

症例報告

関節炎発症前に血清 IL-1 β が上昇した川崎病の 1 例

大橋 悠加¹⁾ 中井 英剛¹⁾ 小澤 慶²⁾
河村 吉紀³⁾ 吉川 哲史²⁾

要旨 川崎病では冠動脈だけでなく多臓器にさまざまな症状が出現し、しばしば関節炎を呈することがある。その際、臨床像が類似し疾患特異的マーカーもない若年性特発性関節炎や、また、ステロイド・免疫抑制薬を使用している症例においては化膿性関節炎・大腿骨頭壊死などとの鑑別が重要となる。川崎病の病態は、いまだ不明な点が多いが、過剰な免疫応答と炎症性サイトカインの過剰産生により全身の血管炎が惹起されると考えられており、過去に30種類以上の血清サイトカインの解析がなされてきた。しかし、関節炎を合併した川崎病患者において経時的にサイトカインを測定し検討した報告はない。

今回、川崎病の回復期に股関節炎を発症した症例において、後方視的に複数ポイントで各種サイトカインを測定したところ、関節症状が出現する前に interleukin (IL)-1 β が上昇していた。最終的に各種検査で化膿性関節炎などの他疾患は否定され、川崎病に合併した関節炎と診断されたことから、IL-1 β は川崎病における関節炎の発症予測や病態評価に有用な可能性が示唆された。今後、関節炎を合併しない川崎病ならびに鑑別を要する化膿性関節炎などの他疾患について解析し、臨床応用に向けた研究を進めていきたい。

はじめに

川崎病は全身に血管炎をきたす原因不明の疾患であり、ときに関節炎を合併する。今回、川崎病の1歳女児がステロイド漸減中の回復期に股関節炎を発症し、病態解明のために複数の血清サイトカインを後方視的に複数ポイントで測定したところ、関節炎の発症前、かつ、一般血液検査による炎症反応の上昇前から interleukin (IL)-1 β が高値となり、その後は速やかに低下したことを確認した。川崎病におけるサイトカインプロファイル

解析は基礎疾患の鑑別および病態評価に有用であることは知られているが、関節炎を合併した川崎病とサイトカインとの関連性についての報告は限られており、特に関節炎合併例に対して経時的にサイトカインを測定した報告はない。今回、川崎病における経時的な IL-1 β 値の測定が関節炎の発症予測や病態評価において有用である可能性が示唆されたため報告する。

I. 症 例

患者: 1歳2か月の女児

Key words: 川崎病, 関節炎, サイトカイン, ステロイド, 若年性特発性関節炎

1) 豊川市民病院小児科 2) 藤田医科大学医学部小児科学 3) 藤田医科大学岡崎医療センター小児科
責任者: 大橋悠加 〒448-8505 刈谷市住吉町5丁目15番地 刈谷豊田総合病院小児科

表1 入院時検査所見

【血液検査】			【尿検査】		
WBC	14,600/ μ L	BUN	9.3mg/dL	比重	1.023
Neut	91%	Cre	0.2mg/dL	色調	淡黄色
Lym	5%	Na	136mmol/L	混濁	清
RBC	419 $\times 10^4$ / μ L	K	4.5mmol/L	蛋白	15mg/dL
Hb	9.4g/dL	Ca	10.2mg/dL	糖	—
Plt	34.1 $\times 10^4$ / μ L	CPK	68U/L	ケトン体	3+
TP	0.9g/dL	CRP	8.75mg/dL	赤血球	10~19/HPF
Alb	4.1g/dL	PCT	1.22ng/mL	白血球	1~4/HPF
AST	115U/L	pH	7.526		
ALT	54U/L	PCO ₂	22.3mmHg	【迅速抗原検査】	
LDH	304U/L	BE-E	-4.7mmol/L	アデノウイルス	陽性
SG	92mg/dL	HCO ₃ ⁻	18mmol/L	A群レンサ球菌	陰性

主訴：発熱，嘔吐

家族歴：特記事項なし

既往歴：運動発達遅滞あり（1歳2か月時点であつた歩きが未獲得）

現病歴：20XX年6月X日（第1病日）から38°C台の発熱を認めた。第2病日には嘔吐も出現し当院を受診した。

入院時身体所見：身長74.0cm（-0.5SD），体重9.5kg（+0.3SD），体温38.3°C，心拍数165回/分。咽頭・扁桃に発赤を認め，膿栓や白苔の付着はなかった。呼吸音は清，心音は整で心雑音は聴取せず，腹部は平坦軟で肝脾腫は触知しなかった。眼球結膜充血，頸部リンパ節腫脹，発疹，四肢末端の変化はいずれも認めなかった。

