

症例報告

BCG 接種痕の発赤を認めたが川崎病の診断基準をみたさず ウイルスを同定できた3症例

藤井隆大¹⁾ 澤田 智²⁾ 坂東賢二²⁾ 村上城子²⁾

要旨 Bacille Calmette-Guérin (BCG) 接種痕の発赤は特に年少児において川崎病に対し高い特異度を示し、日本川崎病学会による「川崎病診断の手引き改訂第6版」からは主要症状の発疹として扱われることになった。今回、BCG 接種痕の発赤を認めたものの、川崎病の特異的な治療を行うことなく解熱し、便からウイルスが同定できた3症例を経験した。3例の年齢は0歳10か月～1歳6か月で、BCG 接種痕の発赤が第2～7病日に出現し、川崎病の主要症状は3～4症状であった。症状、血液検査所見はいずれも軽症であり、全例で静脈用免疫グロブリン (IVIG) 投与を要することなく解熱した。発症後1か月の期間に冠状動脈病変 (coronary artery lesion; CAL) は認めなかった。便検体からそれぞれパレコウイルス1型 (*Human parechovirus-1*; HPeV-1)、パレコウイルス4型 (HPeV-4)、アデノウイルス1型 (*Adenovirus-1*; AdV-1) が同定された。BCG 接種痕の発赤は川崎病の診断において重要な所見であるが、ある種のウイルス感染においても惹起されることが示唆された。

はじめに

BCG 接種痕の発赤の川崎病に対する陽性的中率は幼児で90.8%との報告があり¹⁾、従来から川崎病に特異度の高い所見として知られる。BCG 接種痕の発赤は「川崎病診断の手引き改訂第6版」からは主要症状の発疹に含まれるようになった。一方でBCG 接種痕の発赤をきたしたものの、総合的に川崎病らしくない症例を経験することがある。今回、そのような症例の中でウイルスが同定できた症例を3例経験したため報告する。

I. 症 例

症例1

症例：1歳2か月、男児

主訴：発熱、発疹

既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：第1病日に38℃の発熱と鼻汁、咳嗽が出現した。第2病日にBCG 接種痕の発赤および顔面から全身にかけ紅斑が出現したため、第3病日に近医を受診し川崎病疑いとして当院紹介となった。

来院時現症：体温38.9℃、気力は良好であった。顔面と体幹における紅斑とBCG 接種痕の発赤、四肢末端の発赤を認めたが、その他の川崎病主要

Key words：Bacillus Calmette-Guérin (BCG)、川崎病、パレコウイルス、アデノウイルス

1) 大阪市立大学医学部附属病院小児科 2) 和泉市立総合医療センター小児科

連絡先：藤井隆大 〒545-8586大阪市阿倍野区旭町1-5-7 大阪市立大学医学部附属病院小児科

症状は認めなかった。入院時の血液検査では白血球数 4800/ μ L, 好中球 34%, CRP 0.02 mg/dL, プロカルシトニン (PCT) 0.04 mg/dL, 赤血球沈降速度 (赤沈) 60 分値 8 mm と炎症反応の上昇はなく, 肝逸脱酵素も正常であった。Na135 mEq/L と軽度の低 Na 血症を認めた。咽頭アデノウイルス抗原迅速検査, 咽頭 A 群レンサ球菌抗原迅速検査はともに陰性であった。入院時の尿所見や胸部エックス線写真は正常で, 断層心エコー法 (以下心エコー) で冠状動脈病変 (coronary artery lesion; CAL), 僧帽弁閉鎖不全症, 心嚢液貯留を認めなかった。静注用免疫グロブリン (intravenous immunoglobulin; IVIG) 適応基準である原田スコアは性別の 1 項目のみであった。また, IVIG 不応例の予測スコアである群馬スコアは 1 点, 久留米スコアは 1 点であった。

