

Q
1若年性特発性関節炎 (JIA) とは
どのような病気ですか？

Answer

若年性特発性関節炎 (JIA) とは若年者 (16歳未満) に発症する、原因不明の慢性関節炎です。

JIAという病気の定義、JIAとは？

JIAは16歳未満で発症し、6週間以上持続する原因不明の慢性関節炎です。「特発性」とは原因が不明であるという意味です。関節炎が進行して関節の変形や破壊が起こると、炎症がおさまっても関節の変形や動きがもとに戻らないことがあるため、早期の治療で炎症を抑えることが重要です。

JIAの疫学(日本にどのくらいの患者さんがいるのか？)

JIA全体として、わが国の有病率(病気に罹患されている患者さんの割合)は小児人口10万人あたり約10人とされています。**第2部 第1章 Q2**でも触れますが、現在の国際リウマチ学会(ILAR)分類ではJIAは7つのタイプに分けられています。大きく分けると、全身の炎症を伴う「全身型」と関節の炎症がメインの「関節型〔少関節炎、リウマトイド因子(RF)陰性多関節炎、RF陽性多関節炎〕」に分かれます。日本の全国調査によると、JIA患者さんの42%が全身型で最も多く、20%が少関節炎、18%がRF陽性多関節炎、14%がRF陰性多関節炎です。男女別の患者数をみると、全身型は男女ともほぼ同じですが、少関節炎、RF陰性多関節炎では女兒が2倍、RF陽性多関節炎では女兒が8倍多いことがわかっています。上記の4つのタイプでJIA全体の90%以上を占めています。

JIAの病態(どのようなことが起こっているのか?)と治療薬の関係

全身型JIAは全身のあちこちで勝手に炎症が起こり、自分の体を攻撃する「自己炎症性疾患」の1つと考えられており、関節の炎症の他、熱や発疹^{はっしん}が出るのが特徴です。また「炎症性サイトカイン」と呼ばれる炎症を引き起こすタンパク質のうちインターロイキン(IL)-6、IL-1 β 、IL-18が過剰に産生されていることがわかってきています。

全身型以外のJIAは関節に炎症が起き、長く続くと変形に至ってしまうことが特徴です。詳しい原因はまだよくわかっていませんが、本来であれば自分を守るべき「免疫」という仕組みが異常を起こして自分自身を攻撃する「自己免疫疾患」の1つと考えられています。関節を包んでいる「滑膜^{かつまく}」という組織に炎症を起こしますが、その炎症が続くと周囲の軟骨や骨を破壊していきます。滑膜の炎症には、Tリンパ球や腫瘍壊死因子(TNF)- α 、IL-6といった物質が関与することがわかっています。

通常の治療ではなかなか良くならないJIAの治療には病気にかかわるサイトカインや免疫の異常を抑える「生物学的製剤」(**第2部 第2章参照**)と呼ばれる新しい薬が使われるようになってきており、全身性炎症に対してはIL-6、IL-1 β を抑える薬が、関節炎に対しては(全身型では全身性炎症が落ち着いている場合のみ)TNF- α 、IL-6、Tリンパ球の異常を抑える薬がすでに治療として使われています。

文献

- ・小児慢性特定疾病情報センター資料より
- ・武井修治：小慢データを利用した若年性特発性関節炎JIAの二次調査。厚生労働科学研究補助金(子ども家庭総合研究事業)分担研究報告書。102-113, 2008

Q
2

JIAにはいくつかのタイプがあると聞きました、どう違うのですか？

Answer

7つのタイプに分けられますが、大きく分けると全身の炎症を伴う全身型JIAと関節の炎症がメインの全身型以外のJIAに分けられ、治療の考え方も異なります。

JIAの分類

現在JIAは全部で7つのタイプに分けられています。巻末表1に国際リウマチ学会(ILAR)分類と国内でのJIA全体に占める患者さんの割合をタイプ別に示します。日本では90%以上が全身型JIA、少関節炎、RF陰性多関節炎、RF陽性多関節炎、の4つに当てはまります。なお、乾癬性関節炎と付着部炎関連関節炎は、頻度は少ないですが、定義のなかにも含まれているように他の病型に比べ、家族内に同じ病気の方がいることが多いことがわかっています。

全身型JIA

全身型JIAは全身炎症を背景にして、関節炎が起こるタイプです。全身型JIAの発症時には関節炎が目立たないこともあります。また全身型JIAも経過により3つのタイプに分かれます。

①**単周期型(全身型の30～40%)**：発症時の炎症が治療で落ち着き(寛解といいます)、治療を徐々に弱めて中止した後も、無治療で落ち着いた状態を維持するタイプ。

②**多周期型(同10～20%)**：いったん寛解した後、治療を弱めたり中止したりすると再び病気が悪くなること(再燃といいます)を繰り返すタイプ。

③**慢性持続型(同およそ50%)**：治療によって一度も寛解せず、炎症のくすぶりが持続するタイプ。

②③は全身発症型関節炎(全身の炎症が落ち着

いた後に関節炎だけ残るタイプ)に移行しやすいと言われてしています。

全身型以外のJIAに含まれる6つのタイプ

関節の炎症がメインの「全身型以外のJIA」とされる患者さんのうちほとんどの患者さんは、①少関節炎、②RF陰性多関節炎、③RF陽性多関節炎のどれかに当てはまることが多いです。④乾癬性関節炎は、皮膚の自己免疫疾患である「乾癬」という病気を合併しているタイプで、手や足のゆび全体が腫れることもあります(指趾炎)。⑤付着部炎関連関節炎は、付着部炎(腱、靭帯などが骨にくっつく部分の炎症)を合併しているタイプで、アキレス腱が腫れたり、骨盤の後ろ側の関節炎(仙腸関節炎)を伴うことがあります。

全身型以外のJIAでは治療の効き具合がタイプによって異なる他、少関節炎、RF陰性多関節炎、乾癬性関節炎の患者さんでは特に眼のぶどう膜炎の合併症が起こりやすいことがわかっており注意が必要です。

