症　例

# 川崎病様症状を呈した急性Q熱の1女児例

埼玉県立小児医療センター感染免疫科
大宜見　力　　田中　理砂　　大石　　勉

（平成20年10月27日受付）
（平成21年2月2日受理）

Key words: Q fever, Kawasaki disease, myalgia

## 序　文

Q熱は，*Coxiella burnetii*（以下 *C. burnetii*）の感染によって起こる人獣共通感染症であり，不明熱や原因不明の肺炎・肝炎などの病型を呈する急性Q熱と，主に心内膜炎や骨髄炎の病型を呈する慢性Q熱とに大別される．小児では，*C. burnetii*の暴露機会が少なく，また不顕性感染が多く鑑別診断に上げられる事も少ないためQ熱の報告例は少ない．川崎病様症状を呈した急性Q熱の1女児例を経験したので報告する．

## 症　例

症例：9歳　女児

主訴：発熱，筋痛．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：免疫不全や自己免疫疾患等なし．

生活歴：自宅に猫を飼っており，濃厚に接触歴あり．

現病歴：当科入院5日前より発熱，眼球結膜充血が出現し，入院4日前に近医に受診しファロペネムの内服を開始された．入院2日前，前医でインフルエンザ・アデノウイルス・溶連菌迅速検査いずれも陰性とのことでエリスロマイシンの内服に変更されたが，症状の改善を認めず全身の筋痛も出現し第6病日に当科に紹介され入院となった．

入院時現症：体温39.0℃，血圧114/86mmHg，脈拍数128回/分，呼吸数28回/分．全身状態はやや不良であったが意識は清明であり髄膜刺激徴候なし．眼球結膜の充血を認めたが眼脂はなく，眼底は正常．軽度の咽頭発赤を認めたが白苔はなし．口唇亀裂を認めたが苺舌・口唇紅潮はなし．右頸部リンパ節腫脹・圧痛を認めた．呼吸音は清，心音は整，心雑音なし．腹部は平坦，軟，圧痛・肝脾腫なし．全身の筋痛により自力では立位不可能であり，四肢の把握痛を認めた．足底に軽度発赤認めたが浮腫はなし．

検査所見（Table 1）：WBCは11,200/μLと軽度上昇，血小板は11.3万/μLと減少し，赤沈77mm/hr，CRP 25.2mg/dLと炎症反応は高値を示した．その他ALT 242IU/L，AST 328IU/L，アルドラーゼ12.4U/L，尿中ミオグロビン17.5ng/mLと肝酵素や筋酵素の上昇を認めた．尿検査では異常を認めなかった．治療で使用したガンマグロブリン静注前の免疫血清検査では抗核抗体，抗DNA抗体，SS-A/Ro抗体，Jo-1抗体の軽度上昇を認めた．アデノウイルス迅速検査，血液培養は陰性．胸部X線で浸潤影は認められず，心エコーでは冠動脈拡張などの異常を認めなかった．下肢のMRIでは腓腹筋を中心にT2延長領域を認め筋炎に矛盾しない所見が認められた（Fig. 1）．感染症に対する各種抗体検査ではガンマグロブリン後のペア血清も含め有意な抗体価上昇を認めなかった．

