

関東川崎病研究会レポート

No.22

第22回関東川崎病研究会

日 時：平成20年6月21日(土)

会 場：日本赤十字社医療センター

会 長：東京都立広尾病院 伊東三吾

第22回関東川崎病研究会

一般演題(1)

座長 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科 土井庄三郎

1. 溶連菌感染症を契機として再燃し、冠動脈瘤を認めた川崎病の1男児例
東京都立広尾病院小児科 平野幹人
2. Perfusion MRIによる定量評価の試み
—局所性狭窄、再疎通血管、巨大瘤に対して—
東京逡信病院放射線科 武村 濃
3. 川崎病による炎症所見が遷延した3ヵ月男児例
戸田中央総合病院小児循環器科 松永 保

一般演題(2)

座長 群馬県立小児医療センター循環器科 小林富男

4. 2D Speckle Tracking法による心エコー評価を行った川崎病重症冠動脈障害の1例
日本大学医学部小児科学系小児科学分野 神山八弓
5. 妊娠、分娩に至った川崎病後冠動脈瘤を伴うモザイク型ターナー症候群の1例
日本大学医学部6年 野村亜希子
6. 肝機能異常を呈した川崎病の治療経験
国立成育医療センター総合診療部小児期診療科 小穴慎二

特別講演

座長 東京都立広尾病院小児科 伊東三吾

川崎病罹患感受性遺伝子の同定

独立行政法人理化学研究所横浜研究所ゲノム医科学研究所センター
循環器疾患研究チーム 尾内善広

溶連菌感染症を契機として再燃し、冠動脈瘤を認めた川崎病の1男児例

東京都立広尾病院小児科

平野幹人、浅野達雄、戸張公貴、中田久美子、横内裕佳子、原 光彦、伊東三吾

【はじめに】

川崎病は多様な経過を示し、時には、予想し得ない経過をたどる症例に遭遇することもある。当院でも、症状が比較的軽く軽快した症例が、溶連菌感染症を契機として再燃し、冠動脈瘤を認めた1例を経験した。興味深い症例であるため報告する。

【症例】

1歳9ヵ月男児。今回の入院13日前に、川崎病第8病日で入院した。川崎病の主要症状6/6を認め、血液検査では、白血球数 $18,200/\mu\text{L}$ 、ヘマトクリット36.3%、血小板数 $29.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、CRP3.4 mg/dL、アルブミン4.0 mg/dL、HDLコレステロール28 mg/dL、肝機能は正常であった。そのほか尿検査は正常、溶連菌検査は陰性であった。

原田スコア3/7であったため、アスピリン内服のみで治療し、第15病日にCRPの陰性化と心エコー検査上での冠動脈正常を確認し、退院した。

退院4日後に再発熱を認め、再発熱3日目に来院した。発熱、咽頭発赤を認めたため、溶連菌迅速検査を施行したところ陽性であった。また、同日施行した心エコー検査で、左冠動脈瘤(図1)を認めたため、加療目的で入院した。

入院時、発熱(39.4℃)、軽度の眼球結膜充血、軽度の口唇発赤、右頸部リンパ節腫脹(1.5×1.5 cm)を認めた。血液検査では、白血球数 $20,200/\mu\text{L}$ 、ヘマトクリット33.4%、血小板数 $46.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、CRP3.5 mg/dL、アルブミン4.0 mg/dL、HDLコレステロール45 mg/dL、肝機能は正常で、原田スコアは3/7であった。

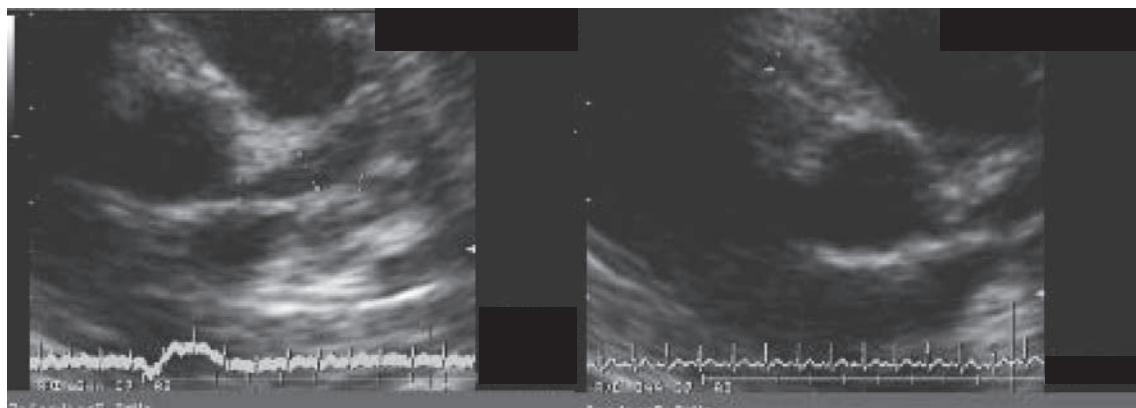
同日から、免疫グロブリン(2 g/kg)、ABPC(90 mg/kg)の静脈内投与、アスピリン(30 mg/kg/日)の内服を開始したが、第22病日には、冠動脈が4~5 mmに拡張していた。入院2~3日目(第22~23病日)に解熱し、心エコー検査でも、冠動脈のそれ以上の拡張傾向は認めなくなった。

その後も再発熱は認めず、第25病日にはアスピリンを5 mg/kg/日に減量、第26病日には抗菌剤を点滴静注から内服へと変更した。第31病日の血液検査で、白血球数 $11,100/\mu\text{L}$ 、CRP0.3 mg/dLと改善を認め、心エコー検査でも悪化傾向にないため、第32病日にアスピリン(5 mg/kg/日)を継続したまま退院とした。

以後、経過良好で、冠動脈瘤は退縮傾向にあるが、アスピリンは継続中である。

【考察】

本症例は、再燃(くすぶり)例であり、溶連菌感染が契機と考えられた。再燃例の特徴は、表1に示すとおりであるが、くすぶり例は1歳未満に多く、不全型が少ないという特徴がある。また、免疫グロブリン投与が比



左冠動脈主幹部：2.1~4.1 mm

右冠動脈：1.7 mm

図1 再入院時心エコー所見

表1 川崎病と溶連菌感染との関係、冠動脈瘤再発の危険因子

川崎病と溶連菌の関係

- ・溶連菌発熱性外毒素-C (SPE-C) が関与しているのではないか (和歌山県立医大、鈴木ら、2001年)。
- ・両側巨大冠動脈瘤を認め、ASOが高値であった症例報告あり (Rellerら、1984年)。

冠動脈瘤の危険因子

- ・6ヵ月未満、5歳以上の児に多かった。
- ・不全型の症例に多かった (不全型は1歳以下、5歳以上で多かった) (2003年、全国調査から引用²⁾)。
- ・巨大冠動脈瘤を形成した症例では、初診時血清ナトリウム値が135 mEq/L未満が多かった (1999年全国調査から引用³⁾)。
- ・冠動脈瘤 (+) の症例では、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、HDLコレステロール値が冠動脈瘤 (-) の症例に比べ、優位に低値であった (和歌山県立医大、鈴木ら、2000年、小児科診療)。

再発の危険因子について

- ・初発時の年齢が2歳以下。
- ・初発時の免疫グロブリン総使用量が1.5 g/kg以上。
- ・心後遺症を合併した患児。
(再発危険因子全てが、第15回全国調査から引用)。

較的早期で、心合併率が対照例に比べ、高いと報告されている (第18回全国調査から、第43回小児循環器学会での報告)。

本症例は、アスピリン内服のみで速やかに軽快し、その特徴を示していなかったため、初回入院時には、くすぶり例とは考えなかった。再燃後は、川崎病と溶連菌感染両方に対する治療を行い、病勢を鎮静することができ、冠動脈瘤も中等度までで、食い止めることができた。

川崎病の溶連菌感染説に対しては、否定的な意見が多い中、関連が示唆された症例報告もあり、さらに新たな見解も示されている¹⁾ (表1)。臨床経過からは、明らかに溶連菌感染が契機であり、冠動脈瘤についても、溶連菌感染が何らかの影響を及ぼしているのではないかと考えられるが、明確な証拠を示すことができていない。

再燃例、再発例、溶連菌感染症合併例など、さまざまな経過の川崎病の報告があるが、溶連菌感染症を契機に再燃という例は、私どもが検索した範囲では見つからず、まれな症例と考えられたので、ここに報告した。

(参考文献)

- 1) 小池通夫：川崎病の病原について—スーパー抗原である溶連菌発熱性外毒素-Cとの関連—。日本小児科学会雑誌, 104 : 987~992, 2000.
- 2) Tomoyoshi S et al : Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. Pediatrics International, 49 : 421~426, 2007.
- 3) Nakamura Y et al : Use of laboratory data identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. Pediatrics International, 46 : 33~38, 2004.

Perfusion MRIによる定量評価の試み —局所性狭窄、再疎通血管、巨大瘤に対して—

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、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】

近年、虚血性心筋評価にGd-DTPA造影剤を併用したPerfusion MRIが普及し、Perfusion Defectを視覚的に捕らえることで心筋虚血部位が評価されている。私どもは、川崎病の局所性狭窄、閉塞冠動脈瘤、再疎通血管、巨大冠動脈瘤やバイパスグラフト術後例において、Perfusion Defectを観察してきた。前3者のDefectは、虚

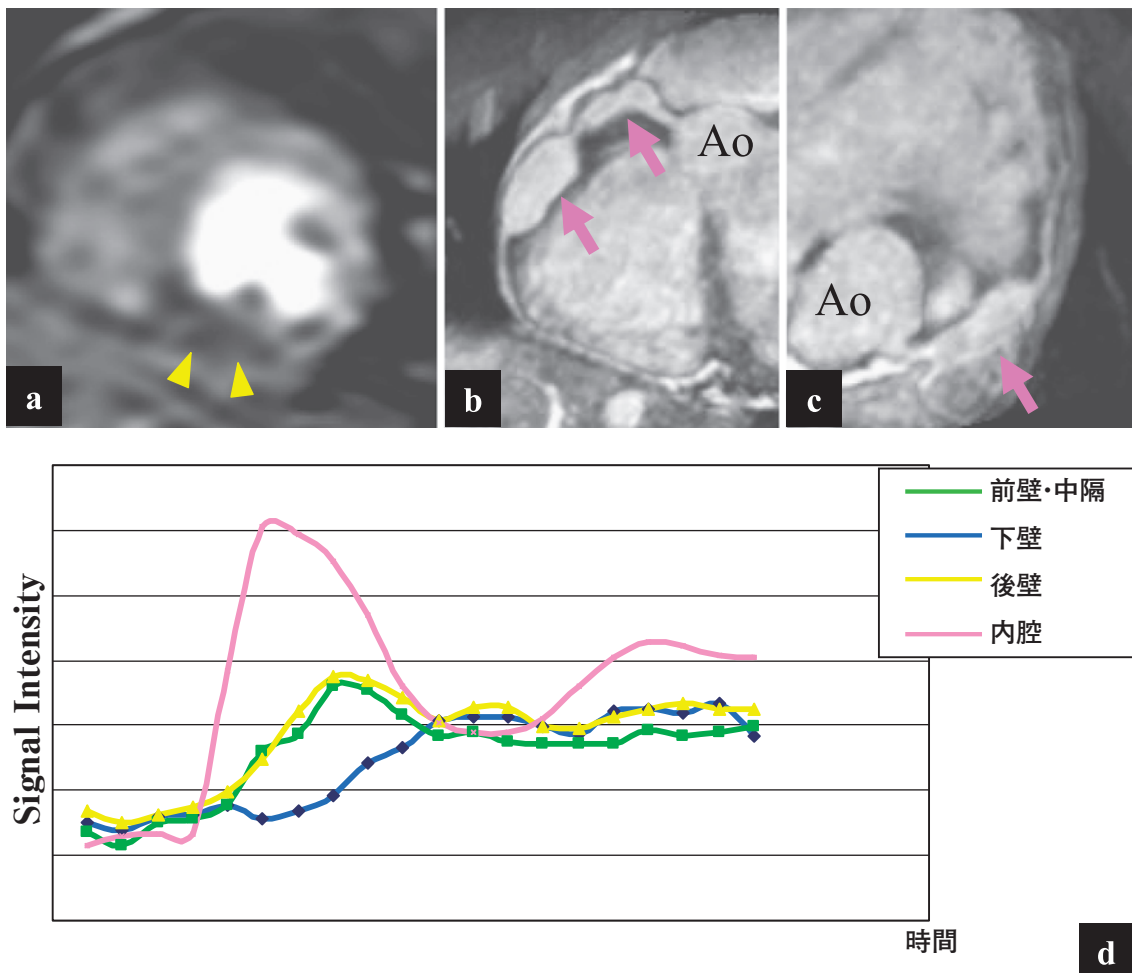


図1 Perfusion Delay : 9歳男児 : 左右冠動脈例

a : 左心室下壁のPerfusion Delay

b : MRCA MIP Image (Right Coronary Artery)

c : MRCA MIP Image (Left Coronary Artery)

d : Dynamic Curve

MRCAで右冠動脈に2つの冠動脈瘤 (Segment 1 : 7 mm、Segment 2 : 11 mm)、左冠動脈前下行枝に7 mmの冠動脈瘤が確認された。左心室下壁領域にPerfusion Delayを認めた。

