

症例報告

治療抵抗性の川崎病にマクロファージ活性化症候群を合併したことで全身型若年性特発性関節炎が強く疑われた1乳児例

齋藤真希¹⁾ 平野大志¹⁾

要旨 緒言：全身型若年性特発性関節炎 (sJIA) の臨床症状は川崎病と類似点が多く、特に乳児例は関節症状の客観的評価が困難なため診断に苦慮する例が多い。

症例：6か月男児。前医で川崎病の診断のもと、免疫グロブリン大量療法とプレドニゾロンの併用投与にもかかわらず解熱が得られなかったために紹介入院となった。入院後、インフリキシマブを投与するも不応であり、最終的に血漿交換療法によって解熱が得られた。しかしその後、2系統の血球減少、フェリチン値の著増、骨髄での血球貪食像等よりマクロファージ活性化症候群 (MAS) の診断に至った。さらに、サイトカイン測定の結果、川崎病罹患時に認められる IL-6 の上昇は軽度で、sJIA に特徴的な IL-18 が著明に上昇していたため臨床経過と併せて、MAS を合併した sJIA が強く疑われた。シクロスポリン、副腎皮質ステロイド投与により病勢コントロールが可能となり、現在1年経過しているが、症状の再燃を認めていない。

結語：川崎病と sJIA の鑑別にサイトカインプロファイルが有用であると考えられた。

はじめに

川崎病と全身型若年性特発性関節炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis : sJIA) などのリウマチ膠原病疾患は、臨床症状や検査所見に類似点が多く、しばしば両者の鑑別に苦慮する。特に乳児期発症の sJIA では関節症状の客観的評価が困難であり、かつ特異的なマーカーが存在しないため確定診断が困難な場合が多い。このため、近年、interleukin (IL)-18 や IL-6 などの血中サイトカイン測定を用いた鑑別診断が試みられている¹⁾。

今回、川崎病様症状で発症し、最終的にマクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syn-

drome : MAS) を合併、血中サイトカイン測定により sJIA が強く疑われた6か月男児例を経験したため、両疾患の鑑別の重要性和診断のポイントを含めて報告する。

I. 症 例

症例：6か月、男児

主訴：発熱、発疹

既往歴・家族歴：特記すべき事なし

現病歴：第1病日より弛張熱、紅斑が出現し、第4病日に口唇発赤、両側頸部リンパ節腫脹、手足の硬性浮腫およびBCG接種部位の発赤を伴ったため、川崎病の疑いで前医に入院となった。川

Key words：川崎病、全身型若年性特発性関節炎、マクロファージ活性化症候群、サイトカインプロファイル、IL-18

1) 東京慈恵会医科大学附属病院小児科

連絡先：齋藤真希 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8

東京慈恵会医科大学小児科学講座

表 1 当院入院時検査所見

| [血液検査] | | [生化学検査] | | [迅速検査] | |
|-------------|---------------------------------------|---------|-------------|------------|-------|
| WBC | 11,000 / μ L | AST | 146 U/L | A 群溶連菌抗原 | 陰性 |
| Neu | 86.3 % | ALT | 45 U/L | アデノ抗原 (咽頭) | 陰性 |
| Lym | 10.4 % | LDH | 1,390 U/L | [培養検査] | |
| RBC | 3.75×10^6 / μ L | TP | 8.7 g/dL | 血液培養 | 陰性 |
| Hb | 9.2 g/dL | Alb | 2.6 g/dL | | |
| Ht | 28.7 % | UN | 7 mg/dL | [尿検査] | |
| Plt | 21.5×10^4 / μ L | Cr | 0.25 mg/dL | pH | 6.0 |
| [凝固検査] | | UA | 6.5 mg/dL | 比重 | 1.004 |
| PT | 38 % | Na | 126 mEq/L | 蛋白 | ± |
| PT-INR | 1.8 | K | 3.8 mEq/L | 潜血 | - |
| APTT | 46.3 sec | Cl | 100 mEq/L | 糖 | - |
| Fib | 318 mg/dL | Ca | 8.5 mg/dL | ケトン | - |
| FDP | 92 μ g/mL | HDL-C | 27 mg/dL | | |
| D-dimer | 40.4 μ g/mL | CRP | 13.67 mg/dL | | |
| AT-III活性 | 85 % | | | | |
| [胸部レントゲン写真] | 心胸郭比 43 %, 明らかな浸潤影なし | | | | |
| [心電図] | 異常所見なし | | | | |
| [心エコー] | 右冠動脈 1.4 mm, 左冠動脈 1.5 mm, 明らかな心嚢液貯留なし | | | | |

