

## 症例報告

敗血症を合併した全身型若年性特発性関節炎の一例  
—マクロファージ活性化症候群との鑑別に対するサイトカインプロファイルの有用性—

横山忠史\*1, 清水正樹\*1, 池野 郁\*1, 橋田暢子\*1, 藤田修平\*2  
市村昇悦\*2, 畑崎喜芳\*2, 新谷尚久\*3, 谷内江昭宏\*1

## A case of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis complicated with sepsis —Usefulness of cytokine profile for the differentiation between macrophage activation syndrome and sepsis—

Tadafumi YOKOYAMA\*1, Masaki SHIMIZU\*1, Iku IKENO\*1, Yoko HASHIDA\*1, Syuhei FUJITA\*2, Shoetu SHIMURA\*2, Kiyoshi HATASAKI\*2, Naohisa SHINTANI\*3 and Akihiro YACHIE\*1

\*1Department of Pediatrics, School of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

\*2Department of Pediatrics, Toyama Prefectural central Hospital

\*3Shintani children's clinic

(Received November 30, 2011)

## summary

The differential diagnosis of macrophage activation syndrome (MAS) and sepsis must be considered in the clinical course of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (s-JIA) with sudden onset of high-grade fever and abnormal laboratory findings, including leukocytopenia, thrombocytopenia, and coagulopathy. In this report, we describe the case of a 17-month-old girl diagnosed with s-JIA complicated with sepsis. Her serum interleukin (IL)-18 level was significantly elevated throughout the clinical course. Furthermore, compared to other MAS patients, she showed a significantly elevated serum IL-6 level and procalcitonin in sepsis. Therefore, our results suggest that a patient's cytokine profile may be a useful indicator of disease activity and may thus help in the differential diagnosis of sepsis and MAS in s-JIA.

**Key words**—systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, sepsis; macrophage activation syndrome; cytokine; procalcitonin

## 抄 録

全身型若年性特発性関節炎 (systemic-onset juvenile idiopathic arthritis : s-JIA) の治療中に、突然の高熱を来とし、急速に白血球数や血小板数の減少が進行し凝固異常などを呈する場合、マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) への移行を考慮する必要がある。一方、敗血症においても同様の臨床像を呈することがあり、治療方針を決定する上で両者の鑑別は非常に重要となる。今回我々は s-JIA の治療中に敗血症を合併し MAS との鑑別を要した 1 歳 5 ヶ月女児例を経験した。本症例では、全経過を通して Interleukin (IL)-18 が著明な高値を呈し、敗血症合併時にはプロカルシトニンが強陽性となり、IL-6 が他の MAS 合併症例と比較し著明な高値を呈していた。本症例の経験からサイトカインプロファイルによるモニタリングは、s-JIA 症例の病態や経過の把握や MAS と敗血症の鑑別に非常に有用であると思われた。

## はじめに

マクロファージ活性化症候群 (Macrophage activation syndrome : MAS) は全身型若年性特発性関節炎 (systemic-onset juvenile idiopathic arthritis : s-

JIA) の重篤な合併症で、適切な治療を行なうためには早期診断や病態把握が重要となる<sup>1~3)</sup>。一方で敗血症においても MAS 類似の症状を呈する場合があります。MAS との鑑別が困難な場合も多い<sup>3)</sup>。今回我々は s-JIA の治療中に敗血症を合併し MAS との鑑別を要した 1 歳 5 ヶ月女児例を経験した。本経験の経過を提示し、敗血症と MAS との鑑別について考察する。

\*1金沢大学医薬保健研究域医学系小児科

\*2富山県立中央病院小児科

\*3しんたにこどもクリニック

## 症 例

症 例：1歳5ヶ月，女児。

主 訴：発熱，右足を痛がる。

家族歴・既往歴：特記すべきこと無し。

現病歴：○年11月ごろから歩きにくそうしていたが，12月21日には歩こうとしなくなり，更におむつ交換時に右足を痛がるようになったため，近医整形外科を受診した。身体所見では明らかな異常を認めず小児科を受診するよう勧められ，かかりつけの小児科医院を受診した。受診時は歩行可能で，明らかな異常所見を認めなかったため経過観察となった。しかし，その後も右足を痛がる様子が認められたため，翌日同小児科を再診した。血液検査上 WBC 15,600/ $\mu$ l，CRP 3.9 mg/dl であり，同日午後から 39°C 台の発熱も出現し，前医に紹介入院となった。

