

# 主 論 文

## Analysis of factors associated with development of Bacille Calmette-Guérin inoculation site change in Kawasaki disease

(川崎病におけるBCG接種部位変化の出現に関わる因子の検討)

### 【緒言】

BCG ワクチンは、BCG 菌（ウシ型結核菌）Tokyo172 株を培養して得た BCG 湿菌を磨碎し、グルタミン 酸ナトリウム液で浮遊液を作り、それを凍結乾燥して作成する。それと生理食塩水と混合した懸濁液を、上腕外側中央に塗布して 9 本針の管針を使って皮内に接種する。本邦での BCG 接種年齢は時代とともに変遷しているが、2005 年以降は乳児期に行われ、現在は 5 か月過ぎ 8 か月に達する前に行うことが推奨されている。

川崎病（以下 KD）は、本邦で年間 1 万人以上の乳幼児が罹患する、原因不明の発熱性疾患であり、「川崎病診断の手引き」による 6 つの主要症状や、参考条項により診断される。BCG 接種部位変化（BCG 変化）は参考条項の一つで、KD に特異性が高く診断に有用とされているが、その原因や関連因子は不明である。そこで、本研究では KD における BCG 変化の出現に関わる因子を明らかにすることを目的として、BCG 接種後に KD を発症した症例の臨床像を分析し検討した。

### 【対象】

福山医療センターで、2005 年から 2016 年までに急性期治療を行った KD 初発例のうち、2005 年以降に出生し、BCG 接種既往がある症例を対象とした。

### 【方法】

対象を BCG 変化の有無により、変化群（C 群）と無変化群（N 群）に分け、以下の項目を比較した。

- (1) 患者背景：男女比、BCG 接種日齢、発症年齢、発症時 BCG 接種後日数（接種後日数）。
- (2) 臨床的重症度：主要症状の有無・数、診断確実度。
- (3) 検査所見：血液検査結果（白血球数、好中球%、ヘマトクリット、血小板数、アルブミン、AST、ALT、ナトリウム、総ビリルビン、CRP、フェリチン、BNP）、診断時左室駆出率
- (4) 治療経過：大量ガンマグロブリン療法（2g/kg/dose）への反応性、急性期の冠動脈変化、冠動脈後遺症。

BCG 変化は BCG 痕に沿った局所性紅斑と定義し、血液検査結果のうち白血球数、好中球%、AST、ALT、総ビリルビン、CRP、フェリチン、BNP は診断までの最大値とし、ヘマトクリット、血小板数、アルブミン、ナトリウムは診断までの最小値とした。

再発を来した 9 例は、初発時と再発時を比較した。

統計学的検討は SPSS15.0J を使用し、Student t 検定、 $\chi^2$  検定を行い、 $p < 0.05$  を有意とした。本研究は福山医療センター倫理委員会の承認を受け（28-40）、ヘルシンキ宣言に従って実施した。また、各症例の保護者に対し、研究参加前に書面によるインフォームド・コンセントを行った。

### 【結果】

#### 患者背景

対象は 177 例、C 群は 83 例、N 群は 94 例であった。男女比は同等で（C：N=1.13：0.96、 $P=0.59$ ）、BCG 接種日齢も差はなかった（C：N=132±43：122±38、 $P=0.11$ ）。発症年齢は C 群で小さく（C：N=1.2±0.6：3.5±1.9、 $P < 0.001$ ）、最年長は 3 歳 2 か月であった。接種後日数も C 群で短く（C：N=300±216：1185±679、 $P < 0.001$ ）、発症年齢と接種後日数は強い相関があった（ $r=0.999$ 、 $p < 0.01$ ）。

また、C 群は BCG 接種後 31～806 日の症例のみであった。同期間に発症した症例は 100 例あったが、そのうち N 群は 21 例（21%）であった。KD 発症が BCG 接種後 30 日以内の 4 例と、807 日以降の 69 例は、すべて N 群であった。

## 臨床的重症度

主要症状のうち、非化膿性頸部リンパ節腫脹はC群で少なかった(C:N=33%:71%、 $p<0.001$ )。平均主要項目数はN群が多かった(C:N=4.9±0.8:5.2±0.8、 $p=0.001$ )が、診断確実例に差はなかった(C:N=78%:85%、 $p=0.17$ )。

## 検査所見

C群は好中球%が少なく(C:N=65.9±10.9%:76.3±12.7%、 $p<0.001$ )、CRPも少なかった(C:N=6.7±4.4mg/dL:9.8±5.8mg/dL、 $p<0.001$ )。また、C群で血小板数が多く(C:N=36.2±9.6×10<sup>4</sup>/μL:30.9±9.9×10<sup>4</sup>/μL、 $p=0.001$ )、アルブミンも多かった(C:N=3.8±0.4g/dL:3.6±0.4g/dL、 $p=0.004$ )。診断時左室駆出率に差はなかった(C:N=70.9±6.5%:70.3±6.3%、 $p=0.52$ )。

