

第17回

# 関東川崎病研究会レポート

---

日 時：平成17年11月26日（土）

会 場：日本赤十字社医療センター

会 長：日本赤十字社医療センター 今田義夫

---

# 第17回関東川崎病研究会

## 一般演題

座長 日本大学医学部附属板橋病院小児科 鮎沢 衛

### 1. 川崎病冠動脈障害の心筋イメージング

—虚血心筋MR画像とRIとの比較—

東京逡信病院放射線科 武村 濃

### 2. 重篤な冠動脈合併症を有する川崎病患者に対する早期動脈硬化診断の有用性

東京都立広尾病院小児科 中村隆広

### 3. 発症5年後に左冠動脈瘤退縮を造影にて確認し投薬中止後20年目に、労作時胸痛から左冠動脈2枝の高度狭窄および完全閉塞を確認した1例

東京医科歯科大学医学部附属病院小児科 細川 奨

### 4. 免疫グロブリン療法不応の川崎病におけるサイトカインの動態

東京都立清瀬小児病院循環器科 三浦 大

## シンポジウム・急性期 川崎病への抗サイトカイン療法

座長 東邦大学医療センター大森病院小児科 佐地 勉

### 1. 小児炎症性疾患に対するインフリキシマブ療法

—若年性特発性関節炎の治療経験から—

横浜市立大学医学部小児科 今川智之

### 2. 免疫グロブリン療法・ステロイドパルス不応例への効果

—インフリキシマブ追加療法—

東邦大学医療センター大森病院小児科 監物 靖

## 川崎病冠動脈障害の心筋イメージング —虚血心筋 MR 画像と RI との比較—

東京通信病院放射線科

武村 濃、是永建雄

東京通信病院小児科

鈴木淳子、稲葉利佳子、北爪 勉

日本赤十字社医療センター小児科

菌部友良、土屋恵司

### 【目的】

川崎病冠動脈障害に伴った虚血性心筋に対し、MRIを用いた心筋イメージングの有用性を検討したので報告する。

### 【使用装置・使用シーケンス】

使用装置はPHILIPS社製GYROSCAN INTERA 1.5Tであり、使用コイルはSynergy Cardiac Coil、Flex-M Coilである。使用シーケンスはPerfusion MRI (P-MRI : B-TFE Sequence)、Cine MRI (B-TFE Sequence)、Delayed Enhanced MRI (DE-MRI : T1-TFE Sequence) である。

### 【撮像方法】

P-MRIでは、負荷薬物 (ATP 0.16 ml/kg/秒) をブドウ糖で希釈し、6分間持続注入した。開始5分半後に造影剤 (ガドリニウム0.1 ml/kg) をボラス投与 (4 ml/秒) し、左心室心筋を通過する造影剤のファーストパスを観察することで、Stress時の組織血流分布を評価した。Stress P-MRIの約3分後には、Rest P-MRIを行った。Cine-MRIは、左心室の短軸・長軸・4 Chamberの3断面を1心拍に対して20Phase得て壁の厚さ、壁運動の観察や駆出率測定を行った。梗塞心筋箇所では細胞外液分布が、約80~90%程度に増加しており、DE-MRIでは、細胞外液に分布する造影剤により心筋梗塞を描出し、その進展程度により心筋バイアビリティ評価を行った。すなわち心筋の厚さの何%に心内膜下梗塞が及んでいるかによって収縮能の保持、機能回復を予測した<sup>1)</sup>。

最後にWhole Heart Coronary Imaging (WHI) を行い、冠動脈の狭窄や閉塞部位と心筋虚血・梗塞心筋の関連を把握した。

### 【対象】

2005年8月から11月までに、MR心筋イメージングを行った7例 (4歳11ヵ月~35歳4ヵ月:中央値20歳)。その内RI心筋シンチが併用されたのは4例 (12歳7ヵ月~35歳4ヵ月) である。

### 【結果】

心筋虚血は全症例100%に認め、心内膜下梗塞は5例の71% (進達度25~49%:2例、50~75%:2例、76%以上:1例)、駆出率低下は4例 (57%、駆出率=48.6~51%) に認められた。7例中RI心筋シンチを行った4例中3例で、RIで指摘できなかった心内膜下梗塞が、MRIで明らかにされた。WHIで局所性狭窄は、左冠動脈で4ヵ所、右冠動脈は0ヵ所、閉塞は左右冠動脈の順で (0、2) ヲ所、再疎通は (1、1) ヲ所、Bypassは左前下行枝に2本開存し、右冠動脈の1本は閉塞していた。

次に症例を提示する。

### 【症例】

35歳女性。2005年7月にT1-201心筋シンチグラムを施行したが、異常所見は確認できなかった (図.1 a)。2005年8月にMR心筋イメージを行い、DE-MRIで右心室壁に造影効果を認め、進展度75%以上の心筋梗塞が明らかとされた (図.1 d 白三角)。

WHIで冠動脈造影画像 (図.1 b) と同様に右冠動脈起始部の再疎通血管がみられ、閉塞時に無症候性心筋梗塞を起こしたことが考えられた (図.1 c 白矢頭)。

### 【考察】

MR心筋イメージングを行うことで、心筋の虚血・梗塞・壁運動と冠動脈形状のすべての情報を1度に把握することが可能であった。血行再建術適応決定のための心筋バイアビリティ評価は、RI心筋シンチグラムで行われているが、

MR心筋イメージングは、梗塞部位と非梗塞部位を両方同時に視覚化でき、また梗塞病変の心内膜下から心外膜方向への進展度が、高空間分解能と高コントラスト分解能で得られ、精度の高い心筋バイアビリティ診断を可能にし、今後、普及が期待される。

