

免疫系疾患

若年性特発性関節炎

1. 概要

以前は若年性関節リウマチと呼ばれた病態を含む。国際リウマチ学会 (International Leagues of associations for Rheumatism: ILAR) の小児リウマチ常任委員会が 1994 年の Santiago 会議において「16 歳未満で発症し、6 週間以上持続する原因不明の関節炎で、他の病因によるものを除外したもの」を若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis: JIA) と定義した。その後 1997 年の Durban 改訂、2001 年の Edmonton 改訂を経て、現在 ILAR 分類は小児の慢性関節炎の国際基準となっている。本邦においても、日本小児リウマチ学会が上記分類にもとづき「若年性特発性関節炎初期診療の手引き(2007 年)」を作成した。しかし、発症早期には ILAR 分類を用いて診断することは困難であるため、本邦の小児診療の実情に合わせ、「診療の手引き(2015 年)」の改訂版を作成中であり、本年はじめに公開する予定である。

2. 疫学

過去の小児慢性特定疾患の医療意見書の調査によれば、本邦における有病率は小児人口 10 万人あたり約 10 人と、関節リウマチの 1/50-1/100 程度である。病型別では全身型が 40%、少関節型が 20%、リウマトイド因子陰性多関節型が 14%、リウマトイド因子陽性多関節型が 18%、乾癬型が 0%、腱付着部炎関連型が 2%、その他が 5%であった。男女比は発症頻度の高い前者 4 病型で、全身型 1:12、少関節型 1:2.5、リウマトイド因子陰性多関節型が 1:2.2、リウマトイド因子陽性多関節型が 1:8.0 であった。

3. 原因

病因は不明で、各病型により病態が大きく異なる。全身型は自己免疫よりも自己炎症の要素が強い。少関節型やリウマトイド因子陽性多関節型は自己抗体の頻度が高く液性免疫の関与が強い。リウマトイド因子陰性多関節型や腱付着部炎関連型では HLA 遺伝子多型の関与が示されている。いずれも活性化した T 細胞やマクロファージが病態に深く関わっていると推測されている。家族歴が参考となる病型を除き、通常家族性発症は認めない。

4. 症状

頻度の高い 4 病型について臨床像を述べる。なお、関節炎の画像検査として①骨レントゲン②MRI③関節エコーが現在有用な検査法である。

1. 全身型

1) 症状

発熱、関節痛・関節腫脹、リウマトイド疹、筋肉痛や咽頭痛など。3 割は発症時に関節症状を欠く。マクロファージ活性化症候群 (macrophage activate syndrome: MAS) (8%)、播種性血管内凝固症候群 (5%) など重篤な合併症に注意を要する。

2) 検査所見

ほぼ全例で好中球優位の白血球増加がみられ、強い炎症所見(赤沈亢進、CRP 高値、凝固線溶系亢進)を認める。経過とともに小球性低色素性貧血や血小板増多も出現する。高サイトカイン血症を反映して血清フェリチン、尿中 β 2ミクログロブリンの増加がみられるが、特に血清フェリチン高値は MAS 発症のリスクファクターである。リウマトイド因子や抗核抗体等の自己抗体は基本的に陰性である。

3)経過

関節炎の経過により2つのタイプに分かれる。3/4は関節炎が急性期に限定し、最終的には多くが完治する。残り1/4は全身性炎症が鎮静化した後も多関節炎が遷延し、難治性である。5~10年の経過では、4割が無治療、6割が無症状であった。8割が関節機能正常であったが、一方で2割は関節変形や可動域制限を残している。また、低身長、圧迫骨折、白内障など治療の副作用にも注意が必要である。

2. 少関節型

1)症状

関節痛・関節腫脹、可動域制限、朝のこわばりなどに加え、ぶどう膜炎の合併が見られる。少関節型に伴うぶどう膜炎は女児、抗核抗体陽性例に多く無症候性で前部に起こり、放置すれば失明率が高い(15~20%)。