崎病の診断項目を 5 項目満たしたため、免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin ; IVIG) 2 g/kg/日およびアスピリンの内服 (acetylsalicylic acid ; ASA) 50 mg/kg/日を開始した。また、小林スコアが 6 点と IVIG 不応のリスクが高いと判断し、プレドニゾロン (prednisolone ; PSL) 2 mg/kg/日も併用投与した。その結果、第 5 病日には解熱し、他の症状も一旦改善した。しかし、第 14 病日に PSL を 1 mg/kg/日へ減量したところ、同日夜より再度発熱し、第 15 病日には体幹部の発疹、手掌の発赤、および BCG 接種部位の発赤が認められた。川崎病の再燃と判断し、IVIG 2 g/kg/日の追加投与を行ったが、症状の改善が乏しく、第 16 病日に当院へ転院となった。

入院時現症：身長 70.5 cm, 体重 8,685 g, 体温 37.5°C, 心拍数 170 回/分, 収縮期血圧 106 mmHg. 意識は清明で、一部集簇した散在する固定性の紅斑 (発熱時の症状の増強はなし)、手足の硬性浮腫、掌蹠・指趾先端の紅斑、および咽頭の発赤、両側頸部リンパ節腫脹を認めたが、眼球結膜の充血は認めなかった。また、口唇は痲癩化していた。肋骨弓下 3 横指の肝腫大を認めたが、脾

臓は触知しなかった。

入院時検査所見 (表 1)：白血球数、C 反応性蛋白 (以下、CRP)、および肝逸脱酵素の上昇に加え、血清アルブミン値、血清 Na 値、さらに HDL コレステロール値の低下が認められた。心臓超音波検査では冠動脈瘤、冠動脈の輝度の亢進、および心嚢液貯留を認めなかった。

入院後経過 (図 1)：当院転院後、治療不応性の川崎病と判断した。3rd line の治療としてシクロスポリン (cyclosporin A ; CyA)、血漿交換療法、インフリキシマブ (infliximab ; IFX) など複数の選択肢が考慮されたが、ご家族との複数回の話し合いの上、第 17 病日に IFX 5 mg/kg の投与を行った。しかし効果に乏しく、翌日より血漿交換療法を開始した。その結果、解熱は得られたが、貧血 (Hb 7.1 g/dL) と血小板減少 (Plt 3.5×10^4 / μ L) に加え凝固異常 (PT-INR 1.9, APTT 120 < 秒, fibrinogen 82 mg/dL, FDP 239 μ g/mL, D-dimer 100 < μ g/mL) を認めた。経過より血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis ; HLH) を疑い、第 19 病日に骨髄穿刺を施行し、血球貪食像を多数認めた。血球貪食

