判定した。一方、ヒアルロン酸(1271→770.9ng/ml)、MMP-3(846.5→2402ng/ml)の明らかな低下は認められなかった。2 回目投与直後に軽度の血圧上昇を認めたが、以降は副作用なく 4 回投与完了している。

全身型 JIA に対しても一定の効果が認められたが副作用、検査値などでは異なった反応が認められた。

## 8. Infliximab 療法を行った RF 陽性多関節型 JIA の 4 例について

大阪医科大学小児科学教室<sup>1)</sup>、市立枚方市民病院 小児科<sup>2)</sup>

加藤栄美子<sup>1)</sup>、村田卓士<sup>1)</sup>、岡本奈美<sup>1)2)</sup>、玉井 浩<sup>1)</sup>

【緒言】成人 RA に対して infliximab は広く使用され、その有効性を示す報告が相次いでいるが、本邦 JIA における同治療の報告は稀である。今回我々は、MTX および諸治療に抵抗する RF 陽性多関節型 JIA に対して infliximab 療法を行ったので報告する。【投与基準】発症後 1 年以上を経過、MTX (10mg/週以上)、DMARD、NSAID、PSL (5～10mg/日以上) などの併用にてコントロール不良でステロイド静注を時に要する、関節症状または炎症反応が強度で QOL が著しく低下している例、また急速な関節症状の悪化例など。【投与法】infliximab: 3mg/kg を緩徐に点滴静注 (0、2、6、14、22 週現在)。【症例背景】男児: 女児 = 1: 3 例、初回投与時平均年齢: 15.6 才 (12.7～18.9)、平均発症年齢: 13.0 才 (10.1～14.6)、平均罹病期間: 2.9 年 (1.8～4.4)、疼痛関節数: 6 (3～9)、腫脹関節数: 7 (3～11)、Steinblocker/Stage-1: 1 例、Stage-2: 2 例、Stage-3: 1 例、ESR: 23/mm (53～10)、CRP: 3.1 (1.2～4.7)、RF: 201.2IU/ml (498.0～35.9)、MMP3: 437ng/ml (172～905)【結果 (投与開始後 22 週目での評価)】患児の関節腫脹、疼痛は 1 例を除き 2～4 週目で著明に改善、主観的評価は全例で著明に改善したが 15～20 週目で再度悪化する傾向にあった。CRP、赤沈値は、漸減後一時悪化する例もあったが 22 週目には低下した。好中球数は 1 例を除き漸減した。血小板値、RF、MMP3 は経時的に低下した。関節 X-P では、1 例で狭小化していた関節裂隙の改善を認めた。【副反応】アナフィラキシー様症状: 1 例、遅発型過敏反応疑い: 1 例、いずれもヒドロコルチゾンまたは抗ヒスタミン剤などの前投薬にて継続治療が可能であった。【結語】少数例かつ短期の評価ではあるが infliximab は難治性 RF 陽性多関節型 JIA においても有効であることが示唆された。しかし今後、投与間隔など投与法については検討が必要であると思われる。

## 9. 治療中に重度の肝障害をきたした若年性特発性関節炎(JIA)の1男児例

滋賀医科大学小児科<sup>1</sup>、守山市民病院小児科<sup>2</sup>

野田恭代<sup>1</sup>、多賀崇<sup>1</sup>、竹野亜依子<sup>1</sup>、馬場典子<sup>1</sup>、太田茂<sup>1</sup>、竹内義博<sup>1</sup>

赤堀史絵<sup>2</sup>、野々村和男<sup>2</sup>

**緒言:**若年性特発性関節炎(JIA)の治療中に、EB ウイルスの関与が考えられた重症肝障害をきたした症例を経験したので報告する。

**症例:**5歳男児。平成15年10月31日より発熱あり、炎症反応高値のため近医に入院した。抗生剤投与に反応せず、間欠的腹痛、関節痛、高熱時の発疹もみられるようになったため、11月10日当科へ紹介入院となった。当科入院時、体温 39.8℃、心膜摩擦音を聴取し、膝・足関節軽度腫脹、頬・前胸部・大腿部に発疹を認めた。入院時検査所見は WBC 32800/ $\mu$ l、CRP 25.7mg/dl、ESR 119mm/hr で、心嚢液貯留がみられた。各種培養検査は陰性で、骨髓にも異常がみられなかったことから、JIA と診断した。ステロイドパルス療法を開始したところ、症状の改善がみられた。パルス療法後ステロイド内服を行い、徐々に減量可能で経過順調であったが、12月22日の定期検査で GOT 2306IU/l、GPT 3440IU/l と著明高値となった。対症療法にもかかわらず黄疸、凝固能低下が進行し、新鮮凍結血漿などの補充を必要とした。肝障害治療中の12月31日より 38℃台の発熱、発疹が出現し JIA の再燃と診断した。ほぼ同時に白血球減少と血小板減少も出現、骨髓検査にて血球貪食細胞増加を認め、マクロファージ活性化症候群(MAS)の合併が確認された。ステロイドパルス療法に続いてシクロスポリン持続点滴を行ったところ、速やかに解熱、血球減少も改善した。現在 JIA、肝障害とも再燃なく外来通院中である。

**考察:**入院時に陽性であった EB VCA-IgM が肝障害改善後に陰性化していること、初発時の骨髓で陰性であった EBER が MAS 発症時には陽性であったこと、各種ウイルス検査により他に原因となるウイルスが同定できなかったことなどから本症例の JIA 発症、経過中に見られた重症肝障害や MAS への EB ウイルスの関与が考えられた。

## 10. 軸索型ギランバレー症候群を合併した重症マクロファージ活性化症候群の一例

- 1) 千葉市立海浜病院小児科、2) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学、  
3) 千葉県千葉リハビリテーションセンター

糸洲倫江<sup>1)</sup> 鈴木修一<sup>2)</sup> 井上祐三朗<sup>2)</sup> 永沢佳純<sup>3)</sup> 山口賢一<sup>1)</sup>  
藤井克則<sup>2)</sup> 富板美奈子<sup>2)</sup> 高梨潤一<sup>2)</sup> 下条直樹<sup>2)</sup> 河野陽一<sup>2)</sup>

症例は1歳11ヶ月女児。前医にて弛張熱・紅斑・心膜炎・膝関節の熱感を認め、全身型若年性特発性関節炎と診断された。NSAIDs・PSL・mPSL パルス・ $\gamma$ -グロブリン・シクロスポリンが投与され、一旦解熱したがその後再び発熱し、汎血球減少・凝固異常・電解質異常・肝機能異常・フェリチン異常高値(149700ng/ml)・骨髓および脳脊髄液での食食像を認めた。マクロファージ活性化症候群と診断され血液浄化療法目的に当院転院となった。

パルミチン酸デキサメタゾン・エトポシド・ $\gamma$ -グロブリンの投与と血漿交換療法を行ないマクロファージ活性化症候群は鎮静化したが、経過中下肢筋力低下・深部腱反射消失を認め、電気生理学検査により軸索型ギランバレー症候群と診断された。 $\gamma$ -グロブリンがすでに投与されていたため経過観察としたところ症状は速やかに改善した。*Campyrobacter jejuni*などの先行感染は明らかではなく、また抗GM1抗体は陰性であった。軸索型ギランバレー症候群の病態にはマクロファージの活性化が関与していると言われているが、小児での合併例の報告は少ない。文献学的考察を加え報告する。

## 11. 神経性食欲不振症発症を契機に SLE 診断基準を満たした 1 例

日本大学医学部小児科学講座

菅 御也子 藤田 之彦 小平 隆太郎

稲毛 康司 大久保 修 原田 研介

日本大学医学部内科学講座血液膠原病内科 三田村 巧

「はじめに」SLE と神経性食欲不振症 (AN) は好発年齢が一致し、SLE 治療後 AN を発症したり、肥満恐怖などのため服薬を拒否したり自分で服薬量を変更したりする例を時として経験する。我々は円板状紅斑 (DLE) と抗核抗体 (ANA) 陽性のため経過観察中に AN 発症を契機に SLE 診断基準を満たした 1 例を経験したので報告する。

「症例」15 歳女児。14 歳時に顔面・手指の皮疹を認め、当院を受診、ANA320 倍を認め、皮膚生検を行い DLE と診断された。15 歳時に友達に肥満を指摘されダイエットを始めた (肥満度  $OI-6.6\%$ )。急激に体重減少を認め、月経が停止し、3 か月で 10kg 体重減少した ( $OI-27.8\%$ )。AN の診断基準を満たし、平成 15 年 12 月から 3 か月間当院に入院した (退院時  $OI-23.6\%$ )。退院後、脱毛を自覚し、退院時血液検査で ANA 陽性、抗 dsDNA 抗体陽性であり、蝶形紅斑、円板状皮疹、口腔内潰瘍、躁鬱症状、関節痛などの症状もあり、SLE と診断し再度 SLE の治療目的で入院した。入院時検査所見：血液検査；WBC  $3600/\mu l$ 、IgG  $1858\text{mg/dl}$ 、ANA160 倍 (2+)、dsDNA $39.2\text{IU/ml}$ 、ssDNA  $41.0\text{IU/ml}$ 、抗カルジオリピン抗体  $46.6\text{U/ml}$ 。本症は SLE 診断基準 6 項目を満たした。入院後経過：入院当日より mPSL パルス療法 ( $500\text{mg/day}$ ) 3 日間×3 クール、維持療法は PSL $15\text{mg/day}$  の内服を行い退院した。

「考察」SLE は素因に加え外因性因子により発症すると考えられている。外因性因子の代表的なものに免疫細胞の機能に影響を与える神経内分泌の変化を引き起こす心因や炎症性メディエーターの産生に影響を及ぼす食事などがあり、免疫抑制機構を混乱させると考えられている。本症例は SLE 発症準備状態にあったものが、AN が誘因となり SLE を発症したものと推測される。

## 12. 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)が疑われた全身性エリテマトーデスの1女児例

北里大学病院小児科

緒方昌平、越野浩江、中村信也、小川倫史、川野 豊、佐伯敏亮、野間 剛

帯状疱疹罹患を契機に急性腎不全を発症し、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の合併が疑われた全身性エリテマトーデスの12歳女児例を報告する。患児は6歳時に自己免疫性肝炎(AIH)を発症し、経時的にシェーグレン症候群(SS)、多発性硬化症(MS)類似病像 SS を示した。加療にて各々症状の改善を認めたにも拘らず、血清補体活性、C3、C4 値は、2年間以上にわたり著明な低下を示し、治療に不応であった。急性腎不全発症時、巨大脾腫、破碎赤血球を伴う汎血球減少、vWF 活性の著増、PAIgG/抗リンパ球抗体陽性を示した。腎生検にて WHOIV型のループス腎炎と診断され、同時に腎小動脈での血栓形成と血管壁の構築破壊が認められた。ステロイドパルスに続く血漿交換の反復療法及びγグロブリン補充療法により血清補体価は正常化し、汎血球減少と急性腎不全は摘脾の併用療法により改善を示した。自己免疫性疾患における TTP の合併例の報告はまれである。本症例の小児例の病態は希少と考えられ臨床経過と治療の経験について文献的考察を加えて報告する。

### 13. 小児期発症重症 SLE の初期治療におけるサイクロフォスファミドサイクルパルス月 1 回 8 回コースの有効性

- 1) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学、2) 千葉県こども病院アレルギー科、  
3) サンライズこどもクリニック

山口賢一<sup>1)</sup>、富板美奈子<sup>1)</sup>、下条直樹<sup>1)</sup>、星岡 明<sup>2)</sup>、井上祐三朗<sup>1)</sup>、  
鈴木修一<sup>1)</sup>、齋藤公幸<sup>3)</sup>、河野陽一<sup>1)</sup>

【背景と目的】NIH のレーマンらが始めたサイクロフォスファミドサイクルパルス療法 (IVCY) は SLE の治療に行われるようになってきているが、原法では一回投与量が多く期間も長い。そこで、我々は成人の報告をもとに IVCY の方法を、500 mg/m<sup>2</sup> (最大 500 mg) を月 1 回計 8 回として重症の SLE 症例に施行し、その有効性と安全性を検討した。

【対象と方法】2000 年～2003 年までに当科に入院し、初期治療を行った SLE 9 症例のうち、腎生検組織所見 WHO class III 以上、あるいは CNS ループスを合併した 4 例に対して IVCY 月 1 回 8 回コースを施行した。これらの症例の治療前の検査値と 8 回終了後の検査値、及びステロイド使用量と併用薬、再燃の有無等について検討した。

【結果】4 例はいずれも再燃なく、順調にプレドニゾロンの減量が可能であった。また、500mg/m<sup>2</sup> では投与中の嘔気嘔吐や出血性膀胱炎などの副作用は認めなかった。一方、ループス腎炎の所見が軽度であったために IVCY を施行しなかった 5 例のうち、1 例では補体価の上昇に時間を要したため、もう一例ではプレドニゾロン減量中に補体価の低下が認められたため、ミゾリビンと柴苓湯を併用している。

【考察】初期治療の IVCY は NIH 原法より少ない量、回数でコントロール可能な SLE 症例もあると考えられる。CY は発ガン性や性腺への影響などがあり、使用量は可能な限り少ない方が望ましく、今後、多施設での study など必要と考えられた。

## 14. 全身性エリテマトーデスを発症し、シクロスポリンが有効であったダウン症候群の1例

近畿大学医学部小児科      池岡 恵、三宅俊治、八木和郎、竹村 司

【はじめに】ダウン症候群・コイル閉鎖術後の動脈管開存で追跡中に全身性エリテマトーデス(SLE)を発症し、シクロスポリン療法にて寛解を得た症例を経験したので報告する。

【症例】17歳の女性。平成14年9月頃に両眼瞼浮腫、膝関節痛、右第1趾の腫脹が出現した。一旦軽快したがその後も関節痛を訴え、食思低下や倦怠感がみられるようになった。10月下旬に発熱があり、近医受診時にけいれんが出現した。11月上旬にもけいれんがみられたが、積極的な検査や治療は行われず、食思低下や倦怠感は増悪した。その後も発熱が続き、その他の症状の改善もみられないことから同年11月当科を受診した。超音波検査・胸部単純X線写真で心膜液貯留・胸腹水貯留を認めたため精査目的で入院した。

【経過】37～39℃の発熱・けいれん・蝶形紅斑・関節炎・心膜炎・胸膜炎・汎血球減少・血沈亢進・低アルブミン血症・IgG高値・低補体血症・免疫複合体高値・抗核抗体陽性・抗ds-DNA抗体陽性・抗SS-A抗体陽性・抗SS-B抗体陽性から活動性の高いSLEと診断した。抗カルジオリピン抗体(IgG)陽性であったことから抗リン脂質抗体症候群も合併していると考えられた。中枢神経症状を伴う重症SLEとして、直ちにステロイドパルス療法(mPSL-pulse療法)を開始した。その後プレドニゾロン(PSL)とミゾリビンの併用療法を行ったところ、肝機能障害が出現したためミゾリビンを中止し、シクロスポリンを併用した。症状・検査所見ともに徐々に改善傾向を認め、PSLを漸減した。現在は維持量のPSLとシクロスポリンの併用で寛解を維持している。

【まとめ】シクロスポリンは難治性SLEに対する有効性が報告されている。今回、ダウン症候群に重症SLEを合併した症例に対しステロイドパルス療法とシクロスポリン療法を行い良好な結果を得ることができたので報告する。