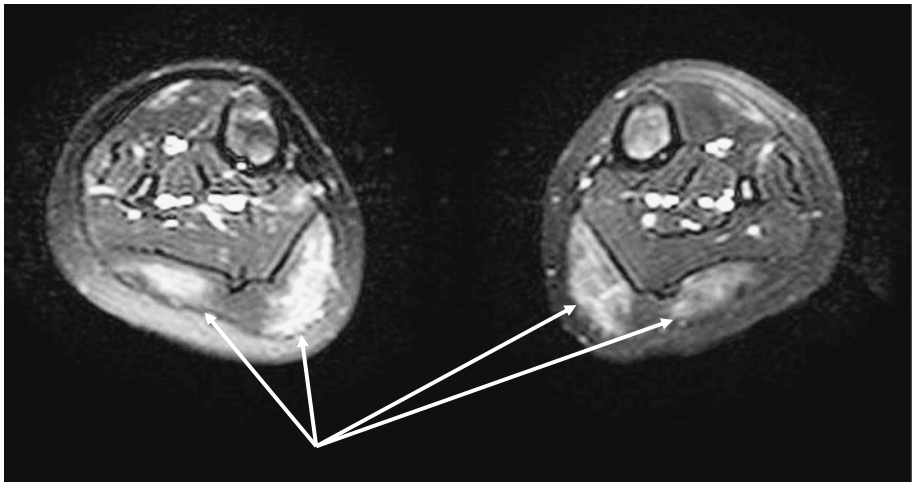
入院後経過（Fig. 2）：入院時は細菌感染症の可能性も考慮し，セフトリアキソンの静注を開始した．しかし改善はみられず，第7病日の時点で軽度の所見も含めると川崎病の診断基準のうち4項目を認めたため不全型川崎病を疑ってアスピリンに加え静注用ガンマグロブリン（献血ベニロン：帝人）2g/kgを投与した．一旦は解熱傾向を認めたが，その後再び発熱と眼球結膜の充血，頬部に紅斑が出現したため再度ガンマグロブリン1g/kgを投与した．さらに猫との接触歴もあることからリケッチアや*Bartonella henselae*などの非定型病原体による感染症も考慮し塩酸ミノサイクリンを開始した．その後も微熱，筋痛，CRP高値が持続したが，心エコー上冠動脈病変は認めなかった．抗核抗体などの各種自己抗体も上昇していたためSLEを含めたリウマチ性疾患も疑い，第20病日よりイブプロフェン20mg/kg/dayを開始したところ筋痛，発熱，CRP値は徐々に改善した．またイブプロフェンの投

別刷請求先：（〒339-8551）埼玉県さいたま市岩槻区馬込2100
埼玉県立小児医療センター感染免疫科
大宜見　力

Table 1 Laboratory findings

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Biochemistry | | Hematology | | Coagulation | |
| TP | 5.7 g/dL | WBC | 11,200 /μL | PT | 11.9 sec |
| Alb | 2.8 g/dL | Seg | 82 % | APTT | 35.4 sec |
| T-Bil | 1.0 mg/dL | Band | 1 % | Fibrinogen | 733 mg/dL |
| Chol | 102 mg/dL | Lym | 12 % | FDP | 3.5 μg/mL |
| TG | 77 mg/dL | Hb | 11.4 g/dL | Antibody (Ab) | |
| ALT | 242 IU/L | Plt | $11.3\times10^4$ /μL | EBV VCA-IgG | 640× |
| AST | 328 IU/L | ESR | 77 mm/hr | EBV VCA-IgM | ＜10× |
| LDH | 299 IU/L | Immunology | | EBV EBNA | 40× |
| γGTP | 58 IU/L | IgG | 883 mg/dL | *Mycoplasma* (PA) | 40× → 40× |
| CK | 9 IU/L | IgA | 170 mg/dL | *Adenovirus* (CF) | 8× → 4× |
| Glu | 150 mg/dL | IgM | 134 mg/dL | *Toxoplasam IgG* (EIA) | (－) |
| BUN | 5 mg/dL | C3 | 142 mg/dL | *Toxoplasma IgM* (EIA) | (－) |
| Cre | 0.47 mg/dL | C4 | 36 mg/dL | *Yersinia Ab* (MAT) | (－)→(－) |
| Na | 137 mEq/L | CH50 | 57 U/mL | *B.henselaeIgG* (IFA) | (－) |
| K | 3.5 mEq/L | ASO | 262 IU/mL | *B.henselaeIgM* (IFA) | (－) |
| Cl | 98 mEq/L | RF | (－) | Tsutsugamushi Ab (FA) | (－) |
| Ca | 8.1 mg/dL | Antinuclear Ab | 160×(＜80×) | Weil-felix reaction | (－) |
| P | 3.3 mg/dL | Anti DNA Ab | 7 IU/mL (≦6) | Urinalysis | Normal |
| CRP | 25.2 mg/dL | Anti ds-DNA Ab | (－) | Rapid test (Adeno) | (－) |
| Aldorase | 12.4 U/L | Anti RNP Ab | (－) | Chest X-ray | Normal |
| Myoglobin (serum) | 14.0 ng/mL | Anti Sm Ab | (－) | Cardiac echogram | Coronary dilation (－) |
| Myoglobin (urine) | 17.5 ng/mL | Anti SS-A Ab | 36.9 (＜10) | | |
| | | Anti SS-B Ab | (－) | | |
| | | Anti Jo-1 Ab | 22.1 (＜9) | | |
| | | MPO-ANCA | (－) | | |
| | | PR3-ANCA | (－) | | |

