

症例報告

川崎病との鑑別に苦慮した膠原病の2例

樽谷朋晃, 川村陽一*, 本田 護*, 橋本逸美*, 川口裕之*, 野々山恵章*

防医大誌 (2018) 43 (2) : 72-77

要旨：発熱や発疹等，多彩な症状を呈する患児においては，疾患の鑑別に苦慮することが多い。今回，川崎病が疑われて入院し，治療後に膠原病と診断した2例を経験した。症例1は4歳の男児で，5日間続く発熱を主訴に入院した。入院時，口唇発赤，頸部リンパ節腫脹，顔面および四肢の発疹を認めた他，眼痛，羞明を訴えた。不全型川崎病と診断し，免疫グロブリンを含む初期治療を開始した。解熱後も眼症状が持続し，両側前眼部ぶどう膜炎，網膜血管炎と診断された他，発疹の性状から結節性紅斑が疑われた。自己抗体の上昇と乾燥症状から，Sjögren症候群と不全型Behçet病の合併例と診断された。症例2は10歳の女児で，6日目の発熱，頭痛，眼球結膜充血，羞明，および四肢の紅斑を主訴に受診した。不全型川崎病の診断で入院し，アスピリンおよびウリナスタチンの投与で速やかに解熱したものの，羞明が持続した。追加検査を行い，自己抗体の上昇および唾液腺機能の低下からSjögren症候群と診断された。小児の膠原病は頻度が少ないものの，適切に診断されないと，不可逆的な後遺症が残存する危険性がある。したがって，川崎病として非典型的な場合には，膠原病も鑑別に含めて診断，治療を行う必要がある。

索引用語： 川崎病 / 膠原病 / Sjogren症候群 / Behçet病
 / 前眼部ぶどう膜炎 / 網膜血管炎

緒言

発熱や発疹を呈する小児の疾患は多岐にわたる。特に，乳幼児に好発する急性熱性疾患である川崎病 (Kawasaki disease: KD)¹⁾ と，自己免疫疾患の1つである膠原病²⁻⁴⁾ は，その臨床像に多くの共通点が存在するため，鑑別に苦慮する機会も少なくない。今回，KD様症状で発症し，最終的に膠原病と診断された2例を経験したので報告する。

症例

1. 4歳，男児

主訴：発熱，発疹

現病歴：入院4日前より発熱し，入院3日前に顔面と四肢に紅斑が出現した。近医で溶連菌感染症が疑われ，抗菌薬を処方されたが症状は

改善しなかった。その後，眼瞼周囲の掻痒感に加えて羞明，口唇発赤および頸部リンパ節腫脹が出現した。このため当院を受診し，不全型KDの診断で入院した。

入院時現症：体温 39.2℃ (発熱5日目)，心拍数 138回/分，呼吸数 28回/分，血圧 118/80mmHg，SpO₂ 98% (room air)。口唇発赤あり，咽頭発赤あり，両側頸部に1.5cm大のリンパ節を触知し，同部位の圧痛を認めた。眼球結膜の充血なし，心音は整で心雑音なし，呼吸音は清で左右差なし。顔面および四肢に境界明瞭な径1～2cm大の紅色丘疹が散在していた (図1A)。手掌紅斑や硬性浮腫はなく，BCG接種部位の発赤も認めなかった。その他，眼痛および羞明の訴えがみられた。

