

原著

川崎病様症状中に水疱が出現し loop mediated isothermal amplification (LAMP) assay によって診断した水痘 1 女児例

越 智 史 博^{1,2)} 吉 川 哲 史³⁾ 河 上 早 苗¹⁾
楠 目 和 代^{1,2)} 田 内 久 道²⁾ 石 井 榮 一²⁾

要旨 典型的な臨床所見を呈する水痘症例の臨床診断は比較的容易であるが、非典型的な皮膚症状や多彩な随伴症状を呈する症例では、早期診断に難渋することがある。

症例は4歳女児。受診前日より続く発熱、皮疹、右眼球結膜充血を主訴に近医を受診し、精査加療のため当院を紹介された。来院時、莓舌、体幹および四肢に淡い紅斑を認め、四肢末端は浮腫状であった。また、手指に水疱を2個認めた。入院時の水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV)-IgM 抗体は陰性であったが、水疱拭い液から LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法で VZV DNA を検出し、水痘と診断した。感染制御の観点からも水痘の早期診断の重要性は高く、水疱拭い液を用いた LAMP 法による迅速検査が有用な早期診断ツールの一つとなり得る。

はじめに

水痘は、水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) の初感染による臨床像である。水痘の皮疹は紅斑から始まり、丘疹、水疱へと進み、さらに膿疱を形成後、痂皮化する。これらのさまざまな段階の皮疹が混在することが特徴であり、有髪部にも皮疹が観察される¹⁾。このような特徴的な皮疹や臨床経過をたどる場合には臨床診断は容易であるが、非典型的な皮疹や多彩な随伴症状を有する症例では診断に苦慮することがある。さらに、水痘ワクチンの定期接種化に伴い、典型的な水痘症例を経験する機会が減るとともに、水痘ワクチン接種後罹患、いわゆる break-

through varicella (BV) といった非典型的な臨床像を示す水痘症例に遭遇する機会が増加すると推察される。今後、このような非典型的な水痘症例においても迅速かつ的確な診断を行うことが要求される。

今回、川崎病症状を呈し、loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法によって水痘と確定診断した症例を経験したので、文献的考察を含め報告する。

