

症例報告

脳症を合併した難治性川崎病の1例

藤井宏美¹⁾ 小野将太¹⁾ 梶俊策¹⁾

要旨 症例は4歳女児。発熱4日目に両側眼球結膜充血、口唇紅潮、苺舌、頸部リンパ節腫脹、不定形発疹を認め、川崎病と診断した。群馬大学のスコア10点のため、 γ グロブリンにプレドニゾロン2 mg/kg/dayを併用し加療開始した。第5病日には解熱したものの両側眼球結膜充血や苺舌など川崎病主要症状が残存しており、意識障害が出現した。髄液検査、頭部MRIは異常なかったが、覚醒時脳波では広汎性の徐波を認め、急性脳症の合併が考えられた。川崎病に対する治療のみで意識状態は徐々に改善したが依然として眼球結膜充血が残存しており、その後発熱を繰り返し難治性川崎病となった。 γ グロブリンは計6 g/kg投与することとなったが、第8病日よりシクロスポリンを併用し、冠動脈病変の合併なく改善した。

はじめに

川崎病は全身の血管炎を特徴とする原因不明の疾患である。合併症としては冠動脈病変が最も重要だが、無菌性髄膜炎や末梢性顔面神経麻痺などの神経学的合併症がみられることが知られている¹⁻⁴⁾。稀ではあるが痙攣や意識障害をきたし急性脳症を合併することがあり¹⁻⁴⁾、第21回の川崎病全国調査では、脳炎・脳症合併例は0.09%と報告されている⁵⁾。中枢神経症状を合併した症例では冠動脈病変の合併率が高いとの報告が散見され注意を要する²⁾。

われわれは脳症を合併した難治性川崎病の1例を経験した。本例では3回の γ グロブリン投与にシクロスポリン投与を併用し、冠動脈病変を合併することなく改善した。若干の文献検索とともに本例の経過を報告する。

I. 症 例

症例：4歳9か月、女児

主訴：発熱、右頸部リンパ節腫脹

既往歴：特記事項なし

アレルギー：なし

生活歴：2~3週間以内の山水や井戸水使用なし

周囲流行：保育園で流行性耳下腺炎

現病歴：高熱3日目、活気不良で前医受診し、頸部リンパ節腫脹および炎症反応高値のため当科紹介、同日入院となった。

入院時現症：体重16 kg、体温40.8℃、ぐったりし母に抱かれていたが、声掛けで返答はあり、Japan Coma Scale 1~2であった。圧痛を伴う右頸部リンパ節腫大、咽頭発赤を認めた。心雑音なし、呼吸音は清、腹部は平坦軟、肝脾腫や圧痛を認めなかった。眼球結膜充血や口唇紅潮、苺舌、皮疹、手指浮腫、BCG痕発赤はいずれも認めな

Key words：川崎病，脳症， γ グロブリン，プレドニゾロン，シクロスポリン

1) 津山中央病院小児科

連絡先：藤井宏美 〒708-0841 津山市川崎 1756 津山中央病院小児科

かった。

血液検査所見 (表) :白血球数 27,000 / μ L (好中球 86.2%, リンパ球 11.0%), CRP 14.9 mg/dL, プロカルシトニン (PCT) 7.21 ng/mL と好中球優位の白血球増多と炎症反応の上昇を認めた。AST 423 IU/L, ALT 243 IU/L, T.bil 4.5 mg/dL, D.bil 2.6 mg/dL と肝機能障害を認めた。LDH は 594 IU/L と上昇を認め、Na と血小板数はそれぞれ 135 mEq/L, 12.2 万/ μ L と正常下限であった。アルブミンは 3.9 g/dL と正常範囲であった。補体は正常範囲であり、抗核抗体、肝炎ウイルス、EB ウイルス、サイトメガロウイルス抗体はいずれも陰性であった。

