

関節痛が病勢を反映した難治性川崎病の1例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-02-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 安東, 亜希子, 濱田, 洋通, 佐野, 賢太郎, 安河内, 悠, 永田, 智, 高梨, 潤一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032737

関節痛が病勢を反映した難治性川崎病の1例

¹東京女子医科大学八千代医療センター小児科²東京女子医科大学小児科アンドウ ア キ コ ハマダ ヒロミチ サ ノ ケンタロウ
安東亜希子^{1,2}・濱田 洋通¹・佐野賢太郎¹
ヤスコウチ マドカ ナガタ サトル タカナン ジュンイチ
安河内 悠¹・永田 智²・高梨 潤一¹

(受理 2020年9月30日)

A Case of the Refractory Kawasaki Disease Complicated by Arthralgia Reflecting Inflammatory Status

Akiko Ando,^{1,2} Hiromichi Hamada,¹ Kentaro Sano,¹Madoka Yasukochi,¹ Satoru Nagata,² and Jun-ichi Takanashi¹¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Chiba, Japan²Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

We report a case of Kawasaki disease (KD) complicated by coronary artery lesions (CALs) with various symptoms other than major items, such as arthralgia and nail lesions.

Case: A 23-month-old girl developed fever. Five out of 6 major items of KD were confirmed on the day of illness 3, and the patient was hospitalized with a diagnosis of KD. She did not respond to the first dose of high-dose immunoglobulin therapy (IVIg). Knee and hip joint pain appeared and orange-brown chromonychia, a characteristic nail finding of KD, was recognized on day 9. After additional IVIg and cyclosporine A (CsA), she developed recurrent fever on day 16, and moderate CALs were observed. The joint pain worsened with fever and were alleviated as the fever improved. Finally, she required 5 doses of IVIg, CsA for 39 days, moderate doses of aspirin for 48 days, and antihypertensive medication. The left anterior descending artery measured a maximum of 4.1 mm (Z score + 6.6). She had desquamation of her fingers on day 14, and the joint pain almost disappeared on day 50. She was discharged on day 54. The CALs improved well after 3 months.

Discussion: Systemic juvenile idiopathic arthritis was also considered as a differential diagnosis by the joint pain, but she was finally diagnosed as KD because of BCG inoculation redness, nail findings, membranous desquamation of hand and foot, laboratory test values, and final resolve of fever. In this case, the responsiveness to IVIg and CsA was insufficient. There are several treatment options for IVIg-resistant KD, and it is necessary to establish treatment selection criteria.

Key Words: Kawasaki disease, arthralgia, coronary artery lesion, nail lesion

Corresponding Author: 濱田洋通 〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田 477-96 東京女子医科大学八千代医療センター小児科

E-mail: hamada.hiromichi@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.90.6_126

Copyright © 2020 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

Table 1 Laboratory findings on admission.

WBC	9.65×10 ³ /μL	TP	6.5 g/dL	CRP	4.52 mg/dL
Neut	69.3 %	ALB	3.8 g/dL	Na	134 mEq/L
Eos	0.5 %	AST	275 U/L	Cl	100 mEq/L
Baso	0.2 %	ALT	376 U/L	K	4.7 mEq/L
Lymph	26.7 %	LDH	407 U/L	IgG	633 mg/dL
Mono	3.3 %	ALP	1,037 U/L	BNP	83.6 pg/mL
RBC	4.17×10 ⁴ /μL	γ-GTP	154 U/L		
Hb	11.1 g/dL	BUN	8.0 mg/dL		
PLT	32.8×10 ⁴ /μL	Cre	0.23 mg/dL		

緒 言

川崎病は、1967年に川崎富作博士によって報告された中型～大動脈を炎症の中心とする小児の急性全身性血管炎であり、全身に多彩な症状を呈する¹⁾。

今回、関節症状や爪病変など主要項目以外の多彩な症状を合併した症例を経験した。治療に難渋し、冠動脈病変を合併した。追加治療の選択について文献的考察を踏まえて報告する。なお、本報告について保護者に文書で説明し承諾を得ている。

