

症例報告

左膝関節炎を続発した川崎病の一乳児例

鮫島 舞* 石川 琢也
山下 恒聖 小林 梢

抄録：川崎病は亜急性期に関節症状を呈すると、若年性特発性関節炎（systemic juvenile idiopathic arthritis：sJIA）などとの鑑別が必要となり、診断が困難となる。今回われわれは亜急性期に膝関節炎を合併し、川崎病の診断が困難であった症例を経験した。各種培養検査とMRI画像所見より化膿性関節炎を否定して、サイトカインプロファイルでIL-6が高値を示し、フェリチンの上昇を認めないことから川崎病と診断ができた。川崎病に合併した関節炎とsJIAとの鑑別ではサイトカイン値の測定が有用であるが、特殊検査のため通常実施は行えず、代用として血清フェリチン値の測定が簡便に利用できる。

キーワード：川崎病，関節炎，若年性特発性関節炎，サイトカイン，フェリチン

はじめに

川崎病は亜急性期に関節症状を呈すると、関節破壊や機能障害を起こしうる化膿性関節炎や若年性特発性関節炎（systemic juvenile idiopathic arthritis：sJIA）などとの鑑別を要し、診断確定に難渋する。亜急性期に膝関節炎を合併し、若年性特発性関節炎との鑑別が困難であったが、血中サイトカイン測定の結果から、川崎病に伴う関節症状であった1例を経験したので報告する。

症 例

症例：7か月の女児。

主訴：発熱，皮疹。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：38度台の発熱が続くため、発熱4日目に前医を受診し、Cefiximeが投与された。同日から発疹が出現し、翌日に頸部リンパ節腫脹を認め、血液検査上CRP 11.8 mg/dlと炎症反応の上昇を認めたため、当院を紹介された。受診時には眼球結膜充血、口唇の発赤があり、川崎病診断の手引き主要症状6項目中5項目を認め、川崎病の診断で加療目的に入院した。

入院時現症：身長 67.5 cm (+0.0SD)，体重 7.8 kg (+0.0SD)，体温 38.2℃，心拍数 189 回/分，呼吸数 23 回/分，血圧 90/52 mmHg，意識は清明であるが、活気は不良であった。両側眼球結膜充血，咽頭発赤，両側頸部リンパ節腫脹，体幹の発疹があったが，手掌や足底の紅斑および硬性浮腫は認めなかった。呼吸音・心音に異常なく，腹部は平坦・軟で肝脾腫はなかった。入院時は関節の腫脹や発赤はなく，運動障害や可動域制限も認めなかった。

検査所見：血液検査（表1）では，WBC 17,100 / μ l（好中球 60%），CRP 14.7 mg/dl と高値と，Fib 822 mg/dl，D-Dimer 1.92 mg/ml と軽度の凝固能の亢進を認めた。BNP は 118 pg/ml であり，高値であった。肝逸脱酵素の上昇や低アルブミン血症，電解質異常，腎機能異常は認めなかった。小林スコアは月齢の1点のみで治療開始日，好中球比，血小板数，Na 値，AS T 値，CRP 値はいずれも0点であった。心臓超音波検査では心嚢液貯留や冠動脈病変はなく，心機能に異常はなかった。胸部単純X線検査で胸水の貯留や心陰影の拡大を認めなかった。

臨床経過（図1）：入院時，川崎病第5病日でアスピリン 30 mg/kg/day の内服と免疫グロブリン療法（IVIg）2 g/kg/dose を開始した。初回IVIg後，

表 1 入院時一般血液・生化学検査

WBC	17,100/ μ l	TP	6.4 g/dl	BUN	4.8 mg/dl	PT	12.7 秒
Neut	61%	ALB	3.9 g/dl	Cre	0.23 mg/dl	APTT	46.1 秒
Eos	1.00%	AST	29 U/l	CRP	14.7 mg/dl	PT-INR	1.12
Lymph	30.50%	ALT	22 U/l	Na	136.5 mEq/l	Fib	822 mg/dl
Mono	7.00%	LDH	321 U/l	Cl	101.7 mEq/l	D-Dimer	1.92 μ g/ml
Hb	11.5 g/dl	ALP	386 U/l	K	4.8 mEq/l	IgG	389 mg/dl
PLT	30.4×10^4 / μ l	γ -GTP	15 U/l	BNP	118 pg/ml		