## 15. 末梢神経障害を合併した SLE の 2 例

横浜市立大学医学部小児科

梅林宏明 黒澤るみ子 中島章子 今川智之

片倉茂樹 森 雅亮 満田年宏 相原雄幸 横田俊平

杏林大学医学部附属病院小児科 前田基晴

【はじめに】SLEにおいて末梢神経障害を呈する症例の頻度は多くないが、ステロイドパルスや血症交換療法が有効とされる報告が散見される。今回我々は末梢神経障害を合併したSLEにシクロフォスファミドパルス療法(IVCY)を行った2例を経験したので報告する。

【症例】症例1は12歳の女児。感冒を契機に発熱、関節痛、手足の浮腫等が出現。さらには両下肢末梢のしびれ感が出現した。他医にて低補体血症、抗DNA抗体陽性等からSLEと診断され、PSLの内服を開始。症状は一時改善したが末梢神経障害が増悪し、さらに呼吸苦や胸水貯留が認められたため当科へ転送された。入院時、四肢筋力低下、右手尺側・左手橈側・両下腿外側の知覚低下を認めた。神経伝導速度検査では四肢末梢神経の髄鞘・軸索の障害を認めた。血管炎による末梢神経障害と診断し、血漿交換療法とステロイドパルス+IVCYを行った。これにより筋力・知覚障害ともに改善が認められた。症例2は17歳の女性。11歳時に発熱、蝶形紅斑で発症。他医にてSLEと診断された。PSLや免疫抑制薬により加療されていたがコントロールが困難であった。17歳時に下肢の知覚障害と疼痛が出現し、さらに下腿浮腫、血小板減少、腹痛等がみられるようになったため当科入院となった。遠位優位の下肢筋力低下および疼痛を認め歩行できず、両足部、右下腿屈側の軽度感覚鈍麻を認めた。神経伝導速度検査では右上肢肘部で伝導速度の低下、下肢は感覚神経優位の軸索型障害の所見が得られた。IVCYを導入し、知覚・運動障害の改善がみられた。

【結語】SLEの合併症としての末梢神経障害は難治性で予後不良とされる。しかし、この末梢神経障害は神経を養う血管の血管炎に由来することから、血管炎の消炎と循環動態の確保が治療目的となる。このため本症例では血漿交換療法やIVCYによる積極的な治療が功を奏し、機能回復が得られた。

## 16. 亜急性壊死性リンパ節炎フォロー中に SLE を発症した一例

SLN

神奈川県立こども医療センター

山口和子、鹿間芳明、永井由紀子、高橋英彦、赤城邦彦

背景; 亜急性壊死性リンパ節炎は若い女性に多く、特異な壊死巣を伴うリンパ節炎として本邦で初めて報告された疾患である。また、SLE も同様に若い女性に多く、病理学的にも傍皮質領域の壊死が認められ、リンパ節腫脹が初発症状であった場合、鑑別が困難な場合がある。自己抗体の出現が両疾患の鑑別に有用であるが、今回亜急性リンパ節炎発症時に自己抗体陰性であり、4年後自己抗体陽性となりSLEを発症した一例を経験したので報告する。症例 14歳女児。1999年(10歳時)発熱、リンパ節腫脹が出現、軽快みられず当院転院、抗生剤内服にて軽快・退院した。その後症状再現反復したため2000年4月リンパ節生検施行され病理学的に壊死性リンパ節炎と診断された。2001年12月から2003年10月まで症状なかったが、2003年10月、11月に low fever を伴う頸部リンパ節腫脹出現、抗生剤にて改善するも、2004年1月左右手関節腫脹、両頬部蝶形紅斑認め、精査加療目的で入院となった。入院時末梢血検査では白血球減少、LE細胞認め、抗DNA抗体・抗核抗体上昇・高IgG血症、低補体血症を認めた。骨髓検査では明らかな異常は見られなかった。臨床所見と合わせてSLEと診断し、施行した腎生検ではWHOclass IIであった。ステロイドパルス療法の後、ステロイド・免疫抑制剤を併用し、上記症状の消失及び低補体血症の改善を認めている。亜急性壊死性リンパ節炎とSLEとの関連につき文献的考察を加えて報告する。考察; 病理学的にも臨床的にも亜急性壊死性リンパ節炎とSLEの所見は類似している。亜急性壊死性リンパ節炎の診断がなされた後もSLE鑑別を視野に入れて長期的にフォローしていく必要がある。

## 17. 二次性 Sjogren 症候群の合併が疑われた MCTD の 2 女児例

神奈川県立こども医療センター感染免疫科

鹿間芳明、永井由紀子、高橋英彦、赤城邦彦

二次性 Sjogren 症候群とは、乾燥性角結膜炎あるいは口腔乾燥症のいずれかと同時に慢性炎症性結合組織疾患を合併している症例と定義される。合併する結合組織疾患としては、成人では SLE と慢性関節リウマチが多いのに対し、小児では SLE と MCTD が多いといわれている。最近我々は、二次性 Sjogren 症候群の合併が疑われる MCTD の 2 症例を経験した。当院で経験した原発性 Sjogren 症候群の症例との比較検討を交えて報告する。

【症例 1】Raynaud 現象にて紹介された 11 歳女児。抗 RNP 抗体陽性、白血球・リンパ球減少、筋力低下・筋原性酵素上昇・筋生検で炎症細胞浸潤あり、などから MCTD と診断。筋炎症状はステロイドを使用せずに自然軽快している。15 歳頃より反復性耳下腺腫脹、口腔内乾燥症状を認める。16 歳時に耳下腺造影施行、Stage 2 であり、二次性 Sjogren 症候群が疑われている。

【症例 2】Raynaud 現象、筋力低下、反復性耳下腺腫脹等を主訴に紹介された 10 歳女児。手指腫脹、抗 RNP 抗体陽性に加えて白血球減少、多発関節炎、筋力低下、CK 上昇等から MCTD と診断。耳下腺造影にて Stage 2、ガムテストも陽性であり、lip biopsy にてリンパ球浸潤を認めた。筋炎症状に対してステロイドを使用した。なお、2 例とも抗 SS-A/Ro、抗 SS-B/La 抗体は陰性であった。

## 18. 小児期発症 Sjögren 症候群患者における唾液中のサイトカイン

1) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

2) サンライズこどもクリニック

富板美奈子<sup>1)</sup>、下条直樹<sup>1)</sup>、斉藤公幸<sup>2)</sup>、河野陽一<sup>1)</sup>

【目的】唾液腺はシェーグレン症候群(SS)患者の主要な障害臓器であり、唾液腺で産生されるサイトカインは局所の免疫反応の機構を明らかにするための重要な情報である。そこで、小児期発症 SS 患者の唾液中の炎症性サイトカインを測定した。

【対象・方法】対象は厚生省シェーグレン症候群改訂診断基準(1999)を満たす、発症 16 歳未満の一次性患者。無刺激で 10 分間採取した唾液を凍結保存し、解凍後遠心した上清を用いた。サイトカイン測定は、ベクトンディッキンソン社の BD Cytometric Bead Array System の Human Inflammation CBA kit を用い、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IL-12p70 を測定した。

健康成人をコントロールとした。

【結果】すべてのサイトカインが検出された。SS 患者では IL-12p70 以外のサイトカインは健康人より高値であった。特に IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  が高値であり、検査時耳下腺の腫脹を認めた例では、TNF- $\alpha$ 、IL-10 も著しく上昇していた。

【考察】SS 患者の唾液腺局所の免疫応答にはこれらの炎症性サイトカインが関与していると考えられた。IL-8 はナイーブ T リンパ球の走化性因子であり、SS 患者の結膜上皮細胞での IL-8 mRNA の発現の増加や、気管支生検組織での産生細胞の増加が報告されている。IL-8 が唾液腺局所への T 細胞浸潤に関与している可能性が示唆された。

現在、二次性 SS 患者について、および唾液中の細胞についても検討を加えている。

## 19. 関節痛で発症し、JIA が疑われた悪性腫瘍の3例

兵庫県立こども病院 1)免疫アレルギー科、2)整形外科、3)血液内科

足立佳代<sup>1)</sup>、米良和子<sup>1)</sup>、片山珠美<sup>1)</sup>、三好麻里<sup>1)</sup>、薩摩眞一<sup>2)</sup>、

矢内友子<sup>3)</sup>、長谷川大一郎<sup>3)</sup>、小阪嘉之<sup>3)</sup>

関節痛で発症し、JIA と診断・治療されたにもかかわらず、悪性腫瘍であった症例を 3 例経験したので報告する。症例 1) 4 歳女児。4 歳 5 ヶ月より右肩の痛みを訴え、近医にて抗生剤投与され改善する。その後も移動性の関節痛が出現し、検査を行うも悪性を疑う所見なく、化膿性関節炎も否定的であったため経過観察となる。4 歳 7 ヶ月時、当院免疫アレルギー科に、JIA の疑いにて紹介受診となる。前医での検査では末梢血に芽球は認められなかったにもかかわらず、入院時の末梢血にて、芽球が出現し、翌日の骨髄検査の結果 common ALL と診断された。症例 2) 9 歳女児。9 歳 4 ヶ月より関節痛が出現。大関節に移行性に出現し、3 日程度で改善していたため様子見られていた。9 歳 5 ヶ月より右足関節痛と発熱出現し、3 日後から左膝関節痛のため歩けなくなり、近医小児科受診した。血液検査上悪性所見なく、関節穿刺にて培養陰性。JIA と診断され、NSAID 使用し、いったん解熱したものの、再び発熱と移動性の関節痛が出現したため、悪性腫瘍考え骨髄検査施行された。骨髄検査にて芽球検出され、当院血液内科に紹介入院となる。入院当初は骨髄の芽球数が少なく 3 回骨髄検査を行うも診断がつかず、骨髄生検の結果、B-precursor lymphoblastic lymphoma stage IV と診断された。症例 3) 10 歳女児。10 歳 4 ヶ月時両膝関節痛出現、経過観察されるも改善しないため、10 歳 5 ヶ月時前医受診し、XP 上著明な骨破壊像みられ、当院に紹介となる。精査の結果、急性分類不能型白血病と診断された。[考察] 関節痛で発症した場合、早期には JIA と悪性腫瘍との鑑別は難しいと考えられる。しかし、JIA の診断基準が 2 週間続く関節痛である事を考えると、早期の診断治療のためには、関節痛を主訴とした症例では、繰り返し骨髄検査での悪性腫瘍の否定は必須と考えられた。

## 20. 発症時弛張熱、多発関節痛を認め、VPD+ L-asparaginase 単回投与にて症状軽快した E2A-PBX1 陽性 preB ALL 例

滋賀県立小児保健医療センター 小児科、検査科 鬼頭 敏幸

検査科 八田小百合

【症例】12 歳男児。既往歴：特になし。1 ヶ月前より弛張熱、右足関節痛あり。2 週間前近医受診、この際 LDH622U/ml, CRP1.8 であった。その後、弛張熱、手指腫脹、morning stiffness 認め、歩行困難となり 1994.1.25 当科受診、入院となった。入院時腹部、前腕部にリウマトイド疹を認めた。CRP7.9 RF22U/ml ANA(-) 抗 DNAAb(-)。顎関節痛、手関節痛、膝関節痛が出現し全身型若年性関節リウマチを疑われた。1994.2.1 よりは voltaren600mg 投与にて腫脹は軽減した。末梢血に芽球を認め 2.10.骨髓穿刺にて ALL CD10,CD19,HLA-DR(+)と診断。2.17.より Predonisolone 60mg 内服の上、day1VCR2mg, Daunomycin48mg iv, day6 に L-asparaginase10000u im を weekly に実施。1 週間後、骨髓で芽球 70% 残存していたが、下肢痛、リウマトイド疹と思われていた発疹は消失した。5 コース後、寛解導入された。後日染色体分析にて 47XY, t(1;19), +8 と判明し、E2A-PBX1 chimera も検出された。【考察】E2A-PBX1 陽性 preB ALL 例で関節リウマチ症状を伴った例は本例が初めてである。ALL 発症前に、リウマチ因子陽性その他の症状より、本児が、関節リウマチを発症していたことは明らかである。本例においては、寛解以前に VPD+ l-asparaginase 単回投与にて弛張熱、関節痛のリウマチ症状が消失した。これらが、Predonisolone、L-asparaginase を含む抗がん剤投与で消失したことは、Takei らにより L-asparaginase の抗関節リウマチ効果を示す報告をあわせて考えると治療を考える上で興味深い。

## 21. マイコプラズマ感染によると思われる関節炎 5 症例の検討

柏原赤十字病院小児科 東川幸嗣

大阪医科大学小児科 村田卓士、岡本奈美、玉井 浩

【緒言】マイコプラズマ感染に伴う関節炎は教科書的には知られているが、実際に診断されることは少なかった。しかし、我々は *mycoplasma pneumonia* IgM 抗体を測定する Immuno Card Mycoplasma 迅速診断キットを導入した結果、マイコプラズマ感染は想像以上に多く存在し、またマイコプラズマ感染に伴った関節炎は稀ではないと考えたので報告する。【症例 1】1 歳男 入院前日から発熱、歩行障害あり小児科入院。WBC 13,600、CRP 8.0、迅速マイコプラズマ抗体陽性。鼠径部エコーにてリンパ節腫脹を認め、抗生剤投与にて軽快。【症例 2】2 歳男 入院前日から発熱、蕁麻疹を認め、川崎病の疑いもあり近医より入院となったが軽快した。しかし、再度発熱し、右股関節痛を訴え再入院となる。当初、陰性であった迅速マイコプラズマ抗体が陽性となり、右股関節周囲に低エコー領域を認めた。抗生剤投与にて軽快。その後、左股から大腿に痛みを認めたが軽快し退院。【症例 3】4 歳男 2 週間前から感冒症状があったが改善せず、右膝の疼痛・跛行を認め来院。迅速マイコプラズマ抗体陽性、マイコプラズマ抗体 (PA) 320 倍、抗核抗体陰性で膝のエコーにて関節内液貯留を認めた。肺炎を認め、抗生剤投与にて軽快。【症例 4】4 歳女 2 ヶ月前から発熱、咳があり、その後、正座すると股関節痛を訴え来院。迅速マイコプラズマ抗体陰性、抗核抗体陰性、股関節エコーは異常なかったが、マイコプラズマ抗体 (PA) が 80 倍と上昇した。無投薬で軽快。【症例 5】8 歳男 1 週間前から咳がひどく、股関節痛を訴え来院。迅速マイコプラズマ抗体陽性、マイコプラズマ抗体 (PA) 640 倍、EB ウイルス抗体 既感染パターン、抗核抗体陰性で、股関節エコーに異常なかった。抗生剤投与にて軽快。【結語】自然経過で軽快し精査されずに単純性関節炎または原因不明等と診断されてきた関節痛には、マイコプラズマ感染に伴う関節炎が含まれている可能性がある。

## 22. A 群レンサ球菌感染症後、反応性関節炎 PSRA と急性糸球体腎炎 PSGN を発症した一男児例

<sup>1</sup> 鹿児島市医師会病院小児科、<sup>2</sup> 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児発達機能病態学分野(小児科)、<sup>3</sup> 同 感染防御学分野、<sup>4</sup> 国立大学法人鹿児島大学理事室

