症例報告

視神経乳頭腫脹が遷延した川崎病—症例報告と文献レビュー

津村 悠介^{*1}, 益田 博司^{*2}, 仁科 幸子^{*3}, 小林 徹^{*4},
小野 博^{*5}, 賀藤 均^{*5}, 阿部 淳^{*6}, 石黒 精^{*1}

Prolonged optic disc swelling in Kawasaki disease — A case report and literature review

Yusuke TSUMURA^{*1}, Hiroshi MASUDA^{*2}, Sachiko NISHINA^{*3}, Tohru KOBAYASHI^{*4},
Hiroshi ONO^{*5}, Hitoshi KATO^{*5}, Jun ABE^{*6} and Akira ISHIGURO^{*1}

^{*1}National Center for Child Health and Development, Department of Postgraduate Education and Training

^{*2}National Center for Child Health and Development, Department of General Pediatrics and Interdisciplinary Medicine

^{*3}National Center for Child Health and Development, Division of Ophthalmology and Laboratory for Visual Science

^{*4}National Center for Child Health and Development, Division of Clinical Research Planning,
Department of Development Strategy, Center for Clinical Research and Development

^{*5}National Center for Child Health and Development, Division of Cardiology

^{*6}National Center for Child Health and Development, Division of Advanced Medicine for Virus Infections,
National Research Institute for Child Health and Development

(Accepted July 3, 2017)

summary

Kawasaki disease (KD), an acute childhood panvasculitis, presents a variety of ocular complications as well as conjunctival injection among the principal symptoms. However, most pediatricians are unfamiliar with the ophthalmological complications of KD. A 2-year-old girl was referred to us from the ophthalmology department due to injected bulbar conjunctivae and optic disc swelling. She had familial exudative vitreoretinopathy as an underlying disease and the ocular findings had been made by chance while the patient was receiving an eye examination. Although she was afebrile at the time of her first medical interview, KD was diagnosed based on the presence of four of the principal symptoms including fever and dilatation of the coronary arteries. Intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy was administered on Day 15 from the onset of fever. After IVIG administration, her laboratory test results showed rapid improvement but her optic disc swelling continued for six months. Eye complications in KD generally occur in the anterior segment, and recovery occurs within two months. Past reports have shown that in three of seven KD cases with optic disc involvement, optic disc swelling lasted over two months. This is the second case in which the condition lasted six months.

Key words——Kawasaki disease; complication; eye involvement; optic disc swelling

抄 録

川崎病は小児に好発する全身性急性血管炎である。主要症状の一つである眼球結膜充血以外にも様々な眼合併症を呈するが、小児科医の認知度は低い。川崎病の急性期に視神経乳頭腫脹を合併し、その所見が遷延した2歳女児例を経験したため報告する。本例は基礎疾患として家族性滲出性硝子体網膜症が存在し、生後4か月時に光凝固術が施行され、以降、当院の眼科で経過観察されていた。眼科定期受診時に、両眼球結膜充血、右視神経乳頭の腫脹を指摘され、小児科に紹介された。受診時はすでに解熱していたが、問診により、発熱を含めた川崎病主要症状4項目を呈し、心臓超音波検査で冠動脈の拡張を認めたため、川崎病と診断した。第15病日に免疫グロブリン静注療法を行い、炎症所見は速やかに改善したが、視神経乳頭の腫脹が消失するのに6か月を要した。経過中、視機能の低下は認めなかった。一般に、川崎病の眼合併症は前眼部に好発し、2か月以内に自然軽快するとされている。視神経炎および視神経乳頭腫脹を合併した川崎病についての既報告例を検討すると、7例中3例で2か月以上に渡り所見が遷延していた。ただ、本例のように、川崎病で視神経乳頭腫脹が6か月間遷延したという報告はこれまでに1例しかなく、極めて稀である。