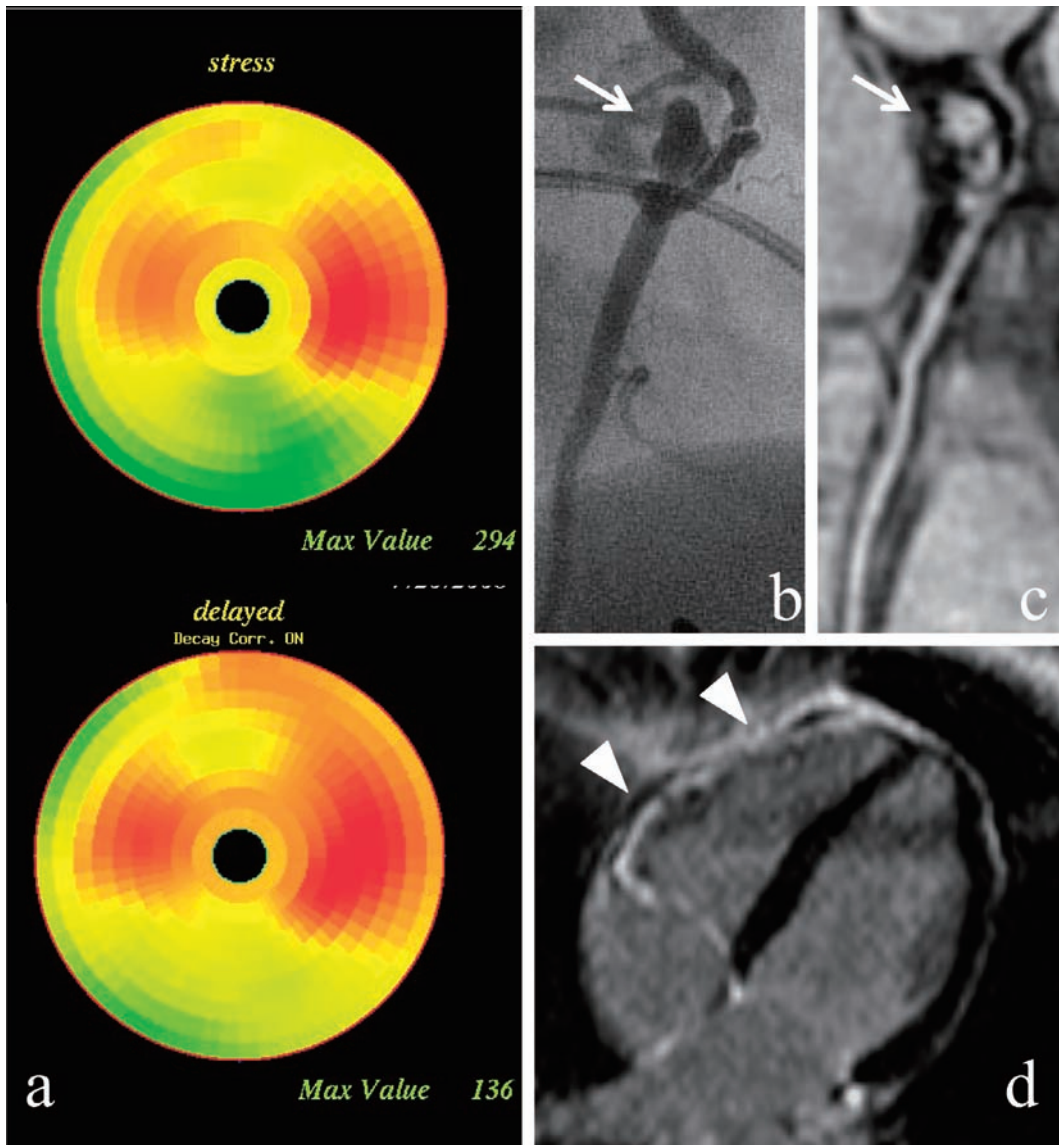


図1 RI心筋シンチグラム画像とMRI画像

RIでは右心室梗塞に関し情報を得られないが (a)、Delayed Enhanced MRIで右心室壁の梗塞心筋が明瞭に確認できる (d：白三角)。MR Coronary AngiographyではX線冠動脈造影 (b)と同様に右冠動脈起始部の再疎通血管が見られ、閉塞時に無症候性に心梗塞を起こしていたことが考えられる (c、白矢頭)。

(参考文献)

- 1) Raymond J. K. ; Warren J. M. Viability Assesment by Delayed Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance Will Low-Dose Dobutamine Dull the Shine?. Circulation. 2004 ; June 1 : 2476-2479.



## 重篤な冠動脈合併症を有する川崎病患者に対する早期動脈硬化診断の有用性

東京都立広尾病院小児科

中村隆広、原 光彦、斎藤恵美子、伊東三吾

### 【はじめに】

我が国の心臓、脳血管疾患の死亡率は、総死亡率の約1/3を占め、悪性新生物に匹敵する。心脳血管疾患発症に対する1次予防のターゲットとして注目されているのが、メタボリックシンドロームである。メタボリックシンドロームは、個人に動脈硬化危険因子が集簇した病態である。

今回、非健康的な生活習慣のために、メタボリックシンドロームを呈した巨大冠動瘤を有する川崎病の1例に適切な介入を行い、血管弾性や血管内皮機能の改善が認められたので報告する。

### 【症例】

23歳男性。3歳6ヵ月時（1985年）に川崎病を発症し、第4病日からアスピリン内服を開始し、有熱期間は16日間であった。初回の冠動脈造影検査では、冠動脈内に血栓を伴う両側の巨大冠動脈瘤を認めたため、冠動脈内血栓溶解療法が施行された。4歳時（1986年7月）に胸痛があり、下後壁の心筋梗塞と診断された。さらに半年後にも胸痛あり、冠動脈造影検査で右冠動脈完全閉塞と左冠動脈回旋枝の再疎通が確認された。5歳時の冠動脈造影検査では右冠動脈の再疎通を認め、右冠動脈瘤は消失していた。その後無症状で経過した。17歳時の冠動脈造影検査で左冠動脈前下行枝の巨大冠動脈瘤より末梢に狭窄を認め、20歳時にロータブレーターによる拡張術が施行された。

介入前、喫煙歴はなかったが、大量の飲酒（中ジョッキビール4～10杯を毎日）の習慣があり、高脂肪食を好んだ。ウエスト周囲径85.0 cm、血圧135/56 mmHg、中性脂肪166 mg/dlで、メタボリックシンドロームの病態を呈していた。内服薬はワーファリン3 mg/日、ノイキノン40 mg/日、セパミッドR20 mg/日、バファリン81 mg 4錠/日であった。

### 【検査方法、比較項目】

この患者に対し、2004年8月に身体計測、血液検査、血管エコー検査を行った。血管エコー検査は、右総頸動脈における内膜中膜複合体厚、Stiffness $\beta$ と右上腕動脈におけるFMD（Flow Mediated Dilatation）を測定し、%FMDを求めた。これらの結果を患者本人に還元し、節酒を中心とした生活習慣全体の改善を指導した。その後、内科的治療を継続し、2005年9月に諸検査を再施行した。

### 【結果】

介入後、飲酒量は以前の1/3以下になり、高脂肪、高カロリー食を控えることにも成功した。介入により体重は1.6 kg

表1 血液検査の比較

	総コレステロール [mg/dl]	LDL-コレステロール [mg/dl]	HDL-コレステロール [mg/dl]	中性脂肪 [mg/dl]	空腹時血糖 [mg/dl]	アディポネクチン [ $\mu$ g/ml] (5～10)
2004年	265	158.8	73	166	91	4.3
2005年	232	138.8	73	101	103	4.1

