

症例報告

若年性特発性関節炎様の症状を呈し *Chlamydomphila pneumoniae* 感染症の関与が考えられた反応性関節炎の1例

野田晴香¹⁾ 河野好彦¹⁾ 中村奈都紀¹⁾ 原 紳也¹⁾

要旨 若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis ; JIA) 様の症状を呈したが、臨床経過と検査結果から *Chlamydomphila pneumoniae* 感染症が先行して発症したと考えられた反応性関節炎 (reactive arthritis ; ReA) と診断した1例を経験した。症例は5歳男児。発熱と多関節痛による体動困難のため当院へ救急搬送され、血液検査で炎症反応の上昇を、MRI 検査で多関節の滑膜炎を認めた。発熱と強い多関節痛が持続し JIA も疑われたが、入院時の血液検査で *C. pneumoniae* IgM 抗体価の上昇を認め、その後の経過から *C. pneumoniae* 感染症が関与した ReA と診断した。非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 内服後に関節痛は著明な改善を認めた。ReA は先行感染後下肢に好発する軽度の単または少関節炎だが、*C. pneumoniae* 感染後の ReA についての報告は少ない。ReA と JIA では治療薬の選択や合併症が異なるため、先行感染の病原体を同定し ReA と診断することは重要である。

はじめに

反応性関節炎 (reactive arthritis ; ReA) は、感染症発症後約2~4週間後に出現する関節炎である。リウマトイド因子や抗核抗体などの自己抗体は陰性で、HLA-B27 との関連が指摘されているが、日本人の HLA-B27 保有率は低い¹⁾。先行感染の病原体は成人では *Chlamydia trachomatis* が最多であるが、小児では *Salmonella* 属が3~43%、*Shigella* 属が5~10%、*Mycoplasma* 属や *Chlamydomphila pneumoniae* が10%程度を占めており、その他に *Yersinia* 属や *Campylobacter* 属、*Clostridium* 属があげられる²⁾。関節炎の持続期間は短いと数日、通常は数週から数か月間である。先行感染の病原体にもよるが一般的には関節炎は軽度であることが

多く、治療は第一選択薬として NSAIDs が使用され、NSAIDs が無効であれば副腎皮質ステロイド、場合によっては抗リウマチ薬や免疫抑制薬が使用される。先行感染に対する急性期の抗菌薬治療が ReA の改善に寄与するかどうかは報告によってさまざまであるが、ReA における *C. pneumoniae* に対する抗菌薬治療の有効性は明らかではない^{1,2)}。

若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis ; JIA) は、いくつかの疾患からなる多彩な疾患群であり、小児のリウマチ疾患では最もよく見られ、いずれも関節炎を主徴とする³⁾。JIA の初期は症状が軽度の場合があり、ReA と鑑別を要することがある²⁾。治療薬は NSAIDs、副腎皮質ステロイド、抗リウマチ薬、生物学的製剤が使用されるが、JIA の中でも多関節型や全身型の場合 NSAIDs 単独

Key words : 反応性関節炎, *Chlamydomphila pneumoniae*, 若年性特発性関節炎

1) トヨタ記念病院小児科

連絡先: 野田晴香 〒471-8513 豊田市平和町1-1 トヨタ記念病院小児科

表 1 入院時検査所見

【血算】	Cre	0.32 mg/dL	【凝固能】	
WBC 12900 / μ L	Na	137 mmol/L	PT	13 秒
Stab 0 %	K	4.2 mmol/L	PT-INR	1.09
Seg 75 %	Cl	101 mmol/L	APTT	29.4 秒
Mono 9 %	CRP	5.1 mg/dL	D ダイマー	1 μ g/mL
Eosino 2 %	β_2 -MG	0.6 μ g/mL	【尿検査】	
Baso 0 %	可溶性 IL-2 レセプター	994 U/mL	白血球	—
Lymph 14 %	フェリチン	126.8 ng/mL	亜硝酸塩	—
RBC 435 $\times 10^4$ / μ L	PCT	0.96 ng/mL	【迅速抗原検査】	
Hb 11.2 g/dL	IgG	717 mg/dL	A 群 β 溶連菌抗原	陰性
Ht 33.8 %	IgA	115 mg/dL	マイコプラズマニューモニエ Lamp	陰性
PLT 41.2 $\times 10^4$ / μ L	IgM	94 mg/dL	アデノウイルス咽頭抗原	陰性
【生化学】	C3	159 mg/dL	RS ウイルス抗原	陰性
AST 21 U/L	C4	48 mg/dL	インフルエンザ (A/B) 抗原	陰性
ALT 7 U/L	CH50	61 U/mL	ヒトメタニューモウイルス抗原	陰性
LDH 210 U/L	RF	0 U/mL		
CK 40 U/L	抗 CCP 抗体	0.5 未満 U/mL		
BUN 10 mg/dL	MMP-3	28.1 ng/mL		
	抗核抗体	40 倍 未満		