全身型JIAと全身型以外のJIAの治療の違い(詳しくは第2章参照)

全身型JIAは全身の炎症を抑えることが基本で、副腎皮質ステロイドを中心に行いますが治療がうまくいかない場合やなかなか薬の量が減らせない場合、シクロスポリン(免疫抑制薬：保険適用外)、IL-6阻害薬(トシリズマブ：アクテムラ®)の点滴、IL-1β阻害薬(カナキマブ：イラリス®)の皮下注射で治療します。日本ではトシリズマブで効果がないもしくは副作用等の理由で使えない場合に限りカナキマブが使えることになっています。

全身型以外のJIAは関節の炎症を抑えることが中心で、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs：イ

ブプロフェン（ブルフェン[®]）、ナプロキセン（ナイキサン[®]）、メトトレキサート（MTX；リウマトレックス[®]）を用いても抑えきれない場合は、生物学的製剤を使用します。具体的にはIL-6阻害薬（トシリズマブ）、TNF阻害薬〔アダリムマブ（ヒュミラ[®]）、エタネルセプト（エンブレル[®]）〕、Tリンパ球の活性化を抑制する薬剤（アバタセプト：オレンシア[®]）から選びます。なお、アダリムマブとエタネルセプトについては、バイ

オシミラーとって最初に発売された生物学的製剤と同様の品質を満たした薬剤もJIAに対して承認されています。

文献

- ・武井修治：平成26年度 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 健やか次世代育成総合研究事業）「今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究」分担研究報告書。生物学的製剤による治療がもたらした若年性特発性関節炎JIAの臨床病態の変化。

コラム⑥ JIAはこどもに発症した関節リウマチなのですか？

JIAと関節リウマチ（RA）はどちらも原因不明の慢性関節炎ですが、JIAとRAは違う病気です。

一番大きな違いは病気が発症する年齢です。JIAは「16歳未満」に発症し、第2部第1章Q2や巻末表1にある基準に従い7つのタイプに分けられます。一方、「16歳以上」で発症する関節炎のうち、表にある基準を満たす場合にRAと診断されます。

昔、小児期に発症する関節炎を若年性関節リウマチ（JRA）と呼んでいたこともあり、今でもJIAはこどもに発症したRAと誤解されがちです。確かに、JIAのなかでもRF陽性や陰性の多関節炎とよばれるタイプでは、RAとよく似た症状を示すことがあります。RAと全く同じということではありません。また、JIA患者さんが大人になったら病名がRAに変わるのかということもありません。

ちなみに、全身型JIAでは少し話が違います。成人発症スチル病（AOSD）という病気がありますが、これは全身型JIAを成人で発症したものと考えられており、発症年齢が違っただけで同じ病気だろうと考えられています。

表 関節リウマチ分類基準（2020 ACR/EULAR）

1カ所以上の関節に滑膜炎（腫脹）を認め、RA以外の疾患を鑑別する場合に以下を適用。合計スコア6点以上でRAと分類

罹患関節（0～5点）	点数
中・大関節に1カ所	0
中・大関節に2～10カ所	1
小関節に1～3カ所	2
小関節に4～10カ所	3
11カ所以上（小関節1つ以上含む）	5
血清マーカー（0～3点）	点数
RF、抗CCP抗体ともに陰性	0
RFまたは抗CCP抗体が低値陽性（<正常値3倍）	2
RFまたは抗CCP抗体が高値陽性（≧正常値3倍）	3
滑膜炎の持続期間（0～1点）	点数
6週間未満	0
6週間以上	1
炎症反応（0～1点）	点数
CRP、ESRともに正常	0
CRP、ESRいずれかが異常	1

大関節：肩、肘、股、膝、足関節

小関節：手関節、第2～5指PIP・MCP関節、母指IP、第2～5趾MTP関節

除外関節：第2～5指DIP関節、母指CM関節、母趾MTP関節
Aletaha D, et al : Arthritis Rheum, 62 : 2569-2581, 2010 より引用

Q 3 JIAは治りますか？

Answer

JIAはタイプによりますが、治療により良い状態(=寛解)の時期を経て、最終的に治療薬がない状態での寛解(=治る)となる可能性があります。ただし、治療薬を継続しないと再燃してしまう患者さんもいることも理解して、粘り強く治療を進めていきましょう。

JIAでは、治ったことをどう判断するか？

JIAは原因がわからない病気であり、あくまで炎症をしっかり抑えて関節が壊れないようにもしくは発熱しないようにすることが治療の大きな目的となります。そのため、治療によりその原因を取り除くことができる病気とは「治る」という考え方が異なります。

JIAでは治療によりその原因を取り除くことができませんので、病気の勢いがなく落ち着いている状態を「寛解^{かんかい}」といいます(第2部第6章Q6もご参照ください)。JIAで、どのようになれば寛解かということについては、Wallaceらの寛解基準2011(ACR寛解基準)を用いることが多いです(巻末表3)。つまり、図に示すように、治

療中に病気の勢いがなく落ち着いた状態=疾患活動性なし(inactive disease)を6カ月満たすと、「治療による寛解」、さらにその後薬を中止したまま12カ月維持できていると「無治療寛解」とします。

JIAは無治療寛解が得られる割合が病気のタイプにより大きく異なる

JIAで無治療寛解が得られる患者さんの割合は、タイプにより大きく異なります。鹿児島大学で治療された285例の検討では、治療中止後2年経過した患者さんのタイプによる無治療寛解の割合は、病気になって10年後で、全身型は80%近く、少関節炎とRF陰性多関節炎でおおよそ50%に達するのに対し、RF陽性多関節炎と全身発症型関節炎はおおよそ20%にとどまります。病気のタイプを踏まえて、将来を予想した治療計画を医師とよく相談するようにしましょう。