2)検査所見

炎症所見や、関節滑膜炎を反映する血清マトリックスメタロプロテイナーゼ-3(MMP-3)は正常~軽度上昇が多い。リウマトイド因子は基本的に陰性であるが、抗核抗体陽性者が3割いる。

3)経過

5~10年の経過では、3割が無治療、5割が無症状であった。ぶどう膜炎は10~20%に認め、関節炎発症後5年以内に発病することが多い。関節機能は正常~軽度障害が98%で、最も関節予後がよい。

3. 多関節型(リウマトイド因子陰性)

1)症状

関節痛・関節腫脹、可動域制限、朝のこわばりに加え、4割で発熱を認める。

2)検査所見

炎症所見は正常~軽度上昇にとどまる。抗核抗体陽性例が2割いる。血清MMP-3は軽度~高度上昇する。関節予後不良因子である抗環状シトルリン化ペプチド抗体(抗CCP抗体)陽性者は0~5%と低い。

3)経過

5~10年の経過では、3割が無治療で4割が無症状であった。関節可動域制限や変形を認める例があるものの、95%が関節機能正常~軽度障害と、少関節型について関節予後はよい。

4. 多関節型(リウマトイド因子陽性)

1)症状

この病型は関節リウマチに近い病態である。関節痛・関節腫脹・可動域制限・朝のこわばりが著明で、初期にすでに変形を来している例もある。皮下結節は2.5%と欧米の報告(30%)に比べ少ない。

2)検査所見

炎症所見は軽度~中等度上昇し、血清MMP-3やヒアルロン酸も高値例が多い。4割が抗核抗体陽性、7割が抗CCP抗体陽性である。

3)経過

5～10年の経過では、無治療はわずか8%で、無症状は3割とほとんどの患者が治療継続し、症状も持続していた。可動域制限を7割、変形を2割で認め、16%に中等度～重度の関節機能障害を認める。

5. 合併症

マクロファージ活性化症候群(MAS)

・血球貪食症候群の一型。高サイトカイン血症により短時間で多臓器不全に至り、無治療では致命率が10～20%である。この病態が疑われた場合は、できるだけ早期に小児リウマチ専門施設と連絡をとり治療を開始する。非ステロイド抗炎症薬はすみやかに中止、生物学的製剤投与は全て禁忌となる。

6. 治療法

病態により治療が異なる。

1. 全身性炎症病態

活性化マクロファージから産生されたサイトカインによる全身性炎症の病態。各種鑑別疾患の精査をおこないつつ非ステロイド抗炎症薬(ナプロキセンまたはイブプロフェン)を開始し、診断がつき次第メチルプレドニゾロンパルス療法を施行する。炎症が鎮静化した後は経口プレドニゾロンに切り替え、以降症状を確認しながら漸減する。ステロイド減量中に再燃を繰り返す例やステロイドが減量できず副作用が問題となる難治例に対しては、生物学的製剤であるトシリツマブが適応となる。免疫抑制薬追加の効果は少ない。

2. 関節炎病態

Tリンパ球から産生されたTNF- α やIL-6などのサイトカインが関節滑膜を標的に炎症をおこす病態。非ステロイド抗炎症薬で治療を開始するが、効果が乏しい例や多関節型においては早期にメトトレキサート週1回経口投与を開始する。副作用が危惧される場合は葉酸を併用する。約2～3割の難治症例では関節炎の進行を抑制できず、生物学的製剤(エタネルセプト、アダリムマブ、トシリツマブ)投与の適応となる。

本邦における死亡例の報告は全て全身型で、急性期のMASやDICが原因であった。JIAは関節リウマチと異なり完治が期待される疾患である。海外のデータでは5～10年後に全体で3割が寛解となる(少関節持続型:43%、少関節進展型:13%、リウマトイド因子陰性多関節型22%、全身型34%、リウマトイド因子陽性多関節型0%)。本邦の報告でも、5年後には全体で約6割が寛解している(全身型・関節炎遷延なし9割、少関節型6割、リウマトイド因子陰性多関節型6割、全身型・関節炎遷延あり3割、リウマトイド因子陽性多関節型2割)。