中山恵未<sup>1</sup>、荒田道子<sup>1</sup>、今村真理<sup>1</sup>、柳貞光<sup>1</sup>、益田君教<sup>1</sup>、鮫島幸二<sup>1</sup>、  
今中啓之<sup>2</sup>、前野伸昭<sup>3</sup>、武井修治<sup>2</sup>、鉾之原昌<sup>4</sup>、河野嘉文<sup>2</sup>

＜症例＞6 歳男児。平成 16 年7月上旬に発熱し、抗生剤内服にてすぐ軽快した。7 月 22 日頃より 37℃前後の微熱が出現。25 日には左股関節の痛みが急速に増強し、坐位が不可能となり、頸部痛、嘔吐もみられ、26 日に入院となった。

入院時、咽頭発赤、左股関節及び左膝関節の疼痛と可動域制限を認め、翌 27 日には右股関節痛も出現した。入院時検査では WBC 7,600/mm<sup>3</sup>、CRP 1.8 mg/dl、ESR 62 mm/h、ASO 618 IU/ml と高値を示した。両側股関節の X-P では異常所見なく、MRI で左股関節の滑液包炎の所見を認めた。心エコー検査にて心炎の所見なく、心電図で PR 間隔は正常であった。一方、C<sub>3</sub> 16.8mg/dl、C<sub>4</sub> 4.9mg/dl、CH<sub>50</sub> <2 と低補体血症を認め、尿潜血 3+、尿蛋白+を認めたが、高血圧、乏尿、浮腫は認められなかった。咽頭培養、血液培養は陰性であった。

培養は陰性であったが、先行感染の存在と ASO 高値から、関節症状に対しては PSRA を、また尿所見と低補体血症から PSGN が考えられた。

治療では、アセトアミノフェンからナプロキセンに変更後に、関節症状は徐々に消失した。また入院時から抗生剤として SBT/ABPC を開始し、その後 PC-G に変更、現在は予防投薬を行っている。低補体血症は一過性で正常化し、尿所見も改善傾向にある。

＜考案＞A 群レンサ球菌感染症後に、リウマチ熱 ARF の関節炎とは異なる病態の多発性関節炎が報告され、A 群レンサ球菌感染後反応性関節炎 PSRA と呼ばれている。本症例は PSRA に A 群レンサ球菌感染後急性糸球体腎炎 PSGN を合併したものと考えられるが、同様の報告はこれまで7例に過ぎない A 群レンサ球菌が誘導する免疫病態の多様性を示す症例として提示する。



## 23. 溶連菌感染後血管炎をきたした6歳男児の一例

日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科

田原 悌、春山和嘉子、中川万樹生、金丸 浩、似鳥 嘉一、  
橋本 光司、渕上 達夫、稲毛 康司

症例は6歳男児。入院5日前から発熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫脹を認め近医を受診し抗生剤を処方されていたが症状改善せず、入院5日前に体幹を中心に紅斑を伴う丘疹が出現し第6病日に当科を紹介され入院となった。入院時における血液検査ではWBC14800、LDH958mIU、~~Plt4.6万~~ TG242mg/dl、フェリチン 943.1mg/dl、Uβ2m943.1と高値を認めたため、当初は高サイトカイン血症に伴うVAHSを強く疑い骨髓穿刺を施行したが有意な所見は認めなかった。入院時に施行した血液検査の結果、ASO650×、ASK2560×の高値ならびにvWf活性の高値、紅斑部に対する皮膚生検において真皮層の小血管周囲性に軽度のリンパ球浸潤などを認めており、これらがPeri-Vasculitisの所見と一致していること、基底膜部のIgM沈着、血管壁におけるIgG,IgA,C3の沈着を認めたことなどから溶連菌感染後血管炎と診断した。入院後、Dalteparinを投与すると同時に抗炎症作用を考えUrinastatinやFOYの使用を開始した。又、溶連菌感染症に対してはASPCを併用した。入院後発熱は持続したが第8病日に経静脈的にステロイドの投与を開始したところ第10病日に解熱を認めた。その後、経ロステロイド、アスピリン、ペニシリンG内服によって全身状態は改善し退院となった。

溶連菌感染後に起因する疾患としては急性糸球体腎炎やリウマチ熱などの報告は多くあるが溶連菌感染後に発症する血管炎の報告はFinkらの報告などを含め極めて稀であるため文献的な考察を含めて報告する。

## 24. 肺高血圧症を合併した全身性強皮症の1例

横浜市立大学医学部附属病院小児科

黒澤るみ子 梅林 宏明 今川 智之 片倉 茂樹  
森 雅亮 満田 年宏 相原 雄幸 横田 俊平

【症例】10 歳女児。【主訴】顔面・四肢の色素沈着、手指の皮膚硬化、軽度労作時呼吸困難。【現病歴】6 歳時に上記主訴がみられるようになり前医に入院し、抗核抗体および抗 scl-70 抗体が陽性、心エコー検査所見などから、全身性強皮症、肺高血圧症と診断され、利尿剤が開始された。7 歳時に当科紹介入院。【入院時現症および入院後経過】全身が褐色に色素沈着し、四肢の皮膚は硬化し、顔面は仮面様顔貌、Total skin score(TSS)は 39/104 であった。手指および膝関節は皮膚硬化のため屈曲制限を認め、手指は冷感があり、指尖部に潰瘍を認めた。Raynaud 現象陽性であった。自己抗体の検索では抗核抗体が 5120 倍(核小体型)であったが、その他の自己抗体は陰性であった。内臓病変の検索では、心エコー検査では肺動脈収縮期圧が 45mmHg と軽度肺高血圧症を認めた。胸部 CT、食道造影検査では異常所見は認めなかった。入院後、免疫抑制療法としてステロイドパルス療法およびシクロホスファミド(IVCY)パルス療法を開始し、維持療法としてプレドニゾロン(PSL)20mg/日とアザチオプリン(AZP)50mg/日の内服を行った。また肺高血圧症には経口 PGI<sub>2</sub> 剤の内服を開始し、指尖部潰瘍に対して定期的にリポ化 PGE1 投与した。数ヵ月後には、皮膚の硬化は改善し、それに伴い四肢の屈曲制限もほぼ消失した。一時的に肺高血圧症の悪化を認めたが、9 歳時、TTS は 7/104 と著明に改善し、肺動脈収縮期圧は 30~40mmHg と安定し、症状も見られなくなった。IVCY パルス療法を2年間で終了とし、現在 PSL と AZP の内服を継続している。その後も、病状は安定おり、PSL の減量も可能であった。

【考察】IVCY パルス療法をはじめとする強力な免疫抑制療法を早期に導入することで、症状の改善し維持することができる可能性が示唆された。

## 25. 若年性関節リウマチを疑われ、筋炎様症状で発症した筋サルコイドーシスの一例

北里大学小児科、佐伯敏亮、川野豊、小川倫史、野間剛

飯能中央病院小児科 峰田喬臣

防衛医大第三内科 汐崎祐、望月仁志、海田賢一、鎌倉恵子

症例は17歳男性。10歳時に手関節痛・腫脹を認め、近医にてJRAと診断された。プレドニゾロン(ス剤)10mgを適宜使用し経過観察されていた。平成8年4月、14歳時に当科受診しス剤を中止したが、6ヶ月後手足関節疼痛と皮下及び皮膚の発赤紅斑を認めた。ス剤加療にて軽快したが、平成10年1月(15歳時)再度、発熱、多関節腫脹・疼痛、皮下結節を認めた。これまで、何れもRA、抗核抗体、抗DNA抗体陰性で、この時IgG(551mg/dl)と補体C3、C4の軽度の低下を認めた。再度ス剤にて加療され軽快し1年後ス剤は中止され、その後約1年間は寛解を維持した。

現病歴:平成12年3月(17歳時)微熱と腰・背部・下肢の筋肉痛、下肢脱力感、歩行困難が出現した。関節症状は認めなかった。皮膚筋炎の疑いで精査を施行した。

現症:体温 36.5℃、脈拍 80/分。四肢に近位筋優位の筋力低下を認め、立ち上がり、爪先立ち、かかと歩きは不能で歩行困難であった。四肢深部腱反射は下肢にて低下した。検査成績:血沈の亢進や血清CK値の増加を認めないが、アルドラーゼの軽度の増加、IgG、IgM、リゾチーム、ACEの増加を認めた。筋電図では筋原性パターンを認め、上腕二頭筋生検にて筋組織内の非乾酪性肉芽腫性病変と間質内肉芽腫における巨細胞とCD68陽性リンパ球の浸潤を認め、サルコイドーシスと診断された。眼部では血管周囲炎を疑わせる所見を認めたが他の臓器異常は認めなかった。また、5月より咳嗽を認めたが胸部X線撮影での異常は認めなかった。ス剤加療後筋力低下は改善し咳嗽は消失したが、漸減にてCK、ACEの軽度増加と皮疹が出現した。皮疹の生検では同様にサルコイドーシスを示唆する所見を得た。4年間の経過で現在ス剤隔日投与し再発を認めない。考察:筋炎様症状での発症は希であるが他臓器サルコイドーシス患者の筋生検では無症状でも半数に筋病変がみられる。初期に若年性関節リウマチとして加療されたが、若年性サルコイドーシスであった可能性も指摘される。筋生検所見は鑑別上重要であると考えられた。

## 26. 小児リウマチ性疾患患者に合併した骨粗鬆症に対する経口アレンドロネート療法の効果と骨代謝動態の検討

千葉大学大学院医学研究院小児病態学

井上祐三朗 鈴木修一 富板美奈子 皆川真規 下条直樹 河野陽一

我々の施設では小児リウマチ性疾患患者の骨粗鬆症に対しアレンドロネートの経口および静脈内投与を行なっているが、その効果は患者によって違いがある。今回我々は投与前の骨代謝動態がアレンドロネートの効果に関与しているか検討した。

[対象]ステロイド投与中で大腿骨頸部骨密度が-1.5SD以下の小児リウマチ性疾患患者：全身型 JIA 3名, SLE または MCTD 6名

[方法]

アレンドロネート経口製剤の週 1 回 20mg の投与およびカルシウムと非活性型ビタミン D のサプリメントの投与を 1 年間行なった。

[結果]

アレンドロネート投与前の大腿骨頸部骨密度 Z-score(-5.2 ~ -2.2)に対し、投与 6 ヶ月後の Z-score(-4.7 ~ -2.0)および投与 1 年後の Z-score(-4.0 ~ -1.9)は統計学的に有意な変化は認めなかった。

しかし、投与 1 年後の Z-score 変化量は、投与前の骨型 ALP (相関係数 0.944,  $p=0.0004$ )、開始時骨型 ALP/尿中デオキシピリジノリン (以下 DPD) 比 (相関係数 0.892,  $p=0.0042$ ) と強い相関があった。開始時の尿中 DPD や投与後の骨型 ALP 変化量および尿中 DPD 変化量とは有意な相関は認めなかった。

[考察]

骨形成が亢進している患者ではアレンドロネートが効果的であった。小児においては生理的に骨形成および骨吸収が亢進しているが、二次性徴に伴い成人レベルまで低下する。二次性徴が訪れる前に peak bone mass を目標としたビスフォスフォネートを含めた骨粗鬆症治療を行なうことが重要と考えられる。

## 27. ぶどう膜炎のある患者への対応

### —小児リウマチ専門外来の経験から—

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児発達機能病態学、

同感染防御学\*、国立大学法人鹿児島大学 理事室\*\*

今中啓之, 前野伸昭\*, 武井修治, 升永憲治, 野中由希子, 有村温恵,

根路銘安仁, 赤池治美, 森浩純, 重森雅彦, 嶽崎智子, 鉾之原昌\*\*, 河野嘉文

小児リウマチでは JIA 少関節型の虹彩炎が有名であるが、専門施設以外では眼症状の存在が軽視されることがある。昨年 3 月当科紹介された抗核抗体陽性 JIA 少関節型 4 歳女児は、前医で眼科的検索がなされておらず、眼部打撲で眼科受診した際に初めてぶどう膜炎の存在を指摘された。当科転院後 MTX を中心に加療し、関節症状は著明に改善したが眼症状は悪化し、角膜変性部除去および水晶体切除を行うに至った。

このようにリウマチ性疾患に見られる眼症状は注意すべき合併症であり、また鑑別診断においても重要な症状である。当科膠原病外来でフォローアップしたぶどう膜炎のある患者のプロフィールから診断、治療に有用な情報が得られるか検討した。

【方法】1980 年から 2004 年 7 月 31 日まで当科で経験したぶどう膜炎患者 27 名を対象とし、症状、検査値等を検討した。

【結果】27 名中 20 名はリウマチ性疾患あるいは疑い例に合併群、7 名はぶどう膜炎単独群として経過をみていた。合併群は JIA 7 名、サルコイドーシス 5 名、若年性慢性虹彩毛様体炎 (CIC) 4 例、ベーチェット病 2 例、反応性関節炎 1 例、乾癬性関節炎 1 例であった。JIA は全身型 3 例、多関節型 2 例、少関節型 2 例で、うち抗核抗体は多関節型 1 例が陽性であった。合併群 20 例のうち眼科あるいは他施設から基礎疾患の鑑別診断のために紹介された患者は 9 例で、これらの患者の診断名は CIC 4 例、ベーチェット病 2 例、他 2 例であった。合併群は症状として関節炎、発疹、発熱、口内炎のいずれか、検査で炎症所見 (CRP、ESR)、抗核抗体、HLA-B51 いずれかの陽性が特徴的であった。

【考案】小児リウマチ専門施設でぶどう膜炎のある患者をみたときは、JIA のみならずサルコイドーシス、CIC などのリウマチ性疾患を念頭に鑑別を進める必要がある。その際特に関節炎、抗核抗体、炎症所見の存在が重要と思われた。

## 28. 「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート(MTX)の適応外使用」 の承認に向けた申請基礎資料の作成

横浜市立大学 小児科 森 雅亮、横田俊平  
杏林大学 小児科 前德基晴

我々は平成 12 年度厚生科学研究「若年性関節リウマチの実態調査と QOL 向上の医療・行政的政策立案」による全国調査を遂行したが、この中で現在の問題点として off-label 医薬品の解決が重要な問題であることを強く認識した。翌年度(平成 13 年度)には厚生科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(主任研究者:大西鐘壽教授)に参画させて頂き、小児リウマチ性疾患において現在使用している適応外医薬品のプライオリティリストを作成した。今回、このリストの優先順位の筆頭に挙げられていた「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート(MTX)の適応外使用」の承認に向けた申請基礎資料を作成し、小児科学会およびリウマチ学会の要望書を添えて厚生労働省に提出するに至ったので、その経緯を含め報告する。

申請基礎資料では、「現時点での欧米での認可状況」、「本剤の薬物動態」、「医療上の重要性(有効性、安全性)」等をエビデンスに基づき検討した。具体的には、この資料には、①企業側に申請基礎資料作成に必要な情報提供を依頼し、承認に関する問題点を検討した、②PubMed で検索しえた関連文献について、米国医療政策研究局(AHCPR)の提唱する分類法でエビデンスレベルを設定し、正確な理解を促すためそれぞれに和文要約を用意した。

若年性特発性関節炎に対する治療は、最近即効性抗炎症薬と遅効性第二選択薬を併用する少量多剤併用療法が用いられるが、その中核を担う薬剤が MTX であり 5～7.5mg/週の少量パルス療法が有効とされる。MTX は無作為対照試験で関節型においてプラセボより効果的で、放射線学的な改善をもたらすことが実証されている。また患者のコンプライアンスも良く、この薬剤の副作用として知られる肝機能障害、肺病変は本症での投与量が少量で済むためか重篤化することは殆どない。このように MTX は若年性特発性関節炎には治療上必須の治療薬であり、今回の検討で有効性、安全性について十分な合意が得られたと考えている。厚生労働省と製薬会社との協議の結果、近い将来、若年性特発性関節炎に対する MTX の適応外使用が認められることを期待している。

