

The 17th Annual Meeting of Pediatric Rheumatology Association of Japan

第17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

ひらかれた小児リウマチ診療



日時 2007年 9月28日金～30日日

会場 パシフィコ横浜

会長 野間 剛 北里大学医学部小児科



アレルギー性疾患治療剤
指定医薬品



アレジオン®

**錠10・錠20
ドライシロップ1%**

(塩酸エピナスチン製剤)

薬価基準収載

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書等をご覧ください。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

〒101-0064 東京都千代田区猿樂町2丁目8番8号

資料請求先: メディカルアフェアーズ部 DIセンターグループ

〒101-0064 東京都千代田区猿樂町2丁目8番8号 住友不動産猿樂町ビル

☎ 0120-189-779 (受付時間: 9:00~18:00 土・日・祝日・弊社休業日を除く)

第17回 日本小児リウマチ学会総会・学術集会

The 17th Annual Meeting of Pediatric Rheumatology Association of Japan

■ テーマ ■

ひらかれた小児リウマチ診療

会 長 ▶ 野間 剛 北里大学医学部小児科

会 期 ▶ 9月28日(金) ～ 9月30日(日)

会 場 ▶ パシフィコ横浜

〒220-0012 横浜市西区みなとみらい1-1-1

総合案内：045-221-2155 交通案内：04-5221-2166

URL：http://www.pacifico.co.jp/

事務局長 ▶ 小川 倫史

事 務 局 ▶ 北里大学医学部小児科

〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1

FAX：042-778-8441

E-mail：praj2007@kitasato-u.ac.jp

URL：http://www.med.kitasato-u.ac.jp/praj2007/

ごあいさつ



第17回日本小児リウマチ学会総会・学術集会

会 長 野 間 剛

平成19年8月吉日

この度、第17回日本小児リウマチ学会総会・学術集会をお世話させていただくことになり大変光栄に存じます。

ご承知のように、リウマチ性疾患は、膠原病、自己免疫性疾患、感染症やその他の原因による炎症性疾患などの近縁疾患を含めて、小児の慢性炎症性疾患であります。急性期におけるクライシスをはじめ、小児では重篤かつ難治性疾患であり、その予後は多くは不良で、生命的予後を含め多くの患児は不運な社会生活を余儀なくされているのが実態であります。

近年の治療学の進歩に伴い、これまで小児科領域においても治療の実践がなされその治療効果も進歩してまいりました。

めざましい免疫学の進歩に伴い、さらに、リウマチ性疾患や炎症性疾患の診療を進めるに画期的な治療効果をもつ生物学的製剤も新たに開発され、小児リウマチの治療は劇的に変化し、社会的予後も大きく改善するようになりました。本剤による治療の浸透はひらかれた診療へとつながります。

本会シンポジウム「生物学的製剤による診療の実際」では、生物学的製剤の作用機序、臨床、副反応、長期的予後を扱い、ワークショップ「生物学的製剤治療—現在と未来」と併せ、新しい分野における小児リウマチ診療を目指す所存であります。また初めての企画、ミート・ザ・エキスパートでは、セミナーとあわせ、最新の専門知識を提供できるものと考えます。

一方、疾患の発症因子を新たな視点からとらえ、基礎から臨床へと一連のテーマとして取り上げました。東京大学医科学研究所感染遺伝学分野の三宅健介教授には特別講演「自然免疫と炎症性疾患」を、東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー分野の鳥山一教授には教育講演「自己免疫現象と疾患発症」をお願い致しました。会長シンポジウムでは「リウマチ・炎症性疾患の発症因子と予知」をテーマにし、環境因子の側面から、遺伝子変異の異常を含め、総合的に発症因子を考えたいと存じます。

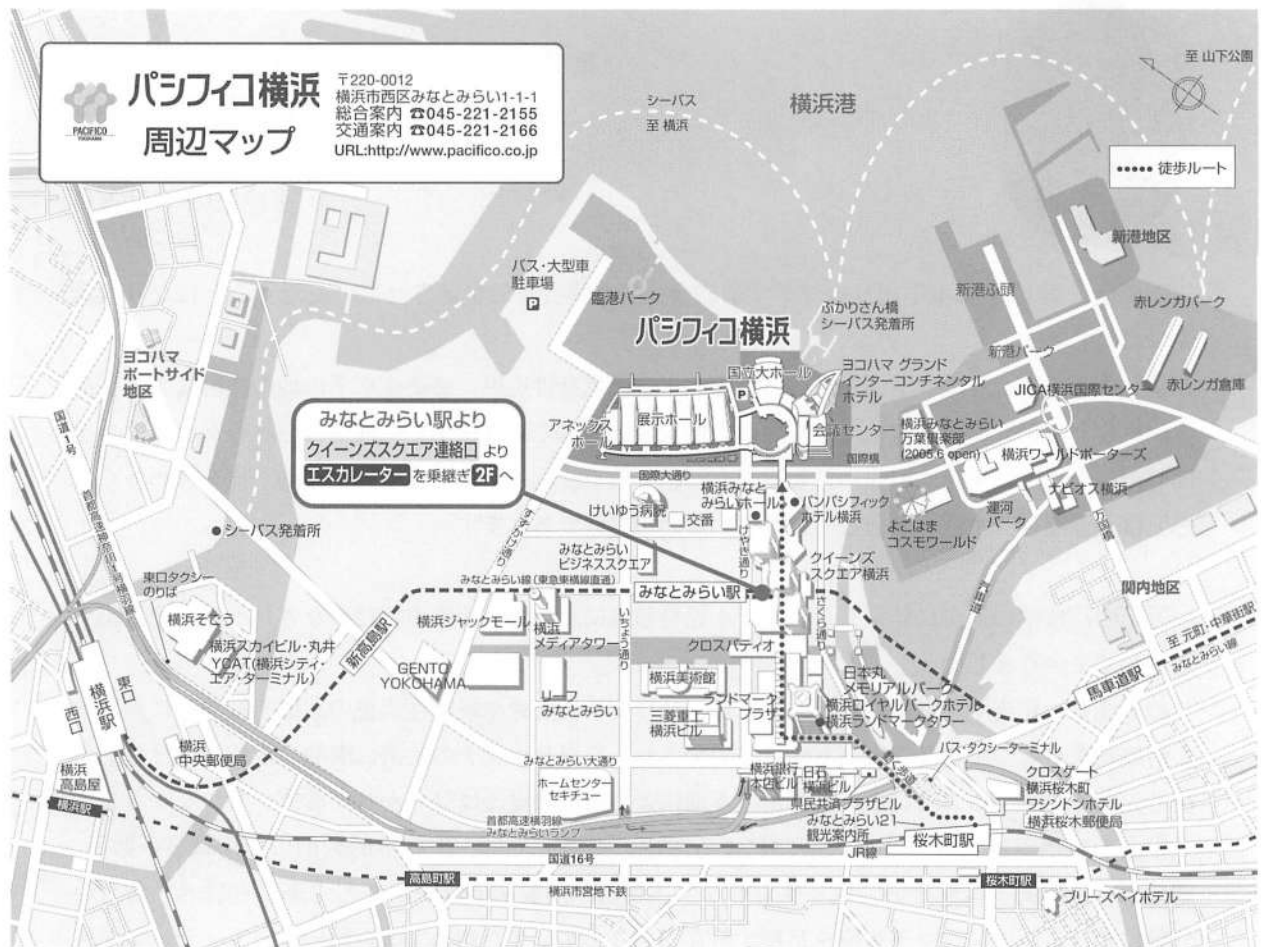
今回の一般演題では、病態や治療の方向性、問題点を集団として明らかにするものが見られるようになりました。これまでの臨床研究の集積が感じられます。症例を中心に議論を尽くすという形で発足した本学会の基本は今後も引き継がれ治療の進歩に寄与していくものと信じております。

このように、本学術集会においては「ひらかれた小児リウマチ診療」をテーマに、多くの医療人がかかわれる医療の実践の展開と新たな視点から疾患の発症因子と予知・予防を知ることを目的に会を開催致します。患者会からの報告を含めた市民一般公開フォーラム「リウマチ診療の治療の実際」も予定し、多くの方々の参加を広く呼びかけるものです。

全国からのアクセスもよい横浜市に、多くの医療に関わる医師やそれに関連する諸氏が参集されることを祈念致し、多くの方々による有意義な学術集会になることを信じております。

こどもの健全な成育と福祉のためにこれからの小児リウマチ診療の新しい時代の幕開けと発展を祈念致します。

交通案内



●交通のご案内

2005.3

電車 で	渋谷駅	東急東横線・特急→みなとみらい線 (東急東横線・みなとみらい線 直通運転)		30分	みなとみらい駅	徒歩	3分
	新宿駅	JR湘南新宿ライン	29分	みなとみらい線 (東急東横線直通)	3分	「クイーンズスクエア 横浜連絡口」より エスカレーターを 乗継ぎ「2F」へ	
	東京駅	JR東海道線	25分	タクシー (東口ボルタ地下2Fより)	7分		
	品川駅	京浜急行・快速特急	15分	JR京浜東北線	3分	桜木町駅	徒歩 12分 バス 7分 (4番のりばより) タクシー 5分
電車・新幹線 で	新横浜駅	JR横濱線 3分 東急東横線 6分 (みなとみらい線直通 みなとみらい駅まで10分)		15分			
		JR横濱線 (京浜東北線經由東神奈川駅乗り換え) 横浜市営地下鉄		15分			
飛行機 で	成田空港	JR成田エクスプレス	90分	みなとみらい線 (東急東横線直通)	3分	みなとみらい駅	徒歩 3分
		リムジンバス	90分 (パシフィコ横浜行きは120分)			「クイーンズスクエア 横浜連絡口」より エスカレーターを 乗継ぎ「2F」へ	
	羽田空港	京浜急行	24分	タクシー (東口ボルタ地下2Fより)	7分		
		リムジンバス	30分				

■お車ご利用の場合

【東京方面より】

首都高速	横羽線 横浜公園方面	横羽線みなとみらいランプ 約3分
	湾岸線 (鶴見つばさ橋、ベイブリッジ経由) 横浜方面	横羽線みなとみらいランプ 約3分

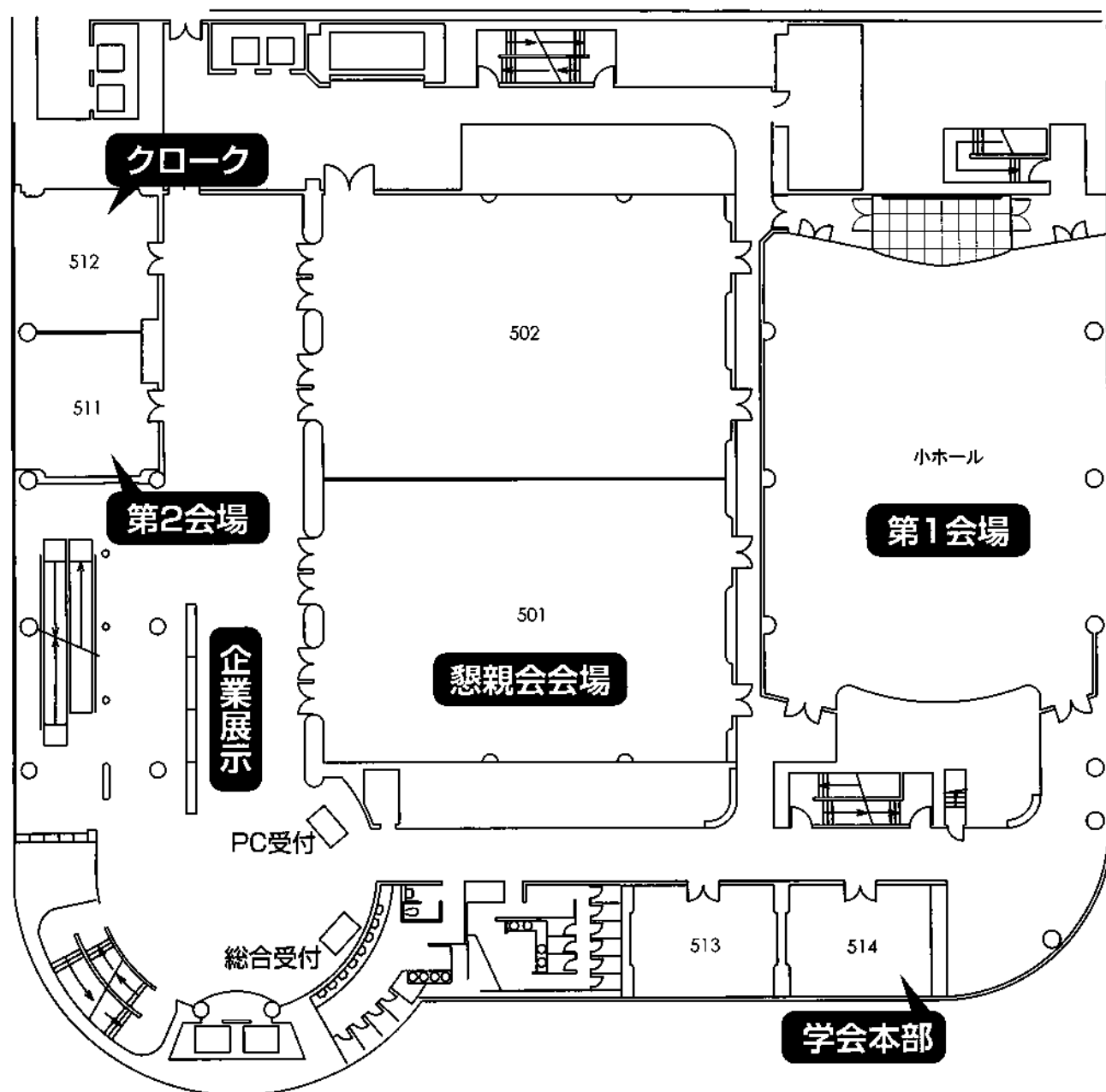
【関西・中部方面より】

東名高速横浜町田IC	保土ヶ谷バイパス 狩場方面 約20分 ▶ 狩場IC ▶ 高速神奈川3号 狩場線横浜方面 約10分 ▶ 横羽線みなとみらいランプ 約3分 ▶
------------	---

■駐車場

みなとみらい公共駐車場 ☎045-221-1301	1,200台(普通車のみ)	24時間利用可	料金(30分):普通車260円(平日8時~23時は最大15時間1,300円)
バス・大型車駐車場 ☎045-221-1302	40台(バス・大型)	24時間利用可	料金(30分):大型車500円

会場案内



第17回日本小児リウマチ学会総会・学術集会のご案内

第17回日本小児リウマチ学会

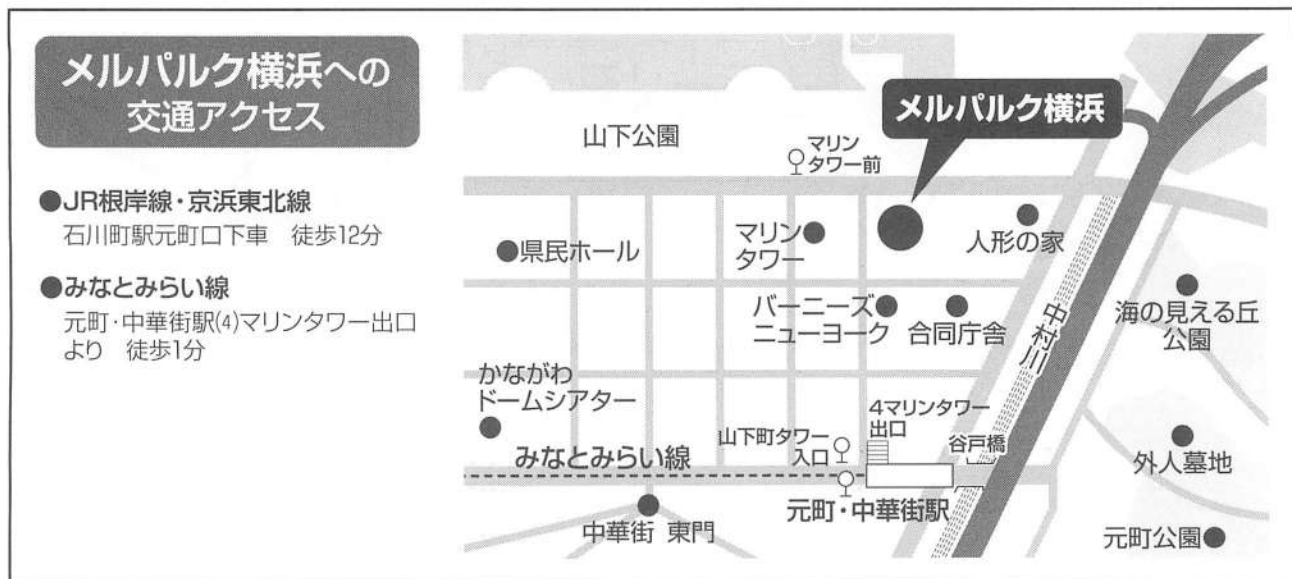
会 長：野間 剛（北里大学大学院医療系研究科小児科学）

会 期：2007年9月28日^金、29日^土、30日^日

会 場：パシフィコ横浜 〒220-0012 神奈川県横浜市西区みなとみらい1-1-1
TEL：045-221-2121 FAX：045-221-2136

メルパルク横浜 〒231-0023 神奈川県横浜市中区山下町16
TEL：045-662-2221 FAX：045-661-1133

総 会：9月30日^日 13：00～13：20 パシフィコ横浜・小ホール（第1会場/5F）



参加者へ

- 学会参加費は8,000円です。
- 当日総合受付（パシフィコ横浜5F エントランスホールカウンター、第1日目はメルパルク横浜2F）に参加費を添えて登録受付をお済ませください。ネームカードをお渡しいたしますので、各自にて氏名、所属をご記入後、着用の上ご入場下さい。
- 会期中は午前7：45から受付を開始致します。
- 学会員の方は第17回日本小児リウマチ学会抄録集を忘れずにご持参下さい。
当日、抄録集が必要な方は、総合受付にて2,000円でお買い求め下さい。
- 本学会出席者は日本小児科学会 専門医資格更新研修単位8単位、日本リウマチ学会 専門医資格更新研修単位3単位、日本リウマチ財団登録医3単位、日本アレルギー学会 専門医資格更新研修単位 参加2単位（発表者はさらに2単位）取得できます。
- 未入会の方は新規会員受付で入会手続（年会費8,000円）をしてください。入会手続をされた方は受付で抄録集をお渡しします。
- 緊急のご連絡は学会本部あるいは総合受付までお申し出ください。

演者の方へ

(1) 一般演題、ワークショップ

- 一般演題は口演6分、討論4分、計10分、ワークショップは口演8分、討論4分、計12分です。
いずれも時間厳守でお願い致します。

(2) 特別・招待・教育講演、シンポジウム、ミートザエキスパート、セミナー

- 講演時間その他は、座長の指示に従って下さい。

(3) 発表について

- 発表はPC（パーソナルコンピュータ）のみです。35mmスライドでの発表はできません。
- お持ち込みいただけるデータファイルはWindows版Power Pointで作成されたもののみといたします。USBメモリーでのみ持ち込みが可能です。Macintoshで作成したデータファイルはPC本体の持ち込みは可能ですが、メディア（CD-R、USBメモリー）での持ち込みはできません。
- アプリケーションはPower Point 2007をご用意します。Windows版Power Point2000まで動作確認はされておりますが、Office97以前のバージョンで制作されたものは表示に不具合が出る可能性があります。動作につきましては事前に個人で確認を行ってください。
- 文字フォントはPower Pointに設定されている標準的なフォントをご使用ください。特殊なフォントはご使用にならないでください。
推奨フォント（日本語の場合）：MSゴシック、MSPゴシック、MS明朝、MSP明朝、OSAKA（Mac）
推奨フォント（英語の場合）：Century, Century Gothic
- アニメーション、動画は不可です。ご注意ください。
- 会場に設置される機材のスペックは、プロジェクター解像度1024×768ドットです。

(4) PC本体を持ち込みの方へ

- Windows、Macintoshのどちらも使用可能です。

- D-sub15ピンと呼ばれるモニター出力が必要です。Machintosh など変換コネクタが必要な場合はご自身でご持参してください。なお、上記以外での接続方法はお受けできませんのでご了承ください。
- スクリーンセーバーならびに省電力設定は事前に解除しておいてください。
- AC アダプターを必ずお持ちください。
- 発表データは必ずバックアップを取っておいてください。
- USB メモリーに保存したバックアップデータを一緒にご持参ください。

(5) PC 受付

- PC 受付はパシフィコ横浜会議センター5階エントランスホールで行います。
各発表の30分前までに PC 受付をお済ませ下さいますようお願い申し上げます。
PC の操作は演者ご本人が演台にてリモコンにてお願いいたします。もし、会場スタッフによるスライド操作をご希望の場合は、スライド受付の際、その旨ご連絡くださいますようお願い申し上げます。
- お預かりしたメディアはデータ受付終了後、その場でご返却いたします。また演題発表後、データはコンピューターより削除します。

(6) 次演者席

- 発表時間の10分前には左前方の次演者席に着席をお願いいたします。

司会・座長の方へ

- 10分前には次座長席に着席をお願い致します。
- 一般演題の討論は一括、あるいは1題ごとに、各演者に時間配分を指示し、フロアーからの討論の余裕も残して下さい。時間厳守をお願い致します。
- シンポジウムでは、原則として全演者の講演終了後ステージ上に上がり討論をして下さい。

その他

- ランチョンセミナーの昼食数には限りがございますので、ご了承ください。
- 学会本部の許可なくビデオ収録・録音などはご遠慮下さい。
- ウェルカムパーティーを第1日目(9月28日金)20:40よりメルパルク横浜7F Rainbow にて、行います。参加費は学術集会に参加登録していただいた方は無料です。お誘い合わせのうえ奮ってご参加下さい。
- 会員懇親会を第2日目(9月29日土)19:00より、パシフィコ横浜5階501号室にて行います。参加費は学術集会に参加登録していただいた方は無料です。お誘い合わせのうえ奮ってご参加下さい。
- 9月29日・30日、パシフィコ横浜5F ロビーで書籍等の展示を行います。
- 総会を9月30日日 13:00～13:20、パシフィコ横浜・小ホール(第1会場/5F)にて開催しますので、会員全員のご出席をお願い致します。欠席を予定される方は事前に委任状を提出して下さい。
- 運営委員会を9月28日金 15:00～16:30、メルパルク横浜(2F Ruby)にて開催します。

日程表

メルパルク横浜

パシフィコ横浜

1日目

9月28日金

2日目 9月29日土

3日目 9月30日日

第1会場〈小ホール〉

第2会場〈511〉

第1会場〈小ホール〉

第2会場〈511〉

8:00	8:00~8:50 モーニングセミナー I	8:00~8:40 ミートザ エキスパート I	8:00~9:00 モーニングセミナー I	8:00~8:40 ミートザ エキスパート III
9:00	9:00~9:50 自己炎症性症候群 I O1~O5		9:00~10:30 会長シンポジウム	
10:00	9:50~10:30 自己炎症性症候群 II 遺伝子異常 O6~O9		10:30~11:00 感染症関連疾患 O37~O39	
11:00	10:40~11:10 招待講演		11:00~11:40 小児皮膚筋炎 O40~O43	
	11:10~11:50 シェーグレン症候群 自己免疫疾患 O10~O13		11:40~11:50 ガイドライン	
12:00	12:00~13:00 ランチョンセミナー I	12:00~12:40 ミートザ エキスパート II	12:00~13:00 ランチョンセミナー II	12:00~12:40 ミートザ エキスパート IV
13:00	13:00~13:30 教育講演		13:00~13:20 総 会	
14:00	13:30~14:20 JIA I O14~O18		13:20~14:20 特別講演	
15:00	14:20~15:00 JIA II O19~O22		14:20~15:20 ワークショップ W1~W5	
16:00	15:00~15:50 SLE O23~O27		15:30~16:00 JIA III O44~O46	
	15:50~16:30 抗リン脂質抗体症候群 血管炎 O28~O31		16:00~16:10 閉 会	
17:00	16:30~17:20 治療 O32~O36		16:30~18:00 市民公開フォーラム	
18:00	17:30~18:30 イブニングセミナー			
19:00	19:00~21:00 懇 親 会 (5F 501)			
20:00				
21:00	20:40~22:00 歓迎パーティ (7F Rainbow)			
22:00				

プログラム

PROGRAM

「生物学的製剤による診療の実際」

座長：横田 俊平 横浜市立大学医学部小児科

武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科小児診療センター

S-1 Opening Remarks

武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科小児診療センター

S-2 リウマチに対する生物学的製剤の作用機序

堀内 孝彦 九州大学病院免疫・膠原病・感染症内科

S-3-1 臨床の実際

今川 智之 横浜市立大学医学部小児科

S-3-2 適応疾患：若年性特発性関節炎以外の疾患における使用例

大宜見 力、大石 勉 埼玉県立小児医療センター感染免疫科

S-4 疾患予後

根路銘安仁、今中 啓之、武井 修治 鹿児島大学医学部小児科

S-5 臨床的副反応と今後の問題点－投与時反応を中心に

村田 卓士 大阪医科大学小児科

S-6 Closing Remarks

横田 俊平 横浜市立大学医学部小児科

特別講演 9月30日(日) 13:20～14:20 [パシフィコ横浜 第1会場・小ホール]

座長：河野 陽一 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 教授

「自然免疫と炎症性疾患」

演者：三宅 健介 東京大学医科学研究所 感染遺伝学分野 教授

招待講演 9月29日(土) 10:40～11:10 [パシフィコ横浜 第1会場・小ホール]

座長：鉾之原 昌 鹿児島大学 名誉教授

「Immunopathogenesis and Treatment of Kawasaki Disease in Korea」

演者：Dong Soo Kim 教授 Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea

教育講演 9月29日(土) 13:00～13:30 [パシフィコ横浜 第1会場・小ホール]

座長：矢田 純一 東京医科歯科大学 名誉教授

「自己免疫現象と疾患発症」

演者：鳥山 一 東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学分野 教授

会長シンポジウム 9月30日(日) 9:00～10:30 [パシフィコ横浜 第1会場・小ホール]

座長：野間 剛 北里大学医学部小児科

有賀 正 北海道大学医学部小児科

「リウマチ・炎症性疾患の発症因子と予知」

1 はじめに

野間 剛 北里大学医学部小児科

2 自己免疫疾患の発症と環境因子、特に感染症との関係

小林 一郎 北見赤十字病院小児科

3 追加発言 全身性エリテマトーデスと Epstein-Barr ウイルス感染症

大石 勉 埼玉県立小児医療センター感染・免疫科

4 自己抗原からみた自己免疫疾患の発症機序

伊藤 保彦 日本医科大学小児科

5 追加発言 新生児にみられる自己免疫異常

武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科

モーニングセミナー1 9月29日(土) 8:00～8:50 [パシフィコ横浜 第1会場・小ホール]

座長：武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科小児診療センター

小児内眼炎(ぶどう膜炎)の診断と治療

演者：臼井 正彦 東京医科大学眼科学教室 名誉教授

モーニングセミナー2 9月30日(日) 8:00～9:00 [パシフィコ横浜 第1会場・小ホール]

座長：赤城 邦彦 神奈川県こども医療センター感染免疫科

急性期川崎病の IVIG 抵抗例に対する治療 Option

ー抗サイトカイン療法の有用性・安全性を含めてー

演者：佐地 勉 東邦大学医療センター大森病院小児科 教授

ランチョンセミナー1 9月29日(土) 12:00～13:00 [パシフィコ横浜 第1会場・小ホール]

座長：伊藤 保彦 日本医科大学小児科

抗リウマチ剤の基礎と臨床 ー作用機序から使い方まで

演者：廣畑 俊成 北里大学医学部膠原病・感染内科 教授

ランチョンセミナー2 9月30日(日) 12:00～13:00 [パシフィコ横浜 第1会場・小ホール]

座長：稲毛 康司 日本大学医学部練馬光が丘病院小児総合診療科

ステロイドと骨代謝ーキッズからグランマ

演者：小池 達也 大阪市立大学大学院医学研究科リウマチ外科学 准教授

イブニングセミナー 9月29日(土) 17:30～18:30 [パシフィコ横浜 第1会場・小ホール]

座長：川合 博 長野県立こども病院総合診療科

薬物療法の個人差と遺伝子多型 ー薬の有効な使い方ー

演者：横井 毅 金沢大学大学院医学系研究科薬物代謝化学講座 教授

ミートザエキスパート1 9月29日(土) 8:00～8:40 [パシフィコ横浜 第2会場・511]

司会：吉野加津哉 鎌倉女子大学家政学部児童学科

IgG の功罪

演者：川野 豊 横浜市立みなと赤十字病院小児科

ミートザエキスパート2 9月29日(土) 12:00～12:40 [パシフィコ横浜 第2会場・511]

司会：小林 信一 国立成育医療センター膠原病・感染症科

自己炎症症候群の現在

演者：松林 正 聖隷浜松病院小児科

ミートザエキスパート3 9月30日(日) 8:00～8:40 [パシフィコ横浜 第2会場・511]

司会：兵頭 行夫 相和会介護老人保健施設青葉の郷

Sjögren 症候群の発症機構と治療

演者：富板美奈子 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

ミートザエキスパート4 9月30日(日) 12:00～12:40 [パシフィコ横浜 第2会場・511]

司会：今中 啓之 鹿児島大学医学部小児科

若年性特発性関節炎診断のための不明熱精査の進め方

演者：森 雅亮 横浜市立大学医学部小児科

ガイドライン報告 9月30日(日) 11:40～11:50 [パシフィコ横浜 第1会場・小ホール]

