

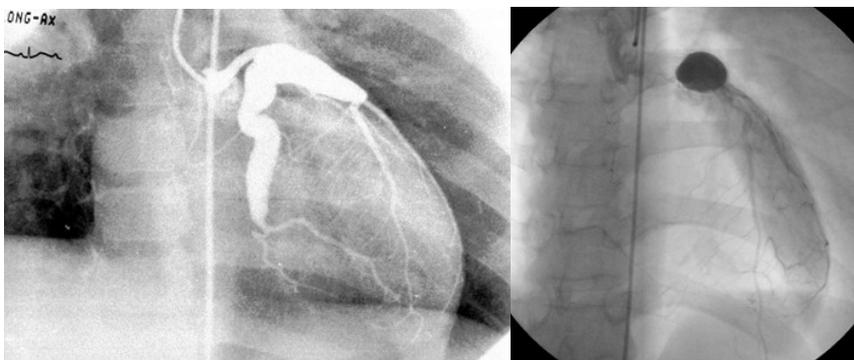
古くて新しい疾患「川崎病」

小児循環器科部長：宗内 淳

「川崎病」の生い立ち

1968年、川崎富作先生が小児猩紅熱性リンパ節炎として臨床的な洞察の中で報告されてから40年以上が過ぎます。その後、久留米大学の加藤裕久先生らによる冠動脈瘤合併の報告から、日本ならず世界の小児科医が衝撃を受け、「発熱」と「冠動脈瘤」というそれまでに考えもしなかった組み合わせを認識しました。(図①)

川崎病は「中小筋型動脈を中心とする血管炎症候群」として位置付けられ、1970年より現在も2年毎に日本全国で行われている疫学調査(全国調査のモデルとなった事業で自治医大公衆衛生学の冠たる仕事として敬意を表します)において40年以上臨床経過が追跡されている稀な疾患です。数年に一度流行期があります。(図②)



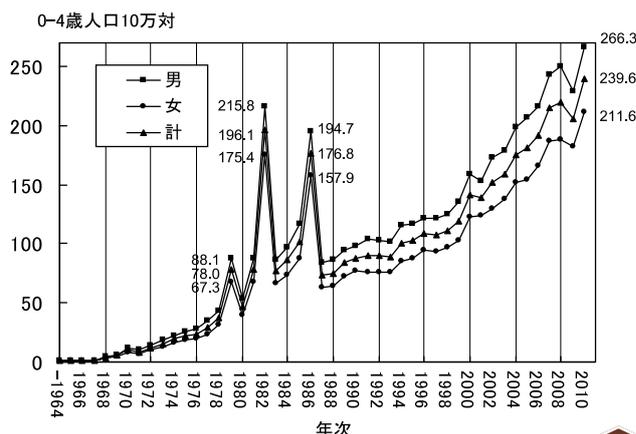
図①. 川崎病性冠動脈瘤の変化

(A) 5歳発症時の左冠動脈造影。

(B) 19歳時の左冠動脈造影。

左冠動脈主幹部～前下行枝・回旋枝にかけて冠動脈瘤が見られ、ワーファリン内服による抗血栓療法をおこないました。

部分的には退縮が見られますが、左冠動脈主幹部には巨大動脈瘤が見られず。この部分では血栓形成・内膜造生による変化で狭窄・閉塞を生じやすく危険な状態です。この症例は最終的にロータブレードによる再開通術を必要としました。



図②. 第21回川崎病全国調査から。

罹患数は年々増多していますが、背景には小児科医による診断の精度向上が挙げられます。

「川崎病」治療の変遷

1984年、古庄先生（当時小倉記念病院小児科）がガンマグロブリン大量療法（IVIG）を報告されて以降、アスピリンとIVIG併用による治療が主流でした。ステロイド治療も行われていましたが、ステロイド投与による冠動脈瘤発症率増加の知見より、その後、ステロイド治療への抵抗が増してゆきます。特に、冠動脈拡張病変が生じてくる9病日以降に生じることは禁忌と考えられています。しかし、いわゆるIVIG不応例において冠動脈瘤発症率が高いことから、そのIVIG不応例に対する治療方法が長年に渡り議論の対象となりました。

川崎病急性期治療ガイドライン（図③）ではアスピリン（30mg/kg/日）+IVIG（1-2g/kg）です。現在は80%以上の症例で初回投与2g/kg単回投与が行われている現状ですが、1g/kg投与でも十分効果があることは多くの臨床医が感じており、医療経済効果からやや逆行するこの流れには、欧米の権威者の論調に流された感がありやや残念な印象です。

ガンマグロブリン療法

- 用量 ① 2g/kg/日を1日
 ② 1g/kg/日を1日または2日連続
 ③ 200~400mg/kg/日を3~5日間
 投与方法 12~24時間かけて点滴静注

