

症例報告

川崎病罹患を契機に診断された自己免疫性好中球減少症の1例

廣瀬 文, 川村陽一*, 金井貴志**, 辻田由喜*, 岸本健寛*, 川口裕之*,
竹下誠一郎***, 野々山恵章*

防医大誌 (2017) 42 (1) : 34-38

要旨：川崎病急性期の白血球数や好中球数は増加を示す症例が大多数を占め、好中球減少を認めることは少ない。我々は、川崎病で入院中に好中球減少に気づかれ、後に自己免疫性好中球減少症と診断した1例を経験したので報告する。症例は1歳1か月の女児。入院時、発熱は6日目で、川崎病の主要症状を6項目すべて満たした他、BCG接種部位の発赤も認めた。入院時の血液検査では好中球が $156/\mu\text{l}$ と減少していた他、CRPが 2.9mg/dl と上昇していた。川崎病の診断でアスピリン内服、ウリナスタチン静注、免疫グロブリン 2g/kg を投与した結果、入院翌日には解熱し、主要症状も消褪した。心エコー検査では有意な冠動脈病変を認めず、第9病日に退院した。今回の入院前にも好中球減少を伴う発熱のエピソードを認めていたことに加え、退院後も好中球数の減少($216-682/\mu\text{l}$)が持続したため慢性好中球減少症の存在を疑った。鑑別診断の一環として抗好中球抗体を測定したところ、HNA-1a抗原と反応する抗体が認められたことから乳幼児自己免疫性好中球減少症と診断した。このため、抗菌薬の予防内服を開始し、その後は入院を要する感染症には罹患することなく経過している。乳幼児の発熱に伴って好中球減少を認めた場合には、その原因疾患に伴う一過性の骨髄抑制や薬剤性の好中球減少症の他、先天性もしくは自己免疫性好中球減少症も鑑別に含めて精査を行う必要がある。

索引用語： 川崎病 / 好中球減少 / 自己免疫性好中球減少症

緒言

川崎病は乳幼児に好発する原因不明の全身性の血管炎である¹⁾。血管炎の病態を反映して、急性期の好中球数は増加することが多いものの、一部の症例では好中球減少を認めることがある²⁾。我々は、川崎病で入院した際に好中球数の減少に気づかれ、その後の精査で自己免疫性好中球減少症と診断した1例を経験したので報告する。

症例

患者：1歳1か月、女児。

主訴：発熱、発疹。

現病歴：入院5日前より 38°C 台の発熱を認めた。近医で咽頭炎と診断され、感冒薬を処方され様子を見ていた。その後も発熱が持続した他、入院前日から口唇発赤及び体幹に紅斑が出現したため近医を再診したところ、身体所見の他、血液検査で炎症反応の上昇を認めたことから川崎病が疑われ、入院した。

既往歴：生後7～8か月時に 40°C 前後の発

防衛医科大学校研修医官
Resident, National Defense Medical College, Tokorozawa,
Saitama 359-8513, Japan

*防衛医科大学校小児科学講座

Department of Pediatrics, National Defense Medical College,
Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

**自衛隊中央病院小児科

Department of Pediatrics, Japan Self-Defense Forces Central
Hospital, Setagaya, Tokyo 154-8532, Japan

***防衛医科大学校看護学科

Division of Nursing, School of Medicine, National Defense
Medical College, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

平成28年8月31日受付

平成28年11月1日受理

熱を繰り返した。その都度、扁桃炎と診断され、抗菌薬の内服で改善した。また、外耳炎を繰り返し、生後9か月時には外耳道膿瘍の治療目的で他院に入院し、抗菌薬を投与された。その際、好中球減少 (WBC 11,250/ μ l, 好中球 393/ μ l) を指摘されていたことが後に判明した。

