

第4回

東京川崎病連絡会レポート

日時 平成11年6月19日(土) 会場 日本赤十字社医療センター

開会の辞 代表 日本赤十字社医療センター小児科 菌部友良 先生

1. 教育講演

座長 日本大学板橋病院小児科 鮎沢 衛 先生

第6回国際川崎病シンポジウム について

基礎編：東邦大学大橋病院病理学

高橋 啓 先生

臨床編：東京逡信病院小児科

鈴木淳子 先生

2. 報告と検討

座長 都立八王子小児病院小児科
東京慈恵会医科大学青戸病院小児科

野間清司 先生

野中善治 先生

東京川崎病連絡会治療に関する アンケート調査結果の報告

日本赤十字社医療センター小児科 菌部友良 先生

川崎病治療法の検討

〔教育講演〕.....

第6回国際川崎病シンポジウムについて（基礎編）

東邦大学大橋病院病理学

高橋 啓先生

1. はじめに

第6回国際川崎病シンポジウムは14カ国から200名以上の参加者があり、演題総数は126題にのぼった（表1）、基礎関連のうち、海外からの報告を中心にその概略を述べてみたい。

2. Epidemiology

我が国の疫学データが注目を集めたのはいうまでもないが、他にカナダ：オンタリオ州から「3年間で430例が発症（11.3/年、5歳未満人口10万対）、免疫グロブリン投与率は92%、内95%は第10病日までに投与。冠状動脈瘤発生率は10%であるが第10病日以降投与例でその頻度は有意に高い（6%vs29%）」、次いでアメリカCDCから「4年間で1,448例が発生、98%に免疫グロブリンが投与。冠状動脈拡張は7.9%だが、2.7%の再発があり、再発例の冠状動脈拡張発生率は20%と高い」との報告があった。

デンバーでは、1997年11月から1998年4月までに前年同期と比して2倍以上の児が罹患する流行があり、その28.6%に冠状動脈瘤を認めた。冠状動脈障害が高率に発生した原因として、より重篤な疾患が流行した可能性、診断技術の進歩、経験が豊富になった可能性を挙げている。また、症例の40%でCRP値と血沈値との間に解離が生じたことも指摘された。

表1 第6回国際川崎病シンポジウムにおけるカテゴリー別演題数

Memorial Lecture	3
Invited Lecture	4
Controversy	1
Epidemiology and Clinical	22 (7)
Etiology and Pathogenesis	18 (13)
Immunology and Pathology	20 (13)
Treatment and Re-treatment in Acute Phase	15 (10)
Clinical Features	4 (1)
Clinical Cardiology and Diagnostic Evaluations/Imaging	22 (13)
Coronary Artery Interventions	7 (6)
Long-term Outcomes	14 (10)
Social and Economic Issues	4 (0)

()内は日本からの演題数



座長 鮎沢 衛先生

シカゴからは8歳以上の年長児川崎病28例について、「26例は白人で、冠状動脈異常出現率は21%。年長児では消化器症状や髄膜刺激症状、関節症状などを呈することが多く、このために川崎病診断基準を満たしていながら診断・治療が遅れ、冠状動脈病変出現頻度が高くなった」と述べていた。

ロンドンから遠隔期にレイノー症状を示した3例の報告があり、年余を経ても末梢内皮細胞の機能不全が存在する可能性が指摘された。一方、ボストンからは「乾癬とされた川崎病例が2%（10例）存在し、その半数に免疫グロブリンの再投与が必要だった。さらに3例で冠状動脈瘤が発生し、乾癬様の皮疹を呈する場合には合併症の危険性が高くなる」との報告があった。

3. Etiology and Pathogenesis, Immunology and Pathology

サイトカイン、白血球、接着因子に加えIgAとの関連やHaptoglobin、抗カルジオリピン抗体、Vitamin A、Superantigenなどさまざまな興味深い報告があった。