^{*1} 国立成育医療研究センター教育研修部

^{*2} 国立成育医療研究センター総合診療部

^{*3} 国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室

^{*4} 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター・
開発企画部・臨床研究企画室

^{*5} 国立成育医療研究センター循環器科

^{*6} 国立成育医療研究センター 研究所・高度先進医療研究
究室

I はじめに

川崎病は小児に好発する小・中型の血管を炎症の主座とする急性汎血管炎であり、発熱、眼球結膜充血、口唇発赤、不定形発疹、四肢末端の変化や非化膿性頸部リンパ節腫脹などを呈し、これら主要6症状のうち5症状以上で川崎病と診断される。眼球結膜充血以外にも、急性期に種々の眼合併症を呈し、その頻度は最大で80%程度と報告されている¹⁾。眼合併症は主に前眼部に生じ、結膜炎、虹彩炎（前部ぶどう膜炎）、結膜出血などの頻度が高い。その一方で、後眼部に合併症が起きることは稀であるとされる^{2,3)}。

今回、著者らは、家族性滲出性硝子体網膜症（familial exudative vitreoretinopathy; FEVR）の経過観察中に川崎病を発症し、視神経乳頭腫脹を合併した2歳女児を経験した。本例では、川崎病では稀であるとされる後眼部の合併症を呈し、視神経乳頭腫脹の所見が完全に消失するまでに6か月を要した。川崎病の眼合併症が6か月間の長期に渡って遷延したという報告は、これまでに1例しかなく、詳細については記載されていない²⁾。本症例の経過について、文献的考察を含めて報告する。

II 症 例

症例：2歳，女児

主訴：眼球結膜充血

既往歴：FEVRの経過観察中，川崎病の既往なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：生後3か月，左内斜視と白色瞳孔を指摘されて当院に紹介され，FEVRと診断された。生後4か月時と6か月時に右眼網膜光凝固術を施行後，当院の眼科で定期的に検査を受けていた。生後4か月時の眼底写真を図1に示す（図1A,B）。

2歳3か月時の眼科定期外来受診時に，両眼球結膜の充血，右眼視神経乳頭の発赤と浮腫，網膜血管の拡張・蛇行，鼻側網膜周辺部の浮腫と出血を認めた（図1C）。左眼に関しては，網膜ひだのため視神経乳頭および網膜の変化を検眼鏡的に指摘することは困難であった（図1D）。血液検査で強い炎症所見が認められたことから，全身疾患の鑑別を目的として小児科に紹介された。

当科初診時には発熱はなく，全身状態は良好であった。全身の診察では，手指にわずかに落屑を認める以外に特記すべき所見を認めなかった。膜様落屑の所見から，川崎病を念頭におき再度問診したと

図1 川崎病発症前と発症後の眼底写真

A, B: 生後4か月時の眼底写真 C, D: 川崎病発症後2歳3か月時の眼底写真

A. 右眼網膜血管の発育不全を認め，周辺部に新生血管の増殖を認める。B. 左眼網膜ひだを呈している。

C. 右眼視神経乳頭の腫脹を認め，発症前と比較すると網膜血管の拡張と蛇行も認められる。

D. 左眼は網膜ひだのため評価困難である。

ころ、受診の13日前から9日間に渡って、38℃以上の発熱が持続していたことが判明した。また、有熱期間に一致して、両側の眼球結膜充血、右頸部の腫脹、体幹・四肢の皮疹が出現しており、川崎病の主要症状のうち4項目を満たしていたこと、BCG接種部位の発赤もみられていたことも聴取した。翌日（発熱初日から15日目：第15病日）に行った心臓超音波検査で、左右の冠動脈近位部に拡張所見を認めた。本症例は川崎病の既往を持たないことから、新規の冠動脈病変であると考えて急性期の川崎病と診断し、加療目的で当科入院となった。

入院時現症：身長84.6 cm、体重10.4 kg。意識は清明で、体温36.6度、心拍数96回/分、呼吸数24回/分であった。眼球結膜は充血なく、口唇、咽頭に発赤はなかった。頭頸部リンパ節に有意な腫脹はなく、胸部の聴診では呼吸音清で心雑音を聴取しなかった。体幹、四肢に明らかな皮疹はなく、BCG接種痕の発赤もなかった。手指には膜様落屑が認められた。