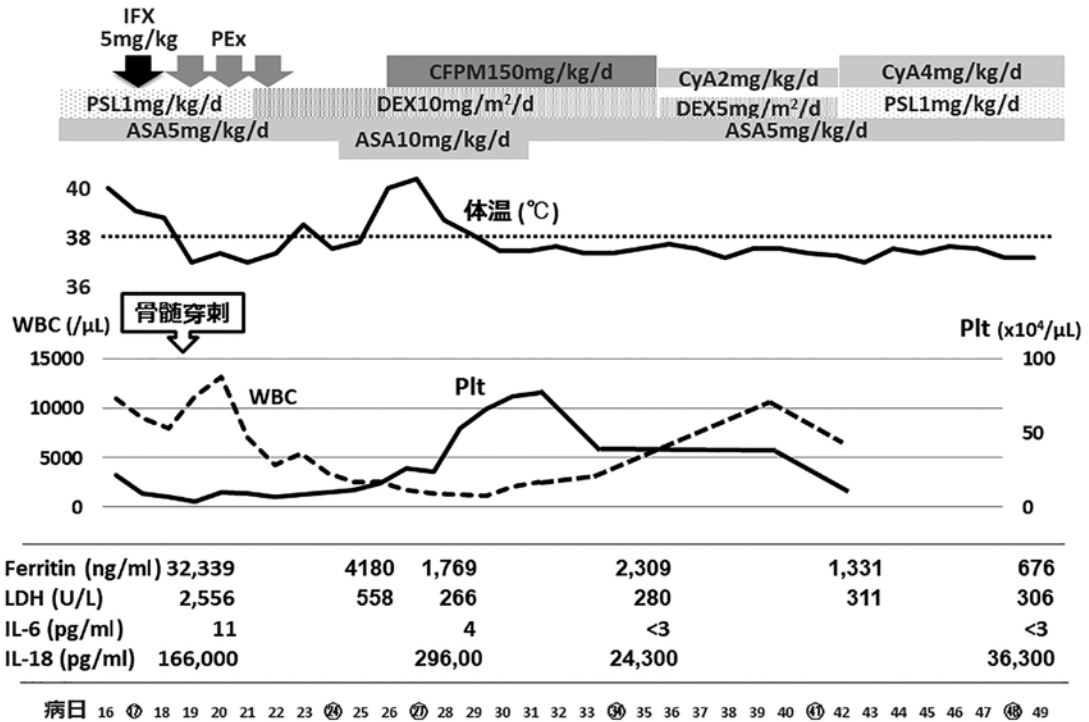


図1 当院転院後経過

IFX: infliximab, PEx: plasma exchange, CFPM: cefepime, CyA: cyclosporin A, PSL: prednisolone, DEX: dexamethasone, ASA: acetylsalicylic acid, WBC: white blood cell, Plt: Platelet, LDH: lactate dehydrogenase, IL: interleukin

像に加え、発熱、二系統以上の血球減少、低フィブリノゲン値 (82 mg/dL)、フェリチン値の著増 (32,339 ng/mL) から HLH-2004 診断基準 8 項目のうち 5 項目を満たし、HLH と診断した。EB ウイルス DNA 定量は 20 コピー未満であり、EB ウイルス-HLH は否定的であった。そのため高サイトカイン血症を引き起こす他疾患の鑑別が必要と判断し、サイトカインを測定した結果、IL-18 が 162,000 pg/mL と著明に上昇し、IL-6 の上昇は 38 pg/mL と軽度であった。患児に明らかな関節炎症状は認めず、関節炎マーカー (MMP3 39.8 ng/mL、抗 CCP 抗体 0.6 >U/mL) 抗核抗体 (EIA) 11.3、リウマチ因子 0.3 > IU/mL、関節のエコーでも異常所見を認めなかったが、臨床経過、臨床所見、およびサイトカインプロファイル結果を併せて最終的に本症例は、マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome; MAS) を合併した sJIA が強く疑われた。血漿交換後の