## 29. 我が国の若年性特発性関節炎 (JIA) 患者に対する適正な MTX 療法について

東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 松山 毅、藤川 敏

【緒言】JIA 患者に対する MTX 療法の評価は、全世界的に確立されている。歴史的には、欧米において、1990 年代前半に MTX10mg/m<sup>2</sup>/week の効果と耐容性が示されて以降、この投与量は標準的とされており、2000 年以降では、20-30mg/m<sup>2</sup>/week の治療について同様の報告が散見される。このため、現在では、10-15mg/m<sup>2</sup>/week の投与量が低用量 MTX 療法、それ以上が高用量 MTX 療法であると考えられている。また投与方法においては、種々の薬物動態の検討から、早朝空腹時1回投与が一般的である。一方、我が国では、成人、小児領域を問わず MTX の投与量は欧米の 1/2 程度と推察され、投与方法も空腹時に徹底されていない。そこで、今回我々は、10mg/m<sup>2</sup>/week 以上の MTX を投与している JIA 患者の臨床経過および薬物動態について検討を加えた。

【方法】MTX10mg/m<sup>2</sup>/week を早朝空腹時に半年以上投与中の 18 歳未満の JIA 患者の臨床経過を診療録より調査した。また、Wallace らの検討に従って血中濃度を測定し、検討した。

【結果】経過中 20mg/m<sup>2</sup>/week を越える投与量の患者においても、重篤な副作用は認められなかった。血中濃度は、投与後 1 時間値についてはばらつきが認められたが、安全性の指標となる 24 時間値については、全例が安全域に入っていた。

【考案】日本人 JIA 患者においても、欧米並の MTX 投与法は安全で、難治例においては、高用量 MTX 療法は治療の選択肢の一つになり得ると思われた。生物学的製剤使用の適応である“難治例”とは、少なくとも 10-15mg/m<sup>2</sup>/week 以上の投与量を試みた症例と考えられ、新しい JIA 治療の展開を前に、我が国においても世界標準的な MTX 投与方法が選択されるべきであると考ええる。

### 30. MAP療法中にEBV陽性Hodgkinリンパ腫を発症した若年性特発性関節炎の1例

宮城県立こども病院 血液腫瘍科 総合診療科 1) 臨床病理科 2)

中野恭子 佐藤 篤 今泉益栄 虻川大樹<sup>1)</sup> 武山淳二<sup>2)</sup>

東北大学小児病態学 小児科 小沼正栄、坂本 修

東北厚生年金病院 小児科 貴田岡節子

横浜市立大学医学部 小児科 横田俊平

東北大学歯学部口腔病理学 一迫 玲

#### はじめに

関節型若年性特発性関節炎の治療には、少量のメソトレキセート、アスピリン、プレドニゾロンを組み合わせた MAP 療法が有効である。成人では慢性関節リウマチ患者への MTX の普及に伴い、悪性リンパ腫発生の報告が散見される。今回われわれは MAP 療法中にホジキンリンパ腫を発症した JIA の 1 例を経験したので報告する。

#### 症例

10 歳、女児。父親、父方の祖母および祖祖母が RA。2 歳時から多関節痛が出現し、3 歳時に近医にて JIA (関節型 RF 陽性) と診断された。NSAIDs にて治療したが効果なく、MAP 療法開始にて症状は軽快し、その後も MAP 療法を継続された。9 歳時、頸部腫瘍が出現し徐々に増大が見られ、関節症状の増悪も伴ったため、MTX と PSL の増量、mPSL パルス療法、抗リウマチ薬を併用された。関節症状は軽快したが、頸部腫瘍はさらに増大したため精査加療目的で当科へ紹介となった。CT、MRI では両側頸部、腋窩、縦隔のリンパ節腫脹を認め、生検にて結節硬化型ホジキンリンパ腫と診断した。EB ウィルス検索では EBER1(+), LMP1(+) が陽性であり、腫瘍細胞への EB ウィルス感染が証明された。化学療法(DXR、VCR、PSL、PCZ)2クール、放射線24Gy照射にて、速やかに体表の腫瘍は縮小した。治療後のCTでもリンパ節の縮小が見られ、現在はJIAに対するPSLのみで経過観察中である。

#### 考察

MTX 内服中の JIA に発症したホジキンリンパ腫はこれまで 5 例報告されており、本邦では初の報告となる。貴重な症例であり、これまでの報告症例のまとめや考察も含め報告する。



### 31. 日齢0で発症した Hyperzincemia with systemic inflammation?の1例

<sup>1)</sup> 兵庫県立こども病院 免疫アレルギー科

<sup>2)</sup> 姫路赤十字病院小児科

三好麻里<sup>1)</sup> 片山珠美<sup>1)</sup> 足立佳代<sup>1)</sup> 上村裕保<sup>2)</sup> 久呉真章<sup>2)</sup> 桜井隆<sup>2)</sup>

【症例】日齢0、男児【現病歴】39週3670gで出生。生下時より全身に微粒疹を認め生後3日目より発熱も出現した。WBC 4400/ $\mu$ l、RBC 437X10<sup>4</sup>/ $\mu$ l、Hb15.4g/dl、PLT6.8X10<sup>4</sup>/ $\mu$ l、CRP10.1mg/dl、髄液細胞数 14/3、各種培養陰性であった。感染症を疑い抗生物質投与を行ったが治療と関連しない発熱と皮疹の増悪消退を繰り返し肝脾腫が増大した。顔貌、足底のしわよりCINCA症候群が疑われ、CIAS-1遺伝子を検索したが異常は発見されなかった。生後6ヶ月時に当院転院となる。【転院時現症】体重4500g、追視(+)も頸定未。肝季肋下に6cm、脾4cm触知。四肢、頬部に環状の紅斑と乾癬性鱗屑様の皮疹あり。【検査所見】WBC5600/ $\mu$ l、RBC408X10<sup>4</sup>/ $\mu$ l、Hb11.0g/dl、PLT10.1X10<sup>4</sup>/ $\mu$ l、CRP7.39mg/dl、AST103IU/L、ALT98IU/L、LDH980IU/L、IgG1571 mg/dl、IgA46mg/dl、IgM196mg/dl、IgD0.6mg/dl、フェリチン1500ng/ml、IL-6 27.8 pg/ml、TNF- $\alpha$  5> pg/ml、血清亜鉛664 $\mu$ g/dl(正常範囲65-110)、尿中亜鉛13 $\mu$ g/dl【転院後治療内容と経過】プレドニゾロン、ミゾリビン、シクロスポリン、 $\gamma$ グロブリン、ウリナスタチンを投与したが効果なかった。生後7ヶ月頃から常に38~40℃の発熱を呈するようになり発疹は全身に広がった。生後8ヶ月時意識レベルの低下を認め頭部CTで水頭症を認めた。また同時期より骨髓抑制が著明となり、治療に反応せず、生後9ヶ月で永眠された。諸先生方の御意見をよろしくお願い申し上げます。

### 32. hyper-IgD and periodic fever syndrome (HIDS) が疑われる 1 女児例

東京医大小児科

星明祥、伊能容子、篠本雅人、五百井寛明、加藤直樹、  
渡邊知愛子、柏木保代、河島尚志、武隈孝治、星加明德

HIDS は mevalonate kinase (MK) の異常と考えられ、メバロン酸尿症と同じ genotype の異常として近年注目されてきている。今回、間歇的発熱を主訴に高 IgD 症候群と考えられる症例を経験したので報告する。患児は 2 歳ごろより 38–40 度の発熱を繰り返すようになったが、咽頭扁桃発赤を伴う咽頭炎、扁桃炎と診断されていた。全身状態は良好であった。その際、CRP の上昇 (10mg/dl 程度) を認めるも尿所見を含め正常であり、抗生剤等に反応し軽快したものと考えられていた。4 歳ごろから、同様の症状が 1–2 ヶ月に 1 回 (4–7 日継続) ほど認めるようになった。抗生剤使用せずに解熱することも判明した。発熱時には肝脾腫はないが、リンパ節腫脹と咽頭発赤を認めた。口内炎を伴うこともあったが、発疹や関節症状はなかった。血液培養・ASLO・自己抗体は陰性、IgG サブクラス等正常であったが、血清アミロイド A の上昇と IL-6 の軽度上昇を間歇的に認めた。EB ウイルスは DNA 定量を含め陰性であった。一方 **IgD** は 3 歳 0 ヶ月で 58.73  $\mu$ g/ml、3 歳 2 ヶ月 99.5  $\mu$ g/ml、4 歳 1 ヶ月で 200.9  $\mu$ g/ml、4 歳 3 ヶ月で 256.9  $\mu$ g/ml (25.69mg/dl、183.5IU/m) と年齢が上がるに従い、上昇してきたため hyper-IgD and periodic fever syndrome (HIDS) が疑われた。血液中のメバロン酸は 10.0 と正常上限であった。mevalonate kinase (MK) 欠乏の主なアミノ酸変異である V377I を PCR-RFLP 法にて検索したが、同部位のアミノ酸変異は認められなかった。現在 MK の他の部位の遺伝子変異も検索中である。今回文献的考察を交え報告する。

### 33. 1歳より発熱を繰り返し、17歳で診断された TNF $\alpha$ 受容体異常症 (TRAPS) の一例

国立成育医療センター膠原病感染症科

小林信一、高梨さやか、高橋久美子、立沢 幸

遺伝性周期性発熱症候群は、近年原因遺伝子が同定され、遺伝子診断で本症候群と診断されること症例もでてきている。本症候群は乳幼児期より発熱を繰り返すことから小児リウマチ性疾患と診断され長期フォローされている例も多いと思われる。

私たちは、他院で長期にわたり JIA 全身型としてフォローされていた TRAPS の一例を経験した。小児のリウマチ性疾患、特に JIA 全身型の非典型例では本疾患を鑑別する必要があると思われる。

症例 17 歳男性。1 歳頃より発熱を繰り返し、年 2 回ほどの入院をしていた。家族歴では父が年 1 回くらい高熱をだすことがあるが、これ以外には特記すべきことはない。2 歳頃アレルギー性亜敗血症との診断を受けた。肘・股関節痛がありギプスをしていたことがあるが詳細は不明。5 歳時 JIA との診断を受け ASA で経過観察されていた。以後発熱、関節痛、筋肉痛のため 13 回の入院を繰り返した。そのつど ASA の増量などにより 1-2 週間で解熱した。当院には 2002 年 8 月、4 日間の発熱と筋肉痛、頭痛のため 14 回目の入院。MRI で筋膜炎と診断された。抗生剤治療により次第に症状の改善がみられたが、発熱は 20 日間持続した。2004 年の 5 月、頭痛両肩・頸部の疼痛、38℃の発熱出現したため 15 回目の入院となった。この時点で明らかな関節炎がないにもかかわらず発熱と筋肉痛を繰り返し、炎症反応の高値をとることから遺伝性周期性発熱症候群、特に TRAPS を疑った。遺伝子検索を九州大学小児科、楠原先生に依頼し、TRAPS の変異として報告されている exon3 の変異がヘテロで同定されたため本疾患と診断した。ステロイド (0.7mg/kg/日) 開始し、翌日より解熱した。

本疾患は今回報告した症例のようにステロイドが著効する。このため遺伝子診断が可能となった現在、早期に診断することが患者のためにも重要と思われる。

### 34. PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) 症候群の一男児例

阪和住吉総合病院小児科<sup>1)</sup>、大阪医科大学小児科学教室<sup>2)</sup>

市立枚方市民病院小児科<sup>3)</sup>、京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座<sup>4)</sup>

吉川聡介<sup>1)</sup>、清水俊男<sup>1)</sup>、村田卓士<sup>2)</sup>、岡本奈美<sup>2)3)</sup>、玉井 浩<sup>2)</sup>、

西小森隆太<sup>4)</sup>

【はじめに】PFAPA 症候群とはアフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節腫脹を伴った周期性発熱を呈する疾患である。今回我々は、PFAPA 症候群に該当すると思われる一男児を経験したので報告する。【家族歴】周期性の発熱を呈する患者なし【症例】平成 14 年 4 月 (3 歳時) 気管支炎で近医より当院紹介入院。その後 2 回/月の頻度で発熱を繰り返すようになる。前駆症状として発熱前に舌にアフタが出現するが、それ以外の症状はほとんどない。舌のアフタは、発熱の 2~3 日前より舌の側面に出現、移動性で痛みは伴わない。有熱時には咳・咽頭発赤・腹痛・四肢痛・頸部リンパ節腫脹を伴うことがあり、血液検査では炎症反応の高値が認められる。平成 14 年 4 月より平成 15 年 6 月まで 9 回精査・加療入院。当初は免疫不全による反復性の重症感染症と考えていたが、平成 15 年 6 月の入院時、抗生剤を使用せずに自然解熱、また血液データの改善を認めたことから周期性発熱症候群を疑うようになった。しかし家族性地中海熱、高 IgD 症候群、TNF 関連周期性症候群の遺伝子解析を行ったがすべて異常を認めなかった。発熱の経過、児の症状より PFAPA 症候群が最も病態が類似していると考え、平成 15 年 8 月より H<sub>2</sub> ブロッカーの内服を継続している。現在のところ、内服前は 2 回/月であった発熱が 1 回/2 ヶ月と減少しており、さらに内服を続行する予定である。【考察】PFAPA 症候群は成人前に自然軽快し予後良好であるとされてはいるが、罹病期間が 10 年を越える報告もあり積極的な治療を施したい疾患である。長期の投与期間、副作用を考慮すると、H<sub>2</sub> ブロッカーは有用であると思われた。

### 35. 免疫不全症に間質性肺炎を合併した乳児

静岡県立こども病院 感染免疫アレルギー科

小尾 真喜子、後藤 元宏、木村 光明

無ガンマグロブリン血症の10ヶ月の男児。妊娠分娩に異常なし。

日齢 26 で無菌性髄膜炎。4ヶ月時、肺炎で前医入院中、胸部レントゲンにて間質影認め、酸素投与とステロイドを開始。その後、呼吸状態悪化、肺水腫出現時、sivelestat sodium, mPSL pulse 3 クール、pulse 後療法として大量のステロイド(10mg/kg で開始)が投与された。アデノウイルス抗原、インフルエンザ抗原、RSV 抗原、サイトメガロウイルス抗体はいずれも陰性、咽頭、鼻腔、喀痰培養で H.influenzae 検出。IgG:73, IgA, IgM, IgE 感度以下で  $\gamma$ -globulin 400mg/kg 投与。リンパ球分画は B cell:2% T cell:79%。当院転院時、WBC:23300(stab 0.5%, seg 95.5%, lym 1.5%) PLT:47.2 万 CRP:陰性 KL-6:13600  $\beta$ -D-glucan <3.3 IgG:429 IgA:<1 IgM:3 IgE:1.61 CD3:93.7% CD4:87.2% CD8:5.0% CD4/8:17.44 CD19:2.9% CD56:2.4% CD4/8 はステロイド減量と平行して正常化。T細胞受容体の多様性も全く障害されておらず、細胞性免疫能は正常。B細胞については、末梢血 B細胞が 1-2%と少なく、免疫グロブリンの低値はつづき、 $\gamma$ -globulin を 3-4 週間隔で補充している。ARDS となり、人工呼吸管理を行い、しばらく酸素投与を必要としたが、その後 room air で SpO<sub>2</sub>:98-99 を保てるようになった。CT では、線維化はみられないものの、両側下葉に間質の浮腫がかなり残存。胸部レントゲン上では間質影残るものの、軽減してきている。KL-6 は、漸減しているものの 3000 代持続。現在、ステロイド 2mg/day を続けているが、効果は不明瞭。間質性肺炎の診断のため、肺生検も検討している。