前医入院時理学所見：右足関節，右膝関節の発赤や腫脹は認めなかったが，右足を動かそうとせず他動的に動かそうとすると嫌がって啼泣した。皮膚に紅斑は認めず，肝脾腫も認めなかった。リンパ節腫脹や咽頭発赤も認めなかった。その他，神経学的異常を認めなかった。

検査所見（表1）：血液検査にて白血球数の増加と CRP の上昇を認めた。プロカルシトニン（Procalcitonin: PCT）は陰性であった。肝逸脱酵素，LDH，中性脂肪，総コレステロールの増加を

認めなかった。また，抗 CCP 抗体は陰性で MMP-3 の上昇も認めなかった。入院時に大腿 MRI を施行したが，骨髄炎や化膿性股関節炎の所見は認めなかった。

入院後経過（図1）：入院翌日の12月23日に左上肢全体の熱感と左肘関節痛，右足関節の熱感・腫脹が出現した。CTR 100 mg/kg/日と MEPM 100 mg/kg/日の投与を開始したが，反応は不良であった。熱型は弛張熱で，発熱時にのみ認める鮮紅色の紅斑が頸部・腹部に出現した。これらの臨床経過と12月28日のCTにて右足関節の腫脹・関節液貯留を認めたことより s-JIA と診断した。Prednisolone (PSL) 2 mg/kg/日の静注投与を開始したところ翌朝の12月29日には解熱し，元気に走るようになった。その後，抗菌薬を中止しても症状の再燃は認めず，1月4日より PSL を内服に変更した。しかし5日の午後より 39°C 台の発熱を認め，夜間より全身の紫斑が出現し，頻回の嘔吐と水様性下痢を認めるようになった。PSL を内服から静脈投与に変更したが，6日の朝に突然の意識障害と血圧低下を認めた。この時の身体所見では，意識は傾眠傾向（JCS 20, GCS E3V3M4）で，呼びかけると不機嫌に開眼し，血圧 80/53 mmHg，脈拍数 201 回/分，体温 38.9°C，呼吸数 60~70 回/分，末梢血酸素飽和度 88%（空気），口唇チアノーゼと四肢の網目状のチアノーゼを認め，小児の SIRS 基準を満たしていた。更にこの時の血液検査所見を表2に示す。血小

表1 入院時検査所見

WBC	17,400/ $\mu$ l	ALP	579 IU/l	〈ウイルス検査〉	
Stab	5.0%	AST	35 IU/l	EBV VCA-IgM	10 倍
Seg	69.0%	ALT	18 IU/l	EBV VCA-IgG	10 倍
Lym	23.0%	CK	91 IU/l	EBV EBNA	10 倍
Mono	2.0%	LDH	311 IU/l	CMV IgM	(+)
Aty-L	1.0%	Amy	91 IU/l	Aty CMV IgG	(-)
Hb	11.2 g/dl	TP	7.0 g/dl		
Ht	35.5%	Alb	4.3 g/dl	Adenovirus 迅速	(-)
Plts	28.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	TG	68 mg/dl	Influenza 迅速	(-)
		T-Cho	154 mg/dl		
CRP	4.93 mg/dl	RF	<5 IU/ml	〈尿検査，尿生化学〉	
UN	9 mg/dl	ANA	40 倍	Prot	(-)
UA	4.3 mg/dl	抗 CCP 抗体	1.2 IU/ml	O.B.	(-)
Cr	0.2 mg/dl	MMP-3	54.1 ng/ml	$\beta_2$ MG 692 $\mu$ g/g · Cr	
PCT	0.32 ng/ml	【各種培養】			
【大腿部 MRI】異常なし		血液：陰性			
【腹部 Echo】腫瘍無し		尿：G (+) coccus, G (-) rod, Bacillus sp いずれも極少数			
【骨シンチ】異常集積無し		鼻腔：Corynebacterium sp			

