

症例報告

生体肝移植後のタクロリムス内服中に川崎病を発症し
門脈吻合部狭窄を呈した1歳女児例山岸 裕和¹, 南 孝臣¹, 白石裕比湖¹, 水田 耕一², 浦橋 泰然², 井原 欣幸², 脇屋 太一²,
長嶋 雅子¹, 佐藤 智幸¹, 森本 哲¹, 桃井真里子¹¹自治医科大学小児科, 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1²自治医科大学移植外科

要 約

胆道閉鎖症による肝不全に対して生体肝移植を施行し、免疫抑制療法としてタクロリムスを内服中に川崎病を発症した1歳女児例を経験した。血液検査上、白血球の増加がなくCRPの上昇も軽度で、診断に苦慮した。炎症反応の上昇が軽度であった理由として、タクロリムス内服による炎症性サイトカインの抑制が推測される。また、川崎病が原因と考えられる門脈吻合部狭窄の増悪を認めた。川崎病の剖検例では血管壁の炎症により門脈の拡大が生じると報告されているが、本症例では門脈吻合部の線維化のため内径が拡大せず、門脈域の細胞浸潤を伴った炎症と浮腫により吻合部狭窄が生じたと推測される。

(キーワード：川崎病, 生体肝移植, 門脈狭窄)

はじめに

川崎病は乳幼児に好発する原因不明の急性熱性疾患である。川崎病の血管炎は、冠動脈にもっとも顕著に認められ、組織学的には中小動脈における汎血管炎を特徴とする^{1), 2)}。川崎病の剖検例25例の検討で、門脈域の変化については、7例(28%)に細胞浸潤を伴った炎症が認められ、門脈の拡大も見られると報告されているが³⁾、門脈狭窄についての報告はない。また、胆道閉鎖症術後に川崎病を発症した報告は1例あるが⁴⁾、胆道閉鎖症術後の肝移植症例で川崎病を発症した報告は検索した範囲ではない。

今回、胆道閉鎖症で葛西術後の肝不全に対し、生体肝移植術を施行され、術後の免疫抑制療法としてタクロリムス内服中に川崎病を発症した1歳女児例を経験した。本症例は、川崎病発症とともに門脈吻合部狭窄が増悪し、ガンマグロブリン大量療法により門脈狭窄も改善したことから、川崎病の門脈域炎症に伴う門脈狭窄と考えられた。発症時、白血球は増加せず、CRPの上昇が軽度であり、診断に苦慮した。免疫抑制剤内服中に川崎病を発症した報告もなく、川崎病における門脈炎の病態および免疫抑制剤内服中の発症メカニズムを考える上で重要な症例であり報告する。

【症例】1歳9か月女児

【主訴】発熱、発疹、頸部リンパ節腫脹、口唇亀裂

【既往歴】生後2か月時に胆道閉鎖症と診断され、4か月

時に肝門部空腸吻合術(葛西手術)を施行された。その後肝不全(AST, ALTともに300 mU/ml台)に陥り、生後11か月時に母親をドナーとした肝移植術を施行された。移植時、グラフト肝の門脈径は8mmであった。移植後から免疫抑制剤としてメチルプレドニゾロン(mPSL)とタクロリムスの内服、細菌感染予防としてSulfamethoxazole・Trimethoprim(ST合剤)の内服を開始した。移植後1か月時に、AST, ALTは正常値まで改善した。腹部超音波検査で、門脈径は8mm前後、ドプラ法での推定門脈血流量は800~900 ml/minであった。しかし、移植後2か月頃頃からAST, ALTが徐々に上昇し、移植後3か月以降はAST, ALTともに100~150 mU/mlで推移した。以後、門脈径は5~6mmまで狭小化した。推定門脈血流量は600~800 ml/minであった。移植後6か月時に肝機能障害の精査目的に肝生検を施行した。病理組織診で脂肪肝と診断し、mPSLは内服中止し、VitEの内服を開始した。経過とともにAST, ALTは低下し、移植後9か月時にはAST, ALTは再度正常値まで改善した。しかし、それ以降も門脈径は5~6mm、推定門脈血流量は600~800 ml/minで経過していた。移植後6か月からタクロリムスは0.2 mg/day内服し、血中濃度はトラフ値で3~5ng/mlで推移していた。

