

第34回 関東川崎病研究会

会長：小林富男(群馬県立小児医療センター循環器科)

[特別講演] 座長：小林富男(群馬県立小児医療センター循環器科)

分子イメージングを用いた血管炎症の評価

田原宣広ほか(久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門)

[一般演題]

座長：市橋 光(自治医科大学附属さいたま医療センター小児科)

1 川崎病不全型として治療された高安動脈炎の年長児例

橋本芽久美ほか(北里大学医学部小児科)

2 川崎病症状を呈した急性腎不全合併の

Yersinia pseudotuberculosis 感染症の1例

菅沼栄介ほか(埼玉県立小児医療センター感染免疫科)

3 免疫グロブリン投与後にアナフィラキシーを認め、

初回治療としてインフリキシマブを使用した川崎病再発例

扇原義人ほか(海老名総合病院小児科)

4 大腸菌による尿路感染症が先行した川崎病乳児例

安部昌宏ほか(東京女子医科大学八千代医療センター小児科)

5 第2病日に心不全を呈した不全型川崎病の1例

末永祐太ほか(国立国際医療研究センター小児科)

6 冠動脈瘤を形成した川崎病に Stevens-Johnson 症候群を 合併した1例

京戸玲子ほか(東部地域病院小児科)

2015年6月20日 日本赤十字社医療センターにて

第34回 関東川崎病研究会

会長：小林富男(群馬県立小児医療センター循環器科)

[特別講演] 座長：小林富男(群馬県立小児医療センター循環器科)

分子イメージングを用いた血管炎症の評価

田原宣広ほか(久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門)

[一般演題]

座長：市橋 光(自治医科大学附属さいたま医療センター小児科)

- 1 川崎病不全型として治療された高安動脈炎の年長児例
橋本芽久美ほか(北里大学医学部小児科)
- 2 川崎病症状を呈した急性腎不全合併の
Yersinia pseudotuberculosis 感染症の1例
菅沼栄介ほか(埼玉県立小児医療センター感染免疫科)
- 3 免疫グロブリン投与後にアナフィラキシーを認め、
初回治療としてインフリキシマブを使用した川崎病再発例
扇原義人ほか(海老名総合病院小児科)
- 4 大腸菌による尿路感染症が先行した川崎病乳児例
安部昌宏ほか(東京女子医科大学八千代医療センター小児科)
- 5 第2病日に心不全を呈した不全型川崎病の1例
末永祐太ほか(国立国際医療研究センター小児科)
- 6 冠動脈瘤を形成した川崎病に Stevens-Johnson 症候群を
合併した1例
京戸玲子ほか(東部地域病院小児科)

2015年6月20日 日本赤十字社医療センターにて

特別講演

分子イメージングを用いた血管炎症の評価

田原宣広^{1,2)} 中村知久¹⁾ 本多亮博¹⁾ 戸次宗久¹⁾ 枚山陽一¹⁾
 田原敦子¹⁾ 井形幸代¹⁾ 岸本慎太郎³⁾ 工藤嘉公³⁾ 吉本裕良³⁾
 家村素史³⁾ 須田憲治³⁾ 上野高史^{1,2)} 福本義弘¹⁾

● はじめに

循環器疾患における画像診断は、病態評価や治療法の選択を行う上で欠くことのできない存在である。近年、画像診断法の進歩により超音波法や血管造影法など従来の診断方法に加えて computed tomography (CT) や magnetic resonance imaging (MRI)、さらには血管内超音波や血管内視鏡などを用いて動脈病変の形態学的評価のみではなく、組織性状についても非侵襲的に情報を得ることができるようになってきた。しかしながら、画像目的が形態イメージングを主とするために病変局所の現象を分子レベルで評価することは困難である。近年、病変局所で起こる分子挙動を非観血的に評価することが可能な高解像度のポジトロン断層撮影 (positron emission tomography; PET) が分子イメージングとして発展している。¹⁸F 標識 fluorodeoxyglucose (FDG) をトレーサーとした PET が炎症病変を描出することが可能なモダリティとして使用され、循環器領域でも臨床応用されている。

● 動脈硬化病変の画像診断

これまで、動脈硬化病変の評価は血管造影法がゴールドスタンダードであった。血管造影は血管内腔の濃淡を二次元画像で表現し、狭窄度など血管内腔の情報が得られるものの動脈硬化プラークや血管壁の性状に関する情報は得られなかった。画像診断技術の進歩により超音波エコー、CT、MRI などの診断方法を用いて非観血的に動脈硬化の有無や進展度、さらには組織性状についても評価を行うことが可能になってきた。しかしながら、これらのモダリティを用いても薄い線維性被膜やプラーク糜爛、炎症細胞の浸潤など危険な不安定プラークが有する所見を評価することは困難である。近年、血管造影時

に血管内超音波、血管内視鏡、光干渉断層法などを用いて血管の内腔構造、血管壁表面、プラーク形態や色調、血栓の有無など血管内腔から動脈硬化を評価することができるようになってきた。しかしながら、これらは観血的なモダリティであり、血管造影の限界を補うためにも非観血的な新しい画像診断法の開発が必要と考えられている。

● FDG-PET を用いた分子イメージング

近年、新しい分子イメージングとして組織の代謝機能の評価ができる高解像度の PET が発展してきた。中でも、¹⁸F 標識 FDG をトレーサーとした PET は生体内のブドウ糖代謝を評価するモダリティとして広く臨床応用されている。血液中のブドウ糖分子は細胞膜上に発現するブドウ糖輸送体 (glucose transporter; GLUT) を介して生体膜を通過し、細胞内に取り込まれる。FDG はブドウ糖誘導体であり、ブドウ糖と同様の経路で GLUT を介して細胞内に取り込まれる¹⁾。細胞内に取り込まれた FDG はブドウ糖とは異なり、解糖系へ進まず、細胞内へ留まる性質を有している。FDG は細胞のブドウ糖代謝に応じて集積し、PET によりブドウ糖代謝が盛んな細胞を非観血的に検出することが可能である。炎症細胞では、大量の酸素やブドウ糖が消費されており、FDG が高集積することが報告されている^{1,2)}。したがって、FDG-PET を用いることにより炎症病変を可視化することができ、関心領域の FDG 集積の程度を定量評価することが可能である。これまで、血管炎などの炎症活動性が高い血管^{3,4)} や炎症細胞が豊富な不安定プラーク^{5,6)} に FDG が高集積することが報告されている。また、血管における FDG 集積の程度が高い症例ほど心・血管イベントが多く発生していることも報告されている⁷⁾。