血として自明であるが、巨大冠動脈瘤の中の乱流で、造影剤の流出が遅延する場合や内胸動脈バイパスを経由した造影剤が心筋に到達するまでの時間の遅延で見られるDefectは、真の心筋虚血とは異なり、Perfusion Delayと呼べると考えている。このため、経過観察において、巨大冠動脈瘤やバイパスグラフトに局所性狭窄が出現した場合の心筋虚血との差異を知る手段が必要である。

今回、私どもは、心筋血流到達時間（Dynamic Curve）の定量評価とパターンの分析を試み、狭窄出現の感知における有用性を検討した。

【使用装置・検討症例数】

MRI装置は、フィリップス社製GYROSCAN INTERA 1.5 Teslaで、使用コイルは、SENSE Body CoilとFlex-M Coilとした。

使用シーケンスは、心電図同期併用Steady State Free Precession法を用い、Gd-DTPAの使用量を0.2 mL/kgで、3~4 mL/秒の急速静注で検査を施行した。

定量評価データは、ストレス負荷Perfusion MRIとし、ATPの使用量は0.16 mL/kg/分とした。

Perfusion MRIの検討症例数は46例（男性34例、女性12例）、年齢は3歳から36歳（中央値11歳）とし、冠動脈瘤39枝、局所性狭窄12枝、閉塞冠動脈瘤5枝、再疎通血管16枝、バイパスグラフト術後7枝であった。

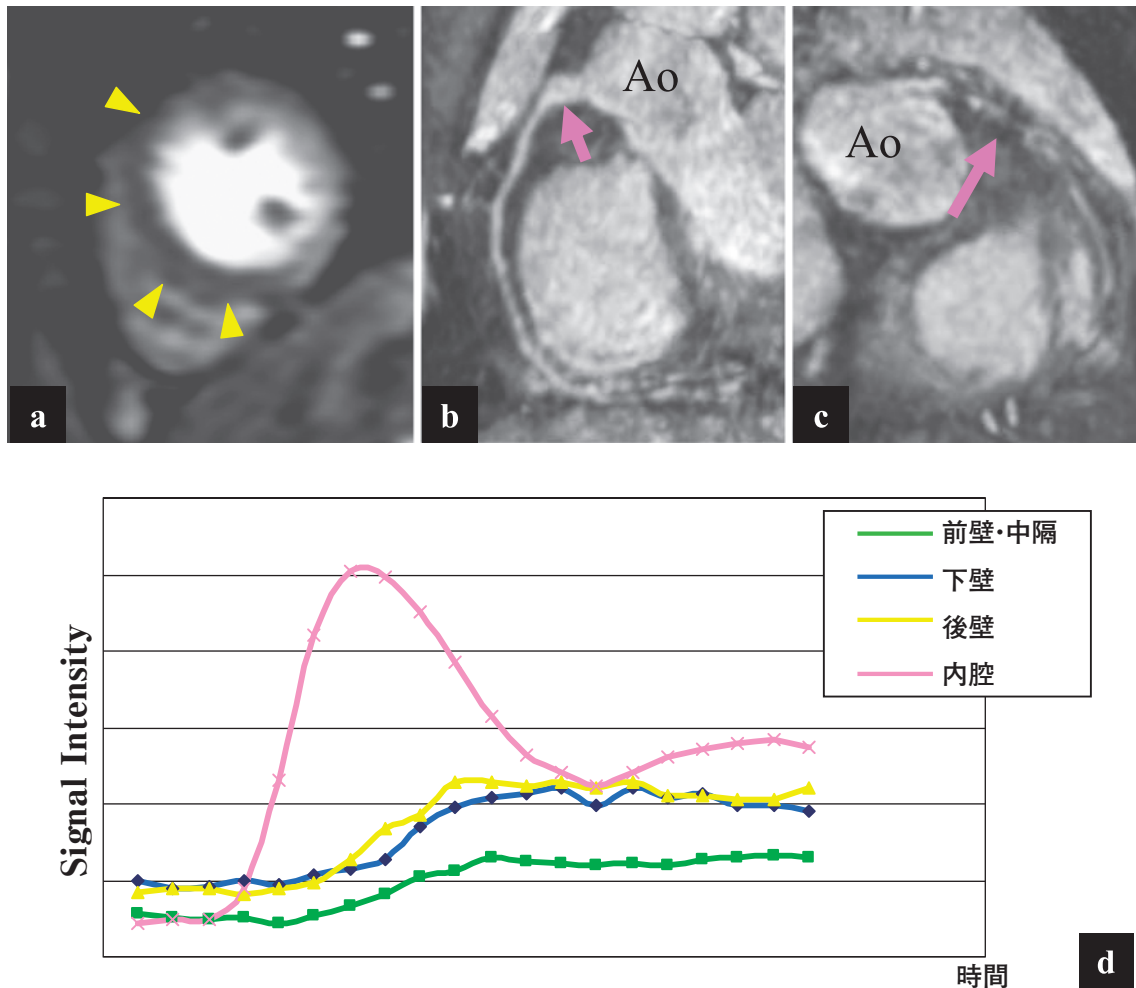


図2 Perfusion Defect : 33歳女性：左冠動脈前下行枝局所性狭窄、右冠動脈瘤例

- a : 左心室前壁のPerfusion Defect
- b : MRCA MIP Image (Right Coronary Artery)
- c : MRCA MIP Image (Left Coronary Artery)
- d : Dynamic Curve

左冠動脈前下行枝Segment 6に高度局所性狭窄を認め、前壁中隔領域のDynamic CurveでPerfusion Defectを認めた。

【検討方法】

Dynamic Curveの測定範囲を左心室の前壁・中隔、下壁、後壁、内腔の4カ所とし、各測定箇所での最高濃度到達時間、最高濃度値をグラフ化し、Perfusion DefectとPerfusion Delayの定量評価を行った。

以下にパターンを例示する。

【症例1】

9歳男児、左右冠動脈瘤例。右冠動脈Segment 1に7 mmの冠動脈瘤、Segment 2に11 mmの巨大冠動脈瘤を認める(図1-a、b)。右冠動脈支配領域である左心室下壁のDynamic Curveは、前壁・中隔、後壁と異なり、最高濃度到達時間の遅れを認め、最高濃度値に相違を認めずPerfusion Delayと考えられた(図1-c)。

【症例2】

33歳女性の左冠動脈前下行枝局所性狭窄、右冠動脈瘤例(図2-a、b)。左冠動脈Segment 6に高度局所性狭窄を認める(図2-c)。左冠動脈前下行枝の支配領域の左心室前壁・中隔のDynamic Curveは、他の領域に比べ、最高濃度到達時間の遅れと最高濃度値の低下を認め、Perfusion Defectが確認された(図2-d)。

本症例は、これらの結果により、大動脈—冠動脈バイパス術の適応ありとした。

【まとめ】

Dynamic CurveによるPerfusion MRIの定量評価で、Perfusion DelayとPerfusion Defectを分類できた。これにより、個々の症例の経過観察において、狭窄出現や虚血の改善などの客観的評価に有用であると思われる。多数例における障害別定量分析は、次回に報告を予定している。

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はありません。

【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

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

川崎病による炎症所見が遷延した3ヵ月男児例

戸田中央総合病院小児循環器科

松永 保

戸田中央総合病院小児科

中川 良、吉田泰子

東京女子医科大学東医療センター小児科

富沢尚子、辻 直香

【はじめに】

乳児の川崎病患者は、不全型をとることも多く、診断・治療に苦慮する例が多い。今回、私どもは、冠動脈拡張を認め、不全型川崎病と診断し、免疫グロブリンを施行した例で、アスピリン減量後にCRPの再上昇を認め、CRP陽性が第51病日まで続いた3ヵ月男児例を経験したので報告する。

【症例】

3ヵ月の男児。以前よりあった発疹の増悪と眼球結膜充血に気付かれた。2日後の夜39℃の発熱、哺乳力軽度低下、軟便を認めたため、翌朝、某小児科を受診した。血液検査にて、白血球数14,500/ μ L（好中球数55%、リンパ球数42%）、CRP 4.2 mg/dLと炎症所見の上昇を認め、不明熱精査目的で、当院小児科に紹介入院となった。

入院時、躯幹を中心とする汗疹様の発疹以外の病的身体所見は認めなかった。入院当初より、川崎病の可能性を考えていたが、発熱以外の症状を認めず、感染症として、FMOXにて治療を開始した。FMOX開始後も発熱、発疹が続き、血液検査所見も変わらず、第4病日にアスピリンの投与を開始した。しかし、CRPの上昇と発熱が続くため、第7病日に抗菌剤をMEPMに変更した。同日の心エコー検査では、左冠動脈主幹部（LMT）2.5 mm、右冠動脈（RCA）2.7 mmで冠動脈瘤形成、心嚢液貯留などの所見はなく、アスピリンを中止した。第9病日より重症感染症として、免疫グロブリン150 mg/kgが4日間投与されたが、発熱が続き、第13病日に左冠動脈主幹部3 mmと冠動脈拡張を認めたため、不全型川崎病と診断した（図1）。免疫グロブリン1.4 g/kg（5日間合計2 g/kg）を施行し、速やかに解熱し、第18病日にCRPも1.3 mg/dLまで下がり、アスピリンを5 mg/kg/日へ減量し、第21病日に退院した（図2）。

退院後、感冒様症状を認め抗菌剤を投与したが、CRPは徐々に上昇し、第35病日にCRPが4.5 mg/dLとなり、精査目的に再入院となった。躯幹に約1 mmの紅色丘疹を認めるのみで、その他の川崎病の症状は認めず、咽頭発赤、咳嗽と上気道炎症状を認めるため、上気道感染症と考え、FMOXを投与した。

37℃台前半の微熱が続き、一旦、CRPも下がったが、すぐに再上昇した。抗菌剤をSBT/ABPCに変更したが、第42病日にはCRP 3.4 mg/dL、赤沈70 mm/1時間と増悪した。