### 36. diffuse progressive pulmonary interstitial and intra-alveolar cholesterol granulomas (PICG) の一女児例

信州大学医学部小児医学講座

倉田 研児、小林 法元、山崎 崇志、上松 一永、安井 耕三、  
信州大学医学部病理学 本田 孝行

慢性進行性の非典型的な間質性肺炎の1症例を経験したので報告する。

2歳6カ月の女児。1カ月健診で体重増加不良を指摘され、近医で経過観察されていた。4カ月時に行った血液検査で高脂血症を認めたため特殊ミルクを使用していた。5カ月時に体重増加不良、肝機能障害、高脂血症の精査のため当院に紹介された。肝を4cm触知、腹部エコーで肝腫大およびエコー輝度の上昇を認めた。糖原病を疑い精査したがいずれのタイプも否定され、その後高脂血症は徐々に正常化した。2歳6カ月時外来受診時に指が太いのが気になると母の訴えがあり、上下肢ともにバチ状指を認めた。呼吸回数は50回/分、酸素飽和度は96%、呼吸音は清だった。心機能は異常を認めなかったが、胸部CTにて気管支壁や小葉間隔壁の肥厚が目立ち、両側肺尖部中心に気胸を認め、間質性肺炎を疑わせる所見だった。KL-6は14,780、SP-Aは192といずれも高値であった。鑑別のため開胸肺生検を施行した。病理組織の所見として①肺胞組織の破壊と残った胞壁の肥厚、Ⅱ型肺胞上皮の増生。②リンパ球の集属巣を含む、リンパ球、マクロファージの浸潤。③肺胞腔内に著明なコレステリン裂隙を伴ったPAS陽性の好酸性微細顆粒状物質が充満。④胸膜の肥厚。⑤免疫染色で肺胞内分泌物に多量のサーファクタントを認めた。以上から diffuse progressive pulmonary interstitial and intra-alveolar cholesterol granulomas (PICG) に一致する所見と考えられた。PICGは小児では稀な疾患であり、病因、病態、治療など不明な点が多い。貴重な症例と考えられたので報告する。

### 37. 急性腹症を主訴に発症した多発性静脈血栓症の1女児例

大阪医科大学小児科1)、市立枚方市民病院小児科2)、

星ヶ丘厚生年金病院小児科3)

福井美保1)、岡本奈美1)2)、村田卓士1)、杉本美重1)、余田 篤1)、

田中美保子3)、澤本好克3)、玉井 浩1)

【症例】15歳、女児【主訴】腹痛、浮腫【現病歴】平成15年10月より腹痛、全身性浮腫を認めたため前医に入院。蛋白漏出性胃腸症、低補体血症、抗核抗体陽性、血小板減少などよりSLEが疑われ、絶食、FOY、ステロイド内服を開始した。しかし腹痛は改善せず、当科紹介入院となった。【入院時身体所見】KT 37.2℃、全身：浮腫あり、両側頬部に発疹(+)、腹部：膨満及び圧痛著明、関節症状なし【入院時検査所見】WBC 26150/ $\mu$ l(Neut 91%)、Hb 12.5g/dl、PLT 7.6万/ $\mu$ l、PT 96%、APTT 44.0秒、TAT 5.84ng/ml、D-ダイマー 78.3 $\mu$ g/ml、FDP 72.7 $\mu$ g/ml、ESR 25mm、TP 3.8g/dl、Alb 1.5g/dl、P-AMY 164U/l、BUN 15mg/dl、CH50 <5U/ml、C3 22.5mg/dl、C4 <1.4mg/dl、ANA 320倍(スベックルド)、抗ds・ss DNA、SS-A・B抗体：陰性、抗RNP抗体：陽性、C1q 4.7 $\mu$ g/ml、LAC 1.05、PAIgG 129.3、抗CL-IgG:<8U/ml、検尿：Pro(-)、OB(-)、腎組織：WHO class II(腹部CT)脾動脈完全閉塞、脾静脈・門脈・上腸間膜静脈に部分閉塞、腹水(+)。肝臓：楔状のlow density area散在。脾臓：腫大著明、腸間膜、前腎傍腔に浮腫(重症脾炎 gradeIV)【入院後経過】ステロイドは一旦中止し、重症脾炎に対する諸治療と血栓症に対してヘパリン持続静注を開始した。腹部症状は改善したが低補体血症は持続したためステロイドパルス療法、アザチオプリンを開始したが効果はなく、血漿交換(1回/月)の併用で補体価は改善、新たな血栓症状は認めていない。【考察】本例は典型的な症状及び検査所見に乏しいが、脾炎初発のSLEもしくはAPSではないかと考えている。

### 38. 自己免疫性膵炎をきたした全身性エリテマトーデスの1例

あいち小児保健医療総合センター感染免疫科

岩田 直美、安藤 嘉浩

腹部膨満と著しい腹痛および乏尿で発症した、自己免疫性膵炎およびループス腎炎をきたした全身性エリテマトーデスの一症例を経験したので報告する。

【症例】14歳、女児

【現病歴】数ヶ月前より全身倦怠感、凍瘡様皮疹あり。浮腫、腹部膨満のため前医へ入院し、ネフローゼ症候群として prednisolone が開始された。数日の経過で腹部膨満、腹痛が著しくなり黄疸が出現、乏尿もみられ当院へ転院した。

【入院時現症】身長 157cm、体重 49.9kg、呼吸数 36回/分、血圧 122/70

ぐったりと横たわり、呼びかけに開眼するもすぐ入眠する。

皮膚黄染、眼球結膜黄疸あり、上口蓋に無痛性アフタあり、腹部は著明に膨隆し著しい圧痛と反跳痛を認める、腸蠕動音は減弱、手指および足趾先端は光沢のある黒色を呈する

【入院時検査所見】Plt 83000/ $\mu$ l、ESR 37mm/1h、Alb 2.5g/dl、BUN 74.9mg/dl、Cr 2.42mg/dl、AST 431U/l、ALT 76U/l、LDH 610U/l、 $\gamma$ -GTP 932U/l、T.B 8.8mg/dl、Amy 1498 U/l、C3 9mg/dl、C4 2mg/dl、抗核抗体 640倍(Specle)、抗dsDNA抗体 274U/ml

腎生検：ループス腎炎 WHO class Va、皮膚生検：壊死性血管炎

【入院後経過】前医入院時、白血球・血小板減少と赤沈値亢進、補体低下を認めSLEが疑われた。血清および腹水中の膵酵素上昇を認め、急性膵炎に伴う多臓器不全と考えられた。ステロイド大量投与および血漿交換療法、シクロフォスファミドパルス療法などSLEに対する治療により膵炎は改善したため、薬剤性膵炎は否定的と考えられ、自己免疫性膵炎と診断した。急性期補助療法として中心静脈栄養、経管栄養、腹膜透析を必要とし、数ヶ月継続したが、現在経口摂取可能となり、腎機能も正常化し、元気に中学校へ通学している。



### 39. 本邦での若年性サルコイドーシス11例とCARD15(NOD2)遺伝子異常

京都大学医学部 発達小児科学 岡藤 郁夫、西小森 隆太、吉岡 孝和、  
齋藤 潤、楠 隆、平家 俊男、中畑 龍俊、  
岡山大学医学部 小児科 萬木 章  
札幌医科大学 小児科 堤 裕幸、宇加 江進  
東北大学医学部 小児科藤原 幾磨  
奈良県立医科大学 小児科 櫻井 嘉彦  
徳山中央病院 小児科 浅田 和豊

若年性サルコイドーシスは、4歳以前に発症し、ブドウ膜炎・発疹・関節炎を3主徴とする稀な疾患である。近年、若年性サルコイドーシスと病像が酷似しているが、家族集積性があり、常染色体優性遺伝形式をとる Blau 症候群の責任遺伝子が CARD15(NOD2)であり、NF- $\kappa$ B が恒常的に活性化していることが報告され、CARD15(NOD2)遺伝子異常と若年性サルコイドーシスとの関連が議論されている。今回、我々は本邦での若年性サルコイドーシス 11 例について CARD15 (NOD2)遺伝子全 exon をシーケンスした。4 例に Blau 症候群で報告されている C1000T (R334W) 変異が、5 例に新規の遺伝子変異 C1146G (D382E)、A1487T (H496L)、T1538C (M513T)、A1813C (T605P)、C2010A (N670K)が明らかになった。CARD15(NOD2)遺伝子にはアミノ酸異常を伴う Single Nucleotide Polymorphism が多数存在し、その解釈には注意を要する。そのため、健康日本人 100 人についてもシーケンスしたが、同様の遺伝子異常を示したケースは認められなかった。また、NF- $\kappa$ B の basal activity については、全ての変異体で Blau 症候群と同様に恒常的な上昇を認めた。

今度の我々の研究より、若年性サルコイドーシスと Blau 症候群がともに CARD15 (NOD2)遺伝子異常を示し、恒常的な NF- $\kappa$ B 活性上昇を示しており、両疾患が共通の病因機序を持つことが明らかとなった。今後、症例を蓄積し、遺伝子異常と表現型の関係を含めたさらなる検討を加えていく予定である。

#### 40. 3歳未満発症小児膠原病の病態と臨床像

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科感染防御学\*、

同小児発達機能病態学、鹿児島大学理事室\*\*

前野伸昭\*、升永憲治、野中由希子、有村温恵、根路銘安仁、赤池治美、森浩純、

重森雅彦、嶽崎智子、今中啓之、武井修治、鉾之原昌\*\*、河野嘉文

過去30年間、当科を受診した小児膠原病患児のうち3歳未満発症例についてその特徴を解析した。各々の疾患における3歳未満発症例数と全症例に対する割合は以下のとおりであった。JIA30例(17.9%)、うち全身型20例(26.0%)、多関節型6例(10.0%)、少関節型4例(12.9%)、皮膚筋炎5例(26.3%)、SLE1例(1.8%)、サルコイドーシス4例(100%)、ベーチェット病1例(14.2%)、強皮症1例(33.3%)で Sjögren 症候群、大動脈炎症候群、PN、MCTD などの症例はなかった。3歳未満発症全身型 JIA では難治例が多く MAS 合併例、死亡例なども認められた。また、長期の経過ののち多関節型に移行し関節予後が不良である例が目立った。多関節型発症例でも難治例が多く、1例では RF 異常高値(最高 9120IU/ml)を認め現在も治療に難渋している。一方、少関節型のうち2例は早期寛解の膝単関節炎であり、反応性関節炎との鑑別が問題となった。皮膚筋炎の3歳未満発症例では皮下石灰化、皮膚潰瘍、間質性肺炎などいずれも治療に難渋する合併症を有しており、診断までの期間も有意に長かった。SLE の3歳未満発症例は1例のみであったが、難治性の全身性血管炎や皮膚潰瘍などを認め、15歳の現在も治療に苦慮している。サルコイドーシスの4例はいずれも当初は JIA を疑われており、眼症状と関節破壊を伴わない関節炎により後に診断がついている(皮膚・腱生検)。乳児期(1歳未満)発症に限ると、JIA 全身型3例、多関節型1例、皮膚筋炎2例、サルコイドーシス3例、ベーチェット病1例、強皮症1例であった。全体的に幼児期早期・乳児期に発症する小児膠原病は 1.難治例が多い 2.症状が多彩で合併症も多い 3.診断確定が容易でなく治療開始が遅れがちである、などの特徴がみられた。病因として遺伝子学的な要因が深く関与していることも推測される。

## 41. 線維筋痛症に多彩な症状を呈した女児例

日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科<sup>1</sup> 吉野 弥生、金丸 浩、似鳥 嘉一、  
橋本 光司、湊上 達夫、稲毛 康司  
日本大学医学部附属板橋病院心療内科 村上 正人、川原 律子<sup>1</sup>

はじめに 線維筋痛症は小児でもみられるが、精神発達の途上にあるため、成人とは異なった心理的変容を呈する。今回、極度のやせと振戦を併発した一例を経験したので報告する。

症例 12 歳の女児。主訴は突然の全身におよぶ疼痛と不眠。発症前には、発熱、感冒症状はない。入院時体重 36.7kg。頸部リンパ節腫脹、甲状腺腫および肝脾腫を認めず。圧痛点は ACR による FM 分類基準を診断基準としての 13/18 を認めた。白血球数 6000/ul、CRP0.10mg/dl、LDH167U/l、CK64U/l。フェリチン 111.6ng/ml。ESR6mm/時間。補体価低下なし。RF22.8IU/ml。抗核抗体陰性。抗 dsDNA 抗体 4.0IU/ml。甲状腺機能正常。アルドラーゼ正常。頭部 CT 正常。脳波正常。筋電図正常。Q 熱を含む各種の感染症に関する検査に異常なし。入院時よりクロミプラミン、イブプロフェン、ジアゼパムおよびチザニジンを開始したが、痛みは継続し、睡眠障害も持続した。

入院3週間後より食べたいが、食物が飲み込めないようになり、やせを認め、2ヵ月後に最小 28.5kg(BMI13.0)まで減少し、独歩不可となった。ノイロトロピンを使用してから圧痛は入院 3 ヶ月頃より軽減してきたが、動くことが苦痛であり、寝返りをしないまま、寝たきり状態になる。過食および嘔吐などの異常行動は認めなかった。次第に圧痛は認めなくなったが、四肢の筋力低下に加え上肢の振戦および眼振が出現するようになった。

心理面接にて、母親は姉との結びつきが強く、患児との関係は粗であること、基礎に頑固な児の性格があることがわかった。家族を含めたカウンセリングを行い、その後やせも徐々に改善した。クロナゼパムを併用し、上肢の振戦および眼振も徐々に軽快し、松葉杖による歩行が可能になり入院 5 ヶ月後に退院した。現在学校で通常の生活を送っている。

(考察)、個人のおよび家族的背景により生じた防御反応として、線維筋痛症が発症したのと考えられる。随伴症状として摂食障害(食べたいが、飲み込めない)、やせおよび振戦を生じたと考える。思春期発症の線維筋痛症では、心理的要因が深く関与して多彩な症状を呈するといえる。

## 42. 小児線維筋痛症の特徴と診断基準作成に向けた試み

<sup>1</sup> 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 小児発達機能病態学分野(小児科)、

<sup>2</sup> 同 感染防御学分野、<sup>3</sup> 国立大学法人鹿児島大学理事室

野中由希子<sup>1</sup>、武井修治<sup>1</sup>、四元景子<sup>1</sup>、有村温恵<sup>1</sup>、赤池治美<sup>1</sup>、嶽崎智子<sup>1</sup>、  
重森雅彦<sup>1</sup>、前野伸昭<sup>2</sup>、今中啓之<sup>1</sup>、銚之原昌<sup>3</sup>、河野嘉文<sup>1</sup>