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) はいずれの報告でも急性期に高値を示していた。さらに、「皮疹や硬性浮腫がみられる時期に高い（千葉大学）」、「冠状動脈病変発生と相関があり、冠状動脈病変発生の予測因子となりうる（九州大学）」、「好中球由来のVascular Endothelial Growth Factor (VEGF) は発症早期の急性炎症における血管反応に、単核球由来のVascular Endothelial



高橋 啓先生

Growth Factor (VEGF) は、それよりも後期のVascular remodelingに関する(富山医科薬科大学)」としている。

また、スウェーデンから「急性期には、E-selectin、ICAM-1が高値を示したが、他の熱性疾患との間に有意差はない。免疫グロブリン投与後接着因子やCRP、IL-6は低下したが、冠状動脈病変の予測因子とはなり得なかった」との報告があった。他にも「急性期にE-selectin mRNAを測定することは内皮障害のマーカーとして有用(防衛医科大学)」、「P, E, L-selectinの測定は患児の病態を把握するための重要な指標となり得る(久留米大学)」との報告があった。

次に、IgAに関して一人で3題という精力的な報告があった。まず、免疫組織学的検索の結果、病変部にIgA陽性細胞の浸潤がみられるのが川崎病の特徴であり、「呼吸器・消化管から進入した病原因子がBALT / GALTでB細胞をIgAにクラススイッチさせ、それが冠状動脈や心筋内に遊走後、局所でIgA形質細胞に変化する」との仮説を示した。次に、大動脈組織を用いて免疫グロブリンCDR3領域内の γ -chain geneのSequence決定を試み、約1/3のGeneがある抗原に結合したB細胞の体細胞突然変異に由来することを示し、「血管組織内にはSuperantigenではなく通常の抗原刺激に由来するOligoclonalなIgA免疫応答が存在する」と結論した。さらに、川崎病患児の血清IgA₁にはGlycosylationに異常があり、これが発症に関与すると推測していた。

アムステルダムからは「川崎病Tリンパ球はTCR / CD3複合体を介する抗原依存性のT細胞活性化に対する反応が選択的且つ持続的に低下しており、冠状動脈瘤の有無とも密接に関連する。また、患児は川崎病罹患の後先に関係なくMMRワクチンに対する反応性が低下していた

が、追加免疫によりSeroconversionを起こした。追加免疫で補える程度の先天性免疫反応性の低下、抗原レセプター異常が存在する可能性がある」と述べていた。

4. 終わりに

川崎病研究に関する限り日本からの報告が主体をなし、実際さまざまな分野で継続したあるいは斬新な発表があったが、ここではあえて海外からの発表を中心に報告させていただきます。

(文責：東邦大学大橋病院病理学 高橋 啓)

第6回国際川崎病シンポジウムについて(臨床編)

東京通信病院小児科 鈴木淳子先生

臨床報告65題のうち急性期治療については15題あり、今回はそのうち外国からの発表に重点をおいて報告する。

前回までの国際シンポジウムは、免疫グロブリンの有効性、それも1回大量免疫グロブリン療法の効果が主題であった。すなわちアメリカの1回大量免疫グロブリン療法の有効率が日本の200mg/kg × 5日間療法よりも高いため、日本ではなぜ、診断確定後直ちに2g/kg、1回投与をしないのかと強気であったのが一転し今回の主流は、1回大量免疫グロブリン療法無効例の再治療であった。アメリカでも症例数の増加とともに無効例が出現しはじめ、日本で昔、行ったステロイド経口療法やメチルプレドニゾン静注療法が、1回大量免疫グロブリン療法無効例の再治療法として再び登場した。