注：赤字は異常値、オレンジは境界値を示した。

表2 血管エコー検査の比較

	IMTmean [mm]	Stiffness $\beta$	%FMD
2004年	0.50	12.5	0%
2005年	0.53	9.4	10.6%

減少し、ウエスト周囲径は3.5 cm減少した。収縮期血圧も正常化した。

血清脂質検査では、LDLコレステロールと中性脂肪の値が改善した。しかし、アディポネクチンの血中濃度に変化はなかった(表1)。

血管エコー検査では、内膜中膜複合体厚(IMTmean)に変化はなかったが、Stiffness $\beta$ は正常化し、%FMDは著しく改善した(表2)。

### 【考察】

2005年4月に、日本人成人のためのメタボリックシンドロームの診断基準が、日本内科学会雑誌に発表された。近年の成人領域の研究において、動脈硬化は肥満や酸化ストレスが関与した慢性炎症性疾患であると認識されるようになり、炎症性疾患としての共通性から川崎病の既往が、動脈硬化の進展を促進させる可能性が指摘されている。

冠動脈合併症を有する川崎病の患者では、動脈硬化予防対策が特に必要であり、メタボリックシンドロームの病態を呈する例には、適切な介入が重要である。

### 【結語】

血管エコー検査における早期動脈硬化の指標であるStiffness $\beta$ や%FMDは、メタボリックシンドロームの病態を呈する川崎病既往患者の介入に、利用できる可能性がある。

## 一般演題

# 発症5年後に左冠動脈瘤退縮を造影にて確認し投薬中止後20年目に、労作時胸痛から左冠動脈2枝の高度狭窄および完全閉塞を確認した1例

東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

細川 奨、佐々木章人、脇本博子、土井庄三郎

東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科

倉林 学、栗原 顕、磯部光章

東京医科歯科大学医学部附属病院心臓外科

水野友裕、田中啓之

### 【はじめに】

川崎病後冠動脈瘤症例の中で、遠隔期に心筋虚血を発症するものはまれである。本報告は、左冠動脈前下行枝の冠動脈瘤の退縮を確認したのち、20年を経過して高度の狭窄となり、また正常血管と思われた左冠動脈回旋枝の完全閉塞を来し、労作性狭心症を発症したので報告する。

### 【症例】

症例は25歳の男性。生後5ヵ月(1980年)時に、川崎病に罹患した。急性期の治療は、アスピリン100 mg/kg/日の内服のみが行なわれ、有熱期間は17日間であった。なお、経過中に肝機能障害が出現し、アスピリンからジピリダモールに変更された。第49病日に退院となり、以後外来経過観察となっていた。急性期の心エコー検査は、当時は不可能であった。

発症後7ヵ月(1歳時)の大動脈造影検査では、左冠動脈前下行枝に直径6.6 mmの冠動脈瘤を認めたが、左冠動脈回旋枝および右冠動脈には明らかな病変を認めなかった。

ジピリダモールの内服は継続し、以後2回(3歳時、6歳時)の選択的冠動脈造影検査を施行した。発症後5年7ヵ月(6歳時)の冠動脈造影検査では、左冠動脈前下行枝の冠動脈瘤は退縮し、軽度の狭窄所見を認めた。一方、左冠動脈回旋枝および右冠動脈には動脈瘤、狭窄ともに認めなかった(図1)。この冠動脈造影検査後、ジピリダモールは内服中止となった。

以後、年1回の頻度で外来経過観察されていたが、13歳時の検診を最後に受診が途絶えた。

2004年10月、労作時の左胸部痛と息苦しさが出現し、自然に軽快したが、その後も1日に1回以上の頻度で断続的に続いた。近医を受診し、心電図検査、胸部レントゲン写真など施行されたが異常は認めなかった。

2005年に入り、再び労作時の胸の苦しさが出現し、約1時間持続したため近医を再受診した。Single Master運動負荷心電図においてV<sub>4-6</sub>誘導で2mmのST低下および血液検査にて脳由来ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の軽度上昇を認め、労作性狭心症を疑われ、当院循環器内科に紹介された。なお、高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病を疑わせる所見は認めなかった。

選択的冠動脈造影検査を施行したところ、軽度狭窄を示していた左冠動脈前下行枝の病変部位は90%の高度狭窄を、一方、3回の冠動脈造影検査では正常と考えていた左冠動脈回旋枝は、完全閉塞している所見が認められた（図2）。

冠動脈バイパス手術の適応と判断し、4枝バイパス術を施行した。なお、手術時の所見では、冠動脈に明確な動脈硬化性病変は認めなかった。

**【考察】**

予期せぬ虚血症例7例につき検討したところ、発症はいずれも1975年前後と古く、急性期治療内容として免疫グロブリン投与が確立されていない時代の症例であった。また狭窄性病変の出現は、発症後6年の1例を除き、全て11年以上経過していた。

今回の報告症例は、急性期に形成した左冠動脈前下行枝の冠動脈瘤に軽度狭窄性病変が残存したものの、進行を認めなかったことから、抗血小板剤は中止となった。そして20年後に90%狭窄病変に進行した。以上の経緯は予測可能で、抗血小板剤の継続投与が必要であったと考えられる。

一方、左冠動脈回旋枝は3回の冠動脈造影検査で異常所見を認めなかったが、20年後に完全閉塞を来した。以上の経緯は予測不可能と考えられた。

**【結語】**

少なくとも直径6mmを超える比較的大きな冠動脈瘤を急性期に合併した症例では、何年後に冠動脈瘤が退縮しても、冠動脈瘤の存在した部位のみならず、他の部位の変化も考慮し、冠動脈造影またはMR冠動脈造影による血管の評価、および運動負荷心電図または心筋シンチグラムによる誘発虚血の評価による経過観察が必要であると考えられた。また、本報告症例のように経過観察から脱落しないよう、また生活習慣病予防に対して自覚を持つよう、日頃から注意を促し、教育することが重要であると考ええる。