＜目的＞ 小児の線維筋痛症(fibromyalgia:FMS)の特徴を捉えることで、小児 FMS の診断基準を検討する。

＜対象と方法＞ 小児リウマチ膠原病外来を受診した 20 歳未満の患児を無作為に抽出し、米国リウマチ学会が提唱した FMS 分類基準(1990 年)に採用されている 21 か所の圧痛点の疼痛数、痛みや生活状況などを調査した。

＜結果＞ 52 例(男 15 例、女 37 例、平均 12.9 歳)の協力が得られた。疾患内訳としては、若年性特発性関節炎 23 例、全身性エリテマトーデス 9 例、シェーグレン症候群 7 例、皮膚筋炎 5 例などであった。圧痛点の疼痛数は、0 点が 19 名、0～10 点が 16 名であり、FMS 診断基準を満たす 11 点以上が 17 名(男 6 名、女 11 名)であった。この 11 点以上群を 0 点群と比較すると( $\chi^2$ 検定)、倦怠感( $P=0.0009$ )、不安( $P=0.0006$ )、不登校( $P=0.0011$ )、睡眠障害( $P=0.0049$ )、抑うつ( $P=0.0122$ )、局所の疼痛( $P=0.0183$ )を訴える例は 11 点以上群で有意に多かった。また、疼痛数 11 点以上の例であっても、FMS の診断に不可欠な全身性疼痛を訴える例は少なかった。

＜考察＞ 20 歳未満を対象とした今回の調査で、圧痛点の疼痛数が FMS の随伴症状である倦怠感、不安、睡眠障害などに関連したことから、圧痛点の疼痛数は、小児 FMS 診断の客観的手段として有用と思われた。一方、圧痛点の疼痛数が 11 点以上の小児例を成人報告例と比べると、より男子の比率が高く、全身疼痛よりも局所疼痛や倦怠感などの不定愁訴を訴える頻度が高かった。また FMS が不登校児に潜在している可能性が示唆された。疾患別では、シェーグレン症候群の患児に圧痛点の疼痛を高率に認めた。

＜結論＞ 圧痛点の疼痛数評価を軸とし、局所疼痛や倦怠感などの不定愁訴を盛り込んだ小児向け FMS 診断基準を検討する必要がある。

# 日本小児リウマチ学会則

## 第一章 総 則

- 第1条 本会は、日本小児リウマチ学会 (Pediatric Rheumatology Association of Japan) と称する。
- 第2条 本会は、事務局を杏林大学医学部小児科学教室に置く。
- 第3条 本会は、小児におけるリウマチ学に関する臨床解析および研究を促進し、学術の進歩とその普及を図り、小児の健康の増進に寄与するとともに、会員相互の連絡、内外の関連機関との連携を図ることを目的とする。
- 第4条 本会は、前条の目的を達成するために、次の事業を行う。
1. 学術集会・総会の開催
  2. 機関紙「小児リウマチ」(The Journal of Pediatric Rheumatology)の発行
  3. 調査、講習会、講演会の開催
  4. 以下の常設の各種分担委員会を設置し、委員会活動を行う。
    - 1) 診断・治療検討委員会
    - 2) 国際担当委員会
    - 3) 編集委員会
    - 4) 広報委員会
  5. 必要に応じ臨時の各種分担委員会を設置し、委員会活動を行う。
  6. 会員相互の連絡
  7. 内外関連機関との連携
  8. その他、本会の目的に合致した事業

## 第二章 会 員

- 第5条 本会の目的に賛同し、所定の手続きを終えた者は、本会の正会員として入会することができる。
- 第6条 本会に正会員として入会しようとする者は、所定の用紙に所定の事項(所属機関、役職地位、専門、住所、氏名等)を記入し、当該年度の会費を添えて本会事務局に申し込むものとする。
- 第7条 会員は、次の場合に運営委員の議により、その資格を喪失する。
1. 退会届が学会事務局に提出されたとき。
  2. 会費を2年以上滞納したとき。
  3. 本会の名誉を著しく毀損したとき。
- 第8条 会員は機関紙「小児リウマチ」の配布を受け、またその業績を本会の学術集会ならびに機関紙に発表することができる。
- 第9条 小児におけるリウマチ学に関して著しく貢献し、本会の発展に寄与した会員は、別に定める規定に従い名誉会員に推薦される。
- 第10条 本会に賛助会員を置くことができる。賛助会員に関する内規は別に定める。

## 第3章

- 第11条 本会に次の役員をおく。
1. 会長 1名
  2. 運営委員長 1名
  3. 運営委員 若干名(うち、常任運営委員若干名)
  4. 監事 2名
- 第12条 役員の職務
1. 会長は本会を代表し、総会および学術集会を主催する。
  2. 運営委員長は、必要に応じて運営委員会を召集し、その議長となり、運営委員会の業務を処理する。
  3. 運営委員は、運営委員会を組織し、庶務、会計、渉外・連絡、編集、その他本会の運営に関する事項を処理する。
  4. 運営委員長は、運営委員の中から若干名の常任運営委員を指名し、常任運営委員会を適宜開催する。
  5. 各委員会の委員長は運営委員会から選出する。

6. 監事は、会計および業務の執行および資産の状況について監査する。  
第13条 役員は別に定める細則により、正会員の中から選出される。

第14条 役員の任期

1. 会長の任期は1年とし、学術集会終了までとする。
2. 運営委員長の任期は2年とする。再任は妨げないが、再任は1回のみとする。
3. 運営委員の任期は4年とし、2年ごとに半数を改選する。再任を妨げない。
4. 監事の任期は2年とし、再任は認めない。

## 第四章 会 議

第15条 総会および学術集会は会員をもって構成し、会長が議長をつとめる。

第16条 総会および学術集会は会長が召集し、原則として年1回開催される。

第17条 総会は正会員の10分の1以上の出席をもって成立する。ただし、委任状を認める。

第18条 総会の議決は、出席者の過半数で決定する。

第19条 運営委員会は運営委員長が召集し、年1回以上開催するものとする。運営委員の過半数の出席をもって成立する。

第20条 運営委員会の議決は、出席運営委員の過半数で決定し、賛否同数の場合は運営委員長がこれを決定する。

第21条 運営委員長は、運営委員会の議決または承認事項を総会に報告し、総会の承認を求める。

## 第五章 会 計

第22条 本会の運営には次の資金をあてる。

1. 会費
2. 寄付金
3. その他の収入

第23条 会員は会費を納入するものとする。本会の会計年度は、毎年1月1日に始まり、12月31日に終わる。

第24条 運営委員長は、本会の予算および決算につき監事の監査を経て、運営委員会で議決し、総会の承認を得なければならない。

## 第六章 会 則 の 変 更 な ど

第26条 本会の会則の変更は、運営委員会において議決し、総会において出席者の過半数の賛同によって決する。

付則1. 運営委員長は、運営委員会の議決または承認事項を総会に報告し、総会の承認を求める。

2. 本会則は平成15年4月1日から実施する。本会の会費は当分の間、年額を、正会員5,000円、賛助会員1口50,000円とする。  
名誉会員は年会費納入を免除される。

### 役員の選出内規

第1条 運営委員は、会員歴5年以上の者で、日本小児科学会認定医のもので、運営委員2名以上の推薦により運営委員会および総会の承認を得て、運営委員長が委嘱する。

第2条 運営委員の人数は、会員数の10%内とする。

第3条 運営委員長は、運営委員の互選によるものとする。

第4条 監事は、運営委員会において、会員の中から選出される。

第5条 本内規の改正には運営委員会の承認を要する。

### 機関紙編集委員会内規

第1条 日本小児リウマチ学会会則第1章第4条に基づき機関紙を刊行する。

第2条 編集委員会は、機関紙「小児リウマチ」の編集および投稿規程の改正にあたる。

第3条 機関紙は原則として年2回刊行するほか、臨時号を発行することができる。

会則  
・  
役員一覽





第4条 編集委員の人数は原則として6名とし、その任期は2年とする。再任を妨げない。

第5条 本内規は、平成15年4月1日より施行する。

第6条 本内規の改正には運営委員会の承認を要する。

#### 名誉会員内規

第1条 小児リウマチ学の発展に寄与し、日本小児リウマチ学会に著しく貢献した会員で満70歳以上に達した者は、名誉会員に推薦される資格を有する。

第2条 名誉会員は、運営委員による推薦を受け、運営委員会の承認を得て推挙される。

第3条 名誉会員は運営委員の役職を免除されるが、運営委員会に出席することができる。その際、意見を述べることはできるが、議決権は有さない。

第4条 名誉会員は年会費を免除される。

第5条 本内規の改正には運営委員会の承認を要する。

#### 賛助会員内規

第1条 日本小児リウマチ学会会則第10条に基づき、本会には賛助会員を置く。

第2条 賛助会員は、本会の目的および事業に賛同し、本会への援助を希望する法人または個人で、年額1口5万円の賛助会費を納入する者とする。

第3条 賛助会員の加入および退会は、運営委員会の承認を得るものとする。

第4条 賛助会員は、会務の運営に関与することはできない。

第5条 本内規の改正には運営委員会の承認を要する。

日本小児リウマチ学会

運営委員長	渡 辺 言 夫	杏林大学医学部小児科
運営委員	赤 城 邦 彦	神奈川県立こども医療センター感染免疫科
	伊 藤 保 彦	日本医科大学小児科
	稲 毛 康 司	日本大学医学部小児科
	川 合 博	長野県立こども病院
	加 藤 裕 久	久留米大学循環器病研究所
	河 野 陽 一	千葉大学大学院医学研究科小児病態学
	小宮山 淳	信州大学医学部小児科
	崎 山 幸 雄	北海道大学大学院医学研究科遺伝子治療講座
	武 井 修 治	鹿児島大学医学部小児科
	立 澤 幸 宰	国立成育医療センター感染リウマチ科
	野 間 剛	北里大学大学院医療系研究科小児科
	藤 川 敏 昌	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター
	鎌之原 昌	鹿児島大学医学部保健学科
	前 田 基 晴	杏林大学医学部小児科
	吉 野 加津哉	群馬大学医学部小児科
	横 田 俊 平	横浜市立大学医学部小児科
	和 田 紀 之	東京慈恵会医科大学小児科
	和 田 靖 之	東京慈恵会医科大学付属柏病院小児科
監事	植 地 正 文	鎌倉女子大学家政学部児童学科
	兵 頭 行 夫	相和会老人保健施設 青葉の郷
名誉会員	大 国 真 彦	日本大学総合科学研究所
事務局	杏林大学医学部小児科学教室	前田 基晴
		保崎 智子

## 協賛企業

協賛企業各社におかれましては、第14回日本小児リウマチ学会総会・学術集会開催にあたり、ご賛同、ご支援を賜りましたことに心から御礼を申し上げます。

協賛企業各社を本抄録集の場を借りまして、そのご厚情に対し深謝の意を明記させていただきます。



旭化成ファーマ株式会社  
味の素ファルマ株式会社  
アボット・ジャパン株式会社  
株式会社エスアールエル  
エーザイ株式会社  
大塚製薬株式会社  
小野薬品工業株式会社  
キッセイ薬品工業株式会社  
杏林製薬  
協和醗酵工業株式会社  
グラクソ・スミスクライン株式会社  
三共株式会社  
塩野義製薬  
住友製薬  
セローノ・ジャパン  
武田薬品工業株式会社  
田辺製薬株式会社  
大日本製薬  
中外製薬株式会社  
株式会社ツムラ  
株式会社テイエフビー  
帝人ファーマ株式会社  
日研化学株式会社  
日本イーライ・リリー株式会社  
日本ケミカルリサーチ株式会社  
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
ノバルティスファーマ株式会社  
ノボ ノルディスクファーマ株式会社  
バイエル薬品株式会社  
萬有製薬株式会社  
ファイザー株式会社  
藤沢薬品工業

松吉医科器械株式会  
三菱ウェルファーマ株式会社  
明治製菓株式会社  
明治乳業株式会社  
持田製薬株式会社  
森永乳業株式会社  
山之内製薬  
ワイス株式会社  
和光堂株式会社

(五十音順)

The 14<sup>th</sup> Annual General Assembly and Scientific Meeting of  
Pediatric Rheumatology Association of Japan

*Memo*

---

The 14<sup>th</sup> Annual General Assembly and Scientific Meeting of  
Pediatric Rheumatology Association of Japan

*Memo*

---

The 14<sup>th</sup> Annual General Assembly and Scientific Meeting of  
Pediatric Rheumatology Association of Japan

*Memo*

---



The 14<sup>th</sup> Annual General Assembly and Scientific Meeting of  
Pediatric Rheumatology Association of Japan

*Memo*

---

The 14<sup>th</sup> Annual General Assembly and Scientific Meeting of  
Pediatric Rheumatology Association of Japan

*Memo*

---

第14回日本小児リウマチ学会総会・学術集会  
プログラム・抄録集

会長 稲毛 康司

第14回日本小児リウマチ学会事務局  
藤田之彦、淵上達夫

〒179-0072 東京都練馬区光が丘 2-11-1  
日本大学医学部付属練馬光が丘病院 小児科  
TEL:03-3979-3611、FAX:03-3979-3787



マクロライド系抗生物質製剤 指定医薬品、要指示医薬品<sup>注)</sup> 薬価基準収載

# クラリシッド<sup>®</sup>・ドライシロップ<sup>®</sup>小児用

〈シロップ用クラリスロマイシン〉 1g中100mg(力価)  
(略号:CAM)

**KLARICID<sup>®</sup> DRY SYRUP FOR PEDIATRIC USE**

注) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

★「効能・効果」「用法・用量」「禁忌を含む使用上の注意」等は製品添付文書をご参照下さい。

製造元  
**アボット ジャパン株式会社**  
本社 東京都港区六本木1-9-9  
医薬品事業部本社 大阪市中央区城見2-2-53

販売元  
**大日本製薬株式会社**  
大阪市中央区道修町2-6-8

〔資料請求先〕  
アボット ジャパン株式会社 くすり相談室  
TEL (06) 6942-2065

技術提携：大正製薬株式会社

# 「再発・再燃を繰り返す 逆流性食道炎の維持療法」に8週を超えて 投与可能となりました。(錠10mg)

指定医薬品  
プロトンポンプ阻害剤

【薬価基準収載】

# パリエット®

錠10mg  
錠20mg

〈ラベプラゾールナトリウム製剤〉

## 【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

※本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【効能・効果】

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、  
Zollinger-Ellison症候群

### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

## ※【用法・用量】

### ●パリエット錠10mg

#### ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

#### ○逆流性食道炎

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては1日1回10mgを経口投与する。

### ※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤の投与にあたっては、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1日1回20mgを投与することができる(再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法は除く)。

### ●パリエット錠20mg

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

### ※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1)本剤の投与にあたっては、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1日1回20mgを投与することができる。(2)再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法には1日1回20mgの投与を行わないこと。

## ※【使用上の注意】

### 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)薬物過敏症の既往歴のある患者 (2)肝障害のある患者〔肝硬変患者で精神神経系副作用(副作用)の項参照〕の報告がある。(3)高齢者〔添付文書「高齢者への投与」の項参照〕

### 2.重要な基本的注意

●パリエット錠10mg ※(1)治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。 ※(2)胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍については、長期の使用経験が十分でないで、維持療法には用いないことが望ましい。 ※(3)逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し行うこととし、本来、維持療法の必要のない患者に行うことのないよう留意すること。また、食事制限、アルコール摂取制限等の生活習慣の改善が図られ、寛解状態が長期にわたり継続する場合には休業を考慮すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。