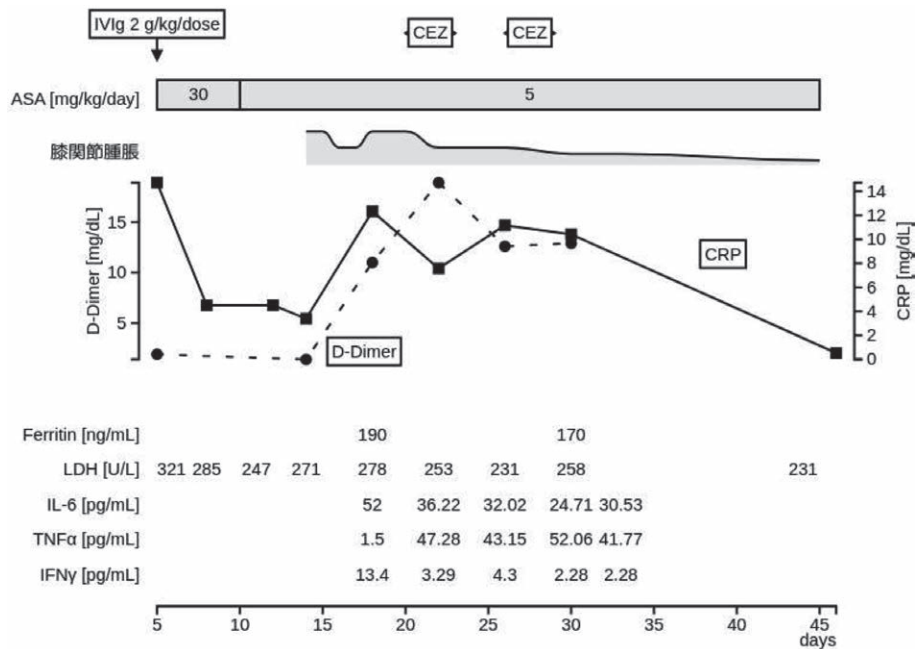


図 1 臨床経過

入院中および外来での経過を示す。膝関節腫脹の程度を相対的に図示した。IVIg:免疫グロブリン療法, CEZ: Cefazolin, ASA: アスピリン

第 6 病日に解熱し、川崎病急性期症状も消退傾向であった。血液検査上も CRP 値は低下し、心臓超音波検査でも明らかな異常所見はなかった。第 10 病日にアスピリン 5 mg/kg/day に減量後も解熱を維持し、第 12 病日から膜様落屑が出現した。しかし第 12 病日の血液検査で期待された CRP 値の低下は得られず、第 14 病日から左膝関節の腫脹・熱感・疼痛が出現した。発熱はなく、血液検査では CRP 値 (3.39 mg/dl) の再上昇はなく、単純 X 線検査でも Shenton 線、Calve 線に異常なく、骨折の所見はなかった。第 15 病日には左膝関節腫脹は残存した

が、熱感・疼痛は改善傾向であった。

第 18 病日に左膝関節腫脹が増悪し、発熱を認めた。血液検査では CRP 値 12.3 mg/dl, D-Dimer 11 mg/ml の急激な上昇を認めた。sJIA や全身性エリテマトーデスなどの疾患との鑑別のため実施した血液検査では、MMP-3 抗体の上昇とフェリチン値の軽微な上昇を認めるほかに明らかな異常所見はなかった (表 2)。細菌性関節炎を疑い、左膝関節穿刺、膝造影 MRI 検査を施行するとともに、関節液培養・血液培養を提出し、Cefazolin (CEZ) 100 mg/kg/day の投与を開始した。造影 MRI 検査では膝関節を

中心に、大腿から下腿にかけて皮下および筋肉内に非選択的脂肪抑制法 (STIR) で高信号域があり、浮腫・炎症性変化が疑われた。膝関節液貯留を認め、周囲には造影効果を伴った被膜構造があるが、明らかな膿瘍形成は認めなかった。また、骨に異常所見はなく、腫瘍性病変もなかった (図 2a, b)。

第 22 病日に関節腫脹は再び軽快し、血液検査でも CRP 7.5 mg/dl と低下傾向を認めた。関節液培養・血液培養では菌が検出されないことを確認し、抗菌薬は 5 日間で終了した。