座長：村田 卓士 大阪医科大学小児科

リウマチ疾患治療ガイドライン報告

演者：横田 俊平 横浜市立大学医学部小児科

市民公開フォーラム 9月30日(日) 16:30～18:00 [パシフィコ横浜 第1会場・小ホール]

『リウマチ診療の診療の実際』

司会：野間 剛 北里大学医学部小児科
牧 美幸 あすなろ会

1 皮膚筋炎患者の診療と生活指導

演者：赤城 邦彦 神奈川県こども医療センター感染免疫科

2 若年性特発性関節炎と最新の治療

演者：横田 俊平 横浜市立大学医学部小児科

3 治療を受けている患儿・親からの治療の現状報告

演者：石垣 成子 あすなろ会

4 総合討論

座長：横田 俊平、赤城 邦彦

5 まとめ

横田 俊平

6 閉会

牧 美幸

ワークショップ

生物学的製剤治療—現在と未来 9月30日(日) 14:20～15:20

座長：下条 直樹 千葉大学大学院小児病態学
西小森隆太 京都大学大学院発達小児科学

- W-1** 全身型若年性特発性関節炎に対するトシリズマブの48週間投与における効果、安全性の検討
今川 智之 横浜市立大学医学部小児科
- W-2** インフリキシマブが著効した壊疽性膿皮症の1例
野澤 智 横浜市立大学医学部小児科
- W-3** Infliximab 早期導入により進行性関節炎の改善がえられた JIA 多関節型の2症例
山崎 和子 長野県立こども病院総合診療科
- W-4** インフリキシマブとタクロリムスの併用が著効した全身型若年性特発性関節炎の1例
萬木 章 岡山大学医学部・歯学部附属病院小児科
- W-5** 生物学的製剤により JIA 患者の低身長は改善する
野中由希子 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科発生発達成育学小児発達機能病態学

一般演題

自己炎症性症候群Ⅰ 9月29日(土) 9:00～9:50

座長：大石 勉 埼玉県立小児医療センター感染・免疫科
星岡 明 千葉県こども病院 アレルギー科

- O-01** TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) の一男児例
伊藤 秀一 横浜市立大学医学部小児科
- O-02** Anakinra が著効した CINCA 症候群の一例
藤岡 泰生 東京医科大学病院小児科学教室
- O-03** 2箇所の MEFV 遺伝子変異をホモ接合体で認めた家族性地中海熱の男児例
内田 智子 千葉県こども病院アレルギー科
- O-04** 家族性地中海熱の遺伝子解析— E148Q アミノ酸変異の関与について—
大石 勉 埼玉県立小児医療センター感染・免疫科
- O-05** MEFV の遺伝子変異を認めなかった家族性地中海熱の一例
力石 浩志 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

自己炎症性症候群Ⅱ、遺伝子異常 9月29日(土) 9:50～10:30

座長：上松 一永 信州大学医学部小児医学

O-06 新規機能獲得型 CARD15/NOD2 遺伝子変異を認めたブラウ症候群の母児例

大坪 善数 佐世保市立総合病院小児科

O-07 本邦における CARD15/NOD2 遺伝子異常を伴ったブラウ症候群および若年性サルコイドーシス 20 例の臨床像

岡藤 郁夫 京都大学大学院医学研究科発達小児科学

O-08 アレイ Comparative Genomic Hybridization 法を使用した McLeod 症候群の解析

大石 勉 埼玉県立小児医療センター感染・免疫科

O-09 Trisomy8を伴う骨髄異形成症候群(RAEB-M6)に合併した腸管型ベーチェット病の一例

重村 倫成 信州大学医学部小児医学講座

シェーグレン症候群、自己免疫疾患 9月29日(土) 11:10～11:50

座長：富板美奈子 千葉大学大学院小児病態学

O-10 10年を経過した若年発症 Sjögren 症候群症例の検討

富板美奈子 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

O-11 Hyperthyroidism の治療後に多発性筋炎、さらに関節リウマチを合併したシェーグレン症候群の一例

和田 靖之 東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科

**O-12 アクアポリン抗体陽性を示した小児期発症多発性硬化症
ー自己免疫性チャンネル分子病としての検討ー**

平野 幸子 東京女子医科大学小児科

O-13 小児期発症自己免疫性脾炎は IgG4 関連疾患か？ー潰瘍性大腸炎合併例からの考察ー

秋岡 親司 済生会京都府病院小児科

JIA I 9月29日(土) 13:30～14:20

座長：川村 信明 北海道大学大学院小児科学分野

前野 伸昭 鹿児島大学大学院小児発達機能病態学

O-14 小児の血清 MMP-3 値

前野 伸昭 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

O-15 全身型若年性特発性関節炎の関節予後予測因子の検討

大倉 有加 北海道大学大学院医学研究科医学部小児科学分野

O-16 異なる病型を呈した若年性特発性関節炎（JIA）の姉弟例

兼次 洋介 北見赤十字病院小児科

O-17 異なる時期に若年性特発性関節炎を発症した1卵性双生児の姉妹例

梅林 宏明 宮城県立こども病院総合診療科

O-18 全身型若年性特発性関節炎の経過中にマクロファージ活性化症候群を発症し、蛋白漏出性胃腸症を合併した1症例

中岸 保夫 兵庫県立こども病院アレルギー科

JIA II 9月29日 14:20～15:00

座長：相原 雄幸 横浜市立大学医学部小児科

三好 麻里 兵庫県立こども病院アレルギー科

O-19 顕微鏡的多発血管炎の経過中に若年性特発性関節炎が併発した一女児例

樋口るみ子 横浜市立大学医学部小児科

O-20 治療中に重度肝障害を反復した若年性関節リウマチの男児例

太田 依子 滋賀医科大学付属病院

O-21 日本人多関節型 RF 陽性 JIA 患者における低用量 MTX パルス治療の初期必要投与量の検討

安藤 智暁 神奈川県立こども医療センター感染免疫科

O-22 抗 TNF- α モノクローナル抗体を使用した全身型若年性特発性関節炎（S-JIA）の1幼児例

飛梅 元 近畿大学医学部小児科

SLE 9月29日 15:00～15:50

座長：和田 靖之 東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科

岩田 直美 あいち小児保健医療総合センター 感染免疫科

O-23 神経麻痺症状を呈し MRI にて広範な異常所見を認めた SLE の一例

原 良紀 横浜市立大学医学部小児科

O-24 γ グロブリン補充療法後に無菌性髄膜炎を繰り返した乳児期発症 SLE 女児

金井 宏明 山梨大学医学部

O-25 小児期発症全身性エリテマトーデスにおけるステロイド性骨壊死症

井上祐三朗 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

O-26 高 IgM 症候群を合併した SLE の一例

山崎 崇志 信州大学医学部小児医学講座

O-27 新生児にみられた自己免疫異常 -NLE? Evans 症候群 +SLE 疑いの一女兒例

嶺崎 智子 鹿児島大学病院小児診療センター小児科

抗リン脂質抗体症候群、血管炎症候群 9月29日(土) 15:50～16:30

座長：森 雅亮 横浜市立大学医学部小児科

佐伯 敏亮 北里大学医学部小児科

O-28 下肢動脈閉塞を来した抗リン脂質抗体症候群の一例

小澤 礼美 横浜市立大学附属病院小児科

O-29 不随意運動を呈した抗リン脂質抗体症候群の兄妹例

五十嵐 徹 日本医科大学小児科

O-30 腸重積、蛋白漏出性胃腸症を併発した血管性紫斑病の1例

橘田 一輝 相模原協同病院小児科

O-31 Henoch-Schönlein Purpura 様症状で発症し、肺へモジデローシスが示唆された Wegener 肉芽腫症の1例

古江 健樹 県立広島病院小児科

治療 9月29日(土) 16:30～17:20

座長：藤川 敏 藤川病院

金城 紀子 琉球大学医学部小児科

O-32 サイトメガロウイルス腸炎を合併し、白血球除去療法が奏効した潰瘍性大腸炎の1小児例

和合 正邦 広島市立安佐市民病院小児科

O-33 小児期発症の木村氏病の3症例

佐藤 智 東京医科大学八王子医療センター小児科

O-34 治療に難渋する Weber-Christian 病の1例

村山 静子 国立成育医療センター膠原病・感染症科

O-35 イマチニブを使用した強皮症の3歳女児例

大坪 身奈 日大練馬光が丘病院小児総合診療科

O-36 小児リウマチ性疾患に対するタクロリムス使用の検討

今中 啓之 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

感染症関連疾患 9月30日回 10:30～11:00

座長：今中 啓之 鹿児島大学大学院 小児発達機能病態学

O-37 パルボウイルス B19感染による血管炎の1例

吉田 晃 日本赤十字社和歌山医療センター第一小児科

O-38 ステロイド投与ですみやかに解熱・軽快した溶連菌感染後反応性関節炎の一例

田中 孝之 松江赤十字病院小児科

O-39 溶連菌感染に伴う若年発症皮膚型結節性多発動脈炎の1例

今西 利之 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

皮膚筋炎 9月30日回 11:00～11:40

座長：前田 基晴 まえだこどもクリニック

平野 幸子 東京女子医科大学 小児科

O-40 多発性骨壊死を合併した皮膚筋炎の一男児例

鹿間 芳明 神奈川県立こども医療センター感染免疫科

O-41 胸膜炎と単神経炎を合併した皮膚筋炎の一例

中村 隆広 日大練馬光が丘病院小児総合診療科

O-42 再発皮膚筋炎患児に対するミゾリビンパルス療法の治療経験

小川 倫史 北里大学医学部小児科

O-43 当院における小児皮膚筋炎症例の臨床的検討

石垣 景子 東京女子医科大学小児科

JIA Ⅲ 9月30日(日) 15:30～16:00

座長：藤田 之彦 日本大学板橋病院小児科

O-44 生後6ヶ月で発症した若年性特発性関節炎

佐野 史絵 横浜市立大学医学部小児科

O-45 不明熱の鑑別診断を行った2症例

岩田 直美 あいち小児保健医療総合センター感染免疫科

O-46 卵巣萎縮を合併した若年性特発性関節炎(多関節型)の女児例

金城 紀子 琉球大学医学部小児科

特別講演

座長 河野 陽一（千葉大学大学院医学研究院小児病態学 教授）

自然免疫と炎症性疾患

三宅 健介（東京大学医科学研究所 感染遺伝学分野 教授）

自然免疫と炎症性疾患

○三宅 健介

東京大学医科学研究所感染遺伝学分野

自然免疫は、マクロファージを中心とした免疫機構をさすのに対して、獲得免疫はリンパ球を中心とした免疫システムをさす。感染防御機構の中では、自然免疫と獲得免疫が一体となって機能しているのはいうまでもない。我々の免疫システムは、花粉など非病原性のものに比べて、病原体由来の成分に対し非常に高い応答性を示す。このように非自己抗原に対して、どのような免疫応答を誘導するかという決定を我々の免疫システムは瞬時に下している。そのような決定に大きく関わっている分子が病原体センサーである。

代表的なセンサーである Toll-like receptor (TLR) は、細胞外の病原体を細胞表面で、あるいは細胞内に取り込み、エンドソーム・リソソームで認識する。多くの病原体は細胞質内に侵入するが、細胞質内で、主に細菌成分を Nod1 や Nod2 などの Nod-like receptor (NLR) が、細胞質内のウイルス由来 RNA を RIG-I や MDA5 が認識する。病原体センサーは感染防御反応を誘導するが、それぞれのセンサーによって誘導される防御反応が異なり、個々の病原体に対応する防御反応が誘導される。

ヒトの TLR は、TLR1 から TLR10 まで報告され、そのリガンドはすでに報告されている。その認識機構の解析としては、現在構造生物学的な解析が進んでいる。TLR3 についてはすでに構造が決定された。またリガンドとの複合体については、エンドトキシン (LPS) と MD-2 との複合体の構造が最近報告された。MD-2 は TLR4 と会合し、LPS 認識、TLR4 活性化に必須の分子であり、LPS レセプターのリガンド認識を担うコンポーネントである。MD-2 はエンドトキシンの脂肪酸を囲むように結合していることが明らかにされた。

TLR をはじめとする病原体センサーは病原体に特異的というわけではなく、病原性のない細菌に対しても反応する。したがって、腸管において、常在菌と免疫機構とのバランスに関与している。たとえば、TLR4 や TLR9 が常在菌に反応して、腸における炎症を抑えるシグナルを伝達していることが報告されている。更に病原体センサーの機能異常により、炎症性腸疾患が誘導される。Nod2 は炎症性腸疾患である Crohn 病の病態に関与している。

TLR は常在菌ばかりでなく、自己由来のリガンドにも反応する。たとえば、TLR4 はエンドトキシンばかりでなく、ミリスチン酸などの脂肪酸、Heat shock protein、フィブロネクチン、ヒアルロン酸などにも反応することが報告されている。これらのリガンドは、炎症が起こったときに産生されるものが多く、たとえ感染症でなくとも、たとえば再還流傷害などの炎症反応に TLR4 などの関与が指摘されている。更に自己免疫疾患においても、病原体由来の RNA や DNA を認識する TLR7 と TLR9 が、RNA および DNA に対する自己抗体の産生誘導に関与していることがマウスモデルにおいて示されている。

このように TLR をはじめとする病原体センサーは感染症ばかりでなく、常在菌と免疫機

構とのバランスや、炎症反応の調節に関与していることがわかりつつある。更に病原体センサーの機能異常が、腸管炎症性疾患、自己免疫疾患など多くの炎症性疾患の病態に関与していることも明らかになってきた。本講演においては、病原体センサーと炎症性疾患との関連についてのこれまでの知見を整理するとともに、自己免疫疾患と TLR との関係における我々の最近の知見についても紹介したい。

招待講演

座長 鉾之原 昌（鹿児島大学 名誉教授）

Immunopathogenesis and Treatment of Kawasaki Disease in Korea

Dong Soo Kim 教授

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance
Children's Hospital, Seoul, Korea

Immunopathogenesis and Treatment of Kawasaki Disease in Korea

○Dong Soo Kim

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea

Korea has the second highest incidence rate of Kawasaki disease in the world. The average incidence rate was estimated as 86.4/100,000 children <5 years old with increasing trend annually. From 1991 the nationwide multicenter surveys have conducted by the Korean Pediatric Cardiology Society. We experienced approximately 150 patients with Kawasaki disease per year at Severance Children's Hospital and had reported a clinical analysis of 1,000 cases of Kawasaki disease in 2005. Higher white blood cells count, C-reactive protein (CRP) and Harada's score were related to both higher incidences of coronary artery lesions and non-responsiveness to intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment.

The etiology of Kawasaki disease remains unknown. Although both clinical and epidemiological features strongly support that an infectious cause represents the syndrome among the populations susceptible genetically. However, efforts to identify an infectious agent in Kawasaki disease with conventional bacterial and viral cultures and serological methods, as well as with animal inoculation, have failed to identify an infectious cause. Striking immune perturbations occur in acute Kawasaki disease, including marked cytokine cascade stimulation and endothelial cell activation. Concentrations of many proinflammatory cytokines and chemokines, including tumor necrosis factor α (TNF α), interleukins 1, 6, 8, 15, 17 and 18, are higher than normal during the acute phase of the disease. The key steps leading to coronary arteritis are still being clarified, but endothelial cell activation, CD68+ monocyte/macrophages, CD8+ T lymphocytes, and oligoclonal IgA plasma cells appear to be involved. CD40 ligand (CD40L, CD154, gp39), Vascular endothelial growth factor (VEGF), monocyte chemotactic and activating factor (MCAF or MCP-1), and various interleukins appear to play important roles in the vasculitic process. We also found that the serum levels of macrophage migrating inhibitory factor and anti- α -enolase antibody increased in acute phase of Kawasaki disease. Further studies on their relationship with Kawasaki disease would yield important information about its pathogenesis. The development of a more specific diagnostic test and therapy would be all dependent upon the continued advances in determining the etiopathogenesis of Kawasaki disease.

The efficacy of IVIG administered in the acute phase of Kawasaki disease in reducing the prevalence of coronary artery abnormalities is well established. However 10–15% of children diagnosed with Kawasaki syndrome and treated with high-dose aspirin and 2 g/kg IVIG will have persistent or recrudescent fever. Many studies have shown that children who do not become afebrile after a first dose of IVIG are at increased risk of developing coronary artery aneurysms. Corticosteroids have been used to treat patients who have failed to respond to initial therapy for Kawasaki disease, although their

effects on coronary artery abnormalities are still uncertain. Other treatments used successfully in small series of children include a monoclonal antibody against TNF- α (infliximab), ulinastatin, plasmapheresis, and cytotoxic agents such as cyclophosphamide or cyclosporine A. Current alternative treatments after response failure to initial IVIG treatment are unsatisfactory with respect to early improvement of systemic inflammation, which results in a remarkably high incidence of coronary artery involvement in these IVIG-resistant patients as compared to IVIG-responsive patients. These findings suggest that earlier and more effective primary therapy is required for refractory Kawasaki disease. We treated 24 IVIG-resistant patients with low-dose oral methotrexate (10 mg/body surface area (BSA)). Methotrexate treatment resulted in fast resolution of fever and rapid improvement in markers of inflammation without causing adverse effects in children with IVIG-resistant Kawasaki disease. Methotrexate therapy should be further assessed in a multicenter, placebo-blind trial to prove that it improves coronary artery outcome.

The aims of therapy in patients who develop coronary artery aneurysms are to prevent thrombosis and the myointimal proliferation that leads to stenosis. Thrombotic occlusion of aneurysms can occur owing to stagnation of flow and the sudden reduction of shear stress in the aneurysm. Thus, patients must be assessed with imaging studies of the coronary arteries as well as functional assessments of ischemia. The management of coronary disease in patients with Kawasaki disease depends on the severity and extent of coronary involvement. Catheter interventions including balloon angioplasty, stent implantation and rotational ablation have been performed in a relatively small number of children with Kawasaki disease. Stent implantation and rotational ablation have been useful in children with mild calcification and in children with giant aneurysms.

There has not been better progress in elucidation of etiological agent, though great advances have been made in the treatment and in our understanding of the natural history in the 40 years since the first description of the Kawasaki disease. We would achieve the ultimate goal of preventing Kawasaki disease through the elucidation of the causative agent of the disease.

教育講演

座長 矢田 純一（東京医科歯科大学 名誉教授）

自己免疫現象と疾患発症

鳥山 一（東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学分野 教授）

自己免疫現象と疾患発症

○烏山 一

東京医科歯科大学大学院・免疫アレルギー学分野

自己免疫疾患の病態形成に関して最もホットなトピックスは、何と言っても「Th17細胞の登場」であろう。これまでI型ヘルパー T細胞(Th1)病とされてきた多くの自己免疫疾患において、Th1細胞が主犯ではなく、新たに同定された Th17細胞が真犯人であるというのである。これまで多くの基礎・臨床研究が前提としていた「定説」が、実は幻想であったというのであるから、天と地がひっくり返るほどの騒ぎとなっている。20年ほど前に、Mossmann と Coffman が、CD4陽性ヘルパー T細胞(Th)をサイトカイン産生の違いによって、I型(Th1)とII型(Th2)の2つのタイプに大別できるということを報告・提案した。これに基づいて、異なる病原体に対する免疫応答の違いならびに免疫異常症の様式の違い(自己免疫疾患 VS アレルギー疾患)が大変きれいに説明できることから、このコンセプトは免疫学の金科玉条となった。Th1細胞はインターフェロン γ (IFN γ)を産生してマクロファージを活性化し、細胞内寄生病原体の排除(細胞性免疫)を担う。

一方 Th2細胞はインターロイキン4(IL-4)などを産生してB細胞を活性化して抗体産生(液性免疫)を促す。さらに、過剰な Th1反応により自己免疫疾患が引き起こされるのに対して、過剰な Th2反応によりアレルギー疾患が発症するとされた。しかし、実際にはIFN γ あるいはその受容体の欠損マウスやIL-12(Th1細胞の分化に重要なサイトカイン)欠損マウスでも自己免疫疾患が誘発されることから、Th1細胞とは異なる細胞の存在が示唆されていた。最近になって、Th1とTh2とは明らかに異なり、IL-17を産生する新たなTh細胞(Th17細胞と命名された)が同定され、これが自己免疫疾患をひき起こす真犯人であることが示された。しかも興味あることに、自己免疫疾患を抑制する役目を担っている制御性(サプレッサー)T細胞(Treg)の分化とTh17細胞の分化が互いに拮抗していることがわかってきた。制御性T細胞の分化には抑制性サイトカインであるTGF β が必要であるが、TGF β とともに炎症性サイトカインであるIL-6が存在すると、CD4陽性T細胞は自己免疫疾患を抑制する制御性T細胞ではなく自己免疫疾患をひき起こすTh17細胞に分化する。

このように、CD4陽性T細胞といっても、実はTh1、Th2、Th17、Tregという少なくとも4つのサブセットがそれぞれ異なる役割を果たしており、そのバランスの破綻により免疫異常症がひき起こされるものと考えられる。Th17とTregという新しい役者の登場により、これらをターゲットにした新たな自己免疫疾患の治療法の開発が期待される。

ガイドライン報告

座長 村田 卓士（大阪医科大学小児科）

リウマチ疾患治療ガイドライン報告

横田 俊平（横浜市立大学医学部小児科）

リウマチ疾患治療ガイドライン報告

○横田俊平

横浜市立大学医学部小児科

生物学製剤の劇的な効果が喧伝され、短期的な副作用として気を付けるべき問題点もおよそ明らかになってきた今日、若年性特発性関節炎の子ども達はようやく「寛解」という言葉を手に入れたのだと思います。医療の側からこの問題を考えると、いかに早く難治例を抽出し適切な生物学的製剤を適用するかということになります。生物学製剤の効果は、専門医の間では十分に認識されてきましたが、同時に使い方を誤ると予後に関わる副作用が現れることも事実で、したがって生物学製剤の使用に関しての研修、講習会を積極的に企画していく必要があると考えられます。また難治例への生物学製剤の適用は、早ければ早いほどよいので、生物学製剤を用いる前段階の治療を統一化することによってその目的を達成できないだろうかと考えました。

また、すでに10年以上にわたり、メトトレキサート併用療法は専門医の間では global standard として用いられてきましたが、非専門小児科医にとってはメトトレキサートには“怖い薬”のイメージがあり、子どもにはなかなか使い難い薬剤でした。

しかし治療の標準化の中にメトトレキサートを組み込み、不応例には生物学製剤を用いるという流れの中にメトトレキサートを位置付ければ、一般小児科医にもこの薬剤を抵抗なく使用してもらえるのではないかと考えました。このようなことを背景に「初期治療のためのガイドライン」を作成しました。関節診察の方法もさらに普及を図り、「初期治療のためのガイドライン」とともに一般小児科医にも慢性関節炎について理解を深めて戴くことが、この疾患の子ども達に福音をもたらすものと思います。

ミートザエキスパート

ミートザエキスパート1

IgG の功罪

川野 豊（横浜市立みなと赤十字病院小児科）

ミートザエキスパート2

自己炎症症候群の現在

松林 正（聖隷浜松病院小児科）

ミートザエキスパート3

Sjögren 症候群の発症機構と治療

富板美奈子（千葉大学大学院医学研究院小児病態学）

ミートザエキスパート4

若年性特発性関節炎診断のための不明熱精査の進め方

森 雅亮（横浜市立大学医学部小児科）

IgG の功罪

○川野 豊

横浜市立みなと赤十字病院小児科

IgG は今日の免疫学のなかでもその発見の歴史は極めて古いにも関わらず、種々の免疫疾患の治療に現在でも大きく関わっている生物製剤である。古くは、ポリクローナルな IVIG が開発され、免疫不全症の治療に用いられてきた。その後、自己免疫疾患での有効性も報告され、治療薬として確立されるに至っている。

IgG はこのように免疫疾患の治療として用いられる一方、関節リウマチでは、IgG 自体が自己抗体の抗原（自己抗原）となり、自己抗体 rheumatoid factor (RF) が産生され、その病態と深く関わっている。最近、RF よりも特異性・感受性の優れた抗 CCP 抗体測定が開発され、その臨床的有用性が認められている。

また、関節リウマチなどの全身性自己免疫疾患の病態が高サイトカイン血症であることが明らかになり、近年の遺伝子工学の進歩と相まって、抗 TNF 抗体などの抗サイトカイン療法が行われるようになってきた。従来のステロイドなどの免疫抑制剤と比べ、標的を定めた治療の優れた点がクローズアップされているが、一方で、これらの治療薬の有効性の認められない症例も存在する。これらの治療抵抗性は、抗 TNF 抗体と結合する FcγR の遺伝的多型性に依存することも明らかになってきた。

このように IgG は免疫疾患の病態解明・治療にとって重要なツールであるが、今回 IgG の構造・その受容体である Fcγ 受容体について基礎的知識を再確認し、新しい知見も含めて新しい抗サイトカイン療法の有効性・限界などにも触れてみたい。

自己炎症症候群の現在

○松林 正

聖隷浜松病院小児科

自己炎症症候群とは全身性の炎症を繰り返す疾患で、感染症、自己免疫疾患、アレルギー疾患、悪性腫瘍に起因しない一群の疾患群である。厳密には遺伝性、周期性発熱を特徴とする、家族性地中海熱 (FMF)、高 IgD 症候群 (HIDS)、TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)、cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) を指す。

しかし、遺伝性が明確ではないが周期性発熱を特徴とする periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) 症候群や、周期性発熱はみられないが分子遺伝学的異常が明らかとなった pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne (PAPA) 症候群、Blau 症候群／若年発症サルコイドーシス (BS/EOS)、クローン病 (CD) も本症候群に含まれるようになった。いずれの疾患も臨床症状が多様であることが多く、他の疾患として治療が行われていることがあり、本症候群も考慮した鑑別診断が必要となる。

自己炎症症候群の本態は自然免疫の制御異常である。そのいくつかは NOD 蛋白およびその関連蛋白の異常に起因することがわかってきた。これらの機能異常により NF- κ B の活性化や炎症性サイトカインの過剰産生が誘導されて種々の臨床症状を呈する。自己炎症症候群のメカニズムは徐々に解明され、有効な治療法が行われるようになってきたが、不明な点も多く残されている。

なぜ周期性発熱となるのか、特に PFAPA では症例毎に規則正しい周期で発熱発作を繰り返す。CAPS では同一遺伝子異常にも関わらず表現型 (Familial cold autoinflammatory syndrome、Muckle-Wells syndrome、Chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome) が異なる理由や遺伝子異常の有無に関わらず抗 IL-1 療法が著効する理由は不明である。また、90% の FMF 症例で有効なコルヒチンの作用機序も明らかとなっていない。

本講演では自己炎症症候群のうち周期性発熱を呈する疾患の臨床像と鑑別診断を中心に紹介する予定である。

Sjögren 症候群の発症機構と治療

○富板美奈子

千葉大学大学院医学研究院小児病態学

Sjögren 症候群 (SS) の病因については他の膠原病と同様、単一で説明できるものではなく、遺伝因子と環境因子が関わって発症すると考えられる。

SS は近年、唾液腺・涙腺をはじめとした全身の外分泌腺が自己免疫機序により傷害される「自己免疫性外分泌腺炎 (Autoimmune exocrinopathy)」といわれるようになっている。

外分泌腺は外界と接した臓器であることを考えると、trigger となる外的因子の主なものは感染である可能性が高い。感染と SS における自己抗原発現との関係では、 α フォドリンと EB ウイルスの関係があげられる。SS 患者で認められる抗 α フォドリン抗体は、 α フォドリンそのものではなく cleavage された 120kD 分子に対しての自己抗体であり、この分子は EB ウイルスの再活性化に伴って生じることが示されている。

ウイルス感染などにより唾液腺が障害されると腺細胞が necrosis あるいは apoptosis を起こし、自己抗原が表出され、また細胞からサイトカインが産生される。サイトカインはケモカイン産生、接着分子発現を誘導し、リンパ球 (T 細胞、B 細胞)、樹状細胞 (DC) の組織への浸潤を引き起こす。抗原提示細胞が自己抗原を提示することによりヘルパー T 細胞のもと B 細胞から自己抗体が産生される。自己抗体は自己抗原と免疫複合体を作り、DC と結合してインターフェロン (IFN) α を産生させ、IFN α はさらに免疫系の細胞を局所へ誘導し活性化させる。また、浸潤したリンパ球は腺細胞からのサイトカイン産生も増強させ、局所の免疫反応が持続すると考えられる。

また、SS 患者の腺組織は均一に破壊されてはおらず、腺組織の破壊以外の分泌機能低下の機序が示唆されており、一つには残存組織において水チャンネルであるアクアポリン 5 の局在の異常が報告されている。この異常は抗 TNF- α 抗体により正常化することから、障害された腺組織からのサイトカインが残存する一見正常な組織の機能異常も引き起こしていると思われる。この他アセチルコリンレセプター抗体による神経伝導のブロックなども分泌低下に関与していると考えられる。

一方、特に小児の SS 患者で多く認められる腺外症状の発症機構についてはいまだ不明な点が多いが、末梢血でのサイトカイン産生の異常などが認められており、病態に関与していると思われる。

これらの最新の知見をもとにこれからの SS の治療として、抗サイトカイン療法、細胞表面マーカーのブロッキング、唾液腺再生などが考えられ、すでに海外では臨床治験が開始されているものもある。

本講演では文献をもとに、上記のような SS の発症機構、治療について概説し、さらに小児 SS の今後の治療について考えてみたい。

若年性特発性関節炎診断のための不明熱精査の進め方

○森 雅亮

横浜市立大学医学部小児科

全身型若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis: JIA)の診断は基本的には除外診断であり、様々な鑑別診断を行ってから診断が確定する。不明熱の鑑別から本症と推定されても、最終的に別疾患であることが判明することも稀ではない。他方、わが国では小児の熱性疾患の実態調査はこれまでほとんど行われたことはなく、不明熱例の中から本症がどの程度に診断されてくるのか、また他疾患としてどのようなものが確定してくるのかについて、鑑別方法は定まっていなかった。本症を診断していく上で除外診断項目を明らかにしておくことは、わが国で開発されたトシリズマブをはじめとした生物学的製剤の使用適応を判断する上でも重要な点であると思われる。この生物学的製剤はこれまでの薬剤とは根本的に異なり、感染症を合併しやすいなどの有害事象も知られ、使用時には病児の厳密な管理が必要である。