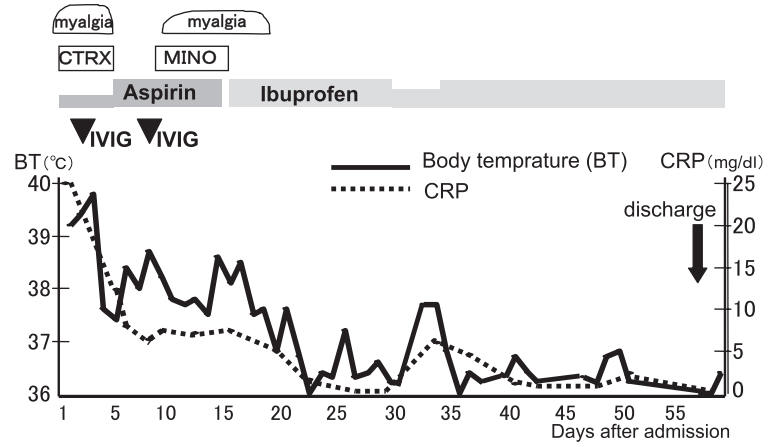
Fig. 1 Axial fat-saturated T2-weighted MR image through the midcalf showing multiple intramuscular high signal intensity lesions (arrows)



与前は IL-6 が 35.7pg/mL（当院小児基準値：9.7pg/mL 以下），TNFα が 16.2pg/mL（当院小児基準値：8.1 pg/mL 以下）と高値であったが，投与 4 日後にはそれぞれ 7.8pg/mL，8.3pg/mL へと低下した．第 34 病日に ALT 60IU/L，AST 90IU/L と肝酵素が再上昇しイブプロフェンを減量したところ，再度微熱が出現し，CRP も 6.1mg/dL へと再上昇したため，第 38 病日にイブプロフェンを減量前の投与量に戻し治療を続行した．以後，症状や検査値は漸次改善した．退院前に施行した下肢の MRI で筋炎所見はほぼ消失した．

ペア血清で *Coxiella* Ⅱ相菌に対する抗体価を間接蛍光抗体法（米国 SLI 社）で測定したところ，IgG 抗体がガンマグロブリン再投与翌日である第 14 病日の 16 倍未満から，第 34 病日には 256 倍へと上昇し急性 Q 熱と診断した．*Coxiella* Ⅰ相菌に対する IgG，IgM，IgA 抗体，*Coxiella* Ⅱ相菌に対する IgM，IgA 抗体は経過中陰性であった．また入院中に認められた各種自己抗体も退院後陰性化した．

Fig. 2　Post admission clinical course




| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ALT (IU/l) | 242 | 50 | 56 | 34 | 68 | 60 | 28 | 20 | 24 | 27 |
| AST (IU/l) | 328 | 82 | 56 | 23 | 64 | 90 | 27 | 16 | 21 | 23 |

## 考　察

Q熱は*C. burnetii*によって起こる人獣共通感染症である．家畜，羊，ヤギはヒトに感染させる*C. burnetii*の主なリザーバーであるが，犬，猫や兎なども感染源となり，特に妊娠動物の胎盤に多く存在するため分娩時に大量放出される．感染性エアロゾルの吸入が主な伝染経路であり，汚染された食物の摂取によってもヒトに感染するとされる．熱，乾燥，消毒薬に耐性であり長期間環境に存在することができ1個の病原体でも発症する可能性があり，動物との明らかな接触歴がない場合もある[1)3)]．

成人に比較し小児ではまとまった報告はほとんどないが，その要因として小児は*C. burnetii*の暴露機会が少なく，また小児では87％が無症候性で，鑑別診断に上げられる事も少ないため見過ごされる例が多いとされる[3)]．