第 26 病日に関節所見は変化なかったが、血液検査で CRP 11.1 mg/dl と再上昇したため、新たに細菌に感染した可能性も考慮し、CEZ 100 mg/kg/

day を再開した。第 29 病日に関節液培養および血液培養が陰性であることを確認し、4 日間で抗菌薬投与を終了した。

経過中の川崎病の病勢の評価と、他疾患の鑑別を目的に、第 22 病日、第 26 病日、第 30 病日、第 31 病日にサイトカインプロファイル解析に提出した (表 3)。サイトカインプロファイルでは IL-6 と IL-8 がわずかに高値である以外に異常所見なく、川崎病の診断に矛盾しなかった。また、フェリチンの最高値は 190 ng/ml であり、sJIA で認められるような値の逸脱はなかった。川崎病に伴う左膝関節炎と考え、第 33 病日に退院とし、経過観察を行った。

退院後、発症 44 日後の時点では炎症反応は認め

表 2 特殊免疫学的検査 (第 18 病日)

抗核抗体	<40	(<40)	MPO-ANCA	< 0.5 IU/ml	(< 0.5)
MMP3 抗体	120.4 ng/ml	(17.3-59.7)	PR3-ANCA	0.8 IU/ml	(< 2.0)
抗 CCP 抗体	1.6 U/ml	(<4.5)	IFN- γ	13.4 pg/ml	(< 7.8)
抗 ds-DNA 抗体	3.0 U/ml	(<10.0)	IL-6	52 pg/ml	(< 8)
抗 SS-A 抗体	9.8 U/ml	(<7.0)	TNF- α	1.5 pg/ml	
抗 SS-B 抗体	0.5 U/ml	(<7.0)	フェリチン	190 ng/ml	
RF	<5.0	(<5.0)			

括弧内は正常値を示す

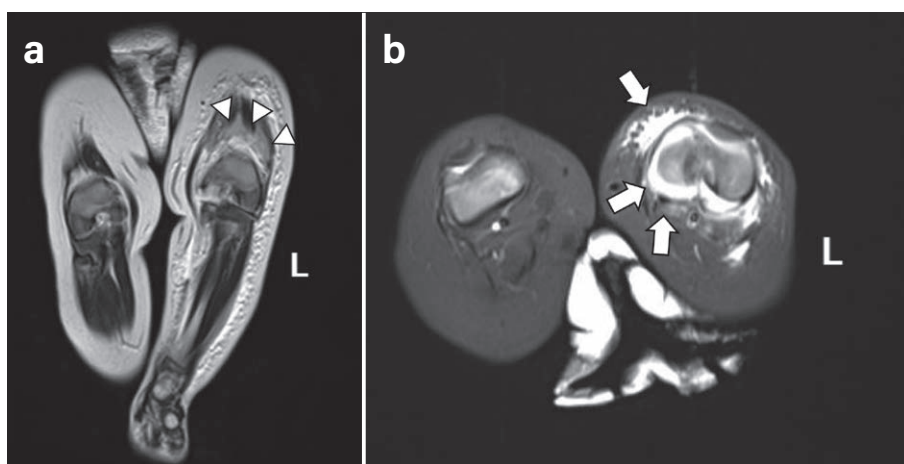


図 2 下肢造影 MRI 画像検査 (第 18 病日)

- a: 下肢造影 MRI 冠状断 T1 強調像。左関節周囲に浮腫や炎症を反映した造影効果を認めた (矢頭)。
 b: 下肢造影 MRI 矢状断 STIR 像。左大腿の筋内に高信号域および関節液の貯留を認めた (矢印)。

表 3 サイトカインプロファイルの推移 (第 22 ~ 31 病日)

	IL-1b	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-7	IL-8	IL-10	IL-12	IL-13	IL-17	G-CSF	GM-CSF	IFN γ	MCP-1	MIP-1b	TNF α
第 22 病日	0.24	2.68	OR<	4.52	36.22	10.24	28.97	6.72	4.63	0.27	0.6	29.63	OR<	3.29	59.12	126.01	47.28
第 26 病日	0.15	2.68	OR<	6.63	32.02	OR<	19.21	4.03	0.9	0.55	3.13	11.51	OR<	4.3	35.74	81.94	43.15
第 30 病日	0.24	3.07	OR<	7.65	24.71	3.56	68.04	5.63	3.43	OR<	3.13	46.82	0.23	2.28	49.41	103.61	52.06
第 31 病日	OR<	1.09	OR<	4.52	30.53	3.56	12.24	1.49	OR<	OR<	3.13	OR<	OR<	2.28	34.03	64.17	41.77

(単位はすべて pg/ml)