症 例

患者：1歳11か月，女児。

主訴：発熱，両側眼球結膜充血，口唇発赤，発疹，硬性浮腫，頸部リンパ節腫脹。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

周産期歴：特記すべきことなし。

成長発達歴：特記すべきことなし。

現病歴：20XX年3月X日(病日1)より39度の発熱，病日2より口唇発赤，病日3より両側眼球結膜充血，体幹の発疹，手指の硬性浮腫，頸部リンパ節腫脹が出現し，近医を受診した。川崎病の診断で同日東京女子医科大学八千代医療センター小児科に紹介入院となった。

入院時身体所見：身長82.0 cm (-0.6 SD)，体重9.8 kg (-1.0 SD)，体温40.5度，心拍数180回/分，血圧100/83 mmHg，両側眼球結膜充血，口唇発赤，体幹・下腿に発疹，手指硬性浮腫，頸部リンパ節腫脹，BCG接種痕の発赤を認めた。呼吸音は清，心音は整で，いずれも雑音は聴取せず，腹部は平坦，軟で肝脾腫は触知しなかった。関節痛や爪の変化は認めなかった。

入院時検査結果 (Table 1)：CRP 4.52 mg/dL，肝酵素 (AST 275 U/L，ALT 376 U/L)，胆道系酵素 (γ-GTP 154 U/L，T-Bil 1.2 mg/dL，D-Bil 0.7 mg/dL)，Na 134 mEq/Lであった。心臓超音波検査で心

収縮は正常で，右冠動脈1.9 mm (Z score +1.1)，左冠動脈主幹部2.0 mm (Z score +0.6)，左冠動脈前下行枝1.9 mm (Z score +1.2)と冠動脈病変は認めなかった。

入院後経過 (Figure 1)：川崎病主要項目のうち5/6症状を満たし川崎病と診断した。静脈投与 (intravenous immunoglobulin : IVIg) 不応例の予測スコアである小林スコアは4点で低リスクであった¹⁾。病日4より免疫グロブリン2 g/kg/回のIVIgとアスピリン (aspirin : ASA) 50 mg/kg/day内服で加療を開始した。病日5には発熱以外の主要症状は消退傾向となったが，その後も37.5度以上の発熱は持続し，病日6に追加治療として2nd IVIgを投与したが，終了後も解熱せずCRP値は4.95 mg/dLから7.50 mg/dLに上昇した。病日8より3rd line治療としてシクロスポリン (cyclosporine : CsA) 5 mg/kg/day経口を開始した。

病日9から右膝・股関節の疼痛が出現し，病日12以降は左股関節に移動した。児はベッド上で下肢を動かさなくなり，診察やおむつ替えなどの他動的な動作を嫌がり，啼泣とともに疼痛を訴えるなど可動域制限を認めた。明らかな関節周囲の発赤や熱感，色調変化は認めず，小関節痛は認めなかった。関節症状は発熱とともに増悪し，解熱傾向であると軽減した。病日11の血清フェリチン値は259 ng/ml，IL-18値は1,110 pg/mlであった。アセトアミノフェン頓用による対症療法は有効であった。同時期に川崎病に特徴的な爪の所見であるorange-brown chromonychiaを認めた (Figure 2)。

病日8からのCsA開始後も発熱は持続しCRP値は7.50 mg/dLから病日11に12.0 mg/dLへ上昇したため，血清IgG値が2,528 mg/dLに低下していることを確認して同日3rd IVIgを行った。終了後に体温は37度前半まで解熱し，CRP値も3.76 mg/dLまで低下した。左冠動脈前下行枝は病日10まで2.2