入院時検査所見（表1）：血液検査で白血球14,600/ μ L（好中球91%），CRP 8.75mg/dLと炎症反応は高値で，AST 115U/L，ALT 54U/Lと肝逸脱酵素の上昇を認めた。咽頭ぬぐい液を用いた迅速アデノウイルス抗原検査が陽性であった。

入院後経過（図1）：身体所見・検査所見からアデノウイルス扁桃炎と診断し入院とした（第2病日）。入院後は補液のみで熱型を観察したが，第4病日から口唇の紅潮，両側眼球結膜の充血，体幹・四肢の発疹，BCG接種痕の発赤，手指の硬性浮腫が出現し，川崎病主要症状のうち5つを満たしたため川崎病と診断した。同日の血液検査では，白血球は7,600/ μ Lと正常化していたが，CRP

は13.65mg/dLとさらに上昇し，NT-proBNPは798pg/mLと高値，Naは131mmol/Lと低下していた。また，肝逸脱酵素はASTは84U/Lと低下したが，ALTは179U/Lと上昇していた。心臓超音波検査では心収縮は良好で，右冠動脈1.8mm（Z score +1.5），左冠動脈主幹部2.2mm（Z score +1.7）と冠動脈病変（coronary artery lesion；CAL）は認めなかった。免疫グロブリン静脈投与（intravenous immunoglobulin；IVIG）不応例の予測スコア（群馬スコア）は高値で，同日からIVIG 2g/kg/回とアスピリン（aspirin；ASA）40mg/kg/日の内服に加え，プレドニゾロン（prednisolone；PSL）2mg/kg/日の静脈投与も併用し治療を開始した。翌日には解熱し，BCG接種痕の発赤がわずかに残存したものの，その他の主要症状は改善した。しかし，第8病日に再度発熱し，眼球結膜の充血，口唇の紅潮，手指の硬性浮腫も出現したため，再燃と考え2度目のIVIGを投与した。翌日には解熱し他の主要症状も軽快した。その後，PSLは1mg/kg/日の内服に切り替え，第21病日にCRPの陰性化を確認して退院とした。しかし，退院後の第25病日からおむつ替えなどの下肢の他動的動作を嫌がるようになった。発熱を含めた川崎病症状はなく，股関節部の発赤や腫脹，熱感もなかった。CRPが4.28mg/dLと再上昇していたが，リウマトイド因子，マトリックスメタプロテイナーゼ3（matrix metalloproteinase 3；

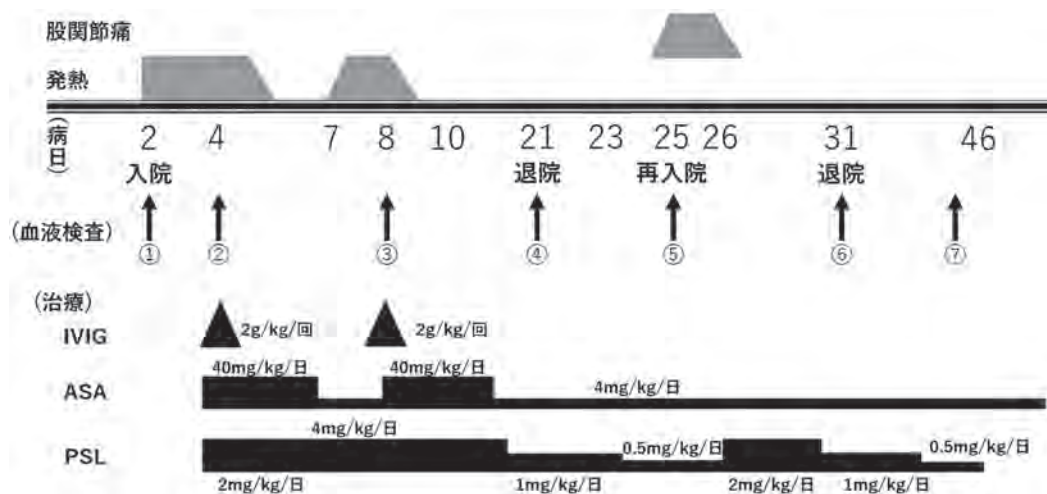


図1 入院後経過

IVIg (intravenous immunoglobulin) : 免疫グロブリン静脈投与, ASA (asprin) : アスピリン, PSL (prednisolone) : プレドニゾロン