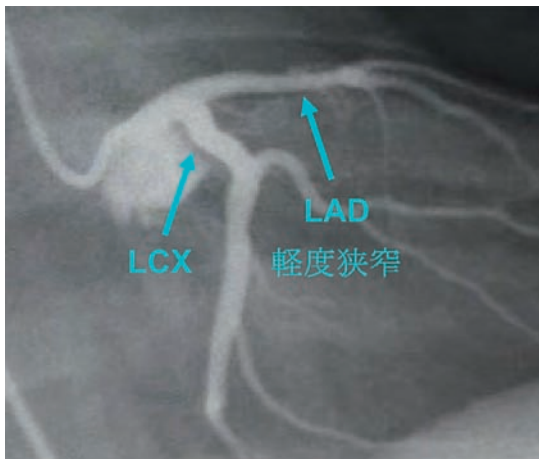


図1 冠動脈造影像（6歳時）  
LCX：左冠動脈回施枝  
LAD：左冠動脈前下行枝

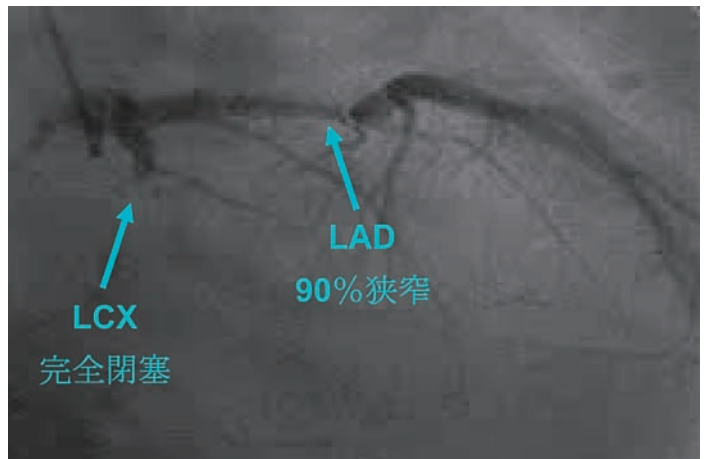


図2 冠動脈造影像（25歳時）  
LCX：左冠動脈回施枝  
LAD：左冠動脈前下行枝

## 免疫グロブリン療法不応の川崎病におけるサイトカインの動態

東京都立清瀬小児病院循環器科

三浦 大、河野一樹、菅谷明則、葎葉茂樹、大木寛生、  
白石昌久、仲田晴子、小松弘明、佐藤正昭

### 【はじめに】

急性期川崎病に対する抗サイトカイン療法として、インフリキシマブが注目されている。

炎症性疾患の抗サイトカイン療法には、TNF- $\alpha$ 抗体のインフリキシマブとアダリムマブ、可溶性TNF- $\alpha$ 受容体のエタネルセプト、抗インターロイキン (IL)-2抗体のダシリズマブ、抗IL-6受容体抗体のトシリズマブ、抗炎症性作用を持つIL-10の投与 (実験段階)、IL-1受容体アンタゴニストのアナキンラなどがあり、今後、特に免疫グロブリン療法不応の川崎病が適応になると予想される。

その際に、どのサイトカインを標的とすることが妥当か明らかにするために、免疫グロブリン療法不応例におけるサイトカインの動態を検討した。

### 【方法】

対象は、2004年1～12月に入院した川崎病のうち、免疫グロブリン療法 (2 g/kg/24時間) 不応の川崎病8例 (月齢2ヵ月～51ヵ月、中央値10ヵ月：男児6例、女児2例)。免疫グロブリン療法開始 (第4病日：7例、第5病日：1例) 前および終了後2日目に採血し、TNF- $\alpha$ 、可溶性IL-2受容体 (sIL-2R)、IL-6、IL-10の4種のサイトカインを測定した。

この値を月齢、性、免疫グロブリン療法開始病日をマッチングさせた免疫グロブリン療法反応例8例のサイトカイン値と比較した。両群の比較にはMann-Whitney検定を用い、有意水準 $\alpha$ を0.05とした。数値は、中央値：[25パーセントタイル値、75パーセントタイル値] で表した。

なお、白血球数、好中球数、CRP値は、免疫グロブリン療法前では両群に有意差がなかったが、免疫グロブリン療法後では、いずれも免疫グロブリン療法反応群より不応群が高値であった。免疫グロブリン療法不応群は、全例免疫グロブリン療法追加で加療し、うち3例は、さらにステロイドパルス療法を要した。心エコー検査上の冠動脈所見は、免疫グロブリン療法不応群の1例に拡大を認めたのみで、他の15例では正常であった。

### 【成績】

免疫グロブリン療法反応群に比し、免疫グロブリン療法不応群では、免疫グロブリン療法前のTNF- $\alpha$  (免疫グロブリン療法反応群 vs. 免疫グロブリン療法不応群、2.49：[1.56, 5.05] vs. 7.31：[3.24, 14.1] pg/ml、以下同様に表示)、IL-2R (25.9：[14.4, 45.8] vs. 59.9：[38.9, 77.9]  $\times 10^2$  U/ml)、IL-10 (21：[12, 53] vs. 246：[74, 348] pg/ml)、免疫グロブリン療法後のIL-6 (2：[1, 11] vs. 228：[34, 583] pg/ml)、IL-10 (8：[5, 14] vs. 24：[9, 92] pg/ml) が有意に高値を示した (図1)。

免疫グロブリン療法後/免疫グロブリン療法前の比は、免疫グロブリン療法反応群に比し、免疫グロブリン療法不応群では、TNF- $\alpha$ は有意に低値 (0.98：[0.54, 1.31] vs. 0.42：[0.25, 0.51]：P=0.04)、IL-6 (0.35：[0.11, 0.43] vs. 0.81：[0.26, 2.76]：P=0.02) は有意に高値であった。

### 【考察】

川崎病におけるサイトカインの動態に関する報告は多いが、免疫グロブリン療法反応例と不応例とを比較した場合、若年者が多い、男性が多い、免疫グロブリン療法開始病日が早いといった相違が問題となる。そこで、これらの因子をマッチングさせた症例対照研究を行った。

本研究により、免疫グロブリン療法不応例において

1. 免疫グロブリン療法前ではTNF- $\alpha$ 、sIL-2Rが高値であるが、免疫グロブリン療法で抑制される。
2. 免疫グロブリン療法前ではIL-6は高値でないが、免疫グロブリン療法では抑制できず、免疫グロブリン療法後に高値を示す。
3. IL-10は免疫グロブリン療法前後とも高値であることが明らかになった。

すなわち、免疫グロブリン療法不応例の川崎病に対する抗サイトカイン療法として



1. 免疫グロブリン療法不応例の発生を防止するためには、抗TNF- $\alpha$ 療法、抗IL-2療法を免疫グロブリン療法の前か同時に行うとよい。
  2. 免疫グロブリン療法不応例の治療には、抗TNF- $\alpha$ 療法よりも抗IL-6療法が有効である可能性がある。
  3. 抗炎症性サイトカインであるIL-10の効果は期待できないことが示唆された。
- 今後、さらに本研究を進展させ、川崎病に対する抗サイトカイン療法の導入に役立てたい。