治療としては副腎皮質ステロイドを血液脳関門の通過を考慮し、PSL からデキサメサゾン (dexamethasone; DEX) へ変更した。第 26 病日より発熱が出現し、血液検査上 WBC 1,700 / μ L (好中球 9.2%)、CRP 10.87 mg/dL と発熱性好中球減少症を示唆する所見を認めたため、第 27 病日より cefepime (CFPM) 150 mg/kg の投与を開始した。第 28 病日には解熱し、血液検査上炎症反応の陰性化を確認後、第 34 病日に CFPM の投与を終了した。第 29 病日より膜様落屑が出現した。第 35 病日より、適応外使用であるが sJIA に有効と考えられている CyA 2 mg/kg の経口投与をご家族の同意を得て開始し、血中濃度のトラフ値が 50~100 ng/mLであることを確認後、4 mg/kg へ増量した。その後は血液検査所見の改善が見られたため、第 42 病日より再度 PSL 1 mg/kg へと変更し、第 49 病日に退院となった。第 29・39・46 病日に施行した心臓超音波検査では冠動脈瘤や冠動

脈の輝度の亢進を認めなかった。以後、呼吸器感染症を契機にMASを発症したがステロイドパルス療法で寛解し、その後1年経過しているが関節炎症状の出現もなく再燃は認めていない。また、退院2か月半後にはサイトカインプロファイル上、IL-6は< 3 pg/mLを維持し、IL-18は2,700 pg/mLと減少傾向を認めていた。

II. 考 察

今回我々は、川崎病の診断基準を満たしたがsJIAが強く疑われた乳児例を経験した。本症例は乳児のため関節症状の客観的評価が難しく、川崎病の諸症状を呈したことから、急性期に川崎病と鑑別することが困難であった。

sJIAの診断基準には国際リウマチ学会 (International Leagues of Associations for Rheumatism; ILAR) の分類法が用いられ、1関節以上の関節炎と2週間以上続く発熱が必須項目であると記載されている²⁾。しかし、発症初期には関節症状を欠くこともあるため、他疾患との鑑別に苦慮する例が散見される。特に川崎病との臨床像には類似点が多く認められる。川崎病は症候群であり、検査所見は確定診断の要素とはならない。加えて、sJIAに特徴とされる関節症状はIVIG投与前の川崎病の7.5%に認められると報告されている³⁾。一方、sJIAは除外診断が基本であり、疾患特異的なマーカーが存在しない。さらに、急性期に関節症状を認めない例も存在するため、関節症状を欠き、川崎病の診断項目に含まれる持続性の発熱、発疹、頸部リンパ節腫脹が前面に存在する場合には、両者を鑑別することは困難である。しかし、両者の治療内容は大きく異なり、川崎病であれば冠動脈瘤形成を防ぐために第7病日以前にIVIG投与が開始されることが望ましく、sJIAであれば死亡率が高いMASを防ぐための免疫抑制療法が必要である。従って、早期に両者を鑑別することは、合併症の発症・進展を予防できるのみならず、不要な薬剤投与の回避にもつながるため、非常に重要である。近年、川崎病においても副腎皮質ステロイドの有効性が認められ、病初期からの併用が行われている。しかし、本症例のようにsJIAであった場合、一旦症状の改善が認め

られるものの副腎皮質ステロイドの減量時に高率に再燃してしまう。従って、特に不全型川崎病では病初期からの副腎皮質ステロイドの併用は慎重に行うべきであると考えられる。また、川崎病との鑑別に苦慮したsJIA疑いの症例のまとめを表2に示す⁴⁻¹⁷⁾。その特徴としては、25例中20例が不全型であり、一例を除き1歳以上の症例で、男女比は15:10であった。経過中に出現した症状としては、発熱及び発疹はほぼ全例に認められていたが、眼球結膜充血を呈した症例は7例と少なく、sJIAを疑う契機となる可能性が示唆された。また、本症と同様に関節症状を呈さない、もしくは不明な症例は約半数例存在し、このような例においても治療への反応性が乏しい場合はsJIAを鑑別診断に入れておくことが必要であると思われた。