第43病日の心エコー検査では、左冠動脈主幹部3.1 mmと拡張は変わらなかったが、経過中CRP陰性化を認

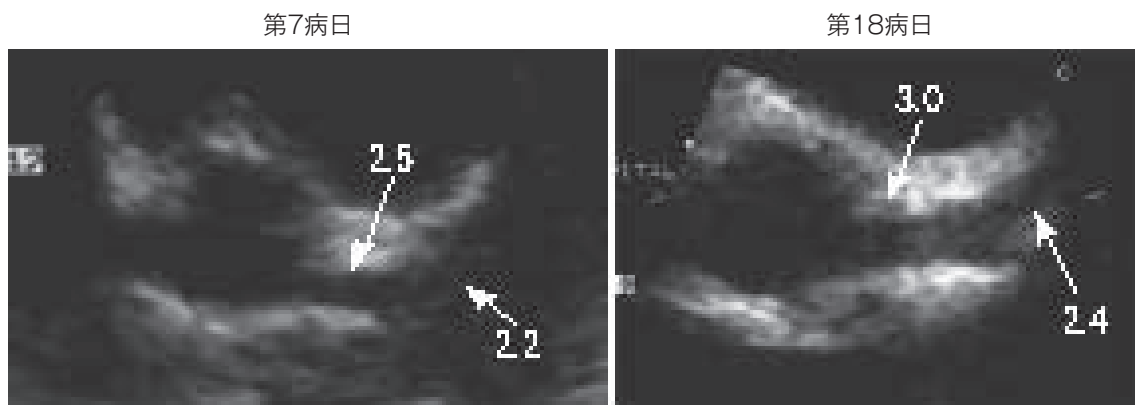


図1 心エコー検査所見

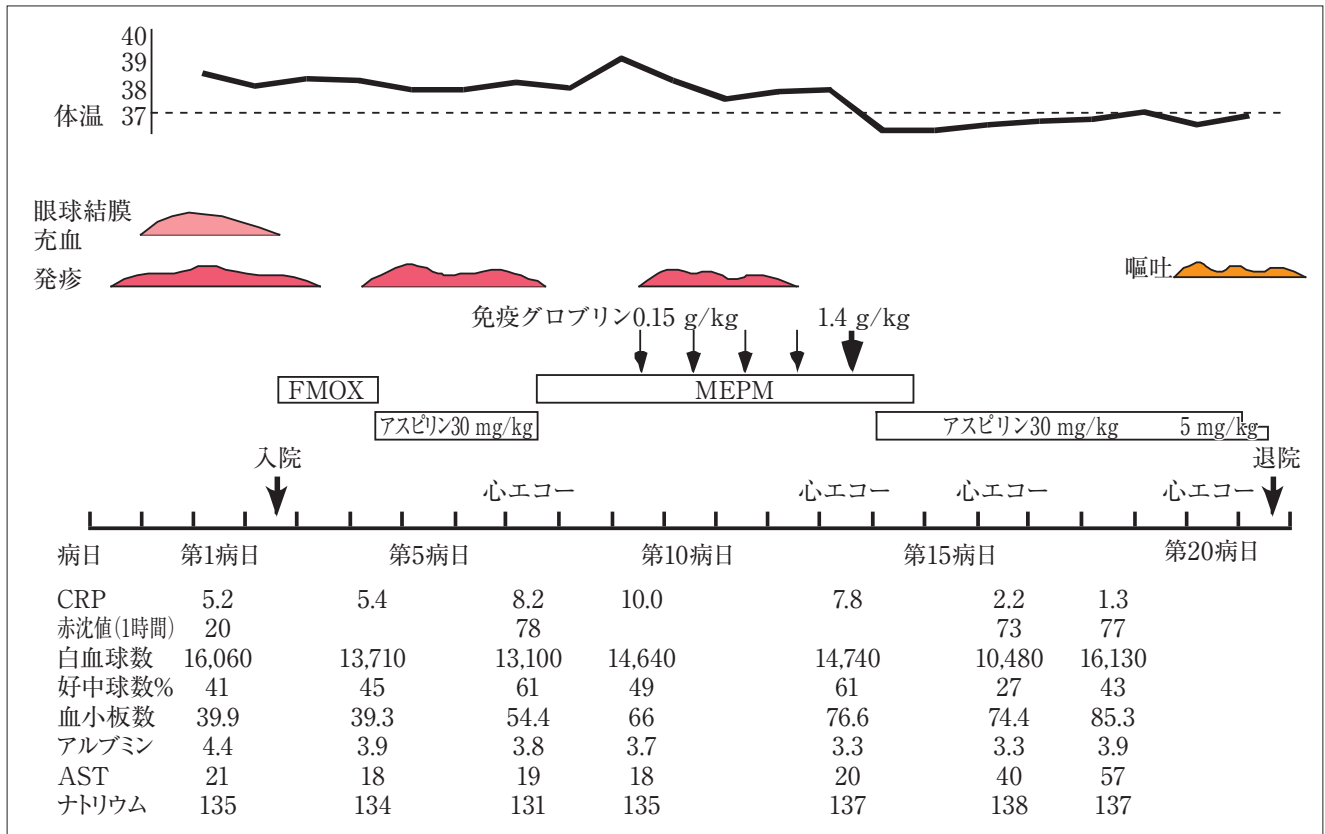


図2 初回入院時の経過表

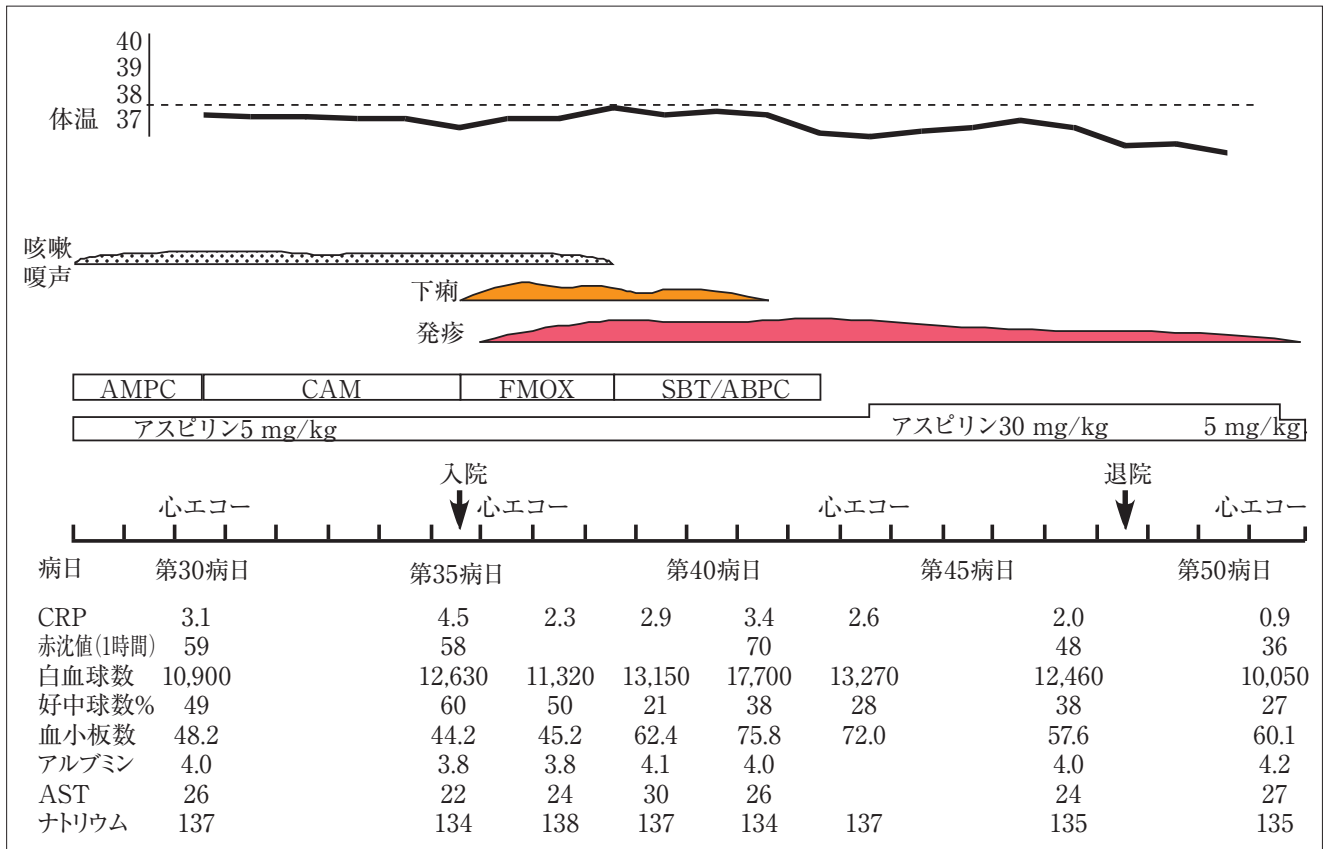


図3 再入院時の経過表

めておらず、川崎病の再燃と考え、アスピリンを30 mg/kgへ増量した。その後、発熱は認めず、発疹も軽快し、CRPも徐々に下がり、第48病日に退院した。

外来にて、第51病日にCRPはほぼ陰性化し、4ヵ月目の心エコー検査では、左冠動脈主幹部2.1 mmと冠動脈拡張は改善し、後遺症なく経過している(図3)。

【結論】

乳児の川崎病患者は、不全型をとることが多く、また1歳以下の男子は、冠動脈後遺症のリスクも高く、診断治療に苦慮する例も多い。

私どもは、冠動脈拡張を呈したため、不全型川崎病と診断し、免疫グロブリンを施行した3ヵ月男児例を経験した。第21病日にCRPがほぼ陰性化したため、アスピリンを減量後、退院した。

しかし、第18病日の赤沈は亢進が持続しており、指先の膜様落屑も認めておらず、炎症が沈静化していなかった、いわゆる“くすぶり”症例だった可能性が高い。乳幼児であることを考えれば、アスピリン減量をCRP、赤沈を参考に遅くした方が賢明だったと考える。

再入院後、第42病日にCRP上昇、赤沈増悪を認めたため、川崎病再燃と考え、免疫グロブリンを考慮した。冠動脈病変増悪の可能性について説明し、免疫グロブリン再投与について、両親にインフォームド・コンセントを行った。しかし、今回報告した症例では、川崎病発症以前より発疹があったため、両親が薬物アレルギーの可能性を考え、免疫グロブリン使用の同意が得られず、アスピリンの増量で経過を見た。

冠動脈後遺症を残さなかったが、症状の揃わない川崎病で、治療に苦慮した1例であった。

本誌掲載論文引用について

本誌掲載論文は、関東川崎病研究会ホームページ：<http://www.kawasaki-disease.org/tokyoren/index.html>に公開されていることから、引用論文として使用することができます。

なお、川崎病研究会総合ホームページ：<http://www.kawasaki-disease.org>からもリンクできます。

2D Speckle Tracking 法による心エコー評価を行った川崎病重症冠動脈障害の1例

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

神山八弓、金丸 浩、鮎沢 衛、平野幹人、阿部 修、宮下理夫
唐澤賢祐、住友直方、岡田知雄、原田研介、麦島秀雄

東京通信病院放射線科

武村 濃

東京通信病院小児科

鈴木淳子

【症例】

5歳の男児。1歳5ヵ月時に、川崎病に罹患した。アスピリン、免疫グロブリン療法にて解熱せず、心エコー検査上で両側冠動脈拡張を認めたため、免疫グロブリン追加投与、ステロイドを含む治療を施行したが、選択的冠動脈造影（CAG）で左右巨大冠動脈瘤を認めた。川崎病後3年のフォローアップMRI冠動脈造影（MRCA）で、右冠動脈閉塞の所見があり、今回、多種の方法（マルチモダリティ）による冠血流評価を比較検討したので報告する。

CAGでは、右冠動脈完全閉塞に左冠動脈からの側副血行を認め、左冠動脈瘤は残存したが、有意狭窄を認めなかった。

MRCAでは、右冠動脈完全閉塞に血栓と思われる所見を認めた。左冠動脈瘤の遠位部には狭窄を認め、CAGと同様の所見が得られた。また、同検査のPerfusion評価では、安静時とATP負荷時ともに、後下壁領域にPerfusion低下を認めた。

Tc-99m Tetrofosmin安静時心筋SPECTでは、心筋灌流および局所壁運動に異常を認めなかった。Tc-99m Tetrofosminによる負荷心筋SPECTを施行予定である。

Velocity Vector Image（VVI）を用いた2D Speckle Tracking法による心エコー法（2DST）では、左心室後下壁に軽度の壁運動異常を認めた。

【結語】

2DSTは、川崎病重症冠動脈障害例に対する冠血流評価の一部として期待できる。川崎病重症冠動脈障害例に対するマルチモダリティによる評価では、各検査の特性を把握した総合的評価が重要である。