【家族歴】特記事項なし

【現病歴】第1病日(生体肝移植後330日)、39℃台の発熱と湿性咳嗽があり、近医で去痰薬を処方された。また、同日からタクロリムスは休薬した。第2病日、当院移植外科

を受診。血液検査で白血球数6500/μlで、CRP 3.72 mg/dlと上昇を認め、Cefditoren pivoxil 9 mg/kg/day 分3を内服した。このときの腹部超音波検査で門脈吻合部が約5mmから2mmまで狭窄していたため、バルーンによる門脈拡張術を念頭に経過観察された。第4病日、38℃台の発熱が持続し、体幹を中心に2mm大の紅斑が出現し、顔面や四肢に拡大した。第5病日、近医を再診し、薬疹の可能性を考慮され、Cefditoren pivoxilは中止された。症状が軽快しないため、第6病日、精査加療目的に入院した。

【入院時現症】身長81cm (-0.6 SD)、体重10.8kg (±0 SD) 体温37.9℃、脈拍128回/分、呼吸数26回/分、血圧95/59 mmHg

意識清明で活気あり、眼球結膜充血なし、イチゴ舌あり、扁桃発赤あり・白苔なし。右頸部に径2cmの有痛性のリンパ節腫脹あり、四肢体幹顔面に癒合傾向のある1~2mm大の紅斑が散在(図1)、BCG接種部位の発赤なし、四肢末端の硬性浮腫なし。呼吸音は正、心音は清、腹部は膨隆、圧痛はない。右季肋下に肝臓を4cm触知、脾臓は触知せず。



図1 顔面の発疹(第6病日)と膜様落屑(第9病日)

写真左:顔面の発疹(第6病日)

癒合傾向のある1~2mm大の紅斑の散在、両側口角に亀裂あり

写真右:膜様落屑(第9病日)

両手手指先および指間に落屑が出現した

【入院時検査所見】

血液検査:WBC 6900/μl(好中球41.2%)と増加なし。赤沈28 mm/hr, CRP 4.37 mg/dlと軽度上昇。AST 48 mU/ml, ALT 30 mU/mlと上昇はなかったが、PT 57.3%, Alb 2.8 g/dl, コリンエステラーゼ(ChE) 79 mU/mlと低値で移植肝の機能低下が疑われた。腎機能正常。電解質異常なし。免疫グロブリンの低下も認めなかった。

EBウイルス抗体価は、抗VCAIgG 2560倍、抗VCAIgM<10、抗EBNA<10で、EBVゲノムコピー数は 6.4×10^3 copy/ 10^6 と陽性でEBウイルスの持続感染が考えられた。また、サイトメガロウイルス抗原検査は陰性であった。鼻腔培養は常在菌で、咽頭の溶連菌迅速抗原は陰性、血液培養は陰性。検尿で濃尿所見を認めなかった(表)。胸部X線撮影上、心胸郭比47%で肺野に浸潤影なし。心電図は、正常洞調律で、虚血を示唆するST-T変化を認めなかった。心臓超音波検査では、左主冠動脈径2.4mm、右冠動脈径2.2mmと拡張は認めないが、冠動脈の輝度亢進を

認めた。左室駆出率は81%と左心機能良好、心嚢液貯留は認めなかった。(図2)

表 入院時検査所見(第6病日)