7. 研究班

「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診療ガイドラインの策定に関する研究」

(研究代表者) 森 雅亮

(分担研究者) 岡本奈美

免疫系疾患

小児期発症全身性ループスエリテマトーデス

1. 概要

全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus (SLE)は、紅斑性狼瘡(こうはんせいろうそう)lupus erythematosus とよばれる皮疹を特徴とし、発熱や倦怠感などの全身症状を伴う全身性炎症性疾患である。自己免疫性疾患の一つであり、抗 DNA 抗体などの自己抗体からなる免疫複合体が血管に沈着し、補体系を活性化して血管や組織を傷害することで、皮膚(皮疹)、腎臓(ループス腎炎)、中枢神経系(CNS ループス)などに多彩な臓器病変を引き起こす。

2. 疫学

小児 SLE は、SLE 全体の 15-17%を占める。本邦で実施された全国調査(1995 年)では 3,129 例の小児リウマチ性疾患患者が登録され、SLE はその 29%を占め、若年性特発性関節炎に次いで多い疾患である。有病率は小児人口 10 万人当たり 3.9~4.7 であり、成人 SLE の有病率(6.6~8.5)と比較しても、それほど稀な疾患ではない。またその発病率は、欧米では小児 10 万人当たり年間 0.7~0.9 例と報告されている。男女比は 1:5.5 であり、成人例(1:10~12)と比べると小児 SLE では相対的に男児の比率が高い。発症年齢は 10 歳以降が多いが、7~8 歳頃から発症する例もみられる。

3. 原因

双生児における SLE 発症の一致率は、一卵性の場合は 25~30%、二卵性の場合は 5~10%であることから、遺伝的要因を背景に、ウイルス感染、性ホルモン、紫外線、薬物などの環境要因が加わることで発症すると考えられている。また最近では、死滅した自己細胞から遊離した DNA や RNA の処理を担う自然免疫系に異常があり、そのことが自己抗体を産生させることが判明し、自己免疫疾患の発症機序に自然免疫が関与することが注目されている。

4. 症状

1. 臨床症状

1) 皮膚・粘膜症状

蝶形紅斑 (80%)は本症に特徴的であり、発症早期から出現するため、しばしば診断の契機となる。初めは頬部の不定形の隆起性の紅斑で始まり、紅斑は次第に癒合して拡大し、両側頬部の紅斑が鼻根部をまたいで繋がると蝶形紅斑となる。

円盤状紅斑は円形のディスク(レコード盤)様の丘疹で、経過とともに中心部は色素脱失して瘢痕化する。その他、日光過敏やレイノー症状もみられる。

口内炎が上口蓋にみられることがあるが、無痛性であるため気づかれていないことが多い。

2) 腎炎

初診時の 50%、全経過で 60%に腎炎を発症するが、尿異常があっても通常は無症状である。浮腫や学校検尿で気づかれる場合もある。

3) 神経/精神症状

痙攣や意識障害などの神経症状や、精神症状が約 20%にみられる。頭痛も高頻度に認められ、頑固な頭痛、偏頭痛と判断されている場合も多い。経過中に精神症状が出現する場合は、ステロイド性精神病や二次的な心因反応との鑑別が難しい。

4) その他

左右対象性の関節炎(40%)が手指などの小関節や、膝、手関節などの大関節で見られるが、その頻度は成人 SLE(80%)ほどには多くはない。通常は一過性または移動性であり、Xp 所見で骨びらんなどの破壊像がないのが特徴である。心病変の多くは心外膜炎で、心嚢液貯留がみられる。稀に心内膜炎がみられるが、三尖弁や僧帽弁に血栓性疣贅を形成する(Libman-Sacks 心内膜炎)。

