

症例報告

水痘ワクチン株による带状疱疹の経過中に川崎病を発症した1例

親 谷 佳 佑¹⁾ 堤 裕 幸²⁾

要旨 症例は1歳6か月の男児。水痘ワクチン接種6か月後に带状疱疹に罹患し、その経過中に川崎病を発症した。痂皮のウイルス遺伝子の解析から、水痘ワクチン株による带状疱疹と診断し、水痘ワクチンウイルスの再活性化が川崎病発症に繋がった可能性を考えた。

はじめに

水痘ワクチンはわが国で開発された現在使用可能な唯一のヒトヘルペスウイルスに対するワクチンで、2014年10月から定期接種化された。すでに2回接種を取り入れている米国のように、水痘罹患例の減少とともに重症化例、死亡例の減少、さらにはワクチン未接種乳児への間接的な予防効果にも繋がることが期待される。

今回、われわれは水痘ワクチン接種後にワクチン株由来の带状疱疹に罹患し、その経過中に川崎病を発症した幼児例を経験した。ワクチン株由来の带状疱疹の発症は極めて稀であり、さらに川崎病との関連が疑われた带状疱疹の報告は無い。偶然の合併を否定することはできないが、水痘ワクチン定期接種化に伴い、同様の症例が積み重なる可能性があると考え報告する。

1. 症 例

症例：1歳6か月、男児。

主訴：発熱、水疱疹、眼球結膜充血、手掌紅斑、口唇の紅潮、頸部リンパ節腫脹。

出生歴：在胎38週、2,920gで仮死なく出生した。

既往歴：特記事項なし。水痘罹患歴なし。

家族歴：同胞なし、その他特記事項なし。

生活歴：保育園の通園なし。

現病歴：2017年4月上旬に近医で1回目の水痘ワクチンを左上腕に接種した。2017年10月某日（第1病日）から左手関節背側、左上腕、左前胸部に集簇した小水疱が出現した。第3病日から38℃台の発熱を認め、近医皮膚科を受診し带状疱疹と診断されバラシクロビルが処方されたが内服困難であった。第5病日から眼球結膜充血、手掌紅斑、頸部リンパ節腫脹が出現した。第6病日近医小児科を受診し、口唇紅潮所見もあり、川崎病が疑われ精査加療のため当科に紹介入院となった。

入院時現症：体重 9.7 kg、体温 38.6℃、心拍数 172 回/分、血圧 105/41 mm Hg、呼吸数 50 回/分であった。大泉門は平坦で、心雑音は無く、呼吸音は清。腹部は平坦、軟で腸蠕動音は正常、肝脾は触れなかった。右頸部に2.5cm大のリンパ節を触知した。左手掌、左手関節背側、左上腕内側、左前胸部に痂皮化した小水疱の集簇を認めた。両側眼球結膜の充血、口唇の紅潮、両手掌の紅斑も認めた。

検査所見（表1）：血液一般検査では、好中球優

Key words：川崎病、水痘ワクチン、水痘、带状疱疹

1) 苫小牧市立病院小児科 2) 北海道済生会西小樽病院

連絡先：親谷佳佑 〒006-0041 札幌市手稲区金山1条1-240-6

北海道立子ども総合医療・療育センター

表 1 入院時検査所見

血算		生化学			
WBC	15,092 / μ L	TP	6.6 g/dL	IgG	589 mg/dL
Neutro	60.9 %	Alb	3.6 g/dL	IgA	51 mg/dL
Lymph	33.9 %	T.Bil	0.6 mg/dL	IgM	129 mg/dL
Mono	4.8 %	AST	35 IU/L	PCT	0.86 ng/mL
Eosino	0.3 %	ALT	14 IU/L		
Hb	11.0 g/dL	LDH	280 IU/L		
Plt	30.7×10^4 / μ L	CK	47 IU/L	血液ガス (静脈血)	
		Cre	0.21 mg/dL	pH	7.465
		BUN	7.8 mg/dL	pCO ₂	32.2 mmHg
凝固		Na	135 mEq/L	HCO ₃ ⁻	22.6 mmol/L
PT	10.7 秒	K	4.1 mEq/L	BE	-0.5 mmol/L
PT-INR	1.00	Cl	101 mEq/L	LAC	2.66 mmol/L
APTT	37.9 秒	CRP	8.49 mg/dL		
Fib	656 mg/dL	ferritin	171.7 ng/mL		
D dimer	1.32 μ g/mL				

血液一般検査では、好中球優位の白血球数の増多を認めた。CRPも8.49 mg/dLと上昇していた。その他、FibrinogenとD dimerが軽度上昇していた以外は、血液生化学検査、血液凝固能、血液ガス分析などでは異常を認めなかった。