1) 久留米大学医学部 内科学講座 心臓・血管内科部門

2) 久留米大学病院 循環器病センター

3) 久留米大学医学部 小児科学教室

● Key words ; 血管炎症, 川崎病, 冠動脈瘤, FDG-PET

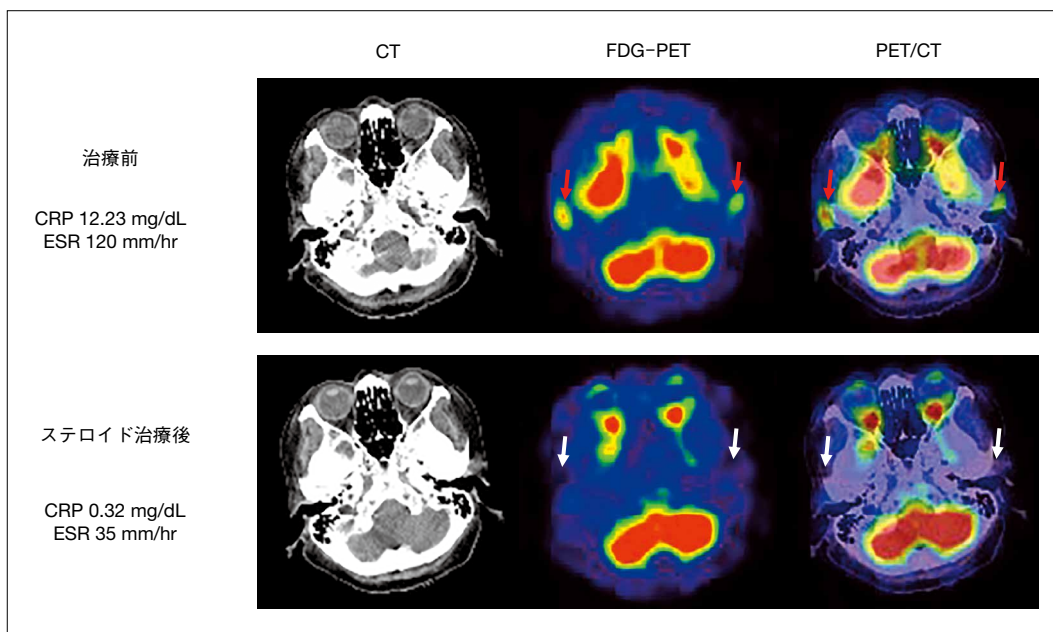


図1 巨細胞性動脈炎のCT, FDG-PET, PET/CT画像
 ステロイド治療により炎症所見は改善し、側頭動脈に集積したFDG(赤矢印)は消失している(白矢印)。
 CRP=C-reactive protein ; ESR = erythrocyte sediment rate.

(文献4より改変引用)

● 炎症活動性の高い血管の検出と治療効果の判定

高動脈炎や巨細胞性動脈炎などの血管炎の診断は、全身の非特異的な炎症所見と画像診断による血管病変の同定により行われているが、血清の炎症反応が高値を示していても、病変局所の炎症活動性を評価することは困難である^{3,4)}。図1, 2に微熱、体重減少、食思不振、易疲労感を主訴として来院してきた70歳、女性の例を示す。FDG-PETとCTの融合画像により側頭動脈に一致してFDGの集積が確認され(図1上段)、動脈生検の結果、巨細胞性動脈炎と診断された(図2)⁴⁾。FDG-PETを用いることにより血管局所の炎症活動性を評価し、ステロイド治療を開始することができた。さらに、ステロイド治療後には炎症活動性が抑制されたことを評価することが可能であった(図1下段)⁴⁾。FDG-PETは従来の検査方法では評価が困難であった血管局所の炎症活動性を非観血的に可視化することができ、範囲の評価、さらには治療法の選択や治療効果の評価に有用である。

● 冠動脈病変における炎症活動性の評価への応用

FDG-PETは血管炎の検出に有力なモダリティである

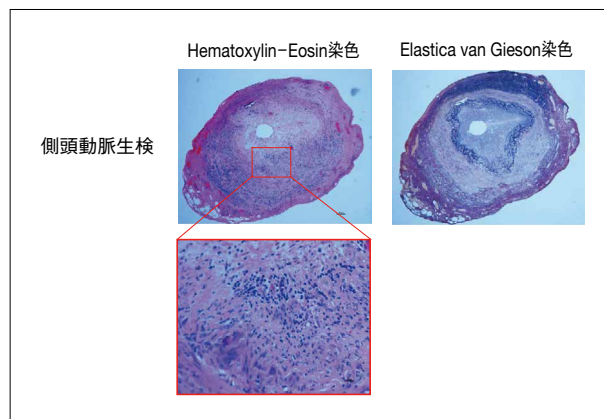


図2 側頭動脈生検の病理所見
 血管壁は全層性にわたり肥厚し、炎症細胞の高度浸潤と巨細胞の形成を認める。

が、空間分解能や時間分解能、容積効果の問題から頸動脈や大動脈などの応用に限られ、冠動脈への応用は困難であった。近年、高分解能の多列化CTの発展、FDG-PETとの融合画像により冠動脈病変の炎症活動性を評価することが可能になってきた^{8~10)}。特に、川崎病既往者で冠動脈瘤を有する例では、病変局所に炎症活動性が

