ランチョンセミナー

川崎病にかかった子どもをどう管理するかー急性期の抗 TNF α製剤の安全性と有用性を含めて一

佐 地 勉 (東邦大学医療センター大森病院)

I. はじめに

川崎病 KD は1961年に川崎富作先生によって始めて経験された疾患で、40年以上経過した 現在も患者数は微増している^{1,2)}。講演では KD 罹患児の治療・管理について概説する。

Ⅱ. 最近の全国調査から

新しい第19回2005~2006年度全国調査成績³⁾では、2005年10,041例、2006年10,434例、2年計20,475例が報告された。総計は2006年12月末において225,682症例となった。0~4歳の人口対10万人あたりの罹患率は188.1名となり、成人の虚血性心疾患の発症率とほぼ同じとなっている。最新の心合併症の頻度は1か月時12.9%、それ以降の後遺症の頻度3.8%、死亡は僅か2名で約0.01%であった。同胞発症率は1.3%、再発3.7%、両親の既往が0.5%に認められた。

治療方法は、初回免疫グロブリン (IVIG) は86.6%に使用されていた。追加 IVIG は約16%に使用され、これはつまり初回 IVIG 不応例が概ね16%存在すると考えられる。ステロイドは4.5%、メチルプレドニン・パルス療法が3%に使用されていた。

Ⅲ. 原因病原体

KDの病原体の研究は、これまでにさまざまな方面で行われてきた。細菌感染症ではA群溶連菌、P.acnes、TSST-1産性ブドウ球菌(スーパー抗原)、エルシニア菌、クラミジア菌、マイコプラズマ等が研究されてきたが、いずれも

追試によって非特異的という結果に終わった。 ウイルスでは、Rota、HHV-6(伝染性紅斑・ リンゴ病の原因)、Adeno、Retro、EB、Reo、 Corona は追試で陰性、そのほか真菌 Candida、 腸内細菌 Lactobacillus などが実験的な川崎病 類似血管炎を惹起する病原体として報告され た。その他臨床的には川崎病に類似する疾患が 多く存在する⁴⁾。

Ⅳ. 全身の合併症

KDにはさまざまな臓器で多彩な合併症が報告されている。神経系ではモヤモヤ病、HHE症候群、髄膜炎、顔面神経麻痺、四肢麻痺、痙攣重積、脳症、脳波異常などである。眼科的には虹彩炎の頻度が高く、角膜炎、眼底の変化もある。耳鼻科系では耳下腺の腫大や難聴、鼻閉、消化器系では胆嚢炎、胆嚢腫大、肝機能障害、蛋白漏出性胃腸症、腸軸捻転症、胃拡張、イレウス、腸重責、腸出血、ライ症候群、肝硬変、膵炎、呼吸器系では、肺炎、皮下気腫、胸膜炎、泌尿器科系では尿道炎、腎炎、ネフローゼ症候群、急性腎不全、陰のう腫大、骨格系ではペルテス病、足や腕手の関節炎、若年性特発性関節炎、血液系では溶血性貧血、DIC、血小板減少性紫斑病などが報告されている。

V. 治療法

1) 治療法の変遷

1970年代はアスピリン, 1980年代初頭からは IVIG の低用量, 1990年以降は IVIG 高用量, そして1993年ごろから IVIG 大量単回投与が主流となってきた。1970年代のアスピリン療法で

東邦大学医療センター大森病院 〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

Tel: 03-3762-4151 Fax: 03-3298-8217

は冠動脈瘤の発生頻度は20~25%だが, IVIG の低用量:17~18%, 高用量:約10%, 大量単回投与では3~4%と, 投与量の増加に伴い冠動脈障害の発症頻度が有意に下がってきた。

1990年代の多くの文献を分析したメタアナリシスにおいても、冠動脈瘤の発症頻度(30病日)の比較検討では、IVIG 単回大量投与群は高用量と分割投与群よりも有意に冠動脈瘤の発症頻度は低かった(表1)。