入院後経過: 初期の細菌感染を考慮しセフトキシム (CTX) 静脈注射を開始した。第 4 病日に解熱し全身の紅斑および BCG 接種痕の発赤は消退した。第 5 病日の血液検査で CRP 0.01 mg/dL と炎症反応上昇はみられず, 心エコーで CAL を認めず, 第 7 病日に退院となった。第 3, 5, 40 病日においても CAL がいないことを確認し通院終了となった。経過を通じて川崎病主要症状は発熱, 不定形発疹, 四肢末端の変化の 3 症状であった。回復期の指先からの膜様落屑は認めなかった。第 4 病日に提出した便と咽頭ぬぐい液のウイルス分離のうち便からヒトパレコウイルス 1 型 (*Human Parechovirus-1*; HPeV-1) が同定された。

症例 2

症例: 0 歳 10 か月, 男児

主訴: 発熱, 発疹

既往歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 第 1 病日に 39°C の発熱があり, 第 2 病日に近医を受診した。咽頭発赤を認めたが, A 群レンサ球菌抗原迅速検査とアデノウイルス抗原迅速検査は陰性であった。血液検査で CRP 2.3 mg/dL と軽度上昇を認めたためアモキシシリンが処方された。第 3 病日に両肘部に発疹が出現し第 4 病日に川崎病疑いとして当院紹介となった。

入院時現症: 体温 39.9°C, 活気は良好で, 眼球結膜の軽度充血, 両側肘内側部と左鼠径部に点状

の紅斑がみられた。イチゴ舌や口唇発赤は認めなかったが, 咽頭発赤は著明であった。四肢末端の変化と頸部リンパ節腫脹は認めなかった。呼吸音, 心音は正常であった。血液検査では白血球数 6500/ μ L, 好中球 59%, CRP 2.31 mg/dL, PCT 0.24 mg/dL, 赤沈 60 分値 21 mm と軽度の炎症反応上昇があり, AST 54 IU/L, ALT 26 IU/L と肝逸脱酵素は軽度上昇していた。Na 134 mEq/L と低 Na 血症を認めた。入院時の尿検査と胸部エックス線写真は正常で, 心エコーで CAL, 僧帽弁閉鎖不全症, 心嚢液貯留を認めなかった。原田スコアは年齢, 性別の 2 項目であった。群馬スコアは 2 点, 久留米スコアは 1 点であった。

入院後経過: CTX 静脈注射で治療を開始した。第 5 病日に解熱し BCG 接種痕の発赤も消退傾向となった。紅斑は第 5 病日に増悪したものの第 6 病日以降徐々に消退した。第 7 病日に CRP 0.2 mg/dL と炎症反応は陰性化し, 心エコーは第 4, 7 病日に実施したが CAL を認めず第 8 病日に退院となった。川崎病主要症状は発熱, 不定形発疹, 眼球結膜充血, 口腔所見の 4 症状で, 第 7 病日までには消失していた。第 5 病日に提出した便と咽頭ぬぐい液のウイルス分離のうち便から HPeV-4 が同定された。

症例 3

症例: 1 歳 6 か月, 男児

主訴: 発熱, 発疹, 眼球結膜充血

既往歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 第 1 病日に 38°C の発熱が出現し, 以後第 4 病日まで 38~39°C の発熱が継続した。第 4 病日に全身性の紅斑が出現した。同日から朝に解熱し夜間に発熱する熱型に変化した。第 7 病日に近医を受診し, 発熱と右眼球結膜充血, BCG 接種痕の発赤がみられ, 川崎病疑いとして当院紹介となった。

入院時現症: 体温 37.5°C, 活気は良好であった。眼球結膜充血は当院受診時にはみられなかった。両頬部の紅斑, 四肢末端の発赤を認めたが口腔所見や頸部リンパ節腫脹は認めなかった。血液検査では白血球数 10800/ μ L, 好中球 33%, CRP 0.92 mg/dL, PCT 0.02 mg/dL, 赤沈 60 分値 40 mm と軽度の炎症反応上昇を認めた。肝逸脱酵素, 電解