その他、網膜炎、肺出血、ループス腸炎、ループス膀胱炎など、血管炎を基盤とした多彩な臨床像がみられる。

2. 検査所見

1) 一般検査

末梢血では、白血球(リンパ球)減少、血小板減少、溶血性貧血などが 80%にみられる。赤沈は全例で中等度～高度亢進するが、CRP が陰性である点の特徴である。尿検査では、尿蛋白、血尿、白血球円柱がみられる。生化学検査では、しばしば軽度の肝酵素の上昇がみられる。

2) 免疫学的検査

抗核抗体はほぼ全例で陽性である。また、抗 dsDNA 抗体(96%)と抗 Sm 抗体(40%)は SLE に特異性が高く、診断に有用である。抗リン脂質抗体が陽性(40%)であれば、静脈や動脈に血栓症を発生するリスクがある(抗リン脂質抗体症候群)。低補体血症が発症早期から高頻度に認められ(80%)、その程度は疾患活動性を反映する。

3) その他

国際腎臓学会/国際腎病理学会の Class 分類では、腎炎のある小児 SLE の約 30%は腎機能予後が不良な Class IV 型(びまん性腎炎)である。また尿所見に異常がなくても、腎病理組織に異常所見を認める例が多い(silent lupus nephritis)。

脳の血流シンチや MRI 検査では、中枢神経症状を欠く例でも画像で異常を認める例が多い。

5. 合併症

中枢神経ループス:病勢が強いときに、痙攣や意識障害を呈する予後不良な合併症。

6. 治療法

1. 急性期の治療

ステロイドが治療の基本である。病態の重篤性に応じて中～高用量のステロイド内服や点滴静注による大量ステロイドパルス療法が行われる。びまん性ループス腎炎や中枢神経ループスは予後不良な病態であり、このような病態を持つ症例では、ステロイドパルス療法に引き続き、強力な免疫抑制療法の併用が開始される。その他、抗凝固療法や血漿交換療法など、病態に応じた治療が追加される。

2. 寛解期の治療

急性期治療で病態の寛解が得られれば、寛解状態を維持しながら長期投与でも副作用が少ない投与量までステロイドを減量する。ステロイド減量中に再燃する場合は、ステロイド増量で対応するとともに、併用する免疫抑制療法を強化することで、少量ステロイドによる寛解病態を長期間維持し、臓器障害の発生や進行を抑止する。

小児 SLE の累積 10 年生存率は 98%であり、生命予後は著しく改善した。しかし、寛解と再燃を反復する病態に対しては、今なお継続的な治療が必要であり、長期寛解が得られない例では、臓器障害の進行(腎不全、中枢神経障害)や薬剤の副作用(大腿骨骨頭壊死、骨粗鬆症)が問題となる。これらの永続的な問題のない小児 SLE の累積 10 年生存率(event-free 累積生存率)は 66%に過ぎず、臓器障害や機能障害の発生や進行に対し、まだ十分に抑止できていないのが現状である。

7. 研究班

「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診療ガイドラインの策定に関する研究」

(研究代表者) 森 雅亮

(分担研究者) 武井修治

免疫系疾患

若年性皮膚筋炎

1. 概要

若年性皮膚筋炎(JDM)は 16 歳未満で発症し特徴的な皮疹と対称的筋力低下を主症状とする慢性炎症性疾患であり、皮膚および筋肉の症状が共に見られるものは古典的 JDM とする。JDM は病態や予後などの違いから成人の皮膚筋炎(DM)とは分けて考えられている。典型的な皮膚所見を呈しながら明らかな筋症状を認めないもの若年発症臨床的無筋症性皮膚筋炎(juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis,JCADM)とされ、これには検査上筋炎を示す所見を認める場合と認めない場合がある(臨床症状の項を参照)。また炎症性筋炎を呈しながら皮膚症状を欠くものは若年性多発性筋炎(JPM)とされるが小児においてはまれである。

