

## 原著

## 回復期に原因不明の発熱・発疹・肝機能障害と後に無顆粒球症を発症した川崎病の2例\*

佐藤厚夫<sup>1)</sup> 船曳哲典<sup>2)</sup>

**要旨** 回復期に、発熱・発疹・肝機能障害と後に無顆粒球症を発症した川崎病の2症例を経験した。これら2例の症状経過（4～5日間続く発熱とともに両側頬部の紅斑と体幹・四肢に左右対称性の粟粒大紅色丘疹が出現）および血液検査所見（白血球・血小板の軽度減少と中等度肝機能障害）は類似しており、ともに後日無顆粒球症を発症したことから、何らかの共通の病態が示唆された。

## はじめに

川崎病の回復期に発熱と発疹を認めた場合、頻度的には川崎病再燃が多いと思われるが、他の川崎病症状がそろわず、各種検査所見からも再燃が否定的な場合は鑑別診断に苦慮することとなる。今回われわれが経験した2症例は、諸検査にもかかわらず一連の症状の原因は不明であったが、再度の発熱・発疹期に白血球・血小板の軽度減少と中等度肝機能障害を伴い、のちに無顆粒球症を呈したことが特徴的であった。本稿では日常の川崎病診療において興味深い経過をたどった2症例について報告し、薬剤アレルギーやウイルス感染症など、病態についての考察を加えた。

## I. 症 例

## 1. 症例1

1歳2カ月、女児。

**既往歴**：特記事項なし。1歳0カ月時に麻疹ワクチン接種済み。

**家族歴**：母親に花粉症あり。

**現病歴**：平成14年11月、入院5日前より発熱と左頸部リンパ節腫脹を認めた。入院前日より眼球充血、口唇紅潮、手掌紅斑が出現し、当科を受診。川崎病（第6病日）の診断で入院となった。

**入院後経過（図1）**：入院同日よりPEG処理製剤（商品名：献血ヴェノグロブリンIH<sup>®</sup>）によるガンマグロブリン大量療法（IVGG）1g/kg×2日間とアスピリン内服（30mg/kg/日）にて治療を開始したが、解熱が得られなかったため、第8病日にIVGG 1g/kgを追加した。その後、症状および血液検査所見は順調に改善し、第13病日より手指に膜様落屑を認め、アスピリンを10mg/kg/日に減量した。第15病日より発熱および発疹が出現した。発疹は両側頬部の紅斑と体幹・四肢の左右対称性の粟粒大紅色丘疹であった。発熱・発

\* Two cases of Kawasaki disease presenting with fever, rash and liver dysfunction of unknown etiology followed by agranulocytosis during the convalescent phase