<血算>	<T細胞サブセット>	<生化学>		
WBC 6900 /μl	CD3 62.7 %	TP 6.1 g/dl	CRP 4.37 mg/dl	
neut 41.2 %	CD4 36.3 %	Alb 2.8 g/dl	IgG 1250 mg/dl	
mono 15.8 %	CD8 23.1 %	BUN 6 mg/dl	IgA 140 mg/dl	
lymph 39.5 %	4/8比 1.57	Cr 0.06 mg/dl	IgM 189 mg/dl	
Hb 11.8 g/dl	CD19 24.8 %	Tbil 0.68 mg/dl		
Ht 35.3	CD56 7.5 %	D.bil 0.08 mg/dl	<薬物血中濃度>	
PLT 13.7x10 ⁴ /μl		AST 48 IU/l	FK506 0.8 ng/dl	
赤沈 28 mm/hr		ALT 30 IU/l		
		LDH 491 IU/l	<尿検査>	
<凝固>		Na 138 mmol/l	蛋白	-
PT% 57.3 %		K 4.2 mmol/l	糖	-
PFINR 1.32		Cl 99 mmol/l	潜血	-
APTT 38.4 秒		Tcho 102 mg/dl	赤血球	2-3 /HPF
Fib 228 mg/dl		TG 87 mg/dl	白血球	2-3 /HPF
		HDL 17 mg/dl	新尿B2M	<30 μg/l
		ChE 79 mU/ml		

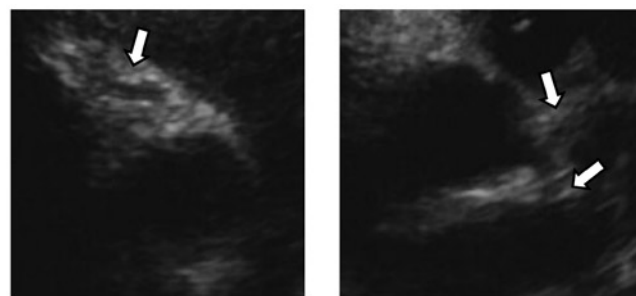


図2 心臓超音波検査(第7病日)

写真左:右冠動脈径2.2mm

写真右:左主冠動脈径2.4mm、左前下行枝径2.0mm、左回旋枝径2.5mm

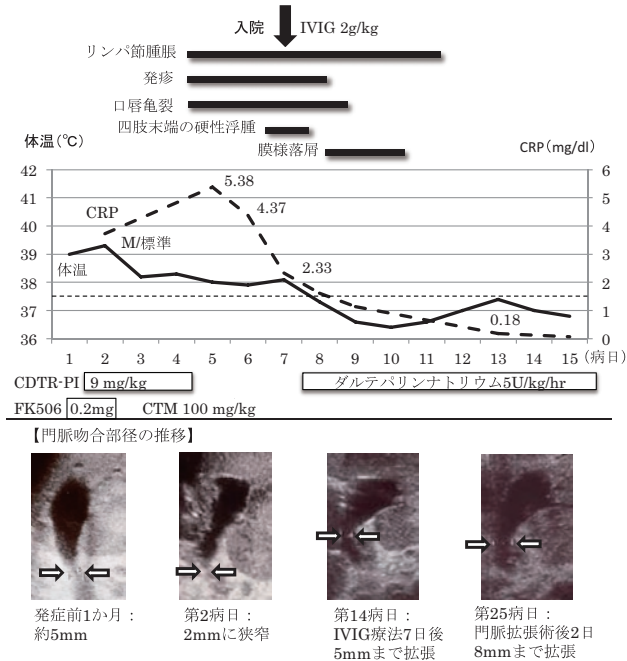
矢印は冠動脈の輝度亢進を示す

【入院後経過】(図3)

入院時は川崎病診断基準4/6(発熱、発疹、いちご舌、リンパ節腫脹)で診断基準を満たさず、咽頭発赤と扁桃腫大から、細菌性の咽頭炎として、Cefotiam 100 mg/kg/day 分3の静注を開始した。しかし、その後も解熱せず、入院2日目(第7病日)に両手指の硬性浮腫が出現し、川崎病診断基準5/6を満たし川崎病と診断した。同日、Cefotiamは中止し、免疫グロブリン大量静注療法(IVIG) 2g/kgを行った。また、門脈吻合部狭窄が進行した場合、緊急門脈拡張術を予定しており、その際の出血が予想されたことと、心臓超音波検査上、冠動脈瘤を認めないことから、アスピリン内服ではなく低分子ヘパリン(ダルテパリンナトリウム) 5U/kg/hrの持続静注を開始した。第8病日には解熱し、全身の発疹も消失した。第12病日には四肢末端の膜様落屑を認めた(図1)。第14病日、血液検査でCRPは0.18 mg/dlまで低下し、心臓超音波検査上、冠動脈の輝度は正常化し、冠動脈瘤も認めなかった。