運営委員会からのお知らせ

—研究会に出席すると日本小児科学会認定医研修として3単位—

関東川崎病研究会に出席されますと、日本小児科学会認定医研修として、3単位を得ることが出来ます。ふるって関東川崎病研究会に御出席ください。

妊娠、分娩に至った川崎病後冠動脈瘤を伴うモザイク型ターナー症候群の1例

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

中村隆広、金丸 浩、鮎沢 衛、宮下理夫、福原淳示、松村昌治、住友直方、岡田知雄

日本大学医学部6年

野村亜希子

東京都立広尾病院小児科

平野幹人、原 光彦、伊東三吾

【はじめに】

川崎病後冠動脈瘤を伴うモザイク型ターナー症候群の妊娠・出産を経験したので報告する。

【症例】

25歳の初産婦で、3歳時に川崎病に罹患した。右冠動脈瘤（最大径9 mm）、左冠動脈主幹部から左冠動脈回旋枝の冠動脈瘤（最大径5 mm）を合併した。ニフェジピン、アスピリンの内服を継続した。21歳時に施行した選択的冠動脈造影検査（CAG：図1）では、左冠動脈瘤の退縮により、右側心後遺症のみの残存を確認した。

22歳時に身体的特徴から、ターナー症候群が疑われ、染色体検査〔45,X (8/30)、46,XX (22/30)〕で確定診断に至った。

25歳時、市販薬で妊娠反応陽性、1ヵ月後、前医において妊娠25週と診断された。妊娠分娩管理のため当院に紹介された。妊娠30週に施行したMRIによる冠動脈造影検査（MRCA：図2）では、CAGと同様の所見であった。妊娠32週2日から入院管理を行った。

入院時身体所見：身長140.6 cm（-3.68SD）、体重50.0 kg（妊娠前43 kg）、体温37.0℃、脈拍数102回/分、血圧112/78 mmHg。翼状頸、外反肘、第5指短縮、胸部に過剰心音および心雑音なく、呼吸音は清であった。NYHA I度。

検査所見：血液検査は白血球数8,900/ μ L、赤血球数 $386 \times 10^4/\mu$ L、血色素量11.1 g/dL、ヘマトクリット32.8%、血小板数 $24.9 \times 10^4/\mu$ L、プロトロンビン時間11.3秒、活性化部分トロンボプラスチン時間29.8秒、総コレステロール276 mg/dL、HDLコレステロール95 mg/dL、中性脂肪157 mg/dLで、尿検査は正常であった。胸部X線、安静時12誘導心電図は異常所見なし。心エコー検査での左心室駆出率は正常であった。

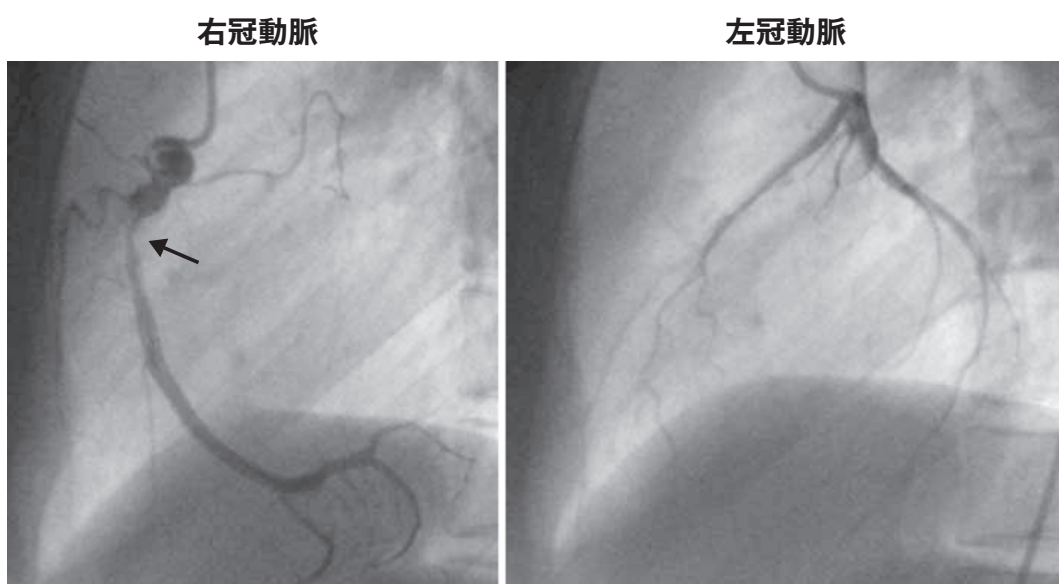
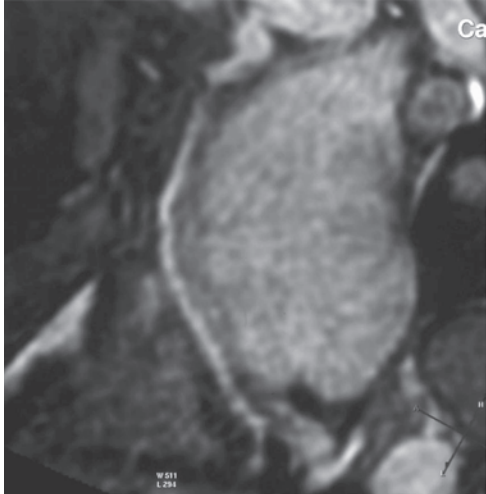


図1：冠動脈造影像（21歳）

右冠動脈に8 mmの冠動脈瘤、その末梢側の25%狭窄（矢印）

右冠動脈



左冠動脈

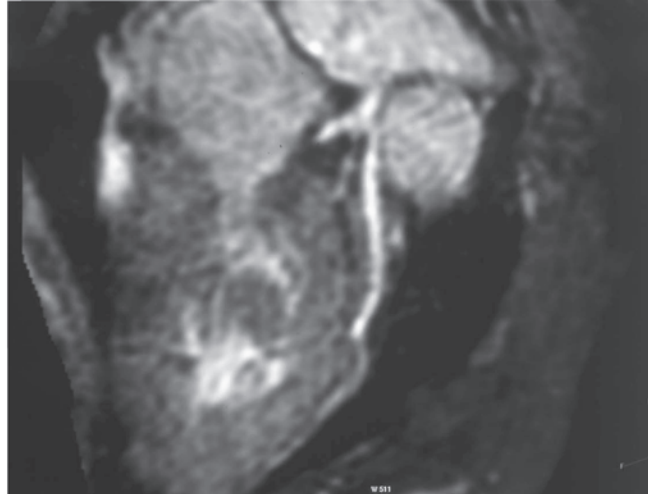


図2：MRIによる冠動脈造影像（MRCA）

(妊娠32週2日)	入院 ※ 胎児心エコー、母体心エコー、心電図、胸部X線、凝固能のチェック
(妊娠36週1日)	アスピリン中止 ヘパリン5000 U/日(5 U/kg/時間)に変更
(妊娠37週0日)	12時間前からヘパリン中止
(妊娠37週1日)	凝固能確認後、予定帝王切開施行。(児頭骨盤不均衡のため) 術後6時間でヘパリン再開
(術後4日)	アスピリン追加
(術後6日)	ヘパリン中止
(術後9日)	退院

図3 入院後の経過

入院経過（図3）：

分娩様式は、児頭骨盤不均衡のため帝王切開を選択した。予定帝王切開1週間前にアスピリンを中止し、ヘパリンの持続点滴に変更した。帝王切開の12時間前に、ヘパリンを中止した。妊娠37週1日2,458 gの健康な女児を出生した。

術後6時間でヘパリンを再開し、術後4日でアスピリンを追加、ヘパリンは漸減し術後6日に中止した。心電図変化、出血性合併症や血栓症の徴候は認めなかった。

術後9日に、児と共に退院した。

【考察】

川崎病後冠動脈瘤合併妊娠の注意点

1. 患者への病状説明

小児から継続して診ている女性患者の場合、病状説明は保護者が中心で、本人に対する病状説明は、不十分な場合がしばしばある。Tsudaら¹⁾の全国調査(表1)によれば、最年少は18歳である。そのため、高校入学時

表1 川崎病による冠動脈障害をもつ患者の妊娠、分娩の全国調査

- ・母体の心事故なし、ST-T変化なし、心室期外収縮（PVC）10例（30例46分娩）
- ・年齢18～35歳（平均27歳）、全例NYHA I度
- ・巨大冠動脈瘤14例、冠動脈一枝以上の狭窄または閉塞が10例
- ・75%以上の局所性狭窄は3例、1例は左心室駆出率43%
- ・16例が低用量アスピリン継続、12例が無投薬、ワーファリン投与例はなし
- ・経陰分娩19例（27分娩；8例は硬膜外麻酔併用）
- ・帝王切開11例（19分娩；3例は産科的適応）
- ・超低出生体重児1例

Tsuda E et al. *Cardiol Young*, 16 : 173～178, 2006.

までには、本人が、病状と内服薬、妊娠に対するリスクを理解している必要がある。

医師は、それぞれの女性の生活状況を把握し、妊娠を計画する場合は、冠動脈後遺症をCAG、マルチスライスCT（MSCT）、MRCAなどのうち、最も適切な方法で評価し、機能面でも心筋SPECTによる虚血評価も必要である。

2. 妊娠中の血液凝固系の変化

妊娠中、血液凝固能は亢進するが、抗凝固療法中の患者は、血栓症と同時に大出血の危険がある。ワーファリン使用患者の場合、妊娠初期は胎児の骨格系への異常、中後期は胎児の出血のリスクが高い。人工弁患者同様、妊娠初期には、ヘパリンの皮下注に変更するが、コントロールには、十分な教育が不可欠である。

低用量アスピリンについて、Sibaiら²⁾の報告では、1日あたり80 mgまでのアスピリンは、胎児循環に影響しないとされている。

【結語】

予期しない妊娠の場合、冠動脈の形態と血流の評価が不十分のまま管理を迫られることがあるが、現在では、MRCAにより妊娠中でも評価が可能である。

抗凝固・抗血栓療法を変更することにより、母体の出血性合併症や血栓による虚血性心疾患が起こる可能性があるが、危険因子により層別化するには、さらなる臨床経験の積み重ねが必要である。

（参考文献）

- 1) Tsuda E et al. *Cardiol Young*, 16 : 173～178, 2006.
- 2) Sibai BM et al. *Obstet Gynecol*, 74 : 551～557, 1989.