入院時検査所見：血液検査 (表1) では好中

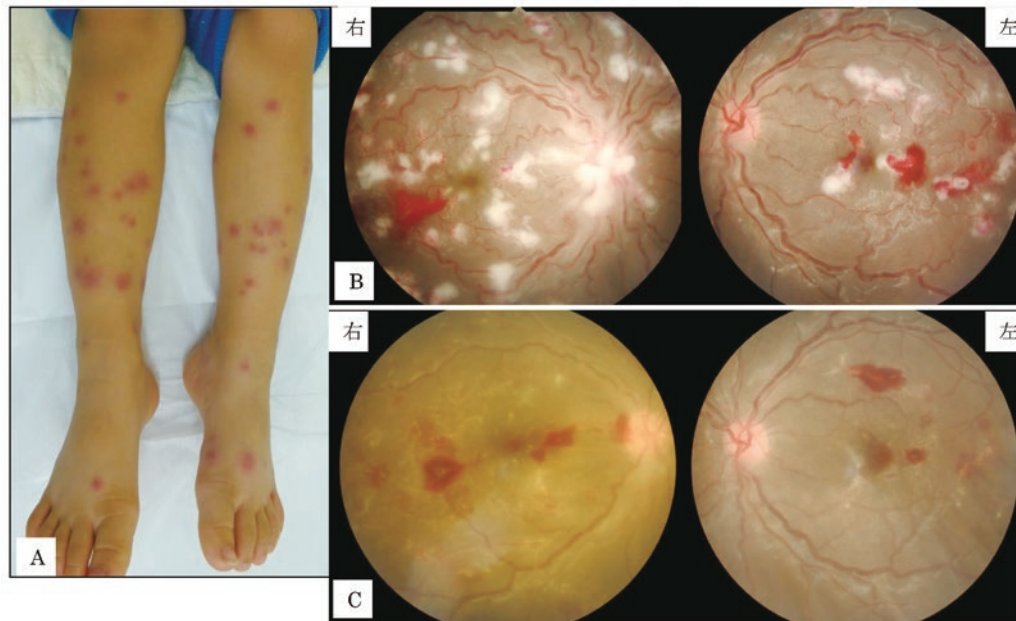


図1. 皮膚所見および眼底所見（症例1）

A：入院時の皮膚所見（下肢）。下腿を中心として境界明瞭な、一部に融合傾向を有する円形の紅色丘疹を認めた。同様の皮疹は下腿の他、顔面および上肢にも認められた。

B：入院2日目の眼底写真。両眼ともに血管の拡張蛇行、出血および網膜浮腫を認め、網膜血管炎の所見が認められた。

C：入院9日目の眼底写真。出血の所見は一部に残存しているものの、入院2日目にみられた血管の拡張蛇行や網膜浮腫は改善していた。

表1. 検査所見（症例1）

| 【血液検査】 | | | | | |
|---------------------------|------------------|-------|------------|---------------------|-----------|
| <血算> | | <生化学> | | <追加検査> | |
| WBC | 14,700 / μ l | T-Bil | 0.7 mg/dl | 抗核抗体（Speckled型） | 640 倍 |
| 桿状核球 | 8.0 % | AST | 24 U/l | RF | <20 IU/ml |
| 分葉核球 | 78.0 % | ALT | 10 U/l | 抗dsDNA抗体 | 5.1 IU/ml |
| Hb | 11.8 g/dl | LDH | 302 U/l | 抗Sm抗体 | 4.8 U/ml |
| Plt | 40.5万/ μ l | Amy | 85 U/l | 抗SS-A/Ro抗体 | 30.1 U/ml |
| <免疫> | | BUN | 9 mg/dl | 抗SS-B/La抗体 | 514 U/ml |
| CRP | 6.2 mg/dl | Cre | 0.26 mg/dl | 抗SS-B/La抗体（オタクロニー法） | 4 倍 |
| Ferritin | 104.6 ng/ml | Na | 129 mEq/l | HLA型検査 | A26 陽性 |
| IgG | 1,066 mg/dl | K | 4.0 mEq/l | | B51 陰性 |
| C3 | 156 mg/dl | Cl | 89 mEq/l | | |
| C4 | 38 mg/dl | | | | |
| CH50 | 108.1 U/ml | | | | |
| 【Schirmer試験】（正常：10-30 mm） | | 右眼瞼 | 7 mm | | |
| | | 左眼瞼 | 18 mm | | |
| 【口腔内水分量】（正常：30以上） | | 舌背部 | 27.5 | | |
| | | 右頬粘膜 | 29.1 | | |
| | | 左頬粘膜 | 27.6 | | |

球優位の白血球増多およびCRPの高値に加え、血清補体価の上昇、低Na血症を認めた。胸部単純X線検査では心拡大や肺野の異常陰影を認めず、心臓超音波検査では心嚢液貯留や房室弁