迅速検査 (咽頭拭い液) :アデノウイルスと A 群溶連菌は陰性であった。

心臓超音波検査 :心機能良好、心嚢液貯留なく、冠動脈の拡大や瘤形成を認めなかった。

腹部超音波検査 :肝臓の輝度はやや低下し、軽度の胆嚢壁肥厚を認めたが、胆嚢腫大や肝内胆管の拡張は認めなかった。小腸から上行結腸の腸管壁肥厚と腸液貯留を認めた。腎臓、脾臓は特記所見なし。

入院後経過 (図 1, 図 2) :川崎病を疑ったが、エルシニア偽結核症などの細菌感染症に罹患している可能性も考慮し、抗菌薬セフトキシム (140 mg/kg/day) で加療開始した。第 4 病日となる入院翌日には、眼球結膜充血、苺舌、口唇紅潮、腹部と両鼠径部から両下腿にかけて小豆大の紅斑が出現し、川崎病と診断し、 γ グロブリン (2 g/kg) 投与とアスピリン内服を開始した。群馬大学 (小林ら) のスコアは発症月齢以外のすべての項目を満たし 10 点であり、 γ グロブリン不応が予想されたため、プレドニゾロン (2 mg/kg/day) を併用した。翌日には解熱したものの眼球結膜充血が残存しており、意識障害が出現した。意識障害は γ グロブリン投与開始後 24 時間頃からあり、母が傍らにいてもかかわらず捜したり、ベッド柵向こうの壁に向かい母を呼んだりし、朦朧として反応の乏しい表情、構音障害、立位保持不可がみられた。指示に従えず神経学的診察は困難であったが、上下肢ともに明らかな腱反射の亢進・減弱は認めなかった。眼球結膜充血と右頸部リンパ節腫脹は残

表 血液検査所見

LDH	594 IU/L	IgG	715 mg/dL
AST	423 IU/L	IgA	139 mg/dL
ALT	243 IU/L	IgM	158 mg/dL
CK	35 IU/L	C3	113 mg/dL
T.bil	4.5 mg/dL	C4	26.1 mg/dL
D.bil	2.6 mg/dL	CH50	59 U/mL
BUN	8.3 mg/dL	ASO	<10 IU/mL
Cre	0.42 mg/dL	ASK	<40 倍
TP	7.1 g/dL	抗核抗体	<40
Alb	3.9 g/dL	HBs 抗原	(-)
Na	135 mEq/L	HCV 抗体	(-)
K	4.5 mEq/L	HAV-IgM	(-)
CRP	14.9 mg/dL	EB-VCA-IgM	40 倍
PCT	7.21 ng/mL	EB-VCA-IgG	<10 倍
WBC	27,000 / μ L	CMV-IgM	(-)
Hb	12.6 g/dL		
Hct	38.8 %		
Plt	12.2 万/ μ L		
Neu	86.2 %		
Lym	11.0 %		

存していたが、発熱なく、頭痛や嘔吐のみみられなかった。血液検査では電解質異常や高アンモニア血症を認めず、肝機能は AST 56 IU/L, ALT 80 IU/L と入院当初よりむしろ改善傾向であった。髄液検査では細胞数 15/3 / μ L と細胞数増多を認めず、蛋白上昇もなかった。頭部単純 MRI では拡散強調像、血管画像ともに異常を認めなかった。脳波は覚醒し開眼した状態で記録したが、広汎性徐波を認めた (図 3)。

以上から、川崎病による急性脳症を併発していると考えた。時間経過とともに意識障害の改善がみられていたため、プレドニゾロンとアスピリンでの加療を継続し、4 日間の経過で意識障害は消失した。第 7 病日には再発熱があり γ グロブリン (2 g/kg) の再投与を行ったが、投与開始から 24 時間以内の解熱が得られなかった。そこで、一度は効果のみられた γ グロブリン (1g/kg) 追加投与に加え、当院の川崎病クリニカルパスに準じてシクロスポリン (1.5 mg/kg/day) 持続静脈注射を開始した。シクロスポリンに関しては、川崎病への使用で有効との報告もあるが論拠はまだ少なく、標準的治療としては確立されていない方法である