**Key words**：川崎病，発疹，肝機能障害，無顆粒球症

1) 藤沢市民病院こども診療センター小児救急科 Atsuo Sato

2) 同 小児科 Tetsunori Funabiki

〔〒251-8550 藤沢市藤沢2-6-1〕

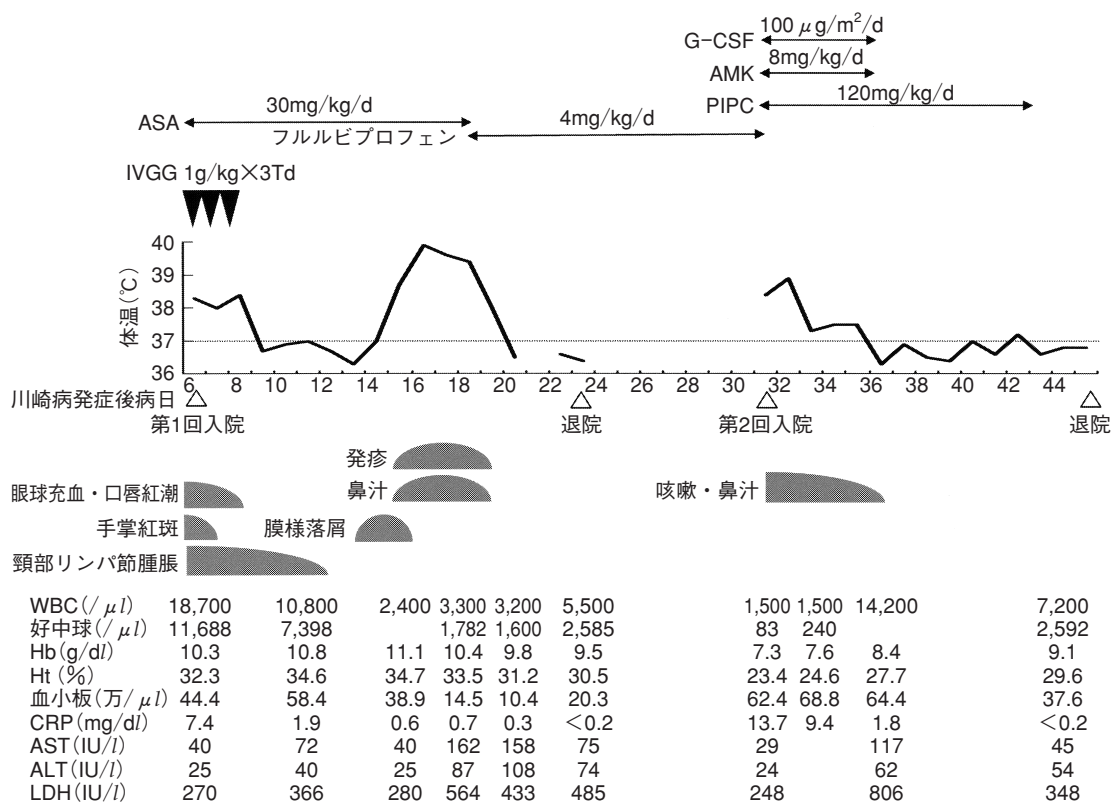


図 1 臨床経過 (症例 1)

G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子，AMK：アミカシン，PIPC：ピペラシリン，ASA：アスピリン

疹以外の川崎病症状は認めなかった。血液検査上、白血球・血小板の軽度減少と中等度の肝機能障害を認め、CRP 値はほとんど上昇しなかった。肝機能障害のためアスピリンをフルビプロフェン (4 mg/kg/日) に変更して経過観察したところ、5 日間で自然解熱し発疹も消失した。経過中、心合併症は認めず、第 23 病日に退院した。その後、第 27 病日に無顆粒球症 (好中球数 83/µl) による細菌性肺炎を発症し、第 31 病日より経静脈的抗菌薬 (アミカシン、ピペラシリン) と G-CSF 製剤 (100 µg/m<sup>2</sup>/日) 投与による再入院治療を行った。フルビプロフェンは再入院時より中止した。骨髓は著明な低形成骨髓 (有核細胞数 2.7 万/µl) を呈しており、顆粒球系の強い造血障害 (M:E 比=0.24) を認めた。しかし、この無顆粒球症は一過性で、軽快退院後は無顆粒球症の再発を認めていない。

## 2. 症例 2

1 歳 11 カ月，男児。

**既往歴：**特記事項なし。1 歳 0 カ月時に麻疹ワクチン接種済み。

**家族歴：**特記事項なし。

**現病歴：**平成 18 年 7 月，入院 6 日前より発熱，入院前日より眼球充血，左頸部リンパ節腫脹が出現し，当科を受診。川崎病疑い (第 7 病日) の診断で入院となった。

**入院後経過 (図 2)：**入院同日より投与した経静脈的抗菌薬 (パニペネム・ベタミプロン) は無効で，翌日 (第 8 病日) には口唇紅潮と BCG 接種部位の発赤を認めたため，不全型川崎病の診断で PEG 処理製剤 (商品名：献血ヴェノグロブリン IH<sup>®</sup>) による IVGG 2 g/kg×1 日間とアスピリン内服 (30 mg/kg/日) にて治療を開始した。抗菌薬は中止した。その後，症状および血液検査所見は