## 治療経過

初回大量ガンマグロブリン療法(2g/kg/dose)不応例に差はなく(C:N=31%:37%)、+2.5SD以上の冠動脈拡張例も差はなかった(C:N=20%:22%)。

## 多変量解析

BCG接種日齢、接種後日数、主要症状数、好中球%、血小板数、アルブミン、CRP、BNPを項目として、多変量解析を行った。BCG変化に最も関与した因子は、接種後日数であった(ハザード比:HR=0.995、95%信頼区間=0.993-0.997、 $P<0.001$ )。

## 再発例の検討

9例(5.1%)が2回目の再発を来し、接種後31日から806日の間に発症した3例4回でBCG変化を認めた。そのうち2例で、初発時と再発時で異なるBCG変化を示した。1例は接種後7日で変化なく、32日で変化を認め、もう1例は接種後730日で変化を認めたが、1019日では変化しなかった。

## [考察]

KDのBCG変化部では、ヘルパーT細胞やマクロファージが浸潤し、IL-18、TNFα、IFN-γ、IL-2などのサイトカイン発現を認め、遅延型過敏反応が生じていることが示されている。横田らはKD回復期血清のみに反応する蛋白として、BCG菌由来の65-kDa Heat shock protein

(HSP65)と、ミトコンドリアP1蛋白(ヒト由来HSP65)を報告し、SireciらはKD患者のCD4・CD8T細胞クローンがマイコバクテリアHSP65とヒトHSP63(P1抗原)を認識していることを報告した。これらからKDにおけるマイコバクテリアHSP65とヒト由来HSP65との交差抗原性が推測され、「遅延型過敏反応を生じ得る免疫状態にあるかどうか」が、BCG接種部位での変化に関わると考えた。

本研究では、BCG接種後31日から806日の発症例でBCG変化を認めた。この結果をBCG接種後の獲得免疫と、KD発症に関わる第2の抗原との関係から、以下のように考えた。(1)BCG接種後30日頃までは、BCG抗原による感作Tリンパ球の増殖が不十分で、KD由来抗原との交差反応が起こらない。(2)BCG接種から時間が経つと、局所の免疫応答が起こりにくくなり、約800日でKD由来抗原に対する反応性が消失する。BCG変化の有無に年齢が関わる、との報告も散見されるが、年齢で論じるとBCG接種日齢の違いから、本研究で示した接種後30日前後の明確な違いを示すことができない。BCG変化部の組織学的検討や免疫学的機序から考えれば、年齢よりも接種後日数で差異を論じる方が、より適切と考えた。一方、同期間でBCG変化のなかった症例が21%あった。BCG接種はその接種手技の差から、接種後の局所変化や免疫成立に個体差が生じることが知られ、BCG変化の違いが出る可能性も考えたが、本研究で明らかにできなかった。

臨床的重症度では、C群で主要項目数が少なく、検査所見ではN群の急性期炎症がより強いと判断する結果となった。過去の報告では、KDの年少例は頸部リンパ節腫脹が少なく、好中球%・CRPも少ないが、血小板が多いとされている。C群は発症年齢が小さいため、本研究においても年齢(年齢は接種後日数と強い相関がある)の影響を考え多変量解析を行ったところ、BCG変化に最も関与した因子は接種後日数、という結果を得た。

KD は日本や東アジアでの発症が多く、民族的な遺伝的素因が考えられている。同胞例（1.5%）や両親の既往（0.89%）の頻度も高く、同じ民族内にも遺伝的感受性の違いがあるとされ、KD の感受性遺伝子の報告もある。本研究では同一宿主での初発時、再発時の BCG 変化について検討を行ったが、2 例で初発時と再発時で異なる BCG 変化を呈した。BCG 変化を呈したのは、BCG 接種後 31 日から 806 日に KD を発症した時であり、接種後日数の検討結果と一致した。この結果、宿主因子よりも接種後日数が BCG 変化により強く関与すると考えた。

本研究では、KD における BCG 変化に最も関与した因子は、BCG 接種後経過日数であった。但し、本研究は単一施設での後ろ向き研究であり、更なる検討の余地はある。また、サイトカインの検討は一部の症例しか行えず、結論は出せなかった。本研究では BCG 変化の明確な成因特定には至らなかったが、BCG 変化の成因解明から KD 発症の原因究明に寄与できると考えた。

#### **【結論】**

KD における BCG 変化は、症状・検査重症度や遺伝的要因ではなく、接種後経過日数に最も大きな影響を受けていた。BCG 変化をきたす例は、接種後およそ 30 日～800 日に KD を発症した症例であった。BCG 痕局所ではその期間中に BCG 接種後に生体が獲得した免疫と、KD 発症に関わる第 2 の抗原との間の遅延型過敏反応が生じていると考えた。