で寛解を導入できることはまれである³⁾。また、JIA では関節拘縮や成長障害を合併したり、特に全身型 JIA では生命予後に関わるマクロファージ活性化症候群を発症したりすることがあるため³⁾、両者を鑑別することは重要である。

今回、病初期に発熱と多関節痛を認め JIA 様の症状を呈したが、入院時の血液検査で *C. pneumoniae* IgM 抗体価の上昇を認め、*C. pneumoniae* 感染症が関与した ReA と診断した 1 例を経験したため報告する。

I. 症 例

症例：5 歳、男児

主訴：発熱、多関節痛

既往歴：特記事項なし

家族歴：母が尋常性乾癬

現病歴：入院 12 日前から湿性咳嗽と鼻汁を認め、入院 5 日前から 38°C 台の発熱と左足関節痛、左アキレス腱痛が、入院 2 日前から右足関節痛が出現した。入院前日に左跛行を認め、入院当日に両肩関節痛と頸部痛が出現し、体動困難のため当院へ救急搬送された。

初診時現症：身長 106.5 cm (−0.8SD)、体重

15.0kg (−1.3SD)。意識清明。体温 38.6°C、心拍数 114 回/分、血圧 94/63 mmHg、呼吸数 28 回/分、SpO₂ 98% (室内気)。眼球結膜充血なし。咽頭粘膜は軽度発赤していたが、扁桃腫大や莓舌、頸部リンパ節腫脹は認めなかった。肺音は清明で心音正常、心雑音はなく、腹部は平坦軟であった。BCG 痕の発赤を含む皮膚所見は認めなかった。関節所見は、左優位で両肩、両肘、右手、両股、左膝、両足関節に自発痛と圧痛があり、右手関節には軽度の腫脹を認めた。各部位に発赤は認めなかった。疼痛のため自動運動はできず、ベッド上での寝返りも困難であった。

検査所見：血液検査 (表 1) で左方移動のない好中球優位の白血球増多と CRP の上昇を認めた。RF、抗核抗体、抗 CCP 抗体は陰性で、各種感染症の迅速抗原検査も溶連菌を含め全て陰性であった (表 2)。MMP-3 に関して小児の明確な基準値はないが、健常小児 200 例中 197 人が 6.5 ng/mL 以下であったとの報告⁴⁾を参考にすると 28.1 ng/mL という結果は上昇していると判断し、滑膜炎の存在が示唆された。胸部エックス線検査で特記すべき所見を認めなかった。左膝関節単純 MRI 検査の STIR 画像で滑膜に高信号を示し、骨髄にも

表 2 入院時感染症検査

便培養	陰性
血液培養	陰性
マイコプラズマ抗体 (PA)	<40 倍
パルボウイルス B19 IgM (EIA)	0.38 (<0.8:-, 0.8 ~ 0.99:±, 1.0≤:+)
パルボウイルス B19 IgG (EIA)	14.64
<i>C. pneumoniae</i> IgM (ELISA)	10.093 (<0.9:-, 0.9~1.09:±, 1.10≤:+)
<i>C. pneumoniae</i> IgG (ELISA)	1.149 (<0.9:-, 0.9~1.09:±, 1.10≤:+)
結核菌特異的 IFN- γ	—
HBs 抗原定性	—
EBV VCA IgM (FA)	<10 倍
EBV VCA IgG (FA)	<10 倍
EBV EBNA (FA)	<10 倍
CMV IgM (EIA)	<0.8 (<0.8)
CMV IgG (EIA)	2.9 (<20)
ASLO	13 U/mL



図 1 MRI 検査

a. 左膝単純 MRI 検査 STIR 画像；左膝関節の滑膜に高信号を認め (→), 骨髄に高信号を認める (△).
 b. 右膝造影 MRI 検査 T1 脂肪抑制画像；右膝関節の滑膜に高信号を認める (矢印).
 c. 股関節造影 MRI 検査 T1 脂肪抑制画像；両股関節の滑膜に高信号を認める (矢印).