MMP-3), 抗環状シトルリン化ペプチド (cyclic citrullinated peptide; CCP) は正常範囲内であった。股関節エックス線検査でも明らかな異常を認めなかったが、精査のため同日に再入院とした。翌、第26病日に股関節単純MRI検査を施行した結果、両股関節に関節液の貯留を認め関節炎と診断した。大腿骨頭壊死の所見はなかった(図2)。また、同日に関節穿刺を施行したが膿の貯留はなく化膿性股関節炎は否定的であった。なお、関節液中のサイトカインの測定は行っていない。以上より川崎病の回復期に合併した股関節炎が疑われ、同日からPSL 2mg/kg/日の静脈投与を開始した。その後、関節症状は速やかに改善したため、第31病日にCRPの陰性化を確認し、PSL 1mg/kg/日の内服に変更して退院とした。以降、外来でPSLを漸減中止したが、関節炎症状の再燃はなく、CALも認めなかった。

本経過中の各種血清サイトカイン37種類を、①アデノウイルス扁桃炎と診断し入院した日(第2病日)、②川崎病と診断した日(第4病日)、③川崎病が再燃した日(第8病日)、④川崎病症状が改善し退院した日(第21病日)、⑤股関節炎を発症し再入院した日(第25病日)、⑥関節症状が改善し退院した日(第31病日)、⑦治療終了直前の

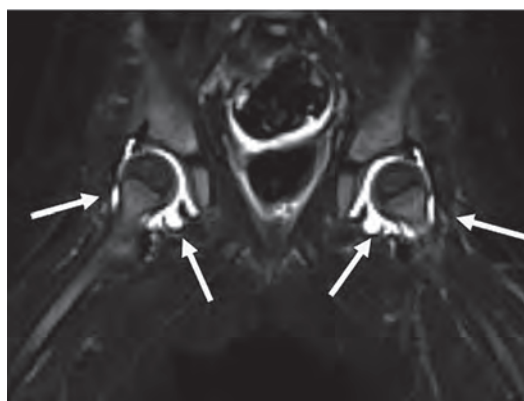


図2 股関節MRI画像(STIR冠状断)

両側股関節に関節液の貯留を認める(矢印)。両側大腿骨頭に異常信号域はなく、大腿骨頭壊死は指摘できない。

PSL0.5mg/kg/日内服中(第45病日)の7ポイントで経時的に測定した。サイトカインの測定にはMILLIPLEX[®] MAP Human Cytokine/Chemokine Panel I 38 Plex (Merck)を用いた。なお、サイトカイン測定の過程の都合上、実際に測定したサイトカインは37種類であった。経過中、有意な上昇を認めたサイトカイン(同年代の正常コントロール群6名の平均+3SD以上)を白血球数・

表2 有意な上昇を認めた血清サイトカイン (pg/mL)

	G-CSF	IFN- γ	IL-1RA	IL-2	IL-5
①アデノウイルス扁桃炎と診断し入院した日 (第2病日)	713.5	39.0	160.9	4.0	45.8
②川崎病と診断した日 (第4病日)	1,704	41.2	43.3	4.6	29.9
③川崎病が再燃した日 (第8病日)	201.7	6.1	12.8	0.7	0.7
④川崎病症状が改善し退院した日 (第21病日)	30.1	2.6	2.5	0.2	0.5
⑤股関節炎を発症し再入院した日 (第25病日)	17.6	0.0	1.3	0.0	0.7
⑥関節症状が改善し退院した日 (第31病日)	10.8	0.0	1.1	0.0	0.1
⑦治療終了直前 (PSL0.5mg/kg/日) (第45病日)	1.5	0.0	0.8	0.0	1.3
※コントロール患者6名の平均	25.9	3.5	6.2	0.7	14.0
※コントロール患者6名の平均+3SD	65.6	10.0	17.7	1.8	41.7

表3 有意な上昇を認めなかった血清サイトカイン (pg/mL)