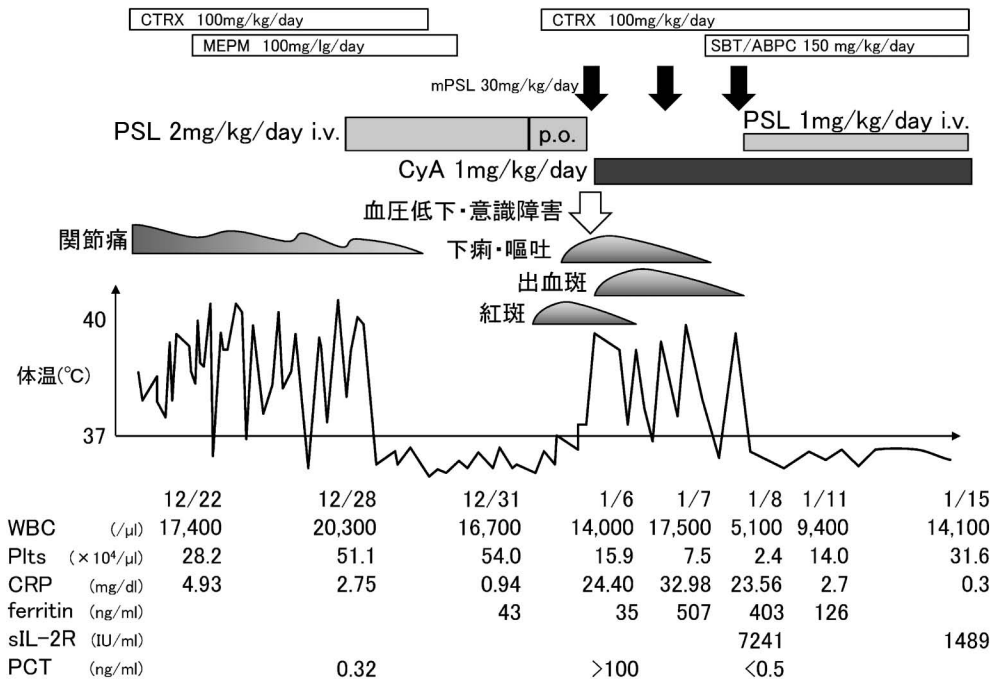


図1 臨床経過

抗菌薬に反応しない弛張熱と関節炎を認めた。PSLの投与により速やかに解熱した。しかし、再び1月6日より発熱が出現し、血圧低下と意識障害を認めた。mPSLパルス、CyAの投与と抗菌薬を再開したところ解熱した。その後は、症状の再燃や貧血や血小板減少を認めていない。また、増悪時には一過性のPCT上昇を認めた。

表2 増悪時検査所見 (2010/01/06)

WBC	14,000/ $\mu$ l	AST	31 IU/l
Myelo	5.0%	ALT	33 IU/l
Metamyelo	9.0%	LDH	292 IU/l
Stab	13.0%	TP	4.6 g/dl
Seg	14.0%	Alb	2.1 g/dl
Lym	56.0%	TG	35 mg/dl
Mono	1.0%	T-Cho	83 mg/dl
Aty-L	2.0%	Ferritin	35 ng/ml
Hb	9.6 g/dl	【ウイルス検査】	
Ht	31.6%	便中 Adenovirus 抗原 (-)	
Plts	15.9 $\times 10^4$ / $\mu$ l	便中 Rotavirus 抗原 (-)	
CRP	24.40 mg/dl	【各種培養】	
PCT	>100 ng/ml	血液：陰性	
		尿：G (+) coccus 極少数	
		便：未検	

板数の減少、貧血の進行、CRP上昇、凝固異常を認め、MASへの移行を考慮し methylprednisolone パルス療法 (30 mg/kg/日：3日間)、cyclosporine (CyA)の持続点滴静注を開始した。一方、肝逸脱酵素や ferritin、脂質の上昇は軽度であった。更に、腹部CTでは肝脾腫を認めず、腸管浮腫が著明であった。このことからs-JIAのMASへの移行のみならず重症感染症の合併も本児の病勢が急激に悪化した要因ではないかと考え、CTRXを再開した。翌7日のPCTが100 ng/ml以上と強陽性であ

