

原著

川崎病におけるイムノカードマイコプラズマ[®]陽性例の臨床的検討英 雅 世^{1,2)} 沼 崎 啓^{1,3)}

要旨 川崎病との関連が指摘される肺炎マイコプラズマについて、イムノカードマイコプラズマ[®]陽性の川崎病症例の臨床的特徴を検討した。陽性例は女児に多く、血小板は有意に低値で、ALT、ASTは有意に高値であり、蛋白尿や無菌性膿尿の出現が有意に高頻度であった。対象症例中のイムノカードマイコプラズマ[®]陽性例は全体の57%と高値であり、マイコプラズマ感染が存在するのか、川崎病が偽陽性を引き起こしているのか、不明であった。

はじめに

川崎病の原因については、これまでにリケッチア、溶連菌、ブドウ球菌、エルシニア、EBウイルス、ロタウイルス、RSウイルス、コロナウイルス、肺炎マイコプラズマなどの感染との関連が報告されているが^{1,2)}、いまだ結論が得られていない。

マイコプラズマ感染を伴った川崎病は検索できた範囲では国内で17例あり、マイコプラズマ肺炎に川崎病が続発した例^{3~9)}と、気道症状が目立たない例^{10~14)}とがある。マイコプラズマ感染は発熱、発疹など、川崎病と類似する症状もあり、マイコプラズマ感染を伴った川崎病症例は診断が遅れ、有熱期間も長くなるなどの問題点が指摘されている。

今回筆者らは、国際医療福祉大学病院小児科に

入院した川崎病症例について、マイコプラズマIgM抗体迅速診断キット（イムノカードマイコプラズマ[®]）陽性の川崎病について、臨床所見や検査所見の特徴を検討した。

I. 対象と方法

2009年10月～2012年1月までの期間に、国際医療福祉大学病院小児科に入院し川崎病と診断された28例を対象に、治療経過、受診から治療開始前までの血液検査や尿検査結果、冠動脈瘤合併の有無などについて、イムノカードマイコプラズマ[®]陽性群と陰性群に分けて後方視的に比較検討した。イムノカードマイコプラズマ[®]（Meridian）検査は、入院時から治療開始前までの凍結保存血清を用いて実施した。

川崎病の診断には厚生労働省川崎病研究班の診断の手引きを使用し、診断基準を満たさないが他

Key words : 川崎病, マイコプラズマ感染, イムノカードマイコプラズマ[®]陽性, 免疫グロブリン不応

- 1) 国際医療福祉大学病院小児科
〔〒329-2763 那須塩原市井口537-3〕
- 2) 自治医科大学医学部小児科
- 3) 国際医療福祉大学大学院医療福祉学研究科国際感染症学

表 1 臨床所見の比較

総数	陽性例 16 例	陰性例 12 例	有意差
性別	男 3 例, 女 13 例	男 7 例, 女 5 例	$p < 0.05$
年齢	1~9 歳 (平均 2.8 歳, 標準偏差 1.96)	6 カ月~2 歳 (平均 1.1 歳, 標準偏差 0.53)	$p = 0.007$
診断病日	5~8 病日 (平均 5.4 病日, 標準偏差 0.78)	5~7 病日 (平均 5.6 病日, 標準偏差 0.84)	なし
不全型	3 例 (18%)	3 例 (25%)	なし
原田スコア	1~6 (平均 3.6, 標準偏差 1.30)	3~7 (平均 4.5, 標準偏差 1.11)	なし
発熱期間	5~11 日 (平均 6.8 日, 標準偏差 1.40)	5~11 日 (平均 7.4 日, 標準偏差 1.41)	なし
IVIG 不応例	3 例 (18%)	5 例 (41%)	$p < 0.05$
冠動脈後遺症例	0	0	なし

の疾患が否定的で、川崎病が強く示唆された症例は不全型とした。

川崎病の治療は、第 5 病日以降かつ診断確定した日から開始し、ヒト免疫グロブリン製剤 (IVIG) 2 g/kg を 24 時間かけて点滴静注した。初回の IVIG 終了から 24 時間以内に解熱しなかった不応例では、2 回目の IVIG 2 g/kg を追加した。2 回目の IVIG 終了 24 時間以内に解熱しなかった例は、第 3 次医療機関に紹介搬送した。急性期はアスピリン 30 mg/kg/day 分 3 内服を行い、解熱後はアスピリン 5 mg/kg/day 分 1 内服を継続した。肝酵素上昇例は、アスピリンに代えてジピリダモール 2~5 mg/kg/day 分 3 内服を行い、肝酵素が低下した後にアスピリンに変更した。

