

第6回

東京川崎病連絡会レポート

日時 平成12年6月17日(土) 会場 日本赤十字看護大学 講堂

開会の辞 代表 日本赤十字社医療センター小児科 園部友良 先生

1. 報告と検討

座長 慶應義塾大学小児科 小島好文 先生

ガンマグロブリン超大量療法とウリナスタチンの
早期併用療法に関する検討

防衛医科大学校小児科 川村陽一 先生

巨大冠動脈瘤を呈したガンマグロブリン超大量療法、
ステロイドパルス療法不応例

順天堂大学小児科 稀代雅彦 先生

脳症、血小板減少を合併しステロイドパルス療法が
著効した免疫グロブリン2g/kg不応重症川崎病の1例

東邦大学第一小児科 石北 隆 先生

2. 教育講演

座長 東邦大学大橋病院病理学講座 直江史郎 先生

「川崎病 最近の話題
- 面像から転写因子まで - 」

山口大学小児科 古川 漸 先生

1.〔報告と検討〕

〔症例提示1〕

免疫グロブリン超大量療法と
ウリナスタチンの早期併用療法に関する検討

防衛医科大学校小児科 川村陽一先生

近年、活性化好中球による血管障害が注目されており、好中球由来のエラスターゼは最も強力な血管内皮細胞障害性因子であると報告されている。川崎病の急性期においても好中球エラスターゼの産生が亢進しており、ウリナスタチンが治療上有効であると報告されている。当院では1998年10月から川崎病の治療プロトコールを作成し、これに沿って治療を行っている（表1）

今回は、免疫グロブリン超大量の単独療法と、免疫グロブリン超大量療法にウリナスタチンを早期から併用した場合の治療効果について、臨床所見、検査所見などを比較検討した。対象は、1996年から2000年の間に防衛医大病院小児科に入院し、免疫グロブリン超大量療法（1g又は2g/kg/回）を施行した川崎病の患児76名で、これを2群に分類した：免疫グロブリン単独群（n=43）と免疫グロブリン・ウリナスタチン（5000単位/kg/回×3/日）早期併用群（n=33）。免疫グロブリン開始時の所見については、両群間で有意差を認めなかった。発熱期間、CRP陰性化までの期間、入院期間、皮膚の膜様落屑までの期間なども両群間に有意差を認めなかった。一方、免疫グロブリン投与からCRPが1mg/dL未満になるまでの期間を比較検討したところ、免疫グロブリン単独群では7日以内に1mg/dL未満になった症例が43例中17例（39.5%）であったのに対し、免疫グロブリン+ウリナスタチン早

表1 防衛医大病院小児科における川崎病の治療プロトコール

原田のスコア	免疫グロブリンの投与量
4点以上	2g/kg/回
3点以下	
心エコーで冠動脈の拡大傾向あり	2g/kg/回
心エコーで冠動脈の拡大なし	
入院後48時間以内に38度以上の発熱あり	1g/kg/回
入院後48時間以内に38度以上の発熱なし	なし

注1) アスピリン30mg/kg/day又はフルルピプロフェン3~5mg/kg/dayを全例に経口投与する。
注2) ウリナスタチンを5000単位/kg/dose×3/dayで全例に入院時より点滴終了時まで投与する。
注3) 免疫グロブリン投与終了後を48時間経過した時点で、「38度以上の発熱」かつ「CRPの上昇または不変」を認めた場合、免疫グロブリン1g/kg/回を追加投与する。この際、ウリナスタチンを5000単位/kg/dose×6/dayに増量する。



座長 小島好文先生



川村陽一先生

期併用群では33例中21例（63.6%）に認められた。すなわち、免疫グロブリン+ウリナスタチン早期併用群では、免疫グロブリン単独群よりもより早期にCRPが低下する確率が高いと考えられた。冠動脈病変の出現率については、両群ともにそれぞれ一過性拡大を2例、瘤形成を1例に認めた。免疫グロブリン+ウリナスタチン早期併用療法によって巨大瘤の発生を予防できた可能性はあるが、冠動脈病変発生率に有意差を認めず、今後さらに詳細な検討が必要である。

（文責：防衛医科大学校小児科 川村陽一）

〔症例提示2〕

巨大冠動脈瘤を呈したガンマグロブリン
超大量療法、ステロイドパルス療法不応例

順天堂大学小児科 稀代雅彦先生

症例 5か月男児。発熱、咳嗽、眼球結膜充血を認め近医を受診した。上気道炎の診断で抗生剤処方を受けた。症状は一時軽快したが、再び発熱および発疹を認め、第9病日に順天堂浦安病院