Dongらによると、6,745人の川崎病の診断を受けた患者のうち、0.2%に当たる10人がsJIAの診断に至っている。この10人の特徴としては、川崎病単独のみの罹患の場合に比べ、有意に白人 (sJIA 90%, 川崎病のみ46.8%; $p=0.003$), MASの合併例が多く (sJIA 30%, 川崎病のみ0.30%; $p<0.001$), 不全型川崎病の割合も多かった¹³⁾。

近年はIL-18やIL-6, T細胞やNK細胞から産生されるIFN- γ に反応して上昇するneopterin, 可溶化されたTNF受容体であり、TNF- α を阻害するデコイレセプターなどの機能を持つ, soluble tumor necrosis factor receptor I (sTNF-RI), neopterin, soluble tumor necrosis factor receptor II (sTNF-R II) といったサイトカイン測定による川崎病とsJIA, sJIA/MAS, およびEBウイルスに伴うHLHの鑑別診断が試みられている。Shimizuらによれば、sJIAではIL-18が著明に上昇し、さらにMASを合併したsJIA/MASでは、IL-18に加えてIL-6, neopterin, sTNF-RIの上昇を伴うと報告されている (図2)¹⁾。一方、川崎病の急性期においてはIL-18の上昇は目立たず、IL-6の著明な上昇が主体である。その病態ははっきりしていないが、sJIAではIL-18受容体の β 酸化が出来ないことで、NK細胞活性が低下するという報告もあり、NK細胞活性を最も効果的に調節する因子であるIL-18の上昇を認める可能性が考えられる¹⁾。

表2 川崎病との鑑別に苦慮したsJIAの既報例

| 出典 | 年齢 | 性別 | 経過中に出現した症状 | | | | | | | | | | 川崎病の型 | 冠動脈病変 | IVIG投与量 (g/kg) | その他の治療 | |
|---------------------------------------|-----|----|------------|------|------|------|----|----------|--------------|-----|-----|-----|-------|-------|----------------|--------------------|---|
| | | | 発熱 | 眼球充血 | 口唇発赤 | 硬性浮腫 | 発疹 | 頸部リンパ節腫脹 | 肝腫大 (or 脾腫大) | 漿膜炎 | 関節炎 | MAS | | | | | |
| Lefevre-Utèle A, et al ⁽⁴⁾ | 10m | M | + | - | + | + | + | + | + | - | - | + | + | ND | + | 2 | ASA,canakinumab,ETN,MTX,PM,PSL,TCZ |
| | 1y | M | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | ND | + | 2 | ASA,PM,PSL |
| | 2y | F | + | - | + | + | + | + | + | + | + | - | + | ND | + | 2 | ASA,canakinumab,ETN,IFX,PM,PSL,TCZ |
| | 14y | M | + | - | + | - | + | + | + | + | - | + | + | ND | + | 2 | ASA,IL-1Ra,PM,PSL |
| Komatsu H, et al ⁽⁵⁾ | 1y | F | + | - | + | - | + | + | + | - | - | ND | + | ND | + | 4 | ASA,CyA,PM,PSL |
| | 1y | M | + | ND | ND | ND | + | + | + | + | + | + | ND | + | 6 | ASA,DYM,PM,PSL | |
| Rigante D, et al ⁽⁶⁾ | 1y | F | + | - | - | - | + | + | + | + | + | + | ND | + | 2 | ASA,IFX,MTX,PM,PSL | |
| Dogra S, et al ⁽⁷⁾ | 1y | M | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | ND | PEX,Steroid therapy(詳細不明) |