イムノカードマイコプラズマ[®]陽性例に対しては、クリンダマイシン (CLDM) 20~25 mg/kg/day 分 3 点滴静注、あるいは内服が可能な例ではエリスロマイシン (EM) 20~40 mg/kg/day 分 3 内服を併用した。

冠動脈瘤の合併を検索する際は、心エコー検査と心電図検査を行った。

対象症例は男児が 10 例、女児が 18 例であり、年齢分布は 6 カ月~9 歳であった。今回の対象症例中に強い咳嗽症状があった例は 1 例のみで、胸部 X 線で肺炎を疑わせる浸潤像を示した症例はなかった。血液検査データについては、 t 検定を行い $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。尿検査

データについては、 χ^2 検定を行い $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。

II. 結 果

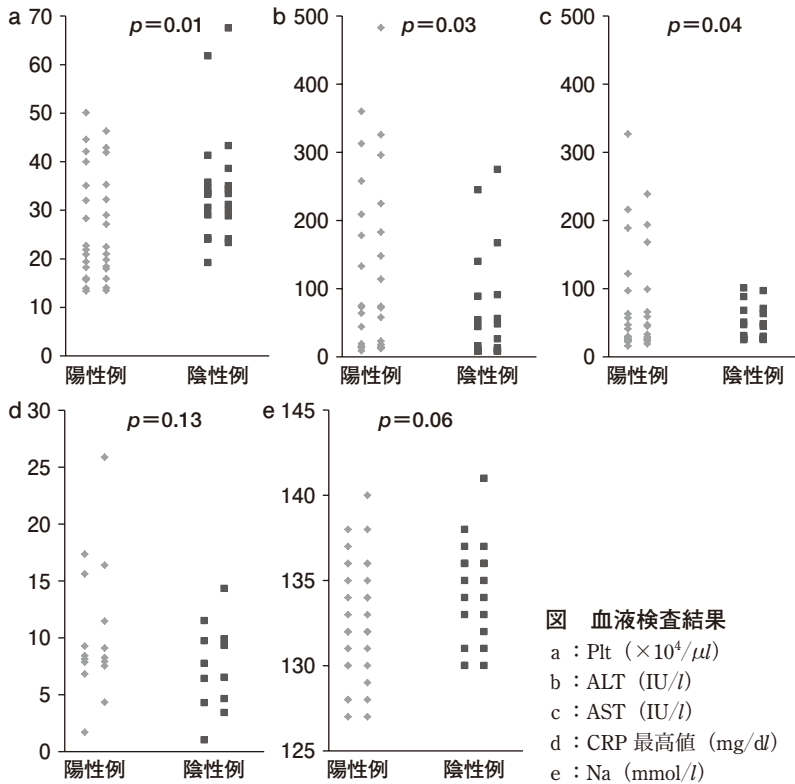
1. 臨床所見の比較 (表 1)

イムノカードマイコプラズマ[®]陽性例 (以下、陽性例) は男児 3 例、女児 13 例であり、イムノカードマイコプラズマ[®]陰性例 (以下、陰性例) の男児 7 例、女児 5 例に比して、有意 (自由度 1, $\chi^2 = 2.28$, $p < 0.05$) に女児が多い結果であった。発症年齢は、陽性例が 1~9 歳 (平均 2.8 歳, 標準偏差 1.96)、陰性例は 6 カ月~2 歳 (平均 1.1 歳, 標準偏差 0.53) であり、陰性例は陽性例に比して有意 ($t = 2.882$, 自由度 26, $p = 0.007$) に低年齢であった。

診断までの日数、診断項目数、IVIG 不応例の頻度、発熱期間については、陽性例と陰性例との間で差がみられなかった。しかし、不全型は陽性例、陰性例ともに 3 例 (陽性例 18%, 陰性例 25%) で、陰性例のほうが陽性例に比して多い傾向がみられた。陽性例、陰性例ともに冠動脈病変を合併した例はなかった。

2. 臨床検査値の比較

血液検査データ (WBC, Ht, Plt, CRP, 赤血球沈降速度, Na, Alb, AST, ALT) と尿検査の結果 (蛋白, 白血球) について、陽性例と陰性例とで比較検討した。血液検査データは、受診から免疫グ



