

マイコプラズマ肺炎後に川崎病を併発した 3 例：川崎病を発症した症例の特徴

上野健太郎¹⁾, 野村 裕一²⁾鹿児島県立大島病院小児科¹⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科発生発達成育学講座²⁾

Key words :

Kawasaki disease, mycoplasma pneumonia

Three Cases of Mycoplasma Pneumonia Complicated by Kawasaki Disease: Specific Findings for the Diagnosis of Kawasaki Disease

Kentarō Ueno,¹⁾ and Yuichi Nomura²⁾¹⁾Department of Pediatrics, Kagoshima Prefectural Oshima Hospital,²⁾Department of Pediatrics, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Background: Kawasaki disease (KD) rarely develops in patients with mycoplasma pneumonia (MP). It has been reported that some of these patients (patients with mycoplasma pneumonia complicated by Kawasaki disease; M-KD) require many days to fulfill the criteria of KD. Thus, it would be preferable to determine the possibility of developing KD in MP patients. The purpose of this study was to investigate the specific findings for the diagnosis of KD.

Patients and Methods: Clinical features and blood examinations were compared between 3 M-KD patients and 13 MP patients.

Results: Two M-KD patients required many days (9 and 10, respectively) to fulfill the criteria for KD. All M-KD patients had sustained fever, whereas all MP patients had remittent fever. M-KD patients had significantly elevated values of aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, and triglycerides, and significantly decreased values of total protein and serum sodium (Na) compared to MP patients. Of these parameters, abnormal triglycerides (≥ 200 mg/dl) and serum sodium (Na) (≤ 135 mEq/l) were observed only in M-KD patients.

Conclusions: In order to avoid overlooking M-KD, we must recognize that KD can develop in MP patients. MP patients who demonstrate sustained fever and abnormal values of triglycerides and serum sodium (Na) require careful observation for the symptoms of KD.

要 旨

背景：マイコプラズマ肺炎 (mycoplasma pneumonia : MP) の小児のなかに川崎病をまれに併発する例 (M-KD) があることは知られている。M-KD は通常の川崎病と比べて主要症状の出現が遅いことが報告されており、その発症の可能性を知ることは診断の遅れを防ぐことにつながる。そこで多くの MP 症例のなかでどのような例が M-KD を発症するのか検討した。

対象と方法：3 例の M-KD と同流行期の他の MP 13 例との臨床症状、検査値を比較検討した。

結果：M-KD の 2 例で川崎病の主要症状を満たしたのが 9, 10 病日であり、主要症状の出現が遅かった。MP は全例弛張熱であったのに対して、M-KD は全例稽留熱を呈した。血液検査所見では、M-KD は MP と比較して aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), 中性脂肪が有意に高値で、総蛋白、血清 Na が有意に低値だった。なかでも、中性脂肪は全例 200mg/dl 以上であり、血清 Na は全例 135mEq/l 以下であった。

結論：M-KD の診断が遅れないためには、MP に川崎病を併発する場合があるという認識が重要である。MP で稽留熱を呈し、中性脂肪値や血清 Na 値の異常を認める例においては、川崎病を念頭に置いて注意深い観察を行うことが必要である。

平成 18 年 9 月 15 日受付

別刷請求先：〒 890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

平成 19 年 7 月 17 日受理

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科発生発達成育学講座 上野健太郎

はじめに

マイコプラズマ感染症にまれに川崎病を併発する例があることは知られており、その特徴について検討した報告もみられる¹⁻³⁾。しかし、多くのマイコプラズマ肺炎 (MP) の症例において、どのような症例が川崎病を発症するかという点について検討した報告はない。今回 MP で川崎病を併発した 3 例を経験した。同流行期に入院した MP と比較し、川崎病を発症した症例の特徴について検討した。

症 例

1. 症例 1 : 8 歳男児 (Fig. 1A)

現病歴 : 39°C の発熱で発症。2 病日より咳嗽出現。4 病日になり眼球結膜充血が出現。5 病日に前医受診、39°C 前後の熱、頻回の湿性咳嗽を伴い、MP が疑われた。8 病日には苺舌、頸部リンパ節腫脹も出現し、四肢に発疹を認めた。9 病日、当科入院。