I. 症 例

症例 : 4 歳, 女児。

主訴 : 発熱, 発疹, 右眼球結膜充血。

既往歴 : 入院 2 カ月前に, 今回の皮疹出現部位

Key words : 水痘, 川崎病, 水痘帯状疱疹ウイルス, 水疱, VZV-IgM

1) 市立八幡浜総合病院小児科

〔〒796-8502 八幡浜市大平1-638〕

2) 愛媛大学大学院医学系研究科小児科学

3) 藤田保健衛生大学小児科学

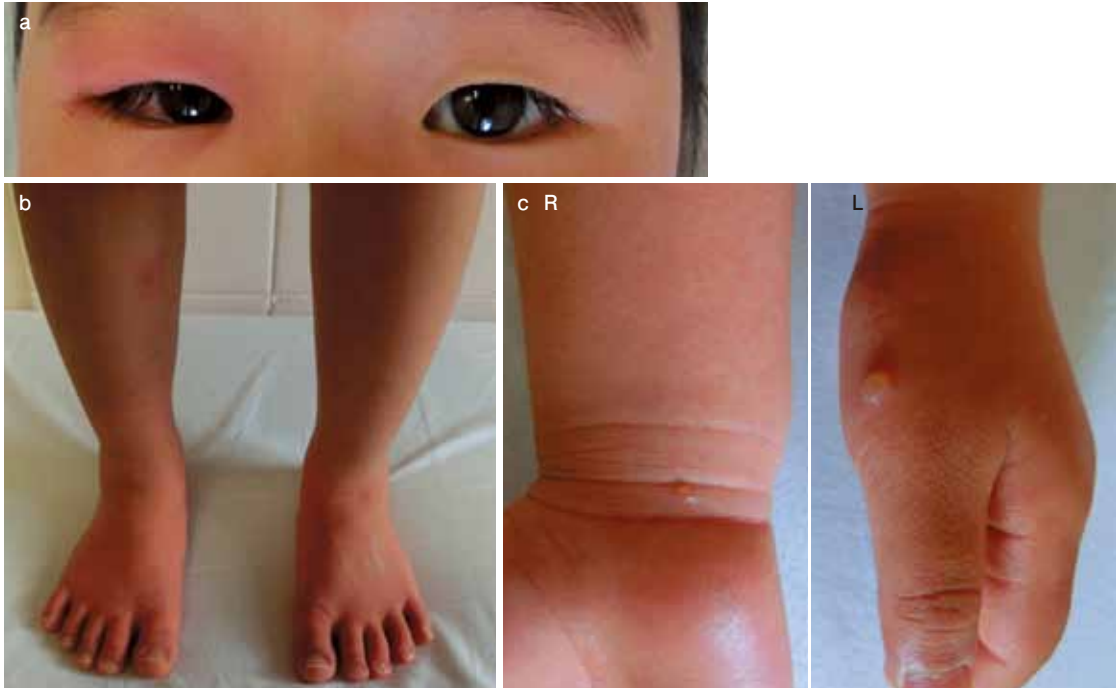


図 1 入院時外観

- a : 右眼球結膜充血, 右上眼瞼部の腫脹, 発赤を認めた. 左眼球結膜には異常は認めなかった.
 b : 四肢末端優位に淡い紅斑, 浮腫を認めた.
 c : 左母指に 5 mm×5 mm 大, 右手関節部に 2 mm×2 mm 大の紅暈を伴わない無痛性水疱を認めた.

とは異なる部位 (両側前腕屈側部, 左大腿部) に 1 mm 大の小水疱が数個出現した. 近医で水痘と診断され 3 日間の acyclovir (ACV) の処方を受け, 3 日目には皮疹は消失した. 食物アレルギー, 気管支喘息, アトピー性皮膚炎の既往はない.

家族歴: 家族に同様の症状の人はいなかった.

予防接種歴: 4 歳時で接種すべき定期接種はすべて接種完了していたが, 水痘ワクチンは未接種であった.

社会歴: 保育園に通園し, 入院 1 カ月前から手足口病が流行していた. 水痘の流行はなかった. ペット飼育はなく動物との接触もない.

現病歴: 入院前日 (第 1 病日) より発熱し, 左母指および右手関節に水疱 2 個, 右上眼瞼部腫脹, 右眼球結膜充血が出現した. 第 2 病日, 発熱継続, 右眼球結膜充血および右上眼瞼周囲の紅斑が増悪したため, 近医を受診した. 莓舌, 両側頸部リンパ節腫脹を指摘され, 精査加療目的で当院小児科

を紹介され受診した.

入院時現症: 意識は清明であり, 体温 39.6°C (腋窩温), 心拍数 92 回/分, SpO₂ 100% (room air), 呼吸数 20 回/分であった. 右眼球結膜充血, 右上眼瞼部の腫脹, 発赤を認めた (図 1 a). 左眼球結膜には異常はなかった. 口唇部はやや紅潮し, 莓舌, 口蓋扁桃の発赤を認めた. 口腔内に粘膜疹や歯肉発赤は認めなかった. 右頸部リンパ節 10.0 mm×6.3 mm, 左頸部リンパ節 7.0 mm×4.6 mm を触知し, 圧痛を伴っていた. 鼓膜, 耳介部, 外耳道には異常はなかった. 体幹, 四肢に淡い紅斑を認め, 四肢末端は浮腫状であった (図 1 b). 四肢末端で紅斑が増強していた. 左母指に 5 mm×5 mm 大, 右手関節部に 2 mm×2 mm 大の紅暈を伴わない無痛性水疱を認めた (図 1 c). BCG 接種部に発赤はなく, 有髪部に皮疹は認めなかった.

