

川崎病が疑われ、血球貪食性リンパ組織球症様の病態を示した急性炎症性疾患の1例

(地方独立行政法人京都市病院機構京都市立病院 小児科)

松浦 周* 天谷 英理子 田村 真一 石田 宏之 岡野 創造 黒田 啓史

要 旨

症例は7歳女児。臨床所見から不全型川崎病を疑い免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin: IVIG) を施行されたが、高熱と2系統の血球減少が進行し両肺に多発結節影を認めた。血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) も疑われたため、両者に有効なステロイドパルス療法を施行したところ、臨床症状は改善し肺結節影は消失した。川崎病およびHLHは共通する臨床症状、検査所見があり、また両者を合併することもあるため、診断や治療選択に苦慮することも多い。今回川崎病が疑われ、HLH様の病態を示した急性炎症性疾患の1例を報告する。(京市病紀 2021; 41: 13-17)

Key words : 川崎病, 血球貪食性リンパ組織球症, 肺結節

* 現 市立大津市民病院 小児科

はじめに

川崎病は乳幼児に好発する原因不明の全身性血管炎で、ときに冠動脈瘤などの心合併症をきたす。炎症を早期に終息させ冠動脈瘤の発生を抑制することが治療の主な目的である。診断基準を満たさない疑い例でも冠動脈瘤を生じることがあり、治療開始の判断が急がれる。稀に血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) や多発肺結節を合併し非典型的な臨床所見を呈して診断に苦慮することがある。今回、川崎病が疑われHLH様の病態を示した急性炎症性疾患の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例: 7歳 女児

主 訴: 発熱、眼球結膜充血、紅斑、活気低下

既往歴: 先天性股関節脱臼 (Riemenbugel 装着)

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 当院入院9日前 (この日を第1病日とする) から発熱し活気が低下した。高熱が持続したため第5病日に前医を受診したが、血液検査で白血球数 $1860/\mu\text{L}$ (好中球 45.2%, リンパ球 50.0%), ヘモグロビン 12.9 g/dL , 血小板数 $17.0 \times 10^4/\mu\text{L}$, CRP 0.69 mg/dL とウイルス感染が示唆される所見であった。同日夕方から眼球結膜充血、紅斑が出現し、第7病日に前医入院となった。咽頭 A 群 β 溶連菌迅速検査、アデノウイルス迅速検査は陰性であった。川崎病の主要症状4項目 (発熱、両側眼球結膜の充血、口唇・口腔所見: 口唇の紅潮・いちご舌、発疹) があり、心臓超音波検査で冠動脈の輝度上昇、心嚢液の貯留を認め、川崎病が疑われた。大量免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin: IVIG) 2 g/kg とアスピリン 30 mg/kg/day の治療を開始したが発熱が持続し、2系統の血球減少の進行、フェリチン上昇 (620 ng/

mL) があり、第9病日に当院へ転院となった。

転院時現症: 心拍数 $84/\text{分}$, 血圧 $92/40\text{ mmHg}$, 体温 39.2°C , SpO₂ 99% (室内気)。意識清明、両側眼球結膜の充血あり、いちご舌と咽頭の発赤を認めた。頸部リンパ節腫脹なし。呼吸音は清でラ音なく、心音は整で雑音なし。腹部は平坦で軟、肝臓と脾臓を触れなかった。四肢に硬性浮腫なく髄膜刺激徴候を認めなかった。顔面頰部、体幹、四肢に紅斑を認めた。

検査所見: 血液検査 (表1): 白血球数 $1320/\mu\text{L}$ (好中球 68.0%, リンパ球 25.5%, 単球 6.0%, 好塩基球 0.5%), 血小板数 $13.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ と2系統の軽度の血球減少、アルブミンの低下と肝逸脱酵素の軽度上昇を認めた。またフィブリノーゲンは 147.8 mg/dL と低下し、D-dimer 5.78 g/mL , フェリチン 543.0 ng/mL , 尿 $\beta 2$ ミクログロブリン $37,865\text{ g/g} \cdot \text{Cre}$, 可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) は 1850 U/mL と上昇していた。リウマチ因子、抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、PR3-ANCA, MPO-ANCA はいずれも陰性であった。