●パリエット錠20mg ※(1)治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。 ※(2)胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍については、長期の使用経験は十分でないで、維持療法には用いないことが望ましい。

### 3.相互作用

本剤の代謝には肝代謝酵素チトクロームP4502C19(CYP2C19)及び3A4(CYP3A4)の関与が認められている(添付文書「薬物動態」の項参照)。

※併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。	胃内pHが上昇することにより、ジゴキシンの吸収を促進する。
水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与1時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ8%、6%低下したとの報告がある。	

### 4.副作用

総症例1,434例中、55例(3.84%)の副作用が報告されている。また、113例(7.88%)の臨床検査値異常が報告されている。(パリエット錠10mgの逆流性食道炎の維持療法に関する用法・用量追加承認時)なお、以下の副作用において「頻度不明」は自発報告で認められたものである。

#### (1)重大な副作用

※1)ショック、アナフィラキシー様症状 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 ※2)無顆粒球症、血小板減少、汎血球減少 無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(0.1～5%未満)、汎血球減少(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 3)肝機能障害 肝機能障害(0.1～5%未満)、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 4)間質性肺炎 間質性肺炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

#### (2)重大な副作用(類薬)

※類薬(オメプラゾール又はランソプラゾール)で以下の副作用が報告されている。 ※1)溶血性貧血 溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 ※2)中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 ※3)視力障害 視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 ※4)間質性腎炎 間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 ※5)低ナトリウム血症 低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 ※6)横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

※2003年7月改訂

●詳細は添付文書等をご参照ください。また、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

h/hc  
ヒューマン・ヘルスケア企業

Eisai

エーザイ株式会社

〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10  
http://www.eisai.co.jp

製品に関するお問い合わせ：お客様ホットライン室  
☎0120-419-497 9～18時(土、日、祝日 9～17時)

PT0307-3 2003年7月作成

# 小児科領域で初めての ロイコトリエン受容体拮抗剤

ロイコトリエン受容体拮抗剤

— 気管支喘息治療剤 —

指定医薬品

## オノンドライシロップ

ブランドルカスト水和物ドライシロップ

ONON® drysyrup

薬価基準収載

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■効能・効果 気管支喘息

■用法・用量 通常、小児にはブランドルカスト水和物として1日量7mg/kg（ドライシロップとして70mg/kg）を朝食後および夕食後の2回に分け、用時懸濁して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。1日最高用量はブランドルカスト水和物として10mg/kg（ドライシロップとして100mg/kg）とする。ただし、ブランドルカスト水和物として成人の通常の用量である450mg/日（ドライシロップとして4.5g/日）を超えないこと。体重別の標準投与量は、通常、下記の用量を1回量とし、1日2回、朝食後および夕食後に経口投与する。

体 重	ドライシロップ1回量
12kg以上 18kg未満	0.5g（ブランドルカスト水和物として 50mg）
18kg以上 25kg未満	0.7g（ブランドルカスト水和物として 70mg）
25kg以上 35kg未満	1.0g（ブランドルカスト水和物として 100mg）
35kg以上 45kg未満	1.4g（ブランドルカスト水和物として 140mg）

■使用上の注意（抜粋） 1. 重要な基本的注意 (1) 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、すでに起こっている喘息発作を緩解する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。(2) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。(3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。(4) 本剤投与によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は、原疾患再発のおそれがあるので注意すること。(5) 本剤を含めロイコトリエン拮抗剤使用時にChurg-Strauss症候群様の血管炎を生じたとの報告がある。これらの症状は、おおむね経口ステロイド剤の減量・中止時に生じている。本剤使用時は、特に好酸球数の推移及びしびれ、四肢脱力、発熱、関節痛、肺の浸潤影等の血管炎症状に注意すること。(6) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。(7) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤の投与に際しては、保護者等に対し、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等の適切な処置をするように注意を与えること。

2. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主に CYP3A4 によって代謝される薬剤 〔テルフェナジン、 アステミノール等〕	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤は <i>in vitro</i> 試験で CYP3A4 により代謝され、これらの薬剤の代謝を競合的に阻害するとの報告がある。
CYP3A4 を阻害する薬剤 〔イトラコナゾール、 エリスロマイシン等〕	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	<i>in vitro</i> 試験でこれらの薬剤により本剤の代謝が阻害されるとの報告がある。



3. 副作用 ＊〈ドライシロップ剤〉承認時までの調査における320例中18例（5.6％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用はAST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常3例（0.9％）、嘔気5例（1.6％）であった。（承認時）市販後の使用成績調査等では、1,421例中32例（2.3％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は発疹・痒疹等6例（0.4％）、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常3例（0.2％）、嘔気3例（0.2％）であった。（再審査申請時）(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状 ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識障害、呼吸困難、発疹等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。2) 白血球減少 白血球減少（頻度不明、初期症状：発熱、咽頭痛、全身倦怠感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。3) 血小板減少 血小板減少（頻度不明、初期症状：紫斑、鼻出血、歯肉出血等の出血傾向）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。4) 肝機能障害 黄疸、AST（GOT）・ALT（GPT）の著しい上昇等を伴う肝機能障害（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。5) 間質性肺炎、好酸球性肺炎 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増加等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。6) 横紋筋融解症 横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中ミオグロビン上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

■承認条件 本薬の臨床試験においては、投与後の血中濃度をみていないことから、成人におけるカプセル剤投与の場合のデータとの比較が出来ないなど、設定された用法・用量の妥当性に関するデータが十分とは言い切れない。したがって、市販後に血中濃度により用法・用量の妥当性を確認する臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告すること。

●その他の使用上の注意等、詳細は製品添付文書をご参照ください。

（＊2004年6月改訂）

資料請求先



小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

040601



# one.click™

1クリックで注射ができる、唯一のオートインジェクター

**ワンクリック はここが違います。**

- ✓ 臨床的に証明された痛みの少なさ。
- ✓ 患者さんの不安を軽減する見えない針先。
- ✓ 子どもでも使える操作の簡便性。



遺伝子組換え分泌型ヒト成長ホルモン製剤

生物由来製品 指定医薬品 要指示医薬品<sup>注)</sup> (薬価基準収載)

**サイゼン** 1.33mg  
8mg  
**saizen**® 一般名：  
ソマトロビン（遺伝子組換え）**皮下注**

注) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

**サイゼン** 8mg 皮下注 専用注入器

**ワンクリック**™  
**one.click**™

**禁忌** (次の患者には投与しないこと)

1. 糖尿病の患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕
2. 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

●「効能又は効果」「用法及び用量」「禁忌」を含む「使用上の注意」等の詳細につきましては、サイゼン8mg皮下注の添付文書をご参照ください。

抗てんかん剤・躁状態治療剤

薬価基準収載

**セレニカ® R 顆粒**

*SELENICA-R Granules*

(バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤)

薬価基準収載

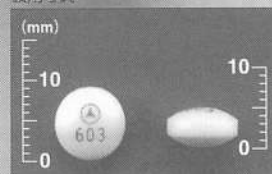
新発売

**セレニカ® R 錠 200mg**

*SELENICA-R Tab. 200mg*

(バルプロ酸ナトリウム徐放性錠剤)

錠剤写真



**指定医薬品、要指示医薬品** 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

効能・効果、用法・用量、禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意等については製品添付文書をご参照ください。

[資料請求先]



**日研化学株式会社**

東京都中央区築地1-12-6

2004年7月作成



ImmunoCard®

TFB イムノカードシリーズ(健保適用)

# 呼吸器感染症迅速診断キット

角結膜上皮細胞・咽頭粘膜上皮細胞中 アデノウイルス抗原検出用試薬

## イムノカードST アデノウイルス「眼・咽頭用」

免疫クロマトグラフィー法

流行性結膜炎、咽頭結膜熱、滲出性扁桃炎の診断が  
ワンステップ操作で可能です(反応時間10分)。

承認番号21400AMY00066000



イムノカードST アデノウイルス「眼・咽頭用」

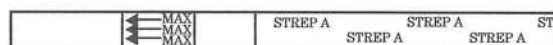
咽頭検体中 A群β溶連菌抗原検出用試薬

## イムノカードST ストレプトA

免疫クロマトグラフィー法

上気道感染症、A群β溶連菌感染症の診断が  
ワンステップ操作で可能です(反応時間5分)。

承認番号21200AMY00223000



イムノカードST ストレプトA

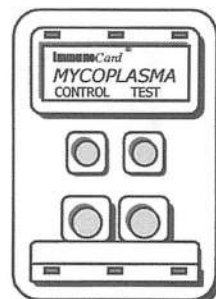
血清・血漿中 抗Mycoplasma pneumoniae 抗体検出用試薬

## イムノカード マイコプラズマ抗体

簡易EIA法

M.pneumoniae 感染の早期診断が  
簡単な操作で可能です(反応時間9分)。

承認番号21000AMY00271000



イムノカード マイコプラズマ抗体

# 消化器感染症迅速診断キット

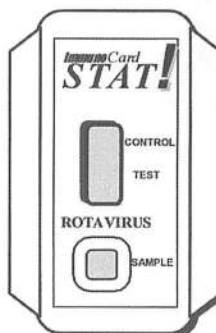
糞便中 ロタウイルス抗原検出用試薬

## イムノカードST ロタウイルス

免疫クロマトグラフィー法

乳幼児下痢症、ロタウイルス腸炎の診断が  
ワンステップ操作で可能です(反応時間10分)。

承認番号21100AMY00013000



イムノカードST ロタウイルス

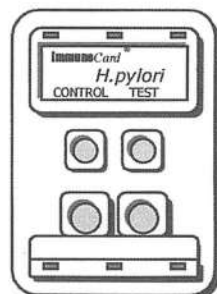
血中 抗Helicobacter pylori IgG抗体検出用試薬

## イムノカード H.ピロリ抗体

簡易EIA法

H.pylori 感染の診断が、全血・血漿・血清から  
簡単な操作で可能です(反応時間6~8分)。

承認番号21000AMY00214000



イムノカード H.ピロリ抗体

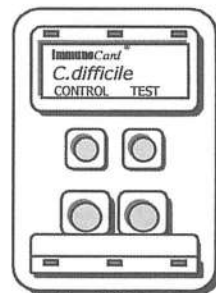
糞便中 Clostridium difficile 抗原検出用試薬

## イムノカード C.ディフィシル

簡易EIA法

C.difficile 腸管日和見感染症の診断が  
簡単な操作で可能です(反応時間12~15分)。

承認番号21100AMY00115000



イムノカード C.ディフィシル

TFB

株式会社 テイエフビー

URL: <http://www.tfb-net.com/>

東京都豊島区西池袋1-18-2 藤久ビル西1号館5F

資料請求先: テクニカルインフォメーションセンター

e-mail: [sales@tfb-net.com](mailto:sales@tfb-net.com)

〒179-0081 東京都練馬区北町3-10-1 TEL.03-3559-2309 FAX.03-3559-1101

1917年創業  
医科機器・医療衛生用品総合商社



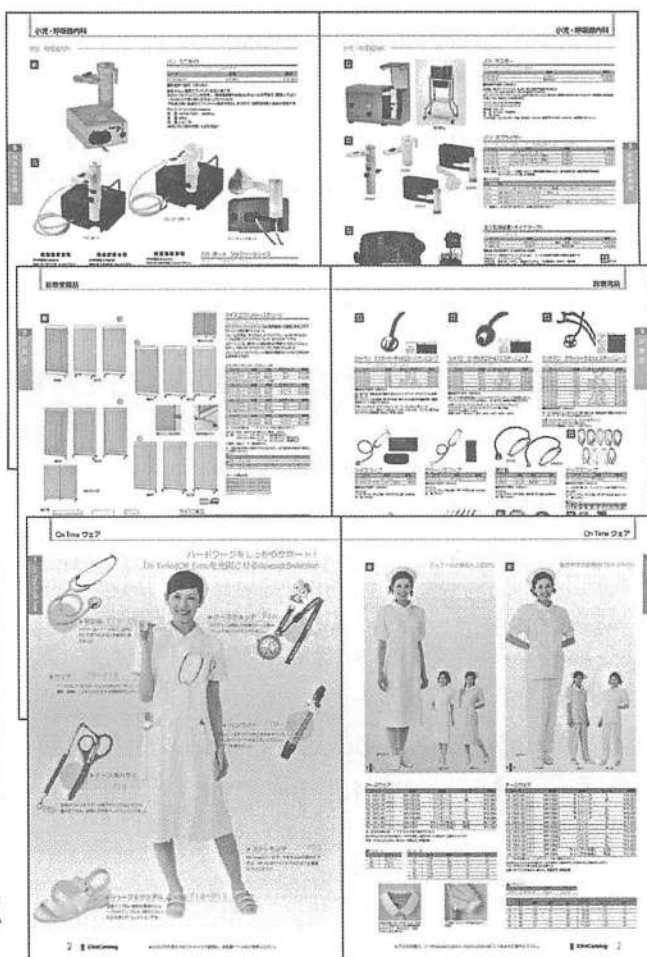
## 医療施設の開業をトータルコーディネート

当社では、医療機器総合商社としての総合力を活かして、数多くの医療施設の開業・開設に携わっています。開業の基本プランニングから最適な医療機器のご提案など「選ばれる医療施設づくり」を様々な角度からサポートしています。

### 松吉クリニック医療総合カタログ 『CliniCatalog Vol.1』



- ★クリニックで必要な商品を網羅
- ★掲載商品アイテムは充実の6,000点
- ★開業・開設時の商品セレクトに最適

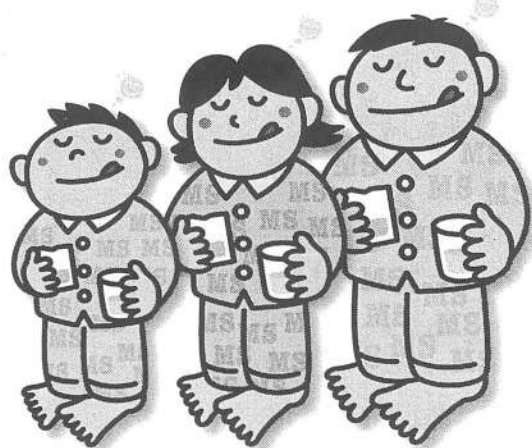


松吉医科器械株式会社

<http://www.matsuyoshi.co.jp>

本社：〒103-8444 東京都中央区日本橋本町4-6-6  
TEL：03-3279-1848 FAX：03-3279-3943  
札幌営業所：〒001-0012 北海道札幌市北区北12条西2-13  
本郷営業所：〒113-0033 東京都文京区本郷2-25-6-1F

新発売  
薬価基準収載



経口用セフェム系抗生物質製剤  
指定医薬品、要指示医薬品<sup>注1)</sup>

## メイアクトMS<sup>®</sup>小児用細粒

セフジトレン ピボキシル散

注1) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

### 組成・性状

#### (1) 組成

メイアクトMS小児用細粒は、1g中に下記の成分を含有する。

有効成分	セフジトレン	ピボキシル	100mg (力価)
添加物	ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、精製白糖、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、塩化ナトリウム、黄色五号、その他1成分香料、デキストリン、アラビアゴム、プロピレングリコール、バニリン、エチルバニリン		

