

(症 例)

乾癬性皮疹と関節炎を合併した川崎病の1例

木下 朋絵¹⁾ 加藤 耕平¹⁾ 松下 詠治¹⁾ 岸本勇二²⁾鳥取赤十字病院 小児科¹⁾
リウマチ科²⁾

Key words : 免疫グロブリン治療, 関節炎, 乾癬性皮疹

はじめに

川崎病は、全身の中型動脈の血管炎であるため、冠動脈病変 (coronary artery lesion : 以下CALと略す) のみでなく、全身に多彩な症状を呈する¹⁾。

今回、乾癬性皮疹と関節炎を合併したまれな川崎病の1例を経験した。免疫グロブリンの初回投与で解熱せず、追加投与が必要であり、第11病日に解熱した。幸いにCALは残さなかったが、解熱後も乾癬性皮疹と関節炎症状が約2か月遷延した。文献上、関節炎を合併する川崎病は、治療抵抗例や炎症遷延例が多いとされている²⁾。一方、乾癬性皮疹を合併した報告例^{3~6)}の重症度は、さまざま、 γ グロブリンの初回投与で解熱する例から、川崎病急性期治療のガイドライン⁷⁾の2ndライン以降の治療が行われている重症例も存在した。

文献的な考察を加え、報告する。

症 例

症例：3歳女児

主訴：発熱、右頸部痛、四肢の発疹、口唇発赤

家族歴：第1子、他に2人の兄弟あり

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：

20XX年1月29日、38度の発熱とともに右頸部痛があり、2月1日 発熱が続き、四肢の発赤疹が出現、2月2日 (第5病日) 解熱傾向になく、前医再診。口唇の発赤も指摘され、川崎病を疑われ、同日紹介入院となった。

身体所見；身長97cm、体重14kg、体温39.6度、酸素飽和度99%、心拍数141/分、眼球結膜の充血は軽度あり、口唇の発赤・腫脹、咽頭発赤、右頸部に径3cmの有

痛性のリンパ節腫脹を認めた。心音は整で、雑音は聴取せず、呼吸音は清であった。腹部は平坦・軟で、肝脾腫は認めなかった。皮膚には、体幹と四肢に不定形の発赤した膨隆疹が散在し、手掌と足底に発赤と腫脹を認めた。

入院時検査結果：白血球は6,800/ μ lと増多はなかったが、分葉核球が82%と増加し、CRPも5.14mg/dlと上昇していた。肝機能障害は認めなかった。FDP 8 μ g/mlとfibrinogen 575mg/dlは上昇し、BNPは13.1pg/mlと正常範囲内であった。アデノウイルス迅速検査と溶連菌迅速検査はいずれも陰性であった。心エコーで、心機能は正常であり、あきらかなCALは認めなかった。

入院後経過：川崎病の主項目のうち、5日以上続く発熱・頸部リンパ節腫脹・全身の発赤疹・手掌と足底の紅斑・口唇発赤の5項目を満たし、川崎病と診断、免疫グロブリン2 g/kg/dayの静脈内投与 (intravenous immunoglobulin : 以下IVIGと略す) とアスピリン内服治療を開始した。第6病日は治療に反応なく、39度台の高熱が続き、第7病日は一旦37度台まで解熱し、頸部リンパ節腫脹と圧痛は改善し、体幹の発赤疹は消失し、手掌と足底の発赤・腫脹も軽減傾向がみられたが、同日午後には38度まで上昇したため、IVIG 1 g/kg/dayの追加投与を行った。第8病日に眼球結膜の充血が出現した。その後、第9、10病日、朝は37度台まで解熱したが、夜に38度台まで上昇したため、37.5度以下を目標に、両日に再度、同量のIVIG治療を行い、第11病日に解熱した (図1)。