逆流、および冠動脈病変は認めなかった。

入院後経過：KDの主要症状のうち4項目のみ（発熱、口唇発赤、頸部リンパ節腫脹、発疹）が該当したため、不全型KDと診断した。入院

後からアスピリン内服，ウリナスタチン静注¹⁾，および免疫グロブリン大量療法を施行し，解熱した。しかし，その後も眼痛や羞明の訴えが持続したため眼科にコンサルトしたところ，両側の前眼部ぶどう膜炎および網膜血管炎（図1B）と診断された。また，皮膚所見については皮膚科で結節性紅斑と診断された。膠原病の可能性を考慮して追加検査を行い，抗核抗体，抗SS-A抗体，および抗SS-B抗体の上昇を認め他，HLA型検査でA26が陽性と判明した。さらに，Schirmer試験では右のみ境界陽性であり，口腔内水分量の検査で軽度の乾燥症状ありと判定した（表1）。以上より，小児Sjögren症候群（Sjögren syndrome: SS）診断基準²⁾を用いたスコアリングでは血清スコア9点に該当し，また厚生労働省Behçet病（Behçet disease: BD）診断基準³⁾では眼症状を含む主症状2つを満たすことから，Possible SSおよび不全型BDの合併した病態と診断した。診断後，ステロイド点眼の開始によって眼症状の訴えは消失し，眼底所見も軽快した（図1C）。経過良好のため入院17日目に退院した。

2. 10歳，女兒

主訴：発熱，頭痛

現病歴：入院5日前より38℃台の発熱，頭痛，眼球結膜充血が出現し，入院2日前に両上肢の紅斑を認めるようになった。また，同時期より羞明を自覚するようになった。症状が持続

するため当院を受診し，不全型KDの診断で入院した。

既往歴：幼児期から耳下腺炎を反復していた。

入院時現症：体温39.0℃（発熱6日目），心拍数88回/分，呼吸数22回/分，血圧110/64mmHg。口唇発赤なし，頸部リンパ節腫脹なし。眼球結膜の充血あり，心音は整で心雑音なし，呼吸音は清で左右差なし。四肢にびまん性の紅斑あり。手掌紅斑なし，BCG接種部位の発赤なし。その他，羞明の訴えあり。

入院時検査所見：血液検査（表2）では炎症反応の軽度上昇を認めた他，LDH，フェリチンおよびIgGが上昇していた。また，心臓超音波検査で軽度の心嚢液貯留を認めたものの，胸部単純X線検査では，有意な異常所見を認めなかった。

入院後経過：KDの主要症状のうち3項目のみ（発熱，眼球結膜充血，四肢の発疹）が該当したため，当初は不全型KDと診断した。血液検査の結果をふまえてアスピリン内服およびウリナスタチン静注の2剤で治療を開始したところ，入院翌日には解熱した。このため，免疫グロブリンは使用しなかった。しかし，解熱後も眼球結膜の充血および羞明の訴えが持続した。眼科診察により両側の前眼部ぶどう膜炎と診断されたため，ステロイド点眼を開始した結果，症状は軽快した。膠原病の可能性を考慮して検査を追加したところ，抗核抗体，リウマトイド

表2. 検査所見（症例2）

| 【血液検査】 | | | | | |
|----------|-----------------|-------|------------|-----------------|-------------|
| <血算> | | <生化学> | | <追加検査> | |
| WBC | 6,700 / μ l | T-Bil | 0.5 mg/dl | 抗核抗体（Speckled型） | 160 倍 |
| 好中球 | 82.1 % | AST | 42 U/l | RF | 68 IU/ml |
| Hb | 12.5 g/dl | ALT | 12 U/l | MMP-3 | 19.3 ng/ml |
| Plt | 23.4万/ μ l | LDH | 673 U/l | 抗SS-A/Ro抗体 | >1,200 U/ml |
| | | BUN | 9 mg/dl | 抗SS-B/La抗体 | 840 U/ml |
| <免疫> | | Cre | 0.49 mg/dl | | |
| CRP | 2.8 mg/dl | Na | 136 mEq/l | | |
| Ferritin | 1,282.0 ng/ml | K | 4.1 mEq/l | | |
| IgG | 1,855 mg/dl | Cl | 101 mEq/l | | |
| IgA | 146 mg/dl | Amy | 298 IU/L | | |
| IgM | 124 mg/dl | 唾液腺由来 | 90.2 % | | |
| | | 脾臓由来 | 9.8 % | | |