胸部レントゲン検査: 肺血管陰影は増強し、両肺野に多数の小結節陰影を認めた (図1A)。

心臓超音波検査: 少量の心嚢液が貯留し、左冠動脈壁の輝度上昇を認めた。左冠動脈主幹部の最大径は 3.4 mm (Zスコア +2.3), 左前下行枝の最大径は 2.5 mm (Zスコア +1.3) であり主幹部は軽度の拡大を認めた (図1B, C)。

感染症検査: 喀痰抗酸菌培養と T-SPOT は陰性、 β -D グルカン は 9.2 pg/mL であった。また EB ウイルス VCA-IgG, EBNA, サイトメガロウイルス IgM はいずれも感度未満で血清 EB ウイルス定量 PCR は 100 copies/mL 未満であった。

転院後経過 (図2): 非典型的な検査所見で除外診断すべき疾患も残っていたが、川崎病の診断基準に合致したため、第10病日から IVIG (2 g/kg/day) の追加投与、

表1 転院時血液検査

(血算)		(生化学)		(自己抗体)	
WBC	1320 / μ L	CRP	1.04 mg/dL	RF	2.7 IU/mL
Stab	19.0 %	Ferritin	543 ng/mL	抗核抗体	<40 倍
Seg	49.0 %	Cre	0.41 mg/dL	抗dsDNA抗体	2.0 IU/mL
Lymph	25.5 %	BUN	7.6 mg/dL	PR3-ANCA	0.5 IU/mL
Mono	6.0 %	Na	136 mEq/L	MPO-ANCA	<0.5 IU/mL
Hb	11.9 g/dL	K	3.6 mEq/L	(感染症)	
PLT	13.8 \times 10 ⁴ / μ L	Cl	104 mEq/L	T-SPOT	0/0 パネルA/B
(凝固)		T-Bil	0.4 mg/dL	β -Dグルカン	9.2 pg/mL
PT-INR	1.15	Alb	2.9 g/dL	アスペルギルス抗原	0.4 index
APTT	45.5 sec	AST	65 U/L	クリプトコッカス抗原	陽性
Fibrinogen	147.8 mg/dL	ALT	33 U/L	EB VCA IgG	<10 倍
D-dimer	5.78 μ g/mL	LD	553 U/L	EBV EBNA	<10 倍
(培養検査)		CK	63 U/L	CMV IgG	10.2 index
血液培養	陰性	NT-proBNP	91 pg/mL	CMV IgM	<0.8 index
喀痰培養	陰性			マイコプラズマ核酸	検出せず
				(尿検査)	
				β 2-マイクログロブリン	37,865 μ g/g \cdot Cre

