

## 学位論文内容の要旨

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)

June, 2024  
(2024年6月)

Seira Hattori  
服部 成良

Pediatrics  
Yokohama City University Graduate School of Medicine  
横浜市立大学 大学院医学研究科 発生成育小児医療学

( Doctoral Supervisor : Shuichi Ito, Professor )  
( 指導教員 : 伊藤 秀一 教授 )

# 学位論文内容の要旨

## 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)

<https://www.nature.com/articles/s41598-023-36308-9>

### 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（川崎，1967）。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（日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ，2021）。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定されている。主要症状は、発熱、眼球結膜の充血、口唇紅潮・イチゴ舌、発疹、四肢末端の変化、非化膿性頸部リンパ節腫脹の6症状のうち、5症状以上を認めると診断される（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，2019）。病態の主体である血管炎は、主に小・中動脈を侵し、後遺症として冠動脈瘤を生じることが知られており、これを防ぐことが治療の目的である。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- $\alpha$ モノクローナル抗体であるインフリキシマブ（Infliximab：IFX）やステロイド、シクロスポリン、血漿交換などによる治療を行う。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遷延することがあり、発熱や炎症反応の上昇を伴うことも報告されている。本研究の目的は、川崎病に合併する遷延性関節炎において、身体所見や検査所見などの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. 対象と方法

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)、Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)、関節超音波検査所見、冠動脈病変 (Coronary Artery Lesion: CAL) 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

2008年4月～2019年3月の間に当院で治療した川崎病患者の243例を解析した。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%) には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。

遷延性関節炎患者におけるCRPの推移を比較したところ、川崎病急性期治療前が中央値で9.3 mg/dL (IQR, 7.3-13.8 mg/dL)、急性期治療後が0.7 mg/dL (IQR, 0.3-1.4 mg/dL)、関節炎活動期が2.4 mg/dL (IQR, 1.8-4.8 mg/dL)、関節炎寛解期が0.03 mg/dL (IQR, 0.02-0.10 mg/dL) であった。いずれにおいても $p < 0.001$ で有意差を認めた。また関節炎活動期におけるCRPの再上昇は30名 (91%) で認められ、多くの例がASAを抗炎症量の30mg/kg/日から、抗血小板量である5mg/kg/日に減量した後であった。

亜急性期に測定しえた関節炎非合併患者 (194名中63名) のMMP-3、遷延性関節炎患者における関節炎診断時のMMP-3、遷延性関節炎患者の関節炎寛解期のMMP-3を比較したところ、関節炎非合併患者と遷延性関節炎患者におけるMMP-3はそれぞれ33.9 ng/mL (IQR, 27.8-44.3 ng/mL) と93.7 ng/mL (IQR, 68.9-132.3 ng/mL) と有意に遷延性関節炎患者が高かった ( $p < 0.001$ )。また遷延性関節炎患者の寛解期には20.3 ng/mL (IQR, 15.0-28.2 ng/mL) と有意に低下していた ( $p < 0.001$ )。

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(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs)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

川崎病に合併する関節炎は、IVIG療法が一般的に使用される前には、33.3%の患者で合併した(Hicks and Melish, 1986)とされていたが、その後2.5~7.5%程度まで低下した(Lee et al, 2004; Gong et al, 2006)。しかし近年では4.6~17.6%と増加傾向にあるとされており、これには画像検査の普及や認知度の向上などの影響が推測される。本研究では既報の同様に荷重関節への罹患が多く、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。末永ら(2014)による報告でも、関節炎合併例で上昇し、関節炎の改善と共に低下しており、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- $\alpha$ 抗体が治療の1つである若年性特発性関節炎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。本研究においては、既報より関節炎の合併例が多かったが、母集団が治療抵抗例であること、関節超音波検査を用いて乳児の関節炎を同定しえたことが、理由と考えられた。

今後、ASA減量後のCRP再上昇やMMP-3の上昇、関節超音波検査の特徴的な所見などから、川崎病に合併する遷延性関節炎を早期に診断し、適切な治療につなげることができると考えられた。

## 引用文献

Gong, G.W., McCrindle, B.W., Ching, J.C., Yeung, R.S. (2006), Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease, *J Pediatr*, 148, 800-805.

Hicks, R.V., Melish, M.E. (1986), Kawasaki syndrome, *Pediatr Clin North Am*, 33, 1151-1175.

川崎富作 (1967). 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症(自験例 50 の臨床的観察). *アレルギー*, 16, 178-222.

Lee, K.Y., Oh, J.H., Han, J.W., Lee, J.S., Lee, B.C. (2005), Arthritis in Kawasaki disease after responding to immunoglobulin treatment, *Eur J Pediatr*, 164, 451-452.

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. (2019), 川崎病診断の手引き (改訂第 6 版)

<http://www.jskd.jp/info/pdf/tebiki201906.pdf>

日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ. (2021), 第 26 回川崎病全国調査成績.

末永智浩, 鈴木啓之, 垣本信幸, 佐藤匡, 武内崇, 吉川徳茂, 渋谷晶一. (2014), 川崎病急性期におけるマトリックスメタロプロテアーゼ-3 (MMP-3) と関節症状との関連性, *Prog Med*, 34, 1245-1249.