文献

- 1) Wallace AC, et al: J Rheumatol, 31: 2290-2294, 2004
- 2) Wallace CA, et al: Arthritis Care Res, 63: 929-936, 2011
- 3) 武井修治: 日本臨床, 72 suppl 3: 399-403, 2014

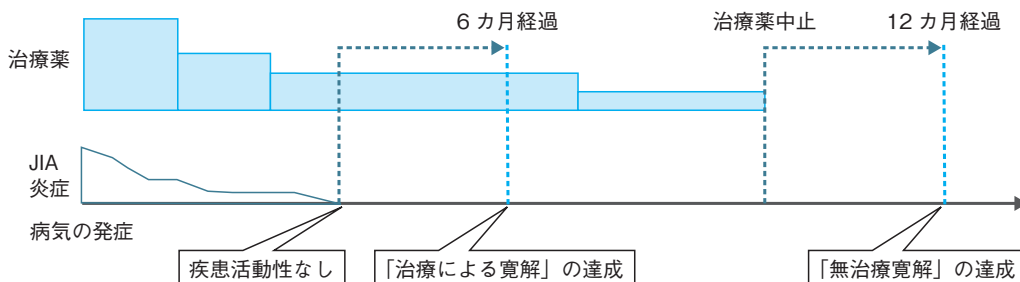


図 JIAの「寛解(=病気の勢いがなく落ち着いている状態)」の考え方

文献1, 2をもとに作成

Q

4

JIAではどのような検査をしますか？

Answer

JIAでは血液検査で主に炎症の状態を、画像検査(X線, MRI, 超音波検査, ガリウムシンチなど)で主に関節の状態を評価しながら、診断、もしくは経過観察していきます。全身型では血液検査を中心に、全身型以外では画像検査を中心に評価します(表)。また、定期受診時の採血では薬の副作用チェックも行います(感染症の有無, 肝機能, 腎機能, 血球数など)。

全身型JIAの診断・経過観察にあたって行われる検査

全身型JIAでは多くの場合、「原因のわからないうち持続する発熱(不明熱)」の検査を進めていくなかで診断がついていきますので見分けるべき疾患がとても多いです。全身型JIAの診断が確実にできる特定の検査項目はありませんので、「全身型JIAらしい」血液検査所見, 画像所見を見つけ

出し, かつ, 多岐にわたる見分けるべき疾患(悪性腫瘍, 他の炎症性疾患)を除外することで診断に至ります。

最近では, 全身型JIAを他の疾患と見分けるために, 炎症性サイトカインの測定を行うことが増えてきました。IL-18の上昇は全身型JIAに特徴的とされています。保険適用の検査ではないのですが, 全ての医療機関でいつでもできる検査ではないですが, 診断や経過観察のために測定する場合があります。

診断後の経過観察では, 一般的な炎症反応, 関節炎のマーカーであるMMP-3, サイトカインの産生を反映する項目(フェリチン, β_2 -ミクログロブリンなど), FDP(もしくはDダイマー), などが重要です。特に発熱時はマクロファージ活性化症候群への移行に注意します(第2部第1章Q5参照)

表 JIAで行われる可能性のある検査

JIA 病型		目的	画像検査, 検査項目
全身型	診断時	炎症状態の把握	血球計数(白血球, ヘモグロビン, 血小板), CRP, 赤沈, 血清アミロイドタンパクA(SAA), FDP(もしくはDダイマー)
		関節炎の評価	MMP-3, MRI, 関節超音波検査
		診断/ 他の疾患の鑑別	サイトカインプロファイル(保険適用外), 核医学検査(ガリウムシンチ, PET-CT: 悪性腫瘍・深部感染: 保険適用外) 血清補体価, 抗核抗体, 自己抗体(他の膠原病), 培養, ウイルス抗体価(感染症), 便潜血(炎症性腸疾患)
	経過観察時	病勢の把握	血球計数(白血球, ヘモグロビン, 血小板), CRP, 赤沈, SAA, MMP-3(関節炎), フェリチン, β_2 -ミクログロブリン, FDP(もしくはDダイマー) IL-6, IL-18(保険適用外)
全身型以外	診断時	炎症状態の把握	血球計数, CRP, 赤沈, SAA, FDP(もしくはDダイマー)
		関節炎の評価	MMP-3, MRI, 関節超音波検査, RF, 抗CCP抗体(関節破壊予測)
		他の疾患の鑑別/ 合併症の確認	骨髓検査(白血球疑いの場合), 関節液検査(化膿性関節炎), ウイルス抗体価(感染症), 便潜血(炎症性腸疾患), 自己抗体(他の膠原病), ANA・眼科診察(ぶどう膜炎)
	病型判断	RF, HLA-B27(保険適用外)	
経過観察時	病勢の把握	血球計数(白血球, ヘモグロビン, 血小板), CRP, 赤沈, SAA, MMP-3(関節炎), 関節の画像検査	

全身型以外のJIAの診断・経過観察にあたって行われる検査

全身型以外のJIAでは、注意深い診察で痛みの部位を推定したうえで、関節を評価するために画像検査（X線、MRI、関節超音波検査）を行います。また、血液検査では一般的な炎症反応や滑膜炎を反映して上昇するMMP-3、FDP（もしくはDダイマー）を測定します。

JIAの病型を判断するための検査としては、RF、（保険適用の検査ではありませんが）HLA-B27があります（**巻頭用語解説**参照）。また、関節破壊の進行を予測する検査としてRF以外に抗CCP抗

体があり、眼のぶどう膜炎を予測する検査として抗核抗体（ANA）があります。

経過観察の際には、血液検査の炎症反応、MMP-3、画像検査が重要です。特に関節超音波検査は診察室で簡便にでき、関節の状態がよくわかりますので、関節炎の経過をみていくのに役立ちます。