ロブリン治療開始前のすべてのデータを検討し、CRPのみ最高値で比較した。

Pltは、陽性例が平均 26.6 ± 11.02 万/ μl に対して、陰性例が平均 34.4 ± 11.22 万/ μl で、陽性例のほうが有意 ($t=2.487$, 自由度 52, $p=0.01$) に低値であった。ALTは、陽性例が平均 120.9 ± 124.94 IU/l に対して、陰性例が平均 61.1 ± 76.64 IU/l, ASTは陽性例が平均 78.3 ± 77.95 IU/l に対して、陰性例が平均 46.5 ± 24.63 IU/l で、いずれも陽性例のほうが有意 (ALT : $t=2.135$, 自由度 52, $p=0.03$, AST : $t=0.155$, 自由度 18, $p=0.04$) に高値であった (図)。

CRP 最高値は陽性例が平均 10.3 ± 5.66 mg/dl に対して陰性例が平均 7.4 ± 3.60 mg/dl で、陽性例が高値の傾向があり、血清 Na は陽性例が平均 132.6 ± 3.36 mmol/l に対して陰性例が平均 134.4 ± 2.83 mmol/l で、陽性例が低値の傾向があった (図)。

その他、WBC (陽性例 : 平均 $13,487.5 \pm 4,887.65/\mu\text{l}$, 陰性例 : 平均 $12,693.1 \pm 4,055.27/\mu\text{l}$)、Ht

(陽性例 : 平均 $33.6 \pm 2.89\%$, 陰性例 : 平均 $32.9 \pm 2.20\%$)、赤血球沈降速度 (陽性例 : 平均 67.6 ± 24.21 mm, 陰性例 : 平均 71.9 ± 25.61 mm)、Alb (陽性例 : 平均 3.2 ± 0.60 g/dl, 陰性例 : 平均 3.2 ± 0.35 g/dl) には、陽性例と陰性例とで差はみられなかった。

蛋白尿、無菌性膿尿はともに、陽性例で有意〔蛋白尿 : 陽性例 6/16 例 (37.5%), 陰性例 3/12 例 (25%), $\chi^2=2.75 < 3.841$ (自由度 1, $\chi^2=2.75$, $p < 0.05$), 無菌性膿尿 : 陽性例 12/16 例 (75%), 陰性例 6/12 例 (50%), $\chi^2=1.5 < 3.841$ (自由度 1, $\chi^2=1.5$, $p < 0.05$)〕に高頻度であった (表 2)。

III. 考 察

マイコプラズマ感染に併発した川崎病は、検索できた範囲で国内に 17 例、海外に 16 例^{15~17)}の報告がある。その特徴として、発症年齢が高く、有熱期間が長く、両者の症状に共通点が多いことや川崎病の症状が出揃うのに 10 日以上要する例が多いため、診断が遅れる点などがある^{4~6,9,10)}。川

表 2 尿検査結果

	蛋白尿	無菌性膿尿
陽性例	6/16 (37.5%)	12/16 (75%)
陰性例	3/12 (25%)	6/12 (50%)
	$p < 0.05$	$p < 0.05$

崎病で第 10 病日以降に IVIG を行った症例では、冠動脈病変の合併率が高いと報告¹⁸⁾されている。マイコプラズマ感染例では川崎病の可能性も念頭に置き、川崎病を早期に診断し治療を開始することは、予後を改善するうえで重要なことと考えられる。

マイコプラズマ感染を診断するゴールドスタンダードは十分に確立されていないが、マイコプラズマ DNA-PCR が感度、特異度ともに 100% 近い値を示し、推奨されている¹⁹⁾。しかし、PCR 法は一般病院では実施困難であり、臨床現場で実用的な検査法とは言い難い。マイコプラズマ PA 抗体は、ペア血清で測定することが多く、ヒト免疫グロブリン製剤を投与される川崎病における診断には不向きである。一方、マイコプラズマ IgM 抗体の迅速検出法であるイムノカードマイコプラズマ[®]は、簡便かつ短時間で測定結果を得ることが可能であり²⁰⁾、単一血清でも診断可能とのことで、今回の検討に使用した。