2) IVIGI 不応例への新規治療法

1997年から2年毎に行われている全国調査で 冠動脈障害の拡大、瘤、巨大瘤の頻度も徐々 に低下している。冠動脈拡大は4.43%から 3.4%、3.13%、2.5%と徐々に少なくなっているが、一方冠動脈瘤はこの2回の調査では1.36 ~1.32%、また巨大瘤は0.29~0.36%と拡大に 比べてあまり頻度は下がっていない。つまり、 IVIG 大量療法にもかかわらず、瘤と巨大瘤の 頻度の低下は頭打ちになってこれ以上低下していない。つまり、KDには IVIG が絶対的に効かない一部の症例が存在し、その一部の症例が 冠動脈瘤や冠動脈巨大瘤をおこしやすいという ことが疑われる。そこで不応例への治療の Option が問題となる⁵⁾。

3) 市販後使用成績調査

2003年7月に IVIG 大量単回投与が厚生労働 省によって承認された後,市販後使用成績調査 が義務付けられた。中間成績 (2005年)⁶⁾によれ ば、初回治療時無効率は12.5%、そして IVIG 追加治療時の無効率は16.5%と判定された。さ らに最終的な IVIG 無効率は3.85%であった。 この3.85%という IVIG の無効率は心合併症を 残す頻度の2.5~3.5%に極めて近似した値であ り、つまり IVIG 無効例には極めて高率に冠動 脈瘤や冠動脈巨大瘤が合併することが考えられ る。

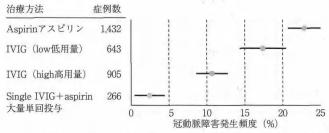
4) 治療ガイドライン

2003年2月に日本小児循環器病学会学術委員会で急性期治療ガイドラインが作成された⁷⁾。それまではIVIGを使用していたにもかかわらず、適切なガイドラインがないため、個々の医師、または個々の施設でさまざまな投与法や投与量が試みられ、あまり一定した見解が得られないまま10年以上が過ぎていた。そこでIVIG単回投与がある程度固定された治療法として承認された後、IVIGの不応例に対する代替療法をどうするかが問題になってきた(表2)。

表 2 IVIG 不応例に対する代替療法

	作用機序	特 徵		
IVIG 単回	用量的依存性で分割	80~90%で有効		
追加	より効果大	解熱・改善なければ他を選択		
ステロイド	リンパ球抑制, 細胞	ほとんど1回で劇的効果あり(15mg		
パルス	膜安定化	~30mg)。低体温、徐脈、凝固能注意		
プレドニン	免疫応答抑制	長期使用で瘤形成助長の懸念 離脱中再燃あり、消化性潰瘍注意		
ウリナスタ	好中球 elastase 阻害	軽症例, 一部重症例に効果あり		
チン	その他詳細不明	補助的作用が推定される		
アスピリン	COX 阻害	40~50%に肝機能上昇(70~80mg/kg)		
大量	PG 代謝経路阻害	aspirin dilemma あり		

表1 川崎病: IVIG 治療の主要な証拠 一 IVIg の治療効果に関するメタアナリシスー



- MEDLINEとEMBASEの検索で得られた1967~1993年の川崎病全臨床試験について 公表論文のメタアナリシス
- ・冠動脈瘤発生頻度(30病日): IVIg単回投与群はIVIg高用量分割投与群より有意に低値
 - Durongpisitkul K et al ; Pediatr 96:1057,1995
 - Newburger JW ; Lancet 347:1128,1996

ステロイド使用に関しては、1970年代の一部の報告によって"使用例には巨大冠動脈瘤を合併する例が増加し、また動脈瘤が破裂し易くなる"という個人の意見としての理由でこれまで禁忌と考えられていた。しかし、最近の報告では IVIG 不応例に対して、プレドニンの静注または経口、ないしはメチルプレドニトロンパルス療法(IMP)の有用性を再認識させる研究が見られてきた。