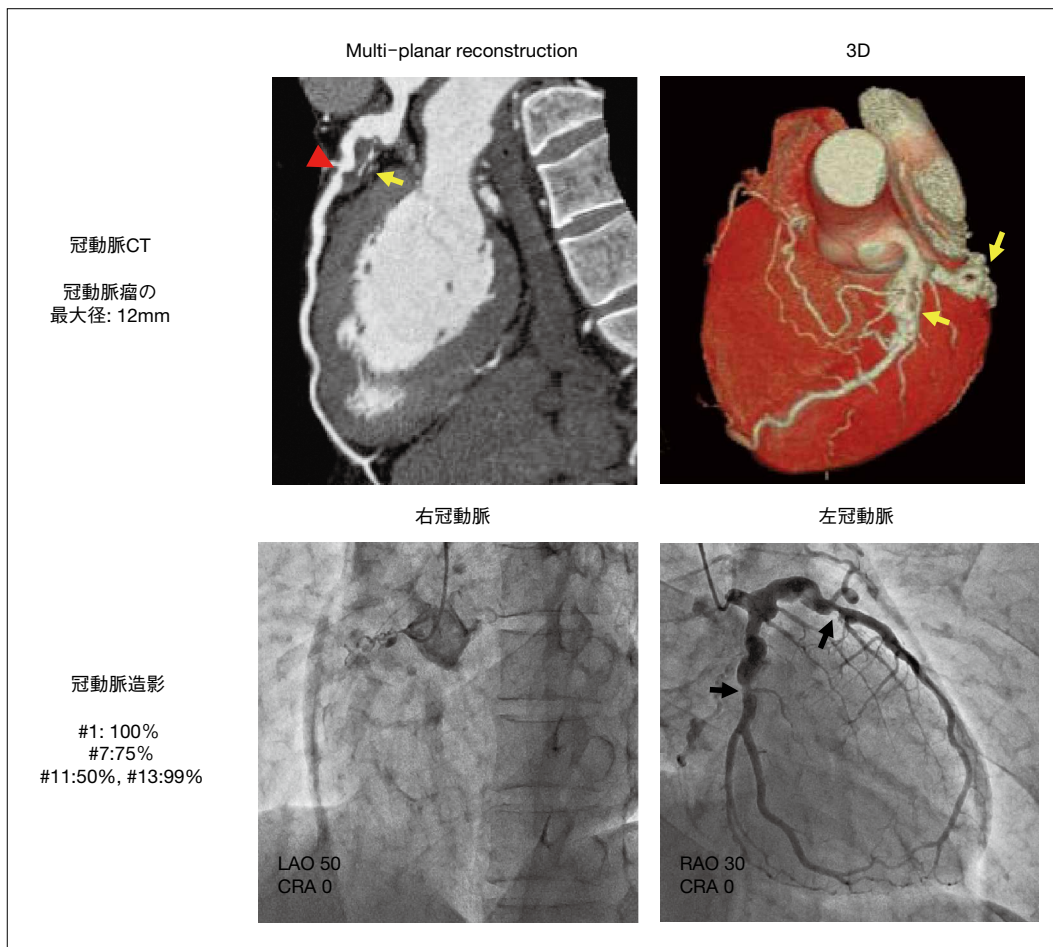


図3 川崎病既往者で冠動脈瘤を有する例の冠動脈CTと冠動脈造影

上段；冠動脈CTにて左前下行枝と回旋枝に冠動脈瘤を認め(黄色矢印)、左前下行枝の冠動脈瘤内に高度狭窄が疑われる(赤矢印)。

下段；冠動脈造影にて右冠動脈起始部は完全閉塞、左冠動脈は前下行枝と回旋枝の近位部に有意狭窄病変が確認された(黒矢印)。

(文献10より改変引用)

残存していることが想像されてきたが、その炎症活動性を臨床的に証明することは困難であった。我々は川崎病既往者で成人期において冠動脈瘤が残存する例について、FDG-PETを用いて冠動脈瘤における炎症活動性の評価を行った。症例は4歳時に有熱期間7日間の川崎病に罹患し、冠動脈造影にて右冠動脈の閉塞、左前下行枝・回旋枝に冠動脈瘤が確認され、ステロイド治療が施行された。その後はワーファリンからアスピリンに切り替えられて経過観察され、特に胸部症状は認めず、6・9・13・28歳時の冠動脈造影では4歳時と比べて著変は認めなかった。発症から36年が経過した40歳時の冠動脈CTにて左前下行枝の冠動脈瘤内に高度狭窄が疑われ(図3

上段)、冠動脈造影が施行された。右冠動脈は起始部で完全閉塞、左冠動脈は前下行枝と回旋枝の近位部に有意狭窄病変を認めた(図3下段)。FDG-PETと冠動脈CTとの融合画像では、左前下行枝に残存する冠動脈瘤壁にFDG集積を認め、炎症活動性が示唆された(図4上段)。抗炎症効果を期待してスタチン治療を開始し、LDL/HDLコレステロール比と高感度CRPの減少、FDG集積の低下が確認された。FDG-PETを用いることにより冠動脈瘤における炎症活動性についても評価が可能であった(図3)¹⁰⁾。

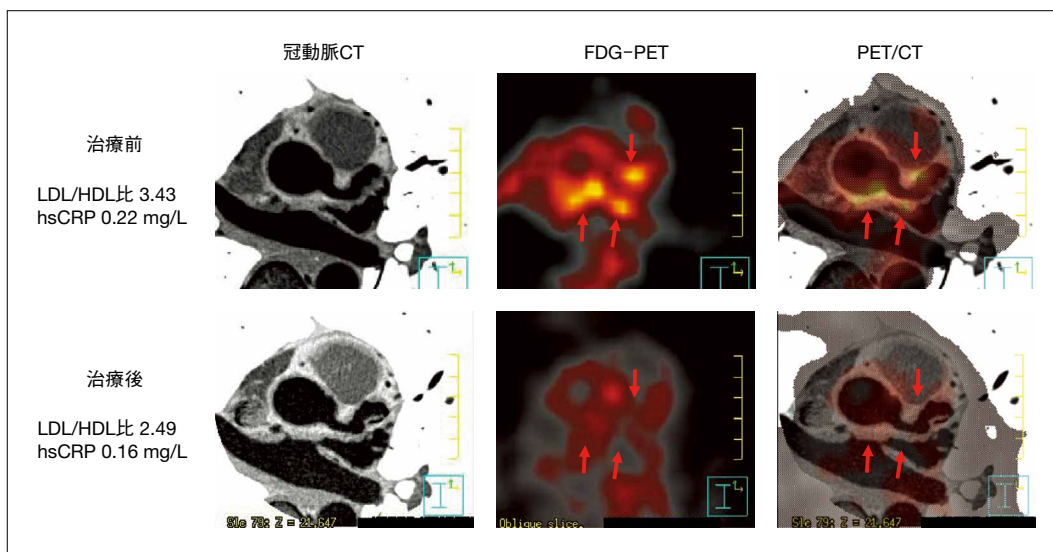


図4 川崎病既往者で冠動脈瘤を有する例のFDG-PET/CT画像

上段；左前下行枝の冠動脈瘤壁にFDG集積を認める。

下段；スタチン治療後にはFDG集積は軽減している。

LDL = low-density lipoprotein ; HDL = high-density lipoprotein ; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein ; ESR = erythrocyte sediment rate ; Ao = Aorta.

(文献10より改変引用)

● おわりに

FDG-PETは生体内の炎症活動性を可視化・定量化することができる分子イメージングとして臨床応用されている。近年、冠動脈病変の評価にも応用され、川崎病既往者で成人期において冠動脈瘤が残存する例についての評価も可能になってきた。FDG-PETは血管炎症を評価する新しい分子イメージングとして有望と考えられ、種々のモダリティを組み合わせることによりハイリスク病変の早期発見や病変リスクの層別化を評価することが可能になってくると考えられ、今後の成果蓄積が期待される。

文献

- 1) Rudd JH, Narula J, Strauss HW, et al : Imaging atherosclerotic plaque inflammation by fluorodeoxyglucose with positron emission tomography : ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2010 ; **55** : 2527-2535
- 2) Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al : FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med* 2001 ; **42** : 1551-1555
- 3) Tahara N, Yamagishi SI, Mizoguchi M, et al : Demonstration of the efficacy of statins in resolution of plaque inflammation by serial FDG imaging. *Immun, Endoc &*

Metab Agents in Med Chem 2008 ; **8** : 183-188

- 4) Tahara N, Tahara A, Honda A, et al : Molecular imaging of vascular inflammation. *Curr Pharm Des* 2014 ; **20** : 2439-2447
- 5) Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al : Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002 ; **105** : 2708-2711
- 6) Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, et al : In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; **48** : 1818-1824
- 7) Rominger A, Saam T, Wolpers S, et al : 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med* 2009 ; **50** : 1611-1620
- 8) Rogers IS, Nasir K, Figueroa AL, et al : Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries : comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010 ; **3** : 388-397
- 9) Nitta Y, Tahara N, Tahara A, et al : Pioglitazone decreases coronary artery inflammation in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus : evaluation by FDG-PET/CT imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013 ; **6** : 1172-1182
- 10) Suda K, Tahara N, Kudo Y, et al : Persistent coronary arterial inflammation in a patient long after the onset of Kawasaki disease. *Int J Cardiol* 2012 ; **154** : 193-194