稀代雅彦先生

に紹介入院となった。入院時川崎病診断基準の4/6症状、原田のスコア6/7を認め、アスピリン、ペルサンチン内服を開始した。第10病日より免疫グロブリン超大量療法が施行されたが発熱、炎症所見の改善は認めず、計3回の免疫グロブリン療法（ベニロン2回：1g/kg×2日間、2g/kg×1日、ポリグロビンN1回：1g/kg×1日）を、第12病日よりウリナスタチン療法（5000単位/kg×2回/日）を、第18病日より計2回のステロイドパルス療法が

施行された。しかし解熱、炎症所見の改善はみられなかった。両側の冠動脈瘤は第20病日より確認されたが徐々に増悪し、第43病日に当科転院となった。当科入院時、発熱以外の急性期症状はみられず、四肢末端に膜様落屑を認めた。胸骨左縁に2/6度の収縮期雑音を聴取し、両側腋窩および兪径部に1~2cm大の動脈瘤を触知した。CRP:12.8mg/dL、血沈:93mm/hr.、血小板71.1万/ μ L、心エコー上左冠動脈前下行枝(LAD)径13mm、右冠動脈(RCA)径11mmであった(図1)。

入院後4回目の免疫グロブリン療法(ヴェノグロブリンIH:2g/kg \times 1日)を施行。第44病日に37度台へ解熱し、以後血液炎症所見も徐々に改善を示したが、CRPの陰性化は第111病日であった。また全身のMRアンギオでは両側腋窩、下行大動脈、両側腸骨および大腿動脈、右内頸動脈に多発性の動脈瘤を認めた。第48病日LAD径19mm、RCA径15mmであったが、LAD動脈瘤内に巨大血栓を形成し、ワーファリン内服、組織プラスミノゲンアクチベータ静注、ウロキナーゼおよびヘパリン点滴などの嚴重な血栓溶解療法を開始した。末梢動脈瘤合併のため大出血が予想され、経皮的冠血栓溶解療法(PTCR)は断念し保存的抗血栓療法を継続したが、血栓は縮小しなかった。第140病日早朝、急性心筋梗塞を合併し(初発症状は突然の嘔吐であった)第141病日に死亡した。病理解剖では、大動脈と比較し同等以上に拡張した左冠動脈と、左室前壁の広範囲な軟化、出血所見を認めた。

考案 本症例のような薬剤不応の重症川崎病例では、巨大冠動脈瘤合併、血栓形成、瘤内血栓による急性心筋梗塞発症のそれぞれの予防が最重要であるが、治療方針の決定に大変苦慮した。巨大冠動脈瘤合併の原因として、療開始が第9病日以降であったこともそのひとつと考えられた。また免疫グロブリン初回投与時の反応性は、患

児側の特異性や予後を推測するうえで重要な所見であった。一方、長期入院と病態急変の不安を持つ家族への精神的サポートは重要であり、重症例に対する今後の課題である。

(文責:順天堂大学小児科 稀代雅彦)

〔症例提示3〕

脳症、血小板減少を合併しステロイドパルス療法が著効した免疫グロブリン2g/kg不応重症川崎病の1例

東邦大学第一小児科 石北 隆先生

症例 症例は2歳3ヵ月の女児である。発熱、全身性紅斑、両側後頸部の腫脹を主訴に第2病日に入院した。第1病日には発熱に伴う強直性痙攣を起こし他院を受診している。入院時、意識は清明であったが、全身状態は不良で、頻脈、多呼吸を呈し、顔貌は浮腫状、腹部の軽度膨満、腸蠕動の減弱、両側の後頸部は瀰漫性に著しく腫脹し自発痛を伴った。四肢末梢の紅潮や硬性浮腫は明らかであった。この時点では原田のスコアは2/7であった。入院時の心エコー検査では少量の心嚢液貯留と冠動脈周囲のエコー輝度の増強が認められた(図1)。



石北 隆先生

経過 第3病日、全身状態はさらに悪化、白血球12,700/ μ L、血小板98,000/ μ L、CRP72mg/dL、ヘマトクリット34.4%、アルブミン3.4g/dLと原田のスコアは5/7となり、血小板の減少傾向から重症例と判断して免疫グロブリン2g/kgを24時間以上かけて投与した。