検査所見：初診時（第12病日）の白血球は8,510 μl と正常値であったが、CRP値は6.9 mg/dlと上昇していた。明らかな貧血はなかったが、血小板数は109万/ μl と著明に上昇していた。肝逸脱酵素や電解質は正常範囲内であった。凝固検査ではPT、APTTに異常を認めなかった。また、赤血球沈降反応は60分値127 mm、120分値139 mmと著明に上昇していた。入院時に行った心臓超音波検査では、右冠動脈近位部で4.3 mm（Z Score 8.1）、左前下行枝近位部で3.2 mm（Z Score 4.8）と冠動脈の拡張を認めた。心収縮は良好で、心嚢水の貯留を認めなかった。後日、第15病日に採取保存した検体を用いて当院併設の研究所でサイトカインを測定したところ、IL-1 β < 0.12 pg/ml、IL-6 2.5 pg/ml、TNF- α 13.6 pg/ml、INF- γ 14.5 pg/mlといずれも当施設の測定系における基準範囲内であった（基準範囲：IL-1 β < 20 pg/ml、IL-6 < 20 pg/ml、TNF- α < 20 pg/ml、INF- γ < 30 pg/ml）。

入院後経過：血液検査で強い炎症所見が残存しており、冠動脈病変の合併も見られたことから、入院1日目よりIVIG 2 g/kgの経静脈的投与とアスピリン 50 mg/kg/日、クロピドグレル 1 mg/kg/日の内服を開始した。治療開始後、炎症所見は速やかに低下し、入院4日目（第18病日）の血液検査ではCRP値が0.36 mg/dlまで低下した。その後も発熱を認めず、入院9日目（第23病日）に退院した。冠動脈の径

は退院時に最大となった（右冠動脈近位部：4.7 mm（Z Score 9.1）、左前下行枝近位部：4.8 mm（Z Score 7.7））が、以降は経時的に改善を認め、右冠動脈は3か月後に、左冠動脈は6か月後に正常化した。

入院後眼科所見：眼球結膜の充血と周辺部網膜の浮腫・出血は、入院7日目（第21病日）に再検した時には消失しており、その後も再燃することはいなかった。一方で、視神経乳頭の腫脹は治療後3～4か月が経過するまで改善傾向を示さず、完全に消失するまでに6か月を要した。経過中、対光反射や固視、追視などの視反応の低下はなく、日常生活においても視力低下を疑う徴候はなかった。発症時2歳3か月と低年齢であり、詳細な視力の評価はできなかったが、乳頭腫脹の消失後に行った視覚誘発電位（両眼開放下、右眼）の反応は良好で、振幅や潜時に異常は認めなかった。

III 考 察

FEVRの経過観察中に生じた、冠動脈病変を伴った川崎病の症例を経験した。本例では、川崎病では稀とされる視神経乳頭腫脹を合併し、その所見が6か月間と長期に渡って持続した。

川崎病における後眼部合併症の報告は稀であり、乳頭腫脹、視神経炎や黒内障、網膜動脈閉塞症などの報告がわずかにあるのみである¹⁻⁸⁾。本症例で認めた視神経炎・乳頭腫脹の合併に関しては、過去7例の報告がなされている（表1）^{2,3,5,7-9)}。一般に、川崎病でよく知られている結膜炎や虹彩炎といった合併症は予後良好とされ治療介入はされないが、著者らがレビューした7例の既報告例においては、3例で全身^{2,7)}、または局所⁸⁾のステロイド投与を要し、1例で永続的な視力低下をきたした²⁾。視神経炎・乳頭腫脹の合併例では、一般的な前眼部の合併症と異なる予後や経過をとる可能性があり、注意して診療を行う必要がある。

本症例では、視神経乳頭腫脹の所見が消失するまでに6か月を要した。川崎病の眼合併症がこれほどの長期に渡って残存することは極めて稀である。川崎病の眼合併症については、IVIGが標準的治療として行われる以前に多く報告されており、2～3か月以内に自然軽快するとされている⁹⁾。最近の報告では、2011年にAlvesらが、15例の眼合併症（内、1例で視神経炎を合併（表1））について報告しており、4週間以内に所見の改善を認めたと記載している⁹⁾。一方、今回レビューした7例に本症例