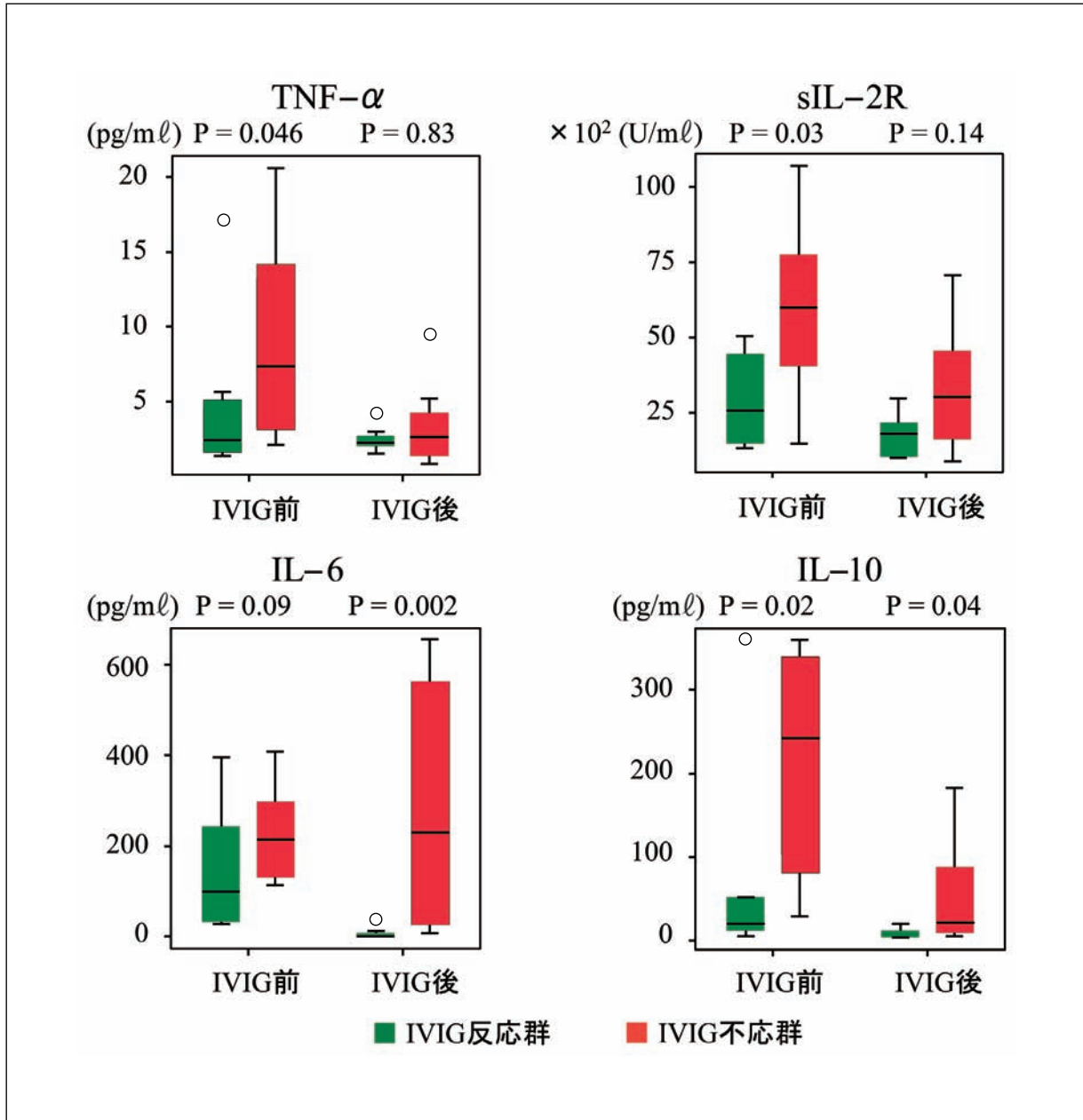


図1 免疫グロブリン療法 (IVIG) 前後における反応群と不応群のサイトカイン値

箱ヒゲ図の説明：箱の上端は75パーセントタイル値、下端は25パーセントタイル値、中の線は中央値を示す。上のヒゲは、箱の上端から箱の長さの1.5倍以内の最大値を表す。下のヒゲは、箱の下端から箱の長さの1.5倍以内の最小値を表す。○印は外れ値を示す。  
 TNF- $\alpha$ ：腫瘍壊死因子- $\alpha$ 、sIL-2R：可溶性インターロイキン-2受容体、IL-6：インターロイキン-6、IL-10：インターロイキン-10。

## シンポジウム

## 小児炎症性疾患に対するインフリキシマブ療法 —若年性特発性関節炎の治療経験から—

横浜市立大学医学部小児科

今川智之、木下順平、中岸保夫、小澤礼美、黒澤るみ子、森 雅亮、横田俊平

## 【はじめに】

炎症性疾患の病態に腫瘍壊死因子（TNF- $\alpha$ ）などの炎症性サイトカインが関与していることが明らかとなり、これらを阻害する治療薬が、研究開発されるようになった。インフリキシマブは、難治性クローン病や関節リウマチにおいて速やかな炎症改善が認められており、小児科領域においても難治性クローン病や若年性特発性関節炎（JIA）において使用報告が見られている。若年性特発性関節炎は、小児リウマチ性疾患で最も多く認められ、その中で、関節症状が主たる症状である多関節型若年性特発性関節炎（pJIA）は、成人の関節リウマチに類似した病態ならびに臨床症状を示す。治療においてもメトトレキサートを中心とした治療がなされ、約75%の症例に炎症症状の改善がみられる。しかしながら、既存の治療に反応が見られない症例では、関節炎による関節破壊が進行することから、インフリキシマブなどの生物学的製剤が用いられるようになってきた。川崎病では、現在、大量免疫グロブリン療法が行われているが、治療に反応しない難治例が存在し、これに対してインフリキシマブ投与が有効であると報告されている。

## 【対象症例】

インフリキシマブの治療を行った症例は、いずれも多関節型若年性特発性関節炎と診断され、プレドニゾロン、メトトレキサートなど疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）や非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）による治療が行われたが、関節炎の悪化と関節破壊の進行が認められていた（表1）。

いずれの症例もインフリキシマブの導入前に、胸部CT検査・心電図検査・心エコー検査により肺結核、心不全などの異常が見られないことを確認した後、体重あたり3mg/kgのインフリキシマブを生理食塩水に溶解・希釈後、約2時間かけて点滴静注した。さらに2週、4週後に投与し、その後8週間隔で投与を行った。インフリキシマブの有効性の評価は炎症関節数、赤血球沈降速度により行った。