入院時現症 : 体温 38.6°C、脈拍 114 回/分、眼球結膜充血あり、口唇乾燥・咽頭・扁桃発赤あり、左右頸部に 1cm の圧痛のないリンパ節を数個ずつ触知した。BCG 痕の発赤なし。右下肺野に coarse crackles を聴取した。腹部は平坦軟で肝脾腫は認めなかった。四肢に大小さまざまな紅斑を認めた。血液検査値は白血球数 (WBC) 4,280/μl、ヘマトクリット値 33.3%、血小板数 20.6 万/μl、C-reactive protein (CRP) 2.2mg/dl、総蛋白 5.8g/dl (albumin 3.1g/dl) だった。

入院後経過 : 前医で clarithromycin 内服していたが解熱傾向になく、clindamycin 静注で治療を開始した。しかし眼球結膜充血、四肢の紅斑の増強がみられ川崎病と診断し、免疫グロブリン (2g/kg/day)、flurbiprofen (5mg/kg/day) 投与を開始した。マイコプラズマ抗体価 (PA) は 2,560 倍と上昇しており、胸部 X 線像で、右下肺野に浸潤影像を認め、clindamycin 静注も併用した。11 病日には解熱し眼球結膜充血も軽快した。21 病日に膜様落屑出現。30 病日に全身状態良好で退院した。冠動脈病変は認めなかった。

2. 症例 2 : 11 歳男児 (Fig. 1B)

既往歴 : 欠伸発作、脱力発作に対し sodium valproate と clobazam の内服中。

家族歴 : 弟が MP で入院加療中 (7 病日) であった。

現病歴 : 40°C の熱で発症。湿性咳嗽、頭痛もあり、1 病日に当院受診。患児の弟が MP で入院中であり、入院管理とした。

入院時現症 : 体温 40.5°C、脈拍 129 回/分、眼球結膜充血あり、咽頭発赤あり、左右頸部にリンパ節小豆

大を 2~3 個ずつ触知した。BCG 痕の発赤なし。腹部は平坦軟で肝脾腫は認めなかった。血液検査値は、WBC 9,810/μl、ヘマトクリット値 35.5%、血小板数 11.3 万/μl、CRP 20.6 mg/dl、総蛋白 4.8g/dl (albumin 2.7g/dl) だった。

入院後経過 : clarithromycin 内服で加療を行ったが、40°C 台の発熱持続し、2 病日から眼球結膜充血増強、体幹部・四肢に発疹が出現、硬性浮腫を認めた。3 病日に右肺の呼吸音が減弱し、胸部 X 線像で右下肺野に浸潤影を認めた。同日の PA は 2,560 倍と高値だった。川崎病と診断し、免疫グロブリン (2g/kg/day)、aspirin の投与を開始した。4 病日に解熱、13 病日に全身状態良好で退院した。落屑は認めなかった。冠動脈病変は認めなかった。

3. 症例 3 : 5 歳女児 (Fig. 1C)

家族歴 : 13 歳の姉が Crohn 病。

現病歴 : 38°C 台の発熱、咳嗽で発症。発熱、咳嗽が持続し、6 病日に胸部 X 線像で右下肺野に浸潤影、軽度の胸水貯留を認め入院。

入院時現症 : 体温 39.5°C、脈拍 124 回/分、眼球結膜充血あり、口唇発赤あり、咽頭・扁桃発赤を認め、頸部リンパ節腫脹なし。BCG 痕の発赤なし。右下肺野に coarse crackles を聴取した。腹部は平坦軟で肝脾腫は認めなかった。四肢に浮腫、発疹なし。血液検査値は、WBC 6,060/μl、ヘマトクリット値 36.2%、血小板数 18.4 万/μl、CRP 1.0mg/dl、総蛋白 6.4g/dl (albumin 3.6g/dl) であった。