高信号が疑われる部位を認めた (図 1a).

入院後経過 (図 2)：左膝関節の単純 MRI 検査所見から化膿性関節炎や骨髄炎を否定できなかったため、セファゾリンとクリンダマイシンの投与

を開始し、炎症反応はやや低下したが発熱は持続した。熱型は、最低体温が 37℃ 以上かつ日差が 1℃ を超えることもあったが、入院後アセトアミノフェンを内服した後に解熱する時間帯を認める

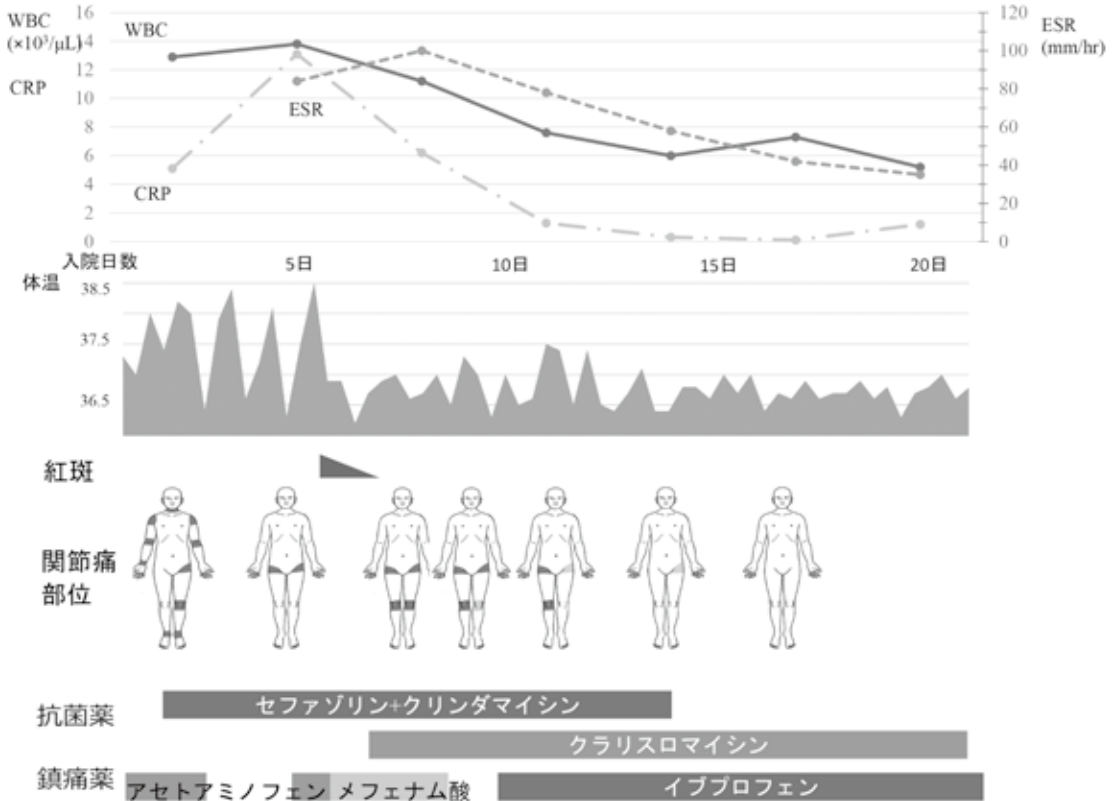


図2 臨床経過

こともあり弛張熱と間欠熱を正確に区別することは困難であった。炎症性腸疾患に伴う関節炎の可能性を考え便潜血検査を施行したが陰性であった。関節痛に対してアセトアミノフェンの内服を開始し改善傾向だったが、アセトアミノフェン中止後に両股関節痛と両膝関節痛が再燃し、疼痛のため再度体動困難となった。関節痛の再燃後はアセトアミノフェンが無効となり、鎮痛薬をメフェナム酸に変更したが効果が乏しかった。そのため、入院6日目に右膝関節の造影MRI検査を施行し、T1脂肪抑制画像で滑膜に高信号を認めた(図1b)が、骨髄には高信号を認めなかった。多関節炎であることや入院6日目の右膝関節造影MRI検査では骨髄所見を認めなかったことから入院時の左膝関節単純MRI検査での骨髄所見はアーチファクトであった可能性が疑われたが、抗菌薬により化膿性骨髄炎の画像所見が改善した可能性も

否定できなかったため抗菌薬は継続した。入院6日目に解熱したが、関節痛は持続し、解熱した日より左下腿、両手掌、両足底に斑状の紅斑が出現した。症状からJIAや関節症を伴う川崎病を鑑別に挙げたが、眼科診察では異常なく、心臓超音波検査では心嚢水や冠動脈病変などの異常を認めず、紅斑に移動性はなく、短時間における増悪と消退もなく、また指先端の落屑もみられなかった。後日判明した血清IL-18は感度未満と上昇を認めなかった。一方、入院時に施行していた血液検査で*C. pneumoniae*の血清IgM抗体価が上昇していることが判明し、*C. pneumoniae*感染症が関節炎に関与している可能性が示唆されたため、入院7日目よりクラリスロマイシンの内服を開始した。関節炎症状の更なる悪化はなかったものの改善に乏しく入院10日目よりイブプロフェンの定期内服を開始したところ関節炎症状の著明な改