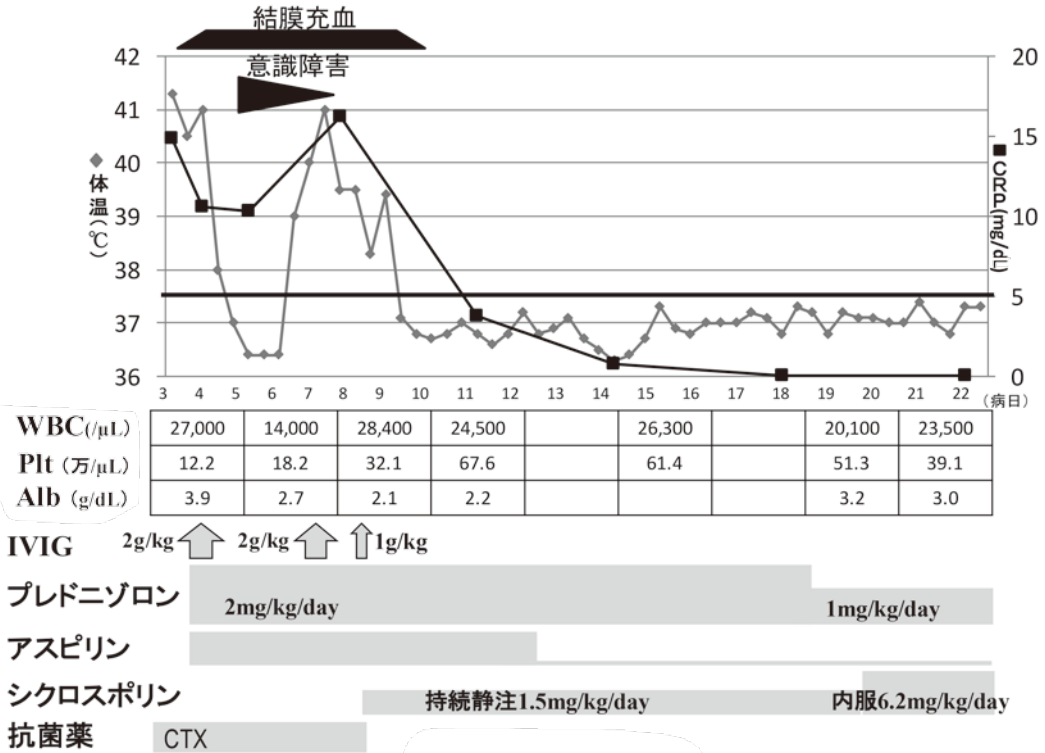


図1 入院後経過 (1)

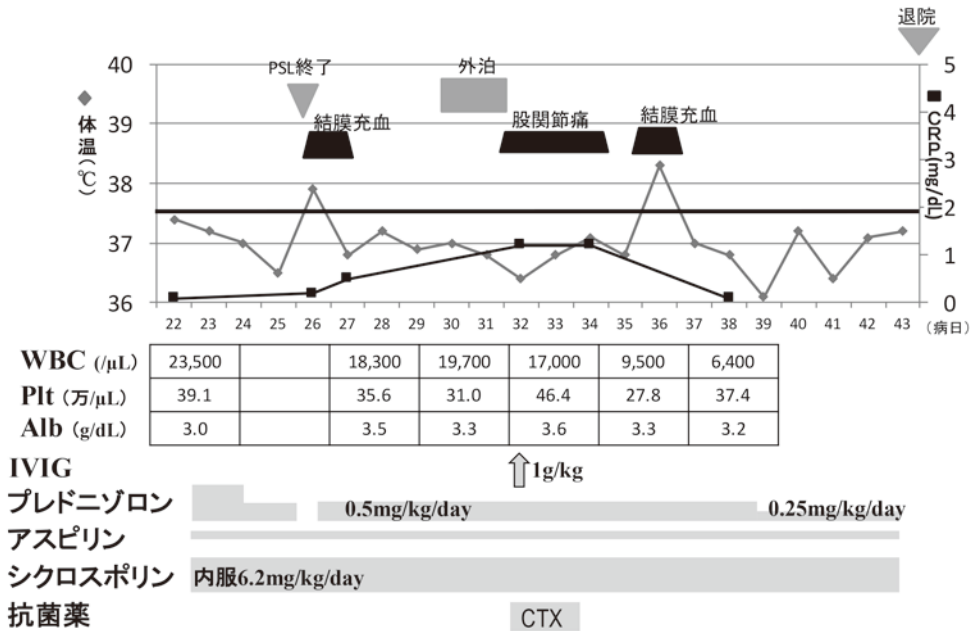


図2 入院後経過 (2)