り、Interleukin (IL)-6は著明な高値を呈していた。このことから、CTRXに加えて SBT/ABPC 150 mg/kg/日を開始した。その後、臨床症状は改善したものの、貧血や血小板減少は更に進行したため更なる集学的治療が必要と判断され8日に当科へ紹介入院となった。当科入院後は貧血や血小板減少は認めなくなり、再びPSLを内服へ変更したが前医と同様なエピソードは認めず24日に退院となった。その後、外来にてPSLを漸減しているが、発熱や関節炎症状の再燃、貧血や血小板減少の進行は認めていない。

サイトカイン測定

対 象：金沢大学附属病院およびその関連施設において診断された、MASを合併したs-JIA症例 (s-JIA/MAS) 6例、基礎疾患を持たず敗血症もしくは重症細菌感染症 (severe bacterial infection : SBI) を来した症例10例 (sepsis/SBI) を対象とした。s-JIA/MASの患者5例については、MASから離脱しCRPが最初に陰性化した時点の血清を安定期のs-JIA (s-JIA/inactive) とした。sepsis/SBIの内訳は、インフルエンザ桿菌B型髄膜炎6例、肺炎球菌菌血症、尿路感染症、重症肺炎、化膿性股関節炎、各々1例ずつだった。

方 法：血清中IL-6, IL-18濃度をenzyme-

表3 s-JIA と sepsis の血清 IL-18, IL-6 値

	n		IL-18 (pg/ml)		IL-6 (pg/ml)	
			Median	IQR	Median	IQR
s-JIA	6	inactive	6,025	[4,028 ; 8,375]	<0.3	
		MAS	122,500	[103,000 ; 221,500]	8.7	[ 5.5 ; 17.0]
sepsis/SBI	10		375	[295 ; 435]	3,640	[ 890 ; 27,500]
			$p < 0.001$		$p < 0.001$	

IQR: interquartile range

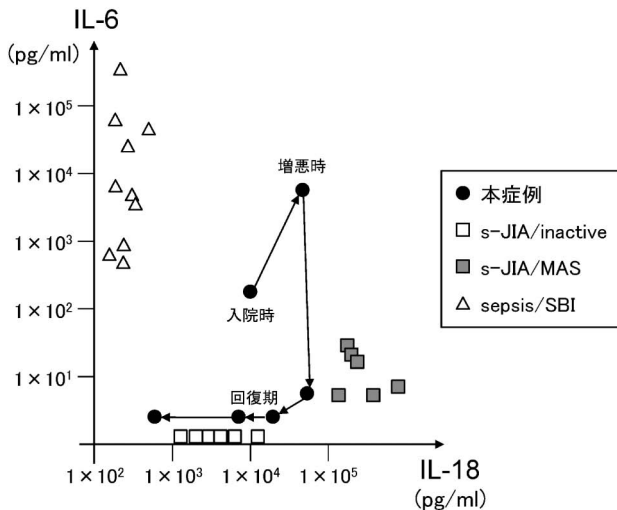


図2 s-JIA および sepsis/SBI における IL-6 および IL-18 の動態

非活動期 s-JIA (s-JIA/inactive), MAS 合併 JIA (s-JIA/MAS) ならびに敗血症/重症細菌感染症 (sepsis/SBI) 症例について、血清 IL-6 ならびに IL-18 を定量した。縦軸に IL-6、横軸に IL-18 濃度を対数目盛りで示す。疾患群ごとに一定の領域に集合し、クラスターを形成した。本症例の増悪時には IL-6 は sepsis/SBI と同程度、IL-18 は s-JIA と同程度に上昇した。

linked immunosorbent assay (ELISA 法) を用いて測定した。

統計：3 群間の比較を Kruskal-Wallis 検定にて行った。

結果：IL-6, IL-18 それぞれについて、s-JIA/inactive, s-JIA/MAS, sepsis/SBI の 3 群間に有意差を認めた ( $p < 0.001$ ) (表 3)。IL-6 は sepsis/SBI, s-JIA/MAS, s-JIA/inactive の順に高値であり、IL-18 については s-JIA/MAS, s-JIA/inactive, sepsis/SBI の順に高値であった。IL-6, IL-18 の 2 つのパラメーターを軸に散布図を作成したところ、s-JIA/inactive, s-JIA/MAS, sepsis/SBI の個々の群ごとに一定の領域に集合している結果が得られた (図 2)。