抗血栓療法

急性期にはアスピリン中等量（30~50mg/kg/日）、解熱後は少量（3~5mg/kg/日）。アスピリンは炎症の程度が陰性化した後2~3ヶ月間は継続されるのが望ましい。

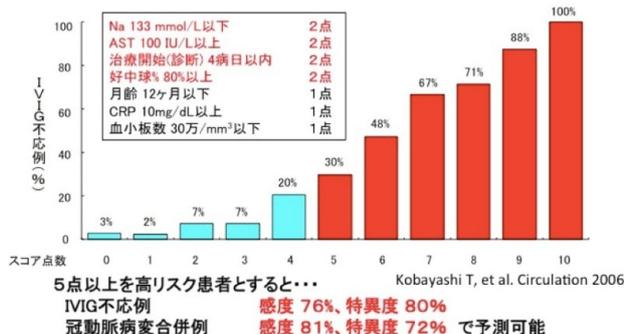
ガンマグロブリン不応例に対する治療手段

- 1) IVIGの1g/kg/日ないし2g/kg/日（単回投与の追加）
- 2) 経口ステロイド 2mg/kg 2週間
- 3) ステロイドパルス療法 30mg/kg 1~3日間
- 4) ウリナスタチン療法
- 5) 血漿交換療法

図③. 日本小児循環器学会「川崎病急性期治療ガイドライン(2003年)」より

川崎病急性期治療の中で、「IVIGを2g/kgで効果なく、更に1g/kg、また更に1g/kg投与し、徐々に冠動脈瘤が発生して、手立てがなくなってしまふ…」そこで、いかに早期にIVIG治療を不応例だとあきらめて、いかに早く次の治療に移るかという治療方針への変遷が見られます。IVIG不応例は臨床症状の「激しさ」があり、それが初期臨床症状のスコアリングシステムとして抽出されるようになりました。（図④）。2010年にLancet誌に報告された小林先生（群馬大学）の論文は、そのリスク層別化を行ったうえでのRCT研究として注目されます。IVIG不応例とあらかじめ予想される症例にはステロイドをあらかじめ投与するという方法です。（図⑤）

IVIG不応例の予測モデル



図④. 小林らが提唱したガンマグロブリン不応例予測スコア（群馬大学スコア）(Kobayashi T Circulation 2006より)

初期治療の方法

IVIG療法



IVIG+PSL療法



患者さんをこの二つに治療法に無作為割り付け

図⑤. 診断時のリスクスコアにより層別化を行い、リスクスコア≥5点であれば、冠動脈瘤ハイリスクとして、病初期よりステロイド経口投与を併用する方法。

それでも治療効果のない症例に対しては、インフリキマブ、シクロスポリンなどの免疫療法や血漿交換療法が選択されます。当院では2006年よりインフリキマブ療法を取り入れ効果を得ています。（表①）しかし、乳児への使用では著しい角化病変を経験することがあり臨床経験の蓄積が必要です。（図⑥）また重症例では血漿交換療法も行っています。体格により脱血路・送血路の確保が問題となりますが当院で施行した血漿交換療法も冠動脈病変を残すことなく順調な順調な回復でした。（図⑦）

インフリキマブ使用	14例
男：女	8：6
発症時月齢	25（4-76）か月
インフリキマブ投与病日	10（6-18）病日
冠動脈病変合併数	4例（28%）

表①. 当院におけるインフリキマブ使用例のまとめ。全国的にも多い使用例です。他院で治療され紹介された症例が多く、病日が経つと冠動脈病変が発症した時点での使用例も多く、冠動脈瘤発症抑制のためには早期使用が望まれます。しかしながら永続的に後遺症を残す巨大冠動脈瘤合併例はないことは特筆すべきです。



図⑥. インフリキマブ使用後に爪下異常角化と乾癬様異常皮膚疹の経験を報告しました。（Kishimoto S and Muneuchi J, et al. Acta Paediatrica 2010;99:1102-4）



図⑦. 川崎病児に対する血漿交換療法。体重20kgであり合併症なく退院されました。

「川崎病」の病態に迫る

血管炎の惹起するメカニズムはなかなか解明されませんでした。自然免疫の概念が確立されてからは徐々に明らかになりつつあります。自然免疫としての見張り役にはToll様受容体とNOD受容体があります。九州大学小児科のグループが、NOD受容体（type2）の刺激により川崎病特有の冠動脈炎が生じることを明らかにしました。これで川崎病特有の好発年齢、感染の関与、遺伝的素因など多くのことが説明できます。獲得免疫が発達途上の乳児期には自然免疫が感染防御での主役となり、その反応性には個体差があります。非特異的な菌や常在菌に近いような細菌が個々に特異的な自然免疫の応答をさせることで川崎病発生の要因となるようです。今後はこれらの免疫受容体をターゲットとした治療方法が開発されると期待されます。

小児循環器科部長：宗内 淳