そこで今回、小児リウマチ学会では小児の熱性疾患の全国調査を実施し、不明熱および全身型 JIA の鑑別に有用な情報をまとめて提供しようと考えた。今回の調査は、不明熱および繰り返す発熱児が対象であり、その定義は「38℃以上の発熱が2週間以上持続し、かつ入院後1週間評価後も診断に至らず、発熱の原因が不明であるもの」、及び「乳幼児期から周期的に発熱を繰り返すもの」とした。一次調査の結果、950症例にのぼる結果集計をすることができたので、その解析結果の詳細を呈示する。また、今後該当する症例を個々に解析し、最終的に「小児における不明熱へのアプローチと診断確定のためのアルゴリズムの構築」を目指す予定である。

会長シンポジウム

座長 野間 剛（北里大学医学部小児科）
有賀 正（北海道大学医学部小児科）

リウマチ・炎症性疾患の
発症因子と予知

はじめに

○野間 剛

北里大学医学部小児科

小児のリウマチ・炎症性疾患は、遺伝学要因、環境要因、あるいは両者の要因のなかで発症してくるものがあると考えられています。

即ち、生後直ぐに自己炎症性症候群などに見られるように、責任遺伝子の異常に伴って発症するものや家族集積性のあるものなど遺伝学的要因が発症因子となるもの、感染症や紫外線などの環境因子が発症の誘因あるいは原因となると考えられるもの、また、両者の要因の中で発症してくるものがあると考えられます。

胎生期における子宮内環境という観点からすれば、母体それ自身、あるいは母体を受ける生活環境が胎児の疾患発症に少なからず影響を与えることは容易に考えられます。実際、リウマチ・炎症性疾患の母体から生まれた新生児の状態に目を転ずれば、疾患を通じての問題点と方向性が見えてきます。

即ち、12年間の研究のなかで、いわゆる膠原病と診断された135例の母体から出生した新生児の在胎週数、出生時体重は平均36.6週、2465gと、神経疾患、気管支喘息と比較して少なく、また、子宮内発育不全の発生頻度は平均2.2%（気管支喘息：0.4%）と高い。

実際のところ、これらの母体からの膠原病・リウマチ疾患患児の発生頻度は不明な点が多い。しかしながら、正常妊娠と比較して不利な環境下では、新生児ループスのように母体由来の自己抗体陽性の新生児の場合、自己抗体の消失に伴い症状改善する群の他に、再燃や遷延を示し疾患が発症する群も見られる。子宮内血流量の低下、炎症の波及、感染症、母体由来自己抗体、母体の免疫担当細胞などの子宮内環境因子が疾患発症を左右することが考えられます。

責任遺伝子変異に伴い発症するCINCA症候群のように、生後直ぐに発症する自己炎症性疾患は、遺伝子変異の異常が主体となって発症します。これらの疾患が示す自身の遺伝子変異の異常の他に、疾患発症が環境因子によってどの程度左右されるのかは不明であります。しかしながら、リウマチ・炎症性疾患の母体と生まれる児の状況、その後の疾患発症の研究から、子宮内においても、既に環境因子の影響が発症因子にかかわっている可能性が考えられます。

本シンポジウムは、発症因子の中でも、生後の感染症を含めて、特に環境因子に焦点をあて、さらに、自己抗原からみた自己免疫疾患の発症について、演者のかたの研究成果を論じて頂く機会にしたいと考えています。

これまで、多くの発症因子が動物系では報告されています。ヒトの系では、この方面の研究は始まったばかりであります。現時点での十分な成績は示せないが、臨床症例の中からエビデンスを拾いあげて集積し、本シンポジウムが疾患発症の予知因子を探り、将来の研究の指標と疾患予防の一助になればと考えます。

自己免疫疾患の発症と環境因子、特に感染症との関係

○小林一郎

北見赤十字病院小児科

多くの自己免疫疾患に遺伝的背景が多因子性に関与していることが知られている。一方、遺伝的背景が同じ一卵性双生児における一致率はSLEで20～30%、1型糖尿病で40～50%、多発性硬化症(MS)で25%に過ぎない。単一遺伝子疾患で多彩な臓器に自己免疫疾患を生じるImmunedysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX)においても、発症時期や初発症状が同一家系内でも必ずしも一致しない。こうした事実は、遺伝的背景に加え環境因子が発症に強く関与している可能性を示唆している。実際、IPEXにおける下痢の発症に、食物アレルギーが先行する例やサイトメガロウイルス腸炎・キャンピロバクター感染との関連が示唆される症例もある。

自己免疫疾患における感染症の関与は、リウマチ熱における溶連菌、ギランバレー症候群におけるカンピロバクターなど確実性の高いものを含め、多数報告されている。その機序の1つとして、病原体と宿主との間の抗原類似性(molecular mimicry)が挙げられ、これがT細胞のprimingや自己抗体産生に関与していると考えられる。また感染に伴う抗原非特異的な樹状細胞やマクロファージのTLR依存性ないし非依存性の活性化はサイトカイン産生・抗原提示能を増強する。感染細胞のアポトーシスは自己成分の抗原性獲得および自己抗原の放出を介して自己抗原特異的T及びB細胞の活性化をもたらし、B細胞自体による抗原提示や免疫複合体は自己免疫反応を増幅させる。さらにepitope spreadingや臓器間の共通抗原性により自己抗原や標的臓器の多様化が生じるかもしれない。従って、感染自体による自己抗原非特異的炎症から自己抗原特異的炎症へ、さらに他臓器への波及という過程が一つのモデルとして考えられる。

これとは逆に、感染症が自己免疫疾患を抑制しているという証拠も挙げられ、いわゆる衛生仮説の根拠となっている。この機序にはCD4⁺CD25⁺抑制性T細胞(Treg)やNKT細胞が関与しているとされている。IPEXは転写因子Foxp3の変異/欠損の結果Tregを欠くことから、感染等による炎症が生じた場合にこの抑制機構が働かないと考えられる。見方を換えれば、感染で生じた炎症の場には自己免疫反応が起こりうるが、抑制系によって自己免疫疾患発症が抑えられているとも考えられる。

自己免疫疾患の治療・予防に関してはprobioticsや鞭虫によるクローン病の回腸囊炎発症抑制や、BCGによる多発性硬化症の進行抑制などいくつかの報告が見られる。感染症は上述のように自己免疫性疾患発症に関して両刃の剣であるが、一部の疾患に於いては予防や治療に応用できる可能性を示している。

追加発言

全身性エリテマトーデスと Epstein-Barr ウイルス感染症

○大石 勉

埼玉県立小児医療センター感染・免疫科

全身性エリテマトーデス (SLE) では本来正常であった免疫機能が遺伝素因と環境因子の影響下に抗核抗体 (antinuclear antibody : ANA) や抗 Ro 抗体、抗 La 抗体、抗リン脂質抗体などの自己抗体を産生するようになる (benign autoimmunity)。次いで抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 nRNP 抗体が出現するようになり (pathogenic autoimmunity)、特徴的な臨床症状の発現を呈して SLE と診断されることになる。環境因子としては紫外線、性ホルモン、薬剤やウイルス感染が明らかになっている。

マウスではレトロウイルス、ヒトでは Epstein-Barr (EB) ウイルスが主な関連ウイルスとされる。小児、成人 SLE ではほぼ全例 (>99%) に EB ウイルス感染が証明され、対照と比べて感染率に有意の差を認めると報告されている。しかし、EB ウイルス感染の病因としての役割りは未だ明らかではない。① SLE では EB ウイルス感染は活動性で潜在化せず、慢性の免疫刺激状態を続けるために自己抗体が産生されて発症に繋がる可能性や、② ヒト自己抗原と交差反応する抗 EB ウイルス抗体が産生される可能性などが考えられている。

【症例1】12歳女児。生後8ヶ月から1週間から10日ほど続く原因不明の発熱や耳下腺炎、結節性紅斑などの皮疹を反復して呈していた。2歳3ヶ月で発熱、肝脾腫を呈して EB ウイルスに初感染したが、以前は陰性であった抗核抗体がその直後から陽性となった。その後、抗 Ro 抗体、抗 La 抗体、さらに抗 ds-DNA 抗体や抗 Sm 抗体が陽性となり、抗核抗体が出現してからほぼ10年の経過を経て臨床症状を有する SLE を発症した。ウイルスゲノム量の測定からは慢性活動性感染は考えにくい、抗 VCA IgG 抗体価、抗 VCA IgA 抗体価は高値を呈している。

【症例2】16歳女児。7歳で発熱と頸部リンパ節腫脹を呈する伝染性単核症で EB ウイルスに初感染、血清トランスアミナーゼ値の高値も伴っていた。その後、一次軽快した血清トランスアミナーゼ値の異常が再燃し持続したため、抗核抗体陽性、肝生検病理所見から自己免疫性肝炎を考えて治療した。その頃から抗 Ro 抗体が陽性となり、次いで抗 DNA 抗体の出現と共に関節炎、頬部紅斑が出現し SLE を発症した。症例1と同様、ウイルスゲノム量の測定からは慢性活動性感染は考えにくい、抗 VCA IgG 抗体価、抗 VCA IgA 抗体価は高値を呈している。

SLE の発症に EB ウイルス感染が強く関与すると思われる2症例を紹介して EB ウイルスと SLE の関連について考察を試みる。

自己抗原からみた自己免疫疾患の発症機序

○伊藤保彦

日本医科大学小児科

自己抗体の産生メカニズムはいまだに十分解明されてはいない。免疫担当細胞側の機能異常にその原因を求める考え方は勿論重要であるが、抗原側にも自己抗体の標的とされてしまうそれなりの原因があると考えられる。これまで Ro, La, U1-RNP, Sm などの自己抗原分析を続けてきたが、これらの自己抗原の生化学的、細胞生物学的性格の中にそのヒントがあると考えられる。

まず、多くの自己抗原は核酸-蛋白複合体であり、その複合体自体にあたかも細胞内微小器官としての機能が期待されていることである。その形態も動態もまるで一つの生命体であるかのようなものである。もう一つの特徴として、ある種の刺激やストレスなどが加わると細胞内での局在性が変化し、細胞表面に発現する場合があることが挙げられる。アポトーシスをきたした細胞では surface bleb (apoptotic body) 内にこれらの自己抗原が濃縮され、死にいく細胞から真っ先に逃れ出て行く像が観察されている。このような自己抗原の形態と挙動は、免疫系から見るとウイルスと誤解されやすいのかも知れない。それに加えて、分子相同性、cryptic epitope の存在と epitope spreading、ウイルス RNA と自己抗原蛋白の結合などの機序が働くと、免疫系の標的として認識されるようになる可能性が考えられる。

また、自己抗体の病態への関与については、これまでは免疫複合体の形成が主と考えられてきたが、自己抗原の細胞表面への発現が観察されたことにより、直接的細胞傷害や、さらには自己抗体分子の細胞内への侵入も想定されるようになった。自己抗体の細胞内への侵入は細胞内における自己抗原の本来の機能を障害しうる。自己抗体の病原性はこの観点から再評価されるべきと考えられるのである。

追加発言： 新生児にみられる自己免疫異常

○武井 修治

鹿児島大学医学部保健学科

新生児期に自己免疫異常を呈する病態として新生児ループス neonatal lupus erythematosus (NLE)がある。NLEでは母体からの移行抗体、特に抗SS-A/Ro抗体の関与が指摘されているが、この移行抗体がどのような機序でNLEとしての臨床像を発症するかは不明である。また、抗SS-A/Ro抗体陽性の母体から出生したすべての新生児がNLEを発症する訳ではなく、逆に抗SS-A/Ra抗体陰性例でもNLEとしての臨床像を呈した報告があるなど、新生児にみられる自己免疫異常の発生機序は明確ではない。

われわれは抗SS-A/Ro抗体陰性母体から出生した新生児が、皮疹や血小板減少、溶血性貧血などのNLE様症状をしめし、母親にない抗dsDNA抗体、抗SS-A/B(Ro./La)抗体、抗カルディオリピン抗体などを自己産生したことを、一般演題で嶽崎が報告した。同様に出生後に自己抗体を産生したと思われる新生児の報告はこれまでも散見されており、新生児は母体からの受動的な自己免疫異常だけでなく、能動的な自己免疫異常を起こしうる可能性を秘めている。その機序としては、児が受け継いだ免疫応答性を背景に、胎内での免疫環境、あるいは母親由来の細胞によるマイクロキメリズムなどの関与などが考えられようが、明確に証明されたものはない。

シンポジウム

座長 横田 俊平 (横浜市立大学医学部小児科)
武井 修治 (鹿児島大学医学部保健学科小児診療センター)

生物学的製剤による診療の実際

共催 ワイス株式会社

Opening Remarks

○武井修治

鹿児島大学医学部保健学科小児診療センター

MTX を中心とした DMARDs による治療が無効な難治性多関節炎をもつ JIA では、その予後は現在でも依然として不良である。具体的には、経過が遷延し疾病を 20 歳以上にキャリアーオーバーした症例では、関節機能不全に陥り、車イスでの生活を余儀なくされる例が少なくない。また、ステロイド離脱が困難な全身型 JIA においては、低身長、骨粗鬆症により QOL の低い生活を生涯にわたって強いられるばかりか、全身性炎症病態再燃時には、マクロファージ活性化症候群などによる生命の危険にも脅かされることになる。

このような JIA の治療状況に break through をもたらしたものが生物学的製剤の導入である。

生物学的製剤は RA や JIA の病因を抑える根本療法ではない。しかし、その炎症病態を沈静化させる程度、そしてその有効率の高さにおいては、従来の DMARDs とは異質のものである。しかも、従来の DMARDs が関節破壊の進行を slow down させるに留まるのに比べ、生物学的製剤は関節破壊を完璧に停止させることも可能である。また、生物学的製剤は、小児の特徴である身体の成長をも回復させるなど、いわば究極の対症療法ともいえよう。

この生物学的製剤は、JIA の子どもたちとその家族に将来に向けた希望とチャンスを提供した。視点を変えてみれば、恩恵を受けるのは患児・家族のみではない。成人後は社会福祉を受ける側にまわる可能性があった子どもたちが、生物学的製剤の治療を受けることで、恐らくは将来は社会人として労働し、社会経済に寄与する立場へ転換することになるだろう。これからの日本が社会資源を考慮した医療を展開するのであれば、これほど有効な適応は小児の他にはあるまい。医療経済的視点からみれば、小児こそが生物学的製剤の best indication である。

本シンポジウムでは、小児リウマチ医療に導入されようとしている生物学的製剤の診療の実際が報告される。

これまで、生物学的製剤に関する臨床データは多いものの、作用機序等に関する基礎的研究や報告は成人領域でも少なかった。そこで、シンポジウムの企画にあたっては、まず、作用機序についての基礎的な立場からの発表をお願いした。その上で、臨床現場での生物学的製剤の実際について、また、生物学的製剤がもたらした患者予後や副作用等について、それぞれの分野のスペシャリストであるシンポジストの先生方に発表をお願いした。

シンポジウムに参加される先生方には、シンポジストのご発表を通じて生物学的製剤の使い方や副作用に対する理解を深め、その適応や導入時期などに対する討議に活発に参加し、生物学的製剤が真の break through となるための道標を示して頂きたいと、希望している。

リウマチに対する生物学的製剤の作用機序

○堀内孝彦

九州大学病院免疫・膠原病・感染症内科

最近、関節リウマチ(RA)やベーチェット病、炎症性腸疾患などのさまざまな難治性慢性炎症性疾患に対して、抗TNF(Tumor necrosis factor- α :腫瘍壊死因子)製剤をはじめとした生物学的製剤が画期的な効果を示すことが明らかになってきた。本稿では、生物学的製剤のうち、臨床の現場で使用可能であり、またその劇的な効果から注目を浴びている抗TNF製剤に焦点を絞ってその作用機序を概説したい。

抗TNF製剤には、TNF- α に対する抗体として作られたinfiximab(インフリキシマブ)とadalimumab(アダリムマブ)、ヒト2型TNF受容体をもとにしたetanercept(エタネルセプト)があり、可溶性TNF- α を中和するという共通の作用機序を持った薬剤として登場した。実際、これら3製剤はRAに対してはほぼ同等の臨床効果を有している。

しかし一方では、いくつかの疾患では製剤の間で効果に違いがあることがわかってきた。たとえば、クローン病においては、インフリキシマブ、アダリムマブは効果があるが、エタネルセプトは効果を示さない。この臨床効果の違いは、漠然とした「TNFの中和」だけでは片付けられない、大きな作用機序の差異がある可能性を示唆する。我々はこの理由として、膜型TNF- α に対する3製剤の作用の違いに着目した。

膜型TNF- α はTNF産生細胞の表面に表出される分子であり、TNF変換酵素(TACE)によって切断されて可溶性TNF- α となる。TACEの認識部位に変異を導入し、Jurkat T細胞で安定して膜型TNF- α を産生する系を確立した。この系を用いて、3種類の抗TNF製剤の膜型TNF- α ならびにそれを発現する細胞に対する作用を検討した。

インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトの3製剤は、膜型TNF- α へ同様に結合し、ほぼ同等の抗体依存性細胞障害活性(ADCC)を示した。一方、補体依存性細胞障害活性(CDC)や直接の内向き作用によるアポトーシスは、抗体製剤であるインフリキシマブ、アダリムマブに認めたが、エタネルセプトではほとんど認めなかった。膜型TNF- α が肉芽腫性疾患で重要な役割を果たしていることが近年報告されていることを考え合わせると、これら製剤間の膜型TNF- α に対する効果の違いが、抗体製剤が肉芽腫性疾患への有効性が高いこと、一方で副作用として結核の発症頻度がより多いことの一つの機序として考えられる。

臨床の実際

○今川智之

横浜市立大学医学部小児科

若年性特発性関節炎(JIA)をはじめとした小児リウマチ性疾患は成人におけるリウマチ性疾患と同様に全身の慢性炎症性疾患であり、その病態に様々な炎症性サイトカインが関与していることが報告されている。特に JIA においてインターロイキン-6(IL-6)やインターロイキン-1 β (IL-1 β)、腫瘍壊死因子 α (TNF α)が病勢に一致した増加が認められ、炎症病態と密接な関係が示唆され、これらを標的とした新たな治療薬が開発されている。欧米では TNF α を標的としたエタネルセプトが難治性の多関節型 JIA に対して適応となり、また、全身型 JIA に関してエタネルセプトやインフリキシマブが用いられているが効果は十分ではなく、IL-1 β を標的とした anakinra の有効性が報告されている。一方、IL-6 シグナル経路を標的とした治療薬であるトシリズマブが我が国において開発され、多関節型 JIA のみならず全身型 JIA においても有効性が示されている。

今後、エタネルセプト、インフリキシマブやトシリズマブなど生物学的製剤が JIA をはじめとした小児リウマチ性疾患の治療薬として用いられるようになり、小児リウマチ性疾患の治療法は大きく様変わりすることが予想される。また炎症性サイトカインを“pin-point”で遮断する生物学的製剤は、これまで小児リウマチ医が用いた薬剤に比べて効果や副作用の発現などにおいて大きく“使用感覚”が異なる。このため生物学的製剤を実際に使用する際には、それぞれの薬剤の作用機序や臨床効果の特徴、副作用発現などについて理解する必要がある。

我々は全身型 JIA に対してトシリズマブの臨床試験を行い、また多関節型 JIA に対してエタネルセプトとトシリズマブの臨床試験とインフリキシマブの投与を経験した。全身型ならびに多関節型 JIA それぞれに対する各生物学的製剤の特徴と適用基準、投与方法、評価について概説したい。

適応疾患：**若年性特発性関節炎以外の疾患における使用例**

○大宜見 力、大石 勉

埼玉県立小児医療センター感染免疫科

生物学的製剤は、特定の標的分子制御を目的として遺伝子組み換え技術などにより精製されたタンパク質である。インフリキシマブは25%がマウス、75%がヒト由来のマウス・ヒト混合型の抗TNF- α 抗体であり、TNF- α と特異的に結合し、これを中和することでTNF- α を介した炎症を抑制し効果を発揮する。

インフリキシマブは、成人の関節リウマチに始まり、近年は小児からも若年性特発性関節炎以外の疾患における有効例が報告されている。当科における若年性特発性関節炎以外の使用例（川崎病、大動脈炎症候群、若年性強直性脊椎炎）について報告する。

【症例1】

3ヶ月男児。発熱第5病日に川崎病主要所見6つを認め川崎病と診断。ガンマグロブリン（以下 IVIG）2g/kg投与し、さらに追加投与施行も改善せず、IVIG 不応例にて第9病日に当科転院。発熱、眼球結膜充血と両足底の紅色丘疹を認めた。IVIG 追加施行も解熱せず、第10病日よりプレドニゾロン、18病日にシクロスポリンを開始し解熱。しかし炎症反応の上昇を認め、25病日にインフリキシマブを投与し軽快。その後炎症反応の再上昇を認め、39病日に2回目のインフリキシマブ、74病日に3回目のインフリキシマブを投与しその後順調に経過した。

【症例2】

14歳女児。平成17年3月より発熱出現し、6月に前医入院。7月に大動脈炎症候群（V型）と診断されステロイドパルス療法、プレドニゾロン、メソトレキセートなどの加療を受けたが、病勢のコントロールが困難となり、平成18年11月当科転院。発熱、倦怠感、関節痛、吐気、頭痛、頸部血管雑音、両側橈骨動脈拍動減弱、CRP・赤沈値の高値、HLA-B52陽性を認めた。メソトレキセート増量、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルを開始するも、頭痛、関節痛や炎症反応高値が持続するため、インフリキシマブを開始。以後速やかな炎症反応の改善を認めプレドニゾロンを減量した。

【症例3】

16歳、女児。幼少期より進行性の手指・足趾の変形、頸部の可動域制限を認め当科紹介。腰椎の可動域制限、仙腸関節の硬化像、HLA-B27陽性を認め、若年性強直性脊椎炎と診断。関節の脱臼、変形の進行を抑える目的にてインフリキシマブの投与を開始した。

疾患予後

○根路銘安仁、今中啓之、武井修治

鹿児島大学医学部小児科

若年性特発性関節炎(JIA)は、これまで成人になるまでに6割近くが治る予後良好な疾患とされてきた。しかし、従来の治療では成人になるまで病勢が落ち着かない症例が多く存在することが明らかになってきた。そのような症例に対し生物学的製剤の導入に期待が集まっている。現在、我が国ではJIA systemic arthritis(sJIA)に対しtocilizumabがJIA polyarthritis(pJIA)に対し、tocilizumabとetanerceptの治療が進行中である。また、RAに対して、infiximabとetanerceptが市販されている。これらの生物学的製剤は、既存の治療抵抗性の症例に対し良好な成績が報告されている。そのためJIAの治療の関心は、「治療により病勢を落ち着かせ疾患をコントロールすること」だけではなく、「治療により疾患を治癒させることができるのか」へ広がってきている。

ところで、JIAの寛解については明確な基準はなく、作成が試みられている。JIAの寛解として、治療を行った状態での疾患活動性のない状態CRM; clinical remission with medication、次に治療を中止しても疾患活動性のない状態CR; clinical remission without medicationの2つの状態が考えられる。

sJIAに対して、tocilizumabは文献上CRMを高い頻度で満たすと考えられるが、CRを満たす症例に関しては報告がない。etanerceptやinfiximabについては有効性の報告は少なく、CRMを満たすのは難しいと予想される。また、pJIAは、tocilizumab、etanercept、infiximabの有効性の報告があり、CRMを高い頻度で満たすと考えられる。しかし、CRを満たす報告は、etanerceptで133例中6例(4.5%)に過ぎない。tocilizumab、infiximabでは報告がない。ただし、生物学的製剤が導入されてからはまだ、時間が経過しておらず今後の症例の蓄積により増加していくことが期待される。

また、現在の生物学的製剤によるCRMの状態はステロイドを減量することができ、これまで肥満や白内障、成長障害などを改善し患児のQOL予後を高めることが期待される。

「治療により勢を落ち着かせ疾患をコントロールすること」に関しては、JIA systemic arthritisに対してTocilizumabはその基準では、inactive diseaseとして①関節炎、②熱、発疹、しょう膜炎、脾腫、リンパ節腫脹、③ブドウ膜炎、④赤沈値とCRPの異常値、⑤医師の総合評価で活動性の5点すべてがないことと定義している。その上で、治療を行いながらinactive diseaseの状態が6か月以上続くものをCRM; clinical remission with medication、治療を中止してinactive diseaseの状態が12か月以上続くものをCR; clinical remission without medicationと定義している。

臨床的副反応と今後の問題点－投与時反応を中心に

○村田卓士

大阪医科大学小児科

JIAにおいて、生物学的製剤(BCs)投与時にはRAに比べて結核罹患や肺障害者が少ない、心不全患者が少ないなどが有利な点といえるが、症例の少なさや長期投与の評価に至っていない、など副反応に関しては不明な点が多い。JIA症例のBCsによる副反応発現のメカニズムとしては、発症までの時間による分類(1)急性型 2)亜急性型 3)遅発型)を主軸に4)含有蛋白成分に起因するもの、阻害されるサイトカインの生理活性(5)免疫抑制作用 6)組織保護作用)に由来するもの、などが推測される。1)+4): infusion reaction や anaphylactic shock などの投与時反応が代表で、infliximab (IFX) 投与例では成人同様またはそれ以上に多いことが示唆され他のBCsでも認める。投与後3～4回目での発症が最も多いが、10回目で見られた例もある。一方、発症前に効果減弱が先行する例と先行しない例があり、IgE依存型反応のみならずIgG(中和抗体、HACA)、あるいはいずれも関与しない型などが推測される。これらの発現予防には抗ヒスタミン薬、ステロイド薬などの前投与が推奨されているが、実際には必ずしも有用ではない。

また、投与間隔が長期に空いた後の再投与時にアレルギー反応増強のリスクを認めた例も存在した。いずれも事前のアレルギー歴の十分な問診が重要であるが、既往を必ずしも有しない例もある。

2)+4): 就寝時の軽度呼吸苦、紅斑を認め、確定診断は困難だが関与は否定できない症例を経験した。

2) or 3)+6): 生態においてサイトカインの果たす役割が、図らずも治療中に明確になることがある。肝障害の顕性化や消化管出血の発症は、サイトカインが組織修復に関与する可能性を示唆している。

3)+5): 感染症では、反復する上気道炎、皮膚化膿症、帯状疱疹などが見られたが、重症例は稀であった。

3)+4): 投与中に抗核抗体(ANA)の急増を認めた例があり、BCsによる薬剤ループスの報告は多く、健常時でもANA高値例が多い小児では定期検査でのモニターが重要である。

以上より小児では総じて重篤な副反応はないと考えられるが、投与時反応の頻度が高く、投与開始時にはまず感染症を十分検索し、医師、スタッフの監視体制やモニタリングを心がけるべきである。

Closing Remarks

○横田俊平

横浜市立大学医学部小児科

セミナー

モーニングセミナー1

第一薬品産業株式会社

小児内眼炎（ぶどう膜炎）の診断と治療

臼井 正彦（東京医科大学眼科学教室 名誉教授）

モーニングセミナー2

田辺製薬株式会社

急性期川崎病の IVIG 抵抗例に対する治療 Option

－抗サイトカイン療法の有用性・安全性を含めて－

佐地 勉（東邦大学医療センター大森病院 小児科教授）

ランチョンセミナー1

参天製薬株式会社

抗リウマチ剤の基礎と臨床－作用機序から使い方まで

廣畑俊成（北里大学医学部膠原病・感染内科 教授）

ランチョンセミナー2

エーザイ株式会社

ステロイドと骨代謝－キッズからグランマ

小池達也（大阪市立大学大学院医学研究科リウマチ外科学 准教授）

イブニングセミナー

中外製薬株式会社

薬物療法の個人差と遺伝子多型－薬の有効な使い方－

横井 毅（金沢大学大学院医学系研究科 薬物代謝化学講座 教授）

小児内眼炎（ぶどう膜炎）の診断と治療

○臼井 正彦

東京医科大学眼科学教室 名誉教授

ぶどう膜炎は、眼の中膜を構成する組織である虹彩、毛様体、脈絡膜に起きる炎症の総称である。しかし、近年ではぶどう膜に限局する炎症性変化ばかりでなく、ぶどう膜に隣接する眼内組織、例えば網膜、硝子体、強膜などの炎症を含めてぶどう膜炎と総称しており、特に最近では内眼炎と呼称する傾向にある。そこで本講演ではぶどう膜炎を出来る限り内眼炎と統一して話してみたい。

内眼炎はその原因により外因性と内因性に大別される。一般に内眼炎といった場合は、内因性の内眼炎を指しており、古くからその発症機序について多くの研究がなされてきた。考えられる内眼炎の発症機序としては、1) 寄生虫、真菌、細菌、ウイルスなどによる感染、2) アレルギー・免疫異常、3) 全身疾患の部分症、4) 原因不明、が挙げられる。とりわけ、感染性内眼炎を除く非感染性内眼炎では、免疫異常やアレルギーなどが密に発症機構と関連しており、難治の内眼炎が多く、治療が困難で失明に至ることがしばしばある。特に本邦では、サルコイドーシス、Vogt - 小柳 - 原田病、ベーチェット病といった免疫異常による汎内眼炎が成人における三大内眼炎を占めている。