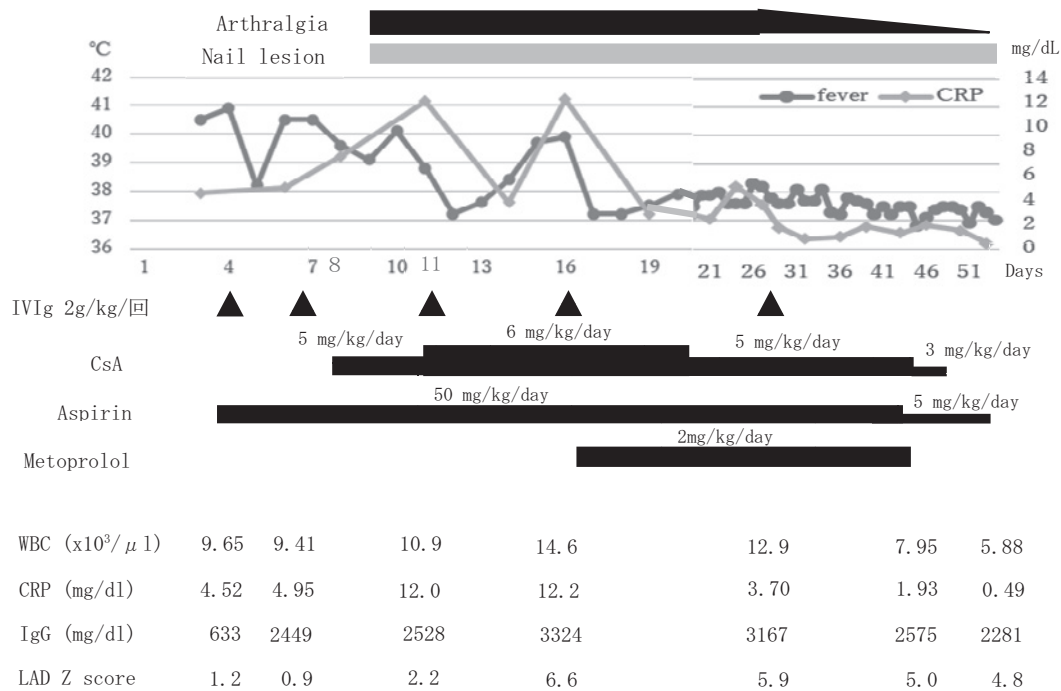


Figure 1 Hospital course, treatment, and laboratory data.

CRP, C reactive protein; CsA, cyclosporine A; IgG, immunoglobulin GLAD, left descending coronary artery; IVIg, intravenous immunoglobulin therapy; WBC, white blood cells.



Figure 2 Nail lesion (left: day11, right: day32).

Nail lesions, so called as orange-brown chromonychia; were found at the end of the nail and all fingers. Linear erythema in the early stage of the disease gradually changed to brown patches.

mm (Z score +2.2)であったが, 病日 14 に 2.9 mm (Z score +4.1), 病日 15 に 3.3 mm (Z score +4.9), 病日 16 に 4.1 mm (Z score +6.6)と拡大が進行した. 37 度未満には解熱せず病日 16 に再発熱も認め, 血清 IgG 値は 3rd IVIg 投与後に 4,030 mg/dL であったのが 3,324 mg/dL まで低下していることを確認し 4th IVIg を行った. また, 収縮期血圧は入院時より 110 mmHg 以下で推移していたが, 病日 12 に 110~126 mmHg と上昇を認めたため病日 16 からメトプロロール 2 mg/kg/day を内服し血圧コント

ロールを行った. 服薬後収縮期血圧は 90~100 mmHg で推移した. この後, 冠動脈拡大は停止したが発熱のコントロールは不十分で病日 27 に 5th IVIg を追加投与し, CsA は病日 46 まで合計 39 日間, ASA 50 mg/kg/day は病日 50 まで 48 日間の投与を必要とした. 最終的な解熱は病日 48 であった.