表 1 視神経炎・乳頭腫脹を合併した過去 7 例のまとめと自験例

	本症例	Grouteau, 2010 ⁷⁾	Alves, 2011 ⁹⁾	Kadyan, 2006 ⁸⁾	Anand, 2004 ⁵⁾	Jacob, 1982 ²⁾	Ohno, 1982 ³⁾	
形式	症例報告	症例報告	前向き観察 研究	症例報告	症例報告	前向き観察 研究	前向き観察研究	
文献中の症例数	1	1	1	1	1	1	2	
年齢, 性	2 歳, 女	12 歳, 女	NA	11 歳, 男	8 歳, 女	4 歳, 男	NA	NA
視神経乳頭所見	視神経 乳頭腫脹	視神経 乳頭炎	視神経 乳頭浮腫	視神経 乳頭腫脹	視神経 乳頭腫脹	視神経 乳頭腫脹	視神経 乳頭腫脹	視神経 乳頭腫脹
蛍光眼底造影検査	—	+	—	—	+	+	—	—
その他の眼所見	網膜静脈の 蛇行と拡張	点状角膜炎 ぶどう膜炎 硝子体炎	NA	円板状 角膜炎	前部ぶどう 膜炎 網膜血管炎	網膜滲出物 黄斑浮腫 硝子体炎	NA	NA
視機能	障害なし	一過性 視力低下	NA	一過性 視力低下	一過性 視力低下	永続的 視力低下	NA	NA
IVIG の投与	第 15 病日	第 5 病日	NA	+ [#]	+ [#]	—	—	—
眼合併症に対する 治療	経過観察	ステロイド 全身投与 ステロイド 点眼	経過観察	抗ヘルペス薬 ステロイド 点眼	経過観察	ステロイド 全身投与	経過観察	
乳頭所見の 持続期間	6 か月	2 か月	< 1 か月	3 か月	NA	> 5 か月	NA	
冠動脈病変	一過性拡大	一過性拡大	NA	—	—	—	NA	NA

NA: 詳細不明, IVIG: 免疫グロブリン静注療法, [#] 投与病日の記載なし

を含めた 8 例においては、視神経炎・乳頭腫脹の所見が、2 か月以上に渡り残存した症例が 4 例と半数を占めた (表 1)。この結果からは、視神経炎・乳頭腫脹の合併例では、これまで考えられていたより長期に渡って所見が遷延する可能性があり、大いに注意が必要である。

視神経炎・乳頭腫脹の遷延と、川崎病における炎症の強さに関連があるかについては、これまで検討されたことがなく、現時点で定まった見解はない。しかしながら、過去の報告で視神経炎・乳頭腫脹が 2 か月以上遷延したとされる 3 例を見ると、全例で急性期の眼所見に対してステロイドが使用されており、これらの症例では眼球局所の炎症の程度が強かったことが示唆される^{2, 7, 8)}。また、本症例を含む 2 例では経過中に冠動脈病変を呈した⁷⁾。一般に、川崎病では病初期に TNF- α を含む各種サイトカインが上昇するが、特に冠動脈病変を呈する児では TNF- α が高値となることが知られている^{10, 11)}。本症例では診断が遅れたため急性期のデータを検討できていないが、冠動脈の拡大を認めたことから、病初期の TNF- α が高値であった可能性がある。TNF- α

は血管内皮に作用することで、血管透過性の亢進や血栓傾向による微小循環障害を引き起こす、あるいは直接ミトコンドリアに作用し細胞壊死を招くとされ、病初期における TNF- α の過剰な産生が、視神経炎・乳頭腫脹の遷延の病態に寄与したと推測することも可能である。一方で、今回レビューした報告の中には、炎症が遷延した症例の記載はなく、視神経所見の遷延と炎症の遷延との間の関連は示されなかった。冠動脈病変を呈した 2 例についても、Grouteau らの症例は第 10 病日に CRP が正常化しており⁷⁾、本症例も第 10 病日に自然解熱し、第 15 病日の時点では、TNF- α を含む各種炎症性サイトカインは正常化していた。以上のことから、視神経炎・乳頭腫脹の遷延は、炎症の遷延というよりも、病初期の炎症の強さを反映していることが示唆される。