2. 疫学

我が国における JDM の有病率は小児人口 10 万人に対し 1.74 人で女児が約 70%を占める。発症年齢は成人まで含めた皮膚筋炎全体としてみると 5-14 歳に JDM のピークがある。

3. 原因

原因不明の自己免疫性疾患と考えられ、HLA などの遺伝的背景に感染症・予防接種・日光暴露・薬剤投与などの環境因子が関与して発症すると考えられている。若年性皮膚筋炎の初期変化として、血管壁への免疫グロブリン・membrane attack complex (C5-C9)の沈着と血管内皮傷害・血栓形成、およびその結果生じる支配領域の阻血性変化がある。これに引き続いて血管リモデリングが生じる。もう一つの初期変化は形質細胞様樹状細胞の活性化とこれが産生する Type I-Interferon (IFN- α , β)によって引き起こされる。その結果、筋細胞における MHC Class I 発現が ER ストレスの増強を伴って誘導され、筋細胞のアポトーシスを引き起こす。Type I-IFN はさらにマクロファージ・T 細胞・B 細胞を活性化させ、筋組織における炎症を増幅すると考えられる。

4. 症状

発熱・倦怠感などの非特異的の症状をしばしば呈する。筋力低下は近位筋に強く、つまずきやすい、階段で転ぶようになった、今まで出来ていた運動(鉄棒・逆上がりなど)が出来なくなったなどの軽微なものから、寝たきり・寝返り不能など重度なものまである。侵される部位により嚥下困難・呼吸困難も呈する。慢性に進行すると著しい体重減少を見ることがある。紅斑は上眼瞼のヘリオトロープ疹、手背のゴットロン徴候、関節伸側(肘・膝)および頬部や上胸部などが好発部位であるが、手掌側に生じることもある(逆ゴットロン徴候)。皮膚潰瘍は強い血管障害を示唆し、消化管や気管支などの潰瘍性病変の合併に注意を要する。また、全身浮腫やリポスタロフィーを呈することがある。爪郭皮膚の発赤や毛細血管の拡張・ループ形成・閉塞・出血・新生などは特異性はないが高頻度に見られる。まれに眼底に綿花状白斑などの異常所見を呈することがある。急性期を過ぎてから皮膚・皮下組織、筋・筋膜、骨・関節部などに石灰化を生じることがあり、治療の遅れや不十分さと関連すると言われている。

血液・生化学検査では筋原性酵素(CPK, AST, LDH, aldolase)上昇が有用であるが必ずしも上昇しない例もあることに注意が必要である。疾患特異性はないが、フォン・ヴィルブラント因子、FDP、ネオプテリン、可溶性

IL-2Rはそれぞれ血管内皮障害・線溶系亢進、マクロファージ活性化、T細胞活性化の指標として病勢の把握に有用である。間質性肺炎の診断とモニタリングにはKL-6が有用である。抗核抗体陽性率は50-70%程度で特異性はない。筋炎特異的抗体の疾患特異性は高いが、抗Jo-1抗体をはじめとする抗アミノアシルtRNA合成酵素(ARS)抗体は小児ではまれである。抗p155/140抗体と抗MJ抗体が20-30%に見られる。抗CADM-140(MDA5)抗体は間質性肺炎合併例で高率に見られ、高値例では急速進行性間質性肺炎を合併する傾向がある。抗Signal recognition particle(SRP)抗体は重症・治療抵抗性・再燃性筋炎、壊死性筋炎と関連する。これらの筋炎特異的自己抗体のうち一部のARS抗体(抗Jo-1抗体、抗PL-7抗体、抗PL-12抗体、抗EJ抗体、抗KS抗体)が現在保険収載されている。