	EGF	Eotaxin	GM-CSF	IFN- α 2	IL-1 α	IL-3	IL-4
①アデノウイルス扁桃炎と診断し入院した日 (第2病日)	6.0	50.3	0.0	0.2	14.8	0.0	2.4
②川崎病と診断した日 (第4病日)	9.7	72.3	0.0	16.9	14.8	0.0	3.4
③川崎病が再燃した日 (第8病日)	12.3	61.6	0.0	24.3	5.6	0.0	2.2
④川崎病症状が改善し退院した日 (第21病日)	12.6	89.8	0.0	7.8	3.0	0.0	2.6
⑤股関節炎を発症し再入院した日 (第25病日)	23.7	50.2	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4
⑥関節症状が改善し退院した日 (第31病日)	13.4	52.7	0.0	0.0	0.0	0.0	3.2
⑦治療終了直前 (PSL0.5mg/kg/日) (第45病日)	0.0	54.4	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9
※コントロール患者6名の平均	276.6	116.4	2.6	20.1	14.1	1.3	3.8
※コントロール患者6名の平均+3SD	838.0	245.0	0.0	65.0	50.0	0.0	7.0

CRP 値とともに表2に示し、有意な上昇を認めなかったその他のサイトカインを表3に示す。有意な上昇を示したサイトカインのうち、数種類のバイオマーカーが、①入院日、②川崎病診断日、③再燃日、⑤股関節炎発症日に高値を示し、その多くは、②川崎病診断日に経過中の最高値を呈していた。しかし、IL-1 β は、④川崎病症状が改善し退院した日に明らかに上昇していた。

II. 考 察

川崎病の関節症状の合併は7.5%と報告されており¹⁾、川崎病の好発年齢よりも年長例が多いとされる。川崎病の急性期には手指・足趾などの小関節が多関節にわたって障害されることが多く、一方、回復期には膝・股関節などの大関節が障害されることが多い²⁾。関節炎合併例は初期のIVIG

治療に不応な症例が多く、追加IVIG治療後やPSL内服中に発症することが多いとされる。治療はPSL増量やアセトアミノフェン内服が行われており、川崎病に対する基本治療のみで関節症状も軽快することが知られている^{3,4)}。本症例での関節炎は、アデノウイルス感染後の単性関節炎や臨床像が類似し疾患特異的マーカーもない若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis; JIA) との鑑別を要した。さらに、アデノウイルス感染を契機としJIAを発症した報告も散見される⁵⁾。今回、アデノウイルスに関しては抗原検査のみで遺伝子学的検索は未実施のため偽陽性であった可能性はあるが、発症時1歳2か月と川崎病の関節炎合併例としては低年齢であったものの、初回のIVIG治療で病勢が抑えられなかった点、PSL漸減中に股関節炎を発症した点、PSL増

	IL-6	IL-8	IL-10	IL-17A	IP-10	MCP-1	MIG	VEGF- α	IL-1 β	PDGF-AB/BB	CRP (mg/dL)
	66.6	53.5	113.8	2.1	541.5	697.2	14,838.8	974.8	0.8	36,892.8	8.8
	246.2	67.4	390.0	17.2	13,274	1,923.4	26,011.7	1053.7	5.1	34,792.8	13.7
	30.1	14.4	79.3	7.7	1,277.4	618.2	14,349.9	1,051.4	5.1	31,868.7	3.0
	8.5	18.7	17.1	2.1	515.7	466.5	6,839.0	931.1	41.8	39,032.1	0.2
	35.5	4.7	7.5	0.0	246.6	324.7	3,594.8	988.6	22.0	38,255.9	4.3
	0.0	12.3	5.2	0.0	80.5	268.4	2,117.3	1,422.5	17.7	37,919.6	0.1
	0.0	8.6	5.5	0.0	117.7	234.0	1,492.6	714.4	1.7	37,133.0	0.0
	0.8	17.0	8.6	4.8	219.6	594.8	4,754.4	437.3	11.7	29,194.5	
	1.9	32.5	20.6	12.3	430.3	835.9	7,818.8	746.5	36.4	32,969.8	

