【C. 全身型以外のタイプの治療】

Q1 全身型以外のJIAの治療はどのように行いますか?

Answer

リスクに応じた治療を行います．NSAIDs，MTX（リウマトレックス®），副腎皮質ステロイドなどを使用します．難治例では，生物学的製剤を使用することもあります（巻末治療薬一覧参照）．

全身型以外のJIAのタイプ

全身型以外のJIAは少関節炎・RF陽性多関節炎・RF陰性多関節炎・乾癬性関節炎・付着部炎関連関節炎・未分類関節炎があります．

全身型以外のJIAの治療

巻末図3に全身型以外のJIA治療アルゴリズムを示します．JIAが疑われ，全身型を疑う所見がない場合は，NSAIDsを服用しながら他の病気との鑑別が進められます．そして，JIAと診断がつき次第，リスク判定が行われます．**巻末図3**の4つのリスク因子のうち，1つ以上あてはまる場合は高リスクと判断され，MTXが追加されます．また，NSAIDsで関節炎が改善しない場合もMTXが追加されます．MTXを追加しても関節炎が改善しない場合は，小児リウマチ疾患に精通した医師や施設〔リウマチ専門医（小児科）または日本小児リウマチ学会運営委員（現：理事）〕と連携しつつ治療方針を決める場合もあります（http://pro.ryumachi-net.com/，http://www.praj.jp/about/outline.html）．MTXの効果が出現するまでには時間がかかることがあるため，早期に炎症を抑えるために副腎皮質ステロイドが投与されることもあります．これらの治療でも関節炎が改善しない場合は，生物学的製剤の導入が検討されます．

なお，高用量の副腎皮質ステロイド，免疫抑制薬，生物学的製剤などを開始後は，生ワクチンの接種は原則禁忌です．そのため，関節炎の状態にもよりますが，精査期間に接種することや，これらの治療よりも予防接種を優先することも選択肢になります．医師と相談しましょう．予防接種については**第2部 第3章A-Q1**もご参照ください．

MTXの使用法

小児では成人と比較して腎からの排泄が早いなど特有の薬物動態をとり，小児JIAにおいては10 mg/m^2/週（約0.3 mg/kg）の内服が最適と考えられ，成人量（最大16 mg/週）を超えない範囲で内服します．内服の方法は，1週間に1回，朝1回とします．可能であれば空腹時の投与が最も効果があるといわれています．MTXの使用中の注意点については**第2部 第2章C-Q4**をご参照ください．

生物学的製剤について

全身型以外のJIAに対する生物学的製剤として，TNF阻害薬のエタネルセプト（エンブレル®），アダリムマブ（ヒュミラ®），IL-6阻害薬のトシリズマブ（アクテムラ®），T細胞選択的共刺激調節薬のアバタセプト（オレンシア®）のいずれかが用いられます．また，乾癬性関節炎，付着部炎関連関節炎，一部の未分類関節炎は脊椎関節炎というグループにも含まれます．脊椎関節炎で，活動性のある関節炎には上記2剤のTNF阻害薬を用いることができます．また2021年に小児の乾癬性関節炎に対してIL-17阻害薬のセクキヌマブ（コセンティクス®）が適応されました．

その他の薬剤について

今後は関節リウマチで使用されているJAK阻害薬がJIAでも使用されるようになるかもしれません．

バイオ後続品(バイオシミラー)とは

バイオシミラーとは，すでに新薬として承認された先行バイオ医薬品と同等/同質の品質，安全性および有効性を有する医薬品として，異なる製造販売業者により開発された医薬品のことです．エタネルセプトやアダリムマブのバイオシミラーが登場しています．先行バイオ医薬品と比較すると安価です．

自己注射について

先行品の生物学的製剤，バイオシミラーのなかには，自己注射できるタイプのものもあります．練習し，医師が安全に行えていると判断した後，自己注射が開始となります．患者さん本人による注射が難しい場合には，家族が代わりにトレーニングを受けて自宅で注射することもできます．

文献

・「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015」(一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会/編)，メディカルレビュー社，2015

・「脊椎関節炎診療の手引き 2020」(日本脊椎関節炎学会/編)，pp.118-122，診断と治療社，2020

【C. 全身型以外のタイプの治療】

Q2 全身型以外のJIA治療の副作用にはどのようなものがありますか?

