# 博士の学位論文審査結果の要旨

申 請 者 氏 名　　服　部　成　良

横浜市立大学大学院医学研究科　発生成育小児医療学

## 審　　査　　員

主　査　　横浜市立大学大学院医学研究科　整形外科学　主任教授　稲葉　裕

副　査　　横浜市立大学大学院医学研究科　公衆衛生学　主任教授　後藤　温

副　査　　横浜市立大学大学院医学研究科　血液・リウマチ・感染症内科学　講師　吉見　竜介

博士の学位論文審査結果の要旨

Characteristics of persistent arthritis with refractory Kawasaki disease: a single-center retrospective study

川崎病に合併する遷延性関節炎の臨床的特徴について

学位論文の審査にあたり，以下のように発表が行われた．

## 1. 序論

川崎病は川崎富作博士により報告された，乳幼児に好発する血管炎症候群である．小児期に発症する血管炎症候群で最も多く，本邦においては年間17,000人以上の患者が報告されている．原因は未だに不明であるが，遺伝的要因や環境因子を背景にもち，感染症などを契機にして免疫の過剰な活性化が起き，血管炎が惹起されると推測されている．治療は，アセチルサリチル酸（Acetylsalicylic acid：ASA）と免疫グロブリン大量静注（Intravenous Immunoglobulin：IVIG）療法を併用するのが一般的であり，治療抵抗例では抗TNF-αモノクローナル抗体であるインフリキシマブ（Infliximab：IFX）などが用いられる．また川崎病は様々な合併症を生じることがあり，心筋炎などの循環器症状，嘔吐・下痢などの消化器症状，痙攣などの神経症状，関節炎などが知られている．特に関節炎は川崎病の急性期のみならず，回復期に合併することもある．この回復期に合併する関節炎は時に数か月間遷延し，発熱や炎症反応の上昇を伴うこともある．

本研究の目的は，川崎病に合併する遷延性関節炎における臨床的特徴をまとめ，早期診断・早期治療につなげることである．

## 2. 方法

2008年4月から2019年3月までに当院で治療した川崎病患者243例を対象とし，患者背景，川崎病急性期治療，関節炎合併の有無，罹患関節数・部位，発熱の有無，C-reactive protein (CRP)値，Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)値，関節超音波検査所見，冠動脈病変の有無を評価し，比較検討した．本研究は，横浜市立大学

附属病院における倫理委員会にて承認を得て行った（横浜市立大学附属病院，承認番号 B200600052）.

## 3. 結果

経過中に関節炎を合併した患者は 49 例（20%）であり，49 例の患者の中で遷延性関節炎を合併していた患者は 33 例（67%）であった．30 例は IVIG 療法に不応であり，15 例（45%）は IFX を投与されていた．関節炎発症時に発熱を認めた例は 16 例（48%）で，罹患関節が 4 関節以内の少関節炎型が 24 例（73%）であり，32 例（97%）は足・膝・股関節のいずれかの荷重関節に罹患していた.

遷延性関節炎患者おける CRP 値の推移では，川崎病急性期治療前が中央値で 9.3 mg/dL，急性期治療後が 0.7 mg/dL，関節炎活動期が 2.4 mg/dL，関節炎寛解期が 0.03 mg/dL であった．また関節炎活動期における CRP 値の再上昇は 30 名（91%）で認められ，多くの例が ASA を中等量から少量に減量した後であった.

関節炎非合併患者と遷延性関節炎患者における MMP-3 値はそれぞれ 33.9 ng/mL と 93.7 ng/mL と有意に遷延性関節炎患者が高かった．また遷延性関節炎患者の寛解期には 20.3 ng/mL と有意に低下していた.

関節超音波検査を施行することができた 30 例のうち 28 例（93%）で筋膜や腱，脂肪組織といった関節周囲軟部組織に血流シグナルの亢進を認め，27 例（90%）で関節液の貯留が認められたが，増生した滑膜組織への血流シグナル亢進は認められなかった.

遷延性関節炎に対しては 30 例（91%）で非ステロイド系抗炎症薬が使用されており，14 例（42%）でステロイド薬も使用されていた．いずれの症例でも関節破壊などの後遺症は認めなかった．ステロイド薬開始後に新たな冠動脈瘤を合併した例はいなかった.

## 4. 考察

本研究では既報と同様に荷重関節での罹患が多く，32 例（97%）が足，膝，股関節のいずれか 1 つの荷重関節に罹患していた．CRP 値は ASA の減量後に多く上昇しており，ASA 中等量による抗炎症作用が関節炎を抑制していたと考えられた．また MMP-3 値は関節炎合併例で有意に上昇し，寛解と共に低下していた．これらから，MMP-3 は関節炎の診断のマーカーであると共に，病勢を反映するマーカーとしても有用と思われた．関節超音波検査では，若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic arthritis: JIA）で認められる血流シグナルを伴う滑膜増生ではなく，関節周囲軟部組織の血流シグナル亢進を認めた．また遷延性関節炎は，IFX 投与後にも発症し