経過中、第8病日に四肢伸側と顔に入院時とは異なる発赤した膨隆疹が出現、第9病日には膜様落屑が出現した。

そして第10病日、起床時に立位保持困難を訴え、右

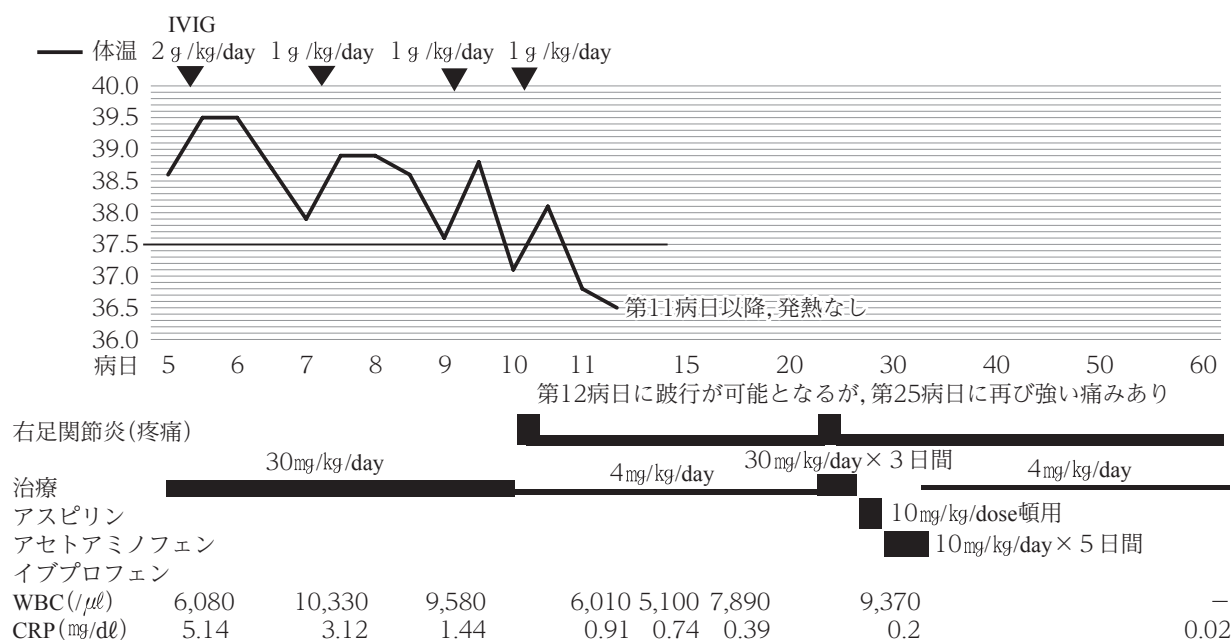


図1 経過表

足関節周囲の圧痛を認めた。

顔と四肢の伸側に出現した発赤した膨隆疹は改善なく、徐々に広がり、第19病日に皮膚科に紹介、顔は鱗屑を伴う紅斑があり、肘頭と膝蓋に乾癬様の鱗屑を伴う紅斑が集簇しており、視診で乾癬性皮疹と診断を受けた。顔には第4群のステロイド軟膏を、四肢には第2群のステロイド軟膏の塗布治療を受け、第49病日にはタクロリムス軟膏に変更となり、約2か月後、皮疹は消退した。

第10病日に出現した右足関節の痛みについて、同部位の圧痛と腫脹は認めしたが、発赤は伴わなかった。入院時に提出した血液培養が陰性であったことも含め、川崎病に伴う関節炎を疑った。第10～11病日は立ち上がれなかったが、解熱した第12病日は跛行ながらも、歩行可能となった。第15病日は、発熱なく、CRPも低下し、安静時の疼痛は消失したため、自然軽快を期待して、経過観察とした。しかし右足の跛行は続き、第22病日、全身性特発性若年性関節炎（systemic juvenile idiopathic arthritis：以下sJIAと略す）との鑑別も含め、精査目的で整形外科に紹介した。エコーで、滑膜炎の所見はあるものの、sJIAに特徴的な腱附着部炎は認めないということであった。炎症の鎮静化目的でアスピリンを増量したが、痛みには改善は認めず、第25病日、再び安静時に強い痛みが生じ、歩行困難となった。しかし、口唇所見の残存以外、川崎病の主症状は認めず、再発熱もなく、また、CRPもさらに低下していたため、対症療法でアセトアミノフェンの内服を行った。翌日には跛行ながらも歩行が可能となり、同日よりイブプロフェンの内服を開始