【病理組織像（小唾液腺生検）】

導管構造周囲にリンパ球・形質細胞からなるfocusの形成を認める。

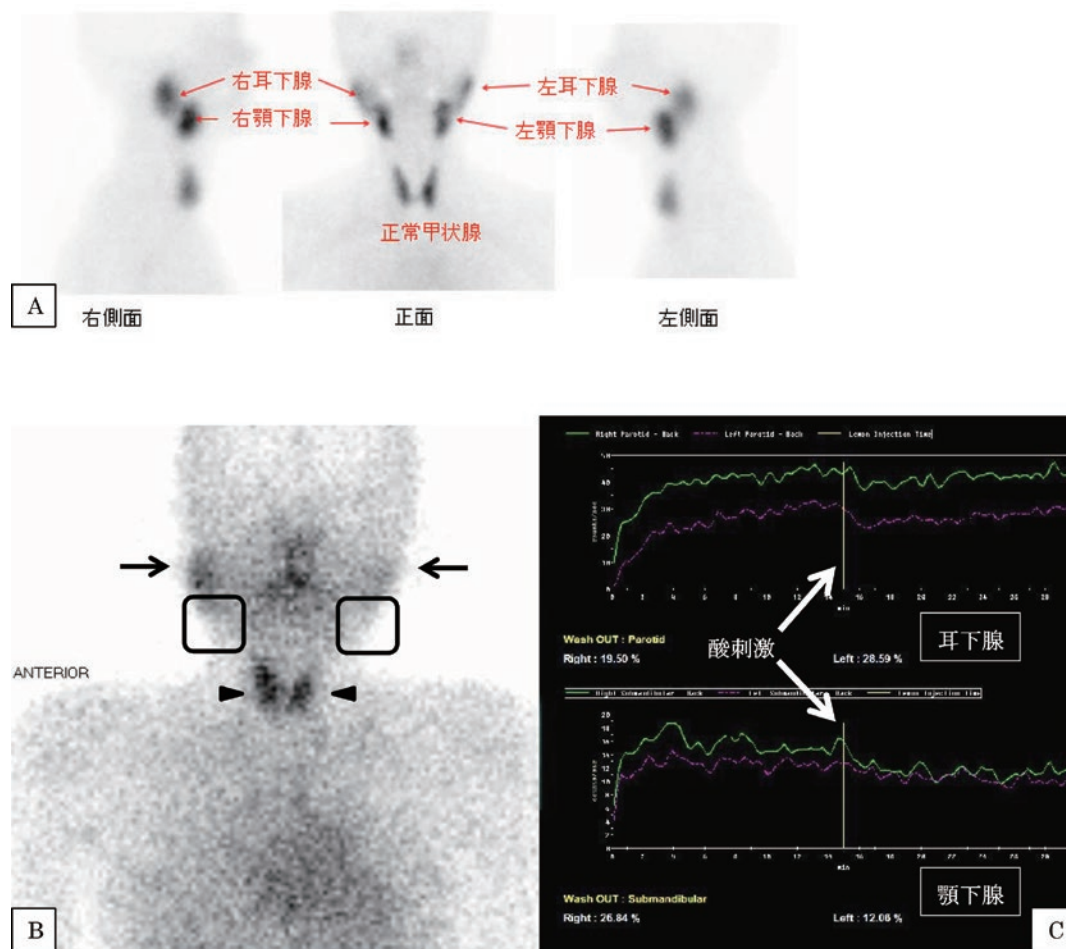


図2. 唾液腺シンチグラフィ (症例2)

- A: 唾液腺シンチグラフィの正常像。両側の耳下腺・顎下腺・甲状腺が良好に描出されている。
 B: 本症例の唾液腺シンチグラフィ画像。正常像と同様に、甲状腺(矢頭)は良好に描出された。一方、正常像と比較して、両側耳下腺(→)および両側顎下腺(□)への集積は低下していた。
 C: 本症例の唾液腺シンチグラフィ(酸刺激後のtime activity curve)。上段が耳下腺、下段が顎下腺の唾液集積を示す(緑:右、赤:左)。唾液腺機能が正常な場合、酸で刺激すると唾液は耳下腺、顎下腺から口腔内に移動するため、耳下腺、顎下腺の集積は急激に低下する。しかし、本症例では酸刺激の前後で集積に有意な変化が見られず、wash outが両側耳下腺・顎下腺で低下していることが示された。