なかったが、左膝関節腫脹は残存し、這行時に動きに左右差があった。発症 85 日後には左膝関節腫脹は消失し、運動障害も改善した。

心臓合併症について、入院中の心臓超音波検査で川崎病冠動脈病変 (CAL) は認めなかったが、発症 41 日後で右冠動脈 (RCA) # 1 が 2.5 ~ 3.2 mm (Zscore + 5.5) に一過性拡大を認めた。発症 56 日目には、RCA # 1 は 2.0 mm 程度と、CAL は改善していた。発症 1 年後も症状の再燃はなく、心機能の異常なく経過している。

なお、本症例を報告するにあたり、口頭で保護者の同意を得た。

考 察

川崎病亜急性期に遷延する関節炎症状を呈し、sJIA や化膿性関節炎との鑑別を要した乳児例を経験した。MRI 画像所見では膝関節を中心に炎症性・浮腫性変化を認めたが、sJIA を疑う所見はなかった。また、関節穿刺液検査でも細菌感染を疑う所見を認めなかった。そのため川崎病による関節炎を考え、経過観察としたところ、症状は自然に軽快した。

関節炎は川崎病患者の 2.3-31% に生じるとされ¹⁾、「川崎病診断の手引き 改訂第 6 版」にも、川崎病を否定しない所見として「関節の疼痛、腫脹」が挙げられている²⁾。川崎病に合併する関節炎は、炎症性サイトカインにより関節の滑液に局所的に炎症を起こすためとされる³⁾。関節症状の有無では、IVIg への治療反応性は変わらず⁴⁾、冠動脈病変合併に有意差はない³⁾とする報告もあるが、関節症状を呈する症例の方がIVIg 初回投与への不応リスクは高いという報告⁵⁾もあり、見解は統一されていない。川崎病治療開始時から解熱後 24 時間までの間に関節

炎を発症する群 (Continued fever type) と、解熱後 1 日から 30 日までの間に発症する群 (Interval fever type) では、Continued fever type の方が Interval fever type よりも川崎病治療に難渋するといわれ、マクロファージ活性化症候群 (MAS) も発症しやすいとされる⁵⁾。また、関節症状は自然に治癒するという報告もある⁶⁾が、Continued fever type の方が Interval fever type よりも長期間持続するとされ、症状に対して対症療法のみでなく生物学的製剤を使用することが多い⁵⁾という報告もある。川崎病に対するIVIg 療法の確立後の既報の症例をまとめた (表 4)⁷⁻¹⁷⁾。

川崎病の亜急性期での関節炎を認めた場合、さまざまな鑑別診断があげられるが特に sJIA との鑑別に苦慮する。川崎病と sJIA の鑑別に血清サイトカインプロファイルが有用と報告されており、IL-6 は sJIA、川崎病ともに上昇するが、sJIA では関節炎の有無にかかわらず、川崎病と比較して IL-18 が有意に上昇するとされている^{18,19)}。IL-18 を含め、血清サイトカイン値は簡便に測定できる項目ではないため、血清フェリチン値を用いて鑑別することも提案されている。sJIA では関節炎の有無にかかわらず、川崎病と比較してフェリチン値が有意に高く、カットオフ値として 369.6 ng/ml が用いられている²⁰⁾。フェリチン値は、自施設で迅速に結果を得ることができることから、sJIA と川崎病の鑑別に有用と考える。また、川崎病に合併する関節炎との鑑別に化膿性関節炎も挙げられ、鑑別および重症度の把握のために MRI 検査が有用であると報告がある¹⁴⁾。