免疫グロブリン2g/kg終了から48時間を経過しても解熱傾向がみられずCRP他の改善もみられないため第6病日に免疫グロブリンの1g/kgを追加投与し、ウリナスタチン5000単位/kgの1日3回投与を併用した。第7病日には一時37台まで体温が下降したが、再度発熱し、白血球25,900/ μ L、CRP25mg/dL、血小板は9,400/ μ L、アルブミンは2.3g/dLとなり、アルブミンの補

図1 冠動脈エコーの経時的変化



両側巨大冠動脈瘤

左巨大冠動脈瘤

左冠動脈瘤内の巨大血栓

図1 臨床経過

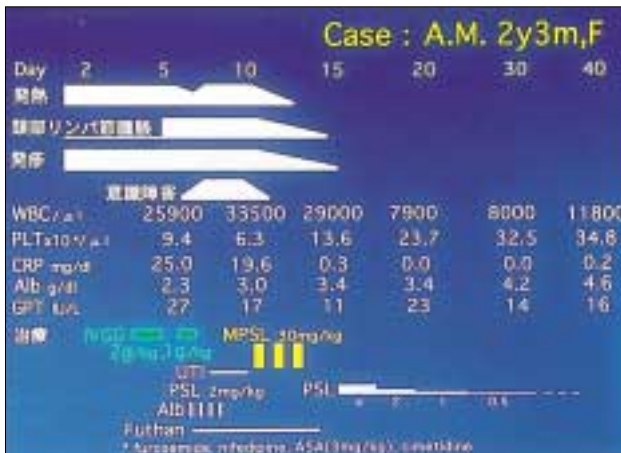
症例 A.M. 2歳3か月, 女児
 主訴: 発熱, 発疹, 頸部の腫脹
 現病歴:
 H.12年4/17 朝より, 発熱, 腹痛, 右頸部痛出現。
 同日の午後, 数分の痙攣(他院受診)
 4/18 眼球結膜, 口唇の紅潮,
 全身に融合傾向のある大小の紅斑が出現。
 入院時所見: HR 150/分, RR 50/分, 意識清明,
 顔, 眼瞼は浮腫状, 腹部は軽度膨満, 腸蠕動音減弱,
 両側頸部は著しく腫脹, 四肢末梢の紅潮と硬性浮腫
 WBC 18,900 / μ l, PLT 18.8 \times 10³ / μ l, Ht 37%,
 CRP 5.7 mg/dl, Alb 4.1 g/dl, GPT 43 IU/L

充、プレドニゾン 2 mg/kg/日の静注投与を開始した。これより先にニフェジピン投与を開始。フロセミドは随時使用した。同日夕刻より意識レベルが低下し、心拍数は190/分、呼吸も浅表となり、診察上、髄膜刺激徴候を認めた。髄液検査では細胞、蛋白の増加はみられず、圧のみが軽度上昇。脳波は全般性の徐波化を呈し、川崎病による脳症が疑われた。血小板減少に対してはメシル酸ナファモスタットも併用した。

プレドニゾン3日間で効果がみられないため第10病日よりメチルプレドニゾンパルス療法(30mg/kgを3日間、5時間で点滴静注)を開始した。投与開始後は急速に臨床症状の改善がみられた。第12病日には解熱し、15病日にはCRP0.3mg/dLまで低下、血小板数も回復した。以後は経口のプレドニゾンに変更し、漸減中止とした。冠動脈後遺症の合併はなく、無事に退院した(図2)。

(文責: 東邦大学第一小児科 石北 隆)

図2 臨床経過



報告と検討

まずはじめに川村陽一先生(防衛医大小児科)より報告があった。川崎病の初期治療として免疫グロブリン(1g/kg/回または2g/kg/回)を投与した43例と、免疫グロブリンにウリナスタチン(5000単位/kg/回を1日3回)を併用した33例を比較したもので、ウリナスタチンは入院時から点滴終了時まで連日投与された。冠動脈病変は両群ともに一過性拡大を2例、瘤形成を1例ずつ認めたが、ウリナスタチン併用群で瘤を形成した1例は、巨大冠動脈瘤への進行を治療により阻止した症例であった可能性が示唆された。発熱期間、CRP陰性化までの期間、入院期間などは両群間に有差を認めなかったが、7日以内にCRPが1mg/dL未満になったものは、免疫グロブリン単独群39.5%に対しウリナスタチン併用群は63.6%であった。