因子、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体の上昇を認めた(表2)。また、唾液腺由来アミラーゼも上昇していたことから、SSを疑った。その後に行なった唾液腺生検(表2)、および唾液腺シンチグラフィ(図2)の結果と併せて、小児SS診断基準²⁾の唾液腺スコア3点、血清スコア11点を満たすことからDefinite SSと診断した。

考 察

KDでは、定型例の他に、主要症状が揃わない不全型症例も存在する。このような症例では、各種の膠原病との鑑別が困難なことが少なく

い⁴⁾。その理由として、発熱や発疹、高度の炎症所見等、症状に類似点が多いこと、疾患特異的なマーカーが存在しないこと、さらには急性期に冠動脈病変や心外膜炎をきたしうる等の共通項が挙げられる⁴⁾。診断や治療が適切に実施されない場合、KDにおいては冠動脈瘤が残存したり、一方でBDにおいては網膜血管閉塞障害による失明の危険性があるなど^{5, 6)}、予後の観点からも早期の診断は重要である。ただし、これまでにKDとSSもしくはBDとの鑑別を要した報告はなく、KDとSSの合併の報告例についても、検索しえた範囲内では1例のみであっ

た⁷⁾。この理由として、KDの4歳以下罹患率が319.6(10万人対)⁸⁾であるのに対し、SSやBDの16歳以下罹患率はそれぞれ0.53-0.71, 0.28-0.47⁹⁻¹¹⁾と著明に低かった。このため、膠原病のなかでも若年性特発性関節炎(有病率は小児10万人あたり10~15人¹²⁾)などと比較すると、SSやBDは、そもそも鑑別に挙がりにくいことが考えられた。

今回の2症例は、入院時にいずれも不全型KDと診断された。症例1は免疫グロブリン投与後に解熱したものの、羞明が改善しないため精査を行った結果、眼底出血の存在が判明した。その他、自己抗体の検査を追加して、Possible SSおよび不全型BDの合併例と診断した。一方、症例2については入院後、免疫グロブリンを使用せずに解熱したものの、眼症状や乾燥症状からSSを疑い、追加検査を経て最終的にDefinite SSと診断した。いずれもKDの経過としては非典型的な、眼症状(羞明)の残存が診断の契機となった。一般に、羞明の原因となるのはドライアイ、角結膜炎、ぶどう炎から白内障まで幅広い病態が含まれる¹³⁾。過去の報告によれば、KDの眼症状としては眼球結膜充血(89%)やぶどう膜炎(78%)が高頻度に認められる一方で、羞明の訴えは極めて稀であった^{14, 15)}。SSでは急性期の症状が軽快した後も外分泌腺障害が進行したり、あるいは悪性リンパ腫を合併したりすることが知られているため、無症状であっても長期の適切な経過観察が重要である²⁾。さらに、前述したようにBDの網膜血管病変は早期に適切な治療介入がない場合、高頻度に失明に至るとされる^{5, 6)}。これらの点をふまえ、症例1, 2ともに症状寛解後も定期的なフォローアップを行っているが、新規合併症や後遺症がないことを確認している。

結 語

川崎病との鑑別を要した膠原病の2例を経験した。川崎病として非典型的な症状を呈した際には膠原病も鑑別に挙げ、適切に診断及び治療を進めることで、合併症の予防に努める必要が