入院後経過 : MP と診断し clindamycin 静注で治療を開始したが、発熱が持続し、胸部 X 線像で胸水の増加がみられた。9 病日の PA は入院時の 40 倍から 320 倍へ上昇していた。同日から眼球結膜充血の増強、体幹部・四肢を中心に不定形の紅斑が出現し、四肢に硬性浮腫を認めた。川崎病と診断し、免疫グロブリン (1g/kg/day) と aspirin 投与を開始した。翌日に解熱し、発疹や眼球結膜充血も消失した。17 病日に落屑を認めた。20 病日に全身状態良好で退院した。冠動脈病変は認めなかった。

対象および方法

2005 年 4 月から 2006 年 3 月にかけて、MP と診断され当院に入院した 19 例を対象とした。MP の診断は、胸部 X 線像上の浸潤影を認め、PA で 320 倍以上の抗体上昇、または急性期と回復期でのペア血清で 4 倍以上の抗体価上昇を認めたものとした。MP に伴う皮疹は表皮へのリンパ球、組織球の浸潤と血管壁への単球/マクロファージの浸潤を認める¹⁾ことから、MP で

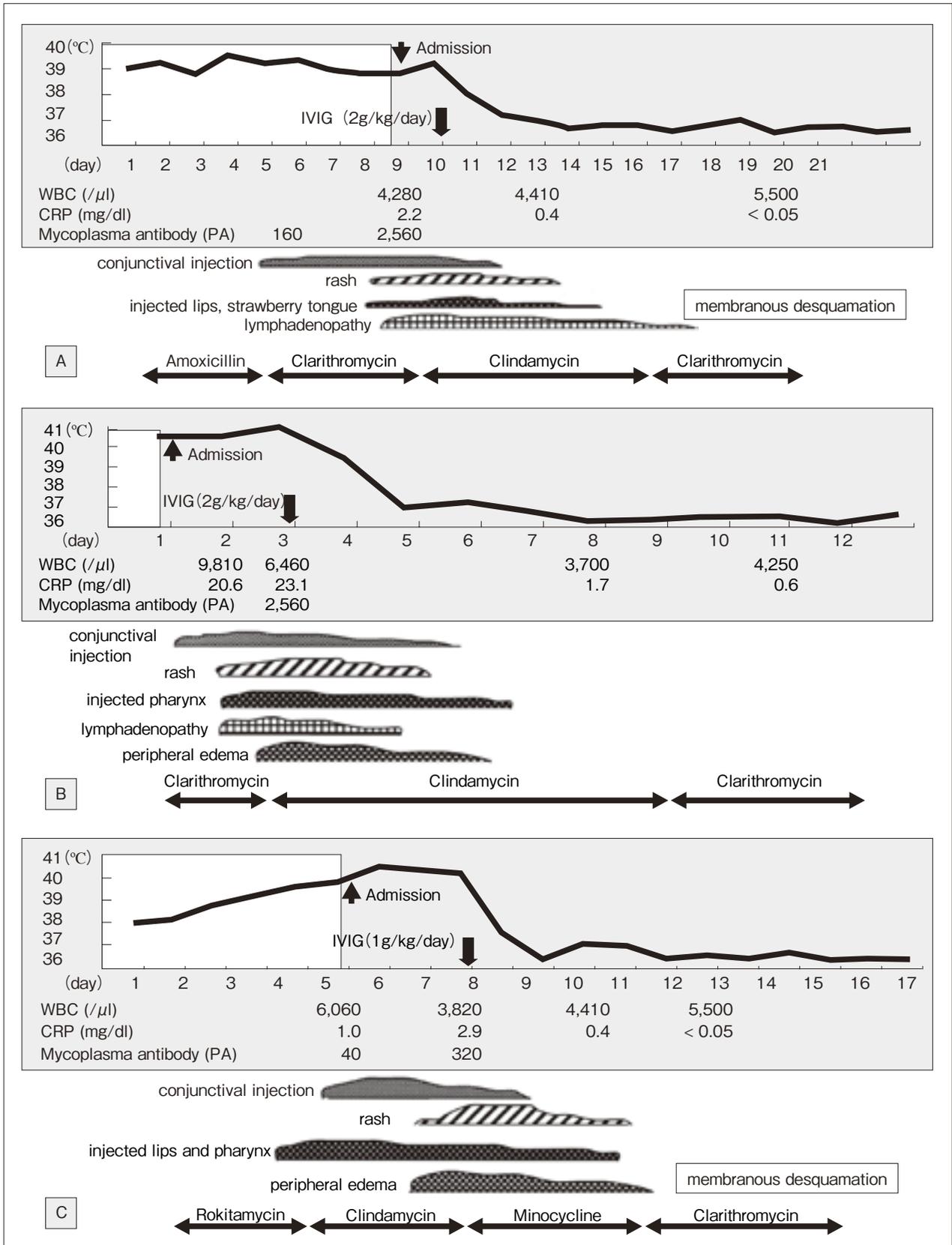


Fig. 1 Clinical courses of the patients with Kawasaki disease.

A: Case 1, B: Case 2, C: Case 3

IVIg: intravenous immunoglobulin, WBC: white blood cell counts, CRP: C-reactive protein

Table 1 Clinical manifestations

Group	Case	Age (y)	Sex	Fever pattern	Duration (day)
A	1	8	M	sustained	11
	2	11	M	sustained	4
	3	5	F	sustained	10
B	4	15	F	remittent	10
	5	8	F	sustained	7
	6	11	F	remittent	11
C	7	6	M	remittent	8
	8	5	F	remittent	9
	9	5	F	remittent	9
	10	2	M	remittent	8
	11	11	M	remittent	6
	12	5	F	remittent	4
	13	10	F	remittent	10
	14	11	M	remittent	7