| | 2y | M | + | - | - | - | + | + | + | - | - | - | + | + | + | ND | PEX,Steroid therapy(詳細不明) |
| Takahara T, et al ⁽⁸⁾ | 3y | M | + | - | + | + | + | + | + | - | - | - | + | + | + | ND | PEX,Steroid therapy(詳細不明) |
| | 3y | M | + | - | - | - | + | + | + | - | - | - | + | + | + | ND | PEX,Steroid therapy(詳細不明),TCZ |
| BrinStadt BA, et al ⁽⁹⁾ | 4y | M | + | - | - | - | - | + | + | - | - | - | + | + | + | ND | PEX,Steroid therapy(詳細不明) |
| | 1y | F | + | - | - | + | + | + | + | - | ND | ND | ND | ND | + | 2 | ETN,MTX,PM,PSL,thalidomide |
| 深尾ら ⁽¹⁰⁾ | 2y | M | + | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 2 | MTX,NSAIDs,PSL |
| | 4y | F | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 4 | MTX,PSL |
| 安藤ら ⁽¹¹⁾ | 6y | F | + | + | + | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 2 | MTX,IFX,PSL |
| | 2y | F | + | + | - | + | + | + | + | + | + | - | + | + | + | 2 | ASA,CyA,LMWH,NM,NSAIDs,PSL |
| 下島ら ⁽¹²⁾ | 3y | F | + | - | - | + | + | + | + | + | - | + | + | + | + | 4 | ASA,CyA,DEX,PM,MTX,NSAIDs,PSL,TCZ,VP-16 |
| | 3y | M | + | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 4 | ASA,FOY,MTX,PM,NSAIDs,PEX,UTI |
| Dong S, et al ⁽¹³⁾ | 3y | M | + | - | + | - | + | + | + | ND | ND | + | + | + | + | 4 | MTX,MP,PSL |
| | 5y | M | + | ND | + | ND | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 4 | IFX,IL-1Ra,PM,PSL |
| 江口ら ⁽¹⁴⁾ | 4y | M | + | - | + | + | + | + | + | + | - | + | + | + | 4 | ASA,NSAIDs,PSL | |
| Kumar S, et al ⁽¹⁵⁾ | 6y | M | + | - | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 4 | CyA,DEX,PM,VP-16 |
| Shaikh S, et al ⁽¹⁶⁾ | 6y | F | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 4 | antibiotics,ASA,clopidogrel,NSAIDs,PM,PSL |
| 隅ら ⁽¹⁷⁾ | 8y | M | + | + | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 4 | NSAIDs,MTX,PSL,UTI |
| 自験例 | 6m | M | + | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 4 | ASA,CyA,DEX,IFX,PEX,PSL |