## 【結果】

インフリキシマブ治療開始後、1ヵ月以内に炎症関節数と若年性特発性関節炎の改善が認められ、さらにステロイド薬の減量、中止が可能となり、その後も症状と検査所見の悪化は認められていない。その他の症例では、炎症関節数の改善が認められたものの、1例において炎症所見の改善が認められなかった（図1、2）。インフリキシマブの副作用と

表1 インフリキシマブ投与症例

症例	年齢	性別	発症病型	発症年齢	リウマチ因子	抗核抗体	ヒト白血球抗原	治療
1	26歳	男	pJIA	12歳2カ月	(+)	(+)	DR9	PSL、LDx、ASA、MTX、シオゾール
2	22歳8カ月	女	pJIA	15歳5カ月	(+)	(+)	DR4	PSL、LDx、mPSLP、ASA、MTX
3	27歳11カ月	女	pJIA	14歳7カ月	(+)	(-)	DR9	PSL、LDx、ASA、MTX、シオゾール
4	20歳9カ月	女	pJIA	1歳2カ月	(-)	(+)	DR9	PSL、LDx、ASA、MTX、シオゾール
5	50歳3カ月	男	pJIA	2歳10カ月	(-)	(-)	DR4	PSL、LDx、ASA、MTX、シオゾール

投与方法：インフリキシマブ3mg/kgを溶解後、生理食塩水に希釈し、2～4時間かけて点滴投与。

pJIA：多関節型若年性特発性関節炎 PSL：プレドニゾロン LDx：パルミチン酸デキサメタゾン

ASA：アスピリン MTX：メトトレキサート mPSLP：ステロイドパルス療法

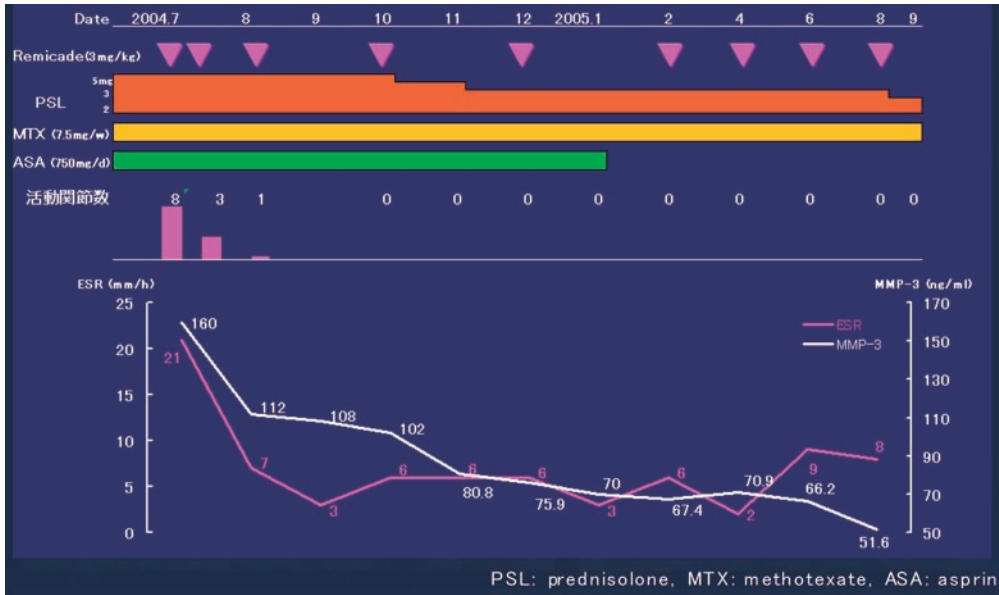


図1 インフリキシマブ投与症例経過

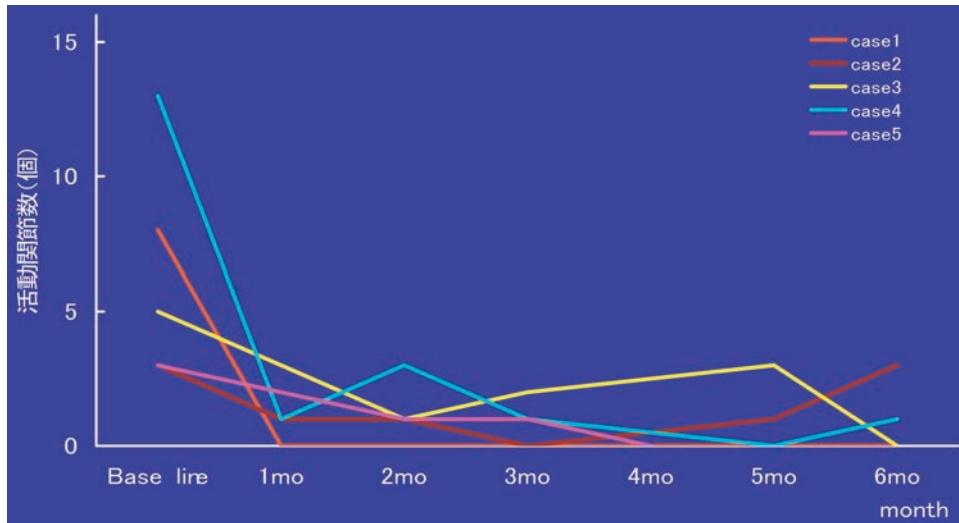


図2 関節所見の推移

して、Infusion Reaction（悪心・嘔吐、発熱、頭痛、発疹など）やアナフィラキシー症状、肺結核・敗血症など重症感染症、悪性疾患の発現が報告されているが、投与時の頭痛のほか重篤なものは認めなかった。

**【考察】**

難治性多関節型若年性特発性関節炎に対するインフリキシマブ治療は、私どもの症例検討や報告例から成人の関節リウマチに対する治療と同様の治療効果であると考えられるが、若年性特発性関節炎に対する臨床試験は、現在国内において行われておらず、今後の検討が必要である。

関節型若年性特発性関節炎は慢性炎症性疾患であるのに対して、川崎病の病型は急性炎症疾患であり、インフリキシマブによる治療は、その血中動態から考えると単回投与で炎症抑制が可能であると考えられる。一方、重症感染症や悪性疾患などインフリキシマブによる重篤な副作用の多くが複数回投与後に認められているため、これらの副作用は川崎病での単回投与では問題とならない可能性が高い。しかしながら、インフリキシマブの構造が免疫グロブリンであるこ

表2 インフリキシマブ投与による副作用

長期投与	感染症：敗血症、結核、カリニ肺炎 脱髄性神経疾患、ループス様症候群 悪性疾患の発現
短期投与 (含単回投与)	アナフィラキシー Infusion Reaction 心不全症状の悪化