表3 *C. pneumoniae* 抗体価の推移

		入院後 2 日	入院後 11 日	入院後 22 日	入院後 56 日
<i>C. pneumoniae</i> (ELISA)	IgM	10.093	10.149	7.768	0.888
	IgA	N/A	1.713	0.972	0.332
	IgG	1.149	2.333	2.315	1.674

N/A: not available

善を認めた。検査結果(表3)と経過より *C. pneumoniae* 感染症が関与した反応性関節炎と診断した。抗菌薬のみでは関節炎症状の改善に乏しかったため、入院時の左膝関節単純MRI検査での骨髄所見はアーチファクトであった可能性が高いと判断し、入院14日目にセファゾリンとクリンダマイシンを中止した。関節痛は消失したが、入院17日目の股関節造影MRI検査では、T1脂肪抑制画像で滑膜に高信号を認め、滑膜炎は残存していると考えられた(図1c)。クラリスロマイシンは14日間内服し終了した。後日、HLA-DNA タイピングはHLA-B62であることが判明した。退院後、発症3か月でイブプロフェンを漸減中止したが、現在までの2年間で関節痛と発熱が再発することなく経過している。

II. 考 察

今回我々は、原因不明の多発関節炎を発症した幼児を経験し、*C. pneumoniae* の急性感染を血清学的に証明し、本例はこれによる反応性関節炎と推定した。*C. pneumoniae* 感染症の診断は血清抗体価(ELISA法)を用い、初感染の場合、単血清でのIgMが1.100以上か、ペア血清でのIgGが1.35以上の上昇またはIgAが1.00以上の上昇とされる⁵⁾。ヒタザイムC.ニューモニエ™IgMキットは偽陽性が多いため、偽陽性の少ないインデックス3.0以上を急性感染症の判断基準とした方がよいとの意見もあるが⁶⁾、本症例では単血清でIgMが10.093と明らかに上昇していたため *C. pneumoniae* の初感染と診断した。ペア血清で、IgGは1.35以上の上昇を認めず、IgAは病初期に測定することができなかったが、血液検査の施行時期によっては前述の基準を満たし得たと考えられた。本症例では関節炎を生じる約2週間前より湿性咳嗽を認め *C. pneumoniae* の血清抗体価を測定する