肝機能異常を呈した川崎病の治療経験

国立成育医療センター総合診療部小児期診療科

小穴慎二、森山秀徳、高山ジョン一郎

【はじめに】

日本における川崎病急性期の標準的治療は、大量免疫グロブリン (IVIG) とアセチルサリチル酸 (アスピリン) 中等量 (30~50 mg/kg/日) の併用療法である。

治療開始時に、肝機能障害の見られる症例では、肝ミトコンドリア毒性によるReye症候群発症を懸念し、非ステロイド系解熱鎮痛剤 (NSAIDs) として、アスピリンの代替薬剤にフルルビプロフェンを使用する場合がある。しかし、アスピリン、フルルビプロフェンの治療成績を比較した論文は少ない。

今回、当センターにおいて、肝機能障害を呈した川崎病症例の治療経過を検討したので、ここに報告する。

【対象および方法】

2007年6月より2008年2月まで、当センター総合診療部にて治療を行った川崎病症例74例のうち、治療開始時に、肝機能障害 (総ビリルビン > 1.0 mg/dL, AST (GOT) > 100 IU/L, ALT (GPT) > 100 IU/L のいずれか1項目以上を満たした症例) を呈し、化学修飾免疫グロブリン製剤を用いて2 g/kg単回投与を試みた症例24例を対象とした。

初期治療として使用した非ステロイド系解熱鎮痛剤により、アスピリン30 mg/kg群、アスピリン50 mg/kg群、フルルビプロフェン群の3群に分けて検討を行った。各群は、アスピリン30群: 10例、アスピリン50群: 4例、フルルビプロフェン群: 10例であった。

後方視的に診療録の振り返りを行い、症例の背景の比較、アウトカムの比較 (免疫グロブリンの再投与の有無、有熱日数20日間以上の症例、ステロイド投与例の有無、直径4.5 mm以上の冠動脈病変の有無) を比較した。また、治療開始後の肝機能データの推移を検討した。

統計的解析は、GraphPad社、Prism Ver3.0を用いた。

【結果】

1. 3群間の症例背景の比較について

3群間の症例背景の比較結果を表1に示した。性別、年齢、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、血

表1 アスピリン30群、アスピリン50群、フルルビプロフェン群3群の症例背景

	アスピリン30群	アスピリン50群	フルルビプロフェン群	解析法	P Value
症例数	10例	4例	10例	—	—
性別(男児:女児)	8:2	3:1	7:3	Chi-Square	0.8752, ns
年齢(月)*	42.3±53.86	28.0±30.34	33.80±36.43	ANOVA	0.8369, ns
総ビリルビン(mg/dL)*	1.292±0.7874	1.227±0.7221	2.051±1.115	ANOVA	0.1898, ns
AST(GOT)IU/L*	226±394.7	260±231.1	199.6±125.2	ANOVA	0.9352, ns
ALT(GPT)IU/L*	182.8±211.9	170.8±92.19	301.0±172.5	ANOVA	0.2920, ns
血清ナトリウム(mEq/L)*	135.4±2.547	133.8±2.062	133.6±2.366	ANOVA	0.2332, ns
群馬リスクスコア*	3.375±2.200	5.250±0.9547	5.500±2.273	Kruskal-Wallis	0.1042, ns

*平均値±SD

2007年8月までは、肝機能異常を呈した症例は、フルルビプロフェンで治療開始を原則としたが、2007年9月以降は全例アスピリンで治療開始を原則としたため、3群間の背景の差は見られない。フルルビプロフェン群とアスピリン群には季節的差がある可能性がある。

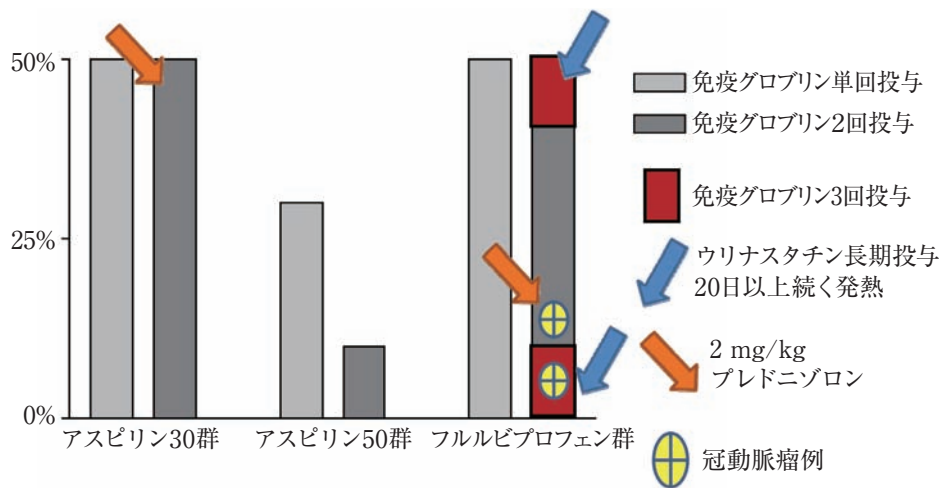


図1 全症例の臨床経過について

全症例の臨床経過を示す。免疫グロブリン再投与はアスピリン30群、フルルビプロフェン群では50%、アスピリン50群では25%であり、いずれの群も高頻度であった。免疫グロブリン投与群（アスピリン30群+アスピリン50群）では、さらに治療を加えた症例は1例であったが、フルルビプロフェン群では3例に追加治療を要し、経過が遷延し、2例に直径5 mmの冠動脈瘤を残した。

清ナトリウム、群馬リスクスコアすべてにおいて、各群間の差は認められなかった。

当センターでは、2007年8月までは、肝機能異常を呈した症例にフルルビプロフェンを使用していたが、2007年9月以降は、全例アスピリンを原則としたため、3群間に差が見られていなかった。

性別に関しては、3群とも男児例が女児例に比し多かった。

2. アウトカムの比較について

アウトカムの比較を図1に示した。免疫グロブリン再投与を行ったのは、アスピリン30群、フルルビプロフェン群で50%、アスピリン50群は25%であった。アスピリン30群1例、フルルビプロフェン群1例に、ステロイド療法を追加した。

フルルビプロフェン群では、2例に免疫グロブリン3回投与、同症例に、さらにウリナスタチン投与を行い、両例とも経過が遷延した。4.5 mm以上の冠動脈瘤は、フルルビプロフェン群に2例見られた。

3. 治療後の肝機能の推移について

各群における治療開始前後（治療開始前と治療開始後初回採血）のAST（GOT）、ALT（GPT）値の推移を図2に示したが、全例ほぼ良好に低下が見られた。

また、フルルビプロフェン群とアスピリン50群のAST（GOT）、ALT（GPT）値の治療開始後の経時的推移を図3に示したが、アスピリン50群で1例に、経過中AST（GOT）、ALT（GPT）の一時的上昇が見られたが、そのまま同治療継続で正常化していた。

【考察】

川崎病の急性期治療戦略としては、免疫グロブリンと非ステロイド系解熱鎮痛剤の併用療法が、標準的治療となっている¹⁾⁻³⁾。しかし、近年、免疫グロブリンが初期治療に加わったことにより、有熱期間の短縮、冠動脈障害発症率の軽減が見られ、初期治療におけるアスピリンを含む非ステロイド系解熱鎮痛剤併用の意義を再考すべきという報告がでて⁴⁾⁻⁶⁾。

本邦では、アスピリンによるミトコンドリア毒性による肝障害、Reye症候群の発症を懸念し、治療開始時に肝機能異常を呈する川崎病症例に対して、フルルビプロフェンを選択する方法も広く行われている。

非ステロイド系解熱鎮痛剤の必要性、種類、投与量、減量のタイミングなど川崎病の治療には、確立していない問題が残されている。

今回の経験からは、肝機能異常を有する川崎病症例に対するフルルビプロフェンの有利性は見いだせず、むしろ印象としては、フルルビプロフェン投与群の方に治療難渋例が多かった。

肝機能障害を有する川崎病症例に対するアスピリン投与群では、肝機能の悪化が懸念されたが、今回経験し

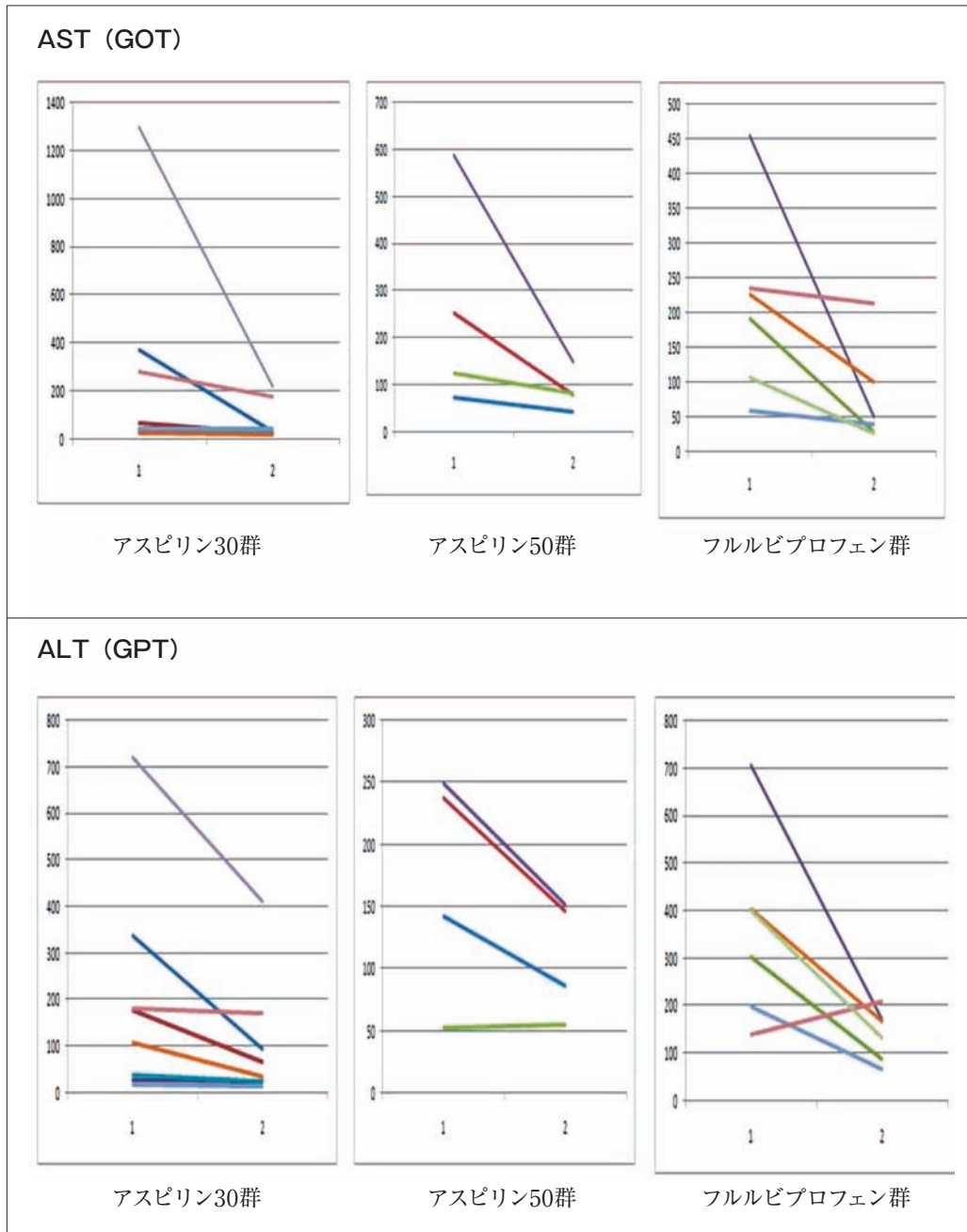


図2 肝機能の推移について

た症例では、全例肝機能異常は比較的すみやかに、正常に復した。また、経験数が少ないが、川崎病症例では、肝機能異常例でもアスピリンの不利性は証明できず、むしろフルルビプロフェン群に比し、治療難渋例が少ない印象を受けた。

ただし、川崎病治療中でのReye症候群の報告⁷⁾⁸⁾、またアスピリンアレルギー症例なども報告されており、今後も、全例アスピリンで治療すべきかどうかは、十分検討が必要であると考えている。

川崎病でのアスピリン投与症例に対するReye症候群の発症率の低さを根拠として、アスピリンとReye症候群の関連に関して、再考が必要かもしれないとの意見もある⁹⁾。非ステロイド系解熱鎮痛剤による肝機能障害は、アスピリン特有のものではないことも、薬剤選択の上で考慮する必要がある。

川崎病の初期治療に、アスピリンの必要性を疑問視するHsiehら⁴⁾の報告では、急性期の発熱のコントロールとして、アセトアミノフェンなどを使用したと記載されていることより、川崎病の急性期の発熱コントロールに対して、免疫グロブリンだけでよいかどうかは、今後、十分検討する必要がある¹⁰⁾。