画像・生理学的検査では筋炎の確認と生検部位確定のため、MRIが有用である。筋炎は脂肪抑制T2強調あるいはSTIR画像で高信号として認められるが、横紋筋融解症や感染性筋炎との鑑別はできない。筋電図では筋原性パターンを呈するが、疼痛を伴うため年少児では難しく、最近ではMRIなどの普及によりあまり行われなくなっている。間質性肺炎の早期発見のため胸部CT、年長児では肺拡散能を含めた呼吸機能検査が必須である。

筋生検では皮膚筋炎においては筋膜下血管周囲への単核球の浸潤と、I型およびII型筋線維の壊死・貪食像、大小不同を認める。血管閉塞は血管周囲性細胞浸潤を伴わないこともある。多発性筋炎では、筋束筋線維間への細胞浸潤が主体である。皮膚生検では角質増加、基底角化細胞の空胞化、メラニン沈着、血管周囲リンパ球浸潤、真皮の浮腫増加、ムチン沈着、表皮肥厚もしくは表皮委縮などが見られる。浸潤細胞の主体は皮膚筋炎でCD4陽性細胞、多発性筋炎ではCD8陽性細胞と言われている。

5. 合併症

合併症として間質性肺炎、消化管潰瘍・出血、心電図異常(ブロック、期外収縮、ST-T変化など)・心筋障害・心膜炎、非破壊性関節炎などを認めることがある。典型的な皮膚症状と皮膚病理所見を呈しながら無治療で6ヶ月以上にわたり筋症状や筋原性酵素等の検査異常を生じないものを若年発症無筋症性皮膚筋炎(juvenile-onset amyopathic dermatomyositis, JADM)、明らかな筋症状は欠くが検査所見(生化学・筋電図・MRIなど)で筋疾患が示唆されるものは若年発症低筋症性皮膚筋炎(juvenile-onset hypomyopathic dermatomyositis, JHDM)とし、両者をあわせてJCADMとされている。

6. 治療法

治療に当たっては、重症度と合併症の評価が必要である。急激に進行し血管病変の強いものは激症型と呼ばれる。嚥下障害・呼吸障害・皮膚潰瘍性病変・浮腫・消化管出血を来したものは重症として扱う。間質性肺炎合併は致死的になりうることから発症初期(診断時)や再燃時に必ず評価を行う。

治療の中心はステロイド剤であり、早期からの少量メトトレキサート(MTX)パルス療法の併用はステロイドの早期減量に有用である。不応例にはメチルプレドニゾロン(mPSL)パルス療法を行い、追加治療としてシクロスポリンA(GSA,ネオーラル®)、タクロリムス(プログラフ®)、シクロホスファミド(エンドキサン®)静注療法(IVCY)、大量ガンマグロブリン療法などが選択される。重症・激症型にはmPSLパルス療法とIVCYで早急に炎症の沈静化を図る。間質性肺炎合併例ではmPSLパルス療法にGSAもしくはタクロリムスを併用し、急速進行性の場合には早期よりIVCYを加えた3剤併用を行う。間質性肺炎合併のないJADMの治療はステロイド軟膏のみで十分との報告があるが、JHDMの治療は古典的JDMに準じて行う。

治療に当たっては、重症度と合併症の評価が必要である。急激に進行し血管病変の強いものは激症型と呼ばれる。嚥下障害・呼吸障害・皮膚潰瘍性病変・浮腫・消化管出血を来したものは重症として扱う。間質性肺炎合併は致死的になりうることから発症初期(診断時)や再燃時に必ず評価を行う。

治療の中心はステロイド剤であり、早期からの少量メトトレキサート(MTX)パルス療法の併用はステロイドの早期減量に有用である。不応例にはメチルプレドニゾロン(mPSL)パルス療法を行い、追加治療としてシクロスポリンA(CSA,ネオーラル®)、タクロリムス(プロGRAF®)、シクロホスファミド(エンドキサン®)静注療法(IVCY)、大量ガンマグロブリン療法などが選択される。重症・激症型には mPSL パルス療法とIVCYで早急に炎症の沈静化を図る。間質性肺炎合併例では mPSL パルス療法に CSA もしくはタクロリムスを併用し、急速進行性の場合には早期よりIVCYを加えた3剤併用を行う。間質性肺炎合併のないJADMの治療はステロイド軟膏のみで十分との報告があるが、JHDM の治療は古典的 JDM に準じて行う。