した。5日間で内服後、跛行は残ったが、エコー上、滑膜炎の所見は改善していた。以後は川崎病の冠動脈病変予防の治療を優先し、イブプロフェンからアスピリン内服に変更した。関節炎の改善時期も、皮疹と同様、発症から2か月後であった。経過中の血液検査で、MMP3 70.5mg/mlと上昇していたが、抗CCP抗体は陰性、フェリチンの上昇なく、再発熱やCRPの陽転化もなかったことから、sJIAは否定した。

第11病日に解熱し、CALはエコー上、認めなかった。以後、発症1か月、2か月とエコー検査を実施、CALは認めなかった。

考 察

川崎病に伴う関節炎は、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。回復期に合併する症例は、大関節が主に侵されJIAの単関節型に類似するとされる¹⁾。文献上、回復期に関節炎を合併した症例には、以下のいくつかの特徴が指摘されている。川崎病そのものの発症は生後9～11か月に多いことに比較し⁸⁾、回復期に関節炎を合併した川崎病は、年長児に多く報告されている^{9, 11)} (表1)。また、今回調べた中では、関節炎合併例はいずれも初期のIVIG治療には不応であり、追加IVIG治療後や、ステロイドパルスの後療法の前ドニゾロンの内服中に発症しているものが多く、治療はプレドニゾロンの増量やイブプロフェンの内服が行われていた⁹⁻¹¹⁾。発症時期は、今回調べたものでは20病日以降のものが多かった。当院3歳の症例も、初期のIVIG治療に反応が乏しく、イブプロフェン内服後に滑膜炎が

表1 川崎病の回復期に発症した関節炎の文献報告

症 例	治療内容	関節炎の発症日	関節炎の治療	文献
3歳男児	IVIG計2回 プレドニゾロン点滴併用 インフリキシマブ	第15病日	イブプロフェン内服	文献9)
2歳0か月 性別記載なし	IVIG計4回 ステロイドパルス	発症日の記載なし	イブプロフェン内服	文献10)
1歳10か月 性別記載なし	IVIG計2回 プレドニゾロン点滴	プレドニゾロン内服減量中 発症日の記載なし	イブプロフェン内服	同上
4歳0か月 性別記載なし	IVIG計2回 プレドニゾロン点滴	プレドニゾロン内服減量中 発症日の記載なし	イブプロフェン内服	同上
9歳女児	IVIG 計2回 ウリナスタチン点滴	第21病日	対症療法	文献11)
3歳男児	IVIG 計2回 ステロイドパルスとプレドニゾロン後療法	プレドニゾロン内服減量中 第21病日	プレドニゾロン増量	同上
6歳女児	IVIG 計2回 ステロイドパルスとプレドニゾロン後療法	プレドニゾロン内服減量中 第28病日	プレドニゾロン増量	同上

表2 川崎病に乾癬性皮疹を合併した文献報告

症 例	治療内容	皮疹の発症日	皮疹を含めた全身治療 もしくは皮疹の治療	文献
生後3か月 女児	IVIG計2回 ステロイドパルスとプレドニゾロン後療法	第8病日	第34病日にシクロスポリン開始	文献5)
1歳2か月 女児	IVIG計2回 プレドニゾロン内服 インフリキシマブ投与	第7病日	第26病日にシクロスポリン開始	文献3)
2歳10か月 男児	IVIG 1回治療後, プレドニゾロン内服3日間	第6病日	ステロイド外用で, 1か月後に消退	文献6)
2歳0か月 女児	IVIG反応あり, 追加治療なし	第9病日	ステロイド外用で, 2か月後に消退	文献4)

改善した点は、文献報告の特徴と類似していた。

今回、関節炎の初期診断と経過観察にエコー検査が非常に有用であった。MRI検査は客観的な評価が得られる非常に有用な検査であるが、撮影時には鎮静が必要である。その点、エコー検査は鎮静が不要で、患児にとって負担が少なく、今後も有用であると考えられた。

川崎病に生ずる皮疹は、麻疹様、風疹様、猩紅熱様、蕁麻疹様、多形紅斑様という紅斑が主体で、まれに、乾癬様の皮疹が生じることが報告されている³⁾。佐野らは、川崎病に滴状乾癬を合併した自験例の報告に加え、適状乾癬と尋常性乾癬を合併した川崎病の既報告をまとめ、乾癬性皮疹の出現時期は急性期の紅斑が一度消退した後、遅れて落屑様の紅斑局面が出現したものがほとんどであったと報告している⁴⁾。当院の症例も回復期に発症していた点では共通していた。乾癬性皮疹を合併した川崎病の発症年齢は、文献を調べた限り、3歳未満、特に1歳未満に多く、IVIG治療に対する反応はさまざま