sJIA: systemic juvenile idiopathic arthritis, MAS: macrophage activation syndrome, IVIG: intravenous immunoglobulin, m: month, y: year, M: male, F: female, ND: no data, ASA: acetylsalicylic acid, PSL: prednisolone, ETN:etanercept, DEX: dexamethasone, PEX: plasma exchange, IFX: infliximab, CyA: cyclosporin A, PM: pulse methylprednisolone, UTI: ulinastatin, MTX: methotrexate, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, FOY: gabexate mesilate, VP-16: etoposide, TCZ: tocilizumab, NM: nalmostat mesilate, IL-1Ra: interleukin-1 receptor antagonist, LMWH: low molecular weight heparin, DYM: dipyridamole

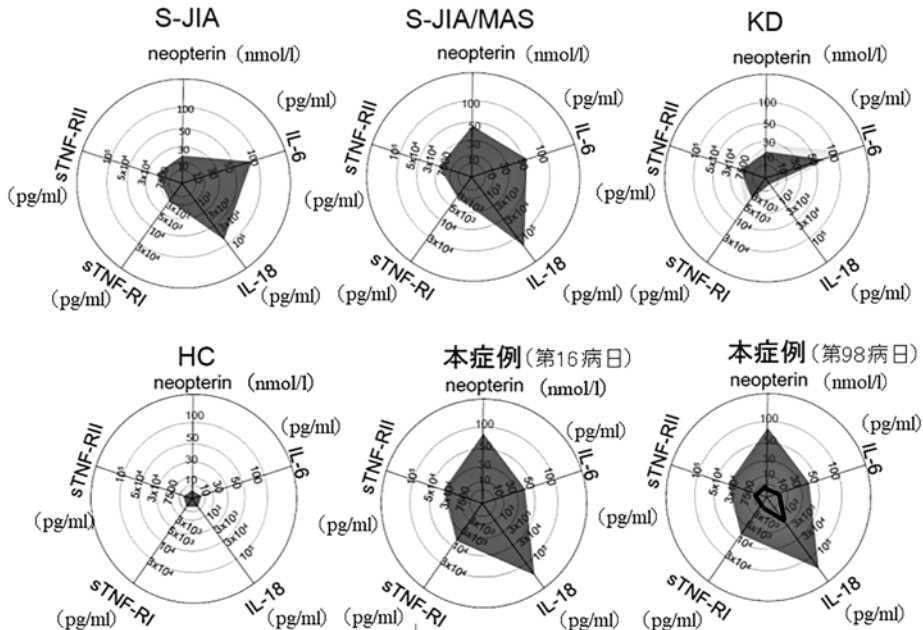


図2 サイトカインプロファイル

sJIA : systemic juvenile idiopathic arthritis, MAS : macrophage activation syndrome, KD : Kawasaki disease, HC : healthy control

sJIA ではIL-18が著明に上昇する。さらに、MASを合併したsJIAではIL-18に加えてIL-6, neopterin, sTNF-RIの上昇も伴う。一方、KDではIL-18の上昇は目立たずIL-6の上昇が主体である¹⁾。本症例ではIL-18有義のIL-6, IL-18の著明な上昇を認め、このパターンはsJIA/MASのパターンに類似していた。

本症例は、sJIA/MASでの報告値と同様に、サイトカインプロファイル上、IL-18の著明な上昇(162,000 pg/mL)とIL-6の軽度上昇(38 pg/mL)を認めた。さらに、臨床的にもsJIA/MASの病態に最も合致していると考えられた。

また、sJIA患者の血清IL-18濃度は、高い数値で推移し、徐々に病勢の鎮静化に伴い低下し、再燃時に再上昇することが分かっており¹⁾、IL-18はsJIAの診断に有用であるのみならず、薬剤減量のタイミングや再燃の早期発見など、病勢把握をする上でも有用な指標となる可能性がある。

レーダーチャートを用いたサイトカインプロファイルは、疾患毎に特徴的なパターンを呈するため、sJIAと川崎病など、臨床症状がオーバーラップするような疾患群の鑑別の一助となると考えられた。しかし、現時点で診断を確定することは困難であり、本症例も今後MASを繰り返すような際には、NLR family CARD domain-containing protein 4異常症やX-linked inhibitor of apoto-

sis protein 欠損症等を鑑別に含め、慎重な経過観察を行っていく必要がある。

結 語

川崎病とsJIAの鑑別にサイトカインプロファイルが有用であると考えられた。

本症例の発表・論文作成に関し、保護者に説明し同意を得た。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