自然経過は非特異的症状を呈する前駆期、数日から数週の経過で筋力低下や発疹が生じる進行期の後に炎症が持続する数年を経て、時に機能障害を残して炎症が消退する。このような単周期性の経過を呈するものが 41%、慢性化する例や多周期性の例が 59%との報告もある。ステロイド剤導入以前の JDM の自然歴は 1/3 が死亡、1/3 が重症後遺症、1/3 が治癒というものであった。近年、治療の進歩により死亡率は数%まで低下したが、死亡例の多くは間質性肺炎によるものである。皮膚筋炎の多くは最終的に治療を中止できるが、石灰化などで重篤な機能障害を残す例があることから発症早期に十分な治療によって炎症を沈静化する必要がある。

7. 研究班

「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診療ガイドラインの策定に関する研究」

(研究代表者)森 雅亮

(分担研究者)小林一郎

免疫系疾患

小児期発症シェーグレン症候群

1. 概要

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome: 以下 SS)は、全身の外分泌腺が系統的に傷害されることを特徴とする、全身性の自己免疫疾患である。自己免疫性外分泌腺症 (autoimmune exocrinopathy)ともいわれる。

外分泌腺の中でも涙腺・唾液腺の障害が主で、障害が進行すれば、涙液分泌の低下による目の乾燥、唾液分泌低下による口の乾燥などの症状が出現する。しかし、症状はかならずしも自覚症状となるわけではなく、羞明感、眼の異物感、う歯の増加、口内炎の多発などの症状として表れることもある。

多くの患者で種々の自己抗体の産生が認められ、血中ガンマグロブリン値が高値となる。自己抗体としては抗核抗体(斑紋型)、抗 SS-A/Ro 抗体、リウマチ因子の陽性率が高い。抗 SS-B/La 抗体は SS に特異性は高いとされるが、陽性率はそれほど高くない。

外分泌腺障害以外にも種々の臓器障害を来すことも知られている。障害が外分泌腺に限定されている例を腺型 SS、外分泌腺以外の臓器に障害がある例を腺外型 SS と呼ぶことがある。また全身性エリテマトーデス (SLE)など種々の膠原病と合併することも知られており、膠原病の合併のない例を一次性 SS、膠原病を合併する例を二次性 SS と呼ぶ。

2. 疫学

1995 年の日本小児リウマチ研究会(現在は学会)の全国調査では一次性 SS と二次性 SS 合わせて 70 例が登録され、小児の膠原病では 5 番目に患者数が多かった。この調査は病床数が 100 床以上で小児科常勤医がいる施設を対象としたものであったため、母集団は限られていたと思われる。

2000 年に行われた、厚生労働科学研究班による小児膠原病相談会に登録された患者数からの推定では、小児の SS は 10 万人あたり 0.71 であり、小児膠原病では 4 番目に多い疾患となる。また、1998 年から 2004 年までに小児慢性特定疾患調査研究事業に登録された患者数は 138 例で、この数字から推計すると、10 万人あたり 0.53 となる。このときの登録例数をみると、患者数の地域差が非常に大きく、小児リウマチ専門医がいない地域ではほとんど患者が登録されていなかった。

従来から SS は中年女性に好発する疾患と言われており、小児ではまれとされてきた。これは SS が「眼や口の渇きを訴える疾患」と考えられていたからであるが、「外分泌腺の障害」「自己免疫」という観点から見直すと、小児でもそれほどまれではない。これまでは診断されていなかった患者が多いと考えられ、患者数は今後増加すると考えられる。