アスピリンの投与量に関しては、高用量ではなく、初期からの低用量を支持する報告はあり¹¹⁾⁻¹³⁾、アスピリ

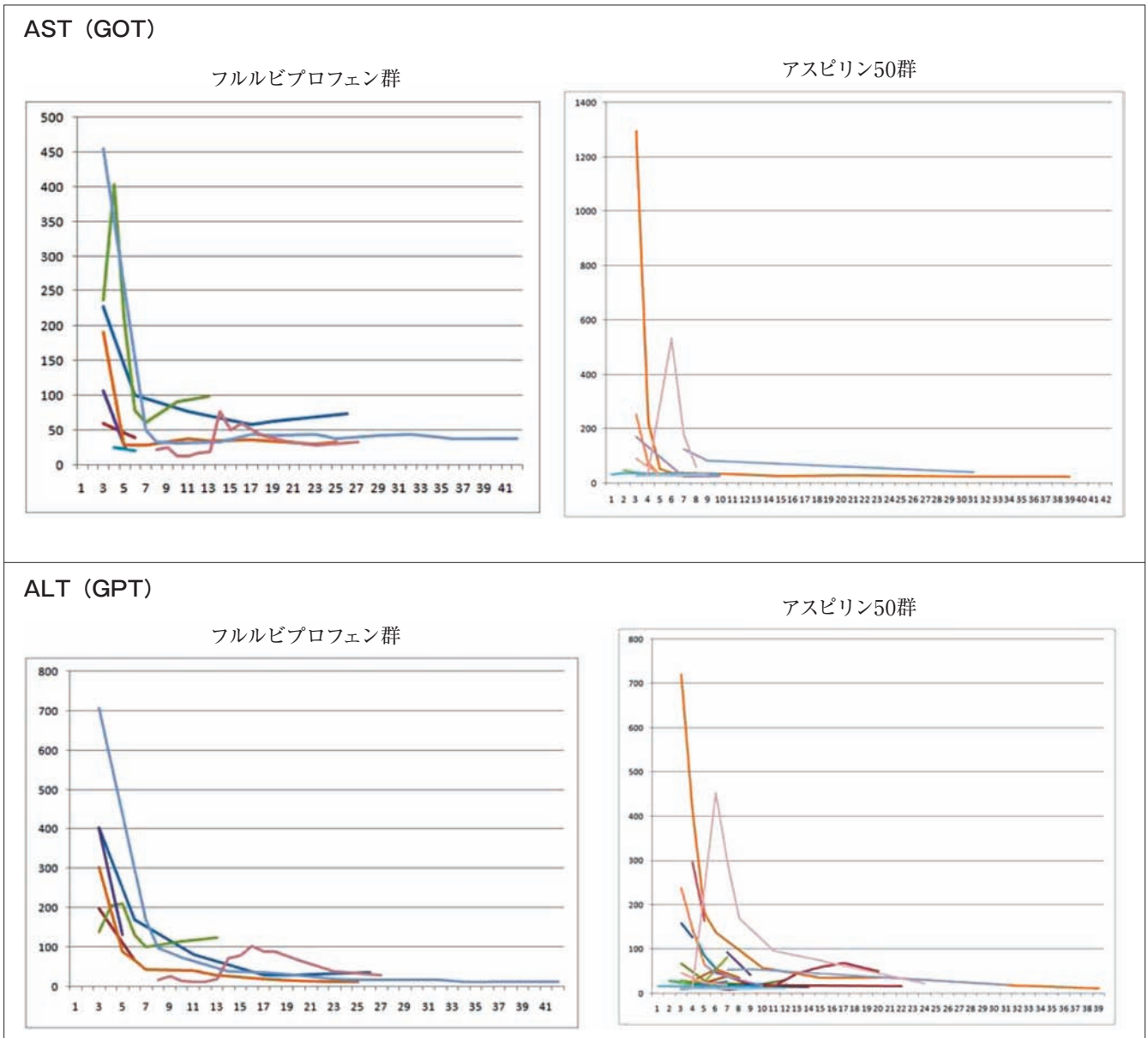


図3 AST (GOT)、ALT (GPT) の時系列変化について

フルルビプロフェン群、アスピリン50群のAST (GOT)、ALT (GPT) の時系列経過を示した。両群ともに比較的すみやかに、経過とともにAST (GOT)、ALT (GPT) は改善し、正常値に復している。アスピリン50群では、1例経過中にAST (GOT)、ALT (GPT) の一時的な上昇が見られているが、そのままアスピリン50mg/日投与を継続しても、肝機能データはピークアウトして改善している。

ンの高用量投与は、選択肢となりにくいと考えられる。

フルルビプロフェンと同じプロピオン酸系のイブプロフェンとアスピリンの相互作用に関しては、イブプロフェン投与後にアスピリンを投与すると抗血小板作用が減衰することが知られている¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。

非ステロイド系解熱鎮痛剤の種類により、川崎病に対する治療効果が異なる可能性があり、また投与順序なども影響を及ぼしている可能性もある。川崎病の急性期の非ステロイド系解熱鎮痛剤に関しては、しっかりと臨床経験の蓄積が必要と考える。

【結語】

今回の検討からは、肝機能異常を呈する川崎病症例に対する初期治療戦略として、フルルビプロフェンの有利性を見いだせず、アスピリンの不利性も見いだせないと考えた。

今後、症例数を増やして、さらなる検討を加えたいと考えている。

(参考文献)

- 1) De Rosa G et al : Current recommendations for the pharmacologic therapy in Kawasaki syndrome and management of its cardiovascular complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 11 : 301~318, 2007.
- 2) Koren G et al : Probable efficacy of high-dose salicylates in reducing coronary involvement in Kawasaki disease. *JAMA*, 254 : 767~769, 1985.
- 3) Newburger JW et al : Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease : a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*, 110 : 2747~2771, 2004.
- 4) Hsieh KS et al : Treatment of acute Kawasaki disease : aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics*. 114 : e689~93, 2004.
- 5) Baumer JH et al : Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 18 : CD004175, 2006.
- 6) Saulsbury FT : Comparison of high-dose and low-dose aspirin plus intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*, 41 : 597~601, 2002.
- 7) Wei CM et al : Reye's syndrome developing in an infant on treatment of Kawasaki syndrome. *J Paediatr Child Health*, 41 : 303~304, 2005.
- 8) Lee JH et al : Kawasaki disease with Reye syndrome : report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*, 3 : 67~71, 1992.
- 9) van Bever HP et al : Aspirin, Reye syndrome, Kawasaki disease, and allergies : a reconsideration of the links. *Arch Dis Child*, 89 : 1178, 2004.
- 10) Wooditch AC et al : Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease : a meta-analysis of 862 children. *Pediatrics*, 116 : 989~995, 2005.
- 11) Akagi T et al : A study on the optimal dose of aspirin therapy in Kawasaki disease — clinical evaluation and arachidonic acid metabolism. *Kurume Med J*, 37 : 203~208, 1990.
- 12) Akagi T et al : Salicylate treatment in Kawasaki disease : high dose or low dose? *Eur J Pediatr*, 150 : 642~646, 1991.
- 13) Terai M et al : Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*, 131 : 888~893, 1997.
- 14) Catella-Lawson F et al : Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, 345 : 1809~1817, 2001.
- 15) Ouellet M et al : A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selectivity is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98 : 14583~14588, 2001.
- 16) Sohn S et al : Accelerated thrombotic occlusion of a medium-sized coronary aneurysm in Kawasaki disease by the inhibitory effect of ibuprofen on aspirin. *Pediatr Cardiol*, 29 : 153~156, 2008.

川崎病罹患感受性遺伝子の同定

独立行政法人理化学研究所横浜研究所
ゲノム医科学研究センター循環器疾患研究チーム
尾内善広

【はじめに】

川崎病は、何らかの感染を契機に発症する血管炎症候群であると考えられている。しかし、その感染因子が何であるのかは、川崎病の発見から40年が経過した現在においても、明らかとはなっていない。

その一方で、川崎病の発症には、個人の遺伝的要因が深く関わっていると示唆する疫学データがある。第一に川崎病の罹患率には、明確な人種間の差があることが挙げられる。日本、韓国、台湾など東アジア諸国においては、欧米に比し10~20倍高い罹患率がみられている。現地の生活習慣を身につけたハワイ在住の日系人においても、日本国内と同程度の罹患率であるという報告も、それが遺伝的要因によるものであることを示唆している。続いて、川崎病の家族内集積性がある。川崎病には同胞罹患率が高く、同胞の一方が川崎病に罹患した場合、もう一方が川崎病に罹患する確率は、一般の罹患率に比較し、約10倍高い。近年、川崎病の患児の親に、川崎病の既往者が多いということも報告されている。

川崎病は、メンデル遺伝形式をとる単一遺伝子病ではなく、複数の感受性遺伝子多型が関与した多因子遺伝疾患と考えることができる。個々の感受性遺伝子を同定し、川崎病の遺伝的要因の全貌を明らかにすることにより、川崎病の病因の謎の解明に近づくことができると考え、私どもは研究を行っている。

【連鎖解析】

まず、感受性遺伝子が存在する染色体上の位置を大まかに特定するため、川崎病同胞罹患例を対象とした連鎖解析を行った。自治医科大学公衆衛生学教室、日本川崎病研究センターの協力の下、日本全国から80組を超す同胞例の検体を収集し、全ゲノムを399ヵ所のマイクロサテライトマーカーでスキャンした。同祖的に同胞間で共有される対立遺伝子の数の平均をマーカーごとに決定し、期待値(=1)からの乖離の程度で連鎖の強さを評価する手法(罹患同胞対法)で解析し、合計10ヵ所の染色体領域に連鎖の傾向を見いだした(図1)。

【連鎖不平衡マッピング】

続いて、各候補領域に存在する一塩基多型(SNP)をデータベースより抽出し、相関解析を用いたさらなる絞り込み(連鎖不平衡マッピング)を体系的に行った。

川崎病患者94人と対照564人での相関解析を行った結果、19番染色体長腕上の領域に、川崎病と強い相関を示す3つのSNPが、クラスターをなして存在することが明らかとなった(図2)。これらについて、別の患者・対照2セットで、非常に良好な相関の再現性が確認されたため、感受性遺伝子および責任多型の同定へ向け、さらなる検討を行った。

これらのSNPは、互いに強い連鎖不平衡状態にあり、約150キロ塩基にわたる連鎖不平衡ブロック上にあることが分かった(図3)。そこで、ブロック内の詳細な多型検索を行い、見いだされたSNPと川崎病との相関を検討したところ、スクリーニングで見いだされた3つを含め、互いに強い連鎖不平衡にある合計9つSNPが、責任多型の候補となった(図3)。