ことで病態解明に迫ることができた。なお、今回は咽頭拭い液といった気道から採取した検体を用いて *C. pneumoniae* を分離・同定したり、抗原や遺伝子を検出したりする検査は行わなかったが、今後同様の症例を経験した場合には検討する余地がある。また、気道症状を伴わない場合でも原因不明の関節炎であれば不顕性感染も多い⁷⁾ため、*C. pneumoniae* 感染症の関与の可能性を考え抗体検査を考慮する必要がある。

ReAの関節外症状としては、発熱のほか、結膜炎、急性前部ぶどう膜炎、手掌や足底の脂漏性角化症、口腔潰瘍など眼・皮膚・粘膜症状を15~20%に認める¹⁾。また、先行感染の病原体によって発熱の程度や関節炎の性状、持続期間が異なることが報告されているが²⁾、*C. pneumoniae* 感染後のReAの特徴についてまとめられた報告は、検索し得た限りで見つけることができなかった。わが国での *C. pneumoniae* 抗体価が上昇した関節炎の報告のまとめを表4に示す⁸⁻¹¹⁾。いずれの症例も好発部位である下肢の関節炎を認め多関節炎を呈した症例もあったが、これまでの報告と比較し本症例では関節炎の部位が最も多かった。本症例では、病初期には全身に左右対称性の多関節炎と弛張熱を呈し、ベッド上で身動きが取れないほど関節痛の程度が強く、JIAとの鑑別を要した。本症例と同様に表4の症例1, 2では発熱、多関節痛を認めJIAも疑われたが、血清抗体検査より *C. pneumoniae* 感染症が関与する関節炎と診断されており、*C. pneumoniae* 感染症はJIA様の症状を呈する可能性がある。*C. pneumoniae* がReAを発症する先行感染の病原体となることに対する認知度が低く、JIAとして治療されている関節炎患者の中に *C. pneumoniae* 感染後のReAが含まれているかもしれない。表4の症例2, 4はミノマイシンの投与を中止すると関節炎の悪化、炎症反応の

表4 *C. pneumoniae* 抗体価が上昇した関節炎の国内報告例

	症 例					
	1 ⁸⁾	2 ⁹⁾	3 ¹⁰⁾	4 ¹¹⁾	自験例	
年齢 (歳)	6	8	8	6	5	
性別	F	F	M	F	M	
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	15.9	14.7	N/A	2.7	12.9	
CRP (mg/dL)	3.0	5.92	N/A	2.98	5.1	
ESR (mm/hr)	97	95	亢進	51	84	
<i>C. pneumoniae</i> IgM	N/A	N/A	陽性	3.82	10.09	
抗体価*	IgA	1.72→2.33	上昇	N/A	1.25	N/A→1.71
	IgG	2.9→3.02	上昇	N/A	2.29	1.14→2.33
罹患関節	両膝関節	手関節, 股関節, 膝関節**	肘関節, 膝関節**	左膝関節, 足関節, 複数のMP関節**	両肩関節, 両肘関節, 右手関節, 左股関節, 左膝関節, 両足関節	
抗菌薬	CTM →CAM →MINO	セフェム系 抗菌薬 →PAPM →MINO	PCG	(詳細不明) →MINO	アセトアミノフェン →メフェナム酸 →イブプロフェン	
解熱鎮痛薬	アスピリン	不明	アスピリン	NSAIDs	アセトアミノフェン →メフェナム酸 →イブプロフェン	

CTM: セフォチアム, CAM: クラリスロマイシン, MINO: ミノマイシン, PAPM: パニペナム,
PCG: ペニシリン G, CEZ: セファゾリン, CLDM: クリンダマイシン

N/A: not available

*: 自験例は ELISA、自験例以外は記載なし

** : 左右の記載なし

再上昇を認めており、抗菌薬の投与が症状の改善に関与した可能性が示唆されている^{9,11)}。今回は *C. pneumoniae* に対してクラリスロマイシンを投与した後も症状が持続し明らかに有効であったとは言えないもののイブプロフェンとの併用における有効性を否定することはできず、ReA での *C. pneumoniae* に対する抗菌薬治療の必要性については今後さらなる症例の蓄積や検討が望まれる。