また、門脈の吻合部径に関しては、腹部超音波検査上、川崎病発症前が約5mmであったが、第7病日には2mmと狭窄しており、門脈血流量は536 ml/minまで減少していた。Alb、ChE、PT%の低下から移植肝の機能低下が示唆されたため、緊急の経皮的バルーン門脈拡張術も検討したが、川崎病の急性期に拡張術を施行するリスクと、川崎病の血管炎に伴う狭窄の可能性も考慮し、IVIGを優先した。腹部超音波検査で連日経過観察を行ったが、川崎病の

炎症所見の改善とともに門脈径も徐々に拡張し、第14病日には川崎病発症前と同様の5mmに戻り、門脈血流量も912 ml/minに増加した。同日の血液検査では、ASTは58 mU/ml、ALTは28 mU/mlと、入院時と比較して不変であったが、Albは3.1 g/dl、ChEは111 mU/ml、PT%は71.7%まで改善した。しかし、依然として門脈径は狭い状態であり、第23病日、経皮的バルーン門脈拡張術を施行し、門脈吻合部径は8mmまで拡大し、門脈血流量も1002 ml/minまで増加した。術後経過は良好で、第29病日に退院した。



考 察

本症例の重要点は2つある。1点目は、川崎病の急性期に門脈吻合部狭窄が進行したこと、2点目は、タクロリムス内服中に川崎病を発症したことである。

1点目として、本症例では、川崎病にともなって門脈狭窄を来した。通常、川崎病では細胞浸潤を伴った炎症により門脈は拡大すると報告されているが³⁾、本症例では生体肝移植後のため門脈吻合部の線維化により拡大せず、門脈の細胞浸潤と浮腫性変化に伴い狭窄を呈したと推測される。また、本症例は肝移植後でEBウイルスの持続感染を認めるため、EBウイルスによる門脈炎の可能性も考慮されたが、本症例の狭窄所見は、川崎病症状の消長と明らかに一致したことから川崎病による門脈狭窄と推測された。本症例では、門脈血流の低下が緩徐に起こったため、AST、ALTの上昇はみられなかったと考えられたが、血清AlbやChEの低下から門脈狭窄に伴う移植肝の機能低下を疑い、緊急の経皮的バルーン門脈拡張術を考慮された。しかし、川崎病急性期の血管炎が強い状態で拡張術を施行するのは血管穿孔のリスクが高いと推測された。また、川崎病においても血清AlbやChEが低下するため、本症例における血清AlbやChEの低下は門脈狭窄よりも川崎病の影響が大きいと判断しIVIG療法を優先した。

2点目として、タクロリムス内服中に川崎病を発症し

た。移植後の拒絶反応抑制に使用されるタクロリムスは、細胞質内のFK結合タンパク質に結合することで、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンを不活性化し、インターロイキン2 (IL-2) の転写因子である nuclear factor of activated T cells の活性化を阻害し、さらにIL-3、IL-4、INF- γ 、TNF- α の活性化も阻害するとされている⁵⁾。本症例の白血球数は、川崎病発症前は5000-6000/ μ lと低下なく推移しており、入院時も上昇を認めなかった。CRPは4.37 mg/dlと上昇は軽度であった。この原因として、タクロリムスによる免疫抑制作用が影響した可能性がある。近年、川崎病の発症に関連する遺伝子多型として、ITPKC (inositol 1,4,5-triphosphate 3-kinase C) が報告されている⁶⁾。この遺伝子多型により、IL-2の産生が増加し、T細胞活性化が抑制されず、川崎病の発症頻度が2倍増加するとされる。タクロリムスは、ITPKCの遺伝子多型と同一の経路でT細胞活性化を抑制する。また、タクロリムスなどのカルシニューリンインヒビターは、川崎病のIVIG不応例に有効だと報告されている⁷⁾。しかし、本例ではタクロリムス内服中に川崎病を発症した。このことは、川崎病の発症には、カルシニューリンインヒビターで抑制されるITPKCの多型以外の経路が関与していることを示唆している。逆に、自己造血幹細胞移植後の患者にカルシニューリンインヒビターであるシクロスポリン (CsA) とINF- γ を同時投与すると、移植片対宿主病 (GVHD) を誘導するという報告もみられるが⁸⁾、現在まで、CsAやタクロリムスを内服中に川崎病を発症した報告は、検索した範囲でない。以上から、タクロリムスにより、川崎病が誘導されたとは考えにくい。ところで、川崎病はIVIG療法を施行しなければ、約20%に冠動脈瘤を生じる疾患である⁹⁾。本症例の経験から、免疫抑制剤内服中は、川崎病発症時の炎症反応上昇が軽度である可能性がある。そのため、治療のタイミングを逸しないよう注意深く症状を観察することが重要である。