Answer

NSAIDs，MTX（リウマトレックス®），副腎皮質ステロイド，生物学的製剤にはそれぞれ注意しないといけない副作用があります．

NSAIDsの副作用

消化管障害，肝障害，腎機能障害などがあります．最も多い副作用は胃炎・胃潰瘍や食欲不振などの消化管障害です．小児におけるNSAIDsによる胃潰瘍の予防には，胃粘膜保護剤を使用することが多いです．他の薬剤を使用するかどうかは医師と相談しましょう．NSAIDsによる胃潰瘍が発生した場合はNSAIDsの中止が原則ですが，痛みを抑えるためにNSAIDs中止が不可能であればH2受容体拮抗薬，プロトンポンプ阻害薬やプロスタグランジン製剤とよばれる胃薬による治療を行います．

MTXの副作用

骨髄抑制，肝線維症，間質性肺炎があげられます．小児では，関節リウマチでみられるようなMTX関連間質性肺炎や医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患の合併はまれです．最も多い副作用は，消化管障害（吐き気，嘔吐，食欲不振，口内炎）と肝障害です．MTX内服中の注意点や副作用出現時の葉酸の服用，制吐薬服用については**第2部 第2章C-Q4**もご参照ください．

生物学的製剤の副作用

一番問題になるのは感染症です．JIAで使用される生物学的製剤は，本来であれば感染症を防ぐ役割がある炎症性サイトカインというタンパク質を抑制します．したがって，生物学的製剤による治療を開始することで，感染症の危険性が高くなります．そのため，生物学的製剤を開始する前に，血液検査，画像検査などを行い感染症がないことを調べる必要があります．また，投与中も定期的に血液検査，画像検査などで感染症がないことを確認します．

その他の副作用として，点滴静注製剤投与時は，発熱，皮疹，血圧低下などの輸注（ゆちゅう）反応といわれる反応が出現する場合があります．皮下注射製剤では，注射した部位の発赤や熱感，かゆみなどの局所反応がみられることがあります．トシリズマブ（アクテムラ®）使用時は感染症に罹患しても発熱しにくくなるため，感染症を疑う症状が出た場合は病院を受診することが大切です．また，IL-17阻害薬では，クローン病や潰瘍性大腸炎を悪化させる可能性があるため，これらの病気がある場合は注意して使用します．

副腎皮質ステロイドの副作用

副腎皮質ステロイドの副作用については，**第2部 第2章B-Q2**をご参照ください．

文献

・「消化性潰瘍診療ガイドライン2020」（日本消化器学会），pp.116-117，南江堂，2020

【C. 全身型以外のタイプの治療】

Q3 全身型以外のJIAで，将来薬を減らしたりやめたりすることはできますか？ どのような状態であればできますか？

Answer

治療薬の減量・中止についてはデータが少ないのが現状です．治療目標を達成した後に治療薬を減量・中止することは，副作用や医療費の軽減につながる反面，疾患の活動性が高まり，再燃する可能性が出てきます．

全身型以外のJIAの無治療寛解率について

全身型以外のJIAに関して，治療により寛解した後に薬を中止しても寛解を維持できていた方の割合（無治療寛解率．**巻末表3**参照）については国内での報告があります．治療薬を中止し5年間寛解を維持していた割合は，少関節炎で44％，RF陰性多関節炎で37.4％，RF陽性多関節炎で10.4％と報告されています．その他の型（乾癬性関節炎，付着部炎関連関節炎，未分類関節炎）については国内のデータはありません．海外のデータでは，治療薬を終了し5年間寛解を維持していた割合は，乾癬性関節炎で47～50％，付着部炎関連関節炎で0～47％，未分類関節炎では46％と報告されています．しかし，全身型以外のJIAの薬の減量・終了についてのデータは乏しいのが現状です．

治療薬の減量・中止について

寛解期に治療薬を減量・中止することは，副作用や医療費の軽減につながるメリットがあります．しかし，治療薬を減量・中止することは疾患の活動性が高まり，再燃するリスクを高めてしまいます．前述のように，全身型以外のJIAの無治療寛解率についてのデータはほとんどないため，治療薬の減量・中止の定まった基準や方法はありません．したがって，全身型以外のJIAは，寛解期でも治療薬の減量・中止は慎重に行います．病気が落ち着いている場合は，医師と十分話し合って，治療薬の減量・中止を検討しましょう．

文献

・武井修治：日本臨牀，72：399-403，2014
・「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.114-126，朝倉書店，2020
・Shoop-Worrall SJW, et al : Semin Arthritis Rheum, 47 : 331-337, 2017

【C. 全身型以外のタイプの治療】

Q4 MTX使用中に注意すべきことは何ですか?