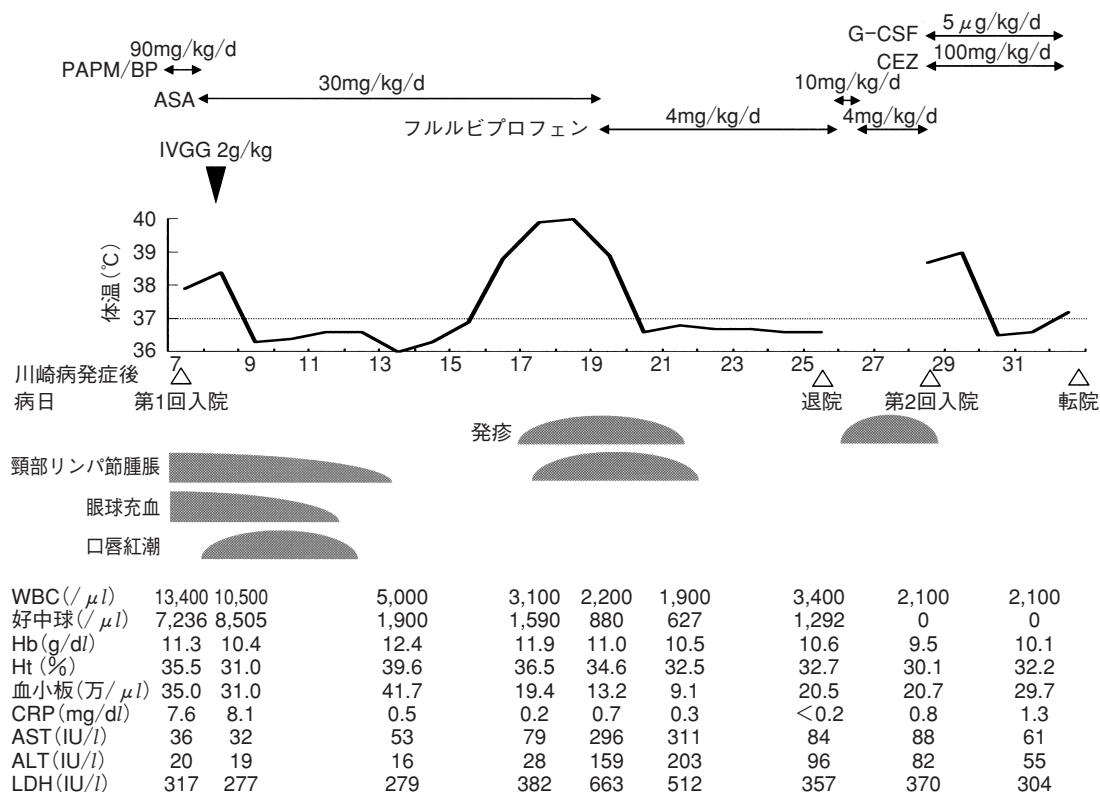


図 2 臨床経過 (症例 2)

PAM/BP: パニペネム・ベタミブロン, CEZ: セファゾリン

順調に改善し、第 14 病日よりアスピリンを 10 mg/kg/日に減量した。第 16 病日より発熱および症例 1 と同様の発疹 (図 3) と血液検査異常が出現した。肝機能障害のためアスピリンをフルルビプロフェン (4 mg/kg/日) に変更して経過観察したところ、4 日間で自然解熱し発疹も消失した。経過中、心合併症は認めず、第 25 病日に退院した。本症例は、退院翌日より抗血小板薬をフルルビプロフェンからアスピリン (10 mg/kg/日) に戻したが、同日より発疹とついで発熱を認め、再度フルルビプロフェンに変更した。その 2 日後の第 28 病日に無顆粒球症 (好中球数 0/ $\mu$ l) が判明したため再入院となり、経静脈的抗菌薬 (セファゾリン) と G-CSF 製剤 (5  $\mu$ g/kg/日) 投与を開始したが、家族の希望により第 32 病日に他院に転院した。骨髄検査は行わなかった。

