

## 川崎病の経過中に血球貪食症候群を併発した 2 例

木 島 一 己, 大 竹 正 俊, 村 田 祐 二  
小 沼 正 栄, 柿 崎 周 平, 小 島 加 奈 子  
三 条 雅 敏, 大 沼 祥 子, 西 井 亜 紀  
高 柳 勝, 山 本 克 哉, 中 川 洋

### はじめに

血球貪食症候群 (Hemophagocytic syndrome : 以下 HPS) は発熱持続, 血球減少, 肝障害, 肝脾腫, 凝固異常などの臨床症状, 血清フェリチン, LDH などの高値, 骨髓穿刺による血球貪食細胞の増加から診断され, その病態生理では異常に活性化された T リンパ球およびマクロファージにより産生された高サイトカイン血症が基礎になっていると考えられている<sup>1)</sup>。一方, 川崎病は発熱, 頸部リンパ節腫脹, 発疹, 眼球充血, 口唇紅潮, 手掌足底紅斑および硬性浮腫を主要徴候とする症候群でありまだにその原因は不明であるが, HPS と同様に高サイトカイン血症の病態への関与が指摘されている<sup>2)</sup>。川崎病と HPS は臨床症状の類似する点が多く互いに鑑別に困難な場合がある。文献上は川崎病に関連した HPS の詳細な報告例は 2 例と稀である<sup>3,4)</sup>。今回, われわれは川崎病の経過中に HPS を呈した症例を続けて経験したので報告する。

### 症 例

**症例 1;** 1 歳 男児。

**主訴;** 発熱, 発疹。

**家族歴, 既往歴;** 特記すべきことなし。

**現病歴;** 1999 年 4 月 27 日より発熱, 発疹が出現した。近医受診し BCG 接種部位の発赤を指摘された。さらに頸部リンパ節の腫脹も出現したため, 4 月 29 日川崎病の疑いにて当科紹介され入院となった。

**入院時現症;** 体温 39.5°C, 発疹, 手足の硬性浮腫, 口唇発赤および眼球結膜充血, 頸部リンパ節の拇指頭大の腫脹が認められた。

**入院時検査所見;** 白血球 14,300/ $\mu$ l と増加し, Hb 9.8 g/dl と軽度貧血を示した。CRP は 9.43 mg/dl と高値で, GOT 25 IU/l, GPT 17 IU/l であった。

**入院後経過 (図 1);** 川崎病と診断し, ガンマグロブリン大量療法およびアスピリン投与を開始した。次第に解熱し, 5 月 9 日頃より手指, 足趾の膜様落屑が出現したが, 5 月 12 日より再び高熱となり白血球数減少 (4,500/ $\mu$ l) および血小板減少 (7.7 万/ $\mu$ l) が出現した。重症型の川崎病としてメチルプレドニゾロンパルス療法 (mPSL パルス療法) およびウリナスタチンの投与も併用した。その後一旦解熱したが, 5 月 18 日より再び高熱となった。5 月 20 日の検査 (表 1) で貧血, 血小板減少に加え血清フェリチン値の上昇, 骨髓像で血球貪食像が認められたことより血球貪食症候群の併発と診断した。後日判明した検査結果では可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) 値, 尿中  $\beta_2$  ミクログロブリン (尿中  $\beta_2$  MG) 値および IL-6 値の高値, NK 活性値の低値が認められた。

HPS の併発と診断し, ステロイドだけでは無効と考え 5 月 21 日よりシクロスポリン A (CsA), 10 mg/kg/day の経口投与を開始し, さらに 5 月 24 日より 2 クール目のパルス療法を施行したところ 5 月 25 日より解熱が得られた。その後 5 月 29 日より 3 日間 39°C までの発熱がみられ, 一時低下した CRP も再上昇したが 6 月 1 日以降は発熱なく, プレドニゾロン (PSL), CsA は漸減中止とし 6 月 26 日退院した。以後外来にて経過観察