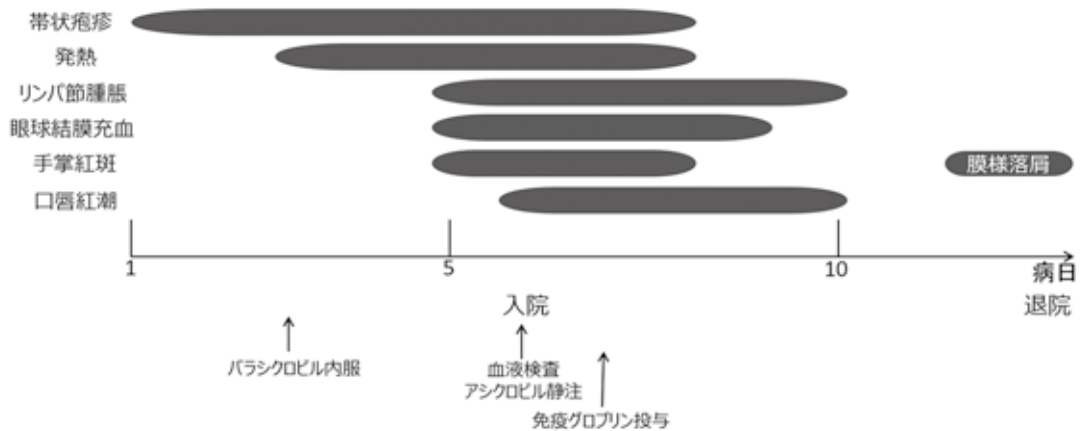


図 1 臨床経過

入院時（第6病日）で発熱4日目であったことに加え、川崎病症状（両側眼球結膜の充血、口唇の紅潮、手掌紅斑、非化膿性頸部リンパ節腫脹）を認めていた。带状疱疹への治療としてアシクロビル経静脈投与を行い経過観察としたが、発熱が持続し発熱5日目となったため、第7病日より免疫グロブリン大量療法（2 g/kg）を開始し、第8病日に解熱した。

位の白血球数の増多を認めた。CRPも8.49 mg/dLと上昇していた。その他、FibrinogenとD dimerが軽度上昇していた以外は、血液生化学検査、血液凝固能、血液ガス分析などでは異常を認めなかった。

胸部単純エックス線写真では心拡大や肺炎像を

認めなかった。心臓超音波検査では左室壁運動は良好で、壁肥厚、心嚢液貯留はなく、冠動脈の輝度亢進や瘤形成は明らかではなかった。頸部リンパ節の超音波検査では膿瘍形成など認めず反応性腫大の所見であった。

入院後経過（図1）：左半身の神経分布 C4-Th4



図2 第7病日の皮疹の様子

a. 左前胸部 b. 左上腕内側

入院時（第6病日）、左半身の神経分布 C4-Th4 の範囲に集簇した小水疱を認め帯状疱疹が強く疑われた。アシクロビル経静脈投与を行い、第7病日には水疱は全て痂皮化し、発赤も消退した。

の範囲に認められた集簇し痂皮化した小水疱から帯状疱疹が強く疑われた。一方で、入院時（第6病日）で発熱4日目であったことに加え、川崎病症状（両側眼球結膜の充血、口唇の紅潮、両手掌の紅斑、非化膿性頸部リンパ節腫脹）を認めていた。まずは帯状疱疹への治療としてアシクロビル経静脈投与を行い経過観察とした。第7病日には水疱は全て痂皮化し、発赤も消退した（図2）。一方で、発熱が持続したため川崎病と診断し、免疫グロブリン大量療法（2g/kg）を開始、第8病日に解熱した。第9病日にはアシクロビル投与を終了した。第12病日には手指の膜様落屑が見られた。経過中に再燃や冠動脈瘤の形成なく経過し、第13病日に退院した。

水痘の罹患歴は無いことから、水痘ワクチン株ウイルスによる帯状疱疹の可能性を考え、痂皮からのウイルス遺伝子解析を一般財団法人 阪大微生物病研究会 BIKEN に依頼した。尚、入院時血清中の水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus; VZV）に対する EIA 法による特異的 IgM 抗体価は 2.41、特異的 IgG 抗体価は 32.1 といずれも陽性であった。

ウイルス検出方法と結果：第11病日の痂皮から DNeasy Blood & Tissue Kits (QIAGEN) を用いて total DNA を抽出・精製した。得られた DNA より VZV の gene 62 の塩基配列の解析を行った。