左冠動脈の最大径は, 病日 16 に左冠動脈主幹部 3.8 mm (Z score +5.2), 左冠動脈前下行枝 4.1 mm (Z score +6.6: 最大) まで拡張した (**Figure 3**) が, 退院時には左冠動脈主幹部 3.2 mm (Z score +3.8),

前下行枝 3.2 mm (Z score +4.8) まで退縮した。心収縮の低下、心嚢液貯留、僧帽弁逆流を認めなかった。メトプロロールはCsA 減量開始とともに終了した。病日 14 に膜様落屑を認め、病日 50 に関節痛はほぼ消失した。病勢の沈静化を確認し病日 54 に退院となった。爪病変は発症 3 か月後も残存している。発症 3 か月での心臓カテーテル検査では右冠動脈 1.9 mm, 左冠動脈主幹部 2.1 mm, 前下行枝 1.8 mm と良好に回復していたが、ASA 5 mg/kg/day の内服を継続している。

考 察

関節痛や特徴的な爪の症状を合併し、治療抵抗性の川崎病 1 歳 11 か月の児を経験した。IVIg に不応で、左冠動脈前下行枝に最大 4.1 mm, Z score +6.6 の中等瘤を遺した。

本症例では、関節痛が病勢を反映するマーカーと

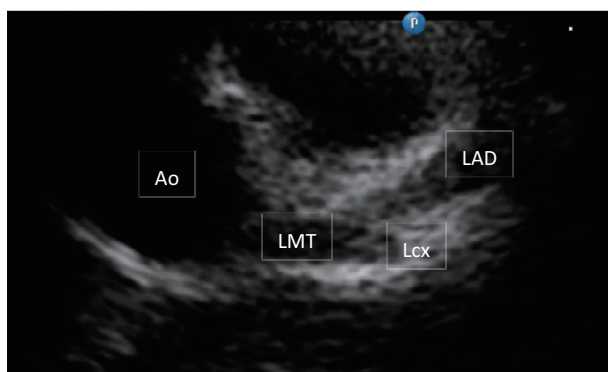


Figure 3 Echocardiography of left coronary artery at 16th illness day.

Ao, aorta; LAD, left descending coronary artery; Lcx, left circumflex artery; LMT, left main coronary artery 3.8 mm (Z score +5.2).

推察された。川崎病の関節症状の合併例は 7.5% と報告されている²⁾。急性期に発症するものと回復期に発症するものに大別される。今回、川崎病と関節症状の合併例を文献的に調査するといくつかの特徴が示された (**Table 2**)^{3)~5)}。多くは回復期に関節症状を示した川崎病の症例で、年長児に多く報告されていた。また、多くの例が初回の IVIg 治療には不応で、複数回の IVIg 投与やプレドニゾロン (prednisolone: PSL) の追加治療が行われていた。関節症状に対しては、アセトアミノフェンの頓用や PSL の増量で対症療法され、発症時期は病日 10~20 が多かった。一方、本症例は必ずしも回復期に入っているとは言えず、初回 IVIg には不応であった点など多くの類似点を認めたものの急性期の病勢を反映した興味深い症例と考えている。急性期の関節痛合併症例は学会報告がされているが論文報告は少なかった。また、母が介護を通して児の疼痛を把握でき、児も痛みがあると脚を動かさなくなることから病勢把握の一助となった。

川崎病に合併する関節痛は大関節、また、単関節に症状を認める場合が多く、炎症性サイトカインによる炎症カスケードが関節の滑液に局所的に炎症を引き起こすためとされる²⁾。小児の関節痛は様々な鑑別疾患が挙げられ、特に全身型若年性特発性関節炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis: sJIA) との鑑別に苦慮する²⁾。川崎病と sJIA の鑑別方法としていくつかの手段が研究されている。木下ら³⁾は、超音波検査を用いて滑膜炎の所見により関節炎の存在を証明した。一方で、付着部炎がないことから sJIA ではないと判断している。超音波検査は、患者への被曝や鎮静のリスクはなく施行できるが、整形外科

Table 2 Summary of reports of Kawasaki disease with arthralgia.