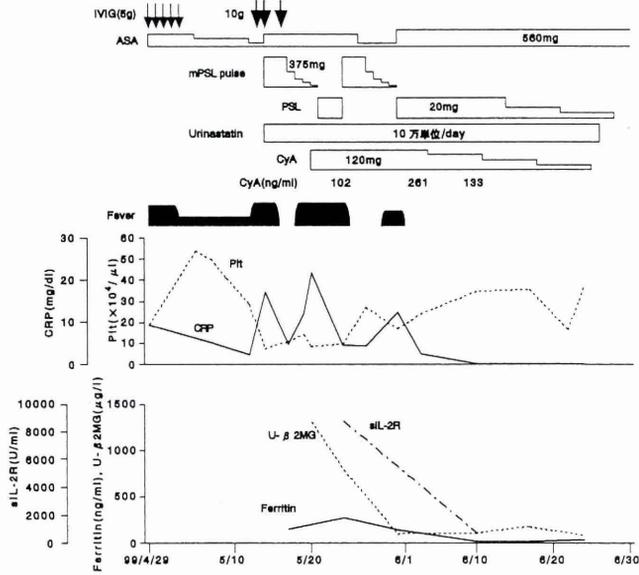


図1. 症例1の経過表

表1. 症例1のHPS診断時の検査所見 (1999.5.20)

WBC	10,100/ $\mu$ l	GOT	25 IU/l	EBV EAIgM	(-)
RBC	$360 \times 10^4$ / $\mu$ l	GPT	21 IU/l	EBV EBNAIgG	(+)
Hb	9.5 g/dl	LDH	447 IU/l		
Ht	28.3%	TP	7.0 g/dl	Bone marrow	
Plt	$8.4 \times 10^4$ / $\mu$ l	Alb	2.9 g/dl	NCC	$13.0 \times 10^4$ / $\mu$ l
		Ferritin	271 ng/ml	Mgk	31.25/ $\mu$ l
PT	84.0%	sIL-2R	8,800 U/ml	Normocellular marrow	
APTT	64.1 sec	U- $\beta_2$ MG	1,313 $\mu$ g/l	No leukemic change	
Fibg	569 mg/dl	S- $\beta_2$ MG	0.3 mg/l	M: 67.2, E: 8.4	
AT III	92%	NK activity	13%	L: 20.4, R: 2.0	
FDP	4.5 $\mu$ g/ml	IFN- $\gamma$	0.3 IU/l	M/E ratio: 8.00	
		IL-6	32.2 pg/ml	Hemophagocytosis (+)	
CRP	21.8 mg/dl	TNF- $\alpha$	<5 pg/ml		

し、アスピリンも中止したが特変なく経過している。

**症例2**；3カ月 男児。

**主訴**；発熱，発疹。

**家族歴，既往歴**；軟骨無形成症にて東北大学小児科にて経過観察中であつた。

**現病歴**；1999年6月7日より発熱したため近医受診，抗生剤等を処方された。6月8日になつても解熱せず，哺乳低下，嘔吐も認め，全身に淡い

小紅斑が出現したため精査加療目的にて当科紹介され入院となつた。

**入院時現症**；体温 38.0°C，全身に紅斑，大泉門軽度膨隆，項部硬直を認めた。

**入院時検査所見**；白血球  $21,500/\mu$ l と増加し，CRP 4.70 mg/dl と軽度上昇，GOT 31 IU/l，GPT 31 IU/l，髄液細胞数  $5/\mu$ l，蛋白は 31 mg/dl，糖は 71 mg/dl であつた。

**入院後経過** (図2)；髄膜炎ないしは敗血症と考

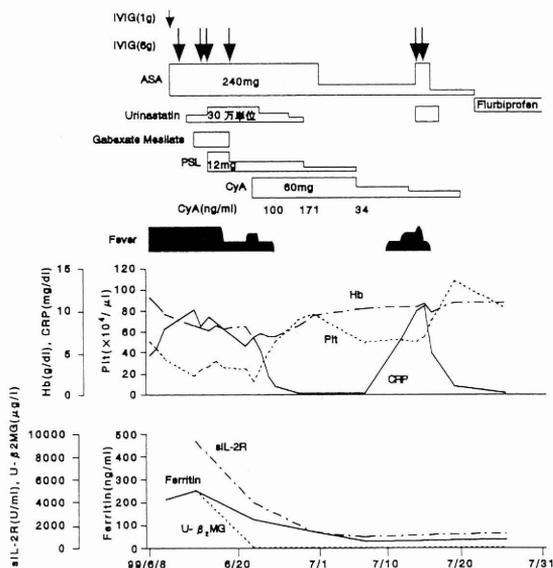


図2. 症例2の経過表

表2. 症例2のHPS診断時の検査所見 (1999.6.15)