#### (2) 製剤の性状

剤形	色	味	におい	包装上の識別コード
細粒	だいたい色	甘味及びわずかな苦味	芳香	M-23

※本剤とメイアクト小児用細粒(以下、旧細粒剤)、及び旧細粒剤とメイアクト小児用顆粒(以下、顆粒剤)の生物学的同等性が確認されている。

### 効能・効果

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、ペプトストレプトコッカス属、ブランハメラ・カタラーリス、プロピオニバクテリウム・アクネス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属(プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス)、モルガネラ属、プロビデンス属、インフルエンザ菌、百日咳菌、バクテロイデス属のうち、本剤感菌による下記感染症

- 毛嚢炎、癰、癰腫症、よう、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、化膿性爪囲(廓)炎、癰疽、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症
- 肛門周囲膿瘍、外傷・手術創などの表在性二次感染
- 咽喉頭炎(咽喉膿瘍)、急性気管支炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍)、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症
- 尿路感染症(腎盂腎炎、膀胱炎)
- 猩紅熱
- 百日咳
- 中耳炎、副鼻腔炎
- 歯周組織炎、顎炎

### 用法・用量

通常、小児にセフジトレンピボキシルとして1回3mg(力価)/kgを1日3回食後に経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2) 高度の腎障害のある患者には、投与間隔をあけて使用すること。  
〔慎重投与〕及び〔薬物動態〕の項参照)
- (3) 成人での上限用量の1回200mg(力価)1日3回(1日600mg(力価))を超えないよう留意すること。

### 使用上の注意

#### (1) 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 3) 高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続する。〕〔薬物動態〕の項参照)
- 4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、高齢者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕

#### (2) 重要な基本的注意

ショックを起こすおそれがあるので、十分な問診を行うこと。

#### (3) 副作用

本剤と旧細粒剤、及び旧細粒剤と顆粒剤の生物学的同等性が確認されている。

#### 顆粒剤の承認時データ

顆粒剤における副作用等の発現頻度は次のとおりであった。  
安全性評価対象症例456例中19例(4.17%)に副作用が報告され、その内容は、消化器症状(下痢のみ)17件(3.73%)及びアレルギー症状(発疹、発赤各1件)2件(0.44%)であった。また、臨床検査値の変動は3.60%(10/278)に認められ、その主なものは、AST(GOT)上昇0.45%(1/222)、ALT(GPT)上昇0.90%(2/222)等の肝機能異常、好酸球増多1.97%(5/254)等の血液像異常であった。

#### 旧細粒剤と顆粒剤の再審査終了時データ

旧細粒剤と顆粒剤の市販後使用成績調査の結果、全国875施設から、総症例5,821例の臨床例が報告された。副作用発現症例数は136例(2.34%)であり、副作用発現件数は146件であった。主な副作用は、消化管障害(下痢、軟便等)121例(2.08%)、皮膚・皮膚付属器障害(発疹、蕁麻疹)10例(0.17%)等であった。

#### 1) 重大な副作用

- ① ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便秘、耳鳴、発汗等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ② 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③ 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ④ 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線像異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群(0.1%未満)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ⑤ 黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑥ 急性腎不全等の重篤な腎障害(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑦ 無顆粒球症(0.1%未満)、溶血性貧血(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご留意下さい。
- その他の使用上の注意等については添付文書をご参照下さい。

製造販売元・資料請求先



明治製薬株式会社

〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16

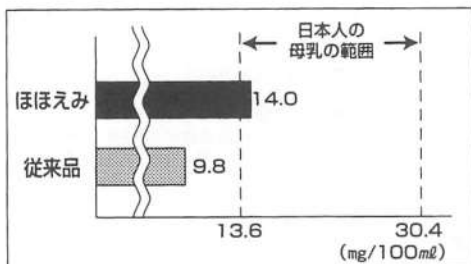
http://www.meiji.co.jp/medical/

# 母乳の声が生きている。

80年以上にもわたる母乳研究を通して母乳から学んだこと、  
母乳が教えてくれたこと、それらのすべてを凝縮しました。  
ソフトカード明治コナミルク「ほほえみ」。

## ■DHAを日本人母乳の 平均レベルまで増強。

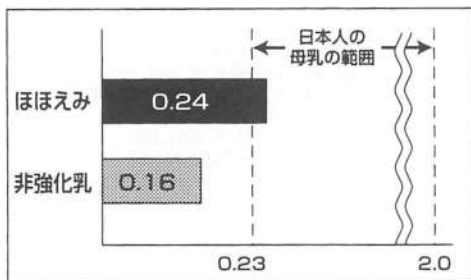
母乳に多く含まれ、乳児の脳や網膜の発達に重要な役割を果たすDHAを日本人の平均レベルまで増強しました。



「ほほえみ」のDHAの量

## ■アラキドン酸を増強し、 DHAとの比率を日本人の母乳の 範囲内に維持。

DHAとのバランスが大切とされるアラキドン酸を増強し、アラキドン酸/DHA比を日本人母乳の範囲内としました。



DHAとアラキドン酸の比率

## ■コレステロールを 母乳の平均量まで増強。

コレステロールは細胞膜構成の必須成分です。  
「ほほえみ」では、母乳レベルのコレステロール  
摂取が可能となるよう、さらに増強しました。

## ■ヌクレオチドを母乳並の 量とバランスで配合。

脂質代謝の改善をはじめ、免疫賦活作用・腸内  
菌叢に有効に働くと言われるヌクレオチドを母乳並  
みの量とバランスで配合しました。

## ■β-ラクトグロブリンの 酵素分解。

母乳には存在せず、胃で消化されにくいβ-ラク  
トグロブリンを80%酵素分解し、アレルギー性の  
低減を実現。ソフトカード化ともあいまって、  
たんぱく質全体の消化吸収性および栄養価  
がいっそう高まっています。

## ■心を落ち着かせるトリプトファン。

トリプトファンは必須アミノ酸で、心地よい眠りを  
誘う働きが注目されています。国内のコナミルク  
としては初めて、FAO/WHO/UNUによるトリ  
プトファンの推奨値を満たしました。

## ■セレンを配合。

ビタミンEやβカロチンとともに体内の酸化防止に  
寄与するセレンを配合し、母乳の量に近づけま  
した。



ますます優しく母乳に近くなりました。  
ソフトカード明治コナミルク  
**ほほえみ**





# ミルクアレルギーの乳幼児に

昭和52年以来、ミルクアレルギーの赤ちゃんを見守ってきた「MA-1」が、最新の研究成果をもとに新しくなりました。

## ニューMA-1の特長

- 低抗原性のカゼイン高度消化物を、限外ろ過処理し、さらに抗原性を低減しています。
- 乳糖・大豆成分・卵成分は使用していません。
- $\alpha$ -リノレン酸を増強し、必須脂肪酸バランスを調整しています。乳脂肪・大豆油・米油・コーン油は使用していません。
- ヌクレオチド・ $\beta$ -カロチンを新配合しました。
- ビフィズス菌増殖因子である、ラフィノース（甜菜オリゴ糖）を新配合しました。
- 天然ビタミンKを強化しています。
- 標準調乳液（15%）の浸透圧を300mOsm/kg・H<sub>2</sub>Oと一般の育児用ミルクと同程度に調整しています。

厚生労働省許可特別用途食品  
牛乳アレルギー疾患用食品

- 牛乳アレルギー
- 牛乳、大豆、卵等たんぱく質不耐症
- 乳糖不耐症
- 難治性下痢症

乳たんぱく質消化調製粉末



製品についてのお問い合わせは 森永乳業（株）栄養食品部 TEL 03-3798-0133

●育児情報ホームページ「はぐくみ」 <http://www.hagukumi.ne.jp>

おいしいをデザインする  
**森永乳業**

# 乳幼児便秘治療剤 マルツエクス分包



赤ちゃんに自然な排便を！  
マルツエクスが分包品として、  
初めて薬価基準に収載されました！

## 【特徴】

- マルツエクスの主成分は麦芽糖ですので、浣腸・下剤と異なり、穏やかで自然な排便を促し、便通を整えます。
- 甘さがあり水あめ状なので、乳幼児にも飲みやすい薬です。
- 便秘時には食欲減退を来しやすいものですが、不足しがちな栄養の補給に役立ちます。
- 甘い麦芽糖を主成分としておりますが、ショ糖(砂糖)は含んでおりません。
- 分包品なので、調剤時に計量する面倒がなく、容易に服用することができます。また、保存にも衛生的です。

## 【組成】

マルツエクス100%(でんぷんを麦芽で糖化しカリウム塩を加え、減圧濃縮した水飴状の製剤で、麦芽糖を60%以上含有する。)

## 【効能・効果】

乳幼児の便秘／乳幼児の発育不良時の栄養補給

## 【用法・用途】

1歳以上3歳未満…1回 9～15g  
6ヵ月以上1歳未満…1回 6～9g  
6ヵ月未満…1回 3～6g  
いずれも1日2～3回経口投与する。

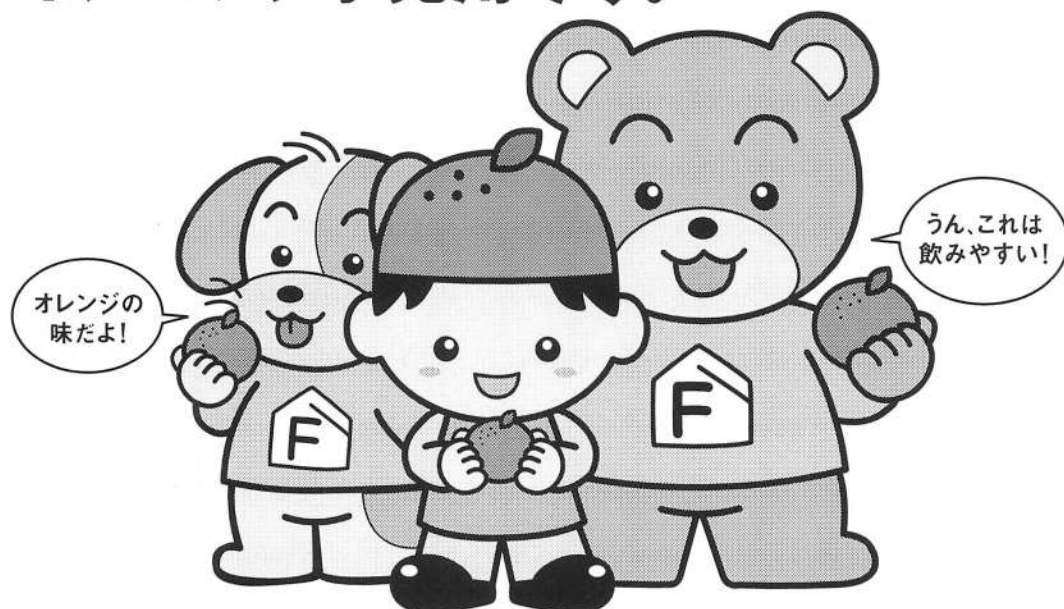
資料請求先

製造販売元 **和光堂株式会社**

〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-14-3

# ファロムの ドライシロップ小児用です。

Yamanouchi



## ファロム<sup>®</sup> 指定医薬品 要指示医薬品<sup>\*</sup> ドライシロップ小児用

経口用ペネム系抗生物質製剤

薬価収載

ファロベネムナトリウム

略号: FRPM

※注意・医師等の処方せん・指示により使用すること

### 〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

### 〔原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 〔効能・効果〕

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、百日咳菌のうちファロベネム感受性菌による下記感染症○毛嚢（包）炎、伝染性膿瘍、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、皮下膿瘍○咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、肺炎○尿路感染症（腎盂腎炎、膀胱炎）○猩紅熱○百日咳○中耳炎、副鼻腔炎○菌周組織炎

#### 〔用法・用量〕

通常、小児に対してファロベネムナトリウムとして1回5mg（力価）/kgを1日3回、用時溶解して経口投与する。なお、年齢、体重及び症状に応じて適宜増減する。増量の場合は1回10mg（力価）/kgを上限とする。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療に必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2. 患者の状態等によって投与量を増量する場合であっても、1回10mg（力価）/kgを超えないこととし、慎重に行うこと。
3. 年長児への投薬にあたっては、成人での上限用量の1回300mg（力価）、1日3回（1日900mg（力価））を超えないよう留意すること。

#### 〔使用上の注意〕（抜粋）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) ペニシリン系、セフェム系又はカルバペネム系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 3) 高度の腎障害のある患者 4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 5) 下痢症状を呈している患者

2. 重要な基本的注意 1) ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。2) 本剤で最も発現頻度が高い副作用は下痢、軟便であり、次のような傾向が認められているので、投与量に留意するとともに、便の状態を十分に観察し、下痢、軟便があらわれた場合には、その症状、程度、経過に応じ、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。また、下痢、軟便があらわれた場合には症状の経過に十分に留意し、医師の指示を受けるよう患者の保護者や患者を指導すること。〔副作用〕の項参照 (1) 下痢、軟便の副作用発現頻度は、3歳以上（4.0%）に比べ3歳未満（13.5%）の患者で高いので3歳未満の乳幼児への投与に際しては観察を十分に行うこと。(2) 下痢、軟便の発現は投与開始から3日目までにみられることが多いので投与開始の初期には特に注意し、観察すること。(3) 1回投与量が高くなるにつれ、下痢、軟便の発現頻度が高くなる傾向が認め

られた（5mg（力価）/kg:5.4%、7.5mg（力価）/kg:9.2%、10mg（力価）/kg:10.9%）ので投与量に留意すること。

3. 相互作用（併用注意）（併用に注意すること） イミペネム・シラスタチンナトリウム、フロセミド、バルプロ酸ナトリウム

4. 副作用 承認時までの臨床試験において、総症例587例中報告された副作用は48例（8.2%）で、主な副作用は下痢35件（6.0%）、軟便9件（1.5%）等であった。また、主な臨床検査値の変動としては、好酸球増多22件（6.8%）、ALT（GPT）上昇15件（4.9%）、AST（GOT）上昇11件（3.6%）等が認められた。1) 重大な副作用 (1) ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー様症状（頻度不明）: ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、呼吸困難、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、血管浮腫、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(2) 急性腎不全（頻度不明）: 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(3) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）: 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明）: 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(5) 間質性肺炎（頻度不明）: 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。(6) 肝機能障害、黄疸（0.1%未満）: AST（GOT）・ALT（GPT）・ALP等の上昇、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(7) 無顆粒球症（頻度不明）: 無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(8) 横紋筋融解症（頻度不明）: 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中オクロニン上昇等を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。2) 重大な副作用（頻度不明）: 無顆粒球症（頻度不明）: 無顆粒球症があらわれることが報告されているので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

●その他の使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。

発売元〔資料請求先〕

山之内製薬株式会社 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2-3-11

製造元

第一サントリーファーマ株式会社 〒102-8530 東京都千代田区麹町五丁目7番地2



 住友製薬



*The Carbapenem Antibiotics*



カルバペネム系抗生物質製剤

薬価基準収載

指定医薬品・要指示医薬品（注意—医師等の処方せん—指示により使用すること）

**メロペン<sup>®</sup>** 点滴用 0.25g・0.5g  
0.5g(キット)  
**Meropen<sup>®</sup>** 注射用メロペネム 略号：MEPM

■効能・効果、用法・用量、使用上の注意等につきましては添付文書をご参照ください。

製造発売元（資料請求先）

**住友製薬株式会社**

〒541-8510 大阪市中央区道修町2丁目2番8号

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

**0120-03-4389**

受付時間／月～金 9:00～17:30（祝・祭日を除く）  
<http://e-medicine.sumitomopharm.co.jp>