文献

- ・ Shimizu M, et al : Rheumatology (Oxford) , 49 : 1645-1653, 2010

Q
5

マクロファージ活性化症候群 (MAS) とは何ですか？

Answer

全身型 JIA の経過中に起こることがある合併症です。炎症性サイトカインと呼ばれるタンパク質が体中に大量に放出され全身の炎症反応がコントロールできなくなる危険な状態です。速やかな診断と治療が必要な合併症です。

MASとは？

マクロファージ活性化症候群 (MAS) とは、全身型 JIA の経過中に起こることがある合併症で、ウイルス感染の合併やある種の薬が引き金となると考えられています。わが国の調査では、全身型 JIA 患者さんの 8 % に合併していました。

一般的に体の中で炎症が起こっているときには、免疫にかかわるさまざまな細胞から炎症性サイトカインというタンパク質が分泌されて免疫反応が調節されています。しかし、この MAS を発症したときには、マクロファージやリンパ球という免疫にかかわる細胞が異常に勢いづいたり増えたりすることでさまざまな炎症性サイトカインの調整ができなくなり異常放出されます。そのため、強い炎症反応が持続してしまい、結果として体中の機能が落ちて危険な状態を引き起こします。このような病態を血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) と呼びますが、そのなかでも全身型 JIA などリウマチ性疾患に合併する HLH を MAS と呼んでいます。

全身型 JIA に合併する MAS は短時間に悪化することがあり、すぐに治療を行わなければ約 10 ~ 20 % が死に至る重篤な病態です。そのため早期診断・早期治療が重要です。

MASの症状について

MAS を発症した際にみられる症状として特徴的なものはありませんが、元々全身型 JIA の発熱

があるときに MAS が発症した場合には、1 日のなかで出たり引いたりする発熱 (間欠熱・弛張熱) だったのが、高熱が出続ける (稽留熱) ようになったり、急に全身状態が悪くなったりするなどの症状がありえます (巻頭用語解説参照)。ただし、IL-6 阻害薬 (トシリズマブ: アクテムラ[®]) を使用されている患者さんでは発熱の症状が出にくいことがわかっており、発熱の症状に乏しくても元気がない、だるい、呼吸が苦しいなど普段みられない症状が出現したときには医師に早めに相談する必要があります。

MASはどのように診断され、治療されるか？

全身型 JIA に合併する MAS の診断には血液検査所見を用いた分類基準があり (表)、それを参考にします。実際には MAS の発症が強く疑われる状況であれば基準を満たす前でも治療をすることが必要で、1 日に 2 回以上採血をして確認することもあります。

治療は副腎皮質ステロイド、シクロスポリン [サンディミュン[®] (免疫抑制薬: 保険適用外)] の持続点滴が行われます。副腎皮質ステロイド治

表 全身型 JIA に合併した MAS の分類基準 (2016)

1	血清フェリチン値上昇 (684 ng/mL を超える)
2	下記のうち 2 つ以上を満たした場合
	血小板減少 (18.1 万/μL 以下)
	AST 上昇 (48 IU/L を超える)
	トリグリセライド (中性脂肪) 上昇 (156 mg/dL を超える)
	低フィブリノーゲン血症 (360 mg/dL 以下)

文献 1 より引用

療としてステロイドパルス療法（大量点滴を3日間セット）や特殊な副腎皮質ステロイド注射薬（リメタゾン[®]：保険適用外）の点滴が行われることもあります。重症の患者さんでは過剰な炎症性サイトカインを強制的に体外に取り除くために血漿交換療法が行われることもあります。なお、2022年に二次性の血球貪食症候群に対するサンディミュン[®]とリメタゾン[®]は社会保障基金で適

応外使用算定認可となりました〔添付文書には薬の効能・効果（適応症）として記載されていないが、保険診療で使用できる〕。

文献

- 1) Ravelli A, et al : Arthritis Rheumatol, 68 : 566-576, 2016
- 2) Shimizu M, et al : Cytokine, 58 : 287-294, 2008

Q
6眼科には通った方がよいですか？
(通院は) どれくらいの頻度ですか？

Answer

JIAはぶどう膜炎という眼の合併症が起こることがあります。また副腎皮質ステロイドを使用する患者さんでは副作用のチェックのために眼科受診が必要です。受診頻度は病気のタイプにより異なります。

JIAの患者さんでは眼の合併症に注意する必要があります。主な理由は① JIAは眼にぶどう膜炎という合併症を起こすことがあるためと、② JIAの治療に用いる副腎皮質ステロイドの副作用のチェックのためです。そのために眼科への通院が必要となります。

ぶどう膜炎の早期発見

JIAに伴うぶどう膜炎の患者さんで、診断時に何らかの自覚症状を認めていた患者さんはおよそ1/3に過ぎず、ほぼ無症状です。自覚症状が出たからの発見では視力が戻らないこともありえるため、定期的な眼科診察がとても重要になります。

同じJIAでも病気のタイプや検査値によりぶどう膜炎の起きやすさが異なりますので、推奨される眼科受診間隔も異なります(巻末表4参照)。

最もぶどう膜炎の合併率が高いのは少関節炎で、検査で抗核抗体(ANA)が高い(160倍以上)、RFが陰性である患者さんはさらに注意が必要とされています。その他、若年発症の乾癬性関

節炎や未分類関節炎の患者さんも合併しやすいとされています。以上のタイプの患者さんに関しては3カ月に1回以上の眼科の定期診察が推奨されています。また特に低年齢で発症したJIA患者さんに合併しやすいこともわかっていますのでより注意が必要です。また、関節炎とぶどう膜炎の活動性は同じとは限りません。関節炎としての治療を終了した後、ぶどう膜炎が出現する患者さんいますので、関節炎の治療終了後も医師の指示に従って眼科の定期診察は続ける必要があります。