以上 2 症例の臨床経過と検査所見を表にまとめて提示した。



図 3 症例 2 の発疹 (第 17 病日)  
両側頬部の紅斑と体幹・四肢に左右対称性の粟粒大紅色丘疹を多数認める。

表 2 症例のまとめ

		症例 1	症例 2
1. 急性期経過	年齢/性別	1y2m/女	1y11m/男
	川崎病主要症状数	5	4
	IVGG 開始病日	6	8
	ガンマグロブリン製剤	PEG 処理	PEG 処理
	投与量	1 g/kg×2 日間	2 g/kg×1 日間
	IVGG 追加	1 g/kg	(-)
	併用薬	アスピリン	アスピリン
	心合併症	(-)	(-)
2. 再発熱・発疹	発症病日	15	16
	他の川崎病症状	(-)	リンパ節
	最低白血球数 (/ $\mu$ l)	2,400	1,900
	最高 CRP 値 (mg/dl)	0.7	0.7
	最低血小板数 (/ $\mu$ l)	10.4 万	9.1 万
	最高 AST/ALT (IU/l)	162/108	311/203
	3. 再発熱・発疹の原因検索		
ウイルス分離	(-)	(-)	
抗ウイルス IgM 抗体 (EIA)	検査未施行	麻疹 (-), B19 (-)	
DLST	ガンマグロブリン製剤 (-)	ガンマグロブリン製剤 (-)	
	フルルビプロフェン (-)	アスピリン (-)	
4. 無顆粒球症	発症病日	27	28
	抗好中球抗体	(-)	検査未施行

## II. 考 察

今回経験した 2 症例の臨床経過は類似しており、何らかの共通の病態が考えられた。その症状および血液検査所見の特徴は以下のとおりである。

① 症状として、第 15 ないし 16 病日から始まる発熱と、両側頬部の紅斑および左右対称性の全身性粟粒大紅色丘疹（症例 1 の図はないが、症例 2 と同様であった）を認めた。いずれも 5 ないし 4 日間で自然軽快した。

② 血液検査所見として、白血球数と血小板の軽度減少と肝逸脱酵素の中等度上昇を認めた。CRP 値はほとんど上昇しなかった。

③ 第 27 ないし 28 病日に無顆粒球症を発症した。

以下に、2 症例の発熱・発疹・肝機能障害の鑑別診断として、川崎病再燃、感染症、アレルギーの可能性について、それぞれ検討した。

まず、川崎病再燃については、全身状態の悪化がなく機嫌も良かったこと、白血球減少と CRP 値非上昇という血液検査所見、4～5 日間の経過で

自然解熱したことなどの点が、川崎病の再燃とするにはあてはまらない、と考えられた。

感染症の可能性に関しては、表に示したように 2 症例とも原因ウイルスは同定できず、咽頭培養から毒素産生菌も検出されなかった。投与したガンマグロブリン製剤に感染媒体、特にウイルスが混入していた可能性についても、2 症例で使用した PEG 処理ガンマグロブリン製剤のロット番号は異なっており、供給されているガンマグロブリン製剤の厳重なウイルス混入対策<sup>1)</sup>を考慮すると、可能性は極めて低いと思われる。ただし症例 1 に関しては、当時のガンマグロブリン製剤ではウイルス除去膜のポアサイズが 35 nm と大きく、ヒトパルボウイルス B19 (B19) に対する核酸増幅検査 (NAT) も未施行であったこと、さらに患者の B19 に対する IgM 抗体が未測定であったこともあり、B19 感染症の可能性を完全に否定することはできなかったが、両症例の症状が感染症であるとの証拠は得られなかった。