次に、各群について血清中の neopterin, 可溶性 TNF 受容体 I 型 (soluble tumor necrosis factor-

receptor I : sTNF-RI), 可溶性 TNF 受容体 II 型 (sTNF-II) についても ELISA 法にて測定し、これらのパラメーターを IL-6, IL-18 に加えて各群ごとのレーダーチャートを作成した。レーダーチャートには個々のパラメーターの中央値をプロットした (図 3-a)。更に本症例の病初期, 敗血症合併時, 回復期についてレーダーチャートを作成したところ, 病初期には比較的 sepsis/SBI のレーダーチャートに近いパターンを示し, 回復期には典型的な s-JIA/inactive に近いパターンに変化した (図 3-b)

## 考 案

本症例は抗菌薬に反応しない特徴的な弛張熱と有熱時の発疹, 関節痛, 画像所見から s-JIA と診断した。s-JIA 患者が経過中に突然発熱やショック症状, 出血斑などを来した場合は, MAS への移行を強く疑う必要がある<sup>3)</sup>。本症例でも, 突然の発熱と血圧低下, 意識障害を認め MAS を疑い速やかに治療を開始した。しかしながら, MAS 合併時に認められる肝逸脱酵素や ferritin, 脂質の上昇は軽度であり, 血清 IL-6 濃度も当科で経験した MAS 症例と比較し著しい高値を呈しており, 典型的な MAS と診断するには違和感があった。従って MAS のみならず背景に感染症の合併があるのではないかと考えて診断過程を再検討した。

まず, Ravelli らの提唱した s-JIA における MAS の診断基準<sup>4)</sup>に照らし合わせて, 本症例における MAS の合併の可能性を検討した。本症例は症状増悪時に血小板減少と AST 上昇の検査所見, 中枢神経症状と出血の臨床症状を呈しており, MAS と診断しても矛盾はない。しかし一方で, 白血球減少や低 fibrinogen 血症, 肝腫については本症例では認められなかった<sup>4)</sup>。更に, 肝脾腫の存在, 肝逸脱酵素, 脂質の上昇といったマクロファージ活性化を示唆するような所見を認めず, PCT 陽性なども典型的な MAS とは一致しない所見であった (表 4)。