一方、小児における内眼炎は成人のそれに比して頻度、病型、原因、治療などに多くの点において相違がある。すなわち、内眼炎患者全体の6～7%と頻度が少なく、両眼性が多く、病変部位は前部内眼炎が多い傾向にある。また、原因として様々な疾患があるが、小児に特有な全身疾患や感染症に伴う内眼炎が多く、成人の内眼炎のようにサルコイドーシス、Vogt - 小柳 - 原田病やベーチェット病などは非常に少なく稀である。さらに、小児では自覚症状の訴えが少なく、家族も気がつかないことが多く、病状がかなり進行し、重度の視力障害、斜視、網膜剥離などを合併してはじめて来院することもしばしばである。従って、日常の診療において、充血、斜視、帯状角膜変性、白内障などある小児に遭遇した際には、罹患眼の簡単な視力検査などを行い内眼炎を疑い、眼科専門医に対診する事が大切である。

本講演では、若年性関節リウマチ(JRA)、間質性腎炎に伴うぶどう膜炎(TINUS)、川崎病などの他に、ヘルペスウイルスやトキソプラズマなどによる感染性内眼炎の診断や治療法について述べる。

急性期川崎病の IVIG 抵抗例に対する治療 Option ー抗サイトカイン療法の有用性・安全性を含めてー

○佐地 勉

東邦大学医療センター大森病院小児科 教授

急性期川崎病 (aKD) の治療は、2003 年 7 月に免疫グロブリン (IVIG) の単回投与が承認されてから、1~2g/kg 投与が 95% 以上を占める様になった。しかし依然として冠動脈の巨大瘤 0.36%、瘤 1.32%、拡大 2.51% (第 18 回全国調査) で、計 4.2% の後遺症が残る。この多くは IVIG 不応例であり、これらの不応例・無効例又は抵抗例をどのように鎮静化するかが鍵となる。初回 IVIG に続く治療法としては、① IVIG 追加、②メチルプレドニゾロンパルス療法 (iMP)、③プレドニン療法 (PL)、④ Ulinastatin (ミラクリット)、⑤ ASA 大量療法、⑥血漿交換等がある。一部では Methotrexate, Pentoxiphilin, Cyclosporin なども報告されている。

その中でも最近報告されたプレドニン併用療法は、従来の“プレドニン危険説”を覆す、よくデザインされた治療法である (Kobayashi T et al. Circulation, 2006)。また iMP は、迅速な解熱効果、CRP 減少率をもたらし、PL の長期投与を回避できる可能性もあるが、僅かに再燃例も存在するし、Pulse 療法としての副作用も存在する。ミラクリットは顆粒球 Elastase の阻害作用を持ち、一部の不応例に効果があることが経験的に判っている。これらの追加療法を用いても最終的に 3~4% は無効例であり、冠動脈瘤形成の極めて高い Risk 症例である。

抗サイトカイン療法

2004 年、IVIG/iMP 不応の aKD に対して抗 TNF- α 製剤であるインフリキシマブ (Remicade) を使用した症例報告がなされた (Weiss JE, et al. J Rheumatol, 2004)。そして 2005 年、16 例の後方視的観察結果が報告された (Burns J, et al. J Pediatr, 2005)。いずれも解熱効果が著明であるとの結論であった。KD 類似血管炎を呈する動物実験モデルでも TNF- α の抑制が血管炎を軽減させる事が報告されている (Hui-Yuen JS, et al. J Immunol, 2006)。私どもの検討でも臨床検査に加え IL-6 の改善が著しい (Saji T, et al. J Pediatr, 2006)。私どもは第 25 回日本川崎病研究会 (2005 年) で本邦の第一例を報告したが、その後の全国調査 (第 26 回川崎病研究会 2006 年 10 月) でも 17 例で有効性が報告された。Remicade は成人のクローン病 (2002 年 2 月) と、関節リウマチ (2003 年 7 月)、ベーチェット病 (2007 年 1 月) のみに適応承認があり、KD では所謂 Off-label 使用である。衆知の如く多彩でしかも重篤な副作用がある。Infusion Reaction, TB の再燃、重症感染症 (PC 肺炎、アスペルギルス肺炎、真菌感染症、敗血症等) の発症、悪性腫瘍の発症、心不全の増悪、自己抗体産生 /Lupus 様症候群、肝機能障害、脱髄性神経合併症等である。従って、クウォンティフェロン TB-2G による TB 感染の検索等長期にわたる使用後観察が必要になる。また幼少児への安全性、PK, 用量設定も未解決の問題である。現在までに重篤な副作用は報告されていないが、今後の新しい抗サイトカイン製剤の開発も進んでおり、Risk/Benefit の観点からも慎重な選択が求められる。

抗リウマチ剤の基礎と臨床－作用機序から使い方まで

○廣畑俊成

北里大学医学部膠原病・感染内科 教授

関節リウマチ(RA)の治療にあたっては、病初期よりその免疫異常を是正するためのDMARD(disease modifying antirheumatic drug)あるいは抗リウマチ薬と呼ばれる免疫調節剤の積極的使用が行われるようになってきている。

本邦で使用されている抗リウマチ薬の中では、注射金製剤とSH化合物(ブシラミン[BUC]・D-ペニシラミン)の作用が他剤より強力である。メトトレキサート(MTX)の抗リウマチ効果が強力で、またエスケープ現象も他剤より少なく、そのRAに対する有効性・安全性は欧米では幅広く認められている。本邦でも1999年に健康保険の適応となり、使用頻度は増加している。

BUCは2つのSH基を分子内に持ち、体内で分子内S-S結合を有するSA-981というユニークな代謝体を形成する。このSA-981は強力なBリンパ球の抑制作用を持つことが明らかになっており、BUCの1つの作用機序としてRAのBリンパ球の異常活性化の是正が考えられる。一方、関節滑膜を形成するA型滑膜細胞(単球系細胞)・B型滑膜細胞(線維芽細胞様細胞)はいずれも骨髓に由来すること、さらにRA骨髓からのこれらの細胞の分化が亢進している。有効血中濃度において、MTXはRA患者骨髓CD14(-)細胞からの単球系細胞への分化を抑制したのに対し、BUCの誘導体であるSA-981は抑制作用を示さなかった。一方、RA患者骨髓CD34(+)細胞をSCF + GM-CSF + TNF- α の存在下で培養することにより線維芽細胞様細胞への分化が見られる。この細胞はMMP-1を産生することから、B型滑膜細胞と同じ性質を持つと考えられる。SA-981はその有効血中濃度においてこの線維芽細胞様細胞の産生を抑制したが、MTXにはそのような抑制作用は認められなかった。以上より、少なくともin vitroにおいて、MTXとBUCはRA骨髓細胞に対して全く異なる作用を示すことから、両者の併用により効果的な治療が可能となると考えられる。

抗リウマチ薬には種々の副作用が認められる。副作用の出現率は概ね20～40%であり、各種抗リウマチ薬の間であまり顕著な差は認められない。しかし、使用にあたってはこれらに十分留意する必要がある。特に、血液・尿検査は必ず定期的に行い、副作用の発現を見落とさぬようにすることがRA患者の診療上非常に重要である。また、最近繁用されつつあるMTXの副作用としての間質性肺炎については、早期発見が重要なことから、その初期症状について患者に対しても十分な説明をしておく必要がある。

ステロイドと骨代謝ーキッズからグランマ

○小池達也

大阪市立大学大学院医学研究科リウマチ外科学 准教授

ステロイドは、世界にデビューした当時の衝撃こそ薄れたものの、炎症性疾患をコントロールするために現在も欠かすことのできない薬剤である。しかし、その後の歴史が示すように、ステロイド使用による様々な副作用も知られるようになった。その一つが骨代謝障害であり、小児から高齢者まで幅広い世代において骨粗鬆化をもたらす。特に成長期の小児は、骨代謝回転が著しく高まっており、この時期にステロイドを長期に投与されると、直接および間接作用により成長障害まで引き起こすことが知られている。

ステロイド投与による骨代謝異常の原因は一つではなく、複数の要因が考えられているが、第一の原因は骨芽細胞への直接的作用により骨形成が低下することである。骨代謝障害により生じる最大の合併症は骨折であるが、原疾患・投与量・投与期間などの影響に関して、これまでの報告をまとめてみたい。結論だけを述べると、ステロイドの投与により骨代謝に好影響を与える効果が期待できる疾患では骨粗鬆症は生じにくく、短期であっても骨代謝異常は小児においては生じやすい。その理由の一つとして、小児においては体重当たりの投与量が多いことが考えられる。

成人や高齢者における、ステロイド性を含む骨粗鬆症の治療や予防に関する報告は非常に多いが、小児を対象にしたものは研究そのものが少ない。したがって実際の臨床では、成人で得られた結果を小児に応用する以外に方法はないが、ここでも成長というキーワードが重要となる。高齢者の骨粗鬆症に伴う骨折を予防する方法として、運動と薬物療法が推奨されている。高齢者に運動療法を処方しても、骨量が増加することではなく、転倒が減少することにより、骨折が予防できると考えられている。しかし、成長期の小児においては、運動により骨量そのものが増加する可能性がある。また、高齢者の骨粗鬆症に対する治療薬で最も効果が高いと考えられているビスフォスフォネート製剤は、ステロイド性骨粗鬆症の骨量を維持し骨折を抑制することが証明されているが、小児に投与した際の影響ははっきりしない。すでに、骨形成不全症の骨折抑制にビスフォスフォネート製剤は使用されているが、治療終了後数年経っても骨からビスフォスフォネートが放出されることも報告されている。小児の炎症性疾患も多様であり、小児そのものの状態も多様である。実際の臨床での詳細なデータ集積が望まれる。

薬物療法の個人差と遺伝子多型 ―薬の有効な使い方―

○横井 毅

金沢大学大学院医学系研究科 薬物代謝化学講座 教授

日常的に処方される薬による症状改善の程度は患者によって著しく異なり、疾病によっては患者の半数以上に治療効果が認められない薬もあると言われている。また、患者の約10%に何らかの副作用が発現するというFDAの統計もある。薬の薬力学的作用(pharmacodynamics)に個人差は少ないが、体内動態(pharmacokinetics)の個人差は極めて大きい。すなわち、投与された薬の血中濃度には大きな個人差が生じるが、その主たる要因は代謝過程にある。薬物代謝能の個人差は表現型(フェノタイプ)と遺伝子型(ジェノタイプ)に区別して考える。表現型は代謝能で示され、代謝能が欠損または著しく低いヒトをPM(poor metabolizer)と称する。

日常的に使用される数千種類の薬の約8割は、主にチトクロームP450酵素群(CYP)によって代謝される。CYPには様々な種類があり、その全てに遺伝子多型が存在する。遺伝子多型の種類と頻度にかかなりの人種差も報告されており、さらに、遺伝子型の簡便な判定も可能になりつつある。また、各CYPの基質になる薬の整理分類もなされており、臨床における薬物療法への活用が普及しつつある。一方で研究の進展とともに、①代謝能(表現型)に影響を及ぼさない遺伝子変異の報告が増えてきたこと、②表現型に対して、遺伝子多型以外の因子(epigenetic factor、疾病状態、年齢、嗜好品、飲酒、喫煙、食餌、併用薬、栄養状態など)が複雑に影響を及ぼしていること、また、③同じ代謝酵素に対して特異的な基質になる薬でも、遺伝子型が表現型に及ぼす影響は薬によって異なること等が明らかにされている。こうした点に留意して個別薬物療法(personalized medicine、テーラーメイド医療)を実践する必要がある。

薬物代謝酵素を中心とした遺伝子多型の基礎的研究の成果は、すでに臨床応用可能な段階にある。しかし、個々の薬における表現型と遺伝子型の対応の詳しい情報、特に臨床情報が不足しているために、遺伝子診断の情報を実際の投与量に反映できない場合が多いことが、臨床適用の障害の一つとなっている。今後、遺伝子多型に対する知識の普及と情報の連携、判定方法、結果の評価・提示方法に統一化が図られる必要があるとともに、患者に明らかな利益となる遺伝子診断から早急に取り入れる必要があると考えられる。

ワークショップ

生物学的製剤治療－現在と未来

全身型若年性特発性関節炎に対するトシリズマブの48週間投与における効果、安全性の検討

横田俊平¹⁾、○今川智之¹⁾、^{いまがわともゆき}宮前多佳子¹⁾、森 雅亮¹⁾、相原雄幸¹⁾、武井修治²⁾、
岩田直美³⁾、梅林宏明⁴⁾、村田卓士⁵⁾、三好麻里⁶⁾、富板美奈子⁷⁾、西本憲弘⁸⁾、
岸本忠三⁸⁾

1) 横浜市立大学、2) 鹿児島大学、3) あいち小児保健総合医療センター、
4) 宮城県立こども病院、5) 大阪医科大学、6) 兵庫県立こども病院、7) 千葉大学、8) 大阪大学

【目的】

トシリズマブの全身型若年性特発性関節炎に対する効果と安全性について無作為プラセボ対照試験にて検討した。

【対象】

全国7施設の小児リウマチ専門医にて ILAR 基準により診断され、0.3mg/kg以上のプレドニゾロンによっても炎症所見(CRP1.5mg/kg)の改善を認めない全身型若年性特発性関節炎症例を対象とした。

【方法】

本試験に登録後、全例に8mg/kgのトシリズマブを2週間隔で3回(6週間)点滴静脈内投与を行い(オープン期間)、その後治療効果を認めた症例を8mg/kgトシリズマブ投与群とプラセボ群に無作為割り付けを行い、それぞれ2週間毎に6回(12週間)点滴静脈内投与を行った(二重盲検期間)。トシリズマブ群、プラセボ群ともにCRP1.5mg/dL以上あるいはJIA core set 30%改善を満たさない症例は効果不十分として脱落し、また12週間の二重盲検試験を完了した症例とともに長期投与試験へ移行した。長期投与試験ではトシリズマブ8mg/kgを2週間毎に点滴静脈内投与を行った。トシリズマブによる効果判定として、投与開始前、オープン期間、二重盲検期間の各終了時、長期投与試験での各4週毎にJIA core setの改善率、CRPについて評価を行った。

【結果】

56例が治験参加し、女児35例、男児21例、平均4.5歳であった。血清IL-6はいずれも高値であった。オープン期間終了時、JIA core set 30%改善率で91.1%であり、44例が二重盲検試験へ移行した。トシリズマブ群20例、プラセボ群23例となり、最終的に脱落率がプラセボ群では82.6%、トシリズマブ群では20%であった。長期投与試験には50例が移行し、2例の脱落例を認めた他48例で48週間の観察で臨床症状、検査所見の改善を認めている。副作用の主なものは感染症で、上気道炎、消化管感染症などであったが、重篤な例はなかった。

【結論】

トシリズマブは全身型若年性特発性関節炎に効果を示し、重要な副作用がないことが明らかになった。

インフリキシマブが著効した壊疽性膿皮症の1例

○野澤^{のざわ} 智^{とも}、原 良紀、木下順平、佐野史絵、宮前多佳子、今川智之、森 雅亮、
横田俊平

横浜市立大学 医学部 小児科

【症例】12歳女児。

【既往歴】特記すべき事項なし。

【現病歴】

2006年10月初旬より臀部、背部に掻痒感を伴う皮疹が出現し、近医皮膚科受診。皮疹が拡大したため、11月7日前医受診。皮膚生検及び臨床症状より壊疽性膿皮症と診断され、11月12日前医入院。入院後PSL20mg/日内服、抗菌薬、軟膏処置行うも改善せず。2007年1月23日加療目的に当科転院。

【現症】皮膚：背部、臀部、左大腿、左下腿に穿掘性潰瘍の病変あり。

【検査所見】頸部US、腹部CT、骨髄検査上異常なし。

【臨床経過】

PSL20mg/日継続し、1月26日当院皮膚科でデブリドマン施行。2月5～7日mPSLパルス療法施行。2月8日CsA点滴持続静注(1mg/kg/日)開始、2月14日よりCsA内服(150mg/日)へ変更。潰瘍、壊死組織はやや縮小したが、赤沈47mm/1hrと上昇したため、2月18～20日mPSLパルス療法2回目施行。3月11日より潰瘍部の壊死組織、滲出液が多く、PSL20mg/日を漸増したが、潰瘍部の縮小を認めないため、QFT陰性、心機能正常を確認し、4月10日インフリキシマブ点滴静注施行。4月9日CsA中止し、MTX6mg/週開始。4月24日及び5月22日にインフリキシマブ同量投与。いずれの潰瘍部においても著明な縮小を認めたため、6月5日退院。現在PSLを漸減しながら、6週間毎にインフリキシマブ投与を継続している。

【考察】

インフリキシマブは抗TNF- α 抗体であり、本邦では関節リウマチやクローン病に適応が認められている。又海外例ではクローン病合併例の壊疽性膿皮症に対し、インフリキシマブが著効した例が報告されている。今回基礎疾患をもたない患児に対し、インフリキシマブが著効したため、文献的考察を含め報告する。

Infliximab 早期導入により進行性関節炎の改善がえられた JIA 多関節型の2症例

やまざき かずこ
○山崎和子、伯耆原祥、川合 博
長野県立こども病院 総合診療科

JIA 多関節型の一部には関節破壊が進行性で関節予後不良の症例がある。このような症例に対し、Infliximab を早期より導入し、関節炎が著明に改善したので報告する。

【症例1】

11才男児。平成18年2月に左手関節腫脹と疼痛が出現し、他院でNSAIDsを投与されていたが、悪化してきたため6月に当院入院となった。入院時、腫脹関節数3(右足関節、左右手関節)疼痛関節数5、両手関節は拘縮。ANA40倍、RF(+)、抗CCP抗体(+)、CRP 1.8、ESR 40mm/h、MMP-3 268。NSAIDs+MTXを開始し関節痛は改善したが、X-P上両手根骨間、および中手関節の裂隙狭小化の進行、またMRIにて滑膜肥厚、骨髓浮腫像があり、8月にInfliximabを導入した。導入後、関節腫脹と可動性は著明に改善した。RF(-)、CRP0.1、ESR3mm/h、MMP-3 26となり、MRI上も改善がみられた。

【症例2】

9才女児。平成16年9月(7才時)より右肘関節などの腫脹が出現し、近医で経過をみていたが、平成18年8月当院紹介入院となった。入院時、腫脹関節数8、疼痛関節数9、右肘関節、両手関節、顎関節は拘縮。ANA(-)、RF(-)、抗CCP抗体(-)、CRP 0.3、ESR 11mm/h、MMP-3 219でMRI上両手根骨間滑膜の濃染像があった。NSAIDs+MTXを開始し、疼痛、関節可動域はやや改善したが、顎関節、左右手関節、右肘関節の拘縮は改善しないため、10月よりInfliximabを導入した。その後、関節拘縮は改善し、可動性も良好となった。MRI上も明らかに改善を認めた。

【考察】

抗CCP抗体陽性JIAのように関節予後の悪いタイプや、早期から関節拘縮が出現した多関節型JIAに対して、Infliximabの早期導入を行うことで、関節炎が改善し、QOLを維持できると思われる。テーラーメイド治療としてのInfliximab早期導入の意義は大きいと考えられる。

インフリキシマブとタクロリムスの併用が著効した全身型若年性特発性関節炎の1例

○萬木 章¹⁾、和田智顕²⁾、森島恒雄²⁾

1) 岡山大学 医学部・歯学部附属病院 小児科、

2) 岡山大学 大学院 医歯薬総合研究科 小児医科学

症例は28歳男性。家族歴・既往歴に特記すべき事なし。2歳時に発熱、皮疹、多関節炎で発症した全身型JIA。NSAIDs、MTX、PSL、IVCY等を試みるも治療抵抗性であったが1999年からCyAを開始後、いったん関節症状は消失しCRPも3~5mg/dl程度まで改善した。しかしCyA開始3年後にシクロスポリン腎症の進行を認めたため中止、MZBに変更したところ関節炎が悪化し、再びコントロール不良となった。発熱はなかったが関節炎およびCRP3~10mg/dlが持続するため2004年2月にMZBからタクロリムス2~3mg/day(分1 12時間後血中濃度5~10ng/ml)に変更したがほとんど効果なく、2004.4月からインフリキシマブ(RA相当量)を追加した。これにより速やかに関節炎は消失しCRPも陰性化した。インフリキシマブの効果と判断し、2004年5月にタクロリムスを中止したところ直後から関節炎が再燃、CRPも1~8mg/dlを変動し関節破壊が進行した。それまでの経過からタクロリムスとインフリキシマブの併用時期に一致して著明な改善が見られていたため、2005.9月から再びタクロリムスを3mg/day(分1 12時間後血中濃度5~10ng/ml)で再開・追加したところ数日後から関節炎がほぼ消失し、CRPも陰性化したため両者の併用による効果であると考えられた。この後PSLの減量も可能となり、15mgから現在は10mgまで減量できているが関節炎の再燃は認められず、CRPもほぼ陰性のまま維持されている。このため両側膝関節の人工関節置換術を施行することができた。MMP-3はタクロリムスまたはインフリキシマブ単独では1000ng/ml以上が持続していたのに対し併用により未だ高値ながら500~800ng/ml程度に低下した。理学所見および他の炎症マーカーが陰性であることから、これについては過重負荷による関節の破壊・変形に伴うものと考えている。インフリキシマブの作用を増強または補充する作用としてのタクロリムスの有用性が示唆された症例と考えられたので報告する。

生物学的製剤により JIA 患者の低身長は改善する

○^{のなか ゆきこ}野中由希子¹⁾、根路銘安仁¹⁾、今中啓之¹⁾、前野伸昭¹⁾、嶽崎智子¹⁾、赤池治美¹⁾、
河野嘉文¹⁾、武井修治^{1,2)}

1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 発生発達成育学 小児発達機能病態学、

2) 鹿児島大学医学部 保健学科

【背景】

若年性特発性関節炎(JIA)患児の抱える悩みの一つに、低身長や肥満が挙げられる。そのため患児の Quality of Life (QOL) は低下する。しかし、近年 JIA の治療成績は生物学的製剤で著明な改善を認めている。そこで、生物学的製剤により身長・体重はどのように変化するのかを明らかにする。

【方法】

生物学的製剤による治療を必要とした JIA 患児における身長・体重を、治療開始時、半年後、1年後、1年半後と調査した。対象は、生物学的製剤による治療開始時12歳以下で、生物学的製剤を1年以上連続使用した小児とした。

【結果】

対象は20例で、平均年齢は8.6歳、男女比は1:4であった。治療開始時に122.0cm(-1.11SD)だった身長は、半年後に125.3cm(-1.04 SD)、1年後に129.0cm(-0.93 SD)、1年半後に132.4cm(-0.82 SD)と増加した。1年後以降の身長のSDは有意に増加した($p<0.05$)。体重は開始時29.3 kg(+0.40 SD)から、半年後に30.6kg(+0.18SD)、1年後に31.9kg(+0.02 SD)、1年半後に33.6kg(-0.06 SD)と変化した。体重のSDに有意差は認めなかった。

【考察】

生物学的製剤の投与により、JIA 患児の低身長は改善した。これは、ステロイドの減量効果以外にも、炎症の沈静化が関与しているものと考えられた。低身長の改善によって、患児のコンプレックスが解消され、患児の QOL が高まるものと思われる。

一般演題

TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) の一男児例

○伊藤秀一¹⁾、森 雅亮²⁾、川口鎮司³⁾、西小森隆太⁴⁾、相原雄幸¹⁾、横田俊平²⁾

1) 横浜市立大学医学部小児科、2) 横浜市立大学 発生成育小児医療学、

3) 東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター、

4) 京都大学大学院医学研究科 発達小児科学

【緒言】

TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) は、TNF α receptor1 (TNFRSF1A) の異常による遺伝性周期性発熱症候群である。今回、私達は TRAPS の1男児例を経験した。臨床症状と治療について文献的考察も含め報告する

【症例】

症例は9歳男児。リウマチ性疾患や周期性発熱を思わせる家族歴はなし。生来健康だったが、5歳と6歳時に不明熱で入院の既往がある。7歳過ぎより、発疹 A 微熱、頭痛、嘔吐等があり、時折学校を欠席していた。次第に症状が顕在化し、当院紹介となった。初診時の臨床症状としては、毎日1～2時間のみ出現する紅斑、運動時等に認める筋肉の攣縮と痛みを伴った「つり感」、間歇的に出現する口内炎。また、常に全身の殆どの腱に激しい圧痛を伴い、MRI では腱炎の所見を得た。しかし、筋肉の把握痛は認めなかった。さらに、体調不良の際は、握力の低下、易疲労性の増悪、結膜の充血と眼瞼の軽度浮腫、頸部リンパ節腫脹、嘔吐と腹痛、関節痛、胸痛等の症状が加わった。しかしながら、高熱の合併は稀であった。これらの症状より、周期性発熱症候群を疑い、遺伝子診断を行った。TNFRSF1A 遺伝子の Exon3 に T61I の変異を認め、TRAPS と診断した。母にも同変異が認められたが、無症状である。患児は、発熱時も、可溶性 TNFRSF1B に比較し低めではあるものの、可溶性 TNFRSF1A のある程度の上昇を認めており、可溶性 TNFRSF1A の shedding の異常以外にも原因がある可能性が示唆された。患児の症状に対して、Etanercept 35mg 週2回の注射を開始したが、易疲労性の改善、紅斑の減少、口内炎の消失、筋肉のつり症状の改善を認め、児の QOL をある程度の改善せしめたが、腱炎等への有効性は乏しかった。今後は NSAIDS とステロイドを併用し、症状の推移を追う方針とした。

【結語】

TRAPS の1男児例を経験した。Etanercept はある程度の有効性を認め、患児の QOL を改善した。

Anakinra が著効した CINCA 症候群の一例

○^{ふじおか たお}藤岡泰生、河島尚志、長尾竜兵、渡邊聖子、佐藤 智、熊田篤、柏木保代、武隈孝治、
星加明德

東京医科大学病院 小児科学教室

CINCA 症候群 (chronic infantile neurological cutaneous and articular) は生後すぐに発症する皮疹、中枢神経系病変と関節症状を3主徴とする代表的な乳児期発症自己炎症性疾患である。症例は12歳男児。36週・2008gで出生。出生後から発熱を繰り返し、炎症反応が高値のため、抗生剤や γ globulin 投与するも解熱せず、ステロイド投与で解熱していた。非典型的な JIA の診断のもと、ステロイド、ibuprofen、大量 γ globulin、cyclosporine、methotrexate など投与されていたが、熱のコントロールは不良であった。

顔貌は鞍鼻、前額部突出あり、両側の難聴(8kHz、50dB)を認めていた。口周囲、手掌、足底には周期的に紅斑が出現。関節痛も発熱時に認めており、骨の変形はないものの Ga シンチでは肩、膝、股関節に集積を認めていた。IQ は11歳時で49であった。発熱時の検査データでは WBC 16300/ μ l、CRP 21.1 mg/dl、IL-6 16.8 pg/ml、髄液では細胞数850/3、髄液 IL-6 1160 pg/mlであった。これまでの臨床データと臨床経過より11歳時に CINCA 症候群と診断。

cold induced autoinflammatory syndrome (CIAS1) 遺伝子変異は認められなかった。以後も発熱のエピソードを繰り返し、心不全症状を呈した時は CHDF とステロイドパルス療法を行ったが一時的にしか効果はなかった。Anti-TNF 抗体(レミケード)を試すも効果なく、2006年7月(12歳時)より anti-interleukin 1 agent (anakinra) を導入、導入後は発熱の頻度は激減し、2週間後には WBC 7700/ μ l、CRP<0.3 mg/dl、IL-6 1.8 pg/ml となった。身長は開始9か月で4cm伸び、体重も2.65 kg 増加した。現在ほとんど発熱はないが、時折頭痛があり Anakinra の髄液濃度が低いことが予想される。

2箇所の MEFV 遺伝子変異をホモ接合体で認めた家族性地中海熱の男児例

○内田智子¹⁾、山出品子¹⁾、川口鎮司²⁾、星岡 明¹⁾

1) 千葉県こども病院 アレルギー科、

2) 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター リウマチ膠原病内科

【はじめに】

家族性地中海熱（以下 FMF）は、漿膜炎を伴う発熱発作を周期的に繰り返す疾患であり、自己炎症性疾患の中では最も頻度が高い。常染色体劣性遺伝形式をとり、全例ではないが16番染色体の MEFV 遺伝子変異が認められることが知られている。本邦で報告された MEFV 遺伝子変異のうち、頻度が高い M694I、~~E148Q~~を複合ホモ接合体で持つ症例を経験したので、家族の検査結果も併せて報告する。

【症例】14歳男児

【主訴】反復する腹痛・便秘・発熱・関節痛

【既往歴】レーベル先天盲 網膜色素変性症

【家族歴】血族結婚あり 母方叔父 網膜色素変性症

【経過】

9歳頃より腹痛・便秘のエピソード繰り返していた。12歳時、虫垂炎疑いにて前医小児外科受診、それ以降も腹痛・発熱・便秘を繰り返していた。腹痛、発熱出現時には腸管膜リンパ節の腫脹を伴っていた。非発熱時にも3剤の下剤と浣腸を必要とする便秘が続いていた。同年開腹リンパ節生検を施行されたが、非特異的な炎症所見のみとの結果であった。2006年春（13歳時）より、月に1回程度の発熱・腹痛出現時に、下肢の単関節痛を伴うようになった。14歳2ヵ月時、右足関節化膿性関節炎の診断で関節ドレナージを施行されたが起炎菌は検出されなかった。14歳4ヵ月時に全身疾患を疑われて小児科紹介となった。経過より FMF を疑い、コルヒチン治療を開始しながら原因検索をすすめたところ、遺伝子検査により2箇所の MEFV 遺伝子変異がホモ接合体で見つかった。治療開始後3ヶ月経つ現在、発熱・腹痛・便秘の発作症状は明らかに軽減している。