小田らはQ熱を疑う例として，動物との接触歴がある患者における不明熱一般，インフルエンザ様症状（とくに非流行期），原因不明の肺炎，ウイルス検査陰性の肝炎，細菌培養陰性の心内膜炎，原因不明の慢性骨髄炎を挙げている[4)]．

成人と小児における急性Q熱の症状，身体所見，検査値の頻度を比較したものをTable 2に示すが，その両群の特徴に大差はないとされる[2)5)6)]．このうち発熱，呼吸器症状，肝酵素上昇が3大症状とされる．これらはマイコプラズマ感染症に類似した臨床症状でもある．本症例において認められた所見を照らし合わせると，発熱，発疹，頸部リンパ節腫脹，白血球増多，赤沈亢進，ALT・AST上昇，筋痛，血小板減少とあるが，これらは川崎病やアデノウイルスなど他の疾患でも認められ，このうちQ熱に比較的特異な所見と思われるのは筋痛，血小板減少程度である．発疹や頸部リンパ節腫脹はQ熱の報告としてはあるものの一般的には稀である．本症例では再発熱を認めたが，4分の1の症例では二峰性の発熱を認め，再発熱は間欠的で比較的体温も低いことが多く，1〜19日間続くとされる[2)]．また白血球増多に関しては，正常範囲やむしろ低いことも多く注意を要する[2)6)]．上記以外で，本症例で認めた眼球結膜充血，口唇亀裂，足底の発赤などはむしろ川崎病で多く認められる所見であり，注意深い鑑別を要する．実際にSwaby[7)]や，Dimitris[8)]らは，ペア血清にて*C. burnetii*の有意な抗体価上昇を認めた川崎病の症例を報告している．また胸部レントゲンでは50％以上の症例で多発性円形浸潤影を認めるとされるが，本症例では認められなかった[9)]．

慢性Q熱では，リウマトイド因子（60％），免役複合体（90％），抗核抗体（35％），抗平滑筋抗体（40％）などが多く認められることから自己免疫過程の存在が示唆されているが，急性Q熱でも抗平滑筋抗体，抗リン脂質抗体，抗核抗体，抗心筋抗体などが検出されている[1)2)10)]．本症例でも急性期には抗核抗体，抗DNA抗体，SS-A/Ro抗体，Jo-1抗体の軽度上昇を認めたが，これまでQ熱患者において抗DNA抗体，SS-A/Ro抗体，Jo-1抗体が陽性となった報告はない．これらの自己抗体はその後病勢の改善とともに陰性化したことから*C. burnetii*により惹起された自己免疫学的現象が起こっていたと思われる．自己抗体の産生される機序は現在のところ不明であるが*Coxiella*と宿主抗原（human actin elongation factor 1 alpha）との間に分子相同性が存在することが報告されている[10)]．

急性Q熱の診断には，間接蛍光抗体法（indirect immunofluorescence：IFA）などの抗体価測定，*C. burnetii*の培養やPCR，心臓弁組織などにおける*C. burnetii*の免疫染色があるが，IFAによる血清学的診

Table 2 Symptoms, physical signs and laboratory findings of acute Q fever in adults and children

| | Adult,1999[5] | Children 18 cases, 1985[5] | Children 13 cases, 1993[6] |
|---|---|---|---|
| Fever | 88 ～ 100% | 94% | 92% |
| Fatigue | 97 ～ 100% | | 46% |
| Headache | 68 ～ 98% | 11% | 46% |
| Myalgia | 47 ～ 69% | 11% | |
| Cough | 24 ～ 90% | 39% | 46% |
| Vomitting | 13 ～ 42% | 11% | 61% |
| Abdominal pain | | | 54% |
| Chest pain | 10 ～ 45% | 22% | |
| Diarrhea | 5 ～ 22% | 28% | |
| Rash | 5 ～ 21% | 17% | |
| Arthralgia | | | 15% |
| Hepatomegaly | | 6% | 61% |
| Splenomegaly | | | 23% |
| Lymph node swelling | | 6% | |
| Pericarditis | 1% | | |
| Meningoencephalitis | 1% | | 8% |
| Death | 1 ～ 2% | | |
| Elevated ESR | 43 ～ 88% | 72% | 77% |
| Leukocytosis | ≦ 10% | 56% | 7% |
| Thrombocytopenia | 25% | | |
| Increased ALT | 45 ～ 85% | 9% | 85% |
| Increased Bil | 9 ～ 14% | | |
| Increased CPK | 29% | | |
| Increased LDH | 33 ～ 40% | 18% | 100% |
| Increased Cre | 29 ～ 40% | | |