あった³⁾。IVIGに反応した皮疹は、ステロイドやビタミンD3の外用で治療されていた。しかし、IVIGに反応なく、熱が遷延する重症例では、最終的にシクロスポリンやインフリキシマブの投与で鎮静化していた³⁾(表2)。治癒までには、1週間から6か月と比較的長い期間を要している例が多かった³⁾。当院症例は解熱し、炎症反応も低下傾向であったため、ステロイドとシクロスポリンの外用で改善した。この点では比較的軽症例と考えられた。

川崎病の病態は、サイトカイン・ストームとされている¹²⁾。阿部らは、川崎病で14種のサイトカインに注目し、マルチプレックスサイトカイン測定法を用いて、川崎病の治療前にそれらの濃度を、IVIG反応群とIVIG不応群に分けて、測定検討している。不応例は、反応例に比較し、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-17を含めた11種のサイトカインが有意に高値であったことを指摘している¹³⁾。一方、乾癬の病態には、TNF- α 、IL-23、IL-17が関与

すると考えられており、それらのサイトカインをターゲットとした治療が行われている¹⁴⁾。私見ではあるが、川崎病不応例と乾癬で共通したサイトカイン、TNF- α とIL-17が存在することは病態を考えるに興味深いことであった。関節炎合併例に関連したサイトカインは、今回調べた限りではみつけれなかった。

川崎病の多くは、免疫グロブリンの単回投与で、解熱する。第24回全国調査では、初回のIVIG治療を受けたもののうち、17.8%が不応性であったとの報告がある⁸⁾。不応例に対しては、ガイドラインに基づき、個々の施設の規模や判断で、さまざまな治療が行われているのが現状である。

川崎病の病態は解明されつつあるが、病因は不明である。また、CAL以外の上記合併症が起こる理由もまだ解明されていない、今後の症例の蓄積により、病態解明が望まれる。

本論文の要旨は、日本小児科学会鳥取地方会第72回例会で報告した。

文 献

- 1) 鎌田政博：川崎病の合併症，日本臨牀 72 (9) : 1571-1577, 2014.
- 2) 菅沼栄介 他：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 49 (12) : 1279-1280, 2017.
- 3) 神崎美鈴 他：乾癬性皮疹を合併した難治性川崎病の1例，皮膚臨床 57 (8) : 1303-1308, 2015.
- 4) 佐野晶代 他：川崎病の経過中に生じた滴状乾癬の1例，皮膚の科学 10 (1) : 50-54, 2011.
- 5) 橋田祐一郎 他：関節炎が遷延し若年性特発性関節炎との鑑別に苦慮した川崎病の3例，日本小児科学会雑誌 119 (2) : 378, 2015.
- 6) 鈴木祥子 他：乾癬様の臨床像を呈した川崎病，皮膚病診療 39 (5) : 507-510, 2017.
- 7) 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)
<http://minds4.jcqh.or.jp/minds/kawasaki/kawasakiguide2012.pdf>
- 8) 屋代真弓 他：第24回川崎病全国調査成績。
<http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasaki.html>
- 9) 竹下 輝 他：関節炎が遷延し若年性特発性関節炎との鑑別に苦慮した川崎病の3例，日本小児科学会雑誌 119 (2) : 378, 2015.
- 10) 水野香菜 他：関節症状を合併した川崎病3例，日本小児科学会雑誌 119 (5) : 822, 2015.
- 11) 山元綾子 他：川崎病の回復期に股関節症状を合併した3例，日本小児科学会雑誌 120 (2) : 368, 2016.
- 12) 横田俊平：サイトカイン・ストーム ～病態と治療総論～，臨床とウイルス 42 (3) : 82-88, 2014.
- 13) 阿部 淳：サイトカインと病態，小児内科 46 (6) : 722-726, 2014.
- 14) 多田弥生：【生物学的製剤update—臨床のためのポイント解説—】乾癬の免疫学的病態からみた生物学的製剤の作用機転（解説/特集），Derma 263 : 1-7, 2017.