

第2回

東京川崎病連絡会レポート

日時 平成10年6月20日 会場 日本赤十字社医療センター

開会の辞

代表 園部友良 先生

1. 討 論

座長 東邦大学大森第1小児科 佐地 勉 先生
日本医科大学小児科 小川俊一 先生

初回ガンマグロブリン療法 (400mg/kg×5日間)の不応例

症例呈示

日本赤十字社医療センター小児科 稲毛章郎 先生
日本大学小児科 大塚正弘 先生

2. トピックス

日本川崎病研究センター 川崎富作 先生

3. 特別講演

座長 日本川崎病研究センター 川崎富作 先生

「川崎病の病理学的背景」

東邦大学大橋病院病理学講座 直江史郎 先生

〔 討 論 報 告 〕

今回のディスカッションのテーマは『ガンマグロブリン不応例に対していかに対処していくか』であったが、検討に当り、日本赤十字社医療センター小児科・稲毛章郎先生および日本大学小児科の大塚正弘先生から不応例の症例提示があり、その後東邦大学小児科・佐地 勉先生と日本医科大学小児科・小川俊一先生の司会でフリーディスカッションが行われた。

《 症 例 提 示 1 》

日本赤十字社医療センター小児科 稲毛章郎先生

症例は典型的な川崎病症例で、第5病日とそれほど遅くない時期に診断され、ただちにガンマグロブリン400mg/kg×5日間を開始したが不応であり、400mg/kg×3日間の追加投与を行い、最終的には第5病日から第12病日にかけて合計3.2g/kgを使用した、全く効果が認められなかった。

現在川崎病の急性期の治療としてガンマグロブリン400mg/kg×5日間の大量療法が一般化してきたが、ガンマグロブリン大量療法を行ったにもかかわらず、年間10%強の患者に冠動脈障害が認められている。

近年1~2g/kg/日のガンマグロブリン一回大量療法も試みられているが、1回の大量療法では不十分で追加投与を必要としたり、また、一回大量療法によっても冠動脈障害を残したとの報告もあり、結局ガンマグロブリンが全く効果を発しないような川崎病の存在があるように思われる。

最近、ウリナスタチン療法が提唱されてきているということで、提示した症例にもウリナスタチンを使ってみたが、効果はあまり認められなかった。

《 症 例 提 示 2 》

日本大学小児科 大塚正弘先生

症例は1歳8カ月の男児。入院時の検査成績は、白血球数11,200/mm³、ヘマトクリット31.3%、血小板27.1×10⁴/mm³、CRP18.7mg/dL、アルブミン32g/dLで、川崎病の診断のもとに、1日量400mg/kgのガンマグロブリンを5日間投与したが、効果は思わしくなく2回の再投与(1g/kg)を行った。

眼球結膜の充血や発疹に関しては2~3日で比較的速やかに消失したが、熱型に関しては、決して39度を超える熱があるわけでもなく、かといって、37.5度以下に下がることもあまりなく、俗に言うただだらという感じで熱が経過した。

第14~15病日になってやっと下熱状態を迎えた。この症例においては第7病日という早い時点からRCAが4.5mm、

LCAが3.5mmと冠動脈の拡張を呈していたという意味では冠動脈病変の進行が比較的速い症例であった。

現在は抗血小板療法を行っている。

《 討 論 》

今回は、「何をもって不応例とするか」を中心的に討議がなされた。

アスピリンとガンマグロブリンを併用しても熱が下がらない症例は、不応例として追加投与を考えていく。やはり熱型を重視するという意見が多かった。

しかし、冠動脈に変化がない症例で、発熱が続く場合の問題が提起され、その場合はガンマグロブリンの使用量は少なければ少ないほうが良いとの観点から、断層心エコーでチェックしながら追加投与の可否を決めていくとの意見があった。また、発熱が続いて炎症がかなり強いようだ、心筋の障害などが起こることもあるので、それらをなるべく抑えるという意味合いで追加ガンマグロブリンを使うべきだという意見もあった。

不応例と思える症例に対しては5日間も400mg/kgで見るということはせず、毎日毎日熱型を見ながら、翌日熱の下がりがない、あるいはCRP値などが上昇している場合は、次の日から1g/kgを投与し、まだ下熱しないとなれば、翌日もまた1g/kgを投与したりして、不応例には柔軟に対応するようにしているとの意見もあった。