- 1) BostonのDr.RP Sundelらは1回大量免疫グロブリン療法(2g/kg、1回)の5例と1回大量免疫グロブリン療法+メチルプレドニゾン静注療法(30mg/kg、1回)を試みた6例を比較し、後者の全例ではすぐに解熱したのに反し、前者では2例で熱が続き免疫グロブリン静注療法再治療が必要となった。これよりメチルプレドニゾン静注療法が有効な印象ありと述べていた。
- 2) 久留米大学のDr.K Hashinoは初回1回大量免疫グロブリン療法、2g/kg、1回(262例)後、36例に再治療が必要となり、免疫グロブリン静注療法1g/kgを追加し、さらに無効の17例中9例にメチ



鈴木淳子先生

ルプレドニゾン静注療法20mg/kg × 3日間を再々治療として行い、冠状動脈瘤形成（4例）と一過性拡大（3例）を認めた。一方、再々治療を免疫グロブリン静注療法で行った8例中では5例に冠状動脈瘤形成がみられており、メチルプレドニゾン静注療法は経済的かつ有効な療法である可能性ありと述べた。メチルプレドニゾン静注療法は実は国立循環器病センター前小児科部長の神谷先生が約20年前にはじめられており、冠状動脈瘤形成予防に有効であったと報告されている。その後他施設より“無効”との報告が出て、折しも開始された全国規模の免疫グロブリン療法の研究の流れの中でメチルプレドニゾン静注療法の研究は中断されていた。

- 3) Dr.JC Burnsはアメリカとカナダの合同研究を報告した。378例の1回大量免疫グロブリン療法、2g/kg 1回投与後未だ有熱の50例（13.2%）中29例（4例は既に冠状動脈瘤形成）を1回大量免疫グロブリン療法で再治療し、さらに5例（20%）に冠状動脈瘤形成を認めた。再治療不要の325例中では1.4%の瘤出現率であり、“再治療必要例では冠状動脈瘤形成のリスクが高い”との自明の結論となり、再治療の有効性についてはさらに検討が必要であった。多くの症例数により、一筋縄ではいかない川崎病の治療が浮き彫りにされた感があった。
- 4) 名古屋第二赤十字病院のDr.M.Iwasaは再治療の適応、方法、投与量を臨床検査値で細かく分ける試みを発表していた。再治療に及んでも、まだ1回大量免疫グロブリン療法使用量をできるだけ少な

くしたい日本の現状を知らない欧米の聴衆には、研究の必要性が理解し難かったかもしれない。

- 5) 横浜市立大学のDr.T. Imagawaらは再治療に血漿交換を行った14例において血液検査所見の著しい改善がみられたと述べていた。
- 6) ロンドンのDr.MA Saleamらは、昔、日本で行った2mg/kgのステロイド経口療法を免疫グロブリン静注療法後の再治療の7人とエホバの証人1例に用い、“臨床的に非常に有効であった。川崎病の原因のスーパー抗原を抑制する治療法である。”と非常に熱心であった。

Round table discussionは東邦大学のDr. T. Saji, サンディエゴのDr. JC Burns、シカゴのDr. AH Rowley、それに日本赤十字社医療センターのDr. T. Sonobeの4人が“治療”のまとめと問題点について討論した。まず、Dr. T. Sonobeが日本の現状についての説明で、“1回大量免疫グロブリン療法は日本では保険適応の規制が厳しくて200mg/kg × 5日間がせいぜいで、また、地域により特に規制の厳しい県があり、免疫グロブリン静注療法の再治療が困難であること”。“日本で、2,200例中の85%に200mg/kg × 5日間投与が行われ、その冠状動脈瘤形成率が11.7%に比し、2g/kg、1回投与の15%の症例中、冠状動脈瘤形成率は9.1%であり、2g/kg、1回が良いようだけれども、保険規制が強くなかなか行えないこと”を話していた。

会場からアメリカの医師が“治療不応例についての報告は多いがその定義がまちまちであった。熱の高さや判定時期などを一定にした上で、国際的なスタディをしたい”との提案があった。これに対し日本からは、共同研究は無理ではないか、もし日本が参加するのなら保険適応の範囲で参加可能なプロトコールが必要とのコメントがあった。アメリカからは冠状動脈瘤形成率が高い免疫グロブリン製剤があり、ブランドの差も検討すべきであるとか、人種、発症年齢、階級、さらに宗教も考慮し、ステロイド経口療法も国際レベルで検討したいとの要望がでた。