退院後、外来でシクロスポリン、プレドニゾロンを漸減中止

経過中：心エコー 異常なし 第12、第42病日：脳波 正常 第62病日：頭部MRI 正常 第71病日：CyA 内服終了

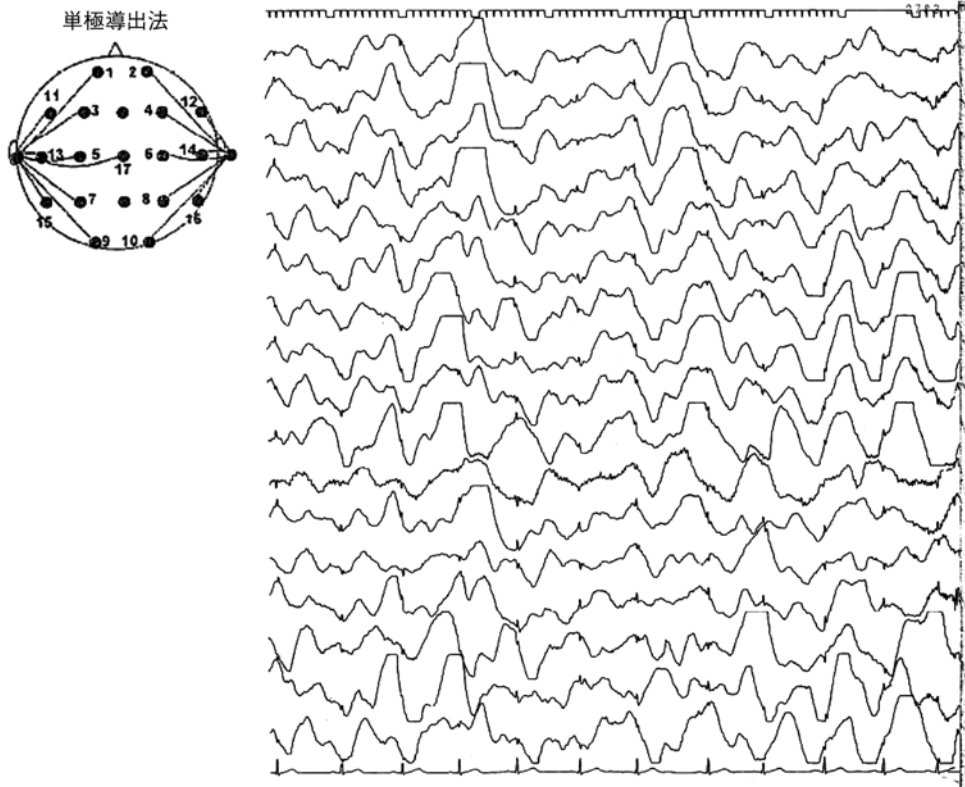


図3 脳波 (第6病日)

覚醒時脳波で、広汎性徐波がみられた。

こと、腎障害、高血圧、歯肉腫脹などの副作用に注意していくことを書面で説明し、同意を得て使用開始した。第9病日には解熱、炎症反応の陰性化を確認し第19病日からプレドニゾロン減量を開始し、シクロスポリンは内服 (6.2 mg/kg/day) へ変更した。第26病日にプレドニゾロンを終了した直後から微熱と眼球結膜充血がみられ、プレドニゾロンを少量 (0.5 mg/kg/day) で再開したところ速やかに解熱し、眼球結膜充血も消失した。第30~31病日の外泊後に右股関節痛が出現し、股関節単純MRIを撮影したが異常はみられなかった。しかしCRPは1.2mg/dLと軽度の上昇がみられ、発熱やその他の川崎病主要症状は認めなかったが川崎病の再燃を否定できなかったため抗菌薬セフトキシムに加え、 γ グロブリン (1g/kg) 追加投与を行った。翌日から股関節痛は軽減していき、CRP 0.1mg/dLと再度炎症反応の陰性化を確