また、ガンマグロブリンを使い終わった時点で、発熱、CRP、白血球数の3つに絞って、白血球数が15,000/mm³以上、CRPが5mg/dL以上、発熱は、終わった当日ないし翌日の最高体温が37.5度以上と、この3つのうち2つを満たすものをガンマグロブリン追加治療の絶対適応とする。もちろん発熱が一番大事であるが、それに加えて一応2項目を満たした場合は絶対適応と考えられるとの意見もあった。

現実的に臨床的に患者を診ていると、発熱が一番目安になるが、加えてIgGの上がり具合に注目し、検討している施設もあった。



結論として、不応例とはガンマグロブリンを投与したにもかかわらず、熱が下がらなかった症例ではなく、結果的に冠脈瘤を残した症例と定義された。

今後の検討課題としては、ガンマグロブリンの1g/kg投与と2g/kg投与に違いはあるか、不応例に対しての処置としてロットの変更や、製剤の変更の効果、ウリナスタチンの投与意義や投与の方法、それらを含めた不応例に対する治療法の確立などがあげられた。

最後に川崎富作先生から、ガンマグロブリンの2g/kg1回投与法の成績の検討、およびウリナスタチンの投与に関する検討を進めてほしい旨要望が出され、今回はこうした問題にさらに検討を加えていくことで討議を終えた。



血管炎の症例をみると、大きい動脈瘤が現れるのが特徴でその血管壁を見ると、線維性の成分、筋肉の成分がほとんどなく、大単核細胞ということはいわゆるマクロファージ系の細胞を主体としている。

白血球は初めは出現してくるが、マクロファージ系の細胞にスイッチしていく。この点は、臨床的にも今後とも考えていく必要がある問題と思われる。

第10病日の症例をみると、あまり肉眼的にはっきりした動脈瘤はなかったが、内膜炎があり、内弾性板の切れがある。しかし、ここで大切なことは、中膜の非常に水腫性で粗になった部分がみられることが、川崎病の血管炎早期病変の1つの特徴と思われる。

動脈瘤は分岐部によくできるが、その分岐する部分が割れ出し、内弾性板が切れ、大きな動脈瘤をつくっていくと考えられる。私たちが形態学的に認識できる血管炎が起るのは、第9病日から第10病日ぐらいではないかということがわかってきた。

冠動脈病変について

子供の炎症は発症すると進行が速い。ところが、子供は修復する力も非常に強い。そのために、血管炎がどんどん進んでいく一方で、治っていくものも出てきている。

冠動脈炎の成り方は、浮腫が見られ、変性し、そして細胞浸潤、滲出があって、線維化が進み、癒痕、癒痕治癒という、炎症の典型的な経過をたどる。一般的には繰り返しが無い。それが特徴といえる。

病変が始まると、中膜の外側に病変が起こる。内膜の細胞も非常にルーズになってくる。細胞浸潤があり、そして癒痕化する。myofibroblastが非常にきちんとしてきて、内膜肥厚という形で終わっているものが多い。

内膜の動きをみると、内膜の内弾性板寄りに少し細胞が少なくなってくるというのは、粥状動脈硬化症などでも、ここにまず病変が起こる。粘液多糖がたくさんたまっているのがわかる。

〔特別講演〕

川崎病の病理学的背景

東邦大学大橋病院病理学講座 直江史郎先生

本講演では、直江史郎先生が、1970年に第1回の厚生省川崎病研究班会議に参加して以来、30年余り組んできた川崎病の病理研究の概要、そして川崎病の診断・治療の問題点について概説された。最近、子供の血管炎なら何でも川崎病ではないかという考え方がままあるが、川崎病の本来の病態を見直す意味でも示唆に富んだ講演が、川崎富作先生の司会ですすめられた。

〔要旨〕

川崎病の臨床報告としては、病理学的には『日赤中央病院医報』に載ったのが一番初めである。川崎富作先生が臨床報告をなされ、続いて私が病理のレポートを手がけた。

当時から集めてきた血管炎の剖検例の中の15歳以下の血管炎の症例だけを選んでみると、川崎病が一番多かった。15歳以下の血管炎の剖検例は240例ぐらいしかないが、そのうちの170例以上が川崎病であった。子供の血管炎の中ではいかに川崎病の症例が多いかが剖検から分かる。

川崎病血管炎の基本について

川崎病においては、ほとんどが冠動脈に病変が起こる。基本的には臓器内の血管に血管炎をみることはない。心筋の中には多少見えるときがあるが、そのほかではほとんどが臓器外である。例えば腎門部とか、腎臓の実質に入る寸前、葉間動脈から弓状動脈に向かうところといったところにある。