3. 原因

他の多くの膠原病と同様、病因は不明である。何らかの遺伝的素因のある人に環境因子が作用して、外分泌腺の炎症が引き起こされ、自己免疫反応が起こり、炎症が慢性化する。さらに慢性炎症の過程で、全身性の反応が起こってくると推測されている。

4. 症状

1) 腺症状

「眼が乾く、口が渇く」という症状を小児が訴えることはほとんどない。涙液分泌低下がある場合、羞明感、異物感、かゆみ、結膜発赤を繰り返す、等が症状としてあげられる。唾液分泌低下による症状としては、う歯の増加、口臭、口内炎の多発、口腔内の痛み、乾燥した食品(ビスケットやクラッカーなど)を食べづらい、摂食時によく水を飲む、等がある。反復性耳下腺腫脹は小児期の SS の症状としてよくみられる。

2) 腺外症状

全身症状としては、発熱、皮疹、関節痛などが多い。発熱にリンパ節腫脹を伴うこともしばしばみられる。倦怠感、日常生活に影響を与えることも少なくなく治療も難しいため、診療上問題となる症状である。無菌性髄膜炎、末梢神経炎、間質性腎炎、高γグロブリン血症性紫斑など、全身の重要臓器の障害をきたすこともある。

5. 合併症

さまざまな膠原病に合併することがあり、特に SLE との合併が多い。臓器特異性自己免疫性疾患では、橋本病の合併がよく見られるので注意が必要である。IgG クラスの自己抗体は胎盤移行性があり、移行抗体が胎児に影響を及ぼすことがある。SS 患者で保有頻度の高い抗 SS-A/Ro 抗体は、胎児の心臓の伝導系を傷害し、心ブロックを起こすことがある。心ブロックの発症頻度は 1~2%とされるが、抗 SS-A/Ro 抗体陽性の女性が妊娠した倍には、早期から産科と連携して、胎児の心拍のフォローが必要である。胎児に徐脈が見られた場合には、母親に対してステロイド薬の投与を行う。

6. 治療法

症状の重症度・進行の速度には、かなり個人差があるため、治療はその患者の病態に適した方法を選択する。腺症状に対しては、対症療法が主である。眼乾燥には人工涙液(ヒアルロン酸点眼液)やムチンの産生を促進するジクアホソルナトリウム、レパミビドの点眼薬ある。口腔乾燥には人工唾液のほか、唾液分泌促進薬として、ピロカルピン、セビメリンがある。また、気道粘液潤滑薬であるカルボシステイン、アムブロキソールにも唾液分泌促進作用があることが知られている。漢方薬では麦門冬湯が使われている。

発熱や関節症状には非ステロイド系抗炎症薬が使われるが、まれに無菌性髄膜炎を起こすことが有り、注意が必要である。重篤な腺外臓器障害にはステロイド薬を SLE に準じて使用する。関節炎には若年性特発性関節炎と同様にメトトレキサートの低用量パルス療法を行う。ステロイド減量困難例やより重症な症例には、免疫抑制薬を併用する。

生物学的製剤については、インフリキシマブ、リツキシマブ、ベリムマブ、アバタセプトについて、成人領域で有効例の報告や臨床試験の報告が出てきている段階である。

一般に生命予後はそれほど悪くないと考えられている。

臓器障害の進行には、かなり個人差がある。10 歳前後ですでに腺障害が進行している例もあれば、10 歳代で確定診断に至ったが、30 歳代になっても検査で分かる程度の軽度の腺障害のみを認める例もある。

成人の SS では、悪性リンパ腫の合併が最も問題となるが、小児期に診断された例では、これまでのところ SS の診断と同時に悪性リンパ腫が診断された 1 例があるのみである。

7. 研究班

「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診療ガイドラインの策定に関する研究」

（研究代表者） 森 雅亮

（分担研究者） 富板 美奈子