WBC	18,400/ $\mu$ l	GOT	16 IU/l	EBV EAIgM	(+)
RBC	299 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	GPT	11 IU/l	EBV EBNAIgG	(+)
Hb	8.3 g/dl	LDH	595 IU/l	EBV DNA (PB)	(-)
Ht	24.2%	TP	5.3 g/dl		
Plt	17.9 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Alb	2.6 g/dl	Bone marrow (6.22)	
		Ferritin	251 ng/ml	NCC	14.4 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l
PT	73.0%	sIL-2R	9,420 U/ml	Mgk	12.5/ $\mu$ l
APTT	47.0 sec	U- $\beta$ <sub>2</sub> MG	5,126 $\mu$ g/l	Normocellular marrow	
Fibg	222 mg/dl	S- $\beta$ <sub>2</sub> MG	3.7 mg/l	No leukemic change	
AT III	60%	NK activity	43%	M: 55.6, E: 21.2,	
FDP	11.6 $\mu$ g/ml	IFN- $\gamma$	0.9 IU/l	L: 18.0, R: 2.4	
		IL-6	68.8 pg/ml	M/E ratio: 2.62	
CRP	8.18 mg/dl	TNF- $\alpha$	<5 pg/ml	Hemophagocytosis (+)	

え、抗生剤 (CTRX) 投与にて経過をみていたが高熱は持続した。6月11日には眼球結膜充血、莓舌、軽度のリンパ節腫脹が出現、心エコーにて冠動脈の軽度拡張の所見あり川崎病と診断した。ガンマグロブリン超大量療法、アスピリン、ウリナスタチン投与にて治療開始したが解熱は得られなかった。その後貧血の進行、血小板低下が認められたため、HPSを疑い6月15日に骨髓穿刺を施行したが血球貪食像は認められず、フェリチン値も軽度上昇にすぎなかった。重症の川崎病として

PSL投与 (2 mg/kg/day) を併用し、やや解熱傾向がみられたが、6月22日より再び高熱出現、同日の検査(表2)で貧血、ATIIIの低下を認めたため、再度骨髓穿刺を施行したところ血球貪食像を認めHPSの併発と診断した。EBウイルスのEAIgMが陽性であったが、末梢血でのEBVDNAは陰性であった。6月23日の心エコー図では左右冠動脈拡張の増強が認められた。

6月22日よりCsA (10 mg/kg/day) の投与を開始したところ2日後より解熱、6月25日より膜

表 3. 川崎病関連 HPS の報告例

報告者	報告年	年齢	性	膜様落屑	冠動脈拡張	*WBC (/μl)	*Hb (g/dl)	*Plt (万/μl)
轟ら <sup>3)</sup>	1992	2y	F	-	-	30,500 3,000	10.6 **NA	7.1 1.0
Ohga <i>et al.</i> <sup>4)</sup>	1995	2y	M	+	-	16,400 860	12.0 8.6	21.3 19.4
自験例 1	2000	1y	M	+	-	14,300 10,100	9.8 9.5	19.2 8.4
自験例 2	2000	3 m	M	+	+	21,500 18,400	11.6 8.3	50.4 17.9

\* 上段は入院時，下段は HPS 診断時の数値を示す。

\*\* Not available

様落屑も認められた。6月28日にはCRPも陰性化し、その後PSL, CsAを漸減した。7月10日より川崎病の再燃と思われる発熱が出現したが、ガンマグロブリン超大量療法、アスピリン増量、ウリナスタチンの投与により解熱が得られた。心エコー図上、冠動脈の拡張の改善もみられ7月30日退院とし、外来経過観察中であるが特変なく経過している。

### 考 察

川崎病に関連した血球貪食症候群の詳細な報告例は2例のみである(表3)。轟ら<sup>3)</sup>の症例は2歳、女児。発熱、発疹にて発症、眼球結膜充血、口唇紅潮を認め第3病日に川崎病の疑いとして入院した。入院時の検査で血小板減少, GOT, GPT, LDHの著増, FDP上昇が認められ、重症感染症あるいは川崎病に伴ったDIC、重症肝障害として抗生剤、メシル酸ガベキサート、ガンマグロブリンにて治療を開始した。しかし第2入院病日に新鮮凍結血漿投与後の副反応が出現し、ステロイド剤を投与したところ著効し、分利的な解熱が得られた。血清フェリチン値は上昇し、2回目の骨髄像にて血球貪食像を認めたことからHPSと診断した。経過中に膜様落屑および冠動脈病変がみられなかったこと、およびEBウイルス抗体価の上昇がみられたことから川崎病類似の臨床経過を呈したEBウイルス関連HPSと診断している。彼等はHPSと川崎病の鑑別に膜様落屑の有無と冠動脈