腎動脈病変について

病変をみるのは腎臓の葉間動脈である。葉間動脈の内腔で外弾性板寄りの方が“すのこ”のような感じで、いわゆる浮腫状に変性してきている。これがどうも病変のスタートらしい。この種の血管炎はほかの疾患にはない。中膜の変化が起こると、中膜を補強するために、すぐ内膜肥厚が起こる。変性も炎症の一時期の変化であり、その後炎症の極期を迎えると、非常に激しい血管炎をつくる。ときには増殖性の病変をつくる。fibrinoid necrosisはあまり強くみることはない。また血管炎はセグメンタルにあるのが特徴である。

腎臓の血管炎と冠動脈の血管炎は、病日にずれがある。腎臓の、いわゆる葉間動脈の病変はナチュラルに動いていくのに対し、心臓は、冠動脈の病変のある場所のすぐ後ろに絶えず激しく動くものがあって、それにアクセラート(加速)される。そのために心臓の病変は先に進んでいってしまう。こういうずれがあるだろうと見ている。

病変の初めに浮腫状変化があって、細胞の増殖もあったり、時にはgranulomatous になったりすることが2~3週目に見られることが多い。そのため徐々に線維が増えていって、そして癒痕となって残る。

一般に言われる乳児型PN (polyarteritis nodosa) には、非常に激しいfibrinoid necrosisが、外側に向かって太陽のコロナのように滲み出していき、その一方で癒痕になった、いわゆる新旧病巣の混在があるのが基本形だが、このような変化は川崎病には見られない。

川崎病以外の原因で死亡した児の病理について

川崎病を経験していて、全く違う原因で死んだ症例を6例経験したが、そのうちの5例では血管の拡張傾向がある。それと、線維性の内膜肥厚、内弾性板の破綻があり、中膜の菲薄化といった病変がある。それがそのまま癒痕として残って普段生活をしているわけだが、これが若年性の動脈硬化に進むのではないかとこの恐れがある。

冠動脈瘤破裂例の病理について

冠動脈瘤の破裂の症例6例をみたところ、LADの破裂がほとんどであった。まだ確かなことではないがステロイドは危なそうだという感じはある。

時間がたつに従って、再疎通した血管は、本来の血管と同じような組織をつくり、初め先天性ではないかと思っただが、外側に外弾性板があって、その中での変化である。これを“動脈内動脈”と表現していたら、病理学会でも何人かの先生がそういう言葉を使っていて、便利な言葉だとは感じている。

その他の血管炎について

もう一つ、僧帽弁閉鎖不全がしばしば起こると言われている。LCXの炎症の強さと、この僧帽弁閉鎖不全が起こるのと多少関係があるのではないかと思われた。

肺動脈にも炎症像があるが炎症の程度は非常に弱い。それも、動脈が肺内に入って、第4次の枝から第6次の枝、までで弾力型から筋型に変わるが、その弾力型のところまで炎症がある。しかし、筋型動脈に入るとなくなってしまふ。それが肺高血圧症などと違う点である。

あまり問題のなかった消化管を見ると、やはり消化管筋層粘膜には病変がなく、MCLSの血管炎の場合には、その周りの脂肪織の中にしかないということが分かってきた。

脾臓でも、脳の血管でもあまり変化がない。脳の血管を見ると、内弾性板が非常に厚くて、硬い形をしている。しかし、脳の血管は外弾性板がない。冠動脈や葉間動脈のように外弾性板のあるところのほうが、血管炎がしやすいのではないかと思われる。

リンパ節については、国立岡山病院の、第6病日で亡くなった症例のリンパ節をみると、既に、洞の中に大型の細胞が出てきている。血管炎はなかった。解剖して感じるのは、胸腺が非常に小さいものが多いことである。

本症以外の様々な血管炎では侵襲される臓器は肺、腎、胃腸管、皮膚が多い。ところが、川崎病の血管炎を見ていると、それがあまり多くない。どうして肺、腎、胃腸管に血管炎が目立たないかは、今後の問題として見ていかなくてはならない。

病理から見た原因について

川崎病の原因に関して、今は言うだけのものを何も持っていない。1つの原因が1つの病理をつくり、そして1つの病態を示してくると考えており、現時点で私自身は、多数の原因が本症を発生させるとは考えてはいない。

かけがえのない「いのち」、守り続けたい。そして、人々の健やかさに貢献——。

日本製薬株式会社は、人々の健やかさに貢献する企業として、一段の努力と研究を重ねユーザーの信頼に応えていきます。

日本製薬株式会社
東京都千代田区東神田一丁目9番8号
TEL 03-3864-8411