## 論文目録

### I 主論文

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

Hattori, S., Nozawa, T., Nishimura, K., Hara, R., Murase, A., Ohara, A.,  
Ohnishi, A., Ohya, T., Ito, S:  
*Scientific Reports*. Vol.13, Page. 9890, doi: 10.1038/s41598-023-36308-9, 2023.

### II 副論文

なし

### III 参考論文

- 1 Bacteroides fragilis により脳室炎を発症した超低出生体重児の1例.  
服部成良, 岩崎志穂, 山内麻衣, 平田理智, 喜多麻衣子, 佐藤美保, 石田史彦, 堀口晴子, 関 和男:  
*日本新生児成育医学会雑誌*. 第28巻 第2号 43頁～48頁 2016年.
- 2 インフルエンザワクチン接種後に発症した抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体陽性の急性辺縁系脳炎の1例.  
池田 梓, 門倉怜那, 和田容輔, 池田順治, 町田 碧, 服部成良, 石橋麻由, 永嶋早織, 橋口可奈, 斉藤千穂, 山口和子, 鈴木徹臣, 田中文字, 甲斐純夫, 高橋幸利:  
*小児科臨床*. 第69巻 第2号 223頁～230頁 2016.
- 3 Febrile attacks triggered by milk allergy in an infant with mevalonate kinase deficiency.  
Nakashima, H., Miyake, F., Ohki, S., Hattori, S., Matsubayashi, T., Izawa, K., Nishikomori, R., Heike, T., Honda, Y., Shigematsu, Y. :  
*Rheumatology International*. Vol.36, No.10, Page 1477-1478, 2016.

- 4 顕微鏡的多発血管炎と多関節型若年性特発性関節炎を合併した2小児例。  
大山里恵, 西村謙一, 中永思蘭, 大原亜沙実, 服部成良, 原 良紀, 伊藤秀一：  
*日本小児腎臓病学会雑誌*. 第32巻 第1号 43頁～49頁 2019.
  
- 5 消化器症状が長期に持続した川崎病ショック症候群。  
神山裕二, 西村謙一, 大西 愛, 服部成良, 村瀬絢子, 原 良紀, 伊藤秀一：  
*横浜医学*. 第71巻 第2号 77頁～82頁 2020.
  
- 6 Sjögren 症候群関連血栓性血小板減少性紫斑病と診断した小児例。  
大砂光正, 竹内正宣, 服部成良, 西村謙一, 高石祐美子, 飯塚敦広, 吉富誠弘, 佐々木康二, 柴 徳生, 伊藤秀一：  
*日本小児科学会雑誌*. 第125巻 第10号 1439頁～1444頁 2021.
  
- 7 Impaired Interleukin-18 Signaling in Natural Killer Cells From Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.  
Ohya, T., Nishimura, K., Murase, A., Hattori, S., Ohara, A., Nozawa, T., Hara, R., Ito, S.：  
*ACR Open Rheumatology*. Vol.4, No.6, Page 503-510, 2022.
  
- 8 Epidemiology and clinical features of paediatric rheumatic disease based on the registry database of the Pediatric Rheumatology Association of Japan.  
Narazaki, H., Akioka, S., Akutsu, Y., Araki, M, Fujieda, M, Fukuhara, D., Hara, R., Hashimoto, K., Hattori, S., Hayashibe, R., Imagawa, T., Inoue, Y., Ishida, H., Ito, S., Itoh Y., Kawabe, T. Kitoh, T., Kobayashi, I., Matsubayashi, T., Miyamae, T., Mizuta, M., Mori, M., Murase, A., Nakagishi, Y., Nagatani, K., Nakano, N., Nishimura, T., Nozawa, T., Okamoto, N., Okura, Y. Sawada, H., Sawanobori, E., Sugita, Y., Tanabe, Y., Tomiita, M., Yamaguchi, KI., Yasuoka, R., Yokoyama, K.：  
*Modern Rheumatology*. Vol.33, No.5, Page 1021-1029, 2023.

- 9 Difficulties of diagnosing idiopathic hypertrophic pachymeningitis in children:  
Case report and literature review.  
Nicho, N., Nozawa, T., Murase, A., Hayashibe, R., Tanoshima, R., Okubo, R.,  
Hattori, S., Nishimura, K., Ohya, T., Ito, S. :  
*Modern Rheumatology Case Reports*. Vol.7, No.1, Page 233-236, 2023.
- 10 Severe RAS-Associated Lymphoproliferative Disease Case with Increasing  $\alpha\beta$   
Double-Negative T Cells with Atypical Features.  
Kurita, D., Shiba, N., Ohya, T., Murase, A., Shimosato, Y., Yoshitomi, M.,  
Hattori, S., Sasaki, K., Nishimura, K., Tsujimoto, SI., Takeuchi, M., Tanoshima,  
R., Kanegane, H., Kitagawa, N., Ito, S. :  
*Journal of Clinical Immunology*. Vol.43, No.8, Page 1992-1996, 2023.
- 11 Purple eyelid sign in multisystem inflammatory syndrome in children.  
Komatsu, Y., Nozawa, T., Kamiyama, Y., Hattori, S., Nishimura, K., Ito, S. :  
*Pediatric International*. Vol.65, No.1, Page e15510, 2023.