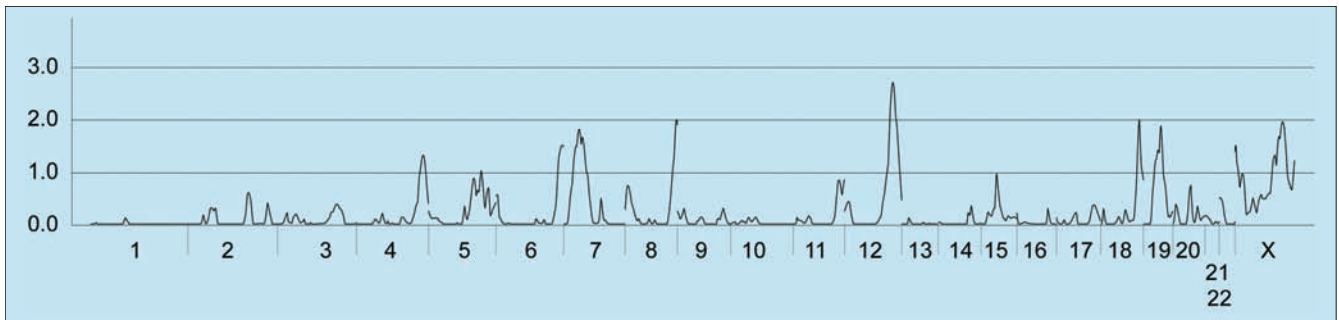


図1 罹患同胞対解析の結果

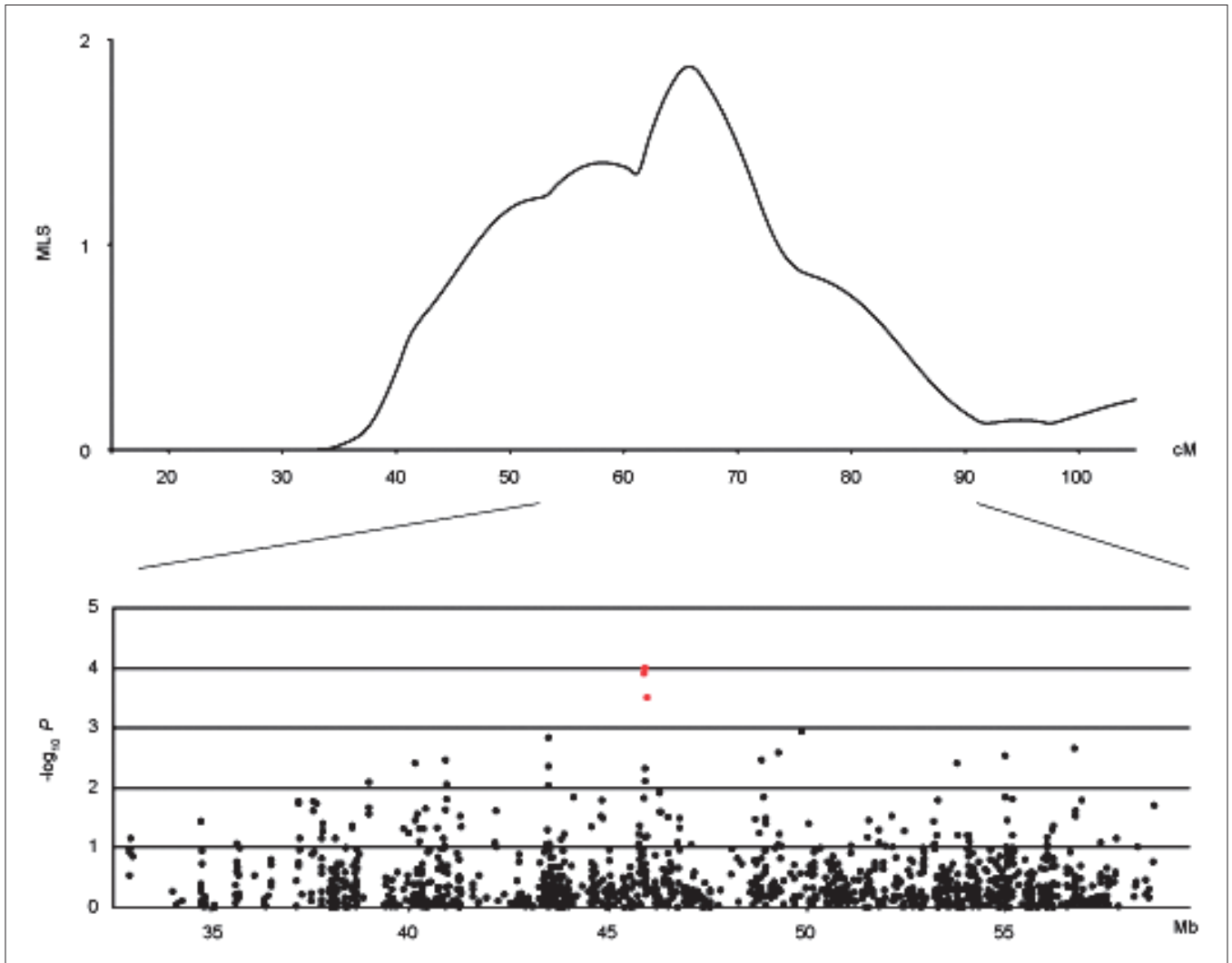


図2 19番染色体の候補領域に対し行った連鎖不平衡マッピング

さらに、連鎖不平衡ブロックの構造が、人種によって異なることが幸いし、米国人川崎病患児とその両親のトリオ検体を用いた伝達不平衡試験にて、川崎病との有意な相関が認められた4つにまで、絞り込むことが出来た(表1)。

【遺伝子機能解析】

連鎖不平衡ブロック上には、これまでに疾患との関連や免疫系臓器での機能が知られていない8つの遺伝子が存在した(図3)。その中で私どもは、ITPKCという遺伝子に着目した。ITPKCは、イノシトール3リン酸(IP3)を基質とするリン酸化酵素である。さまざまな組織でIP3は、細胞内のセカンドメッセンジャーとして機能しているが、T細胞においては、T細胞受容体からのシグナル伝達に係わる重要な分子である。

ITPKCの発現は、末梢血単核球(PBMC)を刺激した際に顕著に亢進すること、T細胞系の細胞株内でITPKCを過剰に発現させると、刺激に応じてT細胞内に誘導されるインターロイキン2(IL2)の発現が低下し、逆にノックダウンさせると、IL2の発現が増強することが明らかとなり(図4)、ITPKCがT細胞の活性化を負に制御する役割を果たしていると考えられた(図5)。

ハプロタイプ間での遺伝子発現の違いを、PBMCを用いて検討したところ、日米共通に相関を示した4つのSNPのリスクアレルからなるハプロタイプからは、ITPKCメッセンジャーRNA(mRNA)の発現が、相対的に低いことが分かった。

これらの解析結果から、ITPKCが領域内の川崎病感受性遺伝子である可能性は、極めて高いものとなった。

【SNP機能解析】

続いて、責任多型の同定に取り組んだ。ITPKC mRNAのレベルが低下するメカニズムとして、まずSNPに

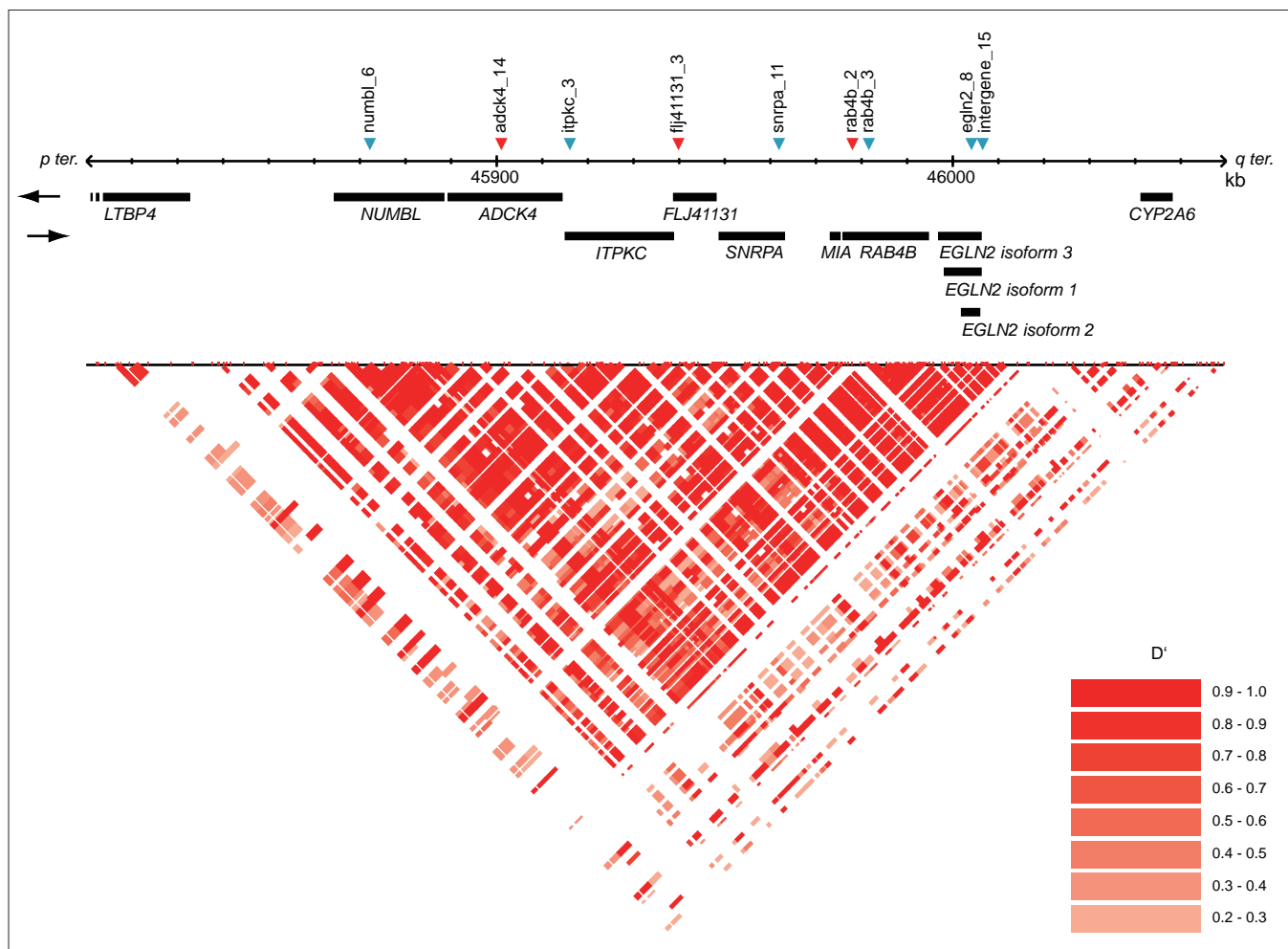


図3 連鎖不平衡ブロック上に存在する遺伝子及び川崎病との相関がみられたSNP

表1 見出されたSNPの相関解析の結果

SNPs	アレル頻度 川崎病 対照		日本人(患者対照研究)				米国人(伝達不平衡試験)				
			χ^2	<i>P</i>	OR	95% CI	T : U	χ^2	<i>P</i>	OR	95% CI
numbl_6	0.22	0.15	30.5	3.3×10^{-8}	1.80	1.46 - 2.22	64 : 31	11.5	0.00071	2.06	1.34 - 3.17
adck4_14	0.23	0.15	34.6	4.0×10^{-9}	1.87	1.52 - 2.30	64 : 31	11.5	0.00071	2.06	1.34 - 3.17
itpkc_3	0.23	0.15	35.8	2.2×10^{-9}	1.89	1.53 - 2.33	64 : 30	12.3	0.00045	2.13	1.38 - 3.29
flj41131_3	0.23	0.15	39.9	2.7×10^{-10}	1.95	1.58 - 2.41	66 : 32	11.8	0.00059	2.06	1.35 - 3.15
snrpa_11	0.23	0.14	45.1	1.9×10^{-11}	2.05	1.66 - 2.53	55 : 40	2.4	0.12	1.38	0.91 - 2.07
rab4b_2	0.23	0.14	41.7	1.1×10^{-10}	1.99	1.61 - 2.46	66 : 50	2.2	0.14	1.32	0.91 - 1.91
rab4b_3	0.23	0.14	44.3	2.9×10^{-11}	2.04	1.65 - 2.51	57 : 39	3.4	0.066	1.46	0.97 - 2.20
egln2_8	0.23	0.14	39.6	3.2×10^{-10}	1.96	1.59 - 2.42	68 : 51	2.4	0.12	1.33	0.93 - 1.92
intergene_15	0.23	0.14	41.0	1.5×10^{-10}	1.98	1.60 - 2.44	63 : 49	1.8	0.19	1.29	0.89 - 1.87