この報告に対し、川崎病の初期治療として免疫グロブリンとウリナスタチンの併用療法を行ってみたが、免疫グロブリン単独療法との間に有意差が認められなかったという発言がフロアーの2名からあった。ウリナスタチン併用療法が明らかにすぐれているという発言はなかった。川崎病は免疫グロブリンを投与しなくても約80%の症例は冠動脈瘤をきたさずに治癒する一方、大量の免疫グロブリンを投与しても巨大冠動脈瘤を形成してしまう症例もあるという病気なので、ウリナスタチン併用の効性については、一定のプロトコールに従って100例以上治療してみなければ明らかにならないのではないかとというのが座長の意見であった。

次に稀代雅彦先生(順天堂大学小児科)から症例の呈示があった。第9病日に入院した5ヵ月男児。第10病日より計3回の免疫グロブリン療法(総量5g/kg)、第12病日よりウリナスタチン併用、第18病日より計2回のステロイドパルス療法を行ったが、第20病日より冠動脈瘤が出現。巨大冠動脈瘤に進展し、UCGで瘤内に血栓を認めため血栓溶解療法を行ったが、第140病日に心筋梗塞で死亡した。

ひき続き石北隆先生(東邦大学第一小児科)からも症例の呈示があった。第2病日に入院した2歳女児。入院時血小板数98000、2回の免疫グロブリン療法(総量3g/kg)、ウリナスタチン併用、アルブミン補充、プレドニ

ゾロン静注などを行ったが、第7病日に意識レベルの低下、脳波で全般性徐波を認め川崎病による脳症と診断。第10病日よりステロイドパルス療法を3日間行ったところ、臨床症状、検査所見は急速に改善し、無事退院となった。

これら2症例に対するフロアーからの意見として結論的なものは得られなかったが、第10病日以降にステロイドを投与することの是非、補充療法（適切な輸液やアルブミンの補充）の重要性などが述べられた。

（文責：慶應義塾大学小児科 小島好文）

2. 【教育講演】

川崎病 最近の話題 — 画像から転写因子まで —

山口大学小児科 古川 漸先生

はじめに

川崎病の画像、疫学に関すること、モノサイト/マクロファージおよびTリンパ球の免疫応答などについて、教室の最近の研究を紹介する。

1. 画像に関する話題

1) 一過性局所脳血流量の低下

SPECT (single-photon emission-computed tomography) を用いて脳血流を調べた。川崎病では急性期に約30%の症例で一過性局所脳血流量の低下がみられた。いずれも回復期には正常化し、この脳血流低下に関連する症状は認められなかった。推測の域を出ないが、この血流低下には脳での血管炎を示唆しているのであろう。(Stroke 1998)

2) 頸部リンパ節エコー所見

川崎病の頸部リンパ節は触診上一塊に触知されるが、超音波所見は多房性のリンパ節の集簇である。この所見は伝染性単核症、壊死性リンパ節炎と類似していた。一方、化膿性リンパ節炎では単一のリンパ節の腫大として摘出され、川崎病と異なっていた。血液検査（好中球数、単核球数、CRP値）と頸部リンパ節エコーにより川崎病と他の疾患（特に化膿性リンパ節炎）との鑑別が出来る。（投稿中）



座長 直江史郎 先生



古川 漸先生

2. 疫学に関する話題

1) アレルギー疾患との関連

川崎病患児およびその両親のアレルギー疾患罹患率を検討した。川崎病患児で何らかのアレルギー疾患を有する比率は37.9%で、日本人の1歳、2歳でアレルギー疾患保有率20.1%、26.1%に比し高値だった。アレルギー素因も川崎病発症要因の1つと考えられる。(Allergy Net 1998)

2) 医療従事者との関連

患児の両親が医療従事者であることをしばしば経験する。川崎病患児の両親が医療従事者である頻度を検討した。川崎病315人中、父親または母親が医療従事者である患児は32人(10.2%)だった。対照疾患であるアナフィラクトイド紫斑病(AP)96人中、父親または母親が医療従事者である患児は3人(3.1%)で、川崎病はAPよりも両親が医療従事者である頻度が高かった。感染症の曝露の機会の多い医療従事者が、川崎病の原因となる何らかの病原体のキャリアとなっていることを示唆する所見である。(Pediatr Infect Dis J 2000)

3. モノサイト/マクロファージの活性化

1) 電顕所見

川崎病急性期のCD14+モノサイト/マクロファージの電顕所見の特徴は、核の複雑な分葉化や明瞭な核小体および細胞質内顆粒の増加である。細胞質内顆粒の約半数は酸フォスファターゼ陽性を示す。(Pathol Int 1998)さらに、モノサイトは認識せずマクロファージを特異的に認識するPM2K抗体とモノサイトに存在するペルオキシダーゼ顆粒を染色するペルオキシダーゼ染色を用いた免疫電顕での検討では、急性期のCD14+モノサイト/マクロファージはペルオキシダーゼ陽性顆粒が多くPM2K抗体陰性の細胞(モノサイト)と、ペル