	IL-7	IL-12 p40	IL-12 p70	IL-13	IL-15	IL-17e/IL-25	IL-17f	IL-18	IL-22	M-CSF	MIP-1 α	MIP-1 β	PDGF-AA	TNF- α	TNF- β
	19.0	76.1	0.0	26.0	7.7	259.4	0.0	34.0	0.0	200.0	18.7	93.9	4,716.0	53.2	6.9
	9.7	88	0.0	45.8	22.3	233.9	3.8	36.0	0.0	560.8	22.5	73.5	3,803.8	119.0	7.8
	5.9	3.6	0.0	32.9	9.5	358.7	2.7	49.7	0.0	318.7	14.2	46.7	3,533.1	63.8	7.2
	12.1	4.9	0.0	21.5	5.8	233.9	3.8	69.5	0.0	145.6	8.4	76.2	4,835.7	34.4	5.6
	4.8	8.9	0.0	23.4	2.6	207.9	0.5	59.1	0.0	99.5	0.0	57.0	4,765.1	21.6	5.1
	13.8	0.0	0.0	34.6	3.7	334.3	0.0	48.0	0.0	23.2	7.7	41.9	5,382.0	13.8	8.0
	12.1	0.0	0.0	26.0	3.6	246.7	0.0	40.2	0.0	64.7	0.0	42.7	4,490.1	13.8	4.3
	11.7	278.8	7.8	60.8	18.8	873.0	42.2	95.9	23.8	352.8	35.2	100.3	5,355.1	73.5	7.0
	39.0	600.0	26.0	205.0	76.0	1,893.0	203.0	171.0	107.0	827.0	89.0	184.0	7,365.0	119.6	19.0

量後に関節症状が速やかに改善した点などは既報と類似していたため、最終的には川崎病に合併した関節炎と診断した。

川崎病の詳細な病態は、いまだ不明な点が多いが、過剰な免疫応答によって炎症性サイトカインが過剰に産生され、重篤な炎症病態が引き起こされると考えられている⁶⁾。そして、川崎病におけるサイトカインプロファイル解析は、鑑別診断や病態評価、CALの合併予測などに有用であるということが示唆されている。しかしながら、関節炎を合併した川崎病症例におけるサイトカインのデータは限られており、経時的にサイトカインを測定した報告はない。そこで今回われわれは、本症例において後方視的に各種血清サイトカインを経時的に測定することで、関節炎の発症予測や病態評価に役立つマーカーを探索した。本経過中の7ポ

イントにおいて37種類のサイトカインを測定した結果、①アデノウイルス扁桃炎として入院した日(第2病日)、②川崎病と診断した日(第4病日)、③川崎病が再燃した日(第8病日)もしくは⑤股関節炎を発症し再入院した日(第25病日)において、炎症性サイトカインを中心に上昇しており、その多くは、②川崎病診断日に経過中の最高値を呈していた。しかし、IL-1 β は、④川崎病の主要症状が改善し退院した日、すなわち回復期かつ股関節炎発症前である第21病日において最高値となった。この時点では関節症状はもちろん、その他の臨床症状はまったく認めず、血清CRP値も陰性であった。白血球数はやや上昇していたが、薬剤やその他の炎症性の病態以外の影響を受けて上昇するため、関節炎の病態を反映したマーカーとして有用とはいえない。その後、⑤股関節炎を発

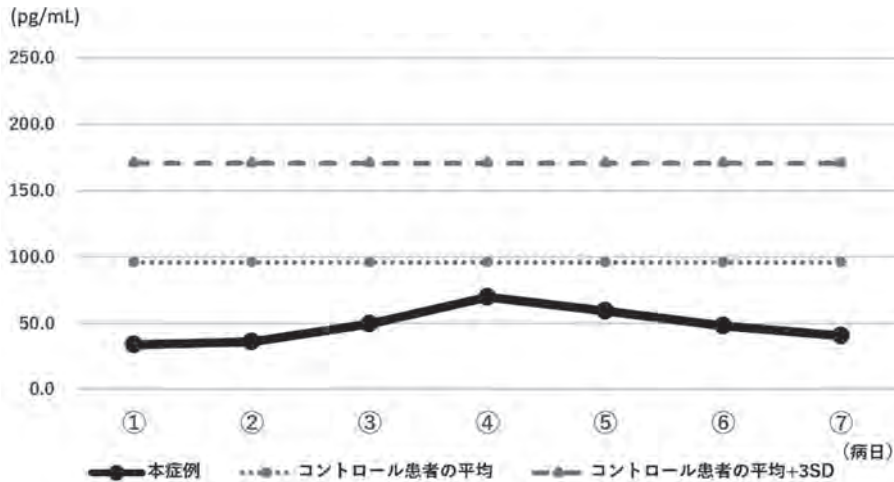


図3 IL-18の推移

症し再入院した日（第25病日）においてIL-1 β はピークアウトしており（平均値+3SD未満）、白血球数とCRP値が遅れて上昇していた。そして、PSL増量による治療を行い、⑥関節症状が改善し退院した日（第31病日）にはIL-1 β はさらに低下し、白血球数とCRP値は正常化していた。