断が一般的である．急性期と2～3週後の回復期でのペア血清による4倍以上の上昇が確定診断には必要であるが，発症から7～15日目にseroconversionが起こり始め，3週までには約90％が陽性になるとされ，単一血清ではII相菌に対するIgG抗体200倍以上，IgM抗体50倍以上を陽性とすると感度・特異度に優れているとされる．さらに発症から1.5カ月以降に検査して陰性であれば確実に否定できるとされる．本症例ではIgM抗体が陰性であるが，本邦での報告例では抗体価の低い例や上昇の遅い例が多く，その要因として抗原性の違いや，免疫応答の人種差などが想定されている[4]．また表面蛋白の免疫原性がII相菌抗原のほうが強いため*C. burnetii*感染直後の急性期にはまずII相菌抗原に対する抗体が産生されるが，慢性Q熱の患者ではI相菌抗原の反復刺激のためかI相菌抗原に対するIgG，IgA抗体価が非常に高いとされる[1]．

急性Q熱はほとんどが軽症であり，2～3週間以内に自然軽快する．血清学的診断がつくのは回復期がほとんどであるため抗菌薬の有効性を評価したStudyは少ない．しかし合併症を防ぐために確定例だけでなく，疑いの濃厚な症例に対しての抗菌薬投与は推奨される．適切な抗菌薬を発症3日以降に投与しても発熱期間などの臨床経過はほとんど変わらないともいわれているが[1)2)]，発症から2週間以内に投与すれば解熱が早くなるという報告もある[11]．現状ではドキシサイクリン14日間投与が推奨されている．フルオロキノロンは第2選択であるが髄液移行性がよいため髄膜脳炎では推奨される．ただしいずれの薬剤も副作用の面から小児では使用しにくい．小児で使用しやすいマクロライドも有効性が示唆されているが，エリスロマイシンの評価は一定しておらず，*in vitro*検査でより感受性のよいとされるクラリスマイシンやロキシスロマイシンは臨床データがない．その他クロラムフェニコール，リンコマイシン，ST合剤の成功例も報告されている[1)2)]．

抗菌薬に反応しない症例では，ステロイドやインドメサシンなどの抗炎症剤の有効性が示唆されている．このような症例では赤沈が著明に亢進し，かつ自己抗体が高値であることが多い[2)12)～14)]．またインドメサシンが有効であった例では，罹患中のIL-1β，IL-6が高値であったと報告されている．本症例では赤沈は77 mm/hrと亢進し，各種自己抗体も陽性であった．塩酸ミノサイクリン投与後も微熱，筋痛，CRP高値が持続していたが第20病日にイブプロフェンを開始後は改善が得られた．またイブプロフェンの投与前でIL-6，TNFαが高値であったが，投与4日後には低下した．

本症例は，当初臨床症状から不全型川崎病を疑った

が，ガンマグロブリンに対する抵抗性，動物の接触歴，通常川崎病では全身性の筋痛がみられないことなどから，最終的に急性Q熱を疑い抗体検査により診断した．Q熱の小児での報告例は少ないが，Q熱診断のための検査が保険適応になっていないこともあり見過ごされている例も多いと思われる．Q熱は急性感染でも稀に重篤な心筋炎や髄膜脳炎を発症し，さらに慢性Q熱に移行した場合は治療抵抗性で致死的となることもあり重要な疾患である．原因不明の発熱患者などで動物の接触歴がある場合，Q熱を鑑別疾患に上げることが重要である．