	15	8	F	remittent	9
	16	6	M	remittent	6
	17	5	F	remittent	8
	18	8	F	remittent	7
	19	6	M	remittent	8
		mean \pm SD	M/F		mean \pm SD
A		8.0 \pm 3.0	2/1		8.3 \pm 3.8
B		9.7 \pm 4.7	0/3		9.7 \pm 4.7
C		6.8 \pm 2.7	6/7		7.6 \pm 1.6

A: Mycoplasma pneumonia complicated by Kawasaki disease, B: Mycoplasma pneumonia with eruption, C: Mycoplasma pneumonia, M: male, F: female

皮疹を呈している症例は血管炎を来していることが考えられる。MP群のなかで、皮疹は認められたものの他の川崎病の診断基準を満たさなかった3例を認めたが、この3例は血管炎症候群である川崎病を発症した3例に関連する病態にある可能性も考えられた。そこで、川崎病と診断した3例（A群）、皮疹を認めたが川崎病の主要症状がそろわなかった3例（B群）、A、B以外の13例（C群）の3群に分けて臨床症状、入院時の血液検査値（末梢血、AST、ALT、LDH、総蛋白、総コレステロール、中性脂肪、Na、K、Cl、CRP値）を後方視的に検討した。

2群間の検定は、Mann-Whitney U検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 臨床症状（Table 1）

熱型は、B、C群の症例は弛張熱を呈していたのに

対し、A群の3例は稽留熱を呈し、それぞれ10病日、3病日、9病日に川崎病の主要症状5項目を満たした。全例において経過中解熱剤の使用は行われなかった。A群の3例は免疫グロブリン超大量療法により翌日には解熱し、冠動脈後遺症を認めなかった。年齢、有熱期間は、3群間に差を認めなかった。B群の症例4、5は体幹部中心に大小不定形の紅斑を認めたが、その他の川崎病の主要症状は認めなかった。症例6は、4病日に体幹部、四肢に紅斑がみられ、6病日に四肢の硬性浮腫を認め、川崎病の主要症状3項目を認めた。口腔所見、リンパ節所見、眼球結膜所見を認めず、11病日に解熱し、発疹は色素沈着を残し消退した。B群の3例には冠動脈異常は認められなかった。