マイコプラズマ感染に併発した川崎病は、AST、LDH、中性脂肪が高値を示すとの報告があるが、WBC、血清蛋白、Na については一定の結果が得られていない^{5,10,16)}。今回の検討では、陽性例は血小板数が有意に低値で、AST、ALT が有意に高値であった。血清 Na は低値の傾向、CRP は高値の傾向を示し、高サイトカイン血症を含む全身の炎症反応がイムノカードマイコプラズマ[®]陽性例において、より強いことが示唆される結果であった。IVIG 不応例を予測する群馬のリスクスコア²¹⁾、久留米のスコア²²⁾は、いずれも血小板数 30 万/ μ l 以下を含んでおり、Nakamura ら²³⁾は、ALT 値が 10 IU/l 上昇するごとに巨大冠動脈瘤合併の危険性が 2% 増すことを示している。今回の検討では、陽性例と陰性例の間で原田スコアや不応例の頻度に差がなく、冠動脈病変の合併例もみられなかった。イムノカードマイコプラズマ[®]検査陽性は炎

症反応の強さを反映するものであった。今後、多数例による検討を行うことで、IVIG 不応例あるいは巨大冠動脈瘤合併の早期発見の指標になる可能性があるものと考えられた。

今回の検討では、川崎病患者で陽性例が女兒に多く観察された。マイコプラズマ肺炎では通常性差はなく、陽性例に女兒が多い結果を得た理由は検討できなかった。小児期の肺炎症例中のイムノカードマイコプラズマ[®]陽性率は 6~7 歳をピークに一峰性の分布を示す²⁴⁾ことを考慮すれば、今回年長児に陽性例が多く観察されたことは、マイコプラズマ感染症例の年齢分布に一致するものであると考えられた。陽性例が全体の 57% を占めたが、小児の下気道感染症においてイムノカードマイコプラズマ[®]陽性の頻度は 23.9% と報告されている²⁴⁾ことを考慮すると、今回の結果は高い陽性率であり、イムノカードマイコプラズマ[®]陽性と川崎病の病態、あるいは原因との間には強い相関があることが推察された。しかし、今回の検討例では肺炎を伴った例はなく、イムノカードマイコプラズマの測定感度も 31.8~88.6%、特異度は 78.1%~70.5%²⁰⁾と決して高いものではない。陽転に 1 週間以上かかることに加え、数カ月~1 年以上にわたり陽性が持続するとされている。さらに SLE やウイルス感染症でも偽陽性を呈することがあることを考慮すれば、今回の陽性例が直ちにマイコプラズマ感染に関連した川崎病を意味するのではなく、川崎病の強い免疫反応で生じた交差反応物質を検出している可能性もあるものと考えられた。今後、さらに多数例についての検討が進められ、イムノカードマイコプラズマ[®]に使用されている抗原と川崎病との関連、あるいは川崎病血清中に出現するイムノカードマイコプラズマ[®]反応因子の分析が進むことによって、川崎病の病因や病態の解明が推進されることが期待される。

マイコプラズマ感染と川崎病の症状が類似している点は注目すべきである。対象症例中にも、発熱と発疹、肝酵素の上昇が持続し、イムノカードマイコプラズマ[®]が陽性であったことから、マイコプラズマ感染と診断した症例があった。川崎病の冠動脈合併症の重大さを考慮すれば、マイコ

ラズマ感染例でも川崎病の診断基準を満たす例では、速やかに川崎病に対する治療を開始すべきであると考えられる。

今後、イムノカードマイコプラズマ[®]検査と同時に病原体の分離を行うことで、川崎病におけるマイコプラズマ感染の役割が明らかにできると考え、現在検討中である。

ま と め

川崎病症例のうちイムノカードマイコプラズマ[®]陽性例と陰性例について、臨床経過と検査所見の特徴を後方視的に検討した。陽性例は女兒に多く、血小板数は低く、ALT と AST は高い結果であり、蛋白尿や無菌性膿尿が出現する例が多かった。今回の検討では、川崎病症例中のイムノカードマイコプラズマ[®]陽性例は全体の 57% と高値であり、マイコプラズマ感染であるのか、川崎病が偽陽性を引き起こしているのか、不明であった。