【考察】

本症例における MEFV 遺伝子の異常は、現時点では血族結婚によるものと考えられる。本邦での FMF 症例では、M694I、E148Q いずれかを持つという報告があるが、これまでこれらの複合変異をホモ接合体で持つ報告はほとんどない。コルヒチン内服による治療開始後、発熱・腹痛の発作はおさまっており、CRP 低値、S アミロイド A は測定感度以下となっている。しかし、左右交互に起こる関節痛のみが遷延しており、原疾患に起因するものかどうか今後検討を要すると思われる。

家族性地中海熱の遺伝子解析 ー E148Q アミノ酸変異の関与についてー

○大石 勉^{1,3)}、荒井 孝^{2,3)}、田村英一郎¹⁾、大宜見力¹⁾、田中理砂¹⁾、内田 寛¹⁾、
赤城邦彦⁴⁾

1) 埼玉県立小児医療センター 感染・免疫科、2) 埼玉県立小児医療センター 放射線部、
3) 埼玉県立小児医療センター 臨床研究室、4) 神奈川県立こども医療センター 感染免疫科

【目的】

家族性地中海熱 (FMF) は発熱と腹痛、関節痛 / 炎、胸膜炎を繰り返し、腎不全に至るアミロイドーシスを合併する、pyrin 遺伝子 (MEFV) の突然変異を原因とする常染色体劣性遺伝疾患である。しかし本邦における小児の遺伝子変異は未だ十分に明らかにされておらず、特に exon 2 の塩基置換による E148Q 変異の詳細は不明のままである。MEFV の塩基配列を検索して遺伝子変異の特徴を明らかにすることを試みた。

【方法】

特徴的な臨床症状と検査所見を呈し、FMF と診断した 7 名の発端者 (proband) から末梢血単核球を採取・分離し (QIAGEN)、MEFV の全 exon 及び周辺の intron の塩基配列を解析した。対照は健常ボランティア 102 名で、exon 2、exon 10 の塩基配列を解析した。蛍光自動 DNA シークエンサーを使用して、PCR ダイレクトシークエンス法を行なった。有意性の検定には Pearson のカイ 2 乗検定法を使用した。

【結果】

発端者では L110P-E148Q/M694I 2 例 (compound heterozygote)、E148Q/or-M694I 1 例 (両親検査不可で compound heterozygote か否かは不明)、E148Q-M694I 1 例 (heterozygote ; complex allele)、L110P-E148Q 2 例 (heterozygote ; complex allele)、E148Q 1 例 (heterozygote) の塩基置換によるアミノ酸変異が明らかになった。一方、対照では E148Q の homozygote が 3 例 (6 アリール) 認められた。E148Q の heterozygote は 29 例 (29 アリール) 認めたが、それに加えて 5 例は同一遺伝子に L110P-E148Q を有していた (heterozygote ; cis) (この内の 1 例は L110P-E148Q/E148Q であった)。各変異の遺伝子頻度を発端者と対照で比較すると L110P では 0.286 と 0.025 ($p < 0.001$)、E148Q では 0.50 と 0.172 ($p < 0.01$)、M694I では 0.286 と 0.000 ($p < 0.001$)、L110P-E148Q では 0.286 と 0.025 ($p < 0.001$) と有意の差を認めた。しかし E148Q homozygote の頻度には有意の差は認めなかった ($p > 0.50$)。

【結論】

今回の検索では発端者に L110P-E148Q、M694I、E148Q-694I、E148Q の塩基置換を認めた。E148Q は発端者全てに関与していた (7/7 ; 100.0%)。一方、対照では 35.3% (36/102) に認められた ($p < 0.001$)。M694I は発端者のみに見られて (4/7) 対照では全く検出されず発症に強く関与することが明らかになった。

MEFV の遺伝子変異を認めなかった家族性地中海熱の一例

○力石浩志¹⁾、井上祐三朗¹⁾、菱木はるか¹⁾、川口鎮司²⁾、有馬孝恭¹⁾、冨板美奈子¹⁾、
下条直樹¹⁾、河野陽一¹⁾

1) 千葉大学 大学院 医学研究院 小児病態学、2) 東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター

【はじめに】

家族性地中海熱 (FMF) は自己炎症疾患の一つであり、日本人における報告が近年増加している。我々は漿膜炎による症状が乏しく MEFV の遺伝子変異を認めなかったが、臨床的に FMF と診断しえた症例を経験したので報告する。

【症例】

8才男児。7才時から1-2回/月の頻度で2~3日間持続する39℃台の稽留熱を約1年間にわたり反復し当科紹介受診となった。発熱時には単関節痛(部位は不定)、背部痛、下肢痛を伴うことがあった。嘔気・嘔吐を伴うが、腹痛・下痢は認めなかった。また、咽頭痛・頸部リンパ節腫脹は伴わなかった。各種抗菌薬、NSAIDs(通常量)は無効であった。また、前医において PFAPA が疑われファモチジンおよび有熱時のステロイドが投与されたが、発熱の期間や頻度に変化はなかった。身体所見および無熱時の血液検査所見に異常を認めなかった。有熱時の血液検査所見では白血球数の増加・CRPの上昇・血沈の亢進を認めた。各種自己抗体およびリウマチ因子は陰性だった。腹部CT検査では有熱時に腸間膜に多数のリンパ節腫脹と腹水を認めたが、無熱時には軽快した。漿膜炎は明らかではないが典型的な臨床経過を認め、診断基準を満たしたため FMF と診断した。コルヒチン0.02mg/kg/dayの内服により発熱が約3ヶ月間見られなくなり、診断目的でコルヒチンを中断したところ8日後に発作(発熱およびCRP上昇(15.2mg/dl))を認めた。MEFVの全 exon のシーケンスを行ったがアミノ酸置換を伴う遺伝子変異は認めなかった。

【考察】

本症例のような漿膜炎による症状が乏しい症例の報告は少なく、我が国においても症例の蓄積が望まれる。また腹部CT検査の所見は診断の参考になった。

新規機能獲得型 CARD15/NOD2 遺伝子変異を認めたブラウ症候群の母児例

○大坪善数¹⁾、中下誠郎¹⁾、岡藤郁夫²⁾

1) 佐世保市立総合病院 小児科、2) 京都大学 大学院医学研究科 発達小児科学

ブラウ症候群 (BS) は4歳以下で発症し、発疹・関節炎・ぶどう膜炎を3主徴とする全身性肉芽腫性疾患で、常染色体優性遺伝形式をとる。ぶどう膜炎による失明と関節炎による関節拘縮が高頻度にみられ、臨床的には予後不良な疾患である。原因遺伝子として、自然免疫にかかわる分子である CARD15/NOD2 が同定されている。

今回、我々は少なくとも三世代に渡る BS の母児例を経験した。患児 (15歳女性) は、8カ月時、BCG 接種を契機に多発する丘疹で発症した。2歳頃より関節症状、10歳頃より眼症状が出現。血清因子陰性関節型若年性特発性関節炎 (JIA) の診断で加療されていたが、膠原病の家族歴がある事、特異な関節所見 (顕著な慢性関節炎が持続しているにも拘らず、関節破壊所見がない) より BS の診断に至った。CARD15/NOD2 遺伝子検査の結果、機能獲得型異常を伴った新規ヘテロ接合点突然変異 (E383G) を認めた。母親 (48歳) も幼児期より皮疹あり、12歳時には関節炎・ぶどう膜炎を認めていた。慢性関節リウマチ、ベーチェット病の診断で加療されていたが、児と同一の CARD15/NOD2 遺伝子変異を認め、BS の確定診断に至った。本邦における BS の報告は二家系 (ともに二世代) のみの稀な疾患ではあるが、特異な経過をとる JIA においては BS の可能性も考慮する必要があると考えられた。

本邦における CARD15/NOD2 遺伝子異常を伴ったブラウ症候群および若年性サルコイドーシス 20 例の臨床像

○^{おかふじ いくお}岡藤郁夫、西小森隆太、斎藤 潤、酒井秀政、河合朋樹、平家俊男、中畑龍俊
京都大学大学院医学研究科 発達小児科学

ブラウ症候群 (BS) は、4 歳以下で発症し、発疹・関節炎・ブドウ膜炎を三主徴とする常染色体優性遺伝形式をとる全身性肉芽腫性疾患である。若年性サルコイドーシス (EOS) は、BS の孤発例であり、ともに自然免疫を制御する NOD-LRR ファミリー分子の一つである CARD15/NOD2 の機能獲得型変異によって発症する同一の疾患である。

今回我々は、CARD15/NOD2 遺伝子異常を伴った BS/EOS の臨床像と遺伝子型の関係をより詳細に検討する目的で、本邦において我々が集積した 20 例 (EOS 14 例、BS 3 家系 6 例) について検討した。遺伝子型は R334W (9 例)、R334Q (3 例)、D382E (1 例)、E383G (2 例)、C495Y (1 例)、H496L (1 例)、M513T (1 例)、T605P (1 例)、N670K (1 例) であり、いずれも CARD15/NOD2 機能獲得型変異の特徴であるリガンド非依存性に NF- κ B 活性化を認めた。E383G と C495Y は新規の変異だった。三主徴全て揃っているのは 17 例であり、ブドウ膜炎がない症例 (1 例)、関節炎がない症例 (1 例)、関節炎のみの症例 (1 例) があった。発熱を認めた症例は 11 例だった。発症年齢は従来は通常 4 歳以下とされていたが、8 歳発症の症例があった。病型・遺伝子型の相関については、リガンド非依存性 NF- κ B 活性化の程度が著しい遺伝子型ほど、症状の一つである発熱の発症時期が早くなる傾向が認められた。

アレイ Comparative Genomic Hybridization 法を使用した McLeod 症候群の解析

○大石 勉^{1,3)}、荒井 孝^{2,3)}、山本英明^{2,3)}、田村英一郎¹⁾、大宜見力¹⁾、田中理砂¹⁾、
内田 寛¹⁾

1) 埼玉県立小児医療センター 感染・免疫科、2) // 放射線部、3) // 臨床研究室

【目的】

McLeod 症候群は有棘赤血球増加症、Kell 血液型抗原の発現低下、ミオパチー、舞踏病を主な症状とする、XK 遺伝子の突然変異による X 染色体連鎖劣性遺伝性疾患である。時には XK 遺伝子が近隣の遺伝子と共に欠失して慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease: CGD) (CYBB 遺伝子) や網膜色素変性症を伴う (隣接遺伝子症候群)。しかし有棘赤血球増加が軽度で筋炎や筋ジストロフィー症との鑑別が困難な場合があったり、欠失が広範で欠失遺伝子の正確な検出が困難な症例がしばしば認められる。Array Comparative Genomic Hybridization 法 (aCGH 法: アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション法) を使用して McLeod 症候群における欠失遺伝子と欠失 DNA 領域を明らかにすることを試みた。

【方法】

対象は CGD を合併した McLeod 症候群一症例と CGD 二症例で、すべて男性である。末梢血単核球から DNA を抽出して材料とした (QIAGEN)。欠失 DNA の検索には aCGH 法を使用した (Human Genome CGH マイクロアレイキット 244K, Agilent Technologies)、aCGH 法はマイクロアレイと従来の CGH 法を組み合わせる高効率に目的遺伝子やゲノム DNA 領域のコピー数変化を検出する方法である。一部の検査には蛍光自動 DNA シークエンサーを使用して、PCR ダイレクトシーケンス法を行なった。

【結果】

CGD を合併した McLeod 症候群の症例では Xp21-Xp21.2 に 617-kb の欠失が明らかになった。この領域は XK 遺伝子、CYBB (Cytochrome b-245) 遺伝子、DYNLT3 遺伝子、さらに機能のまだ知られていない LOC644108 や LANCL3 遺伝子を含んでいた。一方、筋ジストロフィー遺伝子 (DMD) のコピー数は正常であった。CGD は CYBB 遺伝子のみの完全欠失一症例と CYBB の exon 3 以降の欠失に DYNLT3 欠失を合併した一症例であった。共に XK 遺伝子のコピー数は正常であった。

【結論】

aCGH 法で CGD を伴う McLeod 症候群の遺伝子欠失の範囲を明らかにした。病態と予後を正確に把握する上で欠失領域を特定することは重要と考えられた。

Trisomy8を伴う骨髓異形成症候群(RAEB-M6)に合併した腸管型ベーチェット病の一例

○重村倫成¹⁾、高山和生¹⁾、田中美幸¹⁾、斎藤章治¹⁾、田中美幸¹⁾、柳沢 龍¹⁾、坂下一夫¹⁾、山崎崇志¹⁾、塩原正明¹⁾、上松一永¹⁾、小池健一¹⁾、松田和之²⁾、樋口由美子²⁾

1)信州大学医学部小児医学講座、2)信州大学医学部附属病院臨床検査部

【緒言】

近年、骨髓異形成症候群(MDS)とベーチェット病の合併例が本邦を中心に報告されており、その大部分は trisomy8を伴う MDS に合併する腸管型ベーチェット病である。trisomy8を伴う骨髓異形成症候群(RAEB-M6)に合併した腸管型ベーチェット病の一例を経験したので報告する。

【症例】

症例は4歳、女兒。発熱伴う口内炎、四肢の有痛性紅斑の増悪と寛解を繰り返し、近医にて皮膚生検からベーチェット病と診断。コルヒチン治療を開始後、症状は一旦軽快するも再び増悪。また当初から低値であった血小板の減少が著しくなり当院紹介入院した。コルヒチン治療を中止とし、骨髓検査を施行。MDSを背景とした急性赤芽球性白血病(MDS-M6)と診断。trisomy8とPTPN11遺伝子変異を認めた。これらの異常は好中球、単球にあり、リンパ球にはなかった。trisomy8を伴うMDSに合併したベーチェット病では腸管型が大部分を占めるため大腸内視鏡を施行。上行結腸から横行結腸にかけて多発性びらんを確認。病理所見もあわせ腸管型ベーチェット病と診断。MDSを背景としており抗癌剤療法では正常骨髓の回復遅延が予想され、骨髓ドナー検索を優先し、その間は無治療で経過観察とした。ベーチェット病の症状は増悪と寛解を繰り返した。抗癌剤治療開始後はベーチェット病の症状軽快。寛解導入中の好中球減少時、感染症を契機として一度再燃した。腹痛を伴い急性増悪し、骨髓検査ではマクロファージが活性化している所見を確認。ステロイド治療開始後に症状は軽快した。その後はステロイド治療中止後も現在に至るまで症状の再燃はみられていない。現在HLA完全一致の妹をドナーとして骨髓移植を行った。

【考察】

本症例では好中球、単球のみに染色体、遺伝子異常を認めた。また好中球減少時に感染症を契機としてベーチェット病の再燃を認め、骨髓ではマクロファージが活性化している所見を確認した。以上から本症例のベーチェット病の病態には単球・マクロファージが病態の中心と考えられた。

10年を経過した若年発症 Sjögren 症候群症例の検討

○富板美奈子¹⁾、斎藤公幸²⁾、下条直樹¹⁾、有馬孝恭¹⁾、井上祐三朗¹⁾、河野陽一¹⁾

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

【背景と目的】

Sjögren 症候群 (SS) の病態・治療を考える上で小児期に発症した SS 患者の長期経過を知ることが重要である。そこで、15歳以下で発症し当科で10年以上経過を観察し得た症例について、経過を解析した。

【対象と方法】

1987年から1997年に当科を受診し、1999年の厚生省改訂診断基準を満たした患者のうち、10年以上経過を観察しえた一次性 SS11例を対象とし、最終観察日までに出現した症状、検査値、臓器障害について解析した。

【結果】

男女比は3:8、平均観察期間は12年8ヶ月であった。初診時に乾燥症状を自覚した患者はいなかった。全例で経過中に何らかの眼・口の乾燥感を認めたが、3例は一過性であった。唾液分泌量低下を5例、シルマーテスト陽性を5例で認めた。

経過中に新たに出現した臓器障害は橋本病1例、好中球減少症および間質性膀胱炎疑い1例であった。発症時に倦怠感を認めた2例はその後も倦怠感が持続した。1例は発熱、発疹、炎症反応上昇を伴う再燃を繰り返し、短期間のステロイド療法を必要とした。

他の5例は新たな臓器障害などは認めず、2例は無治療である。悪性リンパ腫を発症した例はいなかった。

【考察】

今回解析した症例では、免疫抑制療法の継続を要する大きな臓器障害を来した例はいなかった。乾燥症状や分泌能低下も、進行していない例もあった。しかし、倦怠感の持続や、ステロイド治療を要する再燃を繰り返した例もあった。従って、すべての症例で診断時から強力な免疫抑制療法を行うことは副作用のことを考えると慎重であるべきと思われるが、個々の症例に応じた注意深い経過観察が必要と考えられた。また、観察期間が短いため今回の検討対象にはなっていない例の中に免疫抑制療法を必要とした例があることや、悪性リンパ腫の発症などは今後起こってくる可能性もあることから、若年 SS の経過・予後についてはさらに多くの症例検討を要する。

Hyperthyroidism の治療後に多発性筋炎、さらに関節リウマチを合併したシェーグレン症候群の一例

○和田靖之¹⁾、南波広行¹⁾、久保政勝¹⁾、衛藤義勝²⁾

1) 東京慈恵会医科大学附属柏病院 小児科、2) 東京慈恵会医科大学 小児科

シェーグレン症候群(SS)は外分泌腺を侵すだけでなく、多彩な腺外症状を合併することが知られている。特にSSの10～60%が自己免疫性甲状腺疾患(ATD)を合併するが、その甲状腺機能の多くが正常、低下で、亢進症は少ない。また関節リウマチ(RA)などにもよく合併するが、多発性筋炎(PM)にみられることは少ない。今回我々はHyperthyroidismの治療後に強い血管炎所見を有するPMを発病、その症状が安定し青年期を迎えた時期にRAを発症したSSの1例を経験した。

【症例】23歳女性。

【主訴】多発関節炎。

【家族歴】母親がBasedow病の既往。

【現病歴】

平成2年12月頃(6歳)にBasedow病の診断でThiamazoleを開始、約4年で投薬終了、以後甲状腺機能はeuthyroidismである。平成8年9月頃(12歳)より全身倦怠感、筋力低下が出現。CK 8987IU/ℓ、Myoglobin 1100ng/ml、筋生検では強い細胞浸潤を伴った血管炎像を呈した。この時点で抗SS-A、SS-B抗体は陰性で乾燥症状も訴えていなかったが、口唇生検では導管周囲に多数のリンパ球の浸潤を認めた。治療により筋原性酵素は正常となったが、経過中リウマチ因子は徐々に上昇した。平成19年に多発関節痛に加え、発熱、朝のこわばりが出現。Rf 88U/ml、抗CCP抗体770U/ml、抗SS-A抗体86.3U/ml、抗SS-B抗体7U/ml>、fT3、fT4、TSHは正常であるがTPO抗体50U/ml、TgAb 10.8U/mlであった。

【結語】

本症例はSSを中心にさまざまな疾患が病態形成に関わっていると考えられた。しかしALD、PM、RAの順でいずれも10年前後経過してから単一の腺外症状として出現しているが、実際に本症例においてSSがどの時点で発症しどのような関与をしているかは大変興味深いと考えられた。

アクアポリン抗体陽性を示した小児期発症多発性硬化症 —自己免疫性チャンネル分子病としての検討—

○^{ひらの ゆきこ}平野幸子、舟塚 真、小平かやの、斎藤 崇、土方 希、柳澤暁子、石垣景子、
中山智博、大澤真木子
東京女子医科大学 小児科

近年、中枢神経系においてチャンネル分子に対する自己抗体が病態に関与する疾患が明らかになり、傍腫瘍性小脳変性症、辺縁系脳炎がそれに該当する。2005年、視神経脊髄炎(neuromyelitis optica: NMO)において水チャンネル分子の aquaporin-4 に対する自己抗体(AQ4)が特異的に検出され、自己免疫性チャンネル分子病の一つに加えられることになった。本症は、多発性硬化症(MS)、それも日本に多い視神経脊髄型MSとの異同に関して現在多くの議論があるトピックスとなっている。AQ4陽性NMO/MSは、一般のMSより発症年齢が高く、女性に多く、ANA陽性や他の自己免疫疾患の合併が多いとされている。我々は、小児期発症のMSと診断していた2例でAQ4陽性が判明し、自己免疫疾患の多様性を考慮する上でも貴重と考えられたので報告する。

【症例1】

10歳男児。3歳3か月、両側視神経炎で発症。その後、視神経、脊髄を主として大脳、小脳、脳幹も含めて20回を越える再発を反復し、視神経と脊髄症状の障害が進行した。急性期のステロイドパルスは有効だが、血漿交換は無効、INF- β 皮下注、シクロフォスファミド・パルス治療は症状を増悪させた。2007年3月にAQ4が262,144xと高抗体価判明。

【症例2】

28歳女性。13歳、左視神経炎で発症。その後、大脳、脊髄、視神経に再発を反復していたが、ステロイドパルス治療によく反応し、寛解期は軽度感覚障害のみ残存。しかし、19歳時に横断性脊髄炎での再発があり、以後、再発を反復して視力障害と運動麻痺を主に障害度が進行した。25歳時神経内科に転科し、本年AQ4陽性が判明した。

【考察】

2例とも、再発寛解型MSの国際診断基準に合致している。一方で、再発回数が多く、視神経と脊髄症状の障害度の進行が早い、脊髄MRIで3椎体以上の長大脱髄病変を認めるなどの点はAQ4陽性NMO/MSに類似した。その他の臨床像や検査所見、薬剤治療効果では既報告例との相違もある。症例1では低年齢男児での顕著な自己免疫疾患という点でも注目すべきであろう。今後、小児での症例集積が必要である。

(AQ4の測定を施行された東北大学神経内科高橋利幸先生に深謝致します。)

小児期発症自己免疫性膵炎は IgG4 関連疾患か？ —潰瘍性大腸炎合併例からの考察—

○秋岡親司^{1,2)}、中島浩司¹⁾、大前禎毅¹⁾、生嶋 聡¹⁾

1) 済生会京都府病院 小児科、2) 京都府立医科大学 小児科

小児期における膵炎は比較的稀で、膵胆管合流異常、ウイルス感染、薬剤に因るものが多い。一方、成人ではアルコール、胆膵石、腫瘍によるものに加え、自己免疫的機序の関与した腫瘍形成性膵炎が近年多く報告され、膵癌との鑑別から注目されている。日本膵臓学会は2002年に診断基準として(1)膵腫大に伴う主膵管の狭窄 (2)高ガンマグロブリン血症や自己抗体の存在 (3)病理所見(リンパ球などの浸潤と線維化)、の3点を提唱、2006年には厚生省研究班が改訂の形で、「自己免疫性膵炎(AIP)とは発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎で、全身的な多臓器炎症性疾患の一病変である」と定義した。それらは膵外臓器病変(胆管、唾液腺、後腹膜、甲状腺、肺、腎など)、血中IgG4高値とIgG4陽性形質細胞浸潤、ステロイド剤著効、中高年男性に好発などが特徴であるが、さらにAIPの範疇からIgG4関連疾患群AMOLPSという新しい疾患概念として捉え直す流れにある。一方、欧米でもAIPは提唱されているが、病理所見や膵外病変に本邦例と異なる点も多く、疾患概念の違いは大きい。慢性膵炎TIGAR-O分類ではAIPをisolated typeとsyndromatic typeの2群に分けており、後者はシェーグレン症候群や潰瘍性大腸炎(UC)などに伴う膵炎と定義している。

今回我々はUCに膵炎を合併した12歳男児例を経験した。画像的に膵腫大、主膵管の狭窄を認める膵炎は、UCに先行して上腹部鈍痛で発症、P-ANCA陽性、ステロイド治療に反応したがUC再燃時に再発した。血清IgG4値は軽度上昇したがAMOLPSに認められる著増ではなかった。またUCでは腺管底部への形質細胞浸潤が特徴であるが、本例での形質細胞のIgG4産生は認められなかった。以上より本例は2002年の基準を満たし、TIGAR-O分類でsyndromatic typeに相応するAIPではあるが、IgG4の関与が乏しく若年例である点から2006年の改定基準の定義する疾患スペクトルには合致しない。AIPにはAMOLPSとは異なる多臓器障害性の疾患群があると考えられた。

小児の血清 MMP-3 値

○^{まえの のぶあき}前野伸昭¹⁾、有村温恵¹⁾、野中由希子¹⁾、根路銘安仁¹⁾、森 浩純¹⁾、重森雅彦¹⁾、
 巖崎智子¹⁾、今中啓之¹⁾、武井修治¹⁾、銚之原昌³⁾、松本繁久²⁾、河野嘉文¹⁾

1) 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、2) 第一ファインケミカル株式会社、
 3) 今給黎総合病院 小児科

【背景】

血清 MMP-3 は関節リウマチの客観的関節炎マーカーとして現在最も頻用される検査の一つである。成人の標準値は男性 37-121 ng/ml、女性 17-60 ng/ml とされるが、小児の標準値は知られていない。今回、我々は健常小児の血清 MMP-3 値を検討し小児標準値の設定を試みた。

【対象・方法】

0 歳から 15 歳の健常児または関節症状を有しない軽症感染症患児 173 例（男児 91 例、女児 82 例）の血清 MMP-3 値を測定した。測定には第一ファインケミカル社のパナクリア MMP-3 キットを用いた。

【結果】

173 例中 159 例 (91.9%) がキットの測定感度限界である 12.5 ng/ml 以下であった。感度以下の検体も測定できるよう反応時間延長、酵素標識抗体の増量、発色剤の変更などを試みたが、同時再現性が悪く感度 UP はできなかった。そこで、測定感度以下の検体では通常の方法の検量線を外挿し求めた値を参考測定値として用いた。173 例全例の血清 MMP-3 値 (ng/ml) は 0.6-185 で mean (\pm SD) = 8.67 (\pm 18.4)、median = 5.7 であった。男女別では男児 mean (\pm SD) = 10.6 (\pm 25.0)、median = 5.7、女児 mean (\pm SD) = 6.5 (\pm 4.0)、median = 5.7 であり、男女間に有意差は認められなかった。年齢別での検討では、0-12 歳では年齢による有意差は認められず、13 歳以上ではそれ未満と比較し有意に高い MMP-3 値が認められた。今回の結果より小児の血清 MMP-3 値の標準上限値を 95 パーセンタイル値で設定すると 21 ng/ml となった。

【考案】

健常小児における血清 MMP-3 の標準値は成人のそれより低値であることが示唆された。また小児では成人で見られるような性差は少ないものと思われた。小児期でも 13 歳を越えるあたりから血清 MMP-3 値は上昇する傾向にあったが、これは二次性徴によるものや関節容量の増大によるものが推定される。JIA の診療に際しては、小児の血清 MMP-3 の標準値は成人より低値であること認識しておくべきと思われた。

全身型若年性特発性関節炎の関節予後予測因子の検討

○大倉有加、竹崎俊一郎、山田雅文、川村信明、有賀 正

北海道大学 大学院医学研究科 医学部 小児科学分野

【緒言】

全身型若年性特発性関節炎(S-JIA)の約半数で進行性に関節機能障害をきたすとされ、関節予後不良例に対して生物学的製剤の有効性が期待されている。その適応決定にも重要な関節予後予測因子について、一般病院でも実施可能な検査項目を基に後方視的に検討した。

【対象・方法】

対象は北海道大学病院および北海道内の関連病院で病初期よりフォローされている29名(男児12名、女児17名)のS-JIA患者である。S-JIAの診断は1998年のILARの分類に基づいた。関節機能障害の評価はSteinbrockerの分類に基づき、class2以上を関節機能障害有りとした。関節機能障害の有無により2群に分け臨床症状・血液検査所見(最異常値)を比較した。関節機能障害の有無と臨床症状・検査値の有意差の検定にはt検定を用いた。血清MMP-3、フェリチン値と関節機能障害の有無との有意差の検定にはFisherの直接確率法を用いた。

【結果】

関節機能障害のない群は20名、ある群は9名であった。両群で発熱、紅斑、リンパ節腫脹、肝脾腫、漿膜炎等の症状の頻度には有意差は認めなかった。検査所見で有意差を認めたのは赤沈値のみで、関節機能障害のない群で高値であった。血清MMP-3、フェリチン値については症例毎のばらつきが大きかったため、閾値を設定して高値群と低値群に分けて検討した。150ng/ml以上をMMP-3高値とした場合、MMP-3値と関節機能障害の間に有意の相関を認めた。1,000ng/ml以上をフェリチン高値とした場合、関節障害のない群で高値例が多かったが有意差は認めなかった。また、MMP-3、フェリチン共に測定できた14症例での検討では、MMP-3値とフェリチン値との間で逆相関の傾向を認めた。

【考察】

S-JIAの関節予後予測因子としては血清MMP-3値と赤沈値の有用性が示唆され、それぞれ滑膜の炎症の程度と炎症持続期間を反映していると考えられた。また血清MMP-3・フェリチン値の組み合わせにより、予後予測の精度をさらに高められる可能性も示唆されたが今後多数例での検討が必要である。