家族歴：両親、3歳の姉はいずれも健康で、これまでに繰り返す発熱のエピソードや好中球減少を認めたことはない。

入院時現症：身長 75.0cm, 体重 9.3kg, 体温 38.2℃ (発熱6日目), 呼吸数 32/分, 心拍数 142/分, 血圧 88/50mmHg。

眼球結膜充血あり, イチゴ舌あり, 口唇発赤あり, 右頸部に2cm大のリンパ節腫脹あり, 体幹に融合傾向のある紅斑あり, 手掌紅斑あり, 硬性浮腫なし, BCG接種部位の発赤あり。

入院時検査所見 (表1): WBC 5,200/ μ l (Band 3.0%, Seg +), 好中球数156/ μ lと好中球減少を認めた他, CRP 2.9mg/dl, AST 66IU/Lと上昇し, 血清Naは133mEq/Lと低下していた。

入院後経過：身体所見より川崎病と診断した。治療は入院当日 (第6病日) よりアスピリン

30mg/kg/day内服, ウリナスタチン15,000U/kg/day静注, 免疫グロブリン2g/kgを投与した。その結果, 入院翌日には解熱し, 主要症状も次第に消退した。経過中の心エコー検査では有意な冠動脈病変を認めず, 第9病日に軽快退院した。退院後, 第17病日に発熱した際に白血球数, 好中球数が増加した (上気道炎と診断) が, 平熱時の血液検査 (第31病日) では再び好中球減少を認めたため, 第38病日の検体を用いて原因検索の目的で他施設に抗好中球抗体の測定を依頼した (表2)。その結果, HNA-1a抗原と反応する抗体が認められたことから乳幼児自己免疫性好中球減少症と診断した。診断確定後はスルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤の内服 (0.05g/kg/日 週3回) を開始し, ウイルス性と思われる上気道炎罹患はあるものの, 入院を要するような細菌感染症は予防できている。また, 白血球数および好中球数は上気道炎罹患時に一過性に増加したものの, それ以外の時期は概ね150~200/ μ l程度で推移している (図1)。

表1. 検査所見 (入院時)

<血算>		<生化学>		<免疫>	
WBC	5,200 / μ l	T-Bil	0.5 mg/dl	CRP	2.9 mg/dl
Band	3.0 %	AST	66 U/l	IgG	1,712 mg/dl
Seg	0.0 %	ALT	23 U/l	NT-proBNP	189 pg/ml
ANC	156 / μ l	TP	7.4 g/dl	<リスクスコア等>	
Lymph	86.0 %	Alb	3.8 g/dl	原田	2点
RBC	436万 / μ l	CK	309 U/l	群馬	2点
Hct	26.6 %	BUN	5 mg/dl	久留米	0点
Hb	8.6 g/dl	Cr	0.19 mg/dl	大阪	0点
Plt	36.1万 / μ l	Na	133 mEq/l		
網状赤血球	9.8 %	K	4.6 mEq/l		
		Cl	97 mEq/l		

ANC: absolute neutrophil count (好中球絶対数)

表2. 検査所見 (第38病日)

	コントロール	患者	判定
HNA 1a/1a との反応	92.95	202.91	陽性
HNA 1b/1b との反応	141.50	134.37	陰性

検査法：好中球免疫蛍光試験⁵⁾ (HNA-1多型が確認されたドナーの好中球と患者血清を混ぜ, HNA-1a抗原およびHNA-1b抗原に対するモノクローナル抗体および蛍光標識二次抗体を反応させた後, フローサイトメトリーで解析し, その蛍光強度を正常コントロールと比較し患者血清中の好中球抗体価を半定量する。コントロールの2倍以上が陽性と判定される。)