一般演題-1

川崎病不全型として治療された高安動脈炎の年長児例

橋本芽久美¹⁾ 江波戸孝輔¹⁾ 扇原義人²⁾ 緒方昌平¹⁾ 石井正浩¹⁾

● はじめに

川崎病は近年増加傾向にあり、なかでも不全型の割合は19.5%と高くなっている¹⁾。今回、川崎病主要症状2/6より不全型として加療され、高安動脈炎の診断・加療が遅れた年長児1例を経験した。川崎病不全型の診断の際には、他疾患の鑑別を踏まえた丁寧な問診・診察が重要と感じた症例であった。

● 症例(図1)

15歳女児。発熱と頭痛を主訴に前医を受診した。発熱、頸部リンパ節腫脹を呈したことから第6病日に化膿性リンパ節炎と診断され、抗菌薬静注が開始された。その後も症状の改善がなく、第8病日に川崎病不全型の診断でIVIGが開始された。第13病日の時点で症状改善ないことからIVIG不応例と判断され、同日に当院転院となった。来院時、発熱と頸部リンパ節腫脹を認め、血液検査ではFDP、D-dimer、CRP高値、ESR亢進から血管炎症候群が疑われた。その後の問診上、既往歴で2カ月前に左上肢の疼痛、挙上困難のため近医受診歴があったことが判明した。また、診察上、左前腕の冷感と橈骨動脈の減弱、上肢血圧の左右差があり、頸部超音波検査で右総頸動脈の局所肥厚、胸部造影CT検査で左鎖骨下動脈の高度狭窄と右主肺動脈の壁肥厚を認めたことから高安動脈炎と診断した。PSL内服を開始し、症状の改善が得られたが、HLA-B52陽性であることからMTXの内服を追加した。その後、徐々に左橈骨動脈の脈拍触知が良好となり、第61病日に退院となった。

● 考察

小児高安動脈炎の特徴として、発熱の頻度が成人12.9%に対し小児70%と高いことが知られている。しかしながら、発症早期は発熱、倦怠感、関節痛、リンパ節腫脹といった一般的炎症所見のみで、特異的所見が乏し

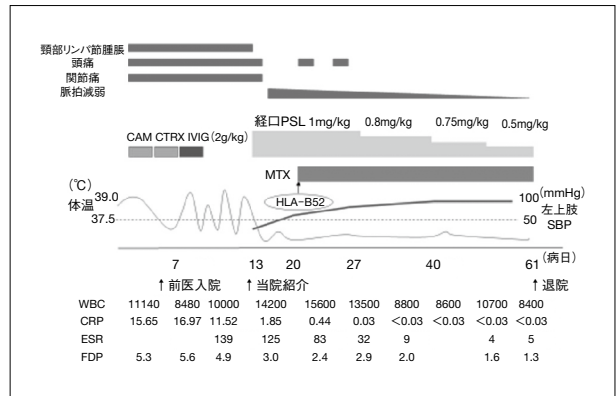


図1 入院後経過

く、不明熱として扱われる症例が多い。脈拍の減弱、消失、左右差は重要な所見である²⁾。

川崎病不全型は定型例と同等の冠動脈障害罹患率を有することが知られており、積極的な診断・治療介入が望まれる³⁾。しかしながら、川崎病には特異的診断マーカーが存在せず、各医師の主観的評価より診断される。他の血管炎症候群、感染症、自己炎症性疾患等でも、川崎病主要症状と類似の臨床像を呈することも少なくない(表1)。本症例を経験し、川崎病の診断、とりわけ不全型では、他の鑑別疾患を踏まえた丁寧な問診、診察が非常に重要であることを再認識した^{4,5)}。

文 献

- 1) 川崎病全国調査担当グループ. 第23回(2013-2014)川崎病全国調査成績.
- 2) 金子詩子, 岸 崇之, 菊池雅子ほか: 小児期発症高安動脈炎の初期臨床像, 日本小児科学会雑誌 2011; 115 巻 7 号 1235-1241
- 3) Sonobe T, Nobuyuki K, Keiji T, et al: Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2007; 49: 421-426

1) 北里大学医学部小児科
2) 海老名総合病院小児科

● Key words ; 川崎病, 不全型, 高安動脈炎, 血管炎症候群, 鑑別診断



表1 年長児における川崎病鑑別疾患

	高安動脈炎	川崎病	全身型 NA	SLE	TRAPS
発熱	主に微熱 数週間～数カ月	稽留熱	弛張熱	疾患活動時	5日以上 弛張熱
罹患部位・原因	弾性型動脈 栄養血管に沿った 外膜から中膜	中型筋型動脈 臓器外動脈に限局	関節骨膜	細胞成分に対する 自己抗体	常染色体優性 TNFRSSF1A 遺 伝子
罹患率(10万対)	30	217	10	9	0.1
性差(男/女)	0.16	1.38	1	0.1	1
年齢	15～35歳	4歳以下	2～3, 8～9歳	15～30歳	0～63歳
発疹	15% (結節性紅斑 etc)	不定形発疹, BCG 発赤	90% (リウマトイド疹)	70%(紅斑) 蝶型, 円板状紅斑	丹毒様紅斑
関節痛・腫脹	30%	30%	軽度 発症時の60%	90%	まれ
リンパ節腫脹	あり(頭部)	あり(頭部)	あり (50%が全身性)	あり(全身性)	—
検査所見	WBC 上昇 ESR・CRP 亢進 IgG 上昇 MMP-3 上昇	WBC 上昇 PLT 低下 AST・ALT 上昇 Na 低下 プロカルシトニン 上昇	WBC・PLT 上昇 ESR・CRP 亢進 AST・ALT 上昇 RF(-) 抗 CCP 抗体(-) フェリチン・ MMP-3 高値 IL-1a 高値	汎血球減少 補体低下 抗 ds-DNA 抗体 (+)	発作時 CRP 高値 血清アミロイド A 高値 IL-1 β , IL-5
特徴的な所見	上肢脈拍の消失 大動脈閉鎖不全症 動脈瘤	白血球尿 冠動脈の拡大や瘤 形成 末梢動脈瘤	多発性関節炎 サーモンピンク疹 肝腫脹・漿膜炎 MAS の合併 頸椎の炎症性変化	紅斑, 光線過敏 口腔内潰瘍 漿膜炎 腎障害 神経障害	移動性発疹, 筋痛 眼瞼周囲浮腫 結膜炎 腹膜炎 AA アミロイドー シス
治療	PSL AZP・MTX・IVCY IFX ACZ	IVPG・ASA NMP IFX	ステロイド	ステロイド	NSAIDS ステロイド エタネルセプト 抗 IL-1 療法

- 4) 佐治 勉, 石北 隆, 小島靖子ほか: 川崎病類似疾患—
Disease or Syndrome? 小児科 2000; 41: 552-554
- 5) Anderson MS, et al: Delayed diagnosis of Kawasaki
syndrome: an analysis of the problem. *Pediatrics* 2005;
115: e428-433