2. 血液検査所見（Table 2）

A群とC群を比較してみると、WBC、ヘマトクリッ

Table 2 Laboratory findings

Group	A	B	C	p value (A vs C)
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	6.7 \pm 2.8	4.6 \pm 1.5	7.3 \pm 3.4	
Neutrophil (%)	68.8 \pm 11.4	70.1 \pm 3.2	64.5 \pm 11.4	
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	414 \pm 14	473 \pm 56	469 \pm 33	
Hemoglobin (g/dl)	11.9 \pm 0.2	13.0 \pm 2.4	12.8 \pm 1.2	
Hematocrit (%)	35.0 \pm 1.5	38.0 \pm 3.9	37.6 \pm 3.0	
Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	16.8 \pm 4.9	17.4 \pm 2.4	27.4 \pm 11.7	
AST (IU/l)	173.0 \pm 195.1	34.3 \pm 6.7	29.6 \pm 6.4	0.009
ALT (IU/l)	94.7 \pm 134.5	16.0 \pm 7.0	13.3 \pm 4.1	
LDH (IU/l)	655.7 \pm 256.0	433.0 \pm 184.5	355.4 \pm 99.7	0.037
Total protein (g/dl)	5.7 \pm 0.8	6.3 \pm 1.0	6.9 \pm 0.4	0.012
Total cholesterol (mg/dl)	129.7 \pm 19.9	146.3 \pm 31.6	146.7 \pm 23.9	
Triglycerides (mg/dl)	225.3 \pm 22.1	183.0 \pm 21.2	75.0 \pm 16.3	0.014
Na (mEq/l)	131.3 \pm 3.2	134.0 \pm 0.6	138.1 \pm 1.8	0.008
K (mEq/l)	3.7 \pm 0.3	4.0 \pm 0.3	4.4 \pm 0.7	
Cl (mEq/l)	95.3 \pm 3.5	100.0 \pm 1.7	100.9 \pm 2.0	
CRP (mg/dl)	7.9 \pm 11.0	3.5 \pm 1.0	2.3 \pm 2.5	

A: Mycoplasma pneumonia complicated by Kawasaki disease, B: Mycoplasma pneumonia with eruption, C: Mycoplasma pneumonia, WBC: white blood cell counts, RBC: red blood cell counts, Plt: platelet counts, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, CRP: C-reactive protein

ト値に差はなく、AST, LDH が A 群で有意に高値だった。中性脂肪も有意に高値で、C 群は全例 150mg/dl 以下であるのに対し、A 群は 3 例とも 200mg/dl 以上だった (Fig. 2A)。総蛋白、血清 Na 値は、A 群が有意に低値だった。特に Na 値は A 群の 3 例が 135mEq/l 以下であった (Fig. 2B)。B 群の 3 例は、A 群と C 群の中間の値を示していた。川崎病の主要症状 3 項目を呈した症例 6 は、LDH 646IU/l、中性脂肪 198mg/dl、総蛋白 5.1g/dl、Na 134mEq/l と、A 群に近い検査結果だった。また A 群の 3 例と症例 6 においてはフェリチン高値 [それぞれ、508, 188, 1,012, 511 (ng/ml)] と尿中 β_2 ミクログロブリン高値 [それぞれ、5.3, 21.9, 7.3, 3.0 ($\mu\text{g/ml}$)] が認められた。

考 案

マイコプラズマ感染症に川崎病を併発した症例はこれまでも報告されている。木下²⁾らは、PA が上昇した川崎病児 15 例の臨床症状を報告したが、その平均発症年齢は 4.6 歳と一般的な川崎病に比べて高く、2 例に冠動脈病変が認められている。渡辺³⁾らの報告でも、やはり平均発症年齢は 4.5 歳とやや高く、その多くは MP が先行し、次第に川崎病の診断基準を満たす経過をとっていた。今回の 3 例も平均発症年齢は 8 歳であり、やはり通常の川崎病の発症年齢よりは高い傾向にあった。この年齢の特徴は、マイコプラズマ感染症自体が

年少児に少ないことが理由と考えられた⁴⁾。

また一般に、川崎病での熱型は弛張熱のことも稽留熱のこともありさまざまであるが⁵⁾、今回の川崎病を発症した 3 例の熱型は稽留熱であり、四肢末端の変化を 2 例に認め、それ以外の主要症状である眼球結膜所見、体幹部・四肢の紅斑や口唇・口腔内所見、膜様落屑は典型的な川崎病でみられるものであった。木下ら²⁾や福原ら⁶⁾は、MP に合併する川崎病の特徴の一つとして川崎病の主要症状出現が遅いことを報告しているが、今回の症例 1 および 3 も診断され免疫グロブリン超大量療法を開始するまでに、それぞれ 10 および 9 病日を要していた。