副腎皮質ステロイドの副作用チェック

また副腎皮質ステロイド投与が必要な患者さんについては、副腎皮質ステロイドの副作用チェックのために眼科診察が推奨されます。主な副腎皮質ステロイドの副作用は眼圧上昇により視神経が障害されうる緑内障および水晶体が白く濁る白内障があります。副腎皮質ステロイドの副作用は個人差が大きいため、副腎皮質ステロイドの投与量に応じて医師の指示に従い眼科受診を行ってください。全身型以外のJIAに比べ、全身型JIAの患者さんはぶどう膜炎の頻度は低いです。しかし、一般的に副腎皮質ステロイドの使用量が多いので、眼科での診察は欠かせません。

文献

・岡本奈美：小児リウマチ，12：50-57，2022

Q

7

JIAと歯周病は関係がありますか？

Answer

少し関係はありそうですが、まだよくわかりません。

常在細菌と病気の発症

常在細菌（私たちの体の中や表面で共存している細菌）と私たちの健康状態や生活環境とは、お互い複雑に関係していることがわかっています。口腔細菌叢 / 腸内細菌叢（口腔や腸の中にいて私たちと共生している細菌たち）は、アレルギーや関節リウマチ（RA）、炎症性腸疾患、大腸がん、アルツハイマー病と関係があります。RA患者さんでは、「歯周病の頻度が高い」「歯周病の原因菌の一種であるポルフィロモナス・ジンジバリス（Pg）は抗CCP抗体を作りやすくする」「歯周病/Pg感染があると関節炎が悪くなり、歯周病治療をすると関節炎のコントロールが良くなる」ことがわかっています。

JIAと口腔細菌叢

JIA患者さんでは「歯肉出血や歯肉のやせが多い」「歯周病が悪いほどJIAの病状が悪い」「口の

中にある菌の種類が一般の方々と異なる」と報告されています。しかし、子どもの歯周病自体少ないこともあって、RAほど強い関連や、Pgの関与は確認されていません。成人期のJIA患者さんに関する研究はまだないのですが、歯周病自体がいろいろな病気と関係していますし、JIAの治療で免疫が抑えられますので、歯周病予防のために口腔環境を整えておくことは推奨されます。

なお、飲み込んだ唾液に含まれる口腔細菌叢が腸内細菌叢を変化させ、自己免疫疾患発症のきっかけになる可能性や、治療によって腸内細菌叢が変化する可能性も研究されていますが、現在のところ明らかな関係性はわかりません。

文献

- McInnes IB, et al : N Engl J Med, 365 : 2205-2219, 2011
- Hashimoto M, et al : PLOS ONE, 10 : e0122121, 2015
- Sato K, et al : Sci Rep, 7 : 6955, 2017
- Maeda Y, et al : Arthritis Rheum, 68 : 2646-2661, 2016
- Vahabi S, et al : Dent Res J (Isfahan) , 12 : 541-547, 2015
- Pugliese C, et al : Clin Rheumatol, 35 : 81-91, 2016
- Lange L, et al : Pediatr Rheumatol Online J, 14 : 8, 2016
- Frid P, et al : Front Cell Infect Microbiol, 10 : article 602239, 2020
- Xin L, et al : World J Pediatr, 17 : 40-51, 2021

Q
8

発疹ができて治りません。 病気と関係ありますか？

Answer

病気や治療による場合もあるので、医師に相談しましょう。

見た目にわかる皮膚の変化のことを、**発疹**（ほっしん皮膚疹）と呼びます。発疹には**紅斑**（こうはん赤み）、**膨疹**（ぼうしんじんましん）、**水疱**（すいほう水ぶくれ）、**丘疹**（きゅうしん硬さと盛り上がりのある発疹）などさまざまな種類があります（**図A～D**）。

JIAによる発疹

JIAの症状として出る発疹には、「全身型JIAの**紅斑性皮膚疹**」「**乾癬性関節炎の乾癬**」があります（**図E、F**）。全身型の**紅斑性皮膚疹**は短時間に出たり消えたり移動したりするのが特徴で、時に痒みを伴いじんましんのように見えます。病気の動き

と関連するので、受診時に医師に伝えるようにしましょう（受診時には消えていることも多いので、携帯電話等で写真に撮っておくとよいです）。**乾癬**は免疫の異常で起こる皮膚の病気です、他の人にうつる病気ではありません。皮膚が盛り上がって厚くなったり、**紅斑**が見られたり、細かいフケのように皮むけが起きたりします。また、爪の変形（**爪乾癬**）や、**水滴状**の細かい赤い発疹や膿をもった膿疱ができる場合もあります。小児では**アトピー性皮膚炎**・**脂漏性湿疹**と間違われやすいので、診断のために皮膚の一部を取って調べる（**皮膚生検**）こともあります。乾癬性関節炎の半数では、**皮疹**が出る数カ月～数年前に**関節炎**が出るため、当初は「**少関節炎**」「**RF陰性多関節炎**」など別のタイプのJIAと診断されることがあります。頑固な発疹がある場合、医師に伝えるようにしましょう。

A 紅斑



B 膨疹



C 水疱



D 丘疹



E 全身型JIAの紅斑性皮膚疹



F 乾癬



図 さまざまな発疹の例

Cは文献1より転載

治療に関係した発疹

治療と関係している発疹には、薬の副作用で起こる「薬疹」や、治療によって免疫力が低下したために起こる「皮膚の感染症」があります。皮下注射製剤を使用している方では、注射部位反応（腫れ、赤み、発疹、痛み/痒み）も見られます。治療と関連した発疹が出ても、すぐに治療を変えないといけないとは限りませんので、自己判断で中止したり減らしたりせず、医師に伝えて相談しましょう。

その他

なお、全身型JIAではアレルギー性疾患の合併

が多いことがわかっており、アレルギーによる発疹（じんましん、アトピー性皮膚炎など）ではそれに対する治療を行います。また、皮疹ではありませんが、多関節炎の方では炎症の強い関節近くでこすれやすい場所（膝や肘など）に、小さなこぶ（リウマトイド結節）ができることがあります。痛みはなく、関節炎の治療で消えてしまうこともあります。