Answer

副作用で最も多いのは，肝障害，消化管障害です．妊娠中や授乳中もMTX（リウマトレックス®）は内服できません．青汁や葉酸含有量の多いサプリメントの取りすぎにも注意してください．

MTXの副作用について

MTXの副作用は骨髄抑制（貧血，白血球減少，血小板減少），間質性肺炎，感染症，リンパ腫，肝機能障害，消化管障害（吐き気，頭痛，食欲不振，口内炎）などがあります．その他，妊娠中や授乳中の女性はMTXを飲めません．なぜなら，MTXにより流産や奇形が誘発されやすいとされているからです．また，妊娠を希望する際にはMTX休薬後1回生理を見送るまでは避妊が必要です．

発熱，咳，息切れ，口内炎，頭痛・吐き気，だるさ，皮下出血，むくみ，尿量低下など，MTX服用中に何らかの体調の異変を感じた場合は，遠慮なく医師に相談してください．

MTXの副作用対策について

1回内服量が多い場合や副作用が出る場合は，MTX投与24～48時間後に葉酸製剤の服用が勧められています．通常，食品から摂取される葉酸の量ではMTXの効果減弱を気にする必要はありませんが，青汁や葉酸含有量の多いサプリメントを摂取すると，MTXの効果が減弱していまいます．MTX内服中は自己判断で青汁や葉酸含有量の多いサプリメントを摂取しないように注意しましょう．

MTX内服後6～12時間後に吐き気を感じる場合は，吐き気止めを服用することもできます．また，MTXによる吐き気・嘔吐を経験した患者さんでは，MTX内服前から吐き気や嘔吐が生じることがあります．状況によっては，MTX内服前日から吐き気止めを開始してもよいといわれています．

MTX製剤の曝露（ばくろ）対策

MTX製剤は顆粒状や液状の飲み薬がありません．年齢が小さい患者さんや錠剤・カプセル剤の内服が苦手な患者さんが内服する際には，内服しやすくするために錠剤を分割・粉砕したり，カプセルを外したり（脱カプセル）する必要があります．一方で，分割・粉砕や脱カプセルによってMTXが空気中に飛散しやすくなり，患者さんや家族がMTXに曝露される危険性が高くなるため，薬局で処理してもらうようにしましょう．ただし，薬局によっては処理ができないところもあるので，事前に相談しましょう．もし，自宅でMTXを分割・粉砕，脱カプセルする場合には，薬が皮膚に付いたり，薬を吸い込んだりしないように使い捨ての手袋とマスクを着けて処理を行うようにしましょう．処理後は手洗いとうがいをしましょう．また，簡易懸濁という方法で溶かして内服する方法もあります．日本小児リウマチ学会のホームページ[1]をご参照ください．

文献

1）「日本小児リウマチ学会．メトトレキサート（MTX）を安全に服用するために」http://www.praj.jp/guideline/MTXExpoMeasure.pdf（2023年6月閲覧）

【C. 全身型以外のタイプの治療】

Q5 ぶどう膜炎の治療はどのように行いますか?

Answer

副腎皮質ステロイドの点眼が基本です．炎症の強さや合併症によっては，副腎皮質ステロイドの内服・点滴，免疫抑制薬，生物学的製剤を使用することもあります．

ぶどう膜炎とは

ぶどう膜炎とは，虹彩・毛様体・脈絡膜などのぶどう膜組織（図参照）とそれに隣接する網膜などに生じる炎症性疾患の総称です．

ぶどう膜炎とJIAの関係

ぶどう膜炎は，JIAの関節外合併症として最も一般的であり，治療の遅れまたは不十分な治療により失明に至る危険性のある重要な合併症です．国内では，JIA全体の6.1％に合併すると報告されています．小児のぶどう膜炎の患者さんは，成人と比べて視力低下などの自覚症状の訴えが少なく，受診時にはある程度炎症・合併症が進行している場合も少なくありません．また，合併症の存在は視力予後に影響するため，ぶどう膜炎の早期診断・早期治療が重要となります．

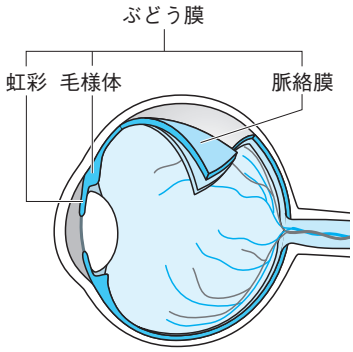

図　ぶどう膜（眼球を横からみたところ）

ぶどう膜炎の治療について

初期治療は，副腎皮質ステロイド点眼を基本とし，眼科医と一緒に治療を行います．MTX（リウマトレックス®）を併用することもあります．副腎皮質ステロイド点眼の効果が乏しい例や重症例では，副腎皮質ステロイド点眼に加え，大量の副腎皮質ステロイドを内服・点滴する治療を併用します．なお，重症例，副腎皮質ステロイド点眼やMTXが無効もしくは効果不十分な場合は，リウマチ専門医（小児科）または日本小児リウマチ学会運営委員（現：理事）がいる施設（http://pro.ryumachi-net.com/，http://www.praj.jp/about/outline.html）に相談または紹介してもらうことを推奨しています．