オキシダーゼ陽性顆粒がほとんどなくPM2K抗体陽性の細胞(マクロファージ)が混在していた。健康人ではペルオキシダーゼ陽性顆粒がありPM2K抗体陰性の通常のモノサイトであるが、川崎病では末梢血中でモノサイトからマクロファージへの成熟が起っていると考えられる。(投稿中)

2) サブポピュレーションの検討

川崎病急性期にはCD14+モノサイト/マクロファージ数が増加し、活性化抗原であるCD23の発現が増強している。モノサイト/マクロファージのサブポピュレーションであるCD14+CD16+モノサイト/マクロファージは、正常人では末梢血モノサイト/マクロファージの約10%と少数存在し、通常のCD14+モノサイト/マクロファージより小型で、マクロファージに近く、炎症に関与するサブポピュレーションである。川崎病急性期には末梢血CD14+CD16+モノサイト/マクロファージは増加しており、その増加はCRP値すなわち重症度と相関した。他の感染症、血管炎との比較では敗血症などの重症感染症でCD14+CD16+モノサイト/マクロファージサブポピュレーションの増加がみられた。(Clin Exp Immunol in press)

3) 細胞内転写因子の解析

tumor necrosis factor- α 、interleukin (IL-1)、IL-6などの炎症性サイトカイン、IL-8、monocyte-chemoattractant protein-1などのケモカインおよび多くの接着分子の発現・産生には、遺伝子からメッセンジャーRNAへの転写が必要である。この細胞内シグナル伝達の制御に転写因子NF- κ Bが関連している。NF- κ Bは細胞質に不活性化状態で存在し、活性化を抑制する蛋白I κ Bのリン酸化による分解消滅により、速やかに核内に移行し、特異的なDNA配列(NF- κ B binding site)に結合し活性化する。NF- κ Bの活性化によりサイトカイン遺伝子の転写が始まり、サイトカインの産生が行われる。NF- κ Bの活性化をウエスタンブロットおよびフローサイトメトリーで解析した。いずれもモノサイト/マクロファージおよびTリンパ球のNF- κ Bの活性化が急性期にみられ回復期に低下した。また、モノサイト/マクロファージの活性化

がTリンパ球に比し顕著だった。転写因子の面からもモノサイト/マクロファージの活性化が明らかである。(投稿中)

4. Tリンパ球の免疫応答の複雑さ

1) Tリンパ球内サイトカイン

CD4+Tリンパ球はその産生するサイトカインによってTh1, Th2に分類される。Th1はinterferon- γ (IFN- γ)、IL-2などを産生し細胞性免疫に、Th2はIL-4, IL-10を産生し液性免疫に関与し、このTh1/Th2バランスの異常、病態によって異なった免疫応答を示す。細胞内サイトカインを染色しフローサイトメトリーで川崎病の末梢血サイトカイン産生Tリンパ球を解析した。川崎病急性期にIFN- γ 産生CD3+Tリンパ球の減少がみられ、IFN- γ 産生CD3+Tリンパ球の変動はみられなかった。すなわち、Th1タイプTリンパ球の免疫不応答が示唆された。Th2タイプTリンパ球の機能は正常または亢進していると考えられる。(Clin Exp Immunol 1999)

2) Tリンパ球内シグナル伝達

CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte-associated molecule)-4(CD152)は、CD28と同一のリガンドに結合しTリンパ球の活性化を抑制する負のシグナルを伝達する分子である。restingTリンパ球には発現せず、活性化に伴って、細胞表面でなく細胞内に一過性に発現する。川崎病の末梢血Tリンパ球内CTLA-4の発現をフローサイトメトリーで解析した。約半数例でCD3+およびCD4+Tリンパ球内CTLA-4の活性化がみられた。川崎病ではT細胞の活性化とそれに続く免疫応答の終息が急性期早期にみられている。Tリンパ球内サイトカインの解析と矛盾するものではなく、Tリンパ球の活性化は極めて早期に起きていることを示唆している。この点については現在検討中の課題である。

おわりに

川崎病について1998年から現在投稿中の論文を併せて紹介した。ご批判いただければ幸いです。

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