異なる病型を呈した若年性特発性関節炎 (JIA) の姉弟例

○^{かねし ようすけ}兼次洋介、植田祐樹、那須 敬、斉田吉伯、三河 誠、小林一郎
北見赤十字病院 小児科

【緒言】

若年性特発性関節炎 (JIA) は、複数の遺伝要因と環境要因が複雑に絡み合っ

て発症する多因子疾患と考えられており同胞発症例は稀である。今回我々は、JIA の姉弟例を経験したので報告する。

【症例1】 現在17歳女性。5歳時に頸部痛で発症し、両膝・足関節腫脹を認め、当科紹介となった。両膝・足関節腫脹を認めたが、可動域制限・圧痛は認めなかった。ANA 1:40、RF 陰性であり、X 線上関節破壊は認めなかった。RF 陰性多関節型 JIA と診断し、当初 NSAID に反応したが、8歳時、頸部痛、顎関節痛、両側 PIP 関節腫脹、弛張熱、両上肢大腿の紅斑が出現した。CRP・ferritin 高値を認め、全身型としての再発を疑い MTX、PSL を開始し、関節症状は改善した。12歳時、PSL 減量中に関節炎の増悪あり、PSL 増量にて寛解した。関節症状は安定せず、このころから抗 DNA 抗体陽性となった。14歳時にサラゾピリンとミゾリピンを導入後、関節痛や腫脹は軽減し、ステロイドを減量してきたが MMP-3 は依然高値が持続し、CRP は 0.6-3.0mg/ul で推移している。17歳現在も外来 follow 中であり、抗 CCP 抗体陰性、ANA 1:640 まで上昇している。

【症例2】 症例1の弟で13歳。12歳時より、両側手関節・左肘関節の疼痛・腫脹・可動域制限を認め、徐々に関節腫脹・POM が進行し、近医整骨院から当科紹介となった。左右 MCP 関節の腫脹、左肘関節腫脹・疼痛、可動域制限を認めた。特に手首の伸展・屈曲制限が著明であり、両手首の尺側偏位を認めた。ANA 陰性、RF 陽性、抗 CCP 抗体陽性であり、初診時 X 線上、すでに手関節・左肘関節に著明な関節裂隙の狭小化・びらん性変化を認めた。RF 陽性多関節型 JIA と診断し、NSAID、MTX、PSL およびリハビリを開始し、炎症反応の沈静化と関節可動域の改善を認めている。

【考察】

JIA において病型の異なる同胞例の報告は稀である。姉は全身型での再発をきたし、経過も非典型的である。また、ANA や抗 DNA 抗体価上昇を認めることから、SLE 等の合併が危惧される。

異なる時期に若年性特発性関節炎を発症した1卵性双生児の姉妹例

○^{うめばやし ひろあき}梅林宏明、稲垣徹史、三浦克志、虻川大樹

宮城県立こども病院 総合診療科

【症例1】15歳女兒。2歳時より左関節痛、跛行、軽度炎症反応増加あり、近医で経過観察されていた。3歳時に手関節腫脹、疼痛、リウマチ因子陽性などから多関節型若年性特発性関節炎と診断された。その後他院にてアスピリン、MTX、ステロイド等の加療が行われたが、病勢コントロールが困難なため14歳時に当科に紹介された。

【症例2】症例1の姉(1卵性双生児)。11歳時に四肢痛あり近医を受診。家族歴、リウマチ因子陽性などから多関節型若年性特発性関節炎と診断された。アスピリン、MTX、ステロイド等の加療がなされたが病勢コントロールが困難なため14歳時に当科に紹介された。2症例ともにRF高値、抗CCP抗体高値であり、疾患活動性は高い。MTXによる嘔気などもあり葉酸を併用しながら経過観察中である。今後生物学的製剤の使用も考慮に入れている。

全身型若年性特発性関節炎の経過中にマクロファージ活性化症候群を発症し、蛋白漏出性胃腸症を合併した1症例

○^{なかぎし やすお}中岸保夫、三好麻里、笠井和子
兵庫県立こども病院 アレルギー科

【症例】9歳女児

【主訴】発熱 関節痛

【家族歴】リウマチ性疾患なし

【経過】

平成12年3月(2歳時)発症の全身型若年性特発性関節炎(S-JIA)。同年4月にマクロファージ活性化症候群(MAS)への移行も認めた。以後はPSLおよびMTXにて経過良好であり、PSLを中止できた。平成19年3月10日より高熱、両膝関節痛出現。抗生物質に反応せず、S-JIAの再燃として3月13日前医入院。翌日、治療目的にて当院へ転院となった。

【入院後経過】

身体所見および検査所見からS-JIAの再燃と診断し、ステロイドパルス療法を施行した。一旦症状軽快したが、3月26日より40℃の高熱、白血球数および血小板数の減少、肝機能障害がみられたためMASへ移行したと判断し、リメタゾンとシクロスポリン(CyA)持続静注による治療を開始した。血清アミラーゼ値の上昇を認め4月9日にCyAによる可能性を考え中止したところ正常値になった。リメタゾンによる治療は継続していたが4月10日より再び、40℃台の高熱、白血球数および血小板数の減少がみられた。また、同時期より腹痛、下痢、低蛋白血症が出現した。4月17日の骨髓検査で血球貪食像を多数認めたため、MASが改善していないと判断してリメタゾンの増量したところ発熱および血球数は改善した。リメタゾン漸減中の5月1日より再び発熱がみられ、また腹部症状の増悪を認めたため、ステロイドパルス療法を施行し、後療法としてPSLの内服を行った。その後、解熱したものの、腹部症状、低蛋白血症が軽快しなかったためCyAの内服を開始したところ、症状および検査所見の改善がみられ、退院となった。腹部症状、低蛋白血症については、入院中に施行した蛋白漏出シンチで、小腸よりの漏出を認め、蛋白漏出性胃腸症と診断した。生検は行っていない。現在、外来にて慎重にPSLおよびCyAの減量を行っている。

【考察】

S-JIAの経過中にMASへの移行はしばしば経験するが、蛋白漏出性胃腸症を発症した報告はない。S-JIAからMASへの機序から、血管炎をベースにした粘膜損傷を契機に発症したと考えている。貴重な症例であるため報告する。

顕微鏡的多発血管炎の経過中に若年性特発性関節炎が併発した一女児例

○樋口^{ひぐち}るみ子^こ、小澤礼美、原 良紀、今川智之、森 雅亮、相原雄幸、横田俊平
横浜市立大学 小児科

【症例】10歳女児

【主訴】発熱、関節痛

【現病歴】

2004年8月17日から発熱、頸部、肩、手指の関節痛、腓腹筋痛を認め、前医を受診。若年性特発性関節炎(JIA)を疑われ、NSAIDsやメトトレキサート(MTX)の投与が行われたが、改善しなかった。諸検査の結果、MPO-ANCAが陽性であり、顕微鏡的多発血管炎(MPA)が疑われ、10月12日よりステロイドパルス療法が行われた後、当科紹介入院となった。

【検査所見】

(治療開始前)WBC 8480/ μ l, Hb 9.2 g/dl, Plt 41.5/ μ l, ESR 123/1h, CRP 4.24mg/dl, MPO-ANCA 570、尿蛋白(-)、尿潜血(2+)

【腎組織所見】

単核球浸潤や係蹄基底膜のフィブリノイド壊死を伴う細胞性半月体あり。半月体形成性腎炎と診断

【経過】

MPAに対し、シクロホスファミド・パルス療法を開始し、維持療法としてプレドニゾン20mg/日、アザチオプリン25mg/日を開始した。治療により、諸症状はすぐに改善し、尿所見も正常化した。またMPO-ANCAは順調に下降し、2005年2月に陰性化した。発症一年後の腎組織所見では、炎症細胞浸潤や半月体形成がなく、著明な改善が得られた。しかし、2005年6月ごろより左手関節の疼痛を訴え、7月腫脹と可動域制限が出現し、同部位のレントゲンで関節裂隙の狭小化を軽度認め、またMRIでは手関節や手根骨周囲、骨髓内に関節炎に伴う病変を認めた。リウマトイド因子、抗CCP抗体が陽性であり、MPAにJIAが併発したものと考えられた。2006年2月よりMTX6mg/週の内服を開始し、関節炎は徐々に改善している。MPAにJIAが併発したとの症例報告はなく、非常にまれな症例と思われた。

治療中に重度肝障害を反復した若年性関節リウマチの男児例

○^{おおた よりこ}太田依子、多賀 崇、野田恭代、馬場典子、加藤博文、太田 茂、竹内義博
滋賀医科大学付属病院

若年性関節リウマチ (JIA) の治療中に重症肝障害を反復し、肝不全で死亡した症例を経験したので報告する。症例は、平成15年10月 (5歳時) に発熱、発疹を認め、JIA と診断された。ステロイドパルス療法にて速やかに症状の改善を認めたが、ステロイド減量中に重度の肝障害 (ALT 最高値 3440 IU/ℓ) を認めた。対症療法にて肝障害は徐々に改善したが、JIA の再燃、マクロファージ活性化症候群の合併がみられ、シクロスポリン投与により軽快した。平成16年10月 (6歳時) には EB ウィルスによる血球貪食症候群をきたし、デキサメサゾンと VP-16 による化学療法にて軽快した。平成18年11月 (7歳時) 発熱、関節腫脹、炎症反応高値から JIA 再燃と診断。ステロイドパルス療法を施行したところ、3クール施行直後に重度の肝障害 (ALT 最高値 7600 IU/ℓ) をきたした。肝障害は遷延したが、対症療法により軽快した。経過中に施行した肝生検では、リンパ球の浸潤を認めたが、原因の同定には至らなかった。ステロイド減量中の平成19年4月、弛張熱、関節痛を認め、JIA 再燃と診断。ステロイドパルスを行ったところ、1クール直後より著しい肝障害 (ALT 最高値 3272 IU/ℓ) を認めた。JIA は沈静化し、4月下旬にはトランスアミナーゼも3桁まで低下したが、5月上旬より再びトランスアミナーゼの上昇を認め、引き続き黄疸、凝固異常、NH3 上昇、意識障害が出現した。肝不全と診断し、血漿交換や持続透析を行ったが改善なく、生体肝移植を考慮したが脳浮腫著明で適応とならず、6月に永眠された。肝障害の原因として、各種肝炎ウィルス、自己抗体、アミノ酸分析など検査を行ったが、原因同定には至らなかった。EB ウィルスの関与は、ウィルス定量の結果などから最終的に否定的と考えている。免疫抑制状態による何らかのウィルス感染の顕在化、薬剤性、JIA の標的としての肝障害などが原因として考えられた。成人型 still 病では、肝不全合併の報告が散見されるが、JIA と肝不全が合併した報告はなく、極めて貴重な症例と考えられる。

日本人多関節型 RF 陽性 JIA 患者における低用量 MTX パルス治療の初期必要投与量の検討

○安藤智暁¹⁾、鹿間芳明¹⁾、高橋英彦¹⁾、奥山伸彦²⁾、赤城邦彦¹⁾

1) 神奈川県立こども医療センター 感染免疫科、2) JR 東京総合病院 小児科

【目的】

当院では NSAID でコントロールできない JIA 症例に対し、1990 年頃から MTX 治療を導入している。欧米における JIA の標準治療量は MTX 10～15mg/m²/週または 0.3～0.6mg/kg/週とされているが、MTX の代謝における個人差や食生活の影響により、日本人における必要治療量はこれより少ない可能性がある。当院での経験から MTX の初期必要投与量を検討する。

【方法】

当院で MTX 治療を導入した日本人多関節型 RF 陽性 JIA 患者において DAS28(3) および DAS28(3)-CRP を用いて寛解と判断できたときの MTX 投与量を後方視的に検討した。

【結果】

当院において 1990 年以降に MTX を使用した多関節型（進展型を含む）JIA 症例は 15 例あり、うち RF 陽性は 9 例（全例女児）であった。9 例の平均発症年齢は 11.6 歳（S. D. =2.8, 範囲 6.8-15.3）であった。いずれも当院で MTX を導入しており、NSAID 併用は全例に（8 例に 2 剤併用）、プレドニン少量投与（<0.5mg/kg、最大 10mg/日）の併用は 2 例に認めたが、全例がステップアップ方式で寛解導入に成功していた。MTX の導入または増量による寛解導入前 1 ヶ月間は併用薬の薬用量に変更はなかった。DAS28(3) と DAS28(3)-CRP ではほぼ常に前者が高値であったため、前者による寛解基準（<2.6）を採用して寛解導入の成功を判断したが、カルテの記載にみられる主治医の臨床的完全寛解の判断とおおむね相違なかった。また、寛解導入後にはほぼ全例が CRP 陰性化に至っていた。寛解導入に成功した時点の MTX 用量は平均 6.4mg/m²（S. D. =1.7, 範囲 4.1-9.2）、0.20mg/kg（S. D. =0.06, 範囲 0.13-0.29）であった。

【結論】

DAS28(3) で規定される寛解導入に要した MTX 用量は欧米における標準治療量の下限からその半量の間に分布していた。日本人における MTX 低用量パルス療法の初期必要投与量は欧米の標準治療量より低い可能性があり、成長に応じて増量も必要になることから、個々の症例に応じた初期投与量の適切な設定が必要である。

抗 TNF- α モノクローナル抗体を使用した全身型若年性特発性関節炎 (S-JIA) の1 幼児例

○飛梅 ^{とびうめ} 元、柳田英彦、岡田 満、竹村 司

近畿大学 医学部 小児科

【はじめに】

S-JIA の治療において NSAIDs、副腎皮質ステロイド薬、DMARDs の使用でも改善が見られない例やステロイド薬からの離脱が困難な例に免疫抑制剤の投与や抗サイトカイン療法が行われる。今回我々は S-JIA の患児で PSL の減量が困難であったため抗 TNF- α モノクローナル抗体を使用した症例を経験したので報告する。

【症例】

4歳女児。2005年10月高熱が持続するため近医入院し白血球、CRP などの炎症所見の持続する上昇を認めため、S-JIA が疑われプレドニゾロン (PSL) 投与で解熱傾向を認めた。しかし、PSL を減量したところ再び発熱を認め全身に紅斑が出現し肝機能障害も出現してきたため精査加療目的にて2005年11月15日当科に転院となった。入院後骨髓検査にて血球貪食像が認められ血球貪食症候群を合併していた。PSL とシクロスポリン A (CyA) 併用療法を施行し、軽快したため退院となった。しかし、2006年6月より CyA を減量したところ再び発熱し同年6月25日入院。S-JIA 再燃と考え PSL+CyA 持続+MTX 週1回で治療を開始したが、弛張熱が持続し m-PSL パルス療法を施行、CyA を中止し、FK506を開始したところ症状軽快し8月31日退院した。9月23日意識障害、痙攣を来したため入院し頭部 MRI 拡散強調像にて後頭葉に高輝度領域を認めタクロリムス脳症と診断し、また、皮質盲も出現した。FK506を中止し、症状軽快したため退院となった。その後は PSL を徐々に減量していった。しかし、同年5月19日発熱にて外来受診し再燃を考え入院。m-PSL パルス療法を施行したところ軽快した。PSL 依存性のため抗 TNF- α モノクローナル抗体を投与したところ速やかに解熱した。しかし、投与5日後再び弛張熱を認めたため2回目の投与をした。この時も速やかに反応したが、さらに1週間後に再燃したため3回目を投与し、ミゾリビンの内服を追加した。その後症状は改善し、現在 PSL 減量中である。

【まとめ】

PSL 療法や免疫抑制剤にてコントロールが困難な本例において抗 TNF- α モノクローナル抗体投与は幼児においても効果的であり有効な治療法のひとつであると考えられた。

神経麻痺症状を呈し MRI にて広範な異常所見を認めた SLE の一例

○原 ^{はら} 良紀、野澤 ^{りょうき} 智、佐野史絵、笠井和子、金子詩子、篠木敏彦、宮前多佳子、
今川智之、森 雅亮、横田俊平

横浜市立大学 医学部 小児科

【症例】

24歳の女性。14歳時に発熱・関節症状で発症、SLEと診断された。メチルプレドニゾン(mPSL)パルス、シクロフォスファミドパルス療法の後、経口プレドニゾン(PSL)・アザチオプリンを開始。H15年(21歳)頃より受診が途切れがちであったが、SLE症状は認めなかった。

H18年6月(23歳)、嘔吐・呼吸苦・四肢のしびれを訴え当院救急受診、入院となった。血液・画像検査で異常所見に乏しく、神経科によりヒステリー・過換気症候群と診断され退院したが、その後も同症状で救急外来を度々受診した。また下肢を中心とした全身の疼痛が出現。神経内科を受診し疼痛症候群と診断され、イミプラミン・クロナゼパム投与開始後は症状改善していた。

H19年3月頃より症状の再増悪あり当科定期受診を再開するも、筋力低下を呈するようになった。5月某日より発熱を認め、翌日の救急受診時、血液検査にてNa 119mEq/ℓと高度の低Na血症を認めたため入院。

【現症】

意識清明。皮疹なし。四肢：著明な筋力低下を認め、接触刺激で疼痛・不随意運動出現。脳神経：両側の眼振、右眼球上転の減弱、顔面に軽度のしびれを認めた。発語は鼻声音で嚥下困難あり。舌・口唇に麻痺等認めず。

【血液検査】

血算・凝固系に異常を認めず。血沈26mm/1hr、CRP 0.25mg/dℓ。IgG 925mg/dℓ。抗核抗体320倍(homo80倍、spec320倍)、抗ds-DNA抗体42IU/mL。

【経過】

輸液による低Na血症の補正、PSL常用量投与を開始、2日後にはNa補正されたが、脱力は改善を認めず。髄液検査より髄膜炎は否定的と考えた。MRIにおいて、頭部では脳幹部、脊髄では頸髄を中心として全脊髄に散在する、血管支配に一致しないT2延長病変を認め、神経症状の責任病変と考えPSLを増量したが、症状改善が緩徐であるため、mPSLパルス2クール施行後、PSL+ミコフェノール酸モフェチルの維持療法とした。治療強化後は脳神経症状消失、四肢麻痺も徐々に軽快しており、MRI所見も改善傾向である。

高度の四肢麻痺を呈したSLEの一例を経験した。画像所見の経時的変化を呈示するとともに、文献的考察を含め報告する。

γグロブリン補充療法後に無菌性髄膜炎を繰り返した乳児期発症 SLE 女児

○金井宏明、海野杏奈、東田耕輔

山梨大学 医学部

【緒言】

γグロブリン製剤投与時に合併する無菌性髄膜炎の多くは ITP や川崎病などに対する大量 γグロブリン投与 (1~2g/kg) 後に発症する。今回我々は低用量投与 (100~200mg/kg) 後に繰り返し発症した症例を経験した。

【症例】7歳女児

【経過】

生後8ヶ月時に ITP と診断され、4歳2ヶ月時に血尿、蛋白尿を認め、SLE、ループス腎炎と診断された。ステロイドパルス療法、シクロフォスファミドパルス療法で寛解した。

4歳11ヶ月時 SLE 再燃し、その後ネフローゼ症候群による低γグロブリン血症に対し、頻回に補充を行っていた。5歳2ヶ月時 γグロブリン (ポリエチレングリコール処理、200mg/kg、5.5時間) を投与し、翌日に頭痛、嘔吐出現。半日後、発熱、項部硬直が出現。髄液細胞数 289/mm³ (多核球 271)、髄液培養陰性で無菌性髄膜炎と診断した。CRP 4.7。

5歳11ヶ月時に2回目の SLE 再燃を認め、リツキシマブを投与し寛解した。6歳3ヶ月時低γグロブリン血症に対して γグロブリン (同製剤、400mg/kg、4時間) を投与した。翌日に頭痛、嘔吐出現。半日後、発熱、項部硬直が出現し、再度無菌性髄膜炎を発症した。髄液細胞数 3691/mm³ (多核球 3307)。CRP 10.6。

その後、#1投与量 (100~200mg/kg)、#2投与時間 (3.5~60時間)、#3製剤 (スルホ化、PH4処理)、#4併用薬剤 (PSL 等) を変更し γグロブリンを投与したが、多核球優位の無菌性髄膜炎を毎回発症し、4回繰り返した。

7歳6ヶ月時 γグロブリン (ポリエチレングリコール処理、100mg/kg、3.5時間) を投与。PSL 2mg/kg (30mg/日) を4日間投与後、PSL 10mg/日にしたところ髄膜炎は発症しなかった。

小児期発症全身性エリテマトーデスにおけるステロイド性骨壊死症

○井上祐三朗¹⁾、中村順一²⁾、有馬孝恭¹⁾、富板美奈子¹⁾、下条直樹¹⁾、原田義忠²⁾、河野陽一¹⁾

1) 千葉大学 大学院 医学研究院 小児病態学、2) // 整形外科

【目的】

小児期発症 SLE 患者のステロイド性骨壊死症の有病率を経時的に MRI を用いて評価する。

【対象と方法】

大量ステロイドが投与され、股関節および膝関節の複数回の MRI 検査を施行しえた小児期発症 SLE 患者 51 名 (男児 5 名、女児 46 名) の、のべ 204 関節 (102 股関節、102 膝関節) の MRI 検査所見を評価した。SLE 発症の平均年齢は 14.5 才 (7～19 才) で、平均罹病期間は 6.9 才 (1-16 年) であった。

【結果】

68 関節 (24 股関節、44 膝関節) でステロイド性骨壊死症を認めた。このうち 35 関節 (51%) においては、経時的に壊死範囲の縮小を認めた。ステロイド性骨壊死症を発症しなかった SLE 患者の発症年齢 (平均 12.0 才) は、ステロイド性骨壊死症を発症した患者の発症年齢 (平均 16.7 才) に比べ統計学的に有意に低かった ($p < 0.05$)。ステロイド性骨壊死症は 12 才以下の患者には発症していなかった。

【考察】

小児期発症 SLE 患者において、若年であるほどステロイド性骨壊死症の発症のリスクが低いことが示唆された。

高 IgM 症候群を合併した SLE の一例

○山崎崇志¹⁾、日高義彦¹⁾、重村倫成¹⁾、石田岳史¹⁾、上松一永²⁾、江原孝史³⁾、
小池健一¹⁾

1) 信州大学 医学部 小児医学講座、2) // 移植免疫感染症学講座、3) // 病理組織学講座

【緒言】

高 IgM 症候群はクラススイッチの誘導機構に異常があり、血清 IgG および IgA が低下し、IgM が異常高値となる免疫不全症である。また、SLE は活性化した B 細胞からの多様な自己抗体が病態形成の重要な部分を占める。この一見相反する病態が合併した症例における免疫グロブリン産生について検討したので報告する。

【症例】

18歳男性。小児期に IgG2 欠損症および SLE の合併を指摘され、当科外来でフォローしていた。17歳時に初めて蛋白尿を指摘され、腎生検目的で当科に入院した。この時点でプレドニゾロン7mg/日、ジピリダモール300mg/日、ミゾリビン300mg/日を内服していた。入院時の血液検査では IgG 219、IgA 44、IgM 1157、C3 38、C4 16.4、抗核抗体640倍、抗 DNA 抗体60.0 IU/ml、抗 Sm 抗体陽性、WBC 3820 (好中球65%、好酸球20%、リンパ球13%) であり、貧血および血小板減少は認めなかった。また尿検査では蛋白0.72g/日であった。腎生検の結果はループス腎炎 class IVであった。

【方法】

末梢血リンパ球マーカーをフローサイトメトリーで解析した。また、末梢血 B リンパ球を分離し、抗 CD40 抗体で刺激して培養を行い、その上清中の免疫グロブリンを測定した。

【結果】

この症例の末梢血リンパ球マーカーの CD20 は1%前後と減少していた。T 細胞上の CD154 (CD40 リガンド) および B 細胞上の CD40 の発現はコントロールと差がなかった。分離した B 細胞を抗 CD40 抗体で刺激した結果、IgG 産生はコントロールと比して低下していたが、IgM 産生は過剰に増加していた。

【考察】

B 細胞のクラススイッチには CD40 シグナルが重要と言われているが、この症例では CD40 の発現には異常を認めないものの、CD40 のシグナル伝達に異常があると考えられた。また、免疫寛容の異常がこのシグナル伝達の異常と関連している可能性もあると考えられた。

新生児にみられた自己免疫異常－NLE？Evans 症候群＋SLE 疑いの 一女兒例

○^{たけざき ともこ}嶽崎智子^{1,2)}、久保田智洋¹⁾、石井裕子³⁾、赤池治美¹⁾、根路目安仁¹⁾、野中由希子¹⁾、
重森雅彦¹⁾、前野伸昭¹⁾、今中啓之¹⁾、武井修治¹⁾、鉾之原昌¹⁾

1) 鹿児島大学病院 小児診療センター 小児科、2) 総合病院鹿児島生協病院、
3) 石塚レディースクリニック、4) 今給黎総合病院小児科

【症例】日齢44日女児

【現病歴】

膠原病疑い(ANA 陽性)の母より出生。生下時より顔面等に紅斑を認め Hb 14.7g/dl、Plt 5万、ANA 80倍。抗SS-A 陰性であったが新生児ループス疑いで経過観察。日齢10日で血小板は10万まで改善したが皮疹は不変。新たに網状皮疹出現。生後44日に肝脾腫、点状出血を認め、RBC275万、Hb 8.1g/dl、Plt 5.4万、C3 36.7と異常値がすすんだため、精査加療目的で入院となった。

【入院後の経過】

入院後も血小板減少・貧血・肝機能障害・C3, C4の低下が進行性に増悪したため、日齢62日にステロイドの内服を開始した。ステロイド著効し、治療開始から10日後に肝脾腫改善、白血球数、血小板数、貧血、肝機能検査異常も改善した。経過中、出生時にはいずれも陰性であった、直接 Coombs テストが陽性、ANA 価の増加、抗カルジオリピン抗体、ds-DNA 抗体、及び抗SS-A 抗体の陽性化と抗体価の増加を認めた。現在1歳。プレドニン換算0.11mg/kg/日内服中である。発達発育も正常に経過している。ANA は陰性化した抗カルジオリピン抗体、ds-DNA 抗体、及び抗SS-A 抗体の抗体価は減少傾向に転じたが、まだ陽性のまま推移している。

【考案】

本症例は出生時の血小板減少、溶血性貧血(Evans 症候群)は、移行抗体による病態を疑いまた新生児ループスとしてフォローしていたが、新生児ループスの原因移行抗体として知られている抗SS-A/Ro 抗体・SS-B/La 抗体・抗RNP 抗体を母親は有していなかったこと。出生時すでに皮疹・血小板減少があったこと、また経過中にSLE に特徴的な網状皮疹が出現したこと、出生時には認めていなかった抗SS-A/Ro 抗体・抗カルジオリピン抗体(IgM も増加)・ds-DNA 抗体の陽性化と抗体価上昇を認めたことより、母親由来の抗体が関与したというより、症例自身の自己免疫異常に関与した病態が考えられた。

【結語】

新生児期に自己免疫異常を呈した興味ある1例を報告した。

下肢動脈閉塞を来した抗リン脂質抗体症候群の一例

○小澤礼美¹⁾、木下順平¹⁾、佐野史絵¹⁾、原 良紀¹⁾、金子詩子¹⁾、笠井和子¹⁾、篠木敏彦¹⁾、
中岸保夫¹⁾、宮前多佳子¹⁾、今川智之¹⁾、森 雅亮¹⁾、横田俊平¹⁾

1) 横浜市立大学附属病院、2) 三浦市立病院

【はじめに】

抗リン脂質抗体症候群 (APS) は、血小板に対する自己抗体により種々の動静脈に血栓形成を来し梗塞を生じる。我々は多発梗塞を来した APS 症例に対して抗体産生抑制と血栓形成に対する治療を行い良好な結果が得られたので報告する。

【症例】

15歳男子。主訴は右下肢疼痛。2006年11月頃より運動時の両下肢違和感、しびれと冷感、疼痛が出現し、消退出現を反復していた。検査にて上左浅大腿動脈と右膝窩動脈の閉塞と抗カルジオリピン抗体高値を認めたため APS の診断にてヘパリン、ウロキナーゼの治療が行われたが改善なく、当院紹介入院となった。入院時、血圧上下肢左右差は認めなかった。右第1～5足指の冷感、しびれ、感覚鈍麻を認め、右足背動脈拍動が触知不能であった。IgG1919mg/dl、赤沈値36mm/hr、CRP0.0mg/dl、抗カルジオリピン抗体53U/ml、抗カルジオリピンβ GPI 38.1 U/ml、ループスアンチコアグulant 2.02、抗DNA抗体2.7IU/mlであった。さらにMRアンギオグラフィーで左浅大腿動脈と右膝窩動脈の閉塞と左大腿の側副血行路を認めた。以上より多発動脈閉塞を来したAPSと診断し、シクロフォスファミドパルス療法とミコフェノール酸モフェチル、ワルファリン内服を開始した。治療開始6ヶ月後、下肢動脈閉塞症状の再燃と新規の血栓症状は認めていない。

【考察】

本症例は抗DNA抗体、抗Sm抗体は認めず、さらに蝶形紅斑などの臨床所見もなくSLEと診断されなかった。さらにAPSによる凝固異常が考えられたため、ステロイド薬を使用せずシクロフォスファミドとミコフェノール酸モフェチルによる免疫抑制薬を用い、自己抗体の産生を抑制した。また凝固亢進に対してワルファリンを併用することにより血栓形成抑制も行い動脈閉塞の増悪抑制が可能であった。

【結語】

血栓形成による血管閉塞症状をきたすAPSに対する治療として、自己抗体産生抑制と血栓形成抑制の2つを目的とした治療を行う必要があると考える。

不随意運動を呈した抗リン脂質抗体症候群の兄妹例

○五十嵐徹¹⁾、伊藤保彦¹⁾、福永慶隆¹⁾

1) 日本医科大学小児科、2) 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

【はじめに】

兄は全身性エリテマトーデス (SLE)、妹は舞蹈病を呈した抗リン脂質抗体陽性の兄妹例を経験したので報告する。家族歴として、母方祖母に慢性関節リウマチ、多発筋炎、シェーグレン症候群、母方従妹に若年性特発性関節炎、母方叔父に筋疾患 (16歳で死亡)、第2子は妊娠16週で流産がある。父母に特記すべき症状はない。