入院時の血液検査所見では、肝逸脱酵素や中性脂肪の上昇、総蛋白や血清 Na の低値を認めた。川崎病の病初期には総蛋白や albumin 値の低下は川崎病の重症度を示す指標とも考えられている。また血清 Na の低値は、川崎病の血管炎に伴う血管透過性亢進とも関連している^{7, 8)}。中性脂肪高値は、マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) においてよくみられる所見であり、A 群の 3 例における高サイトカイン血症を示唆する高フェリチン血症、尿中 β_2 ミクログロブリン高値もやはり MAS の所見と共通するものである⁹⁾。川崎病へのスーパー抗原の関与についての報告はこれまでに多くみられているが¹⁰⁻¹⁴⁾、マイコプラ

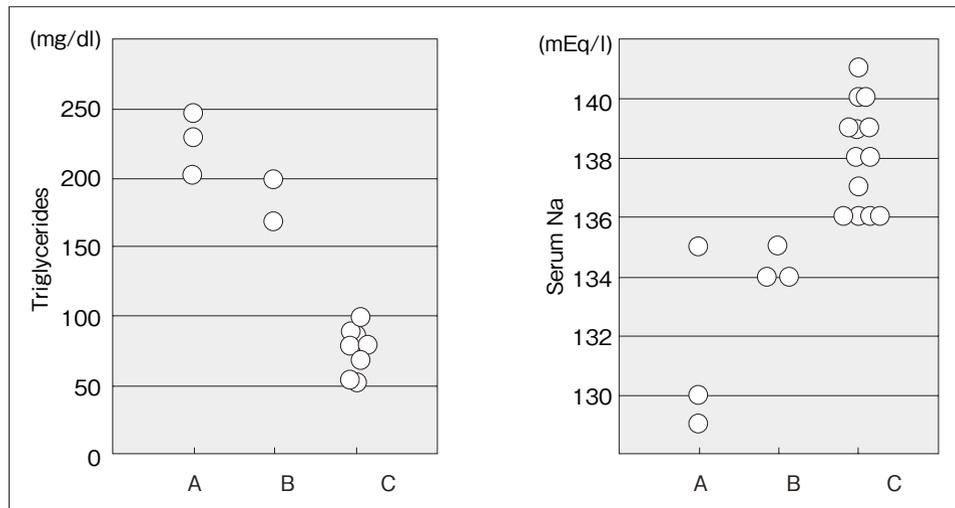


Fig. 2 Distributions of the values of serum triglycerides and Na.
A: Mycoplasma pneumonia complicated by Kawasaki disease, B: Mycoplasma pneumonia with eruption, C: Mycoplasma pneumonia

ズマにおいてもスーパー抗原 (mycoplasma arthritidis-derived mitogen: MAM) の産生¹⁵⁾ が報告されており, MP に併発する川崎病においては MAM が関与することが考えやすい. MAM は T 細胞に対する作用が弱く, 網内系細胞の活性化が強いという特徴があることを考慮すると^{16, 17)}, 今回の 3 例の川崎病発症には MAM が関連したからこそ, MAS と共通する点が多い検査結果を呈したのではないかと考えられる.

皮疹を認めたが川崎病を発症しなかった B 群は, A 群および C 群の中間の検査値を呈しており, そのなかでも川崎病主要症状の 3 項目がみられた症例 6 では特に A 群に近い検査値を呈していた. 以上のことから A 群と B 群は別個のグループではなく, MAM が関与する同じスペクトラム上の病態である可能性が考えられる. MAM に対して感受性が強い例は川崎病の症状を呈し, やや感受性がある場合には発疹や川崎病類似の症状を来すことが考えられる. 一方, MAM へ感受性がない場合は通常の MP の経過を呈することが考えられた. MP に合併する川崎病の報告はあるものの, MP の頻度を考えると併発する率はかなり低い. 一流行期に MP で川崎病を発症した例を 3 例と多く経験したが, 奄美大島という離島で比較的血縁の濃い地域であったため, 流行したマイコプラズマの産生するスーパー抗原に対する感受性が高い児がたまたま多かった可能性が考えられた. あるいは, 当地で流行したマイコプラズマ株の MAM 産生能がたまたま高かった可能性も考えられた.