とから、アナフィラキシーなど重篤なアレルギー症状や心機能低下症例に投与した場合の心不全悪化などの副作用発現の可能性が考えられる。現時点では、川崎病に対するインフリキシマブの使用症例は少なく、今後、有効性のみならず副作用の発現の検討が必要であると思われる（表2）。

## シンポジウム

# 免疫グロブリン療法・ステロイドパルス不応例への効果 —インフリキシマブ追加療法—

東邦大学医療センター大森病院小児科  
監物 靖、嶋田博光、高月晋一、橋本卓史、  
中山智孝、松裏裕行、佐地 勉

### 【はじめに】

急性期川崎病患者では血中腫瘍壊死因子（TNF- $\alpha$ ）が上昇しており、血中濃度と冠動脈瘤形成に有意な相関があると言われている。2004年、Weissらは免疫グロブリン療法・ステロイドパルス療法不応の川崎病患者に対し、抗ヒトTNF- $\alpha$ モノクローナル抗体であるインフリキシマブを投与し、有効であった症例を報告した。また、2005年Burnsらは、免疫グロブリン療法（2g/kg/日）不応の川崎病患者17名に対するインフリキシマブの有効性を報告した。

私どもも最近、免疫グロブリン療法・ステロイドパルス療法に不応の川崎病患者に対し、インフリキシマブを投与し有効であった2例を経験したので報告する。

### 【症例1】

症例1は4歳男児（図1）。2005年3月14日より発熱、3月16日より口唇発赤・眼球結膜充血、3月17日より不定形発疹・四肢末端の硬性浮腫・手掌紅斑が出現した。一時的に解熱するも再び発熱し、第12病日に当院を受診した。主要症状の6/6を満たし川崎病典型例と診断した。免疫グロブリン療法2g/kg/日投与後も症状持続し、第13・15・17病日に15mg/kgのステロイドパルス療法とウリナスタチンを投与し、第20病日に免疫グロブリン療法2g/kg/日の追加投与を行うも発熱が持続した。第20病日に心エコー検査上、左右冠動脈拡張を認めたため、両親へのインフォームド・コンセントと倫理委員会への報告後、インフリキシマブ5mg/kgを投与した。投与後速やかに解熱し、翌日には眼球結膜充血も消失し、炎症反応も改善した。

インフリキシマブ投与後血中IL-6・TNF- $\alpha$ は著明に低下した。

### 【症例2】

症例2は5歳女児（図2）。2005年8月2日より発熱、その後、右頸部リンパ節腫脹・発疹が出現し、第5病日に前医を受診した。主要症状6/6を満たし川崎病典型例と診断された。同日、免疫グロブリン療法2g/kg/日施行するも発熱が持続し、第6・7病日に23mg/kgのステロイドパルス療法を行うも尿量減少・血圧低下を認めたため、第8病日に当院紹介となった。

入院後、3回目のメチルプレドニソロン投与とウリナスタチンの投与を開始するも解熱しないため、第10病日に免疫グロブリン療法2g/kg/日の追加投与を行った。しかし、その後も発熱持続し、心エコー検査上、右冠動脈拡張を認めたためインフリキシマブ5mg/kgを投与したところ、翌日には解熱し、炎症反応も改善した。

本症例においてもインフリキシマブ投与後血中IL-6、TNF- $\alpha$ は低下した。

### 【考察】

川崎病患者において、血中TNF- $\alpha$ はリンパ球などの免疫担当細胞に作用し、IL-6などの炎症性サイトカインの産生を刺激する。また、視床下部に作用し発熱の誘導、肝細胞に作用しCRP産生の促進、血管内皮細胞に対しアポトーシスの誘導、NO合成酵素の産生抑制、白血球接着因子の発現を促進すると言われている。

特に冠動脈瘤形成例では非形成例に比較して血中TNF- $\alpha$ が有意に上昇しているとの報告が複数ある。

抗ヒトTNF- $\alpha$ モノクローナル抗体であるインフリキシマブは、TNF- $\alpha$ 産生細胞の障害作用、可溶性TNF- $\alpha$ への中和作用、受容体結合TNF- $\alpha$ の解離作用を有する。今回インフリキシマブ投与により、2症例とも血中TNF- $\alpha$ 、IL-6



は低下し、有効と考えられた。

川崎病におけるインフリキシマブ療法は、2004年にWeissらにより初めて報告された。

2005年、Burnsらは免疫グロブリン療法2g/kg/日に不応の川崎病16例にインフリキシマブを投与し、13例で効果を認め、副作用は認めなかったと報告した。自験例でも結核の発症を含め、インフリキシマブによる副作用は認めていない。