T : U 伝達 : 非伝達

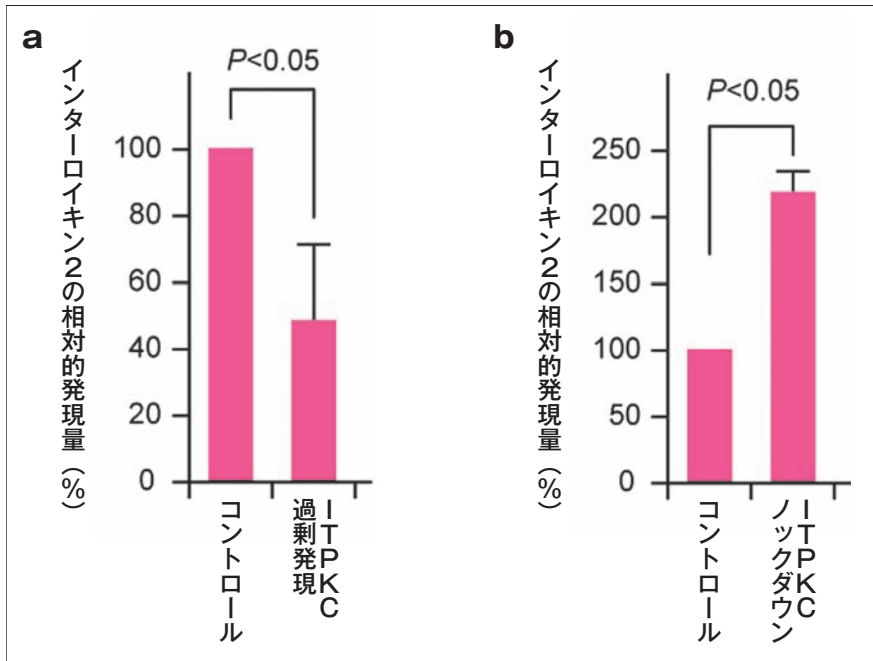


図4 ITPKCの発見を操作した際のインターロイキン2発現量の変化

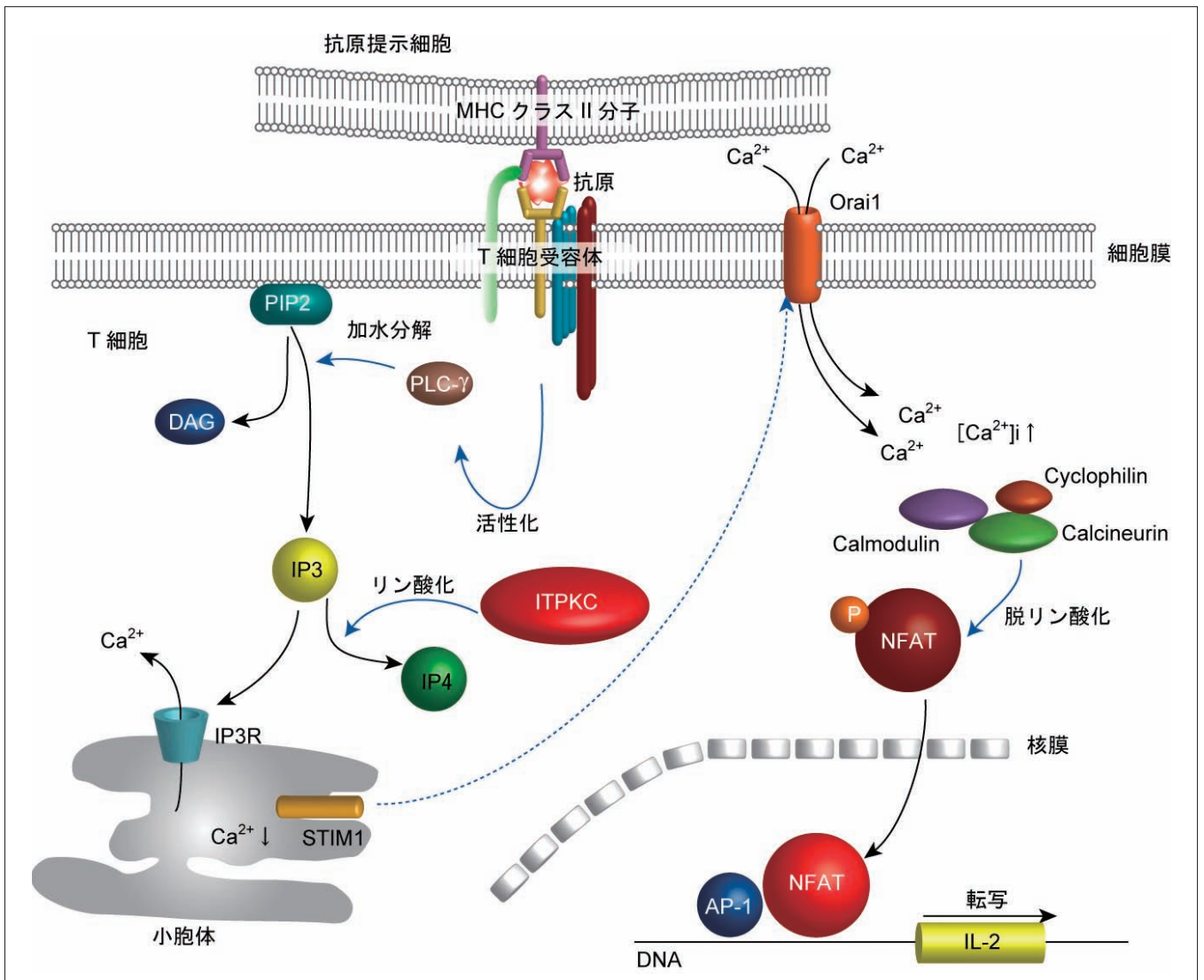


図5 T細胞内におけるITPKCの機能

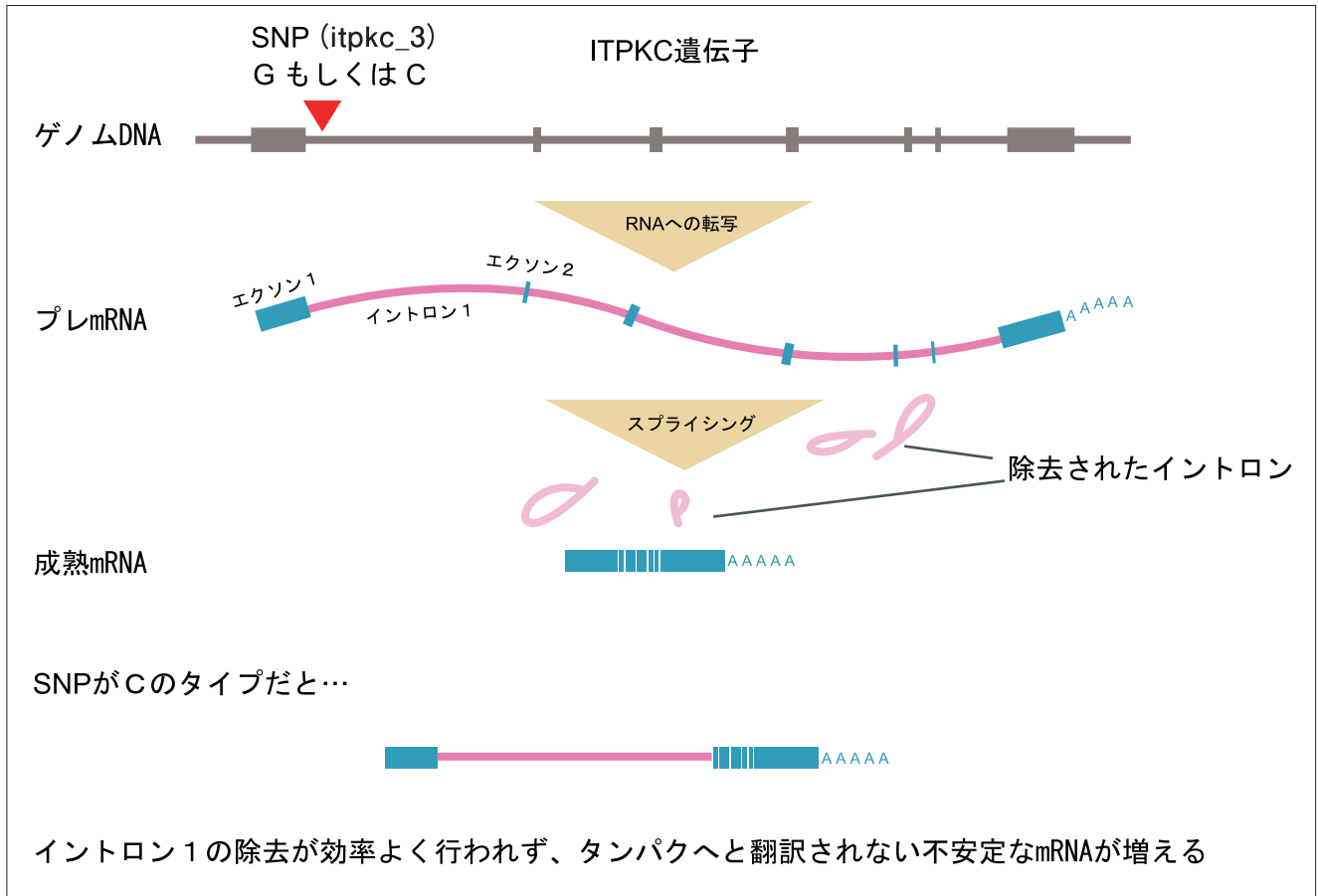


図6 川崎病感受性SNP (itpkc_3) の機能的意義

よる転写活性の変化を検討した。しかし、4つの候補SNPの周辺配列についてのレポーターアッセイでは、いずれにおいても、エンハンサー活性は認められなかった。

そこで、別のメカニズムとして、mRNAのスプライシングの変化を調べた。4つのSNPのうち、ITPKC遺伝子領域内にあるのは、イントロン1に存在するitpkc_3のみであった。itpkc_3の部分、異なる2種類のITPKCのミニ遺伝子を作成して検討した結果、itpkc_3が川崎病に相関を示したCアレルの場合、Gアレルに比して、スプライシング効率が低下していることが明らかとなった。このような未熟なmRNAは、翻訳に際し早期に終始コドンが出現するため無効な転写物となり、細胞内で迅速に分解されると考えられる(図6)。ITPKCには、このような転写物の無効化を回避するような選択的スプライシングは、データベース上で登録はなく、実験的にも確認されなかった。

従って、itpkc_3Cアレルによるイントロン1のスプライシング効率の低下が、ITPKC遺伝子産物の減少を導く結果、T細胞の活性化を抑制するブレーキの効きが悪くなることから、川崎病の感受性と関わっていると結論づけた。

itpkc_3は、川崎病の発症のみならず、罹患した際の冠動脈病変形成や免疫グロブリン応答性とも関連する傾向があり、現在、統一プロトコールによる臨床研究で確認を急いでいる。

【結語】

全ゲノムを対象とした遺伝子検索を行い、人種を越え、川崎病感受性に関与する遺伝子を、世界で初めて同定することに成功した。

現在、私どもの研究室では、第二、第三の川崎病感受性遺伝子が見いだされつつあり、これまでと違った側面から、川崎病を考えることができるのではと期待している。これらの発見を通じて、一日も早い川崎病の原因解明、臨床上の問題解決へと貢献したいと考えている。

関東川崎病研究会運営委員（平成20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）
	藺部 友良（日本赤十字社医療センター：小児科部長）
	直江 史郎（東邦大学名誉教授）
運営委員長	今田 義夫（日本赤十字社医療センター：小児科副部長）
副運営委員長	佐地 勉（東邦大学医療センター大森病院：小児医療センター小児科教授）
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（茅ヶ崎徳州会総合病院：副院長）
委員	浅井 利夫（東京女子医科大学東医療センター：スポーツ健康医学部教授）
	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：小児科学系小児科学分野講師）
	石井 正浩（北里大学医学部：小児科教授）
	伊東 三吾（東京都立府中療育センター：院長）
	上村 茂（昭和大学横浜市北部病院：循環器センター教授）
	小林 富男（群馬県立小児医療センター：循環器科部長）
	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：病院病理部教授）
	寺井 勝（東京女子医科大学八千代医療センター：小児科教授）
	土井 庄三郎（東京医科歯科大学医学部付属病院：小児科講師）
	野間 清司（のま小児科：院長）
	堀米 仁志（筑波大学大学院：人間総合科学研究科臨床医学系小児内科准教授）
	三浦 大（東京都立清瀬小児病院：循環器科医長）
	柳川 幸重（帝京大学医学部付属病院：小児科教授）
	吉田 泰子（戸田中央総合病院：小児科部長）
	渡部 誠一（土浦協同病院：小児科部長）

（50音順）

『関東川崎病研究会レポート』第22号（年2回発行）

2008年11月1日発行

発行：日本製薬株式会社

営業本部医薬学術部医薬学術室 松下 仁

〒101-0031 東京都千代田区東神田1丁目9番8号

電話：03-3864-8414 FAX：03-3864-8410

協力：関東川崎病研究会

編集：チューズプランニング

印刷：株式会社 杏林舎

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[®]-I-ニチャク

〈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