一般演題-2

川崎病症状を呈した急性腎不全合併の *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症の1例

菅沼栄介¹⁾ 南部明華¹⁾ 上島洋二¹⁾ 高野忠将¹⁾ 川野 豊¹⁾ 大石 勉¹⁾
 阿部 淳²⁾ 中島 洋³⁾

● はじめに

エルシニア感染症は、*Y. enterocolitica* (腸炎エルシニア) と *Y. pseudotuberculosis* (仮性結核菌、以下 *Y. pstb*) に分類される。特に後者は、胃腸炎症状以外に急性腎不全や川崎病類似症状といった多彩な臨床症状を呈することが特徴である¹⁾。今回川崎病(KD)症状を呈し急性腎不全を合併した *Y. pstb* の9歳女児例を経験したので文献的考察を加え報告する。

● 症例

症例：9歳女児。

主訴：発熱，腎機能低下。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：母方祖母が腎炎で透析を導入中(詳細は不明)。

現病歴：入院10日前(第1病日)に38℃台の発熱を認め、症状が持続し体幹部に紅斑が出現した。入院6日前(第5病日)には一度解熱したが、間欠的腹痛を伴うようになり4日前からは再発熱が見られ前医でCRP 29 mg/dL と炎症反応高値のため入院となった。cefotaxim sodium (CTX) が開始されたが入院前日(第10病日)眼球充血とイチゴ舌、膜様落屑を伴い不全型川崎病の診断でIVIG 2 g/kg が開始され解熱したが、Cre, BUN の上昇を認めたため、精査加療目的で当院に紹介入院となった。

<血算>		<静脈血液ガス>		Na	123 mEq/L
WBC	9100/μL	pH	7.383	K	4.4 mEq/L
Neutro	82.0%	PCO ₂	32.9 mmHg	Cl	95 mEq/L
Lymph	10.3%	HCO ₃ ⁻	19.2 mmol/L	Ca	7.9 mg/dL
Mono	5.1%	B. E	-5.0 mmol/L	P	4.5 mg/dL
RBC	414×10 ⁴ /μL	<生化学>		<免疫系>	
Hb	11.6 g/dL	TP	6.9 g/dL	IgG	2943 mg/dL
Ht	32.9%	Alb	2.0 g/dL	IgA	105 mg/dL
Plt	30.5×10 ⁴ /μL	BUN	40 mg/dL	IgM	71 mg/dL
<凝固系>		Cre	3.56 mg/dL	<尿所見>	
PT-INR	1.10	CystatinC	5.51 mg/L	比重	1.025
APTT	35.5 sec	AST	31 IU/L	蛋白	(1+)
Fib	650 mg/dL	ALT	26 IU/L	潜血	(-)
D-dimer	4.3 μg/mL	T-Bil	0.3 mg/dL	β ₂ MG	9414 μg/L
FDP	14.2 μg/mL	CPK	10 IU/L	NAG	20.4 U/L
		CRP	22.52 mg/dL	FENA	13.5%

図1 入院時検査所見(第11病日)

1) 埼玉県立小児医療センター感染免疫科
 2) 国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー研究部免疫療法研究室
 3) 岡山環境保健センター細菌科

● Key words ; *Yersinia pseudotuberculosis*, 抗 YPM 抗体, 川崎病, 急性腎不全

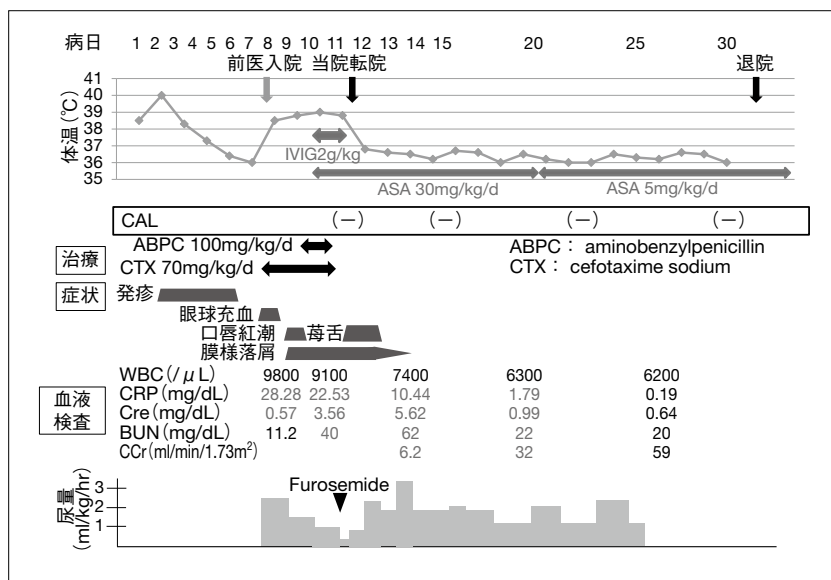


図2 臨床経過

	抗 YPM 抗体 (unit/mL)									
11 病日	7.1									
19 病日	41.1									

血清型	Yp1a	Yp1b	Yp2a	Yp2b	Yp3	Yp4a	Yp4b	Yp5a	Yp5b	Yp6
11 病日	—	X20	X40	X80	—	—	—	—	—	—
19 病日	—	X160	X320	X2560	X40	X80	—	X40	X40	—

(単血清では 160 倍以上を陽性とする)

図3 エルシニア関連検査結果

上段：抗 *Y. pstb-derived-mitogen* (YPM) 抗体 (ELISA-IgG)

下段：血清エルシニア抗体価 (凝集反応)


当院入院時現症：身長 134.7 cm，体重 34.6 kg (入院前 32 kg)，体温 35.8°C，心拍数 94/分，血圧 110/58 mmHg，呼吸数 22/分，SpO₂ 100% (room air)。両側上眼瞼浮腫あり，眼球充血なし，イチゴ舌あり，頸部リンパ節腫脹なし，呼吸音，心音は異常所見なく，腹部平坦・軟，腸蠕動音は正常，手指末端に膜様落屑を認めたが発疹はなかった。

入院時検査所見：血液検査 (図 1) では WBC 9100/μL と増多はなく CRP 22.52 mg/dL と高値で Cre，BUN は著明に上昇していた。また FDP，D-dimer も高値であっ

た。

心エコー検査では心収縮能は正常 (EF 76%) で左室の拡大もなく (LVDd 39 mm，97% of N)，冠動脈拡張もなかった。腹部超音波で両側腎実質の輝度亢進を認めた。

入院後経過：図 2 に示すように当院入院時すでに解熱しており追加治療は行わなかった。腎不全は非乏尿性であり輸液量の制限と利尿剤投与で徐々に腎機能は改善したため透析は必要としなかった。冠動脈病変の合併なく第 34 病日に退院した。退院前に母に再度問診をしたところ発熱 5 日前にスキー場で雪を食べたことが判明し感



染源となった可能性が示唆された。腎不全と川崎病の合併からエルシニア感染症を疑い提出した抗 *Y. pstb*-derived-mitogen 抗体(抗 YPM 抗体)とエルシニア抗体価(Yp1b, 2a, 2b がそれぞれ 160, 320, 2560 倍)がペア血清でともに有意に上昇しており *Y. pstb* 感染症と診断した(図 3)。