川崎病は臨床診断であり, 早期の診断, 適切な治療が後遺症を防ぐ最も有効な手段である. ただし, MP に

併発する川崎病は主要症状の発現が遅い例があることが問題であり, 冠動脈病変が危惧される. そこで, MP においてはまれにはあるが, 川崎病を併発する例があるという認識が重要である. 稽留熱で川崎病の主要症状の一部を呈する例においては注意深い観察が必要である. そのような症例においては, 中性脂肪高値, 血清 Na 低値が川崎病の発症を考慮すべき所見として参考になるものと考えられた.

【参考文献】

- 1) Magro CM, Crowson AN: A distinctive cutaneous reaction pattern indicative of infection by reactive arthropathy-associated microbial pathogens: The superantigen ID reaction. *J Cutan Pathol* 1998; **25**: 538-544
- 2) 木下義久, 坂野 堯: 川崎病の診断基準を満たしたマイコプラズマ感染症の 1 例. *日小循環誌* 1997; **13**: 643-647
- 3) 渡辺麻衣子, 城和歌子, 大湯淳功, ほか: マイコプラズマ肺炎を合併した川崎病の 1 例. *臨床小児医* 2001; **49**: 35-37
- 4) Powell DA: Mycoplasma infections, in Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(ed): *Textbook of Pediatrics* 17th edition. Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp990-994
- 5) 川崎富作: 症状からみた川崎病. *日本医事新報* 1999; **3926**: 33-36
- 6) 福原康之, 山口真也: 川崎病の診断基準を満たしたマイコプラズマ肺炎の 1 男児例. *小児感染免疫* 2001; **13**: 244-247
- 7) 森 一越, 竹下誠一郎, 中谷圭吾, ほか: 川崎病発症早期の臨床検査所見についての検討. *日児誌* 1999; **103**: 442-446

- 8) 鈴木啓之, 小池通夫, 上村 茂, ほか: 川崎病—冠動脈瘤をつくらぬ診断と治療のコツはあるのか—検査成績と重症度. *小児診療* 2000; **63**: 677-683
- 9) Stabile A, Bertoni B, Ansuini V, et al: The clinical spectrum and treatment options of macrophage activation syndrome in the pediatric age. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; **10**: 53-59
- 10) Abe J, Kotzin BL, Jujo K, et al: Selective expansion of T cell expressing T-cell receptor variable regions V β 2 and V β 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; **89**: 4066-4070
- 11) Meissner C, Leung DY: Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000; **19**: 91-94
- 12) Leen C, Ling S: Mycoplasma infection and Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1996; **75**: 266-267
- 13) Nomura Y, Yoshinaga M, Masuda K, et al: Maternal antibody against toxic shock syndrome toxin-1 may protect infants younger than 6 months of age from developing Kawasaki syndrome. *J Infect Dis* 2002; **185**: 1677-1680
- 14) Nomura Y, Masuda K, Yoshinaga M, et al: Possible relationship between streptococcal pyogenic exotoxin A and Kawasaki syndrome in patients older than six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2003; **22**: 794-798
- 15) Cole BC: The immunobiology of Mycoplasma arthritidis and its superantigen MAM. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991; **174**: 107-119
- 16) Matthes M, Schrezenmeier H, Homfeld J, et al: Clonal analysis of human T cell activation by the Mycoplasma arthritidis mitogen (MAS). *Eur J Immunol* 1988; **18**: 1733-1737
- 17) Crow MK, Zagon G, Chu Z, et al: Human B cell differentiation induced by microbial superantigens: unselected peripheral blood lymphocytes secrete polyclonal immunoglobulin in response to Mycoplasma arthritidis mitogen. *Autoimmunity* 1992; **14**: 23-32