検査所見 (表 1): 白血球数は 8,600/ μ l であり, 好中球が 79.2% を占めていた. CRP は 1.39 mg/l

表 1 入院時検査所見

| 血算 | | 生化学 | | 血清抗体価 | |
|-----------------------|--------------------------|----------------------|------------|------------------|-------------|
| RBC | 513×10 ⁴ /μl | TP (6.7~8.3 g/dl) | 6.4 g/dl | HSV-IgG (EIA) | <0.2 EIA 価- |
| Hb | 13.5 g/dl | Alb (3.8~5.3 g/dl) | 4.3 g/dl | HSV-IgM (EIA) | 0.26 EIA 価- |
| Ht | 39.5% | T. Bil (0.1~1 mg/dl) | 1.3 mg/dl | VZV-IgG (EIA) | <0.2 EIA 価- |
| WBC | 8,600/μl | AST (12~36 IU/l) | 13 IU/l | VZV-IgM (EIA) | 0.48 EIA 価- |
| Neutro | 79.2% | ALT (6~43 IU/l) | 33 IU/l | エンテロウイルス 70 (NT) | <4 倍 |
| Eosino | 0.5% | LDH (142~246 IU/l) | 282 IU/l | エンテロウイルス 71 (NT) | 64 倍 |
| Baso | 0.1% | ChE (168~470 IU/l) | 314 IU/l | エンテロウイルス 71 (NT) | 64 倍 |
| Lympho | 15.5% | CK (20~170 IU/l) | 31 IU/l | コクサッキーウイルス | <4 倍 |
| Mono | 4.7% | BUN (7~21 mg/dl) | 16 mg/dl | A6 (NT) | <4 倍 |
| Plt | 16.4×10 ⁴ /μl | Cre (0.5~1.2 mg/dl) | 0.34 mg/dl | コクサッキーウイルス | <4 倍 |
| | | Na (135~147 mEq/l) | 135 mEq/l | A16 (NT) | <4 倍 |
| | | K (3.5~5 mEq/l) | 4.2 mEq/l | A16 (NT) | <4 倍 |
| | | Cl (98~108 mEq/l) | 102 mEq/l | マイコプラズマ (PA) | 80 倍 |
| | | Glu (70~110 mg/dl) | 88 mg/dl | | |
| | | CRP (0~0.8 mg/dl) | 1.39 mg/dl | 微生物迅速検査 | |
| 免疫学的検査 | | プロカルシトニン | <0.5 ng/ml | アデノウイルス | 陰性 |
| C3 (80~140 mg/dl) | 98 mg/dl | フェリチン | 73.4 ng/ml | 溶連菌 | 陰性 |
| C4 (11~34 mg/dl) | 21 mg/dl | (5~100 ng/ml) | | | |
| CH50 (30~45 U/ml) | 33.1 U/ml | sIL-2R | 1,190 U/ml | 培養検査 | |
| IgG (870~1,700 mg/dl) | 797 mg/dl | (145~519 U/ml) | | 血液培養 | 陰性 |
| IgA (110~410 mg/dl) | 75 mg/dl | | | | |
| IgM (33~190 mg/dl) | 175 mg/dl | | | | |

*括弧内は正常範囲を示す。

dl, プロカルシトニン (PCT) は 0.5 ng/ml 未満であった。血清ウイルス抗体価は, HSV-IgG (EIA) <0.2 EIA 価, HSV-IgM (EIA) 0.26 EIA 価, VZV-IgG (EIA) <0.2 EIA 価, VZV-IgM (EIA) 0.48 EIA 価で, すべて陰性であった。また, エンテロウイルス 71 抗体価 (NT) 64 倍, コクサッキーウイルス A16 抗体価 (NT) <4 倍, マイコプラズマ抗体価 (PA) 80 倍であった。尿検査は異常なく, 血液培養も陰性であった。心臓超音波検査では異常は認めなかった。

臨床経過: 水痘, 皮膚軟部組織感染症を疑い, ACV 15 mg/kg/day, CTRX 80 mg/kg/day で初期治療を開始した。第 3 病日, 四肢, 体幹に 1 mm 大の小水疱が数個出現した。第 4 病日に解熱し, 紅斑, 苺舌, 右眼球結膜充血も改善したため, CTRX の投与を終了した。第 5 病日, 入院時に採取した水疱拭い液から LAMP 法により VZV DNA の増幅が認められ, SmaI 制限酵素処理によって野生株の VZV であることが判明し, 水痘と確定診断した (図 2)。合計 5 日間の ACV 投与を行い, すべての水疱の痂皮化を確認し, 第 8 病

日に退院した。退院時に膜様落屑は認めなかった。第 14 病日, VZV 抗体価は VZV-IgM (EIA) 6.04 EIA 価, VZV-IgG (EIA) 25.8 EIA 価と上昇した。エンテロウイルス 71 抗体価 (NT) 64 倍, コクサッキーウイルス A16 抗体価 (NT) <4 倍, マイコプラズマ抗体価 (PA) 80 倍と変化はなかった。なお, 同日施行した心臓超音波検査では異常は認めなかった。