Age (Years)	Gender	Treatments for Kawasaki disease	Arthralgia onset date	Literature
3	F	IVIg 4 courses	day 10	3)
6	M	IVIg 2 courses, PSL	day 20	4)
2	M	IVIg 3 courses, PSL	day 30	4)
9	M	IVIg 2 courses, PSL	day 27	4)
7	F	IVIg 2 courses, PSL	day 20	4)
8	M	IVIg 2 courses, PSL	day 25	4)
5	F	IVIg 2 courses, PSL	day 27	4)
6	M	IVIg 2 courses, PSL	day 19	4)
9	M	IVIg 3 courses, PSL	day 14	4)
13	M	IVIg 2 courses, IFX	day 2	5)
1	F	IVIg 5 courses, CsA	day 9	our patient

F, female; IVIg, intravenous immunoglobulin; M, male; PSL, prednisolone; IFX, infliximab; CsA, cyclosporine A.

領域の専門性が求められる。今回は急性期比較的早期に生じた関節痛に対して超音波検査をはじめ画像検査で評価を行っておらず、課題が残った。また、川崎病の病態がサイトカインストームとされていることに注目し、サイトカイン分析を行った報告もある。川崎病では30種類を超えるサイトカインについて解析されている。これらのうち、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interleukin-6(IL-6)、IL-8、IL-10、granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF)、可溶性TNF- α などがIVIgに不応例で優位に上昇すると報告されている⁶⁾。清水⁷⁾はこれらの報告をもとに、川崎病とsJIAの鑑別に血性サイトカインプロファイルを行った。その結果、IL-6は川崎病、sJIAともに上昇していたが、IL-18は関節痛合併の有無にかかわらず川崎病と比較しsJIAで有意に上昇していた。IL-18はいずれの病院でも簡便に測定できるわけではないため、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。本症例ではフェリチン、IL-18ともにsJIAで報告されている高値ではなく、sJIAは否定的であった。今回我々が経験した症例においては、BCG接種痕の発赤や膜様落屑、特徴的な爪の所見などから川崎病と診断し、これに関節痛が合併したものと診断して、アセトアミノフェンで対症療法を行った。病日50頃には関節症状は改善し、病日53にCRPの陰性化を確認したこと、現在5か月が経過しているが再燃を認めていないことでsJIAではなく川崎病に伴う症状の一つと考えた。

川崎病の爪病変は微細な変化であり⁸⁾、注意しないと見逃されてしまう例も多いであろう。Lindsley⁹⁾やPalら⁹⁾は川崎病の急性期から認めるorange-brown chromonychia合併症例の報告をし、診断基準の一つに追加することも提唱した。また、Huangら¹⁰⁾は爪床の微小毛細血管において、解熱直後の亜急性期には血流低下するが、回復期には改善する血流変化を見出し、この血流変化が爪病変と関連することを示唆した。椿本ら¹¹⁾は、chromonychiaと爪の変形が数か月残存した川崎病症例を報告している。病変の残存期間については、爪の成長の速さに関連すると考察されている。以上より川崎病に合併する爪病変は、急性期から出現し病勢とは無関係に長期間残存し、chromonychiaの他に変形や脱落、爪甲横溝などの複数の形態があることがわかった。

今日、川崎病の治療には複数の選択肢が提唱されている。目標は、“冠動脈瘤の発症を最小限にするために急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息

させること”であり、軽症例以外は、第7病日以内にIVIg投与が推奨されている¹⁾。初期治療不応例は、追加IVIg、PSL、インフリキシマブ(infliximab: IFX)などの二次治療が提案されている。それぞれの併用薬に明確な治療選択基準はなく、個々の症例に応じて、各施設の経験をもとに治療選択をしているのが現状である。高リスク群(IVIg治療への抵抗例、発症年齢が1歳未満、炎症マーカーの高度上昇、ショック状態、小林スコア5点以上、Z score+2.5未満の冠動脈拡大)への早期のPSL治療の併用は冠動脈拡張や心血管後遺症の発生抑制に有効であったと報告がある¹²⁾¹³⁾。一方で、Z score+2.5以上の冠動脈拡張のみられる症例に対し、PSLを使用すると冠動脈病変の形成を増悪させる報告¹⁴⁾もあり、冠動脈拡張時のPSL投与は慎重に選択する必要がある。本症例については、IVIg後に一時的には解熱し部分的効果はあったことから血清IgG濃度をモニターしながらIVIg投与を行う治療を軸に、使用経験の豊富なCsAを選択したがCALを残した。3rd line治療のCsA+3rd IVIgでいったん解熱したものの冠動脈病変は進行し、4th line治療前の病日16では最大Z score+6.6と中等瘤に進行しておりPSLを使用しなかった。振り返ると2nd IVIg終了後再発熱した病日8~10の時点ではz score+2.5以内でありPSLあるいはIFXの複数の選択肢があった。また、4th、5thのIVIgは他の治療への変更あるいは併用も必要だった。今後、選択のための有用な指針の確立が望まれる。