文献

- 1) 加倉井真樹：「内科で出会う見ため探す皮膚疾患アトラス」(出光俊郎/編), p.23, 羊土社, 2012
- 2) 「Textbook of pediatric rheumatology, eighth edition」(Petty RE, et al eds.), CHAPTER 17, 18, 21, Elsevier, 2021

Q

9

きょうだいも同じ病気になりますか？

Answer

必ず遺伝する病気ではないので確率は高くありませんが、一般人の方々に比べるとJIAの発症率は10倍ほど高くなります。

国際的な調査によると、一般人口に比べてJIAにかかる確率は、JIA患者さんのきょうだいで12倍、いところで6倍高くなります。現在日本人がJIAにかかる確率は0.01%（1万人に1人）ですから、きょうだいは0.12%、いところは0.06%ということになりますので、さほど高いとはいえません。ただし、一卵性双生児では250～400倍高くなるといわれていますので、2.5～4.0%の確率です（二卵性双生児は通常のきょうだいと一緒にです）。なお、関節リウマチ（RA）の患者さんでも、一卵性双生児で328倍、きょうだいで4.6倍、RAにかかる確率が高くなるといわれており、リウマチ性疾患では多かれ少なかれ体質的な影響が知られています。そのため、JIA患者さんの親、きょうだい、子どもに、何らかの自己免疫疾患にかかった方がいる確率（家族歴）は30%以上という報告もあります。

わが国で厚生労働省研究班が2016年に行った

JIA疫学調査結果では、自己免疫疾患の家族歴は12.2%で、うちわけはJIA 1.5%、RA 4.7%、その他のリウマチ性疾患3.6%、HLA-B27関連疾患（炎症性腸疾患、脊椎関節炎、非感染性ぶどう膜炎）0.8%、自己免疫性甲状腺疾患1.6%でした。

しかし、必ずきょうだいJIAになるわけではなく、患者さんの98.5%は家族にJIA患者さんがいません。むしろ、JIAの発症には遺伝的要因よりも環境要因（感染症、性ホルモン、腸内環境、口腔内環境、けが、ストレスなど）の影響の方が大きいとされています。特に生活習慣や感染症（風邪）などさまざまな要素が複雑に関係すると考えられています。極度に心配することや、無症状の家族が検査を受ける必要はありませんが、規則正しく健康的な生活を送ることが重要です。万が一、家族にJIAや関節炎を疑う症状がみられたら、早めに専門医に相談するようにしましょう。

文献

- ・「Textbook of pediatric rheumatology, eighth edition.」(Petty RE, et al eds.) , CHAPTER 2, Elsevier, 2021
- ・「若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究 平成27・28年度総合研究報告書」[厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）]

Q
10身長が伸びません。
病気や薬が原因ですか？

Answer

JIA自体が落ち着いていないときや、中等量以上の副腎皮質ステロイドを飲んでいるときは、身長が伸びにくくなります。

JIA自体による影響

JIAのような慢性的に炎症がある病気では、炎症性サイトカインと呼ばれる、免疫細胞などから産生され、体の中に炎症を引き起こすタンパク質がたくさん分泌されています。炎症性サイトカイン自体に、骨の成長を抑える作用があるため、病気の勢いが強いときは身長が伸びにくくなります。全身型JIAの患者さんでは、炎症性サイトカインが大量に分泌されるため、成長抑制も顕著にみられますが、全身型以外のJIAの方にもみられます。また、関節の近くには骨の成長をつかさどる「成長軟骨」があって、成長軟骨にまで炎症が及ぶと骨の成長に影響します。炎症により成長が抑えられる場合と、刺激で過剰に成長する場合があります。左右で骨の長さが変わってしまうことがあります。

骨の成長への影響は、治療により改善することがわかっており、成長期の中に炎症を抑えることができれば、成長が追いついて本来の予定身長に近づきますし、左右差も改善が期待できます。成長期とは思春期が始まるまでのことで、男性で12歳、女性で11歳頃にピークを迎え、男性が声変わり・女性が初潮を迎えると終盤の合図です。JIAの患者さんでは、慢性炎症によって性ホルモンを含めた内分泌系機能が抑えられていることが多く、思春期の始まりも遅れる場合があります。身体(からだ)の年齢や内分泌系の発達状態を知

るには、手のX線検査(骨年齢)や性ホルモンの血液検査が役立ちます。思春期の始まりが遅いことは、身長にとって決して悪いことではなく、成長期が長くなるという側面があります。

JIA治療薬による影響

薬のなかで、身長を伸びにくくするのは副腎皮質ステロイドです。その他の薬にはこのような作用は報告されていません。プレドニゾン(プレドニン[®])という薬に換算して、体重1kg当たり1日0.15mg(10kgの方だと1.5mg)を超えると身長が伸びにくくなります。そのため、病気が落ち着いたことを確認できただけ早く0.15mg/kg以下を目指して減量をしていきます。こちらも、成長期の中に減量すれば身長は本来の所まで追いつきます。副腎皮質ステロイドを減量すると病気が悪化する場合は、治療の強化をして副腎皮質ステロイドだけに頼らない管理を心がけます(詳細は第2部第2章も参照)。

低身長への対応

低身長の状況によっては、成長ホルモンの治療が適応になることもあります。また、成長期を長くするために思春期を遅らせるホルモン治療を行う場合もあり、小児内分泌専門医と連携が必要になります。

文献

- ・ Rivkees SA, et al : J Pediatr, 125 : 322-325, 1994
- ・ 榑崎秀彦 : 第VII部小児リウマチ性疾患の治療薬・治療法. 1. 副腎皮質ステロイド. 「小児リウマチ学」(伊藤秀一, 森雅亮/監, 日本小児リウマチ学会/編), pp. 252-256, 朝倉書店, 2020