認し、第39病日からプレドニゾロン減量を開始、プレドニゾロン (0.25 mg/kg/day)、シクロスポリン (6.2 mg/kg/day) を内服しながら第44病日に退院となった。経過中、冠動脈病変の出現はなく、第12病日、第42病日の脳波と第62病日の頭部単純MRIではいずれも異常を認めなかった。外来で内服を漸減し、第50病日にプレドニゾロンを、第71病日にシクロスポリンをそれぞれ終了とした。その後、半年間の観察中に症状の再燃はみられず、心臓超音波検査でも異常はみられなかった。また、四肢の膜様落屑は出現しなかった。

II. 考 察

日本では川崎病患者の0.4~1.1%に中枢神経合併症があるとされ¹⁾、急性脳炎・急性脳症の報告もみられる¹⁻⁴⁾。多くは有熱期に、意識障害、痙攣などで発症するといわれている。まれに神経学的後

遺症を残すとされているが、ほとんどは予後良好である。頭部MRIでは一過性の脳梁膨大部病変などが報告され、脳波では正常あるいは全般性からびまん性徐波などの出現が報告されている²⁴⁾。本症例では髄液中サイトカイン等の検査は施行しておらず鑑別は困難であったが、頭痛や嘔吐といった髄膜刺激症状がなく、髄液検査異常のない意識障害であり、脳波では徐波が認められ、 γ グロブリンの副作用である無菌性髄膜炎よりは川崎病に伴う急性脳症の可能性が高いと考えられた。

川崎病の中中枢神経合併症の原因の一部は川崎病における血管炎によると考えられており、脳血流と意識障害などの検討がSPECTを用いて行われている⁶⁷⁾。2008年の疋田らの報告⁷⁾では、中枢神経症状を伴った3例全例にSPECTで両側前頭葉の血流低下があり、うち2例では頭部MRIで梗塞巣や海馬病変が認められている。本症例では、脳波異常は広汎性で、臨床所見や脳波からの病変部位の推測は困難であった。川崎病主要症状と同様に、炎症性サイトカインや血管内皮細胞の機能破綻により脳実質に一過性の浮腫性変化がみられていた可能性が考えられるが、急性期および回復期の2点では頭部MRIはいずれも異常がみられず、病初期のSPECTが病変検出に有用であったかもしれない。また、症状の有無と血流低下は必ずしも並行しないとされている。本症例の炎症反応は白血球数 27,000/ μ L、CRP 14.9 mg/dL、PCT 7.21 ng/mLと高値であったが、検査時点では中枢神経症状の出現に関する予測はできないということであり、川崎病であればどの症例でも生じうると認識する必要がある。

2011年の石口らの報告³⁾では、川崎病307例中、中枢神経合併症(痙攣、意識障害、異常言動のうち少なくとも一つ)を認めた症例が6例あり、うち4例(67%)に冠動脈病変の合併がみられた。中枢神経合併症を認めなかった301例では冠動脈病変の合併が17例(5.6%)であり、症例数の大きな違いはあるが、10倍程度の冠動脈病変合併率の差がみられている。さらに、2012年にTakanashiらがまとめた一過性の脳梁膨大部病変を示した6例では、2例で冠動脈瘤の合併がみられている²⁾。冠動脈病変の合併に関しては、有熱期間が長いこと、年長

者であること、低Na血症が存在することがその予測因子とされている^{8,9)}。Takanashiらの報告²⁾では冠動脈病変合併の2例はどちらも3因子すべてを満たしている(21日間と13日間、8歳と14歳、119 mEq/Lと128 mEq/L)が、本症例では3因子のいずれも満たさず、冠動脈病変の合併も認めなかった。中枢神経合併症と冠動脈病変の相関が示唆されており、3因子と中枢神経合併症のどちらも存在する場合に冠動脈病変について更に注意すべきと考えられる。