副腎皮質ステロイドやMTX治療の効果が不十分な場合，再発を繰り返す場合，副作用のため副腎皮質ステロイドの継続が困難な場合は，MTX以外の免疫抑制薬や生物学的製剤〔アダリムマブ（ヒュミラ®）〕が必要なことがあります．

JIAにぶどう膜炎を合併した場合には，「JIAそのもの」と「ぶどう膜炎」の状態によって，治療方針や眼科の受診間隔が決まります（**巻末表4**参照）．眼科医・小児科医が連携をとるのはもちろんですが，医師からJIA患者さん・保護者に対して，「もう一方の科でどのような治療を行っていますか」など聞かれることがあるかもしれませんので，受診したときに何を伝えればよいか，確認しておくのもよいでしょう．

文 献

・Yasumura J, et al : Pediatric Rheumatol, 17 : 15, 2019

JIA親の会「あすなろ会」顧問医師からのメッセージ ～第２章について～

全身型JIAの治療の中心は副腎皮質ステロイドです（**第２部 第２章B-Q1**）．しかし副腎皮質ステロイドにはさまざまな副作用があるため（**第２部 第２章B-Q2**），再燃などで減量・中止が難しい症例では，生物学的製剤（アクテムラ®やイラリス®）を併用します．しかしそれでも減量・中止が難しく，投与が長期化した症例では，深刻な問題が発生します．骨粗しょう症はその１つで，骨密度（骨の量）が減って骨が弱くなり，骨折しやすくなった状態です．骨密度は小児期に増加し，20歳代に生涯のピーク値を獲得しますが，それ以降は加齢とともに低下し，特に女性の場合は閉経後にその低下スピードが加速します．その結果発生するのが，老人性（閉経後）骨粗しょう症です．この老後の骨粗しょう症を予防するには，20歳代までに確保する骨密度の生涯ピーク値を，より高くする必要があります．しかし小児期に副腎皮質ステロイドが長期間使用されると，十分なピーク値を獲得できません．したがって，副腎皮質ステロイド投与が長期化している症例では，骨密度を少しでも高める治療薬の併用が必要です．

成人で副腎皮質ステロイドを３カ月以上投与する場合，一定以上の骨折リスク（プレドニゾロン5 mg/日以上，骨折の既往，腰椎骨密度が80％未満）があれば，ビタミンD製剤より高い推奨度でビスホスホネート（アレンドロネート，リセドロネート）の使用が推奨されています．小児では十分なデータがないため保険適用がありませんが，海外の小児での前向き研究では，ビスホスホネートの使用を薦めています．

ビスホスホネートの妊娠や胎児への影響については，データ（エビデンス）が少ないため，妊娠する可能性のある女性においては，治療上の有益性（メリット）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する（有益性投与）とされており，妊娠中や授乳中の方には投与を控えます．しかし，一部のビスホスホネートは妊娠中も有益性投与とされているものがあります．

MTXの副作用として一番多いのは，吐き気や嘔吐などの消化器症状です．いずれも危険な副作用でないので我慢してもらうことが多いのですが，消化器症状の少ない皮下注射製剤（メトジェクト®）が関節リウマチで保険適用を取得しました．7.5 mg，10 mg，12.5 mg，15 mgの製剤がありますので，15歳以上で吐き気が辛い場合は，皮下注射（自己注射）への変更を主治医に相談されたらどうでしょう（※JIAへの保険適用はありません）．

文 献

・Suzuki Y, et al：J Bone Miner Metab, 32：337-350, 2014
・Bianchi ML, et al：Arthritis Rheum, 43：1960-1966, 2000
・「全身性エリテマトーデス（SLE），関節リウマチ（RA），若年性特発性関節炎（JIA）や炎症性腸疾患（IBD）罹患女性患者の妊娠，出産を考えた治療指針」（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「関節リウマチ（RA）や炎症性腸疾患（IBD）罹患女性患者の妊娠，出産を考えた治療指針の作成」研究班），2018
https://ra-ibd-sle-pregnancy.org/data/sisin201803.pdf
（2023年６月閲覧）