● 結語

本症例のように川崎病類似症状に加えて腎機能障害や消化器症状を有する場合は *Y. pstb* の可能性も念頭に置いた注意深い問診を行い抗 YPM 抗体の測定を行うことが重要である。

さらに *Y. pstb* はスーパー抗原性外毒素である YPM を産生し T 細胞を過剰に活性化して炎症性サイトカインの産生を亢進し多彩な臨床症状の合併^{2~4)}や CAL の合併率も高いことから⁵⁾, KD に準じたより積極的な治療介入を行うことも重要である。

文 献

- 1) 武田修明:エルシニア感染症, 小児科診療 2001; **64**(7): 1030-1035
- 2) 阿部 淳:エルシニア感染症とスーパー抗原, 医学のあゆみ 2000; **193**: 887-890
- 3) 白井大介, 石井良樹, 赤池洋人ほか:川崎病の診断基準を満たし, 播種性血管内凝固を合併した *Yersinia pseudotuberculosis* 4a 感染症の 1 例, 感染症学雑誌 2005; **79**: 895-899
- 4) N Konishi, K Baba, J Abe, et al: A case of Kawasaki disease with coronary artery aneurysms documenting *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Acta Paediatr* 1997; **86**: 661-664
- 5) Masahiro Tahara, Kiyoshi Baba, Kenji Waki et al: Analysis of Kawasaki disease showing elevated antibody titres of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Acta Paediatrica* 2006; **95**: 1661-1664

一般演題-3

免疫グロブリン投与後にアナフィラキシーを認め、初回治療としてインフリキシマブを使用した川崎病再発例

扇原義人¹⁾ 緒方昌平²⁾ 江波戸孝輔²⁾ 石井正浩²⁾

● はじめに

免疫グロブリン療法(IVIG)に反応しない難治川崎病に対するインフリキシマブ療法(IFX)が報告されて以降、現在IFXは全患者の約1%に追加治療薬として使用されている^{1~3)}。今回、IVIG投与でアナフィラキシー症状を認めたため初回治療としてIFXを選択した川崎病再発例を経験した。

● 症例(図1)

3歳女児。川崎病の診断でIVIG(乾燥PEG処理製剤)投与され、速やかに解熱した。その3カ月後、第6病日、6/6症状で再発例として再度IVIG(同製剤)を投与したところ、投与開始30分後、計5mLが投与された時点で、

IVIG投与前には認めなかった顔面の発赤と手指の著明な浮腫、全身の搔痒感が出現。即時型アレルギー反応と判断され、メチルプレドニゾロンを投与し一旦症状改善したため、同薬剤を同投与速度で再投与された。しかし直後より顔面、四肢の浮腫が増悪、活気の低下と酸素飽和度、血圧低下を認め、同日免疫グロブリンに対するアナフィラキシー(Sampson分類グレード3)と診断され当院へ転院。初回治療としてスルホ化グロブリン製剤やステロイド、血漿交換などを検討したが、両親と十分に時間をかけインフォームドコンセントを行い、IFX単独投与を初回治療として選択した。IFX投与後、数時間で速やかに解熱、血液データも軽快を認めた。第9病日に嘔声の出現が確認されたが、第16病日の退院時には元の発声状態に戻った。退院時に膜様落節を認めた。さら

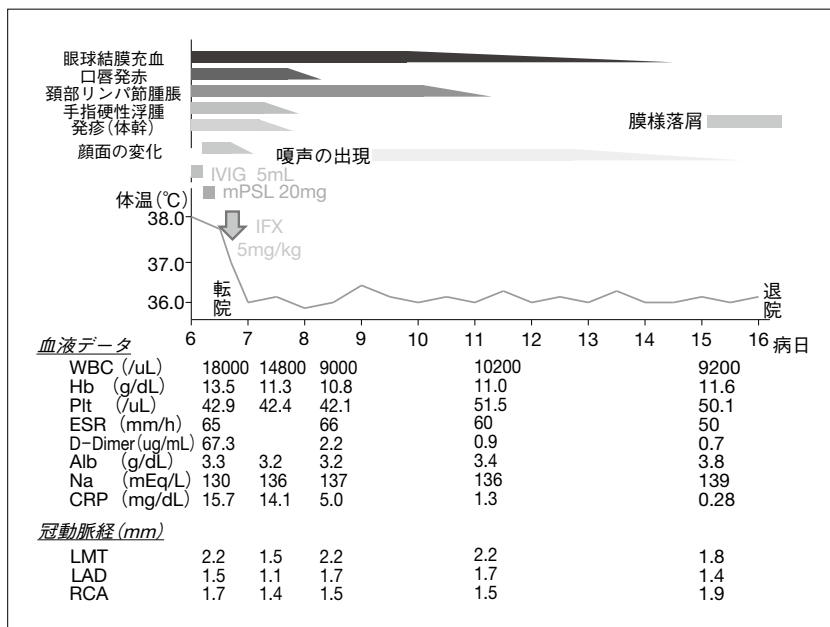


図1 経過表

1) 海老名総合病院小児科
2) 北里大学医学部小児科

● Key words ; 川崎病, 初回治療, インフリキシマブ, 免疫グロブリン, アナフィラキシー

表 1 Signaling pathway 解析

Down-regulated pathways	P 値	IFX で 変動	IFX と IVIG 両群で変動
Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)	4.12 E-10	+	
Type II interferon signaling	1.81 E-8	+	
IL-1 signaling	9.99 E-8		+
Toll-like receptor signaling	4.08 E-7		+
Complement and coagulation cascades	3.40 E-6		+
IL-6 signaling	1.12 E-4		+
TNF- α signaling	0.001		+
IL-17 signaling	0.002		+
Matrix metalloproteinases	0.002	+	
Up-regulated pathways	P 値	IFX で 変動	IFX と IVIG 両群で変動
TCR signaling	<1.00 E-10	+	
Apoptosis	2.59 E-7	+	
TGF- β signaling	5.90 E-5	+	
IL-2 signaling	2.99 E-4	+	
Interferon induced apoptosis	3.32 E-4	+	

P 値 : Fisher の直接確率検定 (Ogihara Y, et al : 2014⁴⁾)


に約半年後 3 回目の川崎病に罹患し、アスピリン内服のみで軽快した。冠動脈は異常なく経過している。

● 結語

以前我々が報告したマイクロアレイを用いた網羅的解析では、川崎病血管炎に対する IFX 療法は IVIG 療法と同様に IL-1, IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカイン pathway を制御し、川崎病血管炎や動脈瘤に関わる NOD, MMP や TGF- β の pathway は IFX 群でより強力に制御された⁴⁾(表 1)。現段階での IFX 冠動脈抑制効果については不明であり、IVIG の有効性、安全性が確立されている現状においては、ガイドライン通り⁵⁾, IFX は追加治療としての位置づけになると思われるが、症例により初回 IFX 単独療法で効果がある場合もある。また医療経済上免疫グロブリンが使用しづらい発展途上国においては、初回 IFX 単独療法の可能性が期待される。