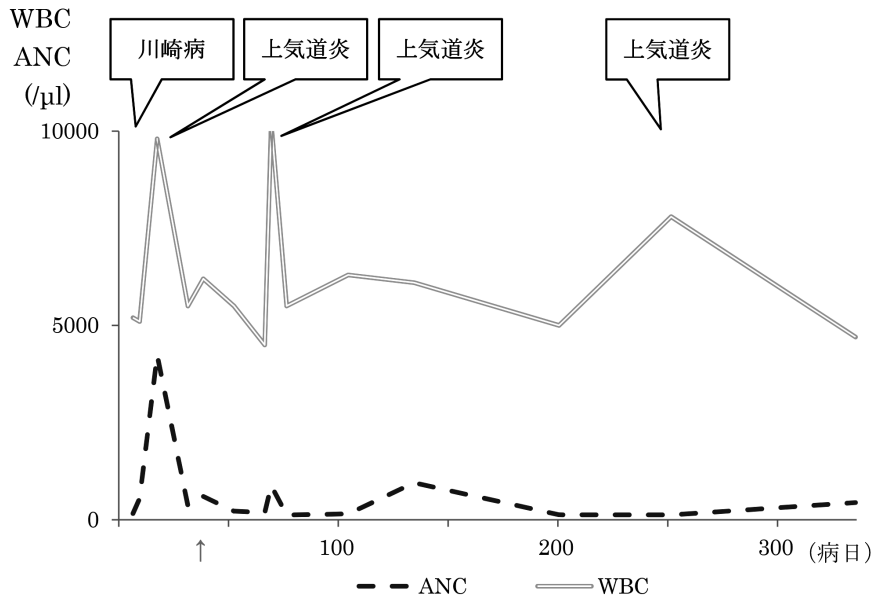


図1. 川崎病罹患後の白血球数および好中球数の推移
川崎病罹患後、最初に上気道炎に罹患した第17病日に白血球、好中球数が増加したが、平熱時の血液検査（第31病日）では再び好中球減少を認めたため、第38病日（矢印）に抗好中球抗体を測定した。その結果、HNA-1a 抗原と反応する抗体が認められた。
ANC: absolute neutrophil count

考 察

川崎病は乳幼児に好発する全身の血管炎であり、急性期には核左方移動を伴う好中球の著明な増加が特徴である¹⁾。その一方で、急性期に好中球が増加しない症例も一定数存在する^{2, 3)}。2年毎に実施される川崎病全国調査によれば、第22回の調査における初診時の白血球数は、WBC < 10,000/ μ l が26,496人中4,507人（17%）を占めていた⁴⁾。この期間中、当院では102例の川崎病患児のうち、20例（19.6%）で初診時にWBC < 10,000/ μ lであった。一般的に、好中球減少症の定義は末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count: ANC）< 1,500/ μ lである⁵⁾。ただし、臨床上で易感染性が問題となるのはANC < 500/ μ lの場合とされている。全国調査成績からは好中球数は確認できないため、当院の症例に限って好中球数を調べた結果、前述の20例の中では本症例のように好中球減少症の基準を満たした症例はなかった。このことから、川崎病初診時の好中球減少は他の原因を合併している可能性が高いことが示唆された。

自己免疫性好中球減少症は好中球抗原に対する自己抗体産生が原因となり、末梢での好中球

破壊の亢進により発症する続発性骨髄系細胞障害の一つである⁶⁾。感染症を契機に生後8か月～1歳で発症し、感染症罹患時には一時的に末梢血中の好中球数が増加すること、また数か月～数年の経過で抗好中球抗体が消失し、それに合わせて好中球減少が自然軽快することが知られている。細菌感染症を反復しやすいものの、いずれも比較的軽微な経過で推移し、3歳までに約80%、5歳までにほぼ全例で好中球の増加を認める予後良好の疾患である。本症例でも川崎病に罹患する以前に外耳炎を繰り返していたことに加え、好中球減少が持続したことから、ST合剤の予防内服が必要と判断した他、自己免疫性もしくは先天性好中球減少症を念頭に精査を開始した。その結果、抗好中球抗体の存在から自己免疫性好中球減少症と診断した。このため、骨髄穿刺は施行していない。