病変の有無が重要であるとしている。

一方、Ohgaら<sup>4)</sup>の症例は2歳、男児。発熱、結膜炎および多形紅斑にて発症し、第2病日に頸部リンパ節腫脹がみられ第3病日に入院した。入院時に軽度の肝機能障害がみられた。心エコー図に異常みられず、フルビプロフェン、ガンマグロブリン療法を行ったが、発熱、発疹が再燃し、第25病日には著明な白血球減少症をきたした。血清フェリチン値の上昇が認められ、骨髄での血球貪食所見よりHPSと診断した。PSLを追加したところ解熱が得られ、その後再燃はみられず冠動脈後遺症もきたさなかった。彼等は経時的にサイトカインを測定し、川崎病からHPSに移行する際にIL-1が低下、INF-γとTNF-α値が上昇し、ステロイド療法の導入によりこれらサイトカインが正常化したことを報告している。また経過中のサイトカインの変動から川崎病とHPSではT細胞活性化のメカニズムが異なる可能性を指摘している。

これらの2症例と我々の症例を比較すると、初診時に血球減少および著明な肝機能障害がみられないこと、さらに経過中に膜様落屑がみられ、1例においては冠動脈拡張がみられたことから、Ohgaら<sup>4)</sup>の報告に類似していると考えられた。しかし今回の2症例におけるサイトカインの測定ではIL-6値のみ高値でINF-γとTNF-α値の高値は認められなかった。

治療に関しては轟ら<sup>3)</sup>およびOhgaら<sup>4)</sup>の症例

のいずれもがPSLの投与により改善したが、我々の2症例ではmPSLパルス療法ないしPSL常用量で寛解が得られず、CsAの投与により寛解となった。HPSに対する治療戦略としては重症度に応じて、1) 無治療経過観察、2) PSL常用量投与、3) mPSLパルス療法、4) CsA投与、5) VP-16などの抗腫瘍薬の投与、6) 骨髄移植が考えられる。近年、HPSに対してCsA投与の有効性の報告がみられており<sup>9)</sup>、今回我々の2症例においてもHPSに対するCsAの有効性を示したと考えられた。

川崎病に対するガンマグロブリン療法は確立されたものであるが、中には不応例もある。中村ら<sup>6)</sup>は不応例に対し、mPSLパルス療法が有効であった症例を報告し、さらに藤山ら<sup>7)</sup>は不応例で急性腎不全、さらには多臓器不全で死亡した症例を報告している。彼等の症例は腎機能障害発現時にフェリチン値は軽度上昇程度であったが、尿中 $\beta_2$ MGの高値が認められており、死亡2日前のフェリチン値78,372 ng/mlと著増していたことから腎機能障害発現時にHPSを合併していた可能性が考えられた。従ってガンマグロブリン療法に不応の川崎病をみた場合にはHPSの併発を考慮して、血清フェリチン値、血清sIL-2R値、尿中 $\beta_2$ MG値の測定および骨髄像の検査を行い、診断に結び付けるべきであると考えられる。

## ま と め

1. 川崎病の経過中にHPSを併発した2例を報告した。

2. 2症例とも血清フェリチン値は軽度の上昇であったが、可溶性IL-2受容体値、尿中 $\beta_2$ MG値およびIL-6値の高値がみとめられた。

3. 2症例ともシクロスポリンAが著効した。

4. 非典型的な経過や血小板減少を伴う川崎病の場合はHPSを考慮し検索する必要がある。

本論文の要旨は、第51回北日本小児科学会(1999年9月18日山形市)において発表した。

## 文 献

- 1) 今宿晋作：血球貪食症候群概説。炎症と免疫 **6**：252-259, 1998
- 2) 古川 漸 他：川崎病における高サイトカイン血症と単球の微細構造。Mol Med **33**：1062-1070, 1996
- 3) 轟伊左雄 他：当初川崎病が疑われたVirus associated hemophagocytic syndrome (VAHS)の1例。小児科臨床 **45**：2335-2340, 1992
- 4) Ohga S et al：Histiocytic haemophagocytosis in a patient with Kawasaki disease：changes in the hypercytokinaemic state. Eur J Pediatr **154**：539-541, 1995
- 5) 林 直美 他：シクロスポリンAが著効した血球貪食症候群の1女児例。小児科 **39**：1529-1534, 1998
- 6) 中村常之 他： $\gamma$ -グロブリン大量投与不応例に対しステロイドパルス療法を施行し、著効した川崎病の1乳児例。小児科臨床 **52**：193-198, 1999
- 7) 藤山純一 他：両側冠動脈瘤を合併し、多臓器不全で死亡した川崎病の1例。小児科臨床 **52**：199-202, 1999