## 文　献


1) J Stephen Dumler：Q fever (*Coxiella burnetii*). Nelson Textbook of pediarics (17th ed). Saunders, 2004；p. 1009—11.
2) Maurin M, Raoult D：Q fever. Clin Microbiol Rev 1999；12：518—53.
3) Maltezou HC, Raoult D：Q fever in children. Lancet Infect Dis 2002；2：686—91.
4) 小田　紘：Q熱．小児科　2000；41：1115—20.
5) Richardus JH, Dumas AM, Huisman J, Schaap GJ：Q fever in infancy：a review of 18 cases. Pediatr Infect Dis 1985；4：369—73.
6) Ruiz-Contreras J, Gonzalez Montero R, Tomas Ramos J, Elisa Giancaspro C, Scarpellini Vera A：Q fever in children. Am J Dis Child 1993；147：300—2.
7) Dimitris A, Helen C, Ioanna C, Georgia A, Georgia L, Ioannis M：Lack of association between Kawasaki syndrome and infection with *Rickettsia conorii, Rickettsia typhi, Coxiella burnetii or Ehrlichia phagocytophila* group. Pediatr Infect Dis J 2001；20：703—6.
8) Swaby ED, Fisher-hoch S, Lambert HP, Stern H：Is Kawasaki disease a variant of Q fever? Lancet 1980；19：146.
9) Morven S Edwards, Ralph D Feigin：Q fever. Textbook of Pediatric Infectious Diseases (5th ed). Saunders, 2004；p. 2509—11.
10) Comacho MT, Outschoorn I, Tellez A, Sequi J：Autoantibody profiles in the sera of patients with Q fever：characterization of antigens by immunofluolescence, immunoblot and sequence analysis. J Autoimmune Dis 2005；2：10.
11) Alarcon A, Villanueva JL, Viciana P, Lopez-Cortes L, Torronteras R, Maximo B, *et al.*：Q fever：epidemiology, clinical features and prognosis. A study from 1983 to 1999 in the South of Spain. J Infect 2003；47：110—6.
12) Cone LA, Saeed S：Q-fever Presenting with intractable diarrhea and fever with both responding to indomethacin. Antimicrob Infect Dis News 2000；18：38—40.
13) Levy P, Raoult D, Razongles JJ：Q-fever and autoimmunity. Eur J Epidemiol 1989；5：447—53.
14) Crespo M, Sopena B, Bordon J, Fuente J de la, Rubianes M, Martinez-Vazquez C：Steroids treatment of granulomatous hepatitis complicating *Coxiella burnetii* acute infection. Infection 1999；27：132—3.


平成21年5月20日

## A Case Report of Acute Q Fever Showing Kawasaki Disease-like Symptoms in a 9-year-old Girl

Chikara OHGIMI, Risa TANAKA & Tsutomu OH-ISHI
Division of Infectious Disease, Immunology, and Allergy, Saitama Children's Medical Center

A 9-year-old girl developing fever and hyperemia of both bulbar conjunctiva 5 days before admission to the Saitama Children's Medical Center after antibiotics proved ineffective was found on admission to have general fatigue and a temperature of 39℃. Physical examination showed hyperemia of the bulbar conjunctiva, fissures of the lips, redness of the pharynx, and swelling of the cervical lymph nodes. Laboratory tests detected neutrophilia (11,200/μL), mild anemia (11.4g/dL), thrombocytopenia (110,000/μL), and elevated serum aspartate aminotransferase (242IU/L), alanine aminotransferase (328IU/L), and C-rective protein (25.2 mg/dL). Autoantibodies such as anti-nuclear, anti-SS-A/Ro, and anti-Jo-1 were also found. Echocardiography showed no abnormality of the coronary arteries. She was diagnosed as having incomplete Kawasaki disease on day 7 of illness, necessitating that a high dose of immunoglobulin be given intravenously. Her temperature dropped temporarily to 37℃, but she developed erythema of the cheek and fever. Intravenous immunoglobulin was restarted, and minocycline introduced because her daily contact with a pet cat indicated richettsial infection such as Q fever. Mild fever, muscle pain, and elevated C-reactive protein did not improve, but clinical signs and symptoms gradually lessened after ibuprofen was given, then disappeared. A definitive diagnosis of Q fever was made through an over 4-fold rise in phase II IgG antibody titers against *Coxiella burnetii*, titer of less than 1 : 16 on day 14 of illness, and titer of 1 : 256 on day 34. This case study describes on atypical case of Q fever with clinical manifestations mimicking Kawasaki disease.

〔J.J.A. Inf. D. 83：245～250, 2009〕