

関東川崎病研究会レポート



No.25

第25回関東川崎病研究会

日時：平成21年11月28日(土)

会場：日本赤十字社医療センター

会長：東京女子医科大学八千代医療センター 寺井 勝

第25回関東川崎病研究会

一般演題（1）

座長 東京女子医科大学東医療センター小児科 本間 哲

1. 川崎病に続発した血球貪食症候群の1例

日本赤十字社医療センター小児科 石垣瑞彦

2. 腹部超音波検査上門脈気腫を合併した急性期川崎病乳児例

東邦大学医療センター大森病院小児科 小島泰子

一般演題（2）

座長 昭和大学横浜市北部病院循環器センター 上村 茂

3. 320列面検出器による冠動脈CT検査の放射線被曝

日本大学医学部小児科学系小児科学分野 金丸 浩

4. 成人川崎病既往者の外来受診状況 —ドロップアウト例をどう防ぐか—

東部地域病院小児科 原田真菜

5. 川崎病に対するシクロスポリン治療 —ITPKC 遺伝子SNPと治療への反応—

東京女子医科大学八千代医療センター小児科 浜田洋通

特別講演

座長 東京女子医科大学八千代医療センター小児科 寺井 勝

私と川崎病 —過去から未来へ—

日本赤十字社医療センター小児科 藺部友良

川崎病に続発した血球貪食症候群の1例

日本赤十字社医療センター小児科

石垣瑞彦、有馬慶太郎、児玉祥彦、与田仁志、土屋恵司、今田義夫、麻生誠二郎

聖路加国際病院小児科

笠井恵美、中島健太郎、神谷尚宏、長谷川大輔、小川千登世、真部 淳、細谷亮太

【はじめに】

血球貪食症候群（HPS：Hemophagocytic Syndrome）は、血球貪食性リンパ組織球症（HLH：Hemophagocytic Lymphohistiocytosis）ともいわれ、発熱、汎血球減少、肝脾腫、播種性血管内凝固（DIC）に血球貪食組織球像を特徴とする危急症である。

血球貪食性リンパ組織球症は、原発性（遺伝性・家族性）と感染症や自己免疫疾患、悪性腫瘍などに続発する2次性とに分けられる。

私どもは、川崎病に続発した血球貪食性リンパ組織球症を経験したので、文献的考察を加え報告する。

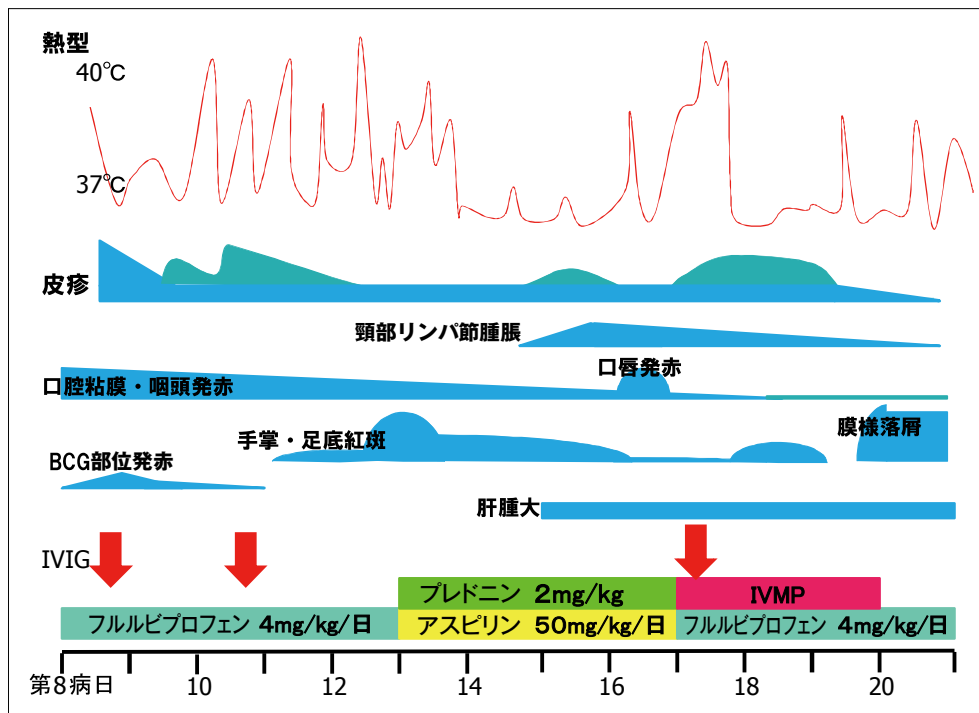
【症例】

症例は、生来健康な9ヵ月女児。発熱、発疹を認め、近医での血液検査で、炎症反応高値、肝機能障害を認めため、第8病日に当科へ紹介入院となった。

入院時、発熱と両側下腿から体幹部にかけての小紅斑、咽頭発赤、BCG部位の軽度発赤を認めた。血液検査では、白血球数増加、炎症反応の上昇、肝機能障害、フェリチン、可溶性IL-2レセプターの増加がみられた。心エコー検査では、冠動脈周囲の輝度亢進を認めた。