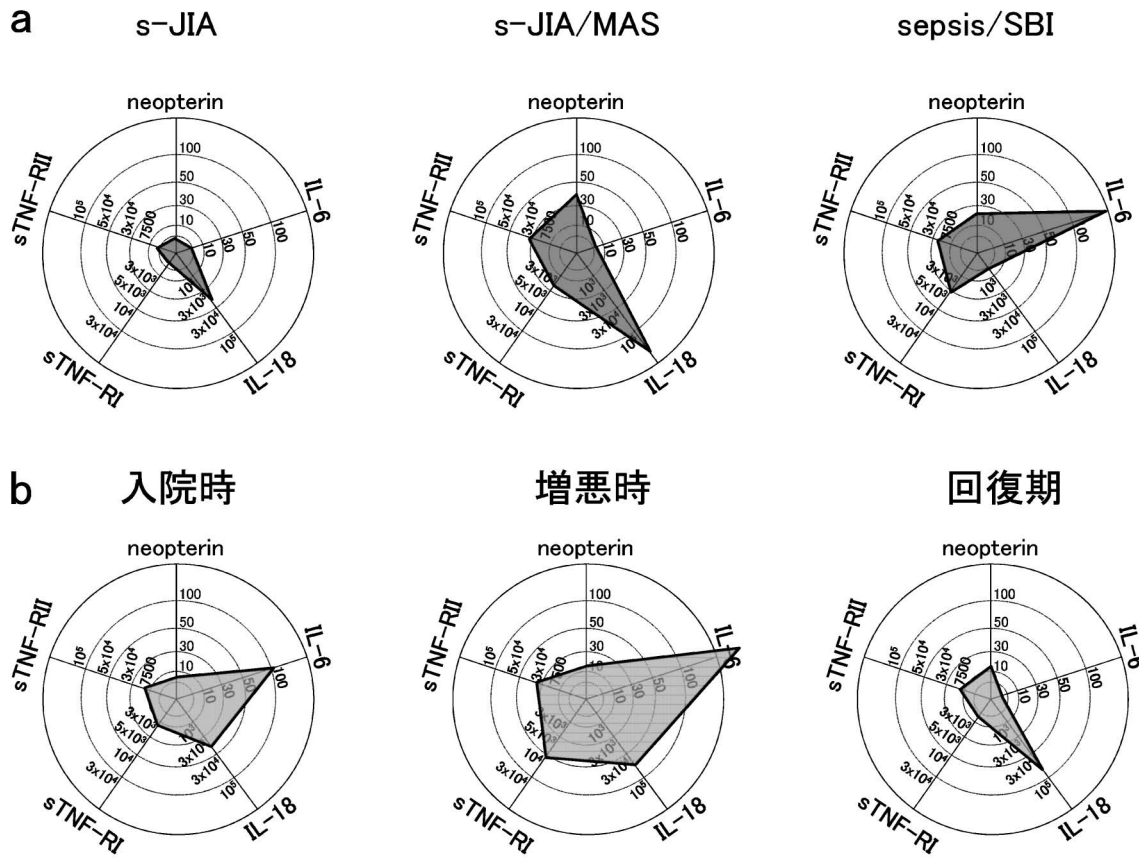


図3 レーダーチャートを用いたサイトカインプロファイリング

a s-JIA/inactive 群, s-JIA/MAS 群, sepsis/SBI 群の血清中サイトカイン (neopterin, IL-6, IL-18, sTNF-RI, sTNF-RII) を定量し, そのプロフィールをレーダーチャートには表現した.  
 b 本症例のサイトカインプロファイリングの変化  
 病初期には比較的 sepsis/SBI に類似したパターンを示し, 回復期には s-JIA に典型的なパターンに変化した (図 3-b)

表 4 本症例と MAS の鑑別

	本症例		MAS**
	入院時	増悪時*	
臨床症状			
発熱	(+)	(+)	(+)
肝脾腫・リンパ節腫大	(-)	(-)	(+)
出血斑	(-)	(+)	(+)
血圧低下	(-)	(+)	(+)
感染徴候	(-)	下痢・嘔吐	(-)
検査所見			
WBC	↑	↓	↓
Hb	→	↓	↓↓
Plts	→	↓	↓↓
CRP	↑	↑↑	↑
AST/ALT/LDH	→	→	↑
TG/T-cho	→	→	↑
Fib/FDP/FDP-DD	→	↑	↑
Ferritin/sIL-2R	↑	↑	↑↑
u-β2MG	↑	↑	↑↑
PCT	(-)	(卅)	一般に (-)

\* 2010/01/06~01/08 の最進行値について記載した

\*\* Textbook of Pediatric Rheumatology 5th edition より改変

次に, 感染症合併の可能性について検討した. 本症例では全経過を通して各種培養から起因微生物は検出されなかった. しかしながら, 敗血症症例の 60% は血液培養陰性であると報告されており, 培養陰性でも感染徴候を認める全身性炎症性症候群 (Systemic inflammatory response syndrome : SIRS) は敗血症とみなすべきとされている<sup>5)</sup>. 更に, PCT は川崎病や一部の悪性腫瘍では偽陽性となる例もありその解釈に注意を要するものの, 敗血症においては特異度・感度共に高く, 非感染性 SIRS や一般的な viral infection や膠原病では上昇しないと報告されている<sup>5~7)</sup>. 本症例では, 下痢や嘔吐を認めたこと, 発熱や心拍数増加, 呼吸数増加, 白血球数増多の 4 項目全てについて SIRS の診断基準を満たしていた. 更に CT での腸管浮腫の所見や PCT の強陽性などの所見は敗血症の存在を強く示唆するものであると考えられた.