文 献

- 1) Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al : Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005 ; **146** : 662-667
- 2) Burns JC, Best BM, Mejias A, et al : Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008 ; **153** : 833-838
- 3) 川崎病全国調査担当グループ. 第 23 回(2013-2014 年)川崎病全国調査成績. 2015
- 4) Ogihara Y, Ogata S, Nomoto K, et al : Transcriptional regulation by infliximab therapy in Kawasaki disease patients with immunoglobulin resistance. *Pediatr Res* 2014 ; **76** : 287-293
- 5) 日本小児循環器学会学術委員会川崎病急性期治療のガイドライン作成委員会. 川崎病急性期治療のガイドライン(平成 24 年改訂版). 2012



亜硝酸(-), 白血球(-)と改善しているにも関わらず, 血液検査ではCRP 6.47 mg/dLと入院時よりも上昇しており, 川崎病症状5/6を認めた. 川崎病と診断して同日より免疫グロブリン療法(IVIG)およびアスピリン(ASA)の内服を開始した. 治療に難渋し, 追加IVIG後も解熱せず, 第8病日よりシクロスポリン(CsA)の内服を開始してようやく解熱が得られた. しかし第13病日に気道症状, 嘔吐下痢とともに再発熱した. 発熱以外に川崎病症状を認めなかったため気道感染を疑いスルバクタム/アンプシリンの投与を開始したが発熱は持続した. ロタウイルス抗原および便培養は陰性であった. 川崎病再燃と判断し, 第16病日より3回目のIVIGを行った. それ以降は37.5℃以下と解熱を維持できていたが, 第19病日より心臓超音波検査で4mm大の右冠動脈拡張を認めた. β 遮断薬による血圧および心拍数のコントロールとともにヘパリンによる抗凝固療法を開始した. その後, CRPの陰性化を確認し, ASAの内服のみで第33病日に退院となった.

第58病日に再度大腸菌による尿路感染症に罹患したが, この時は川崎病の再発を認めず, CTXに反応して解熱した. 後日排尿時膀胱尿道造影を施行し, 排尿時逆流や膀胱尿管奇形を認めなかった.

第69病日に心臓カテーテル検査を施行し, #2-3移行

部が3.0mmの瘤状で, #6が3.0mmで不整であった. アスピリンの内服を継続し, 1歳時まで抗菌薬予防投与を行う方針となった.

● 考察とまとめ

川崎病の検査所見として無菌性膿尿があるが, 必ずしも無菌性とは限らず, 尿路感染症を合併している例の報告も散見される^{1,2)}. また, 川崎病に膿尿を合併する症例も報告されている. 既報では尿路感染症の合併が必ずしも川崎病重症化リスクとなるわけではないとされているが³⁾, 川崎病の成因を考える上で参考になるものと考えている.

文 献

- 1) Benseler SM et al : Infections and Kawasaki Disease : Implications for Coronary Artery Outcome. *Pediatrics* 2005 ; **116** : 760
- 2) Wu MC et al : Is Pyuria With Kawasaki Disease Always sterile?. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2008 ; **27** : 1121
- 3) Jan SL et al : Pyuria is not always sterile in children with Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2010 ; **52** : 113

第2病日に心不全を呈した不全型川崎病の1例

末永祐太¹⁾
瓜生英子^{1,2)}

高砂聡志¹⁾
佐藤典子¹⁾

久保田舞¹⁾
七野浩之¹⁾

大熊喜彰^{1,2)}
松下竹次¹⁾

山中純子¹⁾

● はじめに

川崎病患者では心ポンプ機能が低下しており、潜在的に心不全状態であるとの報告¹⁾はあるが、临床上明らかな急性心不全に至る例は少ない。そのため、急性期に急性心不全を合併する症例の割合、合併時の免疫グロブリン大量療法(intravenous immunoglobulin; IVIG)の反応性や冠動脈病変形成との関係については、全国調査でも実態が明らかになっていない。我々は、急性期に急性心不全を呈したが、川崎病治療により速やかに心機能の改善を得た不全型川崎病の1例を経験したので報告する。

● 症例

患者：3歳男児。

既往歴：なし。

家族歴：なし。

現病歴：入院前日の朝から両下腿に皮疹が出現し、咽頭痛を認めた。入院当日の朝38℃台の発熱を認め、当科救急外来を受診した。受診時は右頸部に自発痛と圧痛を伴う20mm大のリンパ節腫脹と四肢の皮疹を認め、精査加療目的で入院となった。

入院後経過：血液検査では、白血球16670/ μ L(好中球81%)、CRP 0.7 mg/dLと軽度炎症反応上昇、血清Na 133 mEq/Lと低値を認めた。頸部造影CTで膿瘍形成を伴わない複数のリンパ節腫脹大(最大24mm)を認めた。迅速検査ではアデノウイルス、溶連菌ともに陰性だった。化膿性頸部リンパ節炎と初期診断し、ABPC/SBTを開始した。

第2病日に起座呼吸が出現し、著明な頻脈と血圧低下を認めた。血液検査上、CRP 9.2炎症反応の著明な上昇とBNP 1028 pg/mLと高値を認めた。胸部X線では心拡大と、肺門部を中心とした肺血管陰影の増強を認めた。心臓超音波検査では左室収縮力低下、心嚢水貯留、下大

静脈径の拡張と呼吸性変動の消失を認めた。冠動脈周囲輝度上昇は認めしたが、冠動脈病変は認めなかった。心電図では全誘導のT波平低化、QRS波減高を認めた。川崎病主要症状は4/6だったが、急性心不全を伴う不全型川崎病と診断した。小林スコアが5点だったため、IVIGに加えてPSL、ウリナスタチンを併用した。急性心不全に対しミルリノンを開始し、利尿剤投与を適宜施行した。川崎病治療開始後から速やかに解熱し、頻脈や低血圧、起座呼吸も改善した(図1)。

以後、再発熱は認めず、川崎病症状も次第に消失し、亜急性期に手指足趾の膜様落屑を認め、経過フォローでも冠動脈病変も認めることはなかった。

● 考察

川崎病では临床上心不全に至る症例は少なく、正確な頻度の調査報告はない。また、本症例のように第2病日といった超急性期に心不全を呈する報告もないため、川崎病の診断に至るまでに困難な1例であった。

川崎病の急性心不全を呈する機序のひとつに心筋障害によるポンプ機能異常が知られている。心筋障害の機序は、高サイトカイン血症からの心筋器質障害、血管炎の心筋組織への波及による心筋機能障害や心筋組織浮腫と考えられているが、未だ明らかにはなっていない²⁾。特徴は年長児に多く、発症1-2週間に好発し、心筋逸脱酵素の上昇に乏しく、心電図変化や心臓超音波所見による壁運動から診断されることが多い。弁逆流や心嚢液貯留を伴うことで心不全の増悪をきたすこともある。

心機能低下例に対するIVIG使用は、容量負荷による心不全増悪の懸念があるが、IVIGにより炎症が終息し心機能が改善するとの報告もあり³⁾、心機能低下例においてもIVIGは有効であるが、水分管理に関して十分な注意が必要である。