A. 厚労省研究班の発足

平成19年度厚生労働省科学研究費補助金研 究事業で、IVIG 不応例に対する新しい共同研 究「川崎病患者に対するステロイド初期投与の 効果を検討する前方視的無作為化比較試験の計 画に関する研究」(主任研究者; 佐地 勉, 東 邦大学, 共同研究者; 森川昭廣, 井上義也, 小 林 徹;群馬大学、その他)がスタートした。 2006年、Circulation 誌に群馬大学の小林らが、 KD不応例をスコア化して予測する方法を報 告したがその発展型研究である8)。その項目と はナトリウムは133以下, AST100以上, 治療 開始 4 日未満, 好中球80%以上, CRP10mg/dl 以上,年齢12か月以下,血小板30万以下の7 つの項目である。これは Randamized Trial to Determine IVIG + Steroid for KD の頭文字を とって、RAISE Study と呼ばれている。

B. 抗 TNF α製剤 (Off-label) について

IVIG 不応例に対する追加治療の歴史的経過は、1967年からアスピリンの大量投与が行われ、その後 IVIG200mg/kg × 5 日間、1993年には IVIG 再投与、1995年には血漿交換療法、1996年には IMP、そして2000年 Cyclophosphamid + Steroid、同じく2000年日本から Ulinastatin (好中球エラスターゼ阻害薬)が報告された。2001年には Cyclosporin + Sterois、2002年には Methotrexate + Steroid の併用療法が報告された。

そして2004年、抗サイトカイン製剤である Infliximab(商品名レミケード)による治療法が発表され注目を浴びた。KD での TNF α の役割は、急性期患者では血中 TNF α が上昇し、血中濃度と冠動脈瘤の形成のリスクに有意な相関があることがわかっている。IL-6も低下する 9 。

2004年,Weiss らは IVIG + IMP 不応の重症 患者に対し,抗 TNF α モノクロナール抗体製 剤である Infliximab を投与し,有効であった症 例を報告した。そして2005年,サンディエゴの Burns らが IVIG(2g/kg)不応の重症例17例に 対する有効性を報告した 10 。レミケードはマウ スの Fab 部分を25%含むキメラ型抗 TNF α 製 剤である。KD では TNF α による抗体産生の ブロック,血管内皮細胞に働いてアポトーシス の誘導,NO 合成酵素産生,接着因子発現など をブロックすることが考えられている。勿論米 国でも本邦でも未承認である。

C. 副作用

しかし、レミケードには多くの重大な急性・遅発性の副作用がある(表3)。急性注入反応、アナフィラキシー、遅発性過敏症、結核再燃、細菌感染、真菌感染などの重症化、ループス様症候群、脱髄性疾患、悪性腫瘍合併、重篤な肝不全、悪性リンパ腫の発生、生ワクチン摂取後、年齢的には乳幼児のデータはなく、それに加えて最も急性期 KD にはリスクの高い心不全の悪化徴候が報告されている。

現在、レミケードは関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病の難治性網膜ブドウ膜炎の3つの疾患で承認されている。レミケードはさまざまな注意やまたはアドバイスが報告されている。重症のNYHA-Ⅲ度、一Ⅳ度の心不全には絶対的な適応外とされている。その他活性のある結核感染、活動性の感染症、悪性腫瘍の既往、神経の合併症、多発性硬化症の合併症、アナフィラキシー、悪性リンパ腫の既往などは絶対的禁忌とされている。安易に使用せず、Risk Benefit を十分に考慮し、作用・副作用を心得てから使用を決定すべきである。

表3 Infliximab (適応外使用) の絶対的禁忌

絶対的禁忌

- ·心不全
- ·中枢神経合併症
- ・結核の感染
- ・アナフィラキシー
- 活動性の感染症
- ・悪性リンパ腫
- ・悪性腫瘍の既往
- ·乳幼児

VI. 心合併症とその治療法、予後

KD 後遺症の長期経過は、冠動脈拡張や瘤形成の部位に内膜肥厚や血栓が付着し、それに長い間の動脈硬化性変化が重なって内腔狭窄がおきた場合、極めて重篤な虚血性心疾患、狭心症、心筋梗塞の発症が懸念され、また冠血流低下による心機能低下、心不全に進展することが考えられる。病態の本質は血管内皮細胞の機能障害である¹¹⁾。