最後に、薬剤に対するアレルギー反応の可能性について考察する。まず、2 症例ともにアレルギー

疾患の既往は認めなかった。血清 IgE 値は症例 1 のみで測定したが、上昇を認めなかった。しかし、症例 1 はのちにダニ、ハウスダスト、ネコなどの吸入抗原に対する特異的 IgE が陽性となり、母親も花粉症をもっていることから、潜在的なアレルギー素因は有していたと考えられる。市川ら<sup>2)</sup>や常田ら<sup>3)</sup>は川崎病に対する IVGG 療法後に発熱・発疹を呈した症例について報告し、その機序としてガンマグロブリン製剤によるアレルギー反応や免疫修飾作用を推測している。しかし、今回の 2 症例では使用したガンマグロブリン製剤による薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) は陰性で、同剤との因果関係は証明できなかった。症例 2 では、退院翌日にアスピリン内服を再開した直後に発疹と発熱ついで無顆粒球症を発症しており、DLST は陰性であったものの、臨床的には同剤に対するアレルギーも疑われた。

川崎病の回復期に好中球減少症を呈することは少なく、500/ $\mu$ l 未満の重度好中球減少症は 1.0% と報告されている<sup>4)</sup>。過去の報告では、併用薬アスピリンの副作用<sup>5)</sup>、ガンマグロブリン製剤中の IgG 重合体<sup>6)</sup>や抗好中球抗体<sup>7)</sup>の影響、ガンマグロブリン製剤によるサプレッサー T 細胞を介した G-CSF の抑制<sup>3,8)</sup>などがその機序として考察されている。症例 1 では無顆粒球症を発症するまで継続内服していたフルルビプロフェンによる DLST を行ったが陰性であった。

川崎病の病態の本質は、単球/マクロファージ、リンパ球と各種サイトカインなどにより構成される免疫系ネットワークの異常活性化による全身性血管炎である<sup>9,10)</sup>。今回の 2 症例の発熱・発疹・肝機能障害および無顆粒球症の直接の原因は不明であったが、その免疫異常活性化状態が基礎病態となっていた可能性もある。川崎病診療に際して、回復期にこのような発熱・発疹・肝機能障害を認

めたときには、その後の無顆粒球症の発症について監視していく必要があると考えられた。

謝辞：本稿執筆にあたり貴重な症例の情報をいただきました。小田原市立病院小児科 徳弘悦郎先生、横浜市立大学附属市民総合医療センター小児総合医療センター 市川和志先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 白幡 聡：[輸血の適応とその有用性 (輸血医療の EBM)] 免疫グロブリン製剤。日医誌 131 : 898-901, 2004
- 2) 市川和志, 他：ガンマグロブリン大量療法後に特異な発熱、発疹を呈した川崎病の 5 例 (会議録)。神奈川医学会雑誌 31 : 209, 2004
- 3) 常田ひろみ, 他：一過性の著明な好中球減少が認められた川崎病の 4 例—ガンマグロブリン大量投与の関与の可能性—。日児誌 92 : 936-941, 1988
- 4) Hara T, et al : Neutropenia in Kawasaki disease. Eur J Pediatr 148 : 580, 1989
- 5) 辻 淳子, 他：アスピリン治療中に重篤な顆粒球減少症を呈した川崎病の 1 男児例。小児科臨床 37 : 1316-1322, 1984
- 6) Ben-Chetrit E, et al : Transient neutropenia induced by intravenous immune globulin. N Engl J Med 326 : 270-271, 1992
- 7) 岡田昌彦, 他：ガンマグロブリン投与を受けた川崎病患者にみられた好中球減少症—抗好中球抗体の関与について—。小児科臨床 43 : 475-478, 1990
- 8) 毛利嘉元, 他：著明な好中球減少を示した川崎病の 1 例。診療と新薬 25 : 145-147, 1988
- 9) Nonoyama S : Immunological abnormalities and endothelial cell injury in Kawasaki disease. Acta Paediatr Jpn 33 : 752-755, 1991
- 10) Kuratsuji T, et al : Etiological role of phagocytes in Kawasaki disease. Acta Paediatr Jpn 33 : 778-784, 1991

(受付：2007 年 5 月 10 日, 受理：2007 年 10 月 10 日)

\* \* \*