Q
11

付着部炎関連関節炎です。 将来、強直性脊椎炎になるのですか？

Answer

海外のデータでは、無治療で成人期に至った場合、約40%が強直性脊椎炎の基準を満たすという報告があります。治療した場合や、日本におけるデータはありません。

脊椎関節炎について

「脊椎関節炎」という病気があります。脊椎（せぼね背骨）や骨盤の関節（椎体と椎体間の関節や、骨盤の後ろにある仙腸関節）やその周りの靭帯に炎症が起こったり、手足の関節やその周りの腱・靭帯に炎症が起こったりする病気です（）。強直性脊椎炎（指定難病271）は、体軸性脊椎関節

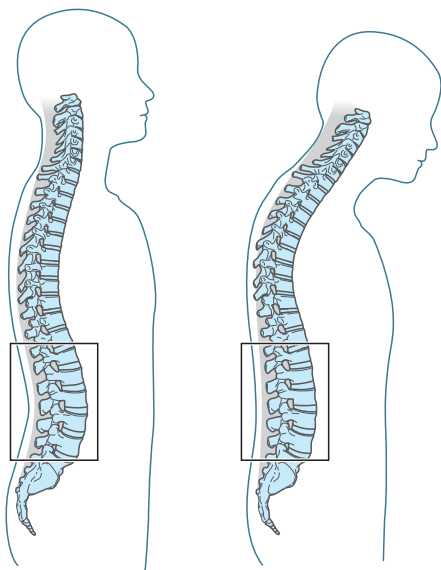
炎を代表する病気で、診断には1984年の強直性脊椎炎の改訂ニューヨーク基準が国際的に使われます（小児でも使用できる分類基準です）（**巻末表5**参照）。付着部炎関連関節炎は、若年性脊椎関節炎に含まれます。腱や靭帯が骨に付着する部分に炎症が起こることを、「付着部炎」といいます。海外のデータでは、無治療で成人期に至った場合、約40%が強直性脊椎炎の分類基準を満たすという報告があります。特に、この疾患の発症はHLA-B27という白血球の血液型が関与しているといわれていて、HLA-B27陽性の方では強直性脊椎炎を発症する確率が上がります。

付着部炎関連関節炎の方の予後について日本のデータはありません。海外では、研究により異なるのですが、治療を中止（終了）後も寛解を維持できていた患者さんの割合が、5年後に0～47%、17年後に17%だったと報告されています。

治療によって強直性脊椎炎に進展するのを予防できるかどうかについては、まだ成人患者さんでも報告がありません。しかし、すでに強直性脊椎炎を発症した成人患者さんでは、TNF阻害薬などの生物学的製剤使用によって関節機能の回復や、関節強直の進行を止めることができたことが報告されており、期待がもたれています。

文献

- ・「難病情報センター. 強直性脊椎炎（指定難病271）」<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4848>（2023年6月閲覧）
- ・岡本奈美：第II部関節炎を主徴とする小児リウマチ性疾患. 1. その他のJIA（若年性脊椎関節炎，付着部炎，若年性強直性脊椎炎）. 「小児リウマチ学」（伊藤秀一，森雅亮/監，日本小児リウマチ学会/編），pp.120-126，朝倉書店，2020
- ・Klavidianou K, et al: Rheumatology (Oxford), 60 (Suppl 6): vi29-vi37, 2020



 脊椎の模式図

左：通常の脊椎。右：強直した脊椎。脊椎周囲の炎症が進むと骨化が起こり、首や腰の前弯は消失し、胸部の後弯が増強する

Q
12

再燃とはどういう状態ですか？ 受診のタイミングはどうすればよいですか？

Answer

治療により落ち着いていた病気が、(治療中に)再び悪化した状態をいいます。関節痛に対して痛み止めなどの頓服を使用して様子を見ても構いませんが、良ならない場合は、早めに医師に連絡をして受診が必要か確認しましょう。全身型 JIA の方で熱が出た場合は、できるだけ速やかに医師に連絡しましょう。

「再燃」の定義

「再燃」とは、病気の治療中に悪化がみられた状態をいいます。似た言葉に「再発」がありますが、これはいったん病気が治った(無治療寛解)後に再び病気が出現した状態をいいます。臨床試験や臨床研究では、国際的な「再燃」の定義として下記が用いられます。

「ACRpedi (JIA) コアセット 6 項目のうち、少なくとも 3 項目で 30 % 以上の悪化があり、かつ 1 項目以上で 30 % 以上の改善がない」

【ACRpedi コアセット】

- ① 医師による全般評価
- ② 患者／保護者による全般評価
- ③ 機能評価 (小児健康評価質問票：CHAQ)
- ④ 活動性関節数 (腫脹または圧痛がある関節、または伸展時に痛みのある関節)
- ⑤ 変形によらない可動域制限がある関節数
- ⑥ 赤血球沈降速度 (ESR)

日常診療での再燃の判断

上記はあくまでも試験や研究で用いられるもので、普段の日常診療では医師が診察所見、血液検査結果、画像検査結果などをもとに総合的に判断します。また、全身型 JIA では発熱などの全身症状や炎症反応で判断しますが、生物学的製剤を使用していると再燃時の症状が軽くみえてしまうこともありますので注意が必要です(詳細は第2部第2章Bをご参照ください)。

再燃との向き合い方

再燃のきっかけは、感染症(かぜ)やけが、運動で関節を酷使したなどはっきり自覚できる場合もありますが、はっきりしない場合も多いです。あまり原因探して自分を責めたり落ち込んだりしないようにしましょう。

元気な日々を過ごしていて徐々に関節が痛くなったり、熱が出たりすると不安になるかもしれません。こういった症状のすべてが JIA の再燃とは限りませんが、普段元気なときから医師に悪化時の対応を確認しておくことをお勧めします。