なお、本症例は基礎疾患として FEVR を有したが、このことが視神経乳頭腫脹の遷延に直接関与した可能性は低いと考える。FEVR は、網膜血管の形成不全に起因する遺伝性両眼性網膜硝子体疾患で、周辺部網膜の無血管野・血管走行異常から網膜全剥離・白色瞳孔に至るまで多彩な眼底像を呈する。幼

児期に新生血管を生じると急速に増殖性変化が進み、硝子体出血、線維増殖組織による牽引乳頭、網膜ひだ、網膜剥離に至り、重篤な視覚障害をきたす¹²⁾。早期に活動性病変を検出できれば、レーザー光凝固治療によって良好な視力予後が得られるが、年長になって血管増殖が進行することもあり、長期にわたる定期的検査が必要な疾患である。これまで、川崎病との関連は報告されていない。本症例では光凝固治療後、FEVRの活動性は完全に鎮静化している状態であった。またFEVRでは、視神経乳頭部の血管構造は正常であり、その病態に炎症は関与しない。川崎病の血管炎に対する感受性がFEVRを基礎疾患に持つことで高くなると考える根拠は乏しく、視神経乳頭腫脹の遷延にFEVRが影響を与えた可能性は、本症例においても低いだろう。

川崎病における眼合併症の頻度は高く、これまでも眼科医との連携が重要であるといわれてきた¹³⁾。一方で、川崎病の眼合併症の予後は良好であることが多く、特別な治療介入が必要ないとされていることから、一般小児科医における眼合併症の認知度は高くない。川崎病ではほぼ全例で結膜充血を認めることから分かるように、眼球も炎症の場であるということを念頭において診療することが重要である。特に川崎病の好発年齢である乳幼児期には小児科医による視機能の評価は難しく、眼科医による他覚的評価の位置づけは高い。追視や視反応の低下があった際にはもちろんのこと、眼所見の経過が通常と異なる際には積極的に眼科医と連携することを提言する。眼科医との協働によって、眼合併症について正確に評価することができると期待する。管理や予後、治療適応について一定の見解を得るためには、今後さらなる症例の集積と検討が必要である。

IV 結 語

川崎病において稀な視神経乳頭腫脹を合併し、6か月間所見が残存した症例を経験した。川崎病に合併する視神経炎・乳頭腫脹は通常の眼合併症と比較して所見が遷延する可能性がある。

文 献

- 1) Burke, M.J., Rennebohm, R.M.: Eye involvement in Kawasaki disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. **18**: 7–11, 1981.
- 2) Jacob, J.L., et al.: Ocular manifestations of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Can J Ophthalmol*. **17**: 199–202, 1982.
- 3) Ohno, S., et al.: Ocular manifestations of Kawasaki's disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Am J Ophthalmol*. **93**: 713–717, 1982.
- 4) Font, R.L., et al.: Bilateral retinal ischemia in Kawasaki disease. Postmortem findings and electron microscopic observations. *Ophthalmology*. **90**: 569–577, 1983.
- 5) Anand, S., Yang, Y.C.: Optic disc changes in Kawasaki disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. **41**: 177–179, 2004.
- 6) Farvardin, M., et al.: Sudden unilateral blindness in a girl with Kawasaki disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. **44**: 303–304, 2007.
- 7) Grouteau, E., et al.: Severe global inflammatory involvement of ocular segments and optic disc swelling in a 12-year-old girl with Kawasaki disease. *Eur J Ophthalmol*. **21**: 112–114, 2011.
- 8) Kadyan, A., et al.: Disciform keratitis and optic disc swelling in Kawasaki disease: an unusual presentation. *Eye (Lond)*. **20**: 976–977, 2006.
- 9) Alves, N.R., et al.: Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. **57**: 295–300, 2011.
- 10) Furukawa, S., et al.: Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopathol*. **48**: 247–251, 1988.
- 11) Matsubara, T., et al.: Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol*. **56**: 29–36, 1990.
- 12) Gilmour, D.F.: Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond)*. **29**: 1–14, 2015.
- 13) Perrin, L., et al.: Comparative study of complete versus incomplete Kawasaki disease in 59 pediatric patients. *Joint Bone Spine*. **76**: 481–485, 2009.