本症例は、第2病日という超急性期に著しい炎症反応

1) 国立国際医療研究センター小児科

2) 順天堂大学大学院

● Key words：川崎病，心不全，心筋障害

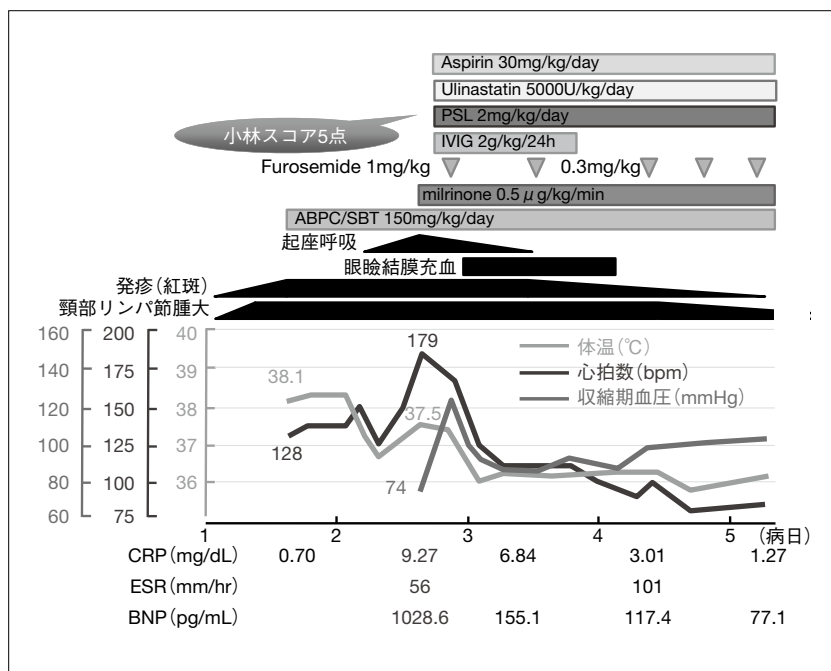


図1 入院時経過

の上昇とともに、急激に心不全徴候を呈した。川崎病治療に並行して水分管理と循環作動薬を用いることで心機能の速やかな改善と川崎病症状の消失を得た。川崎病に合併する心筋障害への川崎病治療薬の有効性が示唆された。

文献

- 1) Newburger JW, et al : Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome : effect of IVIG. *Circulation* 1989 ; **79** : 1237-1246
- 2) Rowley AH, Shulman ST, et al : Kawasaki syndrome complicated with myocarditis. *Circ J* 2006 ; **70** : 202-205
- 3) Moran AM, et al : Abnormal myocardial mechanics in Kawasaki disease : rapid response to γ -globulin. *Am Heart J* 2000 ; **139** : 217-223

冠動脈瘤を形成した川崎病に Stevens-Johnson 症候群を合併した 1 例

京戸玲子^{1,2)}
稲毛英介^{1,2)}

神保圭佑^{1,2)}
齋藤 俊^{1,2)}

宮田恵理^{1,2)}
秋元かつみ²⁾

清水ゆう^{1,2)}
高橋 健²⁾

山田真梨子^{1,2)}
清水俊明²⁾

● 症例

症例は 2 歳 3 カ月の男児。入院 2 日前から発熱し、発疹、眼球結膜充血、および硬性浮腫が出現したため、第 3 病日に近医より当科へ紹介となった。紹介時、川崎病主要症状の 5/6 を認め、川崎病と診断し入院とした。入院時からアスピリンを開始し、第 4 病日の群馬スコアが 6 点と高値であったため、プレドニゾロン(PSL) (2 mg/kg/day) を併用し、第 4 病日と第 6 病日に γ グロブリン大量療法を施行したが解熱しなかった。第 7 病日からステロイドパルス療法を行ったが解熱せず、第 11 病日に 3 回目の γ グロブリン大量療法を行ったところ、第 12 病日に解熱した。第 10 病日以降もパルス療法の後療法として PSL (2 mg/kg/day) は継続し、漸減した。第 19 病日の超音波検査で冠動脈瘤形成を認めたため、第 20 病日からワーファリンを開始し、第 22 病日に退院とした。また、入院中に発症した便秘症に対し、酸化マグネシウムとビオフェルミンを開始した。退院後、第 23 病日に PSL を 0.6 mg/kg/day へ減量したところ、第 24 病日に口腔粘膜のびらんと体幹の皮膚に紅斑が出現し、第 25 病日には発熱し、発疹が全身に拡大したため、Stevens-Johnson 症候群(SJS)と診断し再入院とした。入院後、使用薬は中止し、ヘパリンの持続静注と PSL の増量(2 mg/kg/day)を行ったが、水疱形成と表皮剥離が進行したため、ステロイドパルス療法を行ったところ病勢の進行を防ぐことができた。使用薬剤のうち、アスピリン、ワーファリン、およびファモチジンの薬剤リンパ球刺激試験(DLST)は陰性であったが、代替の抗血栓薬としてクロピドグレルを開始し、ヘパリンを終了して第 62 病日に退院とした。退院後、DLST を再検しビオフェルミンが陽性(SI: 261%)であったため、ワーファリンを再開したが SJS の再燃はみられなかった。発症 4 カ月後に心

臓カテーテル検査を行い、冠動脈左前下行枝に紡錘状の瘤形成と右冠動脈の拡張と 3 個の瘤形成を認めたため、今後もワーファリンとクロピドグレルによる抗血栓療法を継続する方針とした。

● 考察

過去の報告で、川崎病と SJS との合併例はみられたが、SJS の病因における川崎病との関連を示した報告はみられなかった。本症例は冠動脈瘤合併に対する抗血栓療法中に SJS を発症し、抗血栓薬の変更を余儀なくされた。抗血栓薬は小児における適応と使用経験のある薬剤に限られ、本症例のような合併症発症時のオプションについて議論する必要があると考えられた。また、本症例は群馬スコアが高値であったため、加療開始時から PSL を併用していたことと、PSL の漸減に伴い SJS が発症したことから、PSL により SJS の発症が抑制されていた可能性も否定できなかった。RAISE study の結果から今後は PSL 併用例の増加が予想され、同様の合併症には注意が必要と考えられた。今回の SJS の原因薬剤として、DLST の結果よりビオフェルミンの関与を疑ったがビオフェルミンによる SJS 発症の報告はみられず、疑陽性の可能性も考えられた。一方で、アスピリンによる SJS の発症例は多く報告されているため、アスピリンに対する DLST は偽陰性であった可能性も考慮し、内服は再開しなかった。

● まとめ

冠動脈瘤を合併した川崎病で、PSL の漸減中に SJS を発症した症例を経験した。小児においてコンセンサスの得られている抗血栓薬は限られており、今後は SJS などの合併症も想定し、新規のオプションについて議論する必要があると考えられた。

1) 東部地域病院小児科
2) 順天堂大学小児科

● Key words ; 川崎病, 冠動脈瘤, Stevens-Johnson 症候群, プレドニゾロン, DLST