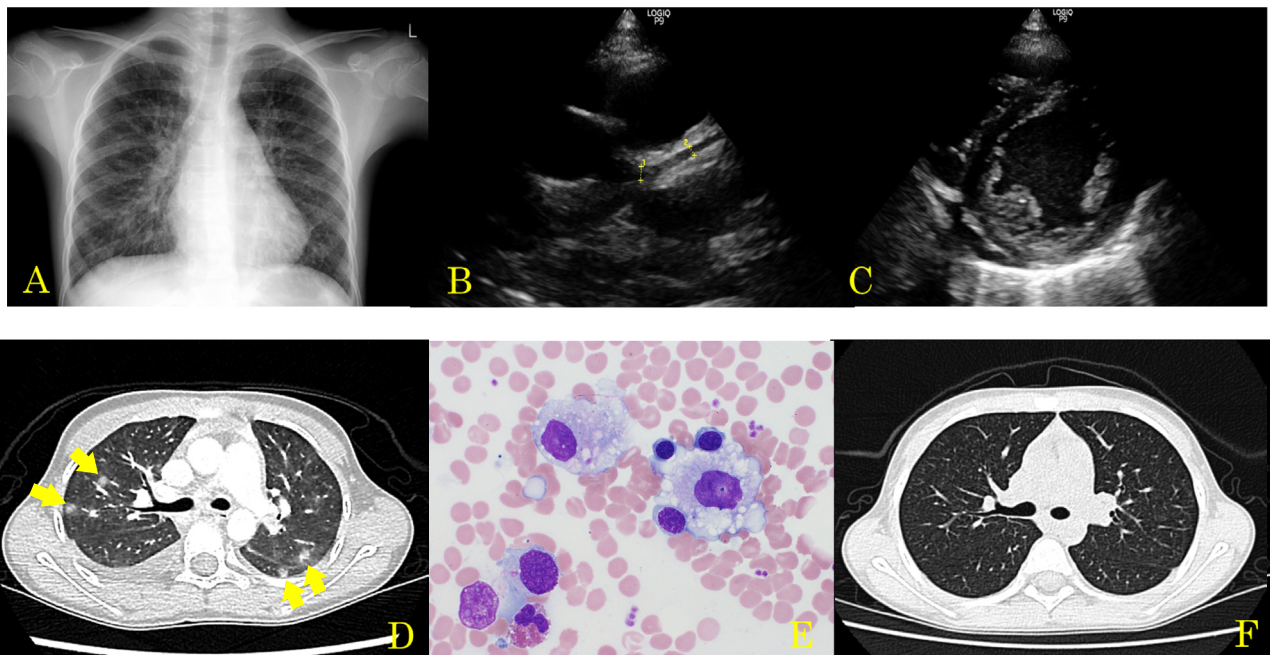


図1 検査画像一覧

- A. 胸部レントゲン検査：杯血管陰影は増強し、両肺野に小結節陰影を指摘された。
 B, C. 心臓超音波検査：左冠動脈壁の輝度上昇を認めたが、差冠動脈主幹部の最大径は3.4 mm、左前下行枝の最大径は2.5 mmであり、主幹部の軽度の拡大が示唆された。少量の心嚢液が貯留を認めた。
 D. 入院時胸部CT検査：両肺に周囲にすりガラス陰影を伴う3~13 mmの結節影が、非小葉中心性に広範囲に散見された。
 E. 骨髄検査：芽球の増加はなく、血球貪食像も見られなかった。
 F. 第19病日胸部CT検査：両肺の結節影は消失していた。

第11病日からウリナスタチン（15000 U/kg/day）の投与を開始した。しかし39℃以上の高熱が持続し肝脾腫が出現した。感染症、HLHや膠原病・血管炎の鑑別のため各種検査を施行した。胸部CT検査では周囲にすりガラ

ス陰影を伴う3~13 mmの結節影を両肺、非経気管分布性・非小葉中心性に多数認めた（図1D矢印）。骨髄検査は細胞数7.7万/ μ Lと軽度の低形成、M/E比7.3で芽球の増加はなく、血球貪食像は明らかではなかったが活性