- 7) ロスアンゼルスDr. M. TakahashiはParbasive Developmental Disorderの発症頻度が1回大量免疫

グロブリン療法治療後の患児で通常時の2倍であり、偶然なのか、あるいはプリオン病のような可能性はないかとの問題提起をしていた。治療前の正常児4例が治療後短期間で言語発達遅延、痙攣、聴力障害、自閉症などが出現したとの報告であった。会場からの追加発言はなく、免疫グロブリン製剤のブランドやロット番号の記録の必要性が合意された。他にも貴重な発表があったが、紙面の都合上省略させていただく。今回のシンポジウムも病因は不明のまま、手さぐりの治療効果の持ち寄りであり、メチルプレドニゾン静注療法やステロイド経口療法の再登場が温故知新となりえるか否かは今後の問題として残された。

(文責：東京通信病院小児科 鈴木淳子)

東京川崎病連絡会治療に関する アンケート調査結果の報告

日本赤十字社医療センター小児科 菌部友良先生

今後の実り多い討論のためには各施設の治療の現状を知る必要がある。また今後の治療法変遷の基礎資料を作るためにも、アンケート調査を1998年12月に施行したので、その結果を報告した。東京地区16施設、関東甲信地区14施設の合計30施設より回答を得た。施設の内訳は大学病院16施設、その他14施設であった。各施設の最近の年間入院概数は約650例で、日本全国症例の約11%に達していた。急性期基本治療は免疫グロブリン400mg/kg×5日間は66%、免疫グロブリン2g/kg×1日間は17%、免疫グロブリン1g/kg×2日間は10%、免疫グロブリンとウリナスタチン併



菌部友良先生

用が10%、ステロイド剤併用が3%であった。免疫グロブリンの使用基準(複数回答あり)は、全例使用が45%、原田のスコアによるが24%、総合判断が21%であった。

免疫グロブリン治療の応答の判断(複数回答あり)は、発熱持続が56%、CRP値が19%、冠状動脈所見が17%であった。治療応答と判断する日は当日が27%、翌日が33%、投与終了2日後が36%であった。

免疫グロブリン治療不応時の追加治療(複数回答あり)に関しては、免疫グロブリン1g/kgの1-2日間投与が34%。免疫グロブリンとウリナスタチンの併用が20%、ステロイド剤が17%、免疫グロブリン400mg/kgを数日が15%であった。ウリナスタチンの経験は、経験なしが59%、経験5例未満が30%、経験5例以上が10%であった。ウリナスタチン使用施設での評価は、有効が42%、少し有効が42%、無効が17%であった。

今後の治療方針としては、変更なしが42%、ウリナスタチンを試みるが32%、その他が7%であった。その他健康保険による免疫グロブリン治療の査定は東京地区を中心にみられ、一部は復活していたが、この点を含めて小児用薬剤の適応拡大の要望が多くでていた。今後も必要に応じてこのような調査を行う予定でいる。

(文責：日本赤十字社医療センター小児科 菌部友良)

【討論】.....

川崎病治療法の検討

前半の第6回国際川崎病シンポジウムの報告の中でも、1回大量免疫グロブリン療法不応例の発表が欧米からもあり、免疫グロブリンの限界も認識されてきているという話があった。日本赤十字社医療センターの菌部先生も先のアンケートの結果を発表し、同シンポジウムの「Round table discussion」のなかでも、免疫グロブリンの投与方法、他剤との併用の話題が出ていたとのことであった。東邦大学の佐地先生からは本年2月に、厚生省の「小児の医薬品に関する検討委員会」で免疫グロブリンの投与方法を、1g/kgなり2g/kgの一回投与も可能という適応追加の要望書を提出している旨、報告があった。