質は正常で、咽頭アデノウイルス抗原迅速検査は陰性であった。入院時の尿検査と胸部エックス線写真は正常で、心エコーでCAL、僧帽弁閉鎖不全症、心嚢液貯留を認めなかった。原田スコアは0項目であり、群馬スコアは1点、久留米スコアは1点であった。

入院後経過: CTX 静脈注射で治療を開始した。第8病日に解熱、紅斑は消退傾向となりBCG接種痕は痂皮化した。第9病日に退院となった。第7, 17, 31病日に心エコーを行ったがいずれもCALを認めず通院終了となった。経過を通じて川崎病主要症状は発熱、不定形発疹、眼球結膜充血、四肢末端の変化の4症状であった。回復期の指先からの膜様剥落はなかった。第8病日に提出した便と咽頭ぬぐい液のウイルス分離のうち便からアデノウイルス1型 (*Adenovirus-1*; AdV-1) を同定した。

II. 考 察

川崎病の主要症状は川崎病に非特異的であり、病初期に診断することは困難である。BCG接種痕の発赤は川崎病に対する陽性的中率が乳児で90.8%、小児で96.2%と報告があるように、特異度の高い症状であり¹⁾、川崎病が強く示唆される所見である。

BCG接種痕の発赤の原因はT細胞やinterleukin-1 β , tumor necrosis factor- α などが関連した遅延性過敏症状であるとされており、mycobacterial heat shock protein (HSP) 65とhuman homologue HSP 63による抗原交差反応が指摘されている²⁾が正確な機序は不明である。今回はHSPなどのサイトカインの検査は行えておらず、HPeVやAdVとHSPとの関係は不明である。BCG接種痕の発赤を伴う川崎病の症例からサイトメガロウイルス (*Human herpesvirus-5*; HHV-5)³⁾、パルボウイルスB19 (*Human parvovirus B19*; HPVB19)⁴⁾、ヒトヘルペスウイルス6型 (*Human herpesvirus-6*; HHV-6)⁵⁾などのウイルスが同定された報告は存在するが、ウイルスが同定されることと川崎病が発症することの因果関係は明らかになっていない。

今回同定されたHPeVは*Picornavirus*科に属す

るRNAウイルスで現在17種類の血清型/遺伝子型が知られている。HPeV-1は乳児期、幼児期に大多数が感染し、1歳で91%の抗体陽性率がみられるとの報告もある⁶⁾。症状は上気道炎、腸炎、髄膜炎、心筋炎など多岐にわたるが、基本的には軽症である。HPeV-4は国内での報告が少ないウイルスで、症状は胃腸炎、肺炎など非特異的である。症例1, 2でみられた発熱、不定形発疹、咽頭発赤⁷⁾、眼球結膜充血⁸⁾はHPeVでも報告されている症状であり、本例の経過はHPeV感染症としても矛盾はない。HPeVの中で最も特徴的な血清型は、新生児期に敗血症様症状を呈することで知られるHPeV-3である。症状として発熱、高度の頻脈、網状チアノーゼ、手掌の紅斑、腹部膨満があり、一部の症状は川崎病と類似しているため、川崎病として診断・治療され、後にHPeVが同定された報告もある⁸⁾。HPeVと川崎病の関連については報告数も少なく不明であり、今後の症例の蓄積が必要である。

また、症例3で同定したAdVは川崎病類似症状をきたす代表的なウイルスであり、川崎病の原因として長年注目されているウイルスである。症例3ではBCG接種痕の発赤以外の症状はAdV感染症のものとして矛盾はないものの、AdV感染症とBCG接種痕の発赤の関連性は明らかではない。

今回の3症例の特徴として、主要症状は3~4症状で、BCG接種痕の発赤以外の不定形発疹は全例に認めたものの、頸部リンパ節腫脹は全例で認めなかった。血液検査所見では白血球数やCRP, PCT, 血沈, フェリチンは正常あるいは軽度上昇で、原田スコアや群馬スコア、久留米スコアも低い点数であった(表)。全例でCALを認めず、症例2を除く2例では1か月後にCALがないことを確認した。今回ウイルスが同定された3例はいずれも便から同定され、咽頭からは同定されなかった。便からのHPeVのウイルス分離は2か月間同定された報告があり⁹⁾、既感染や無症候性感染の患者の便から同定されることもあるため、今回の症例がウイルスを保有していただけである可能性は否定できない。今後は抗体価の測定、サイトカインの評価を含めた症例の蓄積が望まれる。