自己免疫性好中球減少症を合併した川崎病の報告例を表3に示す⁷⁻¹¹⁾。このうち、免疫グロブリン投与後に好中球減少を認めた2例^{9, 10)}についてはいずれも一過性に抗好中球抗体が陽性となっており、製剤投与の影響も完全には否定できない。その他の症例については、免疫グロブリン投与前に好中球が減少していたが、その

表3. 自己免疫性好中球減少症 (AIN) を合併した川崎病 (KD) の報告例

AIN の診断時期	報告者	月齢・性	好中球数の推移等
KD 罹患前	Ueno, et al. ⁷⁾	5 男	G-CSF 投与後に増加し, G-CSF 中止で減少。
	土岐ら ⁸⁾	8 男	KD 罹患時に減少 (150/ μ l)。症状改善後に回復。
	土岐ら ⁸⁾	8 女	KD 罹患時に減少 (310/ μ l)。症状改善後に回復。
KD 罹患時	岡田ら ⁹⁾	23 女	IVIG 後に減少 (0 / μ l)。
	押谷ら ¹⁰⁾	6 男	IVIG 後に減少 (20/ μ l)。
KD 罹患後	遠山ら ¹¹⁾	5 男	抗菌薬投与後に減少 (133/ μ l) し, IVIG 後に増加。
	自験例	13 女	KD 罹患時に減少 (150/ μ l)。症状改善後も不変。

IVIG : intravenous immunoglobulin (免疫グロブリン静注)

後の臨床経過と好中球数の推移, および好中球抗体の推移について一定の傾向を見出すことはできなかった。なお, 1例のみ軽度の冠動脈拡大を認めていた⁷⁾が, 急性期に好中球が減少していた川崎病の症例では冠動脈病変が少ないとする報告¹²⁾もあり, 心合併症についての予後は概ね良好と考えられる。

最後に, 自験例に関する考察を示す。川崎病の血管炎が成立する初期の病態には, 活性化好中球及び好中球由来のエラスターゼが関与していることが知られている^{13, 14)}。一方, 自験例では入院時の炎症反応の上昇は軽度で, 免疫グロブリンをはじめとした初期治療に対する反応も良好であり, 冠動脈病変を合併することなく経過した。また, 川崎病罹患時にはWBC, ANCともに低値のまま推移したが, その後の上気道炎罹患の際にはWBCおよびANC増多を認めていた。好中球数と川崎病の重症度の関連や, 川崎病の原因を考える上で興味深い経過をたどった症例であり, 今後も同様の症例を蓄積していくことが望まれる。

結 語

初診時に好中球減少を認めた川崎病の1例を経験した。川崎病に好中球減少を合併する場合, 川崎病の治療と並行して, 原疾患に伴う骨髄抑制や薬剤性の他, 先天性もしくは自己免疫性好中球減少症も鑑別に含めて精査を行う必要

がある。

謝 辞

抗好中球抗体を測定していただいた, 広島大学病院小児科 唐川修平先生, 中村和洋先生, 同・輸血部 栗田絵美先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Kawasaki, T., Kosaki, F., Okawa, S., Shigematsu, I. and Yanagawa, H.: A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* **54**: 271-276, 1974.
- 2) Hara, T., Mizuno, Y., Ueda, K., Akeda, H., Aoki, T., Honda, S., Yamaguchi, Y. and Hosoyamada, T.: Neutropenia in Kawasaki disease. *Eur. J. Pediatr.* **148**: 580, 1989.
- 3) Koyanagi, H., Yanagawa, H., Nakamura, Y. and Yashiro, M.: Leukocyte counts in patients with Kawasaki disease: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr.* **186**: 1328-1332, 1997.
- 4) 屋代真弓, 上原里程, 中村好一, 柳川 洋, 川崎病全国調査担当グループ: 第22回川崎病全国調査成績. *小児診療* **77**: 271-290, 2014.
- 5) 唐川修平: 自己免疫性好中球減少症. *小児科* **55**: 1599-1602, 2014
- 6) Bux, J., Behrens, G., Jaeger, G. and Welte, K.: Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: Analysis of 240 cases. *Blood* **91**: 181-186, 1998.
- 7) Ueno, K., Nomura, Y., Arata, M., Maruyama, S., Tanabe, T., Eguchi, T. and Kawano, Y.: Development of Kawasaki syndrome in autoimmune neutropenia after treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *Pediatr. Int.* **53**: 388-390, 2011.