【症例1】19歳、男性。15歳頃よりめまい、ふらつき、振戦を認める。白血球減少 ($3500/\mu\text{l}$)、血小板減少 ($9.3 \text{ 万}/\mu\text{l}$)、抗核抗体陽性 (160倍)、補体低下 (CH50 < 10、C3 56 mg/dl 、C4 4 mg/dl)、抗DNA抗体 (RIA) 10 IU/ml 、抗リン脂質抗体陽性 (lupus anticoagulant 1.7、抗 β 2GPI抗体 125 U/ml 以上)がありSLEと考えステロイドの内服を行っている。

【症例2】11歳、女性。8歳時に左上下肢を投げ出すような不随意運動が覚醒時のみ出現した。次第に右側にも出現し、構音障害、書字稚劣、静座困難を認めた。近医にて抗核抗体陽性 (160倍)、抗リン脂質抗体陽性 (lupus anticoagulant 1.7、抗 β 2GPI抗体 125 U/ml 以上)、APTTの延長 (80.5秒)を認めた。白血球数、血小板数、抗dsDNA抗体、補体値は正常であった。脳血流SPECTで、基底核、視床に血流の低下を認めた。抗リン脂質抗体症候群 (APS)による舞蹈病と診断した。パルブロン酸ナトリウムとアスピリン内服開始後舞蹈病の症状は徐々に改善した。現在、プレドニゾロン、ワルファリンカリウム、ジピリダモール、パルブロン酸ナトリウムの内服を行っている。

【まとめ】

家族歴に多彩な自己免疫疾患を認めており、妹のSLE発症に留意しつつSLEとAPSの家族内発症につき注意深い経過観察が必要であると考えられた。

腸重積、蛋白漏出性胃腸症を併発した血管性紫斑病の1例

○橘田一輝^{1,2)}、佐伯敏亮^{1,2)}、開田美保^{1,2)}、緒方昌平^{1,2)}、藤野宣之^{1,3)}

1) 相模原協同病院 小児科、2) 北里大学 小児科、3) 藤野こどもクリニック

【緒言】

腸重積で発症し、その後紫斑、浮腫を指摘され、蛋白漏出性胃腸症を併発したと考えられた血管性紫斑病の男児を経験した。

【症例】

1歳9ヶ月男児。生来健康。平成19年2月19日より嘔吐(8回/日)を示したため、かかりつけ医を受診した。受診時に血便も認めたため腸重積を疑われ前医を紹介された。理学所見などより腸重積と診断され、高圧浣腸による整復後外来で経過を観察されていたが、腹部超音波上、腸重積の所見は消失したにもかかわらず血便は軽快せず、紫斑、浮腫が出現増悪したため、平成19年2月27日に重症感染症疑いで当院を紹介され精査加療目的で入院となった。入院時、足背、手背、下腿伸側に紫斑を認め、顔面、足背、下腿に浮腫を認めた。入院時検査成績は、末梢血白血球数が $39,600/\mu\text{l}$ と増加し、炎症反応はCRP 3.40mg/dl であった。血清生化学検査ではTP/Alb $3.3/1.6\text{g/dl}$ 、Na/K/Cl/Ca $127/4.5/94\text{ mEq/l}$ と著明な低蛋白血症、低ナトリウムおよびクロール血症を認めた。尿一般検査では蛋白は陰性で、その他明らかな異常を認めなかった。凝固線溶系はFDP/D-DMRが $25.0/16.9\text{ }\mu\text{g/ml}$ と高値を示し、第XIII因子は10%と著明に低下していた。血清 α_1 -ATは 286 mg/dl 、便潜血検査は 1394 ng/ml と高値を示した。免疫学的検査では血清IgG/A/M値は $307/192/28\text{ mg/dl}$ 、血清総補体価 46.7 CH50/ml 、C3/C4 $105/27\text{ mg/dl}$ 、抗核抗体40倍未満であった。抗原検査では便中アデノウイルスは陰性で、培養検査では血液(静脈血)は陰性、咽頭および便培養は正常細菌叢であった。胸部単純X線では明らかな異常を認めず、腹部超音波では広範囲に腸管の浮腫状変化および少量の腹水を認めた。以上より現病を血管性紫斑病と診断し、PSL 1 mg/kg/day の投与を開始し、速やかに血便、浮腫、低蛋白血症は改善した。経過中尿所見に異常を認めず、関節症状を示さなかった。

腸重積と蛋白漏出性胃腸症を併発した血管性紫斑病は稀であり、文献的考察を加えて報告する。

Henoch-Schönlein Purpura 様症状で発症し、肺ヘモジデロースが示唆された Wegener 肉芽腫症の1例

○^{ふるえ たけき}古江健樹、坂野 堯、須藤哲史、木下義久、小野浩明、大田敏之

県立広島病院 小児科

【はじめに】

Wegener 肉芽腫症は上気道、肺、腎症状を中心に幅広い症状を呈する。今回、Henoch-Schönlein Purpura (HSP) として紹介されたが、PR3-ANCA 陽性から Wegener 肉芽腫症 (WG) と判明、経過中、肺ヘモジデロースと考えられる病態を呈した症例を経験した。

【症例】症例は14歳、女子。主訴は紫斑、腹痛・下血。

【既往歴】13歳時に難聴、副鼻腔炎として手術

【現病歴】

平成15年10月下旬、肘・膝関節痛、蛋白尿、血尿、下肢の紫斑出現、近くの総合病院で HSP として加療されたが、腹痛、下血が悪化し IVH 目的で当科紹介された。ス剤などで加療し消化管症状は改善したが、PR3-ANCA が1,100EU と高値であった。胸部 CT では両側肺胸膜下の小結節陰影、腎病理では糸球体係蹄の分節性壊死があり、半月体は70%にみられた。鼻粘膜生検でも WG と矛盾しない結果であった。メチルプレドニゾロンパルス療法後、ス剤およびシクロフォスファミド (CYP) で加療、尿所見、胸部 CT も著明に改善し PR3-ANCA も陰性化した。CYP をアザチオプリンに変更して加療中、平成16年11月に発熱がみられ胸部レ線で浸潤陰影あり、抗生剤などで加療し症状は改善したが、CT で肺野のびまん性の陰影が持続。CYP パルス療法、IVIg 療法を施行するも改善なく、MRI でヘモジデロースが示唆された。現在、シクロスポリンを併用し加療しているが、肺機能低下の改善はない。

【考案】

血管炎症候群の臨床症状の多くは重複し、HSP 様症状でも他の血管炎も考慮する必要がある。WG では PR3-ANCA と病勢とは一致しないこともある。通常の治療に抵抗することもあり、これらの症例に対しては新しい治療法の導入が必要である。

(謝辞：肺病変の MRI につきご精査、ご教示いただいた聖マリアンナ医大放射線科、栗原泰之先生に深謝いたします)

サイトメガロウイルス腸炎を合併し、白血球除去療法が奏効した 潰瘍性大腸炎の1小児例

〇^{わこう まさくに}和合正邦

広島市立安佐市民病院 小児科

症例は14歳男子。6ヶ月に亘る慢性下痢と約8kgの体重減少を認め、2006年8月28日当科入院。内視鏡所見から潰瘍性大腸炎と診断した。IVH下、メサラジンやプレドニゾロン投与を開始するも下血を頻回に認め、ステロイドに抵抗性であった。9月20日よりステロイドパルス療法を3クール施行。1クール終了後に大量下血と急激な貧血が出現。3クール終了後の内視鏡にて上行結腸への炎症の波及と深掘れ潰瘍が認められ、サイトメガロアンチゲネミア陽性となり、サイトメガロウイルス腸炎の合併が示唆されたため、ガンシクロビルを開始した。以上の経過から難治性潰瘍性大腸炎と診断し、10月13日より白血球除去療法を5クール施行した。その後の内視鏡所見では深掘れ潰瘍は消失し、びらん・潰瘍性病変は軽減傾向にある。現在メサラジン単独投与中で、経過は順調に推移している。小児難治性潰瘍性大腸炎に対し、白血球除去療法は試みるべき価値のある治療法と考えられる。

小児期発症の木村氏病の3症例

○佐藤 智¹⁾、河島尚志²⁾、長尾竜兵²⁾、上島 肇²⁾、柏木保代²⁾、武隈孝治²⁾、星加明德²⁾

1) 東京医科大学 八王子医療センター 小児科、2) // 小児科

【はじめに】

木村病は顔面、頸部に好発する無痛性軟部腫瘤を形成する疾患である。末梢血の好酸球増加と高IgE血症を特徴とする。病理組織学的には皮下軟部組織にリンパ濾胞構造と好酸球、リンパ球、肥満細胞の浸潤を伴う慢性肉芽腫性病変を形成する良性疾患である。しかし、その原因は未だ不明であるが、アレルギーの関与やアトピー性疾患との関連を示唆する報告もある。今回我々は頭頸部の腫脹を主訴とし、組織学的に木村病と診断した3例を経験した。

【症例1】

11歳男児。4年前から左耳下腺部の腫瘤を認めた。腫瘤はステロイド投与により縮小し、減量・中止により増大した。近医にて間欠的にステロイド内服が行われていた。当院精査入院となり、血液検査にて好酸球増多、高IgE血症を認め、生検にて木村病と診断した。ステロイド離脱困難であるため、家族との説明と同意のもとにシクロスポリンその後ミゾリピンを併用した。

【症例2】

10歳男児。平成18年3月に左側頭部打撲する。近医にて肥厚性瘢痕と診断されていた。ステロイド外用使用も明らかな効果なく、増大と縮小を繰り返していた。好酸球増多、高IgE血症を認め、生検にて木村病と診断した。腫瘤は15mm前後であり経過観察中である。

【症例3】

15歳男児。3年前から全身に蕁麻疹出現するようになり、その後両側耳下腺主張を認めるようになった。好酸球増多、高IgE血症を認め、生検にて木村病と診断した。両側の耳下腺の腫脹著明でありステロイドとシクロスポリン内服にて治療を開始している。

【考察】

3症例は全例男児である。アレルギー性疾患の既往があり、末梢血の好酸球増多、高IgE血症を認めた。木村病はステロイドに反応性はよいが、再発が多いとされている。本疾患は小児において比較的珍しくその治療方針も様々である。文献的考察を加え報告する。

治療に難渋する Weber-Christian 病の1例

〇^{ひらやましずこ}村山静子、小林信一、立沢 幸

国立成育医療センター 膠原病・感染症科

【はじめに】

Weber-Christian 病は多発性の皮下結節を特徴とする原因不明の脂肪組織炎である。現在我々は皮下結節と高熱が続き寛解維持が困難な状態の女児例を経験しているので報告する。

【症例】

患者は現在10歳女児。発症は生後2ヶ月。皮膚生検で脂肪組織炎が認められ Weber-Christian 病と診断された。PSL 開始で軽快みられたが、減量に伴い再燃を繰り返した。CyA を使用したが効果がみられなかった。Subcutaneous T cell lymphoma の可能性も考えられたが、その後の検査で悪性疾患は除外され PSL 減量、MTX+6MP を行なった。しかし改善みられずランゲルハンス細胞組織球症の治療に従い PSL、VCR、シタラビンなどの化学療法を行なった。しかし改善しなかった。3歳以降は化学療法は行わずに PSL で経過を見ることとなった。6歳時に低身長に対して GH 補充療法を開始。7歳時に圧迫骨折を起こし、当院へ転院。この時点で PSL は18mg/日使用していた。長期にわたる PSL の弊害を考え PSL の減量を行なうために CyA を再度導入したが改善みられず CyA は中止。MMF 導入し若干改善傾向が認められたため PSL 6mg/日まで減量し退院とした。その後2-3ヶ月は発熱の頻度も少なく落ち着いていたが、再び発熱、皮下結節の増悪。MMF を増量することで発熱のコントロールを行った。9歳以降は MMF 増量しても1ヶ月のうち3週間のペースで発熱が認められるようになった。そのため MMF は無効と考え、9歳9ヶ月時に FK506 に変更した。変更後1ヶ月程度は安定していたが、徐々にまた発熱出現してきたため、現在 FK506 血中濃度を5前後まで上昇させて経過を見ている。

【考察】

症例は発熱はあるものの全身症状が弱く非典型例であるが難治性である。本疾患で有効とされた薬剤はほぼ全て使用されたが、明らかに有効と思われる薬剤はなかった。今後は生物型的製剤やサリドマイドの使用を検討中である。経験ある先生方のご意見をお聞きしたいと考えている。

イマチニブを使用した強皮症の3歳女児例

稲毛康司¹⁾、○大坪身奈¹⁾、藤田之彦²⁾、落合豊子³⁾

1) 日大練馬光が丘病院小児総合診療科、2) 日大板橋病院小児科、3) 駿河台日大病院皮膚科

【症例】

3歳の女児。両肢端から体幹にわたって、皮膚硬化をみとめて来院する。皮膚硬化の進行が速く、約6か月間で体幹にいたった。左第Ⅳ指はPIP関節拘縮をしており、右足関節拘縮もみとめた。前胸部右半側にはモルフィアが混在している。内臓所見はなく、Raynaud現象はみられない。皮膚生検から、強皮症と診断する。抗核抗体、RF因子強陽性であったが、抗Scl-70抗体は陰性であった。フォンウィルブランド因子活性、PDGF活性の増加もみられた。治療として、プレドニン、メソトレキセート、イマチニブを使用した。炎症マーカー、自己抗体の速やかな低下をみとめた。皮膚硬化も改善し、関節拘縮も消失した。

【考察・結語】

強皮症の病態には、PDGFの活性化がある。イマチニブはPDGFの活性阻害効果による繊維化抑制作用があるチロシンキナーゼ選択阻害分子標的薬である。本症例での経験から、イマチニブは強皮症の皮膚硬化抑制に有効であることが明らかであった。

小児リウマチ性疾患に対するタクロリムス使用の検討

○いまなか ひろゆき今中啓之¹⁾、根路銘安仁¹⁾、武井修治²⁾、前野伸昭¹⁾、野中由希子¹⁾、赤池治美¹⁾、森 浩純¹⁾、有村温恵¹⁾、重森雅彦¹⁾、嶺崎智子¹⁾、鉾之原昌³⁾、河野嘉文¹⁾

1) 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、
2) 鹿児島大学医学部 保健学科、3) 今給黎総合病院 小児科

タクロリムス(TAC)は脱リン酸化酵素のカルシニューリンを阻害することにより、T細胞の活性化を抑制する免疫抑制薬であり、炎症性サイトカイン産生を抑制する。またサイトカイン産生を抑制することで自己抗体産生、免疫複体の形成、補体活性化抑制作用があり、そのため2005年4月の関節リウマチに加え、2007年1月にはループス腎炎に効能・効果が認められた。今後小児リウマチ領域でも使用する機会が増えると思われるが、今回当科でのTAC使用状況を検討した。

【対象と方法】

当科で経過を観察しているリウマチ性疾患患児でTACを使用した症例を対象とし、その臨床データを解析した。

【結果】

JIA 6例、SLE 7名にTACを使用していた。JIAは全例女子であり、多関節型であった。SLEは女子6例、男子1例に使用されており、発症時平均年齢はJIA 4.5歳、SLE 12.4歳、平均罹病期間はそれぞれ6.6年、4.3年、TAC開始後の期間はJIAで平均7.8か月(4～13か月)、SLE 3.6か月(2～5か月)であった。JIAではinfiximabなどの生物学製剤使用例が4例、シクロスポリン(CsA)使用例が4例であった。SLEではcyclophosphamide、mizoribine、mycophenolate mofetil、CsAなどが使われていた。TACは0.5～3.0mg/日で開始し、最終TAC平均投与量は2.6mg(1.5～3.5mg)であった。平均血中濃度は3.6ng/mlであった。JIAでは1例に著明な関節症状の改善がみられ、SLEでは50前後であったC3値が正常化した症例があった。現在のところ重篤な有害事象はなく、全例継続投与している。

【考案】

当科ではTACは他剤無効例に使用されているが、概ねコンプライアンスは良好である。短期間の使用経験ではあるがJIA、SLEともに有効例があり、他の免疫抑制薬が無効な場合本剤を試みる意義はあると思われる。用量は目標の薬剤血中濃度を得るためには比較的大量が必要な印象があり、本剤の適応を含め今後症例の蓄積およびケース・コントロールスタディが必要である。

パルボウイルス B19感染による血管炎の1例

○吉田 晃、才田 聡

日本赤十字社和歌山医療センター 第一小児科

【はじめに】

パルボウイルス B19は伝染性紅班の原因ウイルスとして小児科ではよく経験するが、そのほか aplastic crisis や、妊娠中の感染で流産や胎児の貧血をきたし胎児水腫の原因となり、また神経疾患、膠原病などさまざまな病態をひきおこすことも知られている。今回我々は四肢遠位部の紫斑と蛋白尿が出現し、パルボウイルス B19IgM が高値であり同ウイルスによる血管炎と診断した症例を経験した。

【症例】

14歳、男子。

<家族歴・既往歴> 特記すべきことなし。

<現病歴> 高熱が1日ありその後微熱が3日間続いた。6日目に上下肢遠位部に発疹が出現し近医受診。蛋白尿も認めたため当科紹介受診。腹痛や感冒症状認めず、関節痛などの所見もなく、典型的ではなかったがアナフィラクトイド紫斑病の疑いで入院。皮疹は紫紅色で径1～2mm、隆起はなかった。顔面には認めず膝、肘より遠位に分布し、硝子圧法で消退せず、Rumpel Leede 強陽性であった。

<検査> 血液検査では、PT、aPTT の軽度延長、補体は CH50 2.4 CH50/ml、C3 60.3mg/dl と低下していた。生化学では異常なし、CBC では白血球数と血小板数の軽度低下を認めた。抗核抗体80倍、ループスアコアグラント1.61、PR3-ANCA 4.7と軽度陽性、第13因子は軽度低値であった。検尿では蛋白(2+)、潜血(±)であった。

<経過> 入院後、安静にて経過観察を行い、皮疹は4日目には色素沈着を残さず消失した。尿所見は3日目に蛋白(3+)となったが徐々に減少し、7日目に陰性となり退院した。経過中、尿潜血反応は陰性であった。血清総蛋白は入院時6.9g/dlであったが、入院7日目には5.7と低下し、その後約1週間で正常となった。補体は約1ヶ月で正常となった。パルボウイルス B19IgM は6.33と高値であった。

【結語】

パルボウイルス B19感染による血管炎が引き起こした皮膚症状・腎症状であり、以前から報告のある同ウイルスによるアナフィラクトイド紫斑病とは症状、検査結果、経過が異なっていた。

ステロイド投与ですみやかに解熱・軽快した溶連菌感染後反応性関節炎の一例

○^{たなか たかゆき}田中孝之、石崎 茜、日衛嶋栄太郎、岡田雅行、白石英幸
松江赤十字病院 小児科

【はじめに】

溶連菌感染後反応性関節炎(以下 PSRA)では NSAIDs への反応が乏しいが、ステロイド投与の適応や量が確立されていない。今回 PSRA に対し、ステロイド投与ですみやかに解熱・軽快した症例を経験したので報告する。

【症例】

9歳女児。入院9日前に発熱と咽頭痛があったが軽快。入院3日前に再度発熱し A 群溶連菌迅速検査陽性で、セフジニルを処方。その後も発熱が続き、両膝、両足関節痛が出現し歩行困難となったため、救急外来受診した。関節痛はあるものの、腫脹や熱感は認めなかった。WBC 35000/ μ l, CRP 21.9mg/dl, 赤沈 126 mm/hr, ASO 1555 Todd, ASK 1280 Todd、フェリチン 11300 ng/ml だった。骨髓検査、関節 MRI など各種検査で異常を認めず、PSRA を疑い抗生剤、NSAIDs 投与した。しかし入院後も 41℃ を越える弛張熱が2週間続き血液所見の改善も乏しかったため、プレドニゾロン 0.2mg/kg/day を開始した。3日経過を見たが反応が乏しかったため、プレドニゾロン 1mg/kg/day に増量したところすみやかに解熱し、血液所見も改善した。プレドニゾロンは徐々に減量し、3ヶ月で投与終了したが、以後発熱、関節痛の再燃を認めない。

【考察】

PSRA に対し NSAIDs による治療では反応が乏しく、数ヶ月症状が続くこともあるとされる。今回、NSAIDs では症状が改善しない PSRA の症例に対してステロイド投与ですみやかに解熱・軽快した。

溶連菌感染に伴う若年発症皮膚型結節性多発動脈炎の1例

○今西利之¹⁾、富板美奈子¹⁾、栃木透¹⁾、鶴岡智子¹⁾、及川真喜子²⁾、中村悠美²⁾、
神戸直智²⁾、松本 弘³⁾、小川真司¹⁾、井上祐三朗¹⁾、有馬孝恭¹⁾、下条直樹¹⁾、
松江弘之²⁾、河野陽一¹⁾

1) 千葉大学 大学院 医学研究院 小児病態学、2) // 皮膚科学、3) 旭中央病院

【症例】4歳女児

【主訴】発熱、四肢有痛性紅斑

【家族歴】姉が溶連菌感染

【現病歴】

2007年3月21日より発熱、第3病日四肢に有痛性紅斑を認め、第5病日前医小児科に入院。抗菌薬投与では解熱せず。皮疹の形態から Sweet syndrome が疑われ、第7病日よりプレドニゾロン (PSL 2mg/kg/day) を投与し、症状・炎症反応は一過性に改善した。PSL の減量に伴い再び38℃の発熱、炎症反応上昇を認め、第16病日に当院紹介入院。経過中、軽度の両膝関節の腫脹を認めた。

【当院入院時現症】

体温38.2℃、右下眼瞼に5×2cmの紅斑、四肢に径5mmほどの浸潤を強く触れる有痛性紅斑散在。左第2・第4指の腫脹・赤紫色の変色を認めた。全身に軽度の浮腫あり。胸腹部に異常所見なし、肝脾腫なし。咽頭発赤なし。リンパ節腫脹なし。

【当院入院時検査所見】白血球増多(36700/ μ l)、炎症反応高値(CRP 12.9mg/dl)、トランスアミナーゼ経度上昇(AST 45 U/l、ALT 33 U/l)を認めた。IgG は高値であったが、低補体は認めず。抗核抗体、リウマチ因子、ANCA は陰性。ASO 366 IU/ml、ASK 40960倍と上昇。血尿、タンパク尿なし。骨髓穿刺で悪性細胞を認めず。皮膚生検では真皮下層から脂肪織にかけての比較的大動脈に、フィブリノイド壊死を伴う血管炎を認めた。

【入院後経過】

PSL を漸減中止し、熱型確認後第24病日より抗炎症薬としてイブプロフェン(15mg/kg/day)内服を開始したところ解熱し、症状・検査所見とも改善した。皮膚生検の所見および、症状・検査所見より皮膚型PNと診断した。経過中高血圧や腎障害等は認めず、外来でペニシリンV、ジピリダモール、イブプロフェン(40mg/kg/day)内服で加療中である。

【考察】

本症例は溶連菌感染に伴って発症した小児の皮膚型PN(Juvenile-onset cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infection)と考えられる。PNの中でもこの病型は一般に予後が良いとされているが、繰り返す再燃や皮膚の血管炎による潰瘍形成などのため、ステロイド薬あるいは免疫抑制薬を要している例も多い。また、十数年の経過を経て全身型に移行した例も報告されていることから、今後、慎重な経過観察が必要と考えられる。

多発性骨壊死を合併した皮膚筋炎の一男児例

○^{しかま よしあき}鹿間芳明、安藤智暁、高橋英彦、赤城邦彦

神奈川県立こども医療センター 感染免疫科

症例は15歳男児。倦怠感、食思不振と著明な体重減少(約2ヶ月で9kg減)で発症。入院時白血球減少、肝機能障害、軽度の凝固異常を認めた。当初神経性食思不振症として加療されていたが、白血球減少や肝機能異常、フェリチン・ミオグロビン・アルドラーゼ・sIL-2R等の高値、筋力低下、肘・膝関節の拘縮、眼底の軟性白斑、さらにレイノー現象やヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候様の皮疹も出現したことから皮膚筋炎を疑い、MRI、筋生検を施行して診断確定。治療開始前のCTで間質性肺炎の存在が指摘され、血清KL-6も高値であった。肝生検も施行し、自己免疫性肝炎の可能性が考えられた。PSLによる治療開始後、食欲不振・筋力低下の改善、筋酵素・肝酵素値は改善した。間質性肺炎についてはCT像・KL-6値ともに改善が認められず、一時シクロスポリン内服を半年、エンドキサンパルス療法を6クール併用したが改善も悪化もせず、いずれも中止。PSL内服開始約半年後から、時折右踵の痛みの訴えがあり、その時点ではレントゲン上 intact であった距骨が9ヵ月後には圧潰骨折を呈していた。その後右膝、左第3指MP関節の疼痛・腫脹も出現。骨シンチでは両側膝・足・股関節、右手根部、両側第3指MP関節に集積を認め、MRIでは右距骨、両側大腿骨頭の壊死が確認された。現在車椅子免荷にて経過観察中である。SLE以外の膠原病で多発骨壊死を合併したという報告はほとんどみられない。また非荷重関節にも病変が生じており、血管炎による微小梗塞なども関与している可能性が考えられた。

胸膜炎と単神経炎を合併した皮膚筋炎の一例

稲毛康司¹⁾、○中村隆広¹⁾、田原 梯¹⁾、橋本光司¹⁾、淵上達夫¹⁾、藤田之彦²⁾

1) 日大練馬光が丘病院 小児総合診療科、2) 日大板橋病院小児科

【症例】

9歳女児。両側上腕、大腿部の筋肉痛、歩行困難、嚥下困難、弛張熱を主訴に来院。胸部X-Pにて胸水貯留と無気肺をみとめる。CKの増加はなく、アルドラーゼが軽度増加していた。尿中クレアチンの増加から、皮膚筋炎と蓋診してステロイドパルス療法を施行して軽快する。その後、皮膚病変が出現して皮膚筋炎を診断する。経口ステロイド薬にて筋力の回復はみられたが、フォンウィルブランド(vWF)因子活性の異常高値が持続する。左第IV、V指の筋力低下、小指球の萎縮が出現する。皮膚筋炎の血管炎による単神経炎と考え、エンドキサンパルス療法を施行する。治療に奏効して、vWF因子活性の正常化、単神経炎の治癒にいたった。

【考察・結語】

皮膚筋炎において、CKの増加がなく、アルドラーゼ軽度増加例で診断に苦慮をする症例が報告されているが、そのような症例においても、尿中クレアチンの増加が診断に役立つ。皮膚筋炎は血管炎を病態とする疾患である。vWF因子活性の持続高値を認める場合には、血管炎を病態機序にする神経炎の存在を認識することが大切である。

再発皮膚筋炎患児に対するミゾリビンパルス療法の治療経験

○小川倫史¹⁾、川野 豊²⁾、佐伯敏亮¹⁾、野間 剛¹⁾

1) 北里大学 医学部 小児科、2) 横浜市立みなと赤十字病院 小児科

【はじめに】

皮膚筋炎は小血管を標的とした炎症性病変で、筋肉細胞中心に種々の細胞が破壊される。ステロイド剤が第一選択薬剤として用いられるが、近年はシクロスポリン (CyA) などの免疫抑制剤も使用される。ミゾリビンは核酸合成の代謝拮抗薬 (プリン拮抗剤) で、免疫担当細胞に作用し、ループス腎炎間質性炎症や慢性関節リウマチの治療薬として用いられる。今回、寛解導入後加療中止した皮膚筋炎の再発女児例に対し、ミゾリビンパルス療法を施行し良好な経過を得た。

【症例】

9歳女児。1歳11ヶ月時、顔面紅斑を示し、7ヶ月の経過でヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候など皮膚筋炎に特徴的な所見を呈した。筋原性酵素の上昇を認め、筋電図、皮膚、筋生検の結果から皮膚筋炎と診断された。明らかな筋症状を欠くため、経過観察としたが、徐々に筋原性酵素の上昇とMRIにて筋炎を示唆する所見を呈したため、CyAで加療し約1ヶ月の経過で症状、所見の改善を認めた。その後約1年の経過で、患児は再度筋力低下を訴え皮膚所見の再燃を示したためステロイドパルスを施行し再寛解導入した。約3ヶ月の経過観察後、患児は再度両下肢下腿の筋肉痛を訴えた。筋力低下には至らなかったが症状の増悪に連動して筋原性酵素の軽度の増加を認めた。3年間の経過観察で症状が進行性に増悪を認めたためミゾリビンパルス療法 (5.0mg/kg/回、週2回服用) を施行した。ミゾリビン血中濃度は peak 時 6.34 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が得られ、症状は約3週間で改善した。その後、再燃予防を含めて約1年間の投与を持続し良好な経過が得られた。

【考察】

小児皮膚筋炎は緩慢な症状経過をとる慢性型と、汎発性、進行性の血管性病変を示す激症型があるが、本例のように慢性経過をたどる症例の治療には、再燃やステロイド剤の長期投与に伴う副作用を考慮すると、ミゾリビンパルス療法で治療を開始し、維持療法としても有効治療血中濃度を保つために週2回のパルス療法を継続していくことは有用な治療法であると考えられた。

【結語】

慢性型小児皮膚筋炎に対してミゾリビンパルス療法は有効であった。

当院における小児皮膚筋炎症例の臨床的検討

○石垣景子、平野幸子、村上てるみ、鈴木陽子、宍倉啓子、平山義人、大澤真木子
東京女子医科大学 小児科

【目的】

小児皮膚筋炎 (Juvenile Dermatomyositis : JDM) は横紋筋や皮膚を障害する非化膿性炎症性疾患である。悪性腫瘍や間質性肺炎の合併、特異抗体陽性率が低い等、成人例と異なる臨床的特徴を有する。当院で経験した JDM 症例の臨床所見・治療経過を後方視的に検討した。