難治例・不応例の治療法のひとつとして有用と思われるが、長期的安全性もふくめ今後のさらなる検討が必要である。

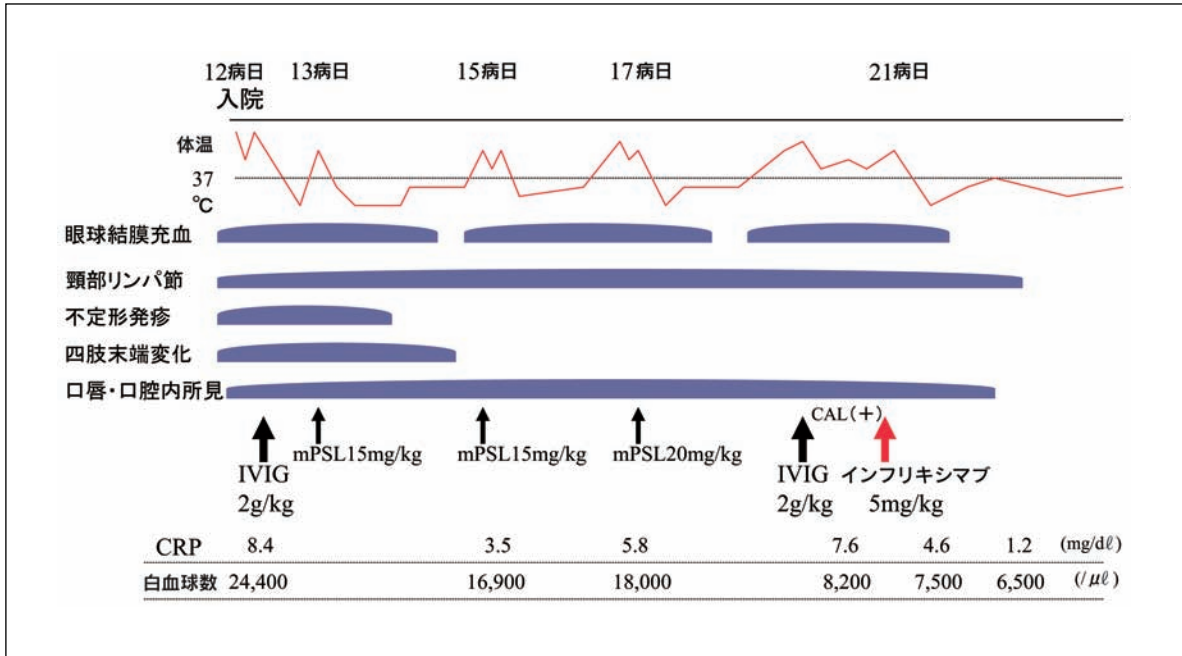


図1 症例1 入院後経過

IVIG：免疫グロブリン療法 mPSL：ステロイドパルス療法 CAL：冠動脈瘤

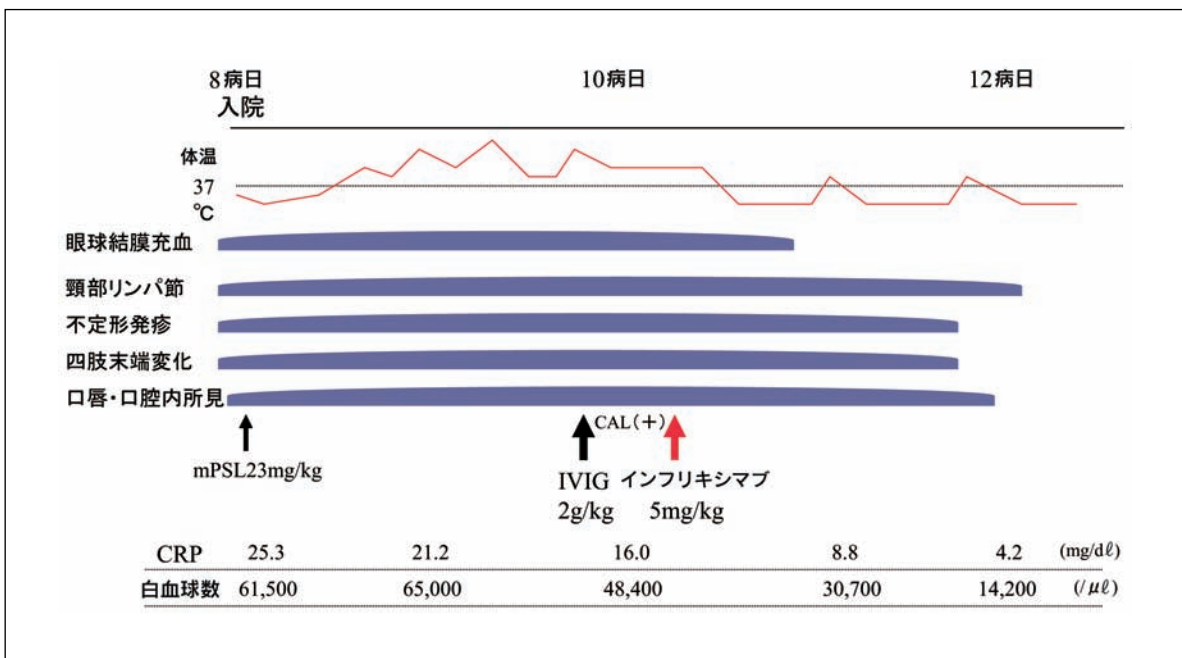


図2 症例2 入院後経過

IVIG：免疫グロブリン療法 mPSL：ステロイドパルス療法 CAL：冠動脈瘤

## 関東川崎病研究会入会案内

関東川崎病研究会では、研究会のより一層の発展のため、研究会の目的に賛同される方の入会を随時受付しております。入会方法は下記のとおりです。

### 【研究会目的】

関東川崎病研究会は、川崎病の学術的知見と患者の生活の質などの向上をはかるとともに、研究者相互の連携と親睦を深めることを目的とします。

### 【入会資格】

関東川崎病研究会の目的に賛同される方なら制限ありません。

### 【入会時費用・年会費】

入会金、年会費は無料です。

### 【入会方法】

申込先：E-mailにて、下記の申込事項を記載の上申込みください。

E-mail : [tokyo-br@nihon-pharm.co.jp](mailto:tokyo-br@nihon-pharm.co.jp)

申込記載事項

- ① 氏名（ふりがな）。
- ② 所属。
- ③ 連絡先（住所、電話番号、FAX番号、E-mailアドレス）。

### 【問い合わせ先】

日本製薬株式会社内 関東川崎病研究会

電話：03-3864-9236



第17回関東川崎病研究会風景

## 関東川崎病研究会運営委員（平成17年11月1日現在）

顧問	川崎 富作（日本川崎病研究センター長）
	直江 史郎（東邦大学名誉教授）
運営委員長	菌部 友良（日本赤十字社医療センター：小児科部長）
副運営委員長	佐地 勉（東邦大学医療センター大森病院：第一小児科教授）
会計	小川 俊一（日本医科大学付属病院：小児科教授）
	野中 善治（昭和大学横浜市北部病院：小児科助教授）
委員	浅井 利夫（東京女子医科大学東医療センター：スポーツ健康医学センター教授）
	阿部 淳（国立成育医療センター研究所：免疫アレルギー研究部免疫療法研究室室長）
	鮎 沢 衛（日本大学医学部附属板橋病院：小児科講師）
	石井 正浩（北里大学医学部：小児科教授）
	今田 義夫（日本赤十字社医療センター：小児科副部長）
	白石 裕比湖（自治医科大学付属病院：小児科教授）
	関 一 郎（東京都立墨東病院：小児科部長）
	高橋 啓（東邦大学医療センター大橋病院：病院病理学講座助教授）
	寺井 勝（千葉大学大学院医学研究院：小児病態学助教授）
	野間 清司（のま小児科：院長）
	柳川 幸重（帝京大学医学部附属病院：小児科教授）
	吉田 泰子（戸田中央総合病院：小児科部長）

(50音順)

関東川崎病研究会のホームページアドレスは、  
<http://www.kawasaki-disease.org/tokyoren/index.html>  
また、川崎病研究総合ホームページ  
<http://www.kawasaki-disease.org> よりリンクできます。

薬価基準収載

# 静注用人免疫グロブリン製剤

特定生物由来製品・指定医薬品・処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

# 献血グロベニン<sup>®</sup>-I-ニチャリ

〈乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン〉



■ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（禁忌）等については、  
添付文書をご参照ください。

製造販売元（資料請求先）



**日本製薬株式会社**

〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

販売



**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号