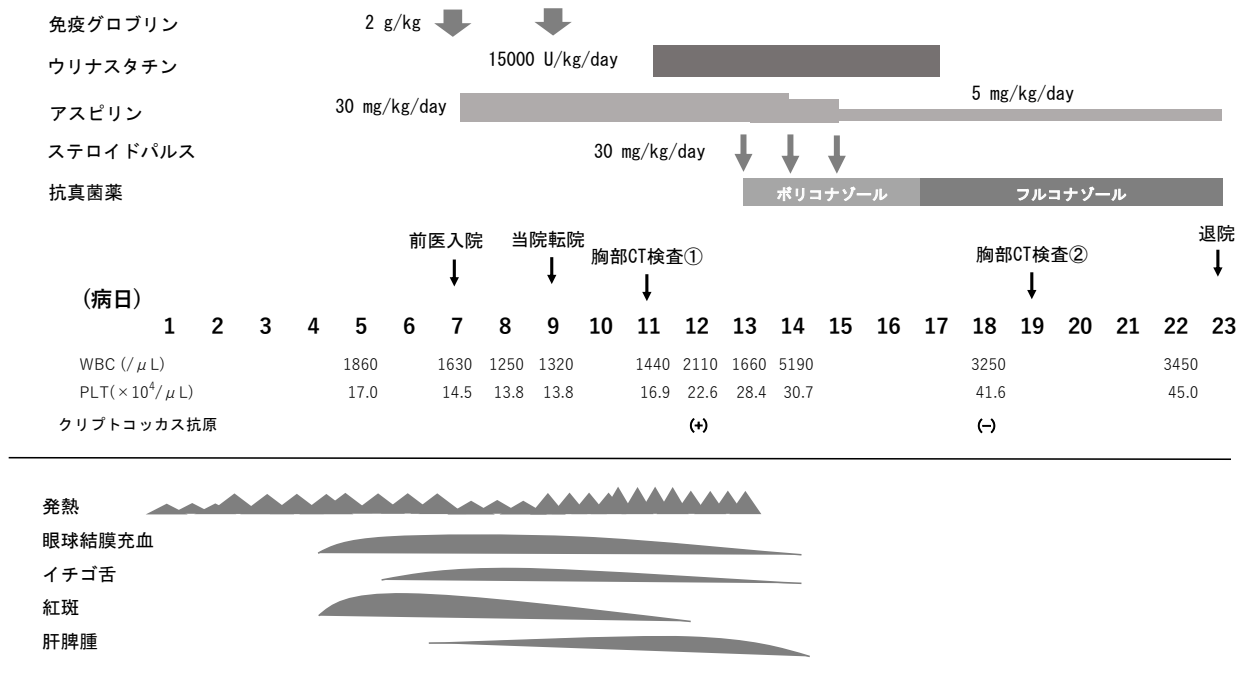


図2 経過表

化したマクロファージを1.2%認めた(図1E)。眼底検査では網膜に血管炎や滲出斑を認めなかった。第12病日も高熱が持続し、HLHの診断基準の4項目(38.5℃以上の発熱の持続、脾腫、フィブリノゲン ≤ 150 mg/dL、フェリチン ≥ 500 ng/mL)に合致した。HLHの診断基準は満たさなかったが、末梢血での血球減少とsIL-2R高値から、不全型川崎病またはHLHの可能性を考慮し両者に有効なメチルプレドニゾロンパルス(methylprednisolone pulse: mPSLパルス)療法(30 mg/kg, 3日間)を開始した。第13病日には解熱し、臨床症状は速やかに改善した。両肺結節影は川崎病やHLHに伴う炎症性病変と考えられたが、真菌感染症の可能性を否定できずポリコナゾールを併用したが、入院時のクリプトコッカス抗原が弱陽性と判明しフルコナゾールに変更した。変更直後の第18病日の再検で同抗原は陰性であり、第19病日の胸部CT検査で肺結節影は消失していた(図1F)。心臓超音波検査では冠動脈瘤を生じることなく、第23病日に退院した。抗真菌剤中止後の外来フォローでも、呼吸器症状や胸部写真に異常陰影を認めていない。現在発症後2年経過したが、症状の再燃はなく全身状態は良好である。

転院時サイトカイン結果: IL-6 23.3 pg/mL (参考基準値 < 4.0), IL-18 3690 pg/mL (参考基準値 < 661), TNF- α 26.4 pg/mL (参考基準値 2.27-11.2)。

考 察

本症例では軽度の肝脾腫や血球減少、高フェリチン血症や低フィブリノーゲン血症などHLHを示唆する所見と両肺多発結節陰影という通常の川崎病の経過ではみられない特徴がみられた。川崎病の主要所見4つと冠動脈

の拡張所見を認めており、川崎病の診断基準を満たすが、汎血球減少など検査所見は非典型的で、他疾患(病原抗原・培養検査や臨床経過から猩紅熱、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、麻疹、薬物反応、若年性特発性関節炎は否定的)の除外後も確定診断できなかった。しかし、転院時のサイトカイン検査で認めたIL-6の軽度上昇に比べ優位なIL-18やTNF- α の高値は、通常の急性期川崎病ではなくHLHを合併した川崎病を示唆する結果であった¹⁾。

一方、HLHは感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患などが原因で生じる。感染症関連HLHでは様々なウイルス、細菌、原虫および真菌が原因となるが、ウイルスが原因のことが多い。感染症治療に加えてステロイドまたはIVIgの使用が推奨されている²⁾。川崎病にHLHを合併した症例の報告では川崎病の1.1~1.9%にHLHを合併し、5歳以上に多い³⁾。73%が川崎病の診断後にHLHを発症しているが、HLHの診断後に川崎病の診断基準を満たした症例も6%みられる。診断基準のうち発熱、高フェリチン血症、骨髄での貧食像、脾腫などが頻度の多い所見とされる⁴⁾。治療法としてIVIgに加え87%にステロイド、次いで49%にシクロスポリンが選択されるが、それでも冠動脈病変を生じるリスクが高いとの報告がある¹⁾。川崎病、感染症関連HLHの両者の併存が疑われる場合、適切な治療開始の遅れにより深刻な合併症、転帰となるおそれがある。川崎病関連HLHではステロイド治療が^{3), 4)}、感染症関連HLHではステロイドまたはIVIgがそれぞれ第一選択となる。診断基準を完全に満たさない場合でも、原疾患の検索を行いながら遅滞なく治療を開始すべきであり、IVIg投与後には冠動脈瘤形成がない限りステロイド療法が比較的安全に行える点で第一選択として考慮される。