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。

文 献

- 1) 石渡隆寛：川崎病治療の最近の知見. 小児臨 63 : 381-390, 2010
- 2) 阿部 淳：スーパー抗原と小児疾患. 医のあゆみ 206 : 533-537, 2003
- 3) 金田宜子, 他：マイコプラズマ肺炎に続発した川崎病の 1 例. 旭川市立病院医誌 41 : 13-16, 2009
- 4) 西屋克己, 他：マイコプラズマ感染が契機になったと考えられる川崎病の 1 例. 小児臨 61 : 2261-2265, 2008
- 5) 上野健太郎, 他：マイコプラズマ肺炎後に川崎病を併発した 3 例 川崎病を発症した症例の特徴. 日本小児循環器学会雑誌 23 : 440-446, 2007
- 6) 今村俊彦, 他：マイコプラズマ肺炎, 胸膜炎に続発した川崎病の 1 例. 小児科 45 : 2234-2237, 2004
- 7) 福原康之, 他：川崎病の診断基準を満たしたマイコプラズマ肺炎の 1 男児例. 小児感染免疫 13 : 244-247, 2001
- 8) 成田光生, 他：肺炎マイコプラズマ感染による川崎病の 1 例. 日本マイコプラズマ学会雑誌 26 : 52-54, 1999
- 9) 木下義久, 他：川崎病の診断基準を満たしたマイコプラズマ感染症の 1 例. 日本小児循環器学会雑誌 13 : 643-647, 1997
- 10) 福田 豊, 他：マイコプラズマ肺炎に関連した川崎病の特徴についての検討. 竹田総合病院医学雑誌 36 : 1-7, 2010
- 11) 酒井理恵, 他：肺炎マイコプラズマ IgM 抗体が陽性であった川崎病の 3 症例. 小児臨 60 : 1591-1596, 2007
- 12) 田中智子, 他：マイコプラズマ肺炎を合併した川崎病の 1 歳女児例. Progress in Medicine 22 : 1581-1584, 2002
- 13) 渡辺麻衣子, 他：マイコプラズマ肺炎を合併した川崎病の 1 例. 臨床小児医学 49 : 35-37, 2001
- 14) 中島敏宏, 他：マイコプラズマ肺炎を合併した川崎病の 1 例. Progress in Medicine 8 : 1738-1742, 1988
- 15) Ebrahim M, et al : Evidence of acute Mycoplasma infection in a patient with incomplete and atypical Kawasaki disease. Case Report Med 2011 : 4, 2011
- 16) Lee MN, et al : *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with Kawasaki disease. Korean J Pediatr 54 : 123-127, 2011
- 17) Vitale EA, et al : *Mycoplasma pneumoniae* : a possible trigger of kawasaki disease or a mere coincidental association? Report of the first four Italian cases. Minerva Pediatr 62 : 605-607, 2010
- 18) Muta H, et al : Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. Pediatrics 129 : e291-297, 2012
- 19) Dorigo-Zetsma JW, et al : Comparison of PCR, culture, and serological tests for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae respiratory tract infection in children. J Clin Microbiol 37 : 14-17, 1999
- 20) 片寄雅彦, 他：マイコプラズマ感染症診断における IgM 抗体検査の有用性とその限界. 日児誌 108 : 753-756, 2004
- 21) Kobayashi T, et al : Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. Circulation 113 : 2606-2612, 2006
- 22) Egami K, et al : Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. J Pediatr 149 : 237-240, 2006
- 23) Nakamura Y, et al : Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease.

- Pediatric Int 45 : 410-413, 2003
- 24) Beersma MF, et al : Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *Mycoplasma pneumoniae*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies, with PCR used as the "gold standard". J Clin Microbiol 43 : 2277-2285, 2005

Clinical aspects of Immunocard Mycoplasma[®] -positive cases in Kawasaki disease

Masayo HANABUSA^{1,2)}, Kei NUMAZAKI^{1,3)}

- 1) *Department of Pediatrics, University Hospital, International University of Health and Welfare*
- 2) *Department of Pediatrics, Jichi Medical University*
- 3) *Division of International Infectious Diseases, Graduate School, International University of Health and Welfare*

Mycoplasma pneumoniae is thought to be one of the triggering agents of Kawasaki disease. We retrospectively analyzed distinctive features of Kawasaki disease cases with positive Immunocard Mycoplasma[®]. They had significantly higher number of girls, lower platelet counts, and higher ALT and AST levels. Proteinuria and pyuria were significantly more frequently detected in these cases. 57% of all the cases in this study showed positive Immunocard Mycoplasma[®], which was much higher than expected. There remains possibility that some factors produced in Kawasaki disease might react with Immunocard Mycoplasma[®].

(受付 : 2012 年 7 月 17 日, 受理 : 2013 年 2 月 8 日)

* * *