ており，抗 TNF-α抗体が治療の 1 つである JIA とは病態が異なると推測された．以上より川崎病に合併する遷延性関節炎は，滑膜増生（パンヌス）を形成して骨破壊を来す一次性滑膜炎とは異なり，関節周囲軟部組織の血管炎から波及した二次性滑膜炎と推測された．

## 5. 結語

本研究では，川崎病に合併する遷延性関節炎の臨床像を詳細に把握することができた．遷延性関節炎では発熱や ASA 減量後の CRP 値の再上昇に加えて，MMP-3 値の上昇を伴う例が多く，関節周囲軟部組織の血流シグナル増加が認められた．これらは関節所見や疼痛の訴えが乏しい乳児においても，関節炎を同定するのに役立つ可能性があり，川崎病に対する急性期治療の不要な追加を減らせる可能性がある．

上記内容の発表後，以下の質疑応答がなされた．

後藤温教授からの質問

① 今回の研究は横浜市立大学の診療実態を表しているとの事だが，全国調査との違いで何が新たに分かったのか．
② 関節炎の治療として ASA 増量の提案があったが，なぜ海外と比較して日本は少ない量であるのか．また増量のデメリットはあるのか．
③ 川崎病の臨床・病態の理解において，今回の研究が前進させたもの，科学への貢献は何なのか．

回答

① 今回は治療抵抗例が多数を占めているため，全国調査と純粋な比較ができないが，川崎病の家族歴や既往歴が全国調査より多く，遺伝的背景がある患者に関節炎が多いのではないかと考えている．また全国調査で関節炎自体は検討されていない．
② 欧米人と日本人で薬剤耐性が異なり，日本人の場合は肝障害や薬疹などのリスクが上がると言われている．実臨床では，増量に伴い肝障害や薬疹がそこまで多い印象はなく，関節炎を当初から合併している患者に対して ASA を増量するというのは，治療の選択肢としては悪くはないと考えている．
③ 川崎病の関節炎に対する超音波所見は，まとまった報告がなく，新たな発見であったと考えている．特に滑膜の浮腫が治療と共に速やかに改善している点は，JIA で認められる「滑膜増殖」とは病態が異なると考えている．また JIA では TNF 阻害薬が治療薬であるが，川崎病においては IFX 投与後でも関

節炎を発症している点も病態が異なると考えられる．研究に対する貢献としては，関節超音波所見をまとめ，関節炎を合併していない患者においてもMMP-3を測定し，比較をすることができた．

吉見竜介講師からの質問

① 炎症の部位がJIAと異なったという結果であったが，具体的には腱の周囲や付着部など，どのような部位にあったのか．
② 超音波を行うメリットとしては，診察で分からない所見を捉えられるのか，診察でも分かる所見をより詳しく炎症部位を捉えることができるのか，どのような点にあるのか．
③ 川崎病の関節炎は関節破壊が起きないなかで，早期に関節炎を認識することで診療にどのようにメリットがあるのか．

回答

① 腱の付着部には血流などは認めなかったが，腱や脂肪織に血流シグナルを認め，筋肉にも通常より多くの血流シグナルが認められた．一方、滑膜組織にはあまり血流シグナルは認めず，JIA で認められる所見とは異なると考えている．
② 川崎病の好発年齢である1-2歳児の関節炎は診察のみでは同定が難しいが，超音波で同定できることが大きい．またMRIは小児の場合鎮静が必要であるが，超音波はベッドサイドで可能な点もメリットと考えられる．
③ 冠動脈瘤の合併を予防するために早期に熱を抑える必要があるが，川崎病の関節炎を認識することで，本来不要であった川崎病の追加治療を減らすことができると考えられる．また長引く関節炎では，痛みで朝に起き上がれないなどQOLが低下するため，適切な治療には意義があると考えられる．

稲葉裕教授からの質問

① 川崎病に関連する関節炎は海外でも報告は少ないのか．また関節炎はどの程度持続するのか．
② 今回の研究から関節炎は冠動脈瘤といった川崎病の予後にそこまで関連していないと考えられるが，なぜこの研究を着想したのか．また今回の研究を，どのように今後の研究や診療に繋げていきたいのか．
③ 関節炎といって良いのか難しいところではあるが，川崎病の関節炎の病態を，どのように考えているのか．また関節液などの検査はしているのか．

回答

① 症例集積研究が8編あるのみである．関節炎は薬剤の減量に伴い再燃する症例もあるが，8週間程度は続くことがある．

② 当院は神奈川県内からの治療抵抗例の紹介が多いが，川崎病の全身炎症は改善しており，単に関節炎を合併しているだけの症例もある．川崎病の関節炎という合併症の認知度を上げること，不要な川崎病治療を減らすといった関節炎合併例に対する治療体系の提案などに繋げたいと考えている．
③ 滑膜への血流は少なく，一般的な滑膜炎とは異なると考えている．今後は病態解明のため滑膜の生検や滑液中のサイトカインの測定を考えている．

その他にもいくつかの質問がなされたが，いずれも適切な回答が得られた．質疑応答はいずれも適切なものであり，本研究は博士（医学）の学位に値するものと判定された．