岡ワクチン株の gene 62 には野生分離株には存在しない 15 の塩基置換が存在し、このうち 7 か所 (nt105,356, 105,544, 105,705, 106,262, 107,136, 107,252, 108,111) では塩基が完全に置き換わっていることが解っている¹⁾。今回、検体から得られた DNA 中に、岡ワクチン株に特有とされる 7 か所の塩基置換を有する VZV gene 62 が確認された（図3）。以上の結果から、潜伏感染を成立させた岡ワクチン株の再活性化による帯状疱疹と考えられた。

II. 考 察

水痘ワクチン株による帯状疱疹をきたし、その経過中に川崎病を発症した症例を経験した。岡株水痘ワクチンは 1974 年に日本で開発された水痘ワクチンで、水痘患児から分離された VZV 岡株を継代培養して弱毒化した生ワクチンである²⁾。その有効性は 1996 年に universal immunization が開始された米国の疫学成績からも明らかであり³⁾、2014 年 10 月から日本でも定期接種化された。

2005 年から 2015 年までの日本における水痘ワクチン接種後の副反応調査では、有害事象は 351 例 (3.71/100,000) であり、88 例 (0.93/100,000) が水痘様発疹であり、66 例 (0.70/100,000) が帯状疱疹様の皮疹であった。さらに、ウイルス学的に分析された 48 例のうち、25 例 (0.26/100,000)

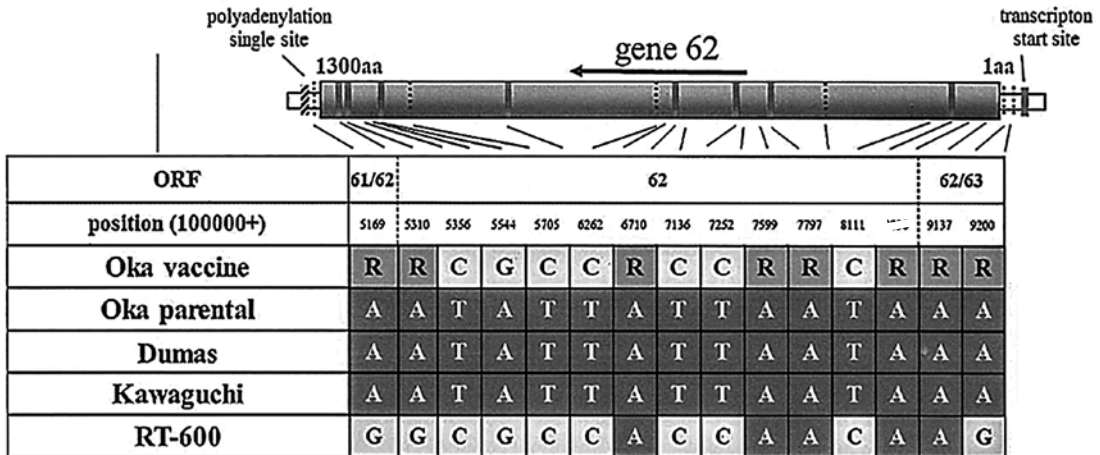


図3 gene 62の塩基配列比較図

(本症例の検体：RT-600 ※図中のRはAとGの混在を示す)

第11病日の痂皮からtotal DNAを抽出・精製し、VZVのgene 62の塩基配列の解析を行った。検体から得られたDNA中に、岡ワクチン株に特有とされる7か所の塩基置換を有するVZV gene 62が確認された。

が野生分離株であり、10例(0.11/100,000)が岡ワクチン株由来であった。ワクチン接種から岡ワクチン株が同定された帯状疱疹発症までの期間の中央値は167日であった。さらに、その半数以上が、本症例と同様に接種部位側に帯状疱疹を発症していた。岡ワクチン株が同定された帯状疱疹10例のうち3例は基礎疾患を有しており、健常小児は7例(0.08/100,000)であった⁴⁾。本症例は生来健康な児が水痘ワクチン初回接種の6か月後に岡ワクチン株由来の帯状疱疹を発症した極めて稀な症例である。

一方、川崎病の原因は未だ不明であるが、生後9～11か月をピークとした5歳以下に好発するものの、胎盤移行抗体を有する生後3か月以前には稀であること、集団内での流行が見られること、更に成人発症例が稀で小児期に終生免疫を獲得している可能性が高いことなどから感染症と深く関わっていることが推測されている⁵⁾。また、日本における疫学研究では、地域ごとの川崎病罹患率はその地域の出生率と相関し兄弟間の伝達が必要な要素であること、さらに川崎病は年次ごとの変動が少なく、川崎病の原因が感染症であれば持続的に感染する病原体が推測されることが述べられている⁶⁾。上記の様な特徴は初感染後、高率に潜伏感染を成立させるヘルペスウイルスの性質に合