その対処としては(表4),最も多い一過性 拡大のみ (40~60%), に対しては、3か月間 の抗血小板薬の投与が進められる。冠動脈瘤や 大きな拡大を残した症例(11%)は拡大や瘤の 所見が持続している間は、抗血小板薬の投与が 通常6~12か月必要であるといわれている。6 mm 以上の冠動脈巨大瘤、頻度としては1~ 2%;この場合にはアスピリン、ペルサンチン (抗血小板薬) やワルファリン (抗凝固薬) に 加えて抗虚血作用のある亜硝酸薬やカルシウ ム拮抗薬が考慮される。長期にわたって冠動 脈壁の肥厚性病変が懸念される場合には ACE 阻害薬やアンギオテニシン拮抗薬 (ARB) も Remodeling 予防として選択される。0.1%に存 在する心筋梗塞の発症に対しては、積極的に血 栓溶解療法やカテーテルによる血栓溶解療法, バルーン拡張術やロータブレーターによる血栓 除去術、そして外科的には AC バイパスや最終 的には心臓移植の症例もこれまでに経験されて V1312)

拡大や瘤の半数以上は半年から数年以内に 正常サイズに短縮する。しかし6 mm 以上, 10mm にも達する巨大冠動脈瘤の退縮率は極め

表 4 川崎病冠動脈障害への対処

- 1. 一過性拡大のみ(40~60%) 3 か月間投薬
- 2. 瘤·拡大(11.3%)

所見持続の間は投薬(通常6~12か月) aspirin,persantin,Ca 拮抗剤

3. 巨大瘤 (1.0%)

A, P, Ca + warfarin (+ nirate) ACE 阻害薬、アンギオテンシン拮抗薬

4. 心筋梗塞発症 (0.1%)

PTCR, PTCA, DCA, Rotablator, ACBG, 心臟移植

て低い。そして右冠動脈瘤は閉塞し易く,また 左冠動脈瘤は狭窄病変に移行し易い。3年以降 経った瘤は石灰化を来しやすい。それゆえ瘤の ある症例は治療薬の投与が望ましいとされてい る。

虚血に対しては、最大限の内科的治療を目指すことが必須である。カテーテル治療の成功率や予後は成人内科のデータが全く当てにできないと考えられている。KD 冠動脈障害の特徴は、多くの冠動脈瘤は冠動脈の近位部に多いということが特徴である。まれに冠動脈の末梢部分にのみ動脈瘤ができる場合もある。冠動脈瘤や拡張のできる原因は、血管壁を輪状に走る中膜の内側にある内弾性板が破綻するため内圧に負けて血管の一部が膨張することが原因である。

WI. 血管障害の長期予後

内膜血管は三層構造になっており、内膜には 血管内皮細胞と内弾性板、中膜には血管平滑筋 細胞と外弾性板、そして外膜によって血管が作 られている。しかし、冠動脈障害を一見来さな かった川崎病既往児でも、著しい内膜肥厚や狭 窄が見つかる場合がある。そして冠動脈瘤が一 度閉塞した後にもまるで"蓮根"のように再疎 通を来し新しい血管内血管の発生が見られる箇 所もある¹³⁾。一般的に急性心筋梗塞の30%は無 症状とされているが、冠動脈瘤の部位では、拡 張反応が著しく低下している。全く異常のな かった冠動脈は硝酸薬に対して約18%拡張する が、拡大があったがその後正常に戻った冠動脈 の部位では14%、動脈瘤が残っていて全くもと の形態に戻っていない箇所では7.5%しか拡張 していないことがわれわれの検討で判明してい る (図1)14)。

Ⅷ. 冠動脈瘤の検査方法とカテーテル治療

最近では3D 血管内エコーや、Multiple slice CT、MRI 造影(図2)による拡張した血管の 立体構造が観察でき、冠動脈瘤の立体的な形態 の変化の把握が可能になった。