今回われわれは、 γ グロブリン、プレドニゾロンに加え、 γ グロブリン再投与への反応不良のためシクロスポリンを使用した。当院では、施設での投与経験、迅速に当院で開始できるものとして3rd Lineの治療にシクロスポリンを行ってきたが、現時点では保険適用のある標準的治療ではなく、十分な説明を行い同意のもと使用する必要がある。3rd Lineの治療に関してはインフリキシマブが保険適用となったので、今後使用例が増加すると思われるが、どの方法であっても、中枢神経系合併症がみられた例では、冠動脈病変のハイリスクと考えて、遅滞なく炎症を抑えることが重要であるとする。

結 語

今回われわれは、脳症を合併した難治性川崎病の1例を経験した。 γ グロブリン再投与にも反応不良であったが、シクロスポリンを併用し、冠動脈病変をきたすことなく治癒した。意識障害は1回目の γ グロブリン後出現し、2~3日の経過で改善した。中枢神経症状の合併例では冠動脈病変の発症率が高いとの報告があり、積極的に急性期の炎症を抑制する治療を進めるべきであるとする。

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) Terasawa K, et al : Neurological complications in Kawasaki disease. *Brain Dev* 5 : 371-374, 1983
- 2) Takanashi J, et al : Kawasaki disease complicated by mild encephalopathy with a reversible

- splenic lesion (MERS). *J Neurol Sci* 315 : 167-169, 2012
- 3) 石口由希子, 他 : 中枢神経系合併症を認めた川崎病の6例. *Prog Med* 31 : 1663-1667, 2011
 - 4) 松村 雄, 他 : 川崎病に合併した脳症の症例報告. *心臓* 46 : 1648-1649, 2014
 - 5) 特定非営利活動法人日本川崎病研究センター川崎病全国調査担当グループ: “第21回川崎病全国調査成績”. <http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasaki-byou/20110915/mcls21report.pdf> (参照 2016-8-8)
 - 6) Ichiyama T, et al : Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease. *Stroke* 29 : 1320-1321, 1998
 - 7) 疋田敏之, 他 : 脳血流 SPECT (^{99m}Tc -HMPAO) による川崎病の脳血流異常についての検討. *日本小児放射線学会雑誌* 24 : 67-72, 2008
 - 8) Newburger JW, et al : Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease : a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 110 : 2747-2771, 2004
 - 9) Nakamura Y, et al : Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int* 46 : 33-38, 2004

A case of severe Kawasaki disease complicated by encephalopathy

Hiromi FUJII¹⁾, Shota ONO¹⁾, Shunsaku KAJI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Tsuyama Chuo Hospital*

This paper reports the case of 4-year-old girl Kawasaki disease complicated by acute encephalopathy. She presented with red eyes, dry red lips, red tongue, neck lymph node swelling, and rash on day 4 after admission. Therefore, she received a diagnosis of Kawasaki disease and was treated with γ -globulin (2 g/kg) and prednisolone (2 mg/kg/day), due to a high Kobayashi risk score of 10. The red eyes and lips remained at five days post-admission, despite a diminishing fever, and she developed abnormal behavior simultaneously. No abnormality was found on normal brain magnetic resonance imaging (MRI) or cerebrospinal fluid examination; but acute encephalopathy was diagnosed by electroencephalography. As her condition recovered day-by-day, additional treatment for specifically encephalopathy was not provided. However, her fever returned several times. Finally, even though the patient was treated with γ -globulin (total 6 g/kg), prednisolone, and cyclosporine A (from day 8), no coronary aneurysm occurred.

Key words: Kawasaki disease, encephalopathy, γ -globulin, prednisolone, cyclosporine A

(受付 : 2017 年 1 月 13 日, 受理 : 2017 年 12 月 22 日)

* * *