今回経過中に認めた高血圧はCsA開始4日後から認めている。CsA投与によって収縮期血圧が上昇することが報告されており¹⁵⁾¹⁶⁾、今回の約10 mmHgの収縮期血圧上昇はCsAの影響と考えている。降圧薬投薬によりコントロールは良好であり、治療の有効性を優先してCsAの使用を継続した。

結 論

今回、早期から関節痛を呈し、特徴的な爪所見であるorange-brown chromonychiaを認めた川崎病を経験した。これらの症状に関して文献的考察を加えた。IVIgとCsAに対する治療効果は不十分で冠動脈病変を遺した。治療経過を考察し、現在進歩しつつある複数の川崎病治療をより有効に選択、実行する基準づくりの必要性が示唆された。

開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 日本小児循環器学会研究委員会研究課題「川崎病急性期治療のガイドライン」(平成 24 年改訂版). 日小児循環器会誌 **28** (Suppl 3) : 2012. <http://minds4.jcqh.or.jp/minds/kawasaki/kawasakiguide/2012.pdf>
- 2) **Gong GWK, McCrindle BW, Ching JC et al:** Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* **148**: 800-805, 2006
- 3) 木下朋絵, 加藤耕平, 松下詠治ほか: 乾癬性皮疹と関節炎を合併した川崎病の 1 例. 鳥取赤十字病医誌 **27** : 27-30, 2018
- 4) 西村直人, 川村陽一, 金井貴志ほか: 経過中に関節症状が出現した川崎病の 8 例. 小児臨 **71** : 529-534, 2018
- 5) 千代田瞳, 吉兼正宗, 鈴木博乃ほか: サイトカインプロファイルが鑑別診断に有用であった川崎病の 13 歳男児例. 名古屋病紀 **41** : 51-54, 2018
- 6) 阿部 淳: 川崎病とサイトカイン. 日臨 **72** (9) : 1548-1553, 2014
- 7) 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 **32** (2) : 86-94, 2019
- 8) **Lindsley CB:** Nail-bed lines in Kawasaki disease. *Am J Dis Child* **146**: 659-660, 1992
- 9) **Pal P, Giri PP:** Orange-brown chromonychia, a novel finding in Kawasaki disease. *Rheumatol Int* **33**: 1207-1209, 2013
- 10) **Huang MY, Huang JJ, Huang TY et al:** Deterioration of cutaneous microcirculatory status of Kawasaki disease. *Clin Rheumatol* **31**: 847-852, 2012
- 11) 椿本和加, 加藤晴久, 山本恭子: Chromonychia と Pincer nail deformity を伴った川崎病の 1 例. 皮膚科 **13** (2) : 108-111, 2014
- 12) **Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y et al:** Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* **2**: 855-862, 2018
- 13) **Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ et al:** Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* **1**: CD011188, 2017. doi: 10.1002/14651858.CD011188.pub2
- 14) **Millar K, Manhiot C, Yeung RSM et al:** Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. *Int J Cardiol* **154**: 9-13, 2012
- 15) **Suzuki H, Terai M, Hamada H et al:** Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* **30**: 871-876, 2011
- 16) **Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y et al:** Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporine for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet* **393** (10176): 1128-1137, 2019