治療においては心臓カテーテルによる狭窄部のバルーン拡張が成人では多く行われているが、KD に合併した冠動脈狭窄は、多くは石灰化して硬くなった血管であるために、通常のバ

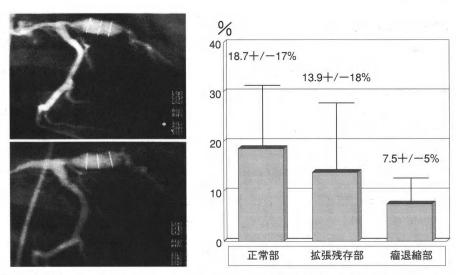
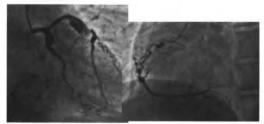


図1 ニトロ (硝酸薬 Isosorbide dinitrate) に対する"動脈瘤部"の冠動脈拡張反応の低下

心血管造影



Muti slice CT像

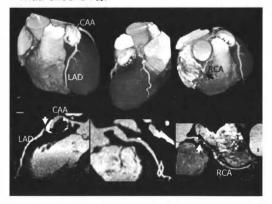


図2 川崎病に伴う典型的心後遺症 冠動脈瘤と狭 窄病変・石灰化

ルーン拡張術は効果がなく,ロータブレーター (RB) による狭窄の解除や再疎通が同時に行われなければならない。この RB はバーサイズが $1.25\sim2.5$ mm の 8 種類で細いガイドワイヤーが通過する(0.009インチ)。年齢的には10歳で

は約2mmのRBを使用することが平均的なサイズである。適応は、1)石灰化病変、2)びまん性病変、3)流行後病変、4)バルーンによる拡張不能病変で、拡張の成功率は97%だが、危険性も3%ある。そして、再狭窄率も~約30%と報告されている。

外科的治療法としての冠動脈バイパス手術 (CPB) では、用いる動脈は最近ではほとんど 内胸動脈であり、一時期使われてきた大伏在静 脈はほとんど用いられなくなった。しかし、遠 位の部分には内胸動脈でも距離が遠いために、 胃体網動脈(GEA)が使われることがある。

大きな冠動脈瘤や狭窄に対しては、手術かカテーテル治療か、または内科治療で観察か、どの方法を取るかが問題となる。まず徹底的な抗血栓、抗血小板、抗虚血療法など、内科的な最大限の治療をすることが望まれる。冠動脈瘤は発症して2~3年以内は血管の所見が変化し易い。そして虚血症状や検査で虚血所見があるときに手術療法が選択されることが多い。CPBを選択する大きな理由は、1)冠動脈本幹の高度閉塞性病変や、多枝の高度狭窄病変、2)左前下行枝の高位の高度狭窄病変、3)危険な側副血行路の病変である¹⁵。

1975~2002年の間に244例が CPB 手術を受けている。手術年齢が12歳未満では遠隔期開存率は65%で低いと報告されているが、12歳以上で

は91%とやはり体形の大きな血管の太い症例における予後が良い。つまり安全にできる CPB は、年齢10歳以上、体重20kg 以上が目安となる。2001年~2002年に日本循環器学会が研究班を作成し、「KD 心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」を発表した。このガイドラインには診断や経過観察の方法や治療薬などが記載されている。また服薬・検査予定(表5)や、日常生活や運動指導においても表6のような区分がされている¹²⁾。

IX. まとめ

KD に対する研究は30年間で著しい進歩を遂げてきた。しかし原因論では未知のウイルスの

表 5 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関する ガイドライン

班長:原田研介,班員:佐地 勉他7名(日本循環器学会2001~2002研究班報告)

	診断・経過観察	治療
拡大性病変が なかった群	3 か月まで投薬 5 年まで観察	遠隔期は無治療
急性期の一過 性拡大	投薬継続 同上	同上
瘤退縮群	1年毎に検査 小1,中1,高1で検査	同上
瘤残存群	画像検査, 負荷シンチ で虚血の検索	抗血小板薬,抗凝固薬
狭窄病変群 (虚血なし)	同上, 虚血の検索	抗血小板薬, ACE-I, ARB Ca 拮抗薬,硝酸薬
狭窄病変群 (虚血あり)	同上, 虚血の検索	虚血性心疾患の処方 冠動脈バイパス、イン ターベンション