討論は、前回までの流れに沿って、免疫グロブリンの投与方法、ウリナスタチンの投与方法と効果、ステロイド剤は投与するとしたらどのような投与方法が考えられる



座長 野中善治先生(左)、野間清司先生(右)

か、といった治療法の議論が行われた。

については、投与開始日が第5～6病日が最も冠状動脈後遺症が少ないという全国調査の結果もあり投与開始日が早いほどよいかどうかという議論があること。大量一回投与1g/kgや2g/kgについては保険適応の問題で特に東京都では抑制されているが、苦勞して査定を免れる工夫をしている現状が東京では依然多い実状が多く出された。今後は2g/kg一回投与や、重症者に対するさらなる追加投与の保険適応を学会、研究班、親の会などがデータ付きで厚生省にアピールしていく必要があるということが出された。もし、軽症も含め全例に2g/kg一回投与ができるようになったら投与するか、という質問に対しては、ほとんど賛同者はなかった。

ウリナスタチンの投与方法と効果については、使用経験のある施設は菌部先生のアンケートでは半数以下で30施設中12施設だったが、有効という施設も5施設ほどあった。関西の研究会でも話題となっているが全体的には有効とは言えない現状だということであった。しかし、病初期から免疫グロブリンと併用する施設もあり、免疫グロブリン不応例に遅い病日から使用する場合とは区別して有効性を判断する必要があると思われた。保険適応も「急性循環不全」でおおむねクリアしている施設が多いが、査定されるケースも出ている。投与量は5,000U/kgを1日3回が標準だが、6回投与まで試されている。有効性については評価が相半ばしている感もあるが、副作用はあまり心配ないこともあり、治療オプションの1つとしてまだまだ検討の余地があると思われた。

ステロイド剤を投与するかの問題だが、それを検討している施設はいくつかあり、多くは免疫グロブリンでも解熱傾向を見ない例に考えられている。その根拠も免疫グロブリンでも血清IgGの上昇が悪い患児に血清IgGの上昇を助ける意味で、という意見もあった。しかし、直江先生からは、以前の冠状動脈破裂の死亡例はほとんどステロイド剤が投与されていたこと、ステロイド剤は間葉系の細胞の修復反応を遅らせるため血管の再生を遅らせることを頭に入れてという注意があり、日本赤十字社医療センターからもステロイド剤投与患者で敗血症になった例もあるとの指摘もあった。座長の野中先生も昔のステロイド剤を長期に投与された例で冠状動脈壁が薄い外膜のみになっていた例を述べられた。従って、Safety zoneを考えながら第8～9病日までに投与するのが限界ということであった。

今回の議論を整理すると、「免疫グロブリンを中心として、不応例をどう治療していくのか」について、第1に免疫グロブリンの1g/kgや2g/kg一回投与の保険適応、更に重症例に追加投与も認められることには異論がないと思われた。第2に、ウリナスタチンの有効性はまだ疑問があるものの免疫グロブリンと共に初期治療に加えていくか、免疫グロブリンの反応をみてまだ早い病日で開始して有効かどうか、というところであろう。とくに初期治療についてはControl studyが必要なように思われる。第3にステロイド剤は抗炎症剤として切り札的魅力はあるが、血管の再生を遅らせ冠状動脈瘤を作りやすい、そしてNaturalには冠状動脈は第9、10病日に形態的变化を最も起こしやすいという病理学の指摘をよく認識した上で、その前か、それとみずっと後に限られた期間でうまく投与することが望まれるということになる。

この3剤の治療薬の投与方法、投与量、あるいは併用の組み合わせは、今後も各施設の経験を持ち寄って議論する必要があると感じた。

(文責：都立八王子小児病院 野間清司)

川崎病研究センターホームページ
www.hata.ne.jp/kawa/
問い合わせ先：TEL 03-5256-1121

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