表2 肺結節を伴った川崎病の既報まとめ

報告者	年齢	性別	不完全型川崎病	治療	肺結節の確認時期	肺病変の改善・消失日	冠動脈瘤
Freeman ⁷⁾	4ヶ月	男	x	IVIG	3週	NA	有
	6ヶ月	男	○	IVIG	2ヶ月	1年	有
	5ヶ月	男	○	IVIG	14日	3週	有
河井 ⁸⁾	3ヶ月	女	○	ウリナスタチン	15日	43日	有
Itani ⁹⁾	4ヶ月	男	○	IVIG	15日	1年	—
五十嵐 ¹⁰⁾	8ヶ月	男	x	IVIG	5日	18日	無
Akagi ¹¹⁾	4ヶ月	女	○	IVIG	40日	130日	無
	5ヶ月	女	○	IVIG	9日	20日	有
Higuchi ¹²⁾	9歳	女	○	IVIG	(入院後) 2日	(入院後) 13日	無

小児の多発肺結節の鑑別診断として、肺結核、アスペルギルスやクリプトコッカスなどの感染症、敗血症性肺塞栓、ウェゲナー肉腫症やサルコイドーシスなどに伴う肉芽腫性病変やランゲルハンス細胞性組織球症があげられる。本症例ではβ-D グルカンが陰性であったが画像所見から肺真菌症を否定できず、mPSLパルス療法に抗真菌薬を併用した。治療後肺結節が速やかに消失したこと、通常クリプトコッカス抗原は症状改善後も数ヶ月陽性となること⁵⁾にも関わらず数日後の再検で陰性だったこと、悪性腫瘍や全身性エリテマトーデスなどの基礎疾患により偽陽性となりうる⁶⁾ことから、初回の同抗原は偽陽性と考えられ、川崎病やHLHによる炎症性病変が示唆された。

川崎病では単純レントゲン写真で15%に何らかの肺病変が認められるが、両側性の肺結節影は非常に稀である⁷⁾。川崎病に伴う肺結節陰影は、組織学的に肺胞と周囲の小中動脈へのリンパ球、マクロファージ、IgA形質細胞と少数の好中球の浸潤を主とする炎症性病変と報告されている⁷⁾。肺結節を伴う川崎病の既報をまとめると、8/10例が不全型川崎病であり、診断がつかず治療開始に2週間以上を要した症例を除外すれば、IVIG療法後3週で主要症状・肺結節影とも改善した⁷⁻¹²⁾(表2)。一方、HLHでも両肺多発結節影を合併した報告がある^{13),14)}。Epstein-Barrウイルス(EBウイルス)によるHLHで両肺多発結節影を生じた報告では、肺病変の生検で血管への組織球、リンパ球浸潤を認め、mPSLパルス療法後HLH症状改善とともに両肺結節影は速やかに消失している¹⁴⁾。本症例もmPSLパルス療法後川崎病様、HLH様症状の改善とともに肺結節が速やかに消失した。両肺結節病変は川崎病もしくはHLHの病態との関与を示唆する経過であり、川崎病、HLHといった急性炎症性疾患に伴う炎症性結節であった可能性が高いと考えられた。

結 語

今回川崎病が疑われ、HLH様の病態を示した急性炎症

性疾患の1例を経験した。本症例は川崎病、HLHのいずれの診断基準をも満たさず、また両肺結節性病変など非典型的な症状を合併し診断に苦慮した。重症化や後遺症を防ぐには早期に炎症を抑える必要があり、鑑別診断を的確に行いながら治療方針を決定することが重要と考えられた。