可能性が多く残っており、本人の感受性遺伝子も影響していることが最近の研究で脚光を浴びてきた¹⁶⁾。急性期治療は IVIG 超単回大量療法が不可欠だが、約15%に IVIG の不応例をいかに沈静化させていくかが問題となる。それにはステロイドや抗サイトカイン製剤が新しく注目されており、経皮的カテーテル冠動脈形成術では石灰化に対して RB が用いられ、また新しい抗血小板薬を用いて再狭窄を予防する必要がある。長期的には冠動脈拡張反応の低下があり、成人期の血管病、動脈硬化に似た病態へ進展することが危惧され、また後遺症を持ったまま妊娠や出産を経験する症例もあるため、成人領域との密接な関連が望まれる。

文 献

- 1) 佐地 勉:川崎病と闘う日々—川崎富作先生に 聞く—Partl 心臓 2005;37:161-168.
- 佐地 勉:川崎病と闘う日々一川崎富作先生に 聞く一Part2 心臓 2005;37:246-252.
- http://www.kawasaki-disease.net/kawasaki-data/
- 4) 佐地 勉:川崎病類似疾患 Desease or Syndrome, 小児科 2000;41:554-565.
- 5) 佐地 勉:川崎病Q&A 急性期の治療 川 崎病重症例の対応、γ-グロブリン不応例の対 策について教えてください 小児内科 2003; 35:1411-1413
- 6) 佐地 勉, 他:急性期川崎病へのガンマグロ

表 6 川崎病既往児の生活・運動管理

	区 分	方 針	管理指導表
1	急性期に冠動脈病変がない	制限しない	5年以上で「管理不要」 観察:1,2,6か月,1,5年
2	急性期に診断されていない		
	a. 検査済み	制限しない	「管理不要」 観察:同 上
	b. 冠動脈造影済み-正常	制限しない	「管理不要」
	c. 済み 異常	瘤残存	E可
3	急性期から診断が行われている		
	・一過性拡大	制限しない	「管理不要」
	· 拡大病変, 小瘤残存		E可
	退縮すれば	制限しない	「管理不要」
	退縮しない	経過観察	服薬継続考慮
	・中等瘤残存	狭窄なければ	E可
		狭窄あり	D以上で管理 運動部「禁」
	・心筋梗塞の既往あり	状態により	A~Eで管理

- ブリン超大量単回投与の市販後使用成績調査 (PMS) 成績—4社合同中間報告— Prog in Medicine 2007:27:229.
- 7) 佐地 勉, 他:川崎病急性期治療のガイドライン 日小循誌 2004;20:54-62.
- 8) Kobayashi T, et al: Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. Circulation. 2006 Jun 6:113 (22): 2606-2612.
- 9) Saji T, et al: Infliximab for Kawasaki syndrome. J Pediatr. 2006 Sep; 149 (3): 426.
- Burns JC, et al: Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome.
- 11) 川崎病急性期における血管細胞生物学―内皮 細胞機能異常の研究からのLesson. 日児誌 2003:107:23-28.
- 12) 原田研介, 他:川崎病心臓血管後遺症の診断と

- 治療に関するガイドライン, Circ J 2003;67: 1111-1172.
- 13) 佐地 勉:川崎病の血管病変 リウマチ科 2005;34:64-73.
- 14) 石北 隆,他:川崎病北冠動脈病変のIsosorbide dinitrate (ISDN) による拡大率の検討.日 小循誌 1992:8:265-270.
- 15) Tsuda E, et al: Cooperative study group of Japan. National survey of coronary stenosis caused by Kawasaki disease in Japan. Circulation 2004; 14:110 (11 suppl. 1): II61-II66.
- 16) Onouchi Y et al: ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. Nat Genet. 2007 Dec 16: [Epub ahead of print]