今後は、肝移植後および免疫抑制剤内服中の川崎病症例を蓄積し、臨床像を明らかにしていく必要がある。

なお、本稿の論文投稿にあたり、患児保護者から掲載の承諾を得た。

参考文献

- 1) Landing BH, Larson E. Pathological features of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). Am J Cardiovasc Pathol 1987; 1: 218-229.
- 2) Naoe S, Takahashi K, Masuda H, et al. Kawasaki disease with particular emphasis on arterial lesions. Acta Pathol Jpn 1991; 41: 785-797.
- 3) 小川弘道. 川崎病 (MCLS) の肝病変. 肝臓1985; 26: 1393-1399.
- 4) 佐藤智幸, 南 孝臣, 牧田英士他. 胆道閉鎖症術後に発症した川崎病の1例. 関東川崎病研究会レポート2011; 26: 18-19.
- 5) Tocci MJ, Matkovich DA, Collier KA, et al. The immunosuppressant FK506 selectively inhibits expression of early T cell activation genes. J Immunol

1989 ; 143 : 718-726.

- 6) Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. Nat Genet 2008 ; 40 : 30-42.
- 7) Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, et al. Calcineurin inhibitor Treatment of Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. J Pediatr 2012 Apr 6.
- 8) 三浦裕次. 末梢血幹細胞移植後のシクロスポリンA投与による自己移植片対宿主病の発症を左右する因子と誘導機序の検討. 金沢大学十全医学会雑誌 1998; 107: 554-566.
- 9) 古庄巻史. 川崎病の現況—免疫グロブリン製剤の使い方. 小児科 1987; 28 : 1043-1050.

Portal vein stenosis in a 1-year-old female Kawasaki disease patient treated with tacrolimus after undergoing living-related liver transplantation : Case report.

Hirokazu Yamagishi¹, Takaomi Minami¹, Hirohiko Shiraishi¹, Koichi Mizuta², Taizen Urahashi², Yoshiyuki Ihara², Taiichi Wakiya², Masako Nagasima¹, Tomoyuki Sato¹, Akira Morimoto¹, Mariko Momoi¹

¹Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan 329-0498

²Department of Transplant Surgery, Tochigi, Japan 329-0498

Abstract

Here we report a case of Kawasaki disease (KD) in a 1-year-old female patient treated with tacrolimus (FK506) following liver transplantation for hepatic failure secondary to congenital biliary atresia. At the onset of KD, laboratory data included a normal white blood cell count and slightly increased C reactive protein, making the diagnosis of KD difficult. This mild inflammatory reaction could have been due to cytokine suppression by FK506. The portal vein became stenotic, possibly due to KD-associated phlebitis. Portal vein dilatation caused by inflammation in KD patients was previously reported; however, to our knowledge, there is no previous report of the occurrence of portal vein stenosis in this setting. In patients who have undergone liver transplantation, the anastomosis site can become non-elastic due to fibrosis, which, in the setting of KD-induced inflammation of the vein, can lead to portal vein stenosis.

(Key words : Kawasaki disease, liver transplantation, portal vein stenosis)