II. 考 察

自験例は川崎病主要症状 3/6 項目であり, 川崎病の診断基準は満たさなかった。生体内では, VZV 感染早期には TNF-α, IFN-γ などの炎症性サイトカインが産生され, ウイルス増殖が抑制される²⁾。これらの炎症性サイトカインは川崎病の免疫病態にも深く関与し³⁾, 水痘と川崎病の合併例の報告も散見されていることから^{4~12)}, その関連性が指摘されている。しかしながら, 川崎病の発症時期と VZV による水疱出現時期が偶然一致したのか, 川崎病の臨床経過と非典型的な水痘の臨床経過が酷似したのかについては議論が残る。

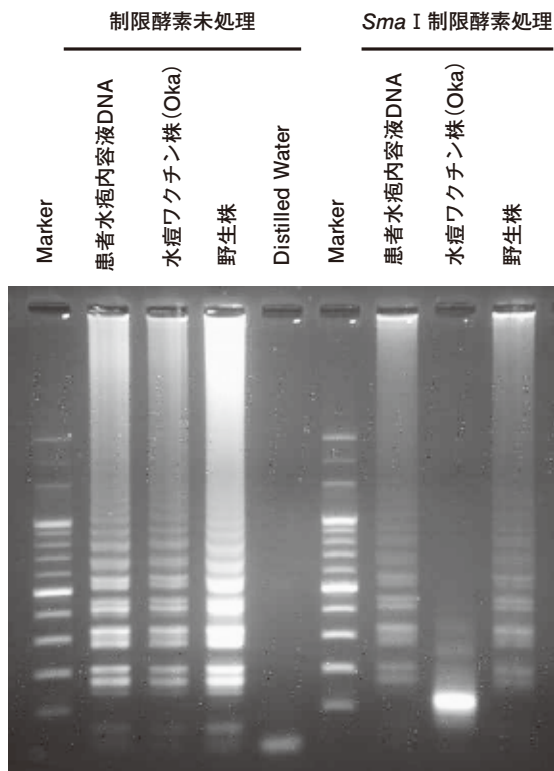


図 2 水疱拭い液の LAMP 産物の制限酵素切断パターン

LAMP 法で水疱拭い液中の VZV DNA を増幅し、制限酵素処理前後での電気泳動パターンを比較した。その結果、患児の水疱拭い液から VZV DNA の増幅が認められ、*Sma*I 制限酵素処理によって野生株の VZV であることが判明した。

そこで、われわれは過去 20 年間に報告された川崎病の診断後に水痘を発症した症例 (表 2) と、水痘の診断後に川崎病を発症した症例 (表 3) の臨床像についてまとめた。興味深いことに、自験例を含め川崎病の診断後に水痘を発症した症例では、川崎病診断とほぼ同時期に水痘が出現していた。さらに、水痘の診断後に川崎病を発症した症例では、発熱が水痘出現より先行している症例が多くみられた。

また、典型的な水痘の初感染では、水疱は体幹部中心に多数出現することが多い¹⁾。この臨床的特徴に着目すると、水疱出現部位が四肢のみに分布した症例 3 や、水疱の個数が少なかった症例 1, 11 では非典型的な臨床像を呈していた。特に症例

1 では、痒痒感を伴わない 1 cm を超える大きな水疱も観察され、通常の水痘疹とは異なる特徴を有していた⁷⁾。加えて、これらの症例では VZV 抗体価の上昇も乏しい傾向にあり、臨床診断に苦慮したことが推察される。

自験例では、①川崎病に類似した臨床像、②非典型的な皮疹部位と多彩な随伴症状、③入院 2 カ月前の ACV 治療歴、④周囲での手足口病の流行といった点から、慎重に鑑別診断を進める必要があった。自験例は水疱数が少なく、軽症化している点特徴的であった。その理由の一つとして、VZV 増殖を抑制するサイトカイン分泌がなされるとともに、そのサイトカインの作用により川崎病症状が惹起された可能性が考えられる。

また、受診時の VZV-IgM 抗体、VZV-IgG 抗体、コクサッキーウイルス A6 抗体の有意な上昇は認めず、以前に水痘や手足口病に罹患していたとは考えにくい。

水痘の血清学的診断は VZV-IgM 抗体の検出と、VZV-IgG 抗体の有意上昇によってなされることが多い。しかしながら、VZV-IgM 抗体、VZV-IgG 抗体は皮疹出現後 0~1 日目ではともに検出されず、皮疹出現後 2~3 日目になって初めて検出されるようになるため、水痘初感染の早期診断における VZV-IgM 抗体測定の有用性は乏しいとされている¹³⁾。症例 3, 11, および自験例においても、皮疹出現時の VZV-IgM 抗体は陰性であった。