ある。

利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Kanai, T., Ishiwata, T., Kobayashi, T., Sato, H., Takizawa, M., Kawamura, Y., Tsujimoto, H., Nakatani, K., Ishibashi, N., Nishiyama, M., Hatai, Y., Asano, Y., Kobayashi, T., Takeshita, S. and Nonoyama, S.: Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease: a retrospective study. *Circulation* 124: 2822-2828, 2011.
- 2) 富板美奈子: 小児期のSjogren症候群の診断と治療. *小児科診療* 78: 1115-1123, 2015.
- 3) 山口賢一, 藤川 敏: ベーチェット病. *小児内科* 47増刊号: 905-910, 2015.
- 4) 清水正樹: 急性期の診断のエッセンス 膠原病とまぎらわしい例を鑑別する. *小児科診療* 78: 323-327, 2015.
- 5) Nussenblatt, R.B.: Uveitis in Behçet's disease. *Int. Rev. Immunol.* 14: 67-79, 1997.
- 6) 藤川 敏: 小児期発症ベーチェット病. *日本小児科学会雑誌* 108: 359-367, 2004.
- 7) 岩朝 徹, 伴由布子, 伴 伯彦, 今井 剛, 廣田常夫: 急性期にシェーグレン症候群を合併した川崎病の1例. *日本小児循環器学会雑誌* 25: 552, 2009.
- 8) 屋代真弓, 牧野伸子, 中村好一, 川崎病全国調査担当グループ: 第24回川崎病全国調査成績. <http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyou/20170928/mcls24report.pdf> (参照2018-2-11)
- 9) Fujikawa, S. and Okuni, M.: A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr. Jpn.* 39: 242-244, 1997.
- 10) 横田俊平: 若年性関節リウマチの実態調査とQOL向上の医療・行政的政策立案. 平成12年度厚生労働省科学研究費補助金研究報告書: 597-720, 2001.
- 11) Fujikawa, S. and Suemitsu, T.: Behçet disease in children: A nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr. Jpn.* 39: 285-289, 1997.
- 12) 山遠 剛, 武井修治: 若年性特発性関節炎. *小児内科* 47増刊号: 850-855, 2015.
- 13) 平見恭彦, 栗本康夫: 眼が眩しい原因究明のコツ. *あたらしい眼科* 27: 575-580, 2010.
- 14) 村上至孝, 檜垣高史, 山本英一, 松田 修, 中野威史, 高田秀実, 長谷幸治, 太田雅明, 村尾紀久子, 高橋由博, 千阪俊行, 森谷友造: 難治性のぶどう膜炎に対しステロイド投与を必要とした川崎病γグロブリン不応の1例. *Prog. Med.* 26: 1600-1604, 2006.
- 15) 海谷亮子, 庄司 純, 稲田紀子, 澤 充: 川崎病における前眼部病変の検討. *眼科* 42: 1037-1042, 2000.

Childhood rheumatic diseases can be difficult to distinguish from Kawasaki disease: Report of two cases

Tomoaki TARUYA, Yoichi KAWAMURA*, Mamoru HONDA*, Itsumi HASHIMOTO*,
Hiroyuki KAWAGUCHI* and Shigeaki NONOYAMA*

J. Natl. Def. Med. Coll. (2018) 43 (2) : 72 – 77

Abstract: It is difficult to distinguish many diseases of childhood presenting with non-specific symptoms, such as fever or rash. We experienced two cases of rheumatic disease (RD) diagnosed after initial treatment for Kawasaki disease (KD). Case 1 was a 4-year-old boy admitted with a 5-day history of fever, lip redness, cervical lymphadenopathy, rashes, ocular pain, and photophobia. We made a diagnosis of incomplete KD and initiated treatment with intravenous immunoglobulin. The fever resolved, but his ocular symptoms persisted and were diagnosed as bilateral anterior uveitis and retinal vasculitis. Nodular erythema was suspected due to the nature of the rashes. Based on serum autoantibody testing and sicca symptoms, he was diagnosed with complications of Sjögren's syndrome and incomplete Behçet's disease. Case 2 was a 10-year-old girl with a 6-day history of fever, headache, conjunctival injection, photophobia, and erythema. She was admitted with a diagnosis of incomplete KD. Her fever quickly subsided with aspirin and ulinastatin, but photophobia continued. Additional tests revealed elevated serum autoantibodies and salivary gland dysfunction, and a diagnosis of Sjögren's syndrome was made. Childhood RDs are uncommon, but irreversible sequelae may develop if incorrectly diagnosed. Therefore, we should consider the diagnosis of RDs in patients with incomplete KD.

Key words: Kawasaki disease / rheumatic disease / Sjögren's syndrome / Behçet's disease / anterior uveitis / retinal vasculitis