文献

・ Giannini EH, et al : Arthritis Rheum, 40 : 1202-1209, 1997

JIA親の会「あすなる会」顧問医師からのメッセージ ～第1章について～

コメントについて

「あすなる会」はJIAの子どもさんをもつご家族が運営する任意の非営利団体です。1985年に創立され、この会の活動を担う親御さん自身の体験をもとに、今日までさまざまな形で全国のJIA患児とその家族を支援してきました。私は1986年からこの会にかかわり、2019年からはこの会の顧問として活動を支援してきました。ご存じのように、JIAの子どもさんとその家族を取り巻く問題は実に多様で、そして繊細です。そこでJIA患者支援の手引き第2部では、執筆担当者の思いがより深く患者家族に届くよう、いくつかのコメントを追加したいと思います。

あすなる会〔若年性特発性関節炎（JIA）親の会〕
顧問 武井修治

JIAには7つのタイプがありますが（第2部 第1章Q2）、子どもさんがどのタイプであるかを知ることが大切です。なぜなら、それぞれのタイプで、治療や治療に対する反応性、合併症、予後（第2部 第1章Q3）が異なるからです。また発症時期にも違いがあり、全身型や少関節型は幼児期が多く、それ以外では学童以降が多いのも特徴です。

JIAの検査（第2部 第1章Q4）のうち、MMP-3は滑膜炎を反映する大切な検査で、関節リウマチ（RA）では将来の関節破壊予測因子としても利用されています。ただMMP-3の正常値は成人で決められたものであり、小児の正常値は、成人より低いことが指摘されています。またMMP-3は副腎皮質ステロイドでも増加しますので、全身型の関節炎評価には、副腎皮質ステロイドの影響を考慮する必要があります。

また画像検査のうち、X線検査は関節内の骨の状態や、骨と骨の隙間の距離（関節裂隙^{れつげき}）から軟骨の状態を推測できますが、これらに異常所見があれば、すでに関節破壊が進んだ状態であること

を意味します。一方、関節炎の正体は関節を包む滑膜^{かつまく}の炎症です。したがって、より早い段階の関節炎を評価するには、滑膜の状態を知る必要があります。超音波検査やMRI検査では、骨・軟骨だけでなく滑膜の状態も評価できますので、より早い段階で関節炎を診断でき、また治療開始後の関節炎の変化を知ることが可能です。

全身型JIAの8%にみられるマクロファージ活性化症候群（MAS）は危険な合併症で、早期診断・早期治療が鍵を握ります（第2部 第1章Q5）。発熱が続く活動期にMASへ移行することが多いのですが、寛解期（病気が落ち着いている）でも何かの契機で突然発症することがあり、油断できません。したがって、全身型JIAでは、ご家族がこのMASという状態をよく知っておくことが必要です。

ぶどう膜炎は全身型JIA以外のタイプの重要な合併症の1つです（第2部 第1章Q6）。発症早期は自覚症状に乏しいこと、また自覚症状があっても上手にそれを訴えることができない幼児発症が少なくないことから、ぶどう膜炎の合併リスク

がある患児では、定期的な眼科検査が必要です。しかし、JIA発症からおおむね6年を過ぎると、ぶどう膜炎を発症する危険性は減りますので、それまでは油断なく眼科受診を続けた方がよいと思います。

JIAによる発疹（第2部第1章Q8）として、全身型の60%に紅斑性皮疹（リウマトイド疹）がみられますが、その色調からサーモンピンク疹ともよばれています。この皮疹には、発熱時に赤みが強くなり解熱すると色調が薄くなること、また紅斑周囲の正常な色調の皮膚を指でこすると、そこに同じ色の紅斑が出現する（ケブネル現象）といった特徴があり、他の皮疹と区別するのに役立ちます。

きょうだいへの遺伝（第2部第1章Q9）は、必ずご家族からいただく質問です。

JIAの7タイプの比率は、国や地域によって大きな違いがあります。JIAの乾癬性関節炎（PsA）や付着部炎関連関節炎（ERA）では、第2部第1章Q2の回答欄にもあるように、家族内に同じタイプの患者がいることが定義の1つとして含まれていますが、この2つのタイプは海外と比べて日本ではきわめて少ないことがわかっています。したがって、国際的な調査で得られたJIAの家族内での発症率を、そのまま日本に当てはめることはできません。

そこで日本で行われた調査結果から、同じ病気（JIA）にかかったきょうだいを、頻度（%）ではなく推定患者数から考えてみました。

日本でのJIAの有病率は小児1万人につき1人、つまり0.01%で、厚生省研究班（2016年）のJIA疫学調査ではJIAの患児の家族内にJIAを

発症した患者比率はその1.5%でした（第2部第1章Q9の回答）。したがって、日本のJIA患者の家族内でのJIAの有病率は $0.01\% \times 1.5\% = 0.015\%$ 、つまり小児1万人につき0.015人となります。これを調査が行われた2016年の日本の子どもの数（15歳未満）で計算すると、 $1578\text{万人} \times 0.015\% = 23.7\text{人}$ になります。

つまり、JIAの子どもさんの家族でJIAになった人は日本全体でわずか23.7人ということになり、「きょうだい」に限定すれば、この数字はさらに小さなものになるはずです。したがって、遺伝性が報告されていない全身型や関節型JIAの場合、そのきょうだいがJIAを発症する可能性はかなり低いと思われます。

むしろ、全身型や関節型JIAのきょうだいがJIAと診断された場合は、「自己炎症性疾患」とよばれる別の病気の可能性を再検討してもらう必要があります。なぜなら、多くの自己炎症性疾患ではきょうだいを含む家族内発症がありますし、JIAでみられる発熱や関節炎は、自己炎症性疾患に共通する症状だからです。実際にも、自己炎症性疾患の1つであるブラウ症候群やTNF受容体関連周期性症候群という病気では、多くの患者が、はじめは全身型JIAや関節型JIAと診断されています。したがって、きょうだいがJIAと診断された場合、「自己炎症性疾患」ではないことを確認してもらいましょう。

文献

- ・中島章子, 他: Clin Rheumatol, 20: 336-341, 2008
- ・Matsuda T, et al: Ann Rheum Dis, 79: 1492-1499, 2020
- ・Manki A, et al: Allergol Int, 55: 337-341, 2006