本症例では、sJIA をはじめとするほかの炎症性疾患との鑑別のため、抗体検査を行ったが明らかな異常はなく、サイトカインプロファイルでは IL-6

関節炎を続発した川崎病

表 4 川崎病に関節症状を合併した既報のまとめ

報告者 (文献番号, 発表年)	年齢 (歳)	性別	完全型/ 不全型	関節症状 発症(病日)	関節症状 持続期間 (日)	単関節/ 複数関節	関節部位	冠動脈病変	フェリチン値 (ng/ml)	CRP 値 (mg/dl)	IVIg 反応性
Lee ⁷⁾ , 2005	1	男	完全型	10*	10	複数	左膝, 両指節	ND	ND	1.7	良好
	1	女	完全型	5*	60	複数	両膝, 手, 足, 両指節	ND	ND	24.8	不応
	3	女	完全型	6*	14	複数	股, 足, 頸部	ND	ND	0.5	良好
	3	女	完全型	5*	14	複数	膝, 手	ND	ND	1.7	良好
	6	男	完全型	3*	30	単	股	ND	ND	4.5	不応
白井 ⁸⁾ , 2006	5か月	女	完全型	13	3	単	股	-	ND	ND	良好
	2	男	完全型	19	6	複数	股, 膝	-	ND	ND	不応
	4	男	完全型	17	40	複数	股, 足, 頸部	-	ND	ND	不応
	4	女	完全型	8	40	複数	膝, 手	-	ND	ND	良好
	5	女	完全型	14	24	単	股	-	ND	ND	良好
	6	男	完全型	6, 31	1, 7	複数	膝, 足	-	ND	ND	良好
	6	男	完全型	1	34	複数	膝, 足, 肘, 頸部	+	ND	ND	不応
石丸 ⁹⁾ , 2010	4	男	完全型	20	1	単	左股	-	ND	18.2	不応
木下 ¹⁰⁾ , 2011	2	女	完全型	8	13	複数	指節, 趾節, 頸部	-	216.6	16.1	不応
Izumi ¹¹⁾ , 2011	5	女	完全型	14	ND	複数	左膝, 手, 指節, 肘	-	ND	16.76	良好
	2	女	完全型	17	ND	単	右膝	-	ND	12.48	不応
岡田 ¹²⁾ , 2016	7	男	不全型	25	10	単	右股	+	121	12.72	不応
梅田 ¹³⁾ , 2019	5	男	完全型	28	7	複数	左膝, 左股	-	ND	6.37	良好
	4	女	完全型	27	7	複数	両膝	-	ND	18.12	良好
	5	男	不全型	24	7	単	右股	-	ND	13.99	不応
	8	男	完全型	25	2	単	右股	-	ND	25.24	良好
中崎 ¹⁴⁾ , 2020	3	男	完全型	23	9	複数	右股, 左膝	-	ND	11.6	不応
安井 ¹⁵⁾ , 2018	2	女	完全型	14	178	複数	左膝, 頸部, 肩, 股	-	121	17.51	不応
	1	女	完全型	19	48	複数	股, 両指節	+	142	11.09	不応
菅沼 ¹⁶⁾ , 2017	7	男	完全型	24	16	複数	両股	-	ND	8.77	不応
池田 ¹⁷⁾ , 2017	2	男	完全型	1	ND	単	右股	-	21,233	15.37	不応

川崎病診断の手引き²⁾より, 6つの主要症状のうち5症状異常を呈する場合を完全型, 4症状以下であってもほかの疾患が否定され川崎病と診断される場合を不全型と記載する。

*: 解熱後から発症までの日数を示す。ND: データ記載なし, IVIg: 免疫グロブリン療法

と IL-8 が健常児と比較してやや高い値であったこと以外に特記すべき所見はなかった。フェリチンは既報の sJIA を示唆するような有意な上昇ではなく、川崎病による関節炎の診断を裏付けるものであった。また、化膿性関節炎の鑑別のため、MRI 画像を施行しているが、関節液の貯留を認めるものの、明らかな膿瘍形成は認めなかった。血液・関節液培

養からも菌の検出がないため、その可能性は低いと考えられた。

川崎病の典型的な経過に合致せず、高サイトカイン血症が遷延していると考えられるときは、合併症の出現に留意する必要がある。川崎病に合併する関節炎では、ほかの炎症性疾患の鑑別を要することがあるが、sJIA との鑑別ではサイトカイン値の測定