さらに、これらの VZV 抗体測定法は結果判定に時間を要する欠点もある。それに対し、LAMP 法は数時間で結果が得られる迅速性と、水疱拭い液を検体として直接測定できる簡便性を兼備している。加えて、制限酵素処理した LAMP 産物の電気泳動パターンから、水痘ワクチン株と野生株との鑑別も可能である¹⁴⁾。水痘ワクチンの定期接種に伴い、非典型的な臨床経過をたどる症例や多様な水疱性病変を呈する症例の割合が増加すると推測される。LAMP 法は、それらの水痘症例の多様化に対しても対応可能な検査法であると考えられる。さらに、感染制御の観点からも非典型例を的確かつ迅速に診断する必要があり、今後、LAMP 法による迅速検査の重要性がさらに増す

表 2 川崎病の診断後に水痘を発症した症例

| No. | 年齢, 性 | 川崎病症状 | 発熱から水疱出現までの日数 | 川崎病診断から水疱出現までの日数 | 水疱部位 | ウイルス学的検査 | 免疫グロブリン投与 | 合併症 | 文献 |
|-----|----------|----------|---------------|------------------|--------|------------------------------|-----------------------|-----------|----|
| 1 | 1y, F | 5/6+TDCA | 9 | 3 | 体幹(数個) | VZV 抗体価 (CF) 8 倍 | 400 mg/kg/day, 5 days | マイコプラズマ肺炎 | 7 |
| 2 | 4y, F | 6/6+TDCA | 2 | 0 | 体幹, 四肢 | N. D. | 2 g/kg/day, 1 day | なし | 8 |
| 3 | 6m, M | 5/6+B+D | 3 | 0 | 四肢 | VZV-IgM 陰性* VZV-IgG 陰性 | 2 g/kg/day, 1 day | 脳症 | 9 |
| 4 | 3y10m, M | 4/6 | N. D. | 0 | N. D. | N. D. | +(N. D.) | 肝障害 | 12 |
| 自例 | 4y, F | 3/6 | 0 | 0 | 手指(2個) | VZV-IgM 陰性** VZV-IgG 陰性** | 未使用 | なし | |

川崎病症状は川崎病診断の手引きにおける主要症状 6 項目中の該当症状 (x) を x/6 として記載。

*水痘の家族歴, **2 週間後陽転化, AN: 冠動脈瘤, B: BCG 接種部発赤, D: 膜様落屑, F: 女, M: 男, m: 月, N. D.: 未記載, TDCA: 一過性冠動脈拡大, y: 年

表 3 水痘の診断後に川崎病を発症した症例

| No. | 年齢, 性 | 川崎病症状 | 発熱から水疱出現までの日数 | 水疱出現から川崎病診断までの日数 | 水疱部位 | ウイルス学的検査 | 免疫グロブリン投与 | 合併症 | 文献 |
|-----|---------|----------|---------------|------------------|--------|---------------------------|-------------------|------------|----|
| 5 | 1y8m, M | 4/6+B | 2 | 1 | N. D. | VZV-IgM 陽性, VZV-DNA 陽性 | +(N. D.) | なし | 4 |
| 6 | 8m, F | 5/6+D | 1 | 3 | N. D. | VZV-IgM 陽性, VZV-DNA 陽性 | +(N. D.) | なし | 4 |
| 7 | 2y, M | 1/6+D+AN | 2 | 15 | N. D. | N. D. | 2 g/kg/day, 1 day | なし | 5 |
| 8 | 5y, M | 5/6+D+AN | 6 | 1 | 体幹(多数) | N. D. | 2 g/kg/day, 1 day | なし | 6 |
| 9 | 5y, F | 6/6+TDCA | N. D. | 7 | 体幹, 顔面 | VZV-IgM 陽性, VZV-IgG 上昇 | 2 g/kg/day, 1 day | なし | 8 |
| 10 | 3y, M | 6/6 | -5 | 10 | 体幹, 顔面 | N. D. | 2 g/kg/day, 1 day | EB ウイルス感染症 | 10 |
| 11 | 3y, M | 5/6 | 2 | 3 | 背部(3個) | VZV-IgM 陰性 (2週間後に陽転化) | 1 g/kg/day, 1 day | 肝障害 | 11 |