サイトカインは炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインに大別されるが、IL-1 β は炎症性サイトカインに分類される。活性化されたマクロファージによって産生される炎症媒介因子で、自己免疫疾患で上昇するとされている。川崎病においては、NLRP3インフラマソームの活性化を介してIL-1 β が過剰に産生されるため^{7,8}、急性期に血清IL-1 β 値が有意に上昇するとの報告⁹や、発熱、皮疹などの症状はIL-1 β やIL-6などの炎症性サイトカインによって惹起されるとの既報もある¹⁰。また、川崎病の治療薬であるIVIGは単球でのIL-1受容体アンタゴニストの発現を増加させ、川崎病の急性期の炎症反応を抑制する機序が知られている⁷。さらに、IVIG不応例において抗IL-1受容体拮抗薬を使用することでCAL合併率および予後が改善したとの報告⁶や、CAL合併例と非合併例でのIL-1 β の推移を比較検討した報告¹¹などがあり、IL-1 β はCAL形成も含め川崎病の病態に深くかかわっている可能性が考えられる。しかし、前述の通り、関節炎を合併した川崎

病例においてサイトカインを解析したデータは限られており、急性期にIL-18とIL-6を測定した本邦の報告はあるものの¹²、IL-1 β について検討した報告はない。IL-18に関して、全身型若年性特発性関節炎（systemic-JIA；s-JIA）の急性期に有意に上昇し川崎病との鑑別に有用であるとの報告があり⁸、関節炎の病態にかかわっていることが示唆される。しかし、本症例においては、経過中いずれの時期においてもIL-18の有意な上昇はなかった（図3）。また、s-JIAにおいて、IL-6やIL-1 β が発症に先行して上昇するとの報告もあり¹⁰、これらは関節炎の先導的サイトカインとされる。本症例では、IL-6は、②川崎病と診断した日に最高値となり、⑤股関節炎を発症し再入院した日も高値を取っており（図4）、既報の通り、川崎病・関節炎どちらの病態にも関与した可能性が示唆される。一方で、IL-1 β は川崎病と診断した急性期に上昇はなく、④川崎病の主要症状が改善し退院した日すなわち回復期かつ股関節炎発症前に上昇し最高値となった（図5）。

本症例における血清IL-1 β 値の推移から、IL-1 β は臨床症状や血液一般検査に変化が出る前から高値となっていることがわかる。つまり、股関節炎発症前の炎症を反映して上昇しており、関節炎の発症予測や病態評価に有用な可能性がある。しかし、その機序は未解明であり、今後関節炎への