が有用である可能性がある。一方でサイトカインプロファイルなどの特殊検査は実施施設が限られ、その代用として、血清フェリチン値が有用である。

謝辞 東京大学医学部付属病院小児・新生児集中治療部教授高橋尚人先生には、本症例におけるサイトカインプロファイルを測定いただきました。この場を借りて深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Guleria S, Piloni RK, Jindal AK, *et al.* Clinico-laboratory profile of Kawasaki disease with arthritis in children. *Eur J Pediatr.* 2020;179:875-879.
- 2) 日本川崎病学会, 特定非営利活動法人日本川崎病研究センター厚生労働科学研究 難治性血管炎に関する調査研究班. 川崎病診断の手引き. 改訂第6版. 2019年5月. (2021年11月19日アクセス) <http://www.jskd.jp/info/pdf/tebiki201906.pdf>
- 3) Gong GW, McCrindle BW, Ching JC, *et al.* Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2006;148:800-805.
- 4) Martins A, Conde M, Brito M, *et al.* Arthritis in Kawasaki disease: A poorly recognized manifestation. *J Paediatr Child Health.* 2018;54:1371-1374.
- 5) Kanemasa H, Nanishi E, Takada H, *et al.* Overlapping features in Kawasaki disease-related arthritis and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a nationwide study in Japan. *Front Pediatr.* 2021;9:597458. (accessed 2021 Dec 1) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8329333/pdf/fped-09-597458.pdf>
- 6) Ito T, Hoshina T, Taku K, *et al.* Kawasaki disease-related arthritis with synovial involvement. *Pediatr Int.* 2018;61:98-99.
- 7) Lee KY, Oh JH, Han JW, *et al.* Arthritis in Kawasaki disease after responding to intravenous immunoglobulin treatment. *Eur J Pediatr.* 2005;164:451-452.
- 8) 白井丈晶, 宗村純平, 渡邊格子, ほか. 当院における関節症状を伴う川崎病症例の臨床的検討. *Prog Med.* 2006;26:1556-1559.
- 9) 石丸紗恵, 知念詩乃, 永沼 卓, ほか. ステロイド療法中に股関節炎を合併した川崎病の1例. *小児臨.* 2010;63:2143-2146.
- 10) 木下義久, 坂野 堯, 齋藤聡志, ほか. 全身型若年性特発性関節炎との鑑別が困難であった難治性川崎病の1例. *小児臨.* 2011;64:1164-1170.
- 11) Izumi G, Narugami M, Saita Y, *et al.* Arthritis associated with Kawasaki disease: MRI findings and serum matrix metalloproteinase-3 profiles. *Pediatr Int.* 2011;53:1087-1089.
- 12) 岡田清吾, 鎌田政博, 中川直美, ほか. 血漿交換療法にガンマグロブリン大量療法を追加し, 冠動脈病変の進行抑制が得られた股関節炎合併川崎病の1例 血圧コントロールの有用性について. *Prog Med.* 2016;36:883-887.
- 13) 梅田千里, 浦島 崇, 保科宙生, ほか. 川崎病回復期に遅発性に関節症状を呈した4例. *小児科診療.* 2019;117:1087-1091.
- 14) 中崎寿隆, 中野さつき, 瀧澤有珠, ほか. 急性期と回復期のMRIが関節炎の原因診断および治療方針の決定に有用であった川崎病症例. *日小児放線会誌.* 2020;36:142-146.
- 15) 安井沙耶, 中野威史, 山本英一, ほか. 亜急性期に関節炎を合併しリウマチ性疾患との鑑別を要した川崎病2例. *Prog Med.* 2018;38:695-699.
- 16) 菅沼栄介, 上島洋二, 佐藤 智, ほか. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS) および股関節炎を合併し再燃を繰り返した川崎病の1例. *心臓.* 2017;49:1279-1280.
- 17) 池田和幸, 森下祐馬, 竹下直樹, ほか. 全身型若年性特発性関節炎との鑑別が困難な心タンポナーデ併発川崎病の1例. *Prog Med.* 2017;37:800-804.
- 18) 清水正樹. サイトカインプロファイル解析 何がわかるのか? どんな時にオーダーするのか? *日小児腎臓病会誌.* 2019;32:86-94.
- 19) Takahara T, Shimizu M, Nakagishi Y, *et al.* Serum IL-18 as a potential specific marker for differentiating systemic juvenile idiopathic arthritis from incomplete Kawasaki disease. *Rheumatol Int.* 2015;35:81-84.
- 20) Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, *et al.* Serum ferritin levels as a useful diagnostic marker for the distinction of systemic juvenile idiopathic arthritis and Kawasaki disease. *Mod Rheumatol.* 2016;26:929-932.

A seven-month-old infant with kawasaki disease complicated with knee arthritis

Mai Samejima*, Takuya Ishikawa,
Kosei Yamashita and Kozue Kobayashi

Abstract — We observed a case of Kawasaki disease complicated with arthritis during the subacute phase. Differentiating arthritis in Kawasaki disease from systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) is challenging. The cytokine value was determined by cytokine profiling. The laboratory data did not show characteristics of sJIA, and the symptoms improved without medications. Measuring the cytokine and serum ferritin levels is suggested to help differentiate Kawasaki disease from sJIA.

Key words: Kawasaki disease, arthritis, juvenile idiopathic arthritis, cytokine, ferritin

[Received January 22, 2022 : Accepted March 27, 2022]