表2 水痘発症と同時期に川崎病を発症した症例、および自験例

年齢	性	水疱出現から発熱までの日数	ウイルス学的検査	文献
1歳8か月	男	-2	VZV-DNA 陽性	9
0歳8か月	女	-1	VZV-DNA 陽性	9
3歳	男	-2	VZV-IgM 陽性	10
2歳	女	-3	VZV-IgM 陽性	11
1歳6か月	男	2	VZV-IgM 陽性	自験例
			VZV-IgG 陽性	
水痘ワクチン株同定				

水痘に関連した川崎病幼児例の報告は国内外で散見されており、その関連性が指摘されている。

致しており、例としてはEpstein-Barrウイルスと川崎病の関連性を論じた報告がある^{7,8)}。同様に、水痘に関連した川崎病幼児例の報告が国内外で散見され、その関連性が指摘されている(表2)⁹⁻¹¹⁾。これまで帯状疱疹に併発した川崎病の報告例はないが、無疱疹性帯状疱疹のように疱疹を欠く体内でのVZV再活性化に伴い川崎病を発症した症例が存在した可能性は考えられる。現在、わが国において水痘ワクチンの接種率・抗体保有率は上昇し水痘罹患率は低下している一方で¹²⁾、今後、川崎病罹患率が増加していけば、ワクチン株を含む潜伏感染したVZVの再活性化が川崎病発症に影

響を与えている可能性がより強く示唆されると考えられる。

本症例における带状疱疹と川崎病に関しては発症時期が偶然一致したことも否定できないが、带状疱疹の発症から川崎病の発熱出現までが2日、川崎病の診断までが7日と同時期の発症であり、その関連性を疑った。水痘ワクチン定期接種化に伴い、本症例と同様の症例が積み重なることも想定され、今後の報告が待たれる。

結 語

水痘ワクチン株由来の带状疱疹に罹患し、川崎病の発症に至った症例を経験した。带状疱疹の発症が川崎病の原因と断定することはできないが、同様の報告を集積することで川崎病の病態の解明に繋がる可能性がある。

本症例報告および写真の使用について保護者の同意を得た。

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。

謝辞

VZV の遺伝子解析を施行していただいた一般財団法人 阪大微生物病研究会 BIKEN 様、御校閲いただいた苫小牧市立病院 小原敏生先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Gomi Y, et al : Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella vaccine and its parental virus. *J Virol* 76 : 11447-11459, 2002
- 2) Takahashi M, et al : Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 2 : 1288-1290, 1974
- 3) Seward JF, et al : Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 287 : 606-611, 2002
- 4) Yoshikawa T, et al : Safety profile of the varicella vaccine (Oka vaccine strain) based on reported cases from 2005 to 2015 in Japan. *Vaccine* 34 : 4943-4947, 2016
- 5) Rowley AH : Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis* 21 : 20-25, 2017
- 6) Nagao Y, et al : Predicting the characteristics of the aetiological agent for Kawasaki disease from other paediatric infectious diseases in Japan. *Epidemiol Infect* 144 : 478-492, 2016
- 7) Kikuta H, et al : Kawasaki disease and Epstein-Barr virus. *Acta Paediatr Jpn* 33 : 765-770, 1991
- 8) Culora G, et al : Kawasaki disease, Epstein-Barr virus and coronary artery aneurysms. *J Clin Pathol* 50 : 161-163, 1997
- 9) 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
- 10) 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. *小児科臨床* 60 : 1586-1590, 2007
- 11) Toprak D, et al : Is Varicella Zoster Virus an Etiologic Factor in Kawasaki Disease? A Case Report and Review of the Literature. *Glob Pediatr Health* 2 : 2333794×14567194, 2015
- 12) “感染症流行予測調査グラフ”. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/667-yosoku-graph.html>, (参照 2018/11/12).

**Kawasaki disease developing during the course of herpes zoster by
varicella vaccine strain**

Keisuke OYATANI¹⁾, Hiroyuki TSUTSUMI²⁾

1) *Department of Pediatrics, Tomakomai City Hospital*

2) *Hokkaido Saiseikai Nishiotaru Hospital*

This paper describes a 1-year-6-month old boy who suffered from herpes zoster. He also developed Kawasaki disease (KD) during its course. The patient had no history of varicella, but had had a varicella vaccination six months previously. A varicella zoster virus (VZV) gene could be detected in his blisters, and sequence analysis revealed that it was a varicella vaccine strain. Therefore, revitalization of varicella vaccine virus could be associated with the onset of KD.

Key words: Kawasaki disease, varicella vaccination, varicella, herpes zoster

(受付：2018年8月13日，受理：2019年2月18日)

* * *