結 語

JIA 様の症状を呈し *C. pneumoniae* 感染症が関与したと考えられた ReA の男児例を経験した。ReA と JIA では選択する治療薬や合併症が異なるため、先行感染の病原体を同定し ReA と診断することは重要である。

今回の症例報告にあたって、保護者の同意を得た。

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

クラミジア感染症の診断にご助言いただきました岡山県環境保健センター所長 岸本 寿男先生に深謝致します。

本論文の要旨は第 50 回日本小児感染症学会総会・学術集会で発表した (2018 年 11 月, 福岡)。

文 献

- 1) 藤川 敏: 反応性関節炎, 感染症関連関節炎. 小児科診療 81: 300-302, 2018
- 2) Burgos-Vagas R, et al: Reactive Arthritis. Textbook of Pediatric Rheumatology 7th. Saunders, Arizona, 2015, 563-574
- 3) Robert M, et al: 若年性特発性関節炎. ネルソン

- 小児科学原著第 19 版. エルゼビア・ジャパン, 東京, 2015, 829-839
- 4) 中島章子, 他: 若年性特発性関節炎 (JIA) の診断および活動性の評価における血清学的マーカーの検討 (IgG-RF, anti-CCP antibody, MMP-3, COMP, HO-1 について). 臨床リウマチ 20: 336-341, 2008
 - 5) Kishimoto T, et al: Assay of *Chlamydia pneumoniae*-Specific IgM Antibodies by ELISA Method-Reduction of Non-Specific Reaction and Resetting of Serological Criteria by Measuring IgM Antibodies-. Jpn J Infect Dis 62: 260-264, 2009
 - 6) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会: 小児呼吸器感染症の原因微小生物とその検出法. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017. 協和企画, 東京, 2016, 188-189
 - 7) Grayston JT: Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWRA. Clin Infect Dis 15: 757-761, 1992
 - 8) 清益功浩, 他: 若年性関節リウマチ様の症状に伴い *Chlamydia pneumoniae* の抗体価が上昇した女児例. 小児科診療 64: 1558-1591, 2001
 - 9) 久米 綾, 他: 若年性関節リウマチ様の症状を呈した *Chlamydia pneumoniae* 感染症の 1 例. 日本小児科学会雑誌 106: 223, 2002
 - 10) 新庄正宜, 他: マイコプラズマおよびクラミドフィラ IgM 抗体陽性が持続したリウマチ熱の 1 例. 日本小児科学会雑誌 114: 99, 2010
 - 11) 諸戸雅治, 他: 繰り返す発熱, 関節痛を認めたクラミジア・ニューモニエ感染に伴う反応性関節炎の女児例. 日本小児科学会京都地方会会報 41: 4, 2010

A case of reactive arthritis after *Chlamydia pneumoniae* infection with juvenile idiopathic arthritis-like symptoms

Haruka NODA¹⁾, Yoshihiko KAWANO¹⁾, Natsuki NAKAMURA¹⁾, Shinya HARA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, TOYOTA Memorial hospital*

This study reported a case of reactive arthritis (ReA) triggered by *Chlamydia pneumoniae* infection with juvenile idiopathic arthritis (JIA)-like symptoms, which was diagnosed ultimately by examination results and clinical course. A 5-years-old boy was admitted to this hospital with fever and difficulty in movement due to polyarthralgia. His test results showed leukocytosis and an elevated C-reactive protein (CRP) value. Magnetic resonance imaging (MRI) showed synovitis in multiple joints. Severe polyarthralgia persisted and rash appeared on his extremities on day 6. While JIA-like symptoms were observed, the presence of high titer of serum IgM against *C. pneumoniae* was revealed in examination at admission. The patient had suspected ReA following *C. pneumoniae* infection. The pain was improved remarkably after nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were administered. ReA is triggered by enteric infections and features mild mono- or oligo-arthritis that occurs frequently in the lower limb. *C. pneumoniae* triggered ReA has been reported, but it is not well known. Because JIA and ReA have different pharmacologic therapy and complications, it is important to diagnose ReA in order to identify the causative bacteria.

Key words : reactive arthritis, *Chlamydia pneumoniae*, juvenile idiopathic arthritis

(受付: 2019 年 12 月 27 日, 受理: 2020 年 4 月 20 日)

* * *