【対象】

過去 25 年間に東京女子医大病院小児科で入院加療を受けた炎症性筋疾患 14 例の内、多発筋炎 4 例を除いた 10 例を検討した。更に、紹介時に加療中であった再発例 2 例と経過追跡不可の 1 例を除外し、最終的に 7 例の評価を行った。

【結果】

男女比は男児 4 例、女児 3 例、発症年齢は 1 歳 2 ヶ月～9 歳 5 ヶ月 (平均 5 歳 2 ヶ月) であった。発症時の主訴は筋力低下が最多で (3 例)、皮疹、筋痛 (各 2 例)、運動発達遅滞、発熱、体重減少、鼻声 (各 1 例) であった。発症から診断までの期間は 2～10 ヶ月 (平均 5 ヶ月) であり、入院前診断はアトピー性皮膚炎、若年性関節リウマチ、拒食症など様々であった。入院時に全例に Heliotrope 疹、Gotttron 徴候を認め、2 例に皮下石灰沈着を認めた。血清 CK 値の上昇は 3 例のみであったが、血清アルドラーゼ値は全例で上昇を認めた。3 例がプレドニゾロン (PSL) 内服のみで加療し、1 例がステロイドパルス療法にて改善した。2 例はパルス療法 3 クール後に、各々 γ -グロブリン大量療法 (IVIg) とメトトレキサート内服を加えた。残り 1 例は治療抵抗性で PSL 内服にて再発を繰り返し、パルス療法、IVIg、アザチオプリン (AZT) 内服を必要とした。難治性の皮下石灰沈着に AZT が著効した。総入院日数は 30～129 日 (平均 69 日) であった。退院後は PSL 内服を継続し、継続中が 3 例 (内 1 例は 24 年間)、寛解した 3 例は最長で計 9 年 6 ヶ月内服した。1 例のみが再発を繰り返した。ステロイドの副作用は白内障 3 例、脂肪肝を 2 例、低身長 1 例に認めた。

【結論】

JDM は特徴的な皮膚所見を見逃さないことが診断上重要である。ステロイドに良好な反応を示す一方で長期内服が必要である。減量不能例では免疫抑制薬の積極的導入なども考慮する必要がある。

生後6ヶ月で発症した若年性特発性関節炎

○^{きのの}佐野史絵¹⁾、中岸保夫²⁾、堀川慎二郎³⁾、木下順平¹⁾、笠井和子¹⁾、金子詩子¹⁾、
篠木敏彦¹⁾、宮前多佳子¹⁾、今川智之¹⁾、森 雅亮¹⁾、横田俊平¹⁾

1) 横浜市立大学 小児科、2) 黒部市民病院、3) 兵庫県立兵庫こども医療センター

【はじめに】

関節型若年性特発性関節炎(JIA)の乳児期発症は稀であり、また、乳幼児は症状の訴えが明瞭でないため、診断に苦渋する症例も多い。今回、我々は生後6ヶ月で、関節腫脹、炎症所見にて発症し、抗菌剤不応と画像所見より関節型 JIA と診断した一例を経験した。

【症例】

6ヶ月男児。2006年4月(生後6ヶ月)に39度の発熱、左膝関節腫脹が出現し、WBC17700/ μ l、CRP6.0mg/dlのため当初、化膿性関節炎が疑われ、抗菌剤を投与された。しかし抗菌薬で改善なく、左膝関節の腫脹は増悪し、関節可動域の制限も認めた。さらに、右足関節腫脹、手関節腫脹も出現し関節症状の増悪も認めた。関節穿刺所見では、少量の漿液性の液体のみで膿は認めず、培養も陰性であった。単純 MRI では左膝、右足関節に脂肪抑制画像で液体貯留を認めた。経過より関節型 JIA と考え、アスピリン 40mg/kg/day の内服が開始されたが、改善は認めず、2006年5月(7ヶ月)当科紹介受診となった。受診時、体温37.5度、ハイハイは痛みのため不可能であった。右第3指 MP、左第3-5指 MP、両膝、右足首関節の計7関節に腫脹、熱感を認め、右膝関節では関節可動域の低下を認めた。血液検査では WBC16600/ μ l、CRP6.82mg/dl、MMP-3 377u/mlを認めたが、抗核抗体、リウマチ因子、抗 CCP 抗体は陰性であった。ブドウ膜炎の合併は認めなかった。膝 Gd 造影 MRI では関節滑膜の増殖像が得られた。ILAR の診断基準において、リウマトイド因子陰性、発症6ヶ月以内に5箇所以上に関節炎があることから、診断基準を満たし血清学的因子陰性の関節型 JIA と診断した。治療として MTX2mg/week (5mg/m²)、少量プレドニゾロンを導入し、関節所見の改善を得た。

【考察】

文献的に JIA の1歳未満の発症頻度は全体の1から6%、3歳未満では20から25%とされている。診断の困難さもあり、確定診断まで2ヶ月から11ヶ月を要する。本症例は発症から約1ヶ月半で感染症を否定することができ、関節型 JIA の確定診断に至った。関節炎の評価は単純レントゲン所見では困難であり、関節の造影 MRI が有用と考えられた。

不明熱の鑑別診断を行った2症例

○^{いわた なおみ}岩田直美、北島直子、安藤嘉浩

あいち小児保健医療総合センター感染免疫科

不明熱は一般に発熱についてのさまざまな鑑別をすすめたにもかかわらず、2週間以上発熱が持続するものを指すことが多く、その原因がリウマチ性疾患のことも多いため、発熱の原因が特定されずリウマチ専門医を紹介される症例は少なくない。今回我々は不明熱として紹介を受けた患児の中に、比較的稀な経過と考えられる2症例を経験したので報告する。

1例目は8歳、女児。1年前から発熱を繰り返すようになった。11ヶ月前に前医に入院した際は発熱に腹痛を伴い、CRP 10mg/dl台の上昇がみられた。抗菌薬投与が開始されたが速やかに解熱せず、腹部CT検査やGaシンチが行われたが発熱の原因は特定できなかった。その後徐々に微熱となりCRPは陰性化した。5ヶ月前に再び発熱が続き前医へ2回目の入院をした。発熱以外の臨床症状に乏しく、抗菌薬の投与なく経過がみられたところ、次第に解熱した。この際は咽頭培養でインフルエンザ菌が検出された。1ヶ月半前から再び38℃台の発熱が出現し、前医へ3回目の入院をした。抗菌薬投与に反応なく、各種細菌培養検査で有意な菌を検出せず、ウイルス学的検索、骨髄検査、胸腹部CT検査、各種自己抗体、大腸内視鏡検査などが施行されたが異常なく当院へ転院となった。精査の結果、慢性扁桃炎が判明し、扁桃摘出術後発熱を認めなくなった。

2例目は10歳、女児。生後9ヶ月時に発熱、CRP上昇がみられ前医へ入院。アスピリンやステロイド薬、γグロブリンが投与され徐々に解熱した。CRPはしばらく残存していたが、その後陰性化した。5歳時に再び発熱とCRP上昇がみられ他院へ入院。足関節周囲の痛みを伴ったことから若年性関節リウマチと診断されイブプロフェンとメトトレキサートが開始された。その後徐々に解熱し9歳時内服中止となった。10歳時再び発熱が出現。右胸部痛と両足関節から下腿にかけての痛みを伴った。抗菌薬投与に反応なく、繰り返し施行された各種培養検査で有意な菌を認めなかった。全身型JIAの再燃が疑われ当院へ転院。精査により深部静脈血栓症、肺梗塞と診断し、抗凝固療法開始後解熱した。これらの症例につき文献的考察を加え報告する。

卵巣茎捻転を合併した若年性特発性関節炎（多関節型）の女児例

○^{きんじょうのりこ}金城紀子、大城 征、比嘉 睦

琉球大学 医学部 小児科

【症例】15歳、女児

【主訴】突然の左上腸骨稜部の疼痛

【現病歴】

平成17年9月発症のRF陽性多関節型の若年性特発性関節炎の女児。平成18年5月より、ブルフェンとMTX少量パルス療法(10mg/week)を開始し、現在はプレドニン15mg/日を併用中で関節症状は安定している。

平成19年3月2日夕方から突然の左上腸骨稜部の疼痛が出現。3日前から感冒様症状を認めていたが、発熱や消化器症状はなく、受診日の昼食までは元気であった。3日後に高校受験を控えている状態であり一旦帰宅。疼痛が間欠的に認めたため再度受診となった。平成18年の8月にも同部位の疼痛があったが、1日で改善したため経過観察となっていた。

初経は12歳で、月経はやや不順、過去6ヶ月間は毎月生理を認め疼痛もなかった。

【入院時身体所見】

体温36.8℃、血圧114/79mmHg、心拍88/分、胸部異常なし、腹部は柔で圧痛点は左上腸骨稜部に限局。反跳痛なし。四肢の関節腫脹・疼痛なし。

【検査結果】

白血球増加、血沈亢進、CRP上昇。腹部CTとMRIで特に左卵巣腫大と左茎部の造影効果の消失を認めた。

【入院後経過】

救急室受診時に疼痛は腸骨部に限局していることから、整形外科受診後に疼痛に対してアセトアミノフェン処方で帰宅。3日後に疼痛が持続していることから再度受診し、緊急の腹部CTにて、正中部に著明に腫大した左卵巣を認め、左卵巣茎部に造影効果がないことから茎捻転を疑われた。しかし、本人の疼痛の訴えが完全に消失したため、受験後に再度CTおよびMRIにて左右の卵巣の腫大を確認し、腫瘍マーカーの上昇がないことを確認後に左右卵巣楔状切除と左卵巣茎捻転解除術を施行した。

【考察】

患児は約6ヶ月前より捻転の状態はあったと思われたが、捻転が不完全である Massive ovarian edema の状態であったことと JIA に対して NSAID とステロイドの治療を行っていたことから、治療に至るまでに時間を要したと思われる。抗炎症剤で治療中の思春期の女児に対して、腹痛の鑑別疾患に卵巣茎捻転を念頭に置くことが重要であると思われた。

市民公開フォーラム

司会 野間 剛（北里大学医学部小児科）
牧 美幸（あすなる会）

リウマチ診療の治療の実際

皮膚筋炎患者の診療と生活指導

○赤城邦彦

神奈川県立こども医療センター 感染免疫科

皮膚筋炎は、慢性に経過する皮膚および筋の炎症性疾患で、特に16歳未満の小児期発症を「若年性皮膚筋炎」といいます。成人と異なり、1)血管炎を伴うことが多い、2)皮下石灰化の合併が多い、3)癌の合併は極めて稀、です。発症は、数週～数ヶ月で発症する急性～亜急性型と、1年以上で発症する慢性型があります。筋炎の症状は左右対称性の近位筋の筋力低下で、疲れやすく、階段の昇降や起き上がりが困難などで気付かれ、筋痛を訴えることもあります。皮膚の症状は頬部発疹・上眼瞼のスミレ色様発疹(ヘリオトロープ疹)や手指背面関節や膝・肘の発疹(ゴットロン徴候)が特徴的です。診断は上記症状に、1)血液検査で筋から放出される筋原性酵素(CPK など)の上昇、2)筋電図、3)筋MRI、4)筋生検、を加えて診断基準により総合的に診断します。治療は、経口ステロイド(ス剤)治療を基本に、最近ではステロイドパルス療法を血管炎が目立つ例やCPK 著明高値例などで併用されることも多くなっています。治療効果が悪い時やス剤減量を目的にメトトレキサートの週1日の併用療法もよく行われます。

それでも改善しない時は、シクロスポリンや免疫グロブリン大量療法、さらにシクロホスファミド静注療法を行うことがあります。治療の反応は、まず筋原性酵素の正常化、次いで筋力の回復をみます。筋原性酵素が正常化しても、筋力の回復が十分でない時は、ス剤の減量を急がないことが重要です。また、筋炎がある時は筋に負荷をかけるリハビリを行わず、関節可動域を保つことに努めます。ス剤減量期には日光曝露により筋炎の再燃をみることもあり、紫外線への対処も重要です。

皮下石灰化では、化膿することがあり注意が必要です。治療は通常2年間は継続しますが、ス剤による骨粗鬆症や成長抑制などの副作用を少なくするため、ス剤隔日維持療法が好まれます。難治性血管炎や治療抵抗性の間質性肺炎などの合併がなくて、筋力低下を残さなければ長期予後は良好で、通常成人への移行もありません。治療中または治療終了後に、再燃やまれに他の自己免疫疾患の合併をみることもあり、その後の経過をみることも大事です。

若年性特発性関節炎と最新の治療

○横田俊平

横浜市立大学 医学部 小児科

子どもの慢性関節炎は、発病が成長期に重なることから成人とは違った視点に立った治療が必要です。あるいは“子どものための治療体系”の中から、その時期のその子どもにもっとも適切な治療法を選ぶという態度が必要なのかも知れません。ようやく“子どものための治療体系”ができつつあるのが、最近の小児リウマチ分野のもっとも大きなトピックスです。慢性関節炎は、関節炎症が繰り返し子どもを襲い、長い経過の中で関節や関節を形成している骨が破壊されていくというものです。そうであれば早くから積極的に炎症を止めて、炎症の進展を防ごうというのが治療の根本になればなりません。

しかし治療には特殊な治療薬を用いますので、治療薬の効果と副作用のバランスを十分に考えなくては困ります。またリウマチの診療をトレーニングできた小児科医は全国でわずかに40名というのも治療法の普及を図る上で大きな障害になっています。そこでまず小児科医一般に向けた治療体系「小児リウマチ初期治療の手引き」を作成しました。できるだけ早くメトトレキサート併用療法を実施してもらいたいからです。

また最近の小児リウマチ学の大きな進歩は、「生物学的製剤」の開発によってもたらされました。関節が壊れる前にメトトレキサートが無効である子どもを選び分けて、この生物学的製剤の導入を図るのです。生物学的製剤は今年中にも認可が降りるものがでてきます。しかし生物学的製剤も使い方がかなり難しい薬剤です。できるだけ研修を受けた小児科医に使ってもらいたいと考え、小児リウマチの研修制度を導入したり、生物学的製剤の講習会を企画したりしています。なによりも慢性関節炎の子どもを痛みから解放してあげたい、10年後、20年後に普通の生活ができる状態を保ってあげたいと小児科医は考えてきたのですが、生物学的製剤の開発はこの小児科医の夢を実現してくれる可能性を秘めた治療薬だと考えています。

治療を受けている患児・親からの治療の現状報告

○石垣成子

あすなる会 事務局担当理事

私の娘は現在15歳、中学三年生。一歳二ヶ月の時、少関節型で発症した。治療に伴い、これまで小児科の主治医は3回変わった。内服薬もステロイド剤は勿論、リマチル、メトトロキサート(リウマトレックス)、プルフェン、ナイキサン、フロベン、更には漢方も使ってきた。鎮痛剤として長く使用してきたのは、ポンタールである。ステロイドのパルス療法を受けたこともある。その都度、其々の治療への親の期待、本人の望みは大きなものであった。しかし、それらは尽く打ち碎かれ、炎症を抑えられぬまま、右膝の一関節で発症した炎症は、結果的には両膝、両肘、手・足関節、手指・足指と多関節に移行してしまい、拘縮・変形と障害を残すことになった。非常に難治性の若年性関節リウマチ(若年性特発性関節炎)であったと考える。

炎症をできるだけ抑え、リハビリでこれ以上障害を進行させないように努める事が主治医の先生方と私たち親子の課題であった。そんな中当時主治医であった横田先生からふと沸いてきたお話が、IL-6受容体抗体(MRA)の治験であった。既に全身型のお子さんへの治験は開始され、成人においても良い結果が出ているという中での治験のお話だった。まだ認可されていない薬を使用する事に対する不安が全くなかったかという嘘になるかもしれないが、これで長年苦しめられ、未だ押さえられない炎症が抑えられるかもしれないという期待の方が大きかったと思う。

結果、治験を開始して2年10ヶ月になるが、現在4週に一回のMRA点滴投与のみで、内服薬はボナロン、整腸剤、ビタミンCだけとなった。残念ながら治験を開始して3ヶ月後転倒により両大腿骨骨折をし、2~3メートルの自立歩行は可能であるが、現在車椅子で通学している。朝のこわばりもほとんどなく、痛みの回復も早くなったようである。何より、病気の悩みよりも普通の中学生らしく思春期の悩みを心配するこの頃になった事に喜びを感じている。

発表者索引

O：一般演題

W：ワークショップ

S：シンポジウム

MS：モーニングセミナー

LS：ランチョンセミナー

ES：イブニングセミナー

MTE：ミートザエキスパート

※筆頭演者は太字

発表者索引

※筆頭演者は太字

D

DongSooKim 招待講演

あ

相原 雄幸 O-01、O-19、W-1
 赤池 治美 O-27、O-36、W-5
 赤城 邦彦 O-02、O-21、O-40
 秋岡 親司 O-13
 上松 一永 O-09、O-26
 虻川 大樹 O-17
 荒井 孝 O-02、O-08
 有賀 正 O-15
 有馬 孝恭 O-04、O-10、O-25、O-40
 有村 温恵 O-14、O-36
 安藤 智暁 O-21、O-40
 安藤 嘉浩 O-45

い

五十嵐 徹 O-29
 生嶋 聡 O-13
 石井 裕子 O-27
 石垣 景子 O-12、O-43
 石崎 茜 O-38
 石田 岳史 O-26
 伊藤 秀一 O-01
 伊藤 保彦 O-29、会長シンポ4
 稲垣 徹史 O-17
 稲毛 康司 O-35、O-41
 井上 祐三朗 O-04、O-10、O-25、O-40
 今川 智之 O-19、O-23、O-28、O-44、
 W-1、W-2、S-3-1
 今中 啓之 O-14、O-27、O-36、W-5
 今西 利之 O-39
 岩田 直美 O-45、W-1

う

上島 肇 O-33
 植田 祐樹 O-16
 臼井 正彦 MS-1
 内田 智子 O-03

内田 寛 O-02、O-08

海野 杏奈 O-24

梅林 宏明 O-17、W-1

え

衛藤 義勝 O-11

江原 孝史 O-26

お

及川 真喜子 O-40
 大石 勉 O-04、O-08、S-3-2、
 会長シンポ3
 大倉 有加 O-15
 大澤 真木子 O-12、O-43
 大城 征 O-46
 太田 茂 O-20
 大田 敏之 O-31
 太田 依子 O-20
 大坪 身奈 O-35
 大坪 善数 O-06
 大宜見 力 O-02、O-08、S-3-2
 大前 禎毅 O-13
 緒方 昌平 O-30
 岡田 雅行 O-38
 岡田 満 O-22
 岡藤 郁夫 O-06、O-07
 小川 真司 O-40
 小川 倫史 O-42
 奥山 伸彦 O-21
 小澤 礼美 O-19、O-28
 落合 豊子 O-35
 小野 浩明 O-31
 開田 美保 O-30

か

笠井 和子 O-18、O-23、O-28、O-44
 柏木 保代 O-05、O-33
 加藤 博文 O-20
 金井 宏明 O-24
 金子 詩子 O-23、O-28、O-44

兼次 洋介 O-16
 烏山 一 教育講演
 河合 朋樹 O-07
 川合 博 W-3
 川口 鎮司 O-01、O-03、O-04
 河島 尚志 O-05、O-33
 川野 豊 O-42、MTE-1
 河野 嘉文 O-14、O-36、W-5
 川村 信明 O-15
 神戸 直智 O-40

き

岸本 忠三 W-1
 北島 直子 O-45
 橘田 一輝 O-30
 木下 順平 O-28、O-44、W-2
 木下 義久 O-31
 金城 紀子 O-46

く

久保田 智洋 O-27
 久保 政勝 O-11
 熊田 篤 O-05

こ

小池 健一 O-09、O-26
 小池 達也 LS-2
 河野 陽一 O-04、O-10、O-25、O-40
 小平 かやの O-12
 小林 一郎 O-16、会長シンポ2
 小林 信一 O-34

さ

才田 聡 O-37
 斉田 吉伯 O-16
 斎藤 公幸 O-10
 斎藤 章治 O-09
 斎藤 崇 O-12
 斎藤 潤 O-07
 佐伯 敏亮 O-30、O-42
 酒井 秀政 O-07
 坂下 一夫 O-09
 坂野 堯 O-31

佐地 勉 MS-2
 佐藤 智 O-05、O-33
 佐野 史絵 O-23、O-28、O-44、W-2

し

塩原 正明 O-09
 鹿間 芳明 O-21、O-40
 重村 倫成 O-09、O-26
 重森 雅彦 O-14、O-27、O-36
 穴倉 啓子 O-43
 篠木 敏彦 O-23、O-28、O-44
 下条 直樹 O-04、O-10、O-25、O-40
 白石 英幸 O-38

す

鈴木 暘子 O-43
 須藤 哲史 O-31

た

多賀 崇 O-20
 高橋 英彦 O-21、O-40
 高山 和生 O-09
 武井 修治 O-14、O-27、O-36、W-1、
 W-5、会長シンポ5、S-1
 竹内 義博 O-20
 武隈 孝治 O-05、O-33
 竹崎 俊一郎 O-15
 嶺崎 智子 O-14、O-27、O-36、W-5
 竹村 司 O-22
 立沢 幸 O-34
 田中 孝之 O-38
 田中 美幸 O-09、O-09
 田中 理砂 O-02、O-08
 田原 梯 O-41
 田村 英一郎 O-02、O-08

ち

力石 浩志 O-05

つ

鶴岡 智子 O-40

と

栃木 透 O-40

飛梅 元 O-22
 富板 美奈子 O-04、O-10、O-25、O-40、
 W-1、MTE-3

な

長尾 竜兵 O-05、O-33
 中岸 保夫 O-18、O-28、O-44
 中下 誠郎 O-06
 中島 浩司 O-13
 中畑 龍俊 O-07
 中村 順一 O-25
 中村 隆広 O-41
 中村 悠美 O-40
 中山 智博 O-12
 那須 敬 O-16
 南波 広行 O-11

に

西小森 隆太 O-01、O-07
 西本 憲弘 W-1

ね

根路銘 安仁 O-14、O-27、O-36、W-5、
 S-4

の

野澤 智 O-23、W-2
 野田 恭代 O-20
 野中 由希子 O-14、O-27、O-36、W-5
 野間 剛 O-42、会長シンボ1

は

橋本 光司 O-41
 原田 義忠 O-25
 原 良紀 O-19、O-23、O-28、W-2
 馬場 典子 O-20

ひ

日衛嶋 栄太郎 O-38
 東田 耕輔 O-24
 比嘉 睦 O-46
 樋口 由美子 O-09
 樋口 るみ子 O-19
 土方 希 O-12
 菱木 はるか O-04

日高 義彦 O-26
 平野 幸子 O-12、O-43
 平山 義人 O-43
 廣畑 俊成 LS-1

ふ

福永 慶隆 O-29
 藤岡 泰生 O-02
 藤田 之彦 O-35、O-41
 藤野 宣之 O-30
 淵上 達夫 O-41
 舟塚 真 O-12
 古江 健樹 O-31

へ

平家 俊男 O-07
 伯耆原 祥 W-3

ほ

鉾之原 昌 O-14、O-27、O-36
 星岡 明 O-03
 星加 明德 O-05、O-33
 堀内 孝彦 S-2
 堀川 慎二郎 O-44

ま

前野 伸昭 O-14、O-27、O-36、W-5
 松江 弘之 O-40
 松木 繁久 O-14
 松田 和之 O-09
 松林 正 MTE-2
 松本 弘 O-40
 萬木 章 W-4

み

三浦 克志 O-17
 三河 誠 O-16
 三宅 健介 特別講演
 宮前 多佳子 O-23、O-28、O-44、W-1、
 W-2
 三好 麻里 O-18、W-1

む

村上 てるみ O-43

村田 卓士 W-1、S-5

村山 静子 O-34

も

森島 恒雄 W-4

森 浩純 O-14、O-36

森 雅亮 O-01、O-19、O-23、O-28、
O-44、W-1、W-2、MTE-4

や

柳澤 暁子 O-12

柳沢 龍 O-09

柳田 英彦 O-22

山出 晶子 O-03

山崎 和子 W-3

山崎 崇志 O-09、O-26

山田 雅文 O-15

山本 英明 O-08

よ

横井 毅 ES

横田 俊平 O-01、O-19、O-23、O-28、
O-44、W-1、W-2、S-6、
ガイドライン報告

吉田 晃 O-37

わ

和合 正邦 O-32

和田 智顕 W-4

渡邊 聖子 O-05

和田 靖之 O-11

日本小児リウマチ学会役員一覧

運営委員長	横田 俊平	横浜市立大学小児科
運 営 委 員	相原 雄幸	横浜市立大学センター病院小児科
	赤城 邦彦	神奈川県立こども医療センター感染免疫科
	有賀 正	北海道大学医学部小児科
	伊藤 保彦	日本医科大学小児科
	稲毛 康司	日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科
	今中 啓之	鹿児島大学医学部小児科
	岩田 直美	あいち県立こども病院
	上松 一永	信州大学医学部小児科
	川合 博	長野県立こども病院副院長
	金城 紀子	琉球大学医学部小児科
	河野 陽一	千葉大学大学院医学研究院小児病態学
	崎山 幸雄	手稲溪仁会病院小児科
	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科
	立澤 宰	国立成育医療センター膠原病・感染症科
	野間 剛	北里大学大学院医療系研究科小児科学
	藤川 敏	藤川病院
	藤田 之彦	日本大学医学部小児科
	前田 基晴	まえだこどもクリニック
	升永 憲治	久留米大学医学部小児科
	三好 麻里	兵庫県立こども病院
	村田 卓士	大阪医科大学小児科
	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	渡辺 言夫	杏林大学
	鉾之原 昌	鹿児島大学
名 誉 会 員	大国 真彦	日本大学総合科学研究所
事 務 局	横浜市立大学小児科	
	〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9	
	TEL 045-787-2800 FAX 045-787-0461	

歴代会長

回	会 期	会 長	所 属
第1回	平成3年11月30日	渡辺 言夫	杏林大学
第2回	平成4年11月21日	小田 禎一	福岡大学
第3回	平成5年11月27日	藤川 敏	独協医科大学
第4回	平成6年11月30日	鉾之原 晶	鹿児島大学
第5回	平成7年10月28日	矢田 純一	東京医科歯科大学
第6回	平成8年10月26日	横田 俊平	横浜市立大学
第7回	平成9年10月25日	立澤 宰	国立小児病院
第8回	平成10年10月17～18日	加藤 裕久	久留米大学
第9回	平成11年10月23日	和田 紀之	東京慈恵会医科大学
第10回	平成12年10月14日	河野 陽一	千葉大学
*第11回	平成13年10月27～28日	武井 修治	鹿児島大学
第12回	平成14年9月27～28日	小宮山 淳	信州大学
第13回	平成15年10月11～12日	赤城 邦彦	神奈川こども医療センター
第14回	平成16年10月9～10日	稲毛 康司	日本大学
第15回	平成17年10月8～9日	伊藤 保彦	日本医科大学
第16回	平成18年10月6～8日	川合 博	長野県立こども病院
第17回	平成19年9月28～30日	野間 剛	北里大学大学院
第18回	平成20年10月予定	有賀 正	北海道大学大学院

※第11回より小児科学会分科会として承認されました。

ご支援をいただいた団体および企業一覧

(2007年9月1日現在 順不同)

本学術集会の開催にあたり下記の団体および企業より、ご後援・寄付協賛・広告掲載についてご支援をいただきました。ここに深甚なる感謝の意を表します。

第17回日本小児リウマチ学会総会・学術集会

会 長 野 間 剛

アステラス製薬株式会社
アストラゼネカ株式会社
アボットジャパン株式会社
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
神奈川県医師会
神奈川県小児科医会
北里大学医学部小児科同窓会
株式会社医学生物学研究所
株式会社ツムラ
キョーリン製薬株式会社
協和発酵株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
参天製薬株式会社
相模原市医師会
シェリング・プラウ株式会社
シオノギ製薬株式会社
大正富山医薬品株式会社
大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社
田辺製薬株式会社
第一三共株式会社
第一薬品産業株式会社
大日本住友製薬株式会社
中外製薬株式会社
帝人ファーマ株式会社
日本小児科学会神奈川県地方会
日本製薬株式会社
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
万有製薬株式会社
ファイザー株式会社
マルホ株式会社
三菱ウェルファーマ株式会社
明治製薬株式会社
森永乳業株式会社
有限会社 オオヌマ
ワイス株式会社
(50音順)

第17回 日本小児リウマチ学会総会・学術集会

発 行：日本小児リウマチ学会

事務局：北里大学医学部小児科

〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1

FAX：042-778-8441

E-mail：praj2007@kitasato-u.ac.jp

URL：http://www.med.kitasato-u.ac.jp/praj2007/

制 作：Secand SECOND COMPANY 株式会社 セカンド

熊本県熊本市水前寺4丁目39-11

TEL：096-382-7793



本剤にはイチゴの成分は含まれておりません。

マクロライド系抗生物質製剤

日本薬局方 クラリスロマイシン錠

指定医薬品

処方せん医薬品^注

クラリッド[®]錠200mg

日本薬局方 クラリスロマイシン錠

指定医薬品

処方せん医薬品^注

クラリッド[®]錠50mg小児用

指定医薬品

処方せん医薬品^注

クラリッド[®]・ドライシロップ10%小児用

〈クラリスロマイシン錠
クラリスロマイシンドライシロップ〉**KLARICID[®]** (略号: CAM) **薬価基準収載** ^注 注意—医師等の処方せん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ください。

Abbott

アボット ジャパン株式会社

製造販売元 大阪市中央区城見2-2-53

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

Abbott
A Promise for Life

2006年12月作成



世界の人々の健康と
豊かさに、
私たち協和発酵は、
バイオテクノロジーで
貢献します。



協和発酵 〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1(大手町ビル)
TEL:03-3282-0007 ホームページアドレス <http://www.kyowa.co.jp>