川崎病症状は川崎病診断の手引きにおける主要症状 6 項目中の該当症状 (x) を x/6 として記載。

AN: 冠動脈瘤, B: BCG 接種部発赤, D: 膜様落屑, F: 女, M: 男, m: 月, N. D.: 未記載, TDCA: 一過性冠動脈拡大, y: 年

と考えられる。

ま と め

臨床症状, 臨床経過から水痘の診断に苦慮する際には, 水疱拭い液を検体とした LAMP 法によ

る VZV ゲノム同定検査が, 早期診断の一助となる。

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) Arvin AM : Varicella-zoster virus. Clin Microbiol Rev 9 : 361-381, 1996
- 2) Torigoe S, et al : IL-12, IFN-gamma, and TNF-alpha released from mononuclear cells inhibit the spread of varicella-zoster virus at an early stage of varicella. Microbiol Immunol 44 : 1027-1031, 2000
- 3) Leung DY, et al : Two monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor, render cultured vascular endothelial cells susceptible to lysis by antibodies circulating during Kawasaki syndrome. J Exp Med 164 : 1958-1972, 1986
- 4) 本橋俊和, 他 : 水痘と同時期に発症した川崎病の2例. 小児感染免疫 8 : 81, 1996
- 5) Kuijpers TW, et al : A boy with chickenpox whose fingers peeled. Lancet 351 : 1782, 1998
- 6) Ogboli M, et al : Kawasaki disease associated with varicella : a rare association. Br J Dermatol 1145-1146, 1999
- 7) 中村利彦, 他 : 熱性けいれん, マイコプラズマ肺炎, 水痘を合併した川崎病の1女児例. 小児臨 53 : 1009-1013, 2000
- 8) Lee DH, et al : Kawasaki disease associated with chickenpox : report of two sibling cases. Acta Paediatr Taiwan 45 : 94-96, 2004
- 9) 鈴木久美, 他 : 高サイトカイン血症を呈し, 脳症を初発症状とした川崎病の1例. 小児臨 59 : 2163-2167, 2006
- 10) Turkay S, et al : Kawasaki disease onset during concomitant infections with varicella zoster and Epstein-Barr virus. J Natl Med Assoc 98 : 1350-1352, 2006
- 11) 岩田晶子, 他 : 水痘と同時期発症し, 高度肝機能障害を呈した川崎病の1男児例. 小児臨 60 : 1586-1590, 2007
- 12) 山下 良, 他 : 水痘と同時発症し, 肝不全を呈した川崎病の1例. 日小児会誌 116 : 1177, 2012
- 13) 庵原俊昭, 他 : ワクチン歴による水痘急性期IgM抗体・IgG抗体の比較検討. 日小児会誌 113 : 271, 2009
- 14) Okamoto S, et al : Rapid detection of varicella-zoster virus infection by a loop-mediated isothermal amplification method. J Med Virol 74 : 677-682, 2004

A case of varicella zoster virus infection with Kawasaki disease-like findings confirmed by a loop-mediated isothermal amplification assay

Fumihiko OCHI^{1,2)}, Tetsushi YOSHIKAWA³⁾, Sanae KAWAKAMI¹⁾,
Kazuyo KUZUME^{1,2)}, Hisamichi TAUCHI²⁾, Eiichi ISHII²⁾

1) *Division of Pediatrics, Yawatahama City General Hospital*

2) *Department of Pediatrics, Ehime University Graduate School of Medicine*

3) *Department of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine*

Diagnosis of varicella with typical clinical course or symptoms is easy. However, early diagnosis of patients with non-typical skin findings and a variety of associated symptoms is more difficult. This paper reports a 4-year-old girl with varicella, which was confirmed by a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay.

She had a fever, right bulbar conjunctival injection, strawberry tongue, edema of the extremities, pale pink erythema on the trunk and extremities, and two vesicles on her finger and wrist. VZV DNA was detected in vesicle swabs using the LAMP assay, thus providing a definitive diagnosis of varicella. On the other hand, VZV-IgM was negative. The early diagnosis of varicella in terms of infection control is very important, and rapid testing by the LAMP assay using a vesicle swab maybe a useful diagnostic tool.

(受付 : 2015 年 2 月 20 日, 受理 : 2015 年 6 月 17 日)