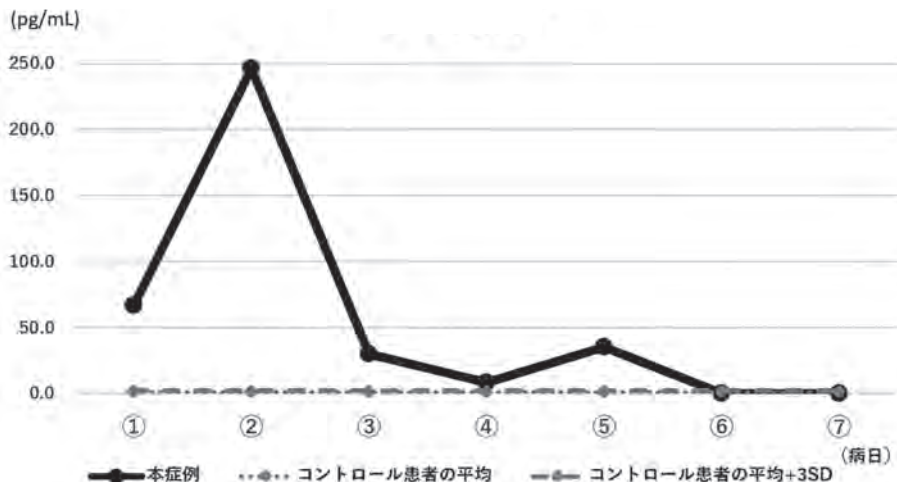


図4 IL-6の推移

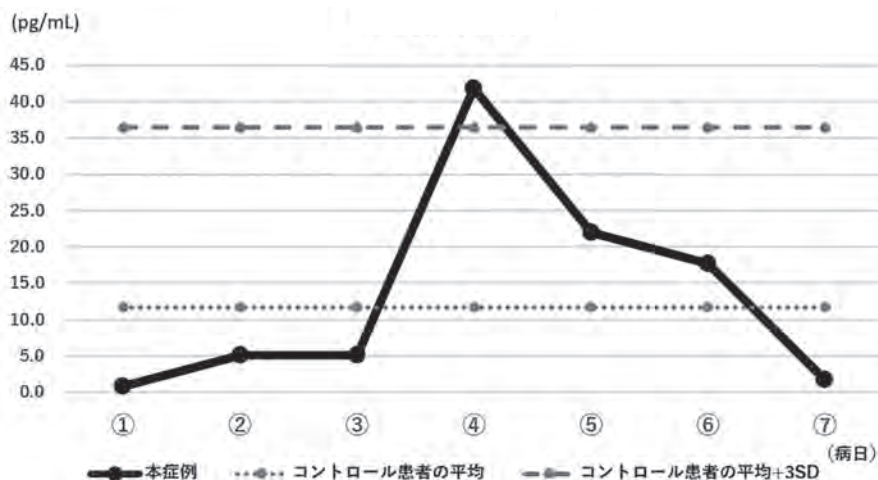


図5 IL-1βの推移

IL-1 β の作用機序や、関節滑膜において過剰産生が行われているかなどについては、研究を進める必要がある。また、IL-1 β は変形性関節症や痛風などある種の関節炎で上昇するという報告も散見される^{13,14)}。この点からみても、IL-1 β は川崎病と関節炎の関連を示す重要な指標となり、また同時に他疾患との鑑別にも役立つことが予想される。一方で、一般的にIL-1 β は川崎病の急性期に上昇するとされるが、本症例では、②川崎病と診断した日(第4病日)、③川崎病が再燃した日(第8病日)

のいずれにおいてもIL-1 β は上昇していなかった。この点は既報と異なっていたが、本経過中でIL-1 β が関節炎発症前に顕著に上昇していたことから、関節炎の発症予測に有用であることが示唆される。ただし、IL-1 β 上昇から関節症状が顕在化するまでに数日経過しており、PSLによる影響が一因として考えられる。したがって、IL-1 β 上昇から関節症状が顕在化するまでの間隔については、PSLなどの抗炎症薬非投与例での検討が必要である。また、本症例でなぜ急性期にIL-1 β

が上昇しなかったかについては不明であるが、今回は1症例のみの検討であったため今後症例を蓄積し検討しなければならない。さらに、本症例では、関節炎発症前からIL-1 β の上昇を認め、その後は速やかに低下したが、⑤股関節炎を発症し再入院した日(第25病日)、すなわち、関節炎の治療としてのPSL増量前からすでにIL-1 β は低下しており、必ずしも関節炎の病勢を反映しているとはいえないかもしれない。また、アデノウイルスへの感染により自然免疫応答を介して、IL-1 β が上昇するとの既報もあるが、詳細の機序に関しては解明されていない¹⁵⁾。本症例では、①アデノウイルス扁桃炎と診断した日(第2病日)においてIL-1 β の上昇は認めず、アデノウイルス感染のIL-1 β 上昇への影響に関しては不明である。

本報告は1症例のみの検討であるため、今後は症例を蓄積する必要がある。関節炎を合併した川崎病において、関節炎の発症予測におけるIL-1 β の有用性を検討するために、関節炎を合併しない川崎病におけるIL-1 β の推移や、関節症状を呈する他疾患との比較検討を行い、臨床応用に向けた研究を進めていきたい。

結 語

今回、川崎病の回復期に股関節炎を発症した症例に対し、後方視的に複数ポイントで血清サイトカインを測定したところ、関節症状の出現前よりIL-1 β が高値となり、その後は速やかに低下したことを確認した。川崎病においてIL-1 β を経時的に測定することは、関節炎の発症予測ならびにその病態評価に有用な可能性がある。今後、さらに症例を蓄積し、臨床応用に向けた研究を進めていきたい。

今回の症例報告について、患者家族にインフォームド・コンセントを得て、書面による同意を得た。また、当院倫理委員会の承諾を得た(倫理委員会承認番号154)。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

著者役割

大橋悠加は筆頭著者であり、論文の構想、データの収集・分析および解釈を主に行った。また、論文作成または重要な知的内容にかかわる批判的な校閲に関与した。中井英剛は論文の構想、データの収集・分析および解釈において貢献をし、執筆にあたり指導的役割を担った。小澤慶、河村吉紀、吉川哲史は血清サイトカインの測定を行い、重要な知的内容にかかわる批判的校閲に貢献した。