不全型川崎病の診断・治療には他の疾患の鑑別

表 自験例3例の身体所見と血液検査所見

| | 自験例① | 自験例② | 自験例③ |
|---------------------------------|----------------|---------------|----------------|
| 年齢 | 1歳2か月 | 10か月 | 1歳6か月 |
| 性別 | 男 | 男 | 男 |
| 検出されたウイルス(便) | HPeV-1 | HPeV-4 | AdV-1 |
| 発熱 | ○ (3日間) | ○ (4日間) | ○ (7日間) |
| 眼球結膜充血 | × | ○ | ○ |
| 口唇発赤、イチゴ舌 | × | ○ | × |
| 不定形発疹 | | | |
| (BCG部位の発赤含む) | ○ | ○ | ○ |
| 四肢末端の変化 | ○ | × | ○ |
| 頸部リンパ節腫脹 | × | × | × |
| 川崎病主要徴候数 | 3 | 4 | 4 |
| 白血球数 (/ μ L) | 4800 | 6500 | 10800 |
| 好中球 (%) | 34 | 59 | 33 |
| ヘモグロビン (g/dL) | 11.8 | 11.9 | 12.9 |
| ヘマトクリット (%) | 36.2 | 37.2 | 38.8 |
| 血小板数 ($\times 10^4$ / μ L) | 27.2 | 24.0 | 29.3 |
| CRP (mg/dL) | 0.02 | 2.31 | 0.92 |
| 血沈 60分値 | 8 | 21 | 40 |
| アルブミン (g/dL) | 4.0 | 4.4 | 4.0 |
| AST (IU/L) | 43 | 54 | 27 |
| ALT (IU/L) | 24 | 26 | 19 |
| フェリチン (ng/mL) | 38 | 64 | 68 |
| Na (mEq/L) | 135 | 134 | 137 |
| 尿中白血球 | (-) | (-) | (+/-) |
| 原田スコア | 1 | 2 | 0 |
| 群馬スコア | 1 | 2 | 1 |
| 久留米スコア | 1 | 1 | 1 |
| 抗菌薬 | CTX 第3~5病日 | CTX 第4~7病日 | CTX 第7~9病日 |
| IVIG | 使用せず | 使用せず | 使用せず |
| 転帰 | 第40病日までCAL (-) | 第8病日までCAL (-) | 第31病日までCAL (-) |

HPeV : *Human parechovirus*, AdV : *Adenovirus*, BCG : Bacille Calmette-Guérin, CRP : C-reactive protein, AST : aspartate aminotransferase, CTX : cefotaxime, IVIG : intravenous immunoglobulin, CAL : coronary artery lesion

と冠動脈障害の有無が重要である。日本小児循環器学会の「川崎病急性期治療のガイドライン」では“軽症例以外への治療は、第7病日以前にIVIGの投与が開始されることが望ましい。”と述べられている。今回の3例のような不全型川崎病が鑑別にあがる軽症例ではCALの有無を確認しながらIVIGを投与せずに経過観察することも可能である。IVIGが血液製剤であることや医療経済面を考慮すれば軽症例へのIVIGの投与の判断は慎重に行うべきである。しかし、不全型川崎病でもCALを合併することがあることはよく知られており、

BCG接種痕の発赤を認めたものの病初期に川崎病と診断しなかった症例で1か月後に巨大冠動脈瘤を生じた不全型川崎病の報告もあり¹⁰⁾、症例2は本来は発症後1か月に心エコーを行うべき症例と考えられた。BCG接種痕の発赤を認める症例では不全型川崎病とウイルス感染症の両方の可能性を考慮して、発症後1か月までは川崎病に準じた間隔で心エコーを行うべきと考えられる。