近年, s-JIA 患者において IL-18 が異常高値であることが報告されている<sup>1,3,8~10)</sup>. 我々の検討では MAS を合併した場合, IL-18 は更に異常高値とな

るが、IL-6の上昇は軽度にとどまることが判明した<sup>1)</sup>。一方、sepsis/SBIの急性期ではIL-6が著明な高値を示すことは多数報告されており、今回の検討でも同様の結果が得られた<sup>6,11~13)</sup>。

本症例におけるIL-6およびIL-18の動態について評価したところ、病初期にIL-6はs-JIA/inactiveより高値を示し、敗血症合併時にはIL-6はsepsis/SBIと同程度まで上昇していた。またIL-18は病初期より異常高値であり、敗血症合併時にはs-JIA/MAS群と同程度まで上昇した。しかし、IL-6とIL-18値の関連を示す散布図内では明らかにs-JIA/MASとは異なる場所に位置していた。回復期には、IL-6は速やかに低下したがIL-18の高値は残存していた。病初期の時点からIL-6が高値であった理由は不明であるが、既にその時から何らかの感染を併発していた可能性が考えられる。

更に、サイトカインのレーダーチャートを作成し解析を行うことで、多数のサイトカインを個々に判断するだけでなく、全体的なサイトカインのバランスについて視覚的に捕らえることが出来る<sup>1)</sup>。このような方法は、臨床症状が類似している疾患の病態把握に有用であることが示唆された。

s-JIA患者が治療経過中に突然臨床症状や検査結果の悪化を認めた場合、MASを考えて治療に当たる必要があり、ステロイドパルス療法や免疫抑制療法を行う<sup>2,3)</sup>。一方、敗血症では抗菌薬投与を行う必要があり、MASと敗血症の両者を鑑別することはその治療方針を決定するうえで非常に重要となる。しかし、両者の鑑別は迅速な判断が要求される臨床現場では必ずしも十分に行えない場合も多い。従って、初期の対応はMASのみに主眼を置くのではなく、感染症に対する治療も十分に行うことが望ましいものと思われた。

更に本症例の経験から、サイトカインプロファイリングを含めた多角的な病態解析を行う事で、初期治療方針をより明確かつ迅速に行う事が出来る可能性が示唆された。今後、本症例のような経験を集積するとともに、サイトカイン測定 of 迅速化と、その結果を基盤としたサイトカインプロファイリングの精度を向上させてゆく必要があるものと思われた。

## 結 語

敗血症を合併したs-JIAの1例を経験した。本症例の経験からサイトカインプロファイルによる病態モニタリングは、s-JIA症例の病態や経過の把

握、更にMASと敗血症の鑑別に非常に有用であると思われた。

謝 辞：貴重な患者検体をご提供いただきました兵庫こども病院 中岸保夫先生、三好麻里先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Shimizu M, et al. : Distinct cytokine profiles of systemic 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) Vastert S. J., Kuis W, Grom A. A. : Systemic JIA : new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. **23** : 655-664, 2009.
- 3) Frosch M., Roth J. : New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis—from pathophysiology to treatment. *Rheumatology*. **47** : 121-125, 2007.
- 4) Ravelli A., et al. : Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J pediatr*. **146** : 598-604, 2005.
- 5) Mitaka C. : Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta*. **351** : 17-29, 2005.
- 6) Herzum I, Penz H. : Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem*. **15** : 581-587, 2008.
- 7) Okada Y, et al. : Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J infect*. **48** : 199-205, 2004.
- 8) Maeno N, et al. : Increased interleukin-18 expression in bone marrow of a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and unrecognized macrophage-activation syndrome. *Arthritis Rheum*. **50** : 1935-1938, 2004.
- 9) Jelusić M., et al. : Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. **26** : 1332-1334, 2007.
- 10) Lotito A. P., et al. : Interleukin 18 as a marker of disease activity and severity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. **34** : 823-830, 2007.
- 11) entetuolo C. E., Levy M. M. : Biomarkers : Diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin*

- Chest Med.* **29** : 591–603, 2008.
- 12) Meisner M. : Biomarkers of sepsis : clinically useful? *Curr Opin Crit Care.* **11** : 473–480, 2005.
- 13) Mastorakos G, Ilias I. : Interleukin-6 : a cytokine and/or a major modulator of the response to somatic stress. *Ann N Y Acad Sci.* **1088** : 373–381, 2006.