論文投稿に際し、御家族から論文掲載についての承諾を得ている。

引用文献

- 1) Jinkawa A, Shimizu M, Nishida K, et al: Cytokine profile of macrophage activation syndrome associated with Kawasaki disease. *Cytokine* 2019 ; 119 : 52-56.
- 2) 日本小児血液・がん学会 組織球症委員会: 小児 HLH 診療ガイドライン 2020 Vr.1.0 [internet]. https://www.jspho.org/pdf/journal/hlh/hlh2020_v1.pdf [accessed 2021. 04. 13]
- 3) Latino GA, Manlhiot C, Yeung RSM, et al: Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: 527-531.
- 4) Garcia-Pavon S, Yamazaki-Nakashimada M, Baez M, et al: Kawasaki disease complicated with macrophage activation syndrome: a systematic review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017 ; 39 : 445-451.
- 5) 道津安正, 石松祐二, 高谷洋, 他: 肺クリプトコッカス症16例の臨床的検討—血清クリプトコッカス抗原価の推移に着目して—. *感染症誌* 2005 ; 79 : 656-663.
- 6) Isseh IN, Bourgi K, Nakhle A, et al: False-positive cerebrospinal fluid cryptococcus antigen in Libman-Sacks endocarditis. *Infection* 2016 ; 44 : 803-805.

- 7) Freeman AF, Crawford SE, Finn LS, et al : Inflammatory pulmonary nodules in Kawasaki disease. *Pediatric Pulmonology* 2003 ; 36 : 102-106.
- 8) 河井容子, 岡達二郎, 小澤誠一郎, 他 : 肺野に結節病変を認めた川崎病の1例. *Prog Med* 2008 ; 28 : 1665-1668.
- 9) Itani MH, Zakhour RG, Haddad MC, et al : Prolonged fever with pulmonary nodules in a 4-month-old baby. *Pediatr Infect Dis J* 2010 ; 29 : 784.
- 10) 五十嵐梨紗, 清水博之, 神垣佑, 他 : 両肺にびまん性肺結節陰影を認めた川崎病の1例. *小児感染免疫* 2016 ; 28 : 265-270.
- 11) Akagi K, Abe J, Tanaka K, et al: Kawasaki disease with pulmonary nodules and coronary artery involvement: a report of two cases and a review of the literature. *Int J Rheum Dis* 2017 ; 20 : 1862-1864.
- 12) Higuchi Y, Ochi M, Shimizu J, et al : A 9-year-old girl with Kawasaki disease and pulmonary nodules. *Clinl Rheumatol* 2020 ; 12 : 1-2.
- 13) Tateishi U, Nishihara H, Okano M, et al: High-resolution CT findings of macrophage activation syndrome : a case report. *Pediatr Radiol* 2000 ; 30 : 699-701.
- 14) Zayed Y, Osman M, Kheiri B, et al : Bilateral pulmonary nodules and intravascular pulmonary histiocytosis : a rare presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Epstein-Barr virus infection. *Respiratory Medicine Case Reports* 2019 ; 26 : 11-13.

Abstract

A Case of Acute Inflammatory Disease Suspected to be Incomplete Kawasaki Disease and with a Clinical Course Resembling Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Amane Matsuura*, Eriko Amaya , Shinichi Tamura,
Hiroyuki Ishida, Sozo Okano and Hiroshi Kuroda
Department of Pediatrics, Kyoto City Hospital

A 7-year-old girl was suspected of having incomplete Kawasaki disease. We started treating her with intravenous immunoglobulin (IVIG), but her fever and thrombocytopenia progressed and multiple pulmonary nodules were found on her chest computed tomography. Methylprednisolone pulse therapy, which is effective against both Kawasaki disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) was added because HLH was also suspected. After treatment, there was immediate improvement in her symptoms and the bilateral pulmonary nodular shadows had completely disappeared. Kawasaki disease and HLH have similar symptoms and sometimes the two diseases coexist. It is sometimes difficult to distinguish Kawasaki disease from HLH, and to decide which treatment to use. This was a case of acute inflammatory disease suspicious of incomplete Kawasaki disease that had a clinical course similar to that of HLH.

(J Kyoto City Hosp 2021; 41:13-17)

Key words: Kawasaki disease, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Pulmonary nodules

* Department of Pediatrics, Otsu City Hospital