結 論

BCG接種痕の発赤を生じたが川崎病の確定診

断基準を満たさず、原田スコアなどから軽症と判断し IVIG 投与なしで後遺症をきたさず治癒し得た 3 例からそれぞれ HPeV-1, HPeV-4, AdV-1 を同定した。BCG 接種痕の発赤は川崎病に特異性が高い症状とされるが、正確な機序は不明であり、ある種のウイルス感染によっても惹起される可能性がある。川崎病の診断は他の疾患の除外と心エコーによって慎重になされるべきである。

症例報告をするにあたり、個人情報に配慮し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ない。

文 献

- 1) Loh ACE, et al : Erythema and induration of the Bacillus Calmette-Guerin site for diagnosing Kawasaki disease. Singapore Med J 60 : 89-93, 2018
- 2) Sireci G, et al : T cell recognize an immunodominant Epitope of Heat Shock Protein 65 in Kawasaki disease. Molecular Med 6 : 581-588, 2000
- 3) 大場邦弘, 他 : 川崎病様症状を呈したサイトメガロウイルス感染症の 1 例. 小児内科 43 : 1955-1957, 2011
- 4) 松村成一, 他 : 川崎病の診断基準を満たしたパルボウイルス B19 感染症の 10 ヶ月男児例. 東京小児科医会報 34 : 99-103, 2015
- 5) Kakisaka Y, et al : Human Herpes Virus Type 6 Can Cause Skin Lesions at the BCG Inoculation Site Similar to Kawasaki Disease. Tohoku J Exp Med 228 : 351-353, 2012
- 6) Aizawa Y, et al : Human parechovirus type 3 infection : An emerging infection in neonates and young infants. J Infect Chemother 23 : 419-426, 2017
- 7) 山川達志, 他 : ヒトパレコウイルス 3 型感染に伴う成人の流行性筋痛症 17 例の検討. 臨床神経学 57 : 485-491, 2017
- 8) 横山宏司, 他 : ヒトパレコウイルス 3 型が関連したと思われる川崎病の 1 例. 小児科 60 : 1105-1107, 2019
- 9) De Crom SC, et al : Prospective comparison of the detection rates of human enterovirus and parechovirus RT-qPCR and viral culture in different pediatric sequences. J Clin Virol 58 : 449-454, 2013
- 10) 西角元一, 他 : 診断の困難さから冠動脈瘤を形成した不全型川崎病の乳児例-BCG 痕発赤は診断の有力な補助となり得るか-. Prog Med 36 : 888-891, 2016

**Viral reactivation of *Bacillus Calmette–Guérin*, initially suspected to be
Kawasaki disease-induced**

Takahiro FUJII¹⁾, Tomo SAWADA²⁾, Kenji BANDO²⁾, Seiko MURAKAMI²⁾

1) *Department of Pediatrics, Osaka City University Hospital*

2) *Department of Pediatrics, Izumi City General Hospital*

Bacillus Calmette–Guérin (BCG) reactivation frequently occurs in patients with Kawasaki disease, especially in young children. Therefore, it is documented as one of the main symptoms in the Japanese guidelines for Kawasaki disease diagnosis (version 6) of the Japanese Society of Kawasaki Disease. We report three cases of BCG reactivation in which we identified a virus in the stool samples. The three patients, aged between 10 months and 18 months, presented with fever. BCG reactivation appeared days 2–7 after the appearance of fever. Because all the diagnostic criteria for Kawasaki disease were not fulfilled (only 3–4 symptoms were observed), the patients were not treated with intravenous immunoglobulin. Their symptoms disappeared spontaneously in 4–8 days, and no coronary artery lesion was observed. Later, we detected one of the following viruses in each of their stool samples: parechovirus types 1 and 4, and adenovirus type 1. Although BCG reactivation is an important diagnostic indicator for Kawasaki disease, we conclude that similar reactivation can also be induced by some viral infections.

Key words : *Bacillus Calmette–Guérin*, Kawasaki disease, parechovirus, adenovirus

(受付：2020年4月20日，受理：2020年11月9日)

* * *