



難治性川崎病に対するInfliximab(商品名:レミケード)投与の効果について

小児科医長：竹中 聡

<はじめに>

川崎病は年間1万人以上の乳幼児が罹患する原因不明の全身血管炎症候群です。診断基準は①5日以上続く発熱②両側眼球結膜充血③口唇紅潮・いちご舌・口腔粘膜びまん性発赤④不定型発疹⑤四肢末端の変化(手足の硬性浮腫・掌蹠ないし指趾先端の紅斑)⑥非化膿性頸部リンパ節腫脹の6主要症状のうち5つ以上の症状を伴うもの、もしくは4つ以上の症状しか認められなくても経過中に冠状動脈病変を呈するものをいいます。

<川崎病治療の基本>

川崎病はself-limitedな疾患ですが、治療に対して不応例では、「冠状動脈瘤」を合併することがあることが問題です。

治療の基本はアスピリン内服と γ グロブリン製剤の投与です。これによって劇的に冠状動脈瘤の合併は減少しました。

γ グロブリン製剤2g/kg/dayの単回投与が保険でも認可され、治療の主流となって以来、冠状動脈瘤の合併は5%以下にまで減少しています。

<川崎病に対する γ グロブリン治療のポイント>

冠状動脈瘤の合併をいかにつくらないで治療を行うかがポイントです。

軽症の冠状動脈瘤であれば自然に縮小することも多いのですが、自然退縮の望みがなく心筋梗塞の危険性の高い巨大冠状動脈瘤(8mm以上)の形成は避けなければいけません。

初回 γ グロブリン投与では15~20%の症例に解熱効果を与えることができません。冠状動脈瘤合併を避けるポイントは、発症から10日目までの解熱、炎症の沈静化です。これを過ぎると冠状動脈瘤を合併する危険性がいっきに高くなります。

現状の主流の γ グロブリン大量療法では依然として治療に反応しない不応例があり、不応例に巨大冠状動脈瘤の合併を認めることがあります。この不応例に対する治療方法は現在も混沌としています。

<γグロブリンで解熱しない川崎病に対し>

この10病日という、限られた時間の中で、如何に確実に病勢を鎮静化しうる治療を追加していくのか。多くの施設で、最初のγグロブリンへの反応が悪くても、2回目のγグロブリンを追加投与しています。ほとんど川崎病がこれで解熱しますが、なお発熱の持続するやっかいな症例に遭遇することも決して稀ではありません。

こうした場合の治療について、現状では決まった方法がありません。ステロイドパルス療法を推奨する施設があります。しかし投与時期によっては冠状動脈瘤の増悪や、冠状動脈瘤の破裂のリスクの上昇を警告する報告もあり、当科では行っておりません。

<川崎病に対する新たな治療戦略>

こうしたγグロブリン不応川崎病の治療は世界各国で共通の課題です。そうした中で、2004年に米国から難治性川崎病に対し“Infliximab”が有効であったと報告されました。

“Infliximab”は生物由来の抗TNFα抗体製剤で、従来、関節リウマチ、炎症性腸疾患、ベーチェット病などに用いられ、高い有効性が示されてきた製剤です。

我々の施設でも、米国からの報告は信用に値すると判断し、γグロブリン不応例に対し、2006年からInfliximabを使用してきました。

2006年～2011年の川崎病全国調査で、国内では計192例に同製剤が使用されたことがわかりました。

川崎病に対する“Infliximab”の使用は、厚労省の認可は受けておらず、“off-label use”です。

先の全国調査では、80%近くの症例が有効であったこと、副作用の報告がとくにないことから、小児に対し安全に使用できる薬剤と考えられています。

投与時期が10病日未満であれば冠状動脈瘤の頻度が格段に低いことも分かり、γグロブリン不応例に対し高い期待が持てる薬剤として注目されています。

<当科での“Infliximab”治療の実際>

当科での“Infliximab”治療は、難治性川崎病24症例に対し26回の投与経験があります。1例のみ2回目の治療に用いられましたが、それ以外は3回目以降の治療に用いられています。

“Infliximab”に十分な反応がなかった2例は、いずれも「血漿交換」を必要としました。“Infliximab”も万能ではありません。

こうした症例では、小動脈瘤や一過性の冠状動脈拡張を認める症例が多かったですが、1例を除き1年以内に消退し、残り1例も1年経過した時点で消退傾向にあります。

なかには、川崎病に三度罹患し、いずれも γ グロブリン不応で、いずれも“Infliximab”投与を必要としました。

その症例も含め全例重篤な副作用や合併症は認めていません。このような経験から、“Infliximab”の有効性と安全性を私たちは実感しています。

< “Infliximab” の保険収載に向けて >

川崎病は、発熱もさることながら、なにより「循環器疾患」です。きめ細かな経時的心エコー評価がその診療において何より必要であり、予後を左右します。さらには難治例では直ちに“Infliximab”や「血漿交換」が実施できる体制が必要です。

幸いに当科は、多くの経験から、川崎病のほとんどあらゆる局面に対応できると考えています。

“Infliximab”療法は、きわめて有用な治療法であり、厚労省も症例が集まり次第、保険収載を認可する方針のようです。

昨年来、 γ グロブリン不応川崎病への“Infliximab”療法のControl Studyが開始されました。当科もこの「Control Study」に協力していきたいと考えています。

「川崎病」症例に遭遇された際、あるいは治療に難渋する川崎病症例を経験されましたら、どうぞ遠慮なく当科にご相談ください。

川崎病合併症を一例でも少なくすべく、今後も努力を重ねてまいります。

小児科医長：竹中 聡