- 8) 土岐 真, 高 儀容, 小栗真人, 秋田千里, 岡田直樹, 中村常之, 犀川 太: 好中球減少症と川崎病症状顕在化との関連—2症例の経験から. *Prog. Med.* **34**: 1240-1244, 2014.
- 9) 岡田昌彦, 東谷暁子, 梅田 齊, 林 正, 入間田 潔: ガンマグロブリン投与を受けた川崎病患者にみられた好中球減少症—抗好中球抗体の関与について. *小児科臨床***43**: 475-478, 1990.
- 10) 押谷知明, 露崎 悠, 釣澤智沙, 土屋恵司, 今田義夫, 麻生誠二郎: 咽後水腫と好中球減少症を合併した川崎病の1例. *心臓* **45**: 602-603, 2013.
- 11) 遠山 潤, 西原 亨: 自己免疫性好中球減少症を合併した川崎病の1例. *小児科臨床***41**: 2481-2486, 1988.
- 12) Onouchi, Z., Hamaoka, K., Ozawa, S., Sakata, K., Kiyosawa, N. and Ito, H.: Neutropenia in the acute phase of Kawasaki disease and prevention of coronary artery aneurysm. *Pediatr. Int.* **51**: 448-452, 2009.
- 13) Beiser, A.S., Takahashi, M., Baker, A.L., Sundel, R.P. and Newburger J.W.: A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am. J. Cardiol.* **81**: 1116-1120, 1998.
- 14) Inamo, Y., Harada, K., Okuni, M., Kimoto, K., Takeuchi, S., and Sakurabayashi, I.: Immunoreactive polymorphonuclear leukocyte elastase in complex with alpha 1-antitrypsin in Kawasaki disease. *Acta Paediatr. Jpn.* **29**: 202-205, 1987.

A case of autoimmune neutropenia associated with Kawasaki disease

Fumi HIROSE, Yoichi KAWAMURA*, Takashi KANAI**, Yuki TSUJITA*, Takehiro KISHIMOTO*, Hiroyuki KAWAGUCHI*, Seiichiro TAKESHITA*** and Shigeaki NONOYAMA*

J. Natl. Def. Med. Coll. (2017) **42** (1) : 34 – 38

Abstract: Although leukocytosis and neutrophilia are common in patients with acute Kawasaki disease, evident neutropenia is rare. We treated a patient with autoimmune neutropenia who developed Kawasaki disease. A 13-month-old female child was admitted to our hospital with a 6-day history of pyrexia and fulfilled the criteria for a diagnosis of Kawasaki disease, with redness at the BCG inoculation site. On admission, laboratory analysis revealed neutropenia and mild elevation of C-reactive protein. After initiation of oral aspirin, intravenous immunoglobulin (IVIG), and ulinastatin administration, her symptoms improved with defervescence. An echocardiogram demonstrated an intact coronary artery. She was discharged on the 9th day after admission, but her neutropenia persisted for several months. Since she had a history of febrile neutropenia, chronic neutropenia was suspected and additional laboratory analysis detected anti-neutrophil antibody, which reacted to the HNA-1 antigen. According to the results, we made a diagnosis of autoimmune neutropenia. We decided to start oral antibiotic treatment. Subsequently, the number of hospitalizations decreased. Congenital or autoimmune neutropenia should be considered in the differential diagnosis alongside transient myelosuppression or drug induced neutropenia when patients present with high fever and neutropenia.

Key words: Kawasaki disease / neutropenia / autoimmune neutropenia