謝 辞

サイトカインプロファイルを施行して下さった金沢大学医薬保健研究域医学系小児科の清水正樹先生に心より深謝申し上げます。

本論文の要旨は第636回日本小児科学会東京都地方会講和会(平成29年5月)で発表した。

文 献

- 1) Shimizu M, et al : Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology* 49 : 1645-1653, 2010
- 2) Stabile A, et al : Focus on juvenile idiopathic arthritis according to the 2001 Edmonton revised classification from the International League of Associations for Rheumatology : an Italian experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 10 : 229-234, 2006
- 3) Gong GW, et al : Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 148 : 800-805, 2006
- 4) Lefevre-Utile A, et al : Coronary artery abnormalities in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine (Revue du rhumatisme)* 81 : 257-259, 2014
- 5) Komatsu H, et al : Failure to distinguish systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from incomplete Kawasaki disease in an infant. *J Paediatr Child Health* 43 : 707-709, 2007
- 6) Rigante D, et al : Incomplete Kawasaki syndrome followed by systemic onset-juvenile idiopathic arthritis mimicking Kawasaki syndrome. *Rheumatol Int* 30 : 535-539, 2010
- 7) Dogra S, et al : Incomplete Kawasaki disease followed by systemic onset juvenile idiopathic arthritis the diagnostic dilemma. *Indian J Pediatr* 9 : 783-785, 2013
- 8) Takahara T, et al : Serum IL-18 as a potential specific marker for differentiating systemic juvenile idiopathic arthritis from incomplete Kawasaki disease. *Rheumatol Int* 35 : 81-84, 2015
- 9) Binstadt BA, et al : Coronary artery dilation among patients presenting with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics* 116 : e89-93, 2005
- 10) 深尾大輔, 他 : 関節炎症状出現前にマクロファージ活性化症候群を発症し, 全身型若年性特発性関節炎が疑われた1例. *小児科臨床* 9 : 2043-2048, 2012
- 11) 安藤さくら, 他 : サイトカインプロファイルが鑑別疾患に有用であった全身型若年性特発性関節炎の3歳女児例. *小児科臨床* 8 : 1403-1408, 2016
- 12) 下島圭子, 他 : 川崎病として治療を開始し, マクロファージ活性化症候群に移行した全身型若年性特発性関節炎の1例. *小児科臨床* 3 : 455-462, 2006
- 13) Dong S, et al : Diagnosis of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis after treatment for presumed Kawasaki disease. *J Pediatr* 5 : 1283-1288, 2015
- 14) 江口 郁, 他 : 川崎病の診断基準を満たした若年性特発性関節炎の1例. *小児科臨床* 7 : 1173-1176, 2014
- 15) Kumar S, et al : Systemic onset juvenile idiopathic arthritis with macrophage activation syndrome misdiagnosed as Kawasaki disease : case report and literature review. *Rheumatol Int* 33 : 1065-1069, 2013
- 16) Shaikh S, et al : Incomplete, atypical kawasaki disease or evolving systemic juvenile idiopathic arthritis : a case report. *Cases J2* : 6962, 2009
- 17) 隅 清彰, 他 : 川崎病不全型との鑑別が困難であった全身型若年性関節リウマチの1例. *Progress in Medicine* 25 : 1769-1772, 2005

One infant case strongly suspected of systemic juvenile idiopathic arthritis due to treatment complication of Kawasaki disease with macrophage activation syndrome

Maki SAITO¹⁾, Daishi HIRANO¹⁾

1) *Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine*

The clinical manifestations of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and Kawasaki disease are similar, with many cases difficult to diagnose, especially in infants, because the joint symptoms are developed poorly at the early stage of the disease. This paper reports infantile onset of suspected sJIA by cytokine profiling.

A 6-month-old boy was diagnosed as Kawasaki disease at another hospital, where immunoglobulin high-dose therapy (IVIG) and prednisolone were administered. However, his fever had persisted, and he was referred to this hospital. At the time of admission, his condition was evaluated as the Kawasaki disease was refractory to IVIG and infliximab administration. Finally, his fever was resolved as a result of plasma exchange therapy. However, a decrease in two blood cell lines, marked increase in ferritin value, and blood cell phagocytosis image in his bone marrow led to the diagnosis of macrophage activation syndrome (MAS). In addition, the result of cytokine measurement showed that the IL-18 level was markedly elevated, which is characteristic of sJIA. Based on these clinical findings and cytokine results, this case was suspected of having MAS as a complication of sJIA. Ciclosporin administration was effective in controlling the disease, and no recurrence of the symptoms has appeared over the last year.

In cases of Kawasaki disease being refractory to treatment, the possibility of other etiologies should be kept in mind, such as collagen disease. Cytokine profiling was a useful aid in differentiating an unexplained high cytokine hematology.

Key words: Kawasaki Disease, Systemic juvenile idiopathic arthritis, macrophage activation syndrome, cytokine profile, IL-18

(受付：2018年7月9日，受理：2019年2月14日)

* * *