文 献

- 1) Gong GWK, McCrindle BW, Ching JC, et al : Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 148 : 800-805, 2006
- 2) 西村直人, 川村陽一, 金井貴志, 他 : 経過中に関節症状が出現した川崎病の8例. *小児科臨床* 71 : 529-534, 2018
- 3) 山元綾子, 中谷圭吾, 石井秀樹, 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 : 368, 2016
- 4) Sing S, Gupta MK, Bansal A, et al : A comparison of the clinical profile of Kawasaki disease in children from Northern India above and below 5 years of age. *Clin Exp Rheumatol* 25 : 654-657, 2007
- 5) 森本佳子, 三沢あき子, 木原美奈子, 他 : アデノウイルス2型感染症を契機に全身型若年性特発性関節炎を発症した1例. *小児科診療* 69 : 125-128, 2006
- 6) Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, et al : Serum ferritin levels as a useful diagnostic marker for the distinction of systemic juvenile idiopathic arthritis and Kawasaki disease. *Mod Rheumatol* 26 : 929-932, 2016
- 7) Youngho L, Wakita D, Dagvadorj J, et al : IL-1 signaling is critically required in stromal cells in Kawasaki disease vasculitis mouse model: Role of both IL-1 α and IL-1 β . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35 : 2605-2616, 2015
- 8) 清水正樹 : サイトカインプロファイル解析からみた川崎病の炎症病態. *Current Therapy* 38 : 961-966, 2020
- 9) Jiang H, Yang Z : Severe recurrent fever episodes with clinical diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis, incomplete Kawasaki dis-

- ease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. A case report and literature review. *Front Pediatr* 8 : 93, 2020
- 10) 横田俊平：炎症サイトカインから考える小児疾患の病態形成. *小児感染免疫* 26 : 267-278, 2014
- 11) Zhang XY, He T, Ling JY, et al : Serum levels of interleukin-38 and interleukin-1 beta in the acute phase of Kawasaki disease in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 20 : 543-548, 2018
- 12) Takahara, T, Shimizu M, Nakagishi Y, 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
- 13) 三澤拓馬, 斎藤達哉, 審良静男 : NLRP3 インフラマソームと痛風関節炎. *Gout Nucleic Acid Metabolism* 39 : 1-6, 2015
- 14) 石田高志, 関口剛美, 川真田樹人 : 関節炎による痛みのメカニズムと薬物治療の最新の進歩. *日本ペインクリニック学会* 25 : 53-62, 2018
- 15) Hendrickx R, Stichling N, Koelen J, et al : Innate Immunity to Adenovirus. *Hum Gene Ther* 25 : 265-284, 2014

A case of Kawasaki disease elevated serum IL-1 β before the onset of arthritis

Yuka OHASHI¹⁾, Hidetaka NAKAI¹⁾, Kei KOZAWA²⁾,
Yoshiki KAWAMURA³⁾, Tetsushi YOSHIKAWA²⁾

1) *Department of Pediatrics, The Toyokawa City Hospital*

2) *Department of Pediatrics, Fujita University School of Medicine*

3) *Department of Pediatrics, Fujita Health University Okazaki Medical Center*

Kawasaki disease (KD) is the cause of various symptoms not only in the coronary artery but also multiple organs. It rarely causes arthritis, and in such cases, it is important to distinguish between juvenile idiopathic arthritis, pyogenic arthritis, and osteonecrosis of the femoral head. Although the etiology of KD remains unclear, excessive immune response such as overproduction of inflammatory cytokines that induces systemic vasculitis has been speculated, and more than 30 serum cytokines have been analyzed in the past. However, no reports have analyzed cytokines over time in KD with arthritis. This study measured various cytokines at multiple points retrospectively in patients with hip arthritis during the recovery phase of KD. The results showed that interleukin (IL)-1 β was elevated before the onset of joint pain. Other diseases, such as pyogenic arthritis, were ruled out by various exams, and this study diagnosed KD with arthritis. Therefore, analyzing IL-1 β may be useful in predicting arthritis and discovering the pathological mechanism in KD. The authors will study KD with arthritis and differential diseases such as pyogenic arthritis further, for elucidating the pathogenesis and clinical application.

Key words : Kawasaki disease, arthritis, cytokines, steroid, juvenile idiopathic arthritis

(受付 : 2023 年 5 月 24 日, 受理 : 2023 年 10 月 25 日, 受付 No. 1035)

* * *