川崎病と診断（第11病日より、手掌・足底紅斑、第14病日より頸部リンパ節腫脹出現）し、免疫グロブリンとフルビプロフェン（4 mg/kg/日）内服を開始した。

再発熱あり、不応例と判断し、第10病日から免疫グロブリン追加投与を、さらに第13病日からステロイド療



IVIg：免疫グロブリン

IVMP：ステロイドパルス療法

図1 経過

表1 血球貪食性リンパ組織球症-2004診断ガイドライン (JPLSG HLH委員会)

<p>以下の1または2のいずれかを満たせばHLHと診断する</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FHL に一致した遺伝子異常 (PRF1、MUNC13-4、STX11) を有するか、家族歴あり 2. 以下の8項目のうち5つ以上を満たす <ol style="list-style-type: none"> 1) 発熱$\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 2) 脾腫あり 3) 血球減少 (末梢血3系統のうち少なくとも2系統に以下の異常があること): 血色素量$< 9.0 \text{ g/dL}$、血小板数$< 100,000/\mu\text{L}$、好中球数$< 1,000/\mu\text{L}$ 4) 高中性脂肪血症 (空腹時$\geq 265 \text{ mg/dL}$) または低フィブリノーゲン血症 ($\leq 150 \text{ mg/dL}$) 5) NK 細胞活性低値または欠損 6) フェリチン$\geq 500 \text{ ng/mL}$ 7) sIL-2R $\geq 2400 \text{ U/mL}$ 8) 骨髄、脾臓、またはリンパ節に血球貪食像あり、悪性所見なし <p>付記 (1) 診断基準には含まれないが診断に有用な所見 (a) 髄液の細胞増多 (単核球) および/または髄液蛋白増加 (b) 肝で慢性持続性肝炎に類似した組織像 (生検にて) (2) 診断を示唆する他の所見 髄膜刺激症状、リンパ節腫大、黄疸、浮腫、皮疹、肝酵素上昇、低蛋白血症、低ナトリウム血症、VLDL値上昇、HDL値低下</p>
--

HLH：血球貪食性リンパ組織球症 VLDL：超低比重リポ蛋白 HDL：高比重リポ蛋白
 FHL：家族歴あり、あるいは遺伝子異常を認める血球貪食性リンパ組織球症

(JPLSG；日本小児白血病リンパ腫研究グループ)

法 (プレドニン 2 mg/kg/日) とアスピリン内服 (50 mg/kg/日) を開始した。一旦、解熱を認めるも、第15病日より肝腫大、第16病日より再発熱を認め、第17病日からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 30 mg/kg/日 、3日間) を開始した。(図1)。

ステロイドパルス療法開始直前から、肝酵素の再上昇、第19病日には再発熱、汎血球減少、第20病日にはフェリチン著増を認めたため、血球貪食性リンパ組織球症を鑑別する目的で骨髄検査を施行した。骨髄検査では、有核細胞数、巨核球の減少と血球貪食像を認めた。その他の検査では、NK細胞活性低下、EBウイルスDNA定量陰性、また原発性血球貪食性リンパ組織球症を示唆する所見 (細胞傷害性T細胞低下、Perforin、Munc13-4、Syntaxin11蛋白発現異常) は認めなかった。

以上から血球貪食性リンパ組織球症-2004診断ガイドライン (表1) より、本症例は7/8項目を満たしたため、川崎病に続発した2次性血球貪食性リンパ組織球症と診断した。

第21病日に聖路加国際病院に転院し、プロトコールに基づいた3剤併用療法 (DEX、VP16、CSA) 治療を開始した。

治療の反応性はよく、8週間の初期治療で治療は終了となり、第90病日で退院した (表2)。

【結語】

小林のスコアは4点と、免疫グロブリン反応性がよいと予想された症例から、血球貪食性リンパ組織球症を続発した1例を経験した。全経過中、冠動脈病変は認めなかった。

文献では、川崎病に続発した血球貪食性リンパ組織球症は、海外で12例程、日本で16例程の報告がある。海外の8例をまとめると、死亡例なく、冠動脈病変の合併例は2例であった。いずれも原発性を示唆する所見はなく、初回免疫グロブリン投与が比較的遅い例が多かった。

治療開始後は、川崎病症状は一過性に改善し、第20病日過ぎに、血球貪食性リンパ組織球症を発症する例が多かった。

川崎病での長引く発熱は、血球貪食性リンパ組織球症のリスクと考えられ、治療抵抗群において肝脾腫と汎血球減少、フェリチン著増などの検査数値異常が表れた時は、血球貪食性リンパ組織球症を念頭におき、注意深く対応する必要がある。

川崎病と血球貪食性リンパ組織球症は、オーバーラップする部分が考えられ、川崎病の播種性血管内凝固 (DIC) 合併例には、血球貪食性リンパ組織球症と認識されないものが潜む可能性がある。血球貪食性リンパ組

表2 経過

検査項目	第8病日	第10病日	第17病日	第19病日	第20病日	第21病日	第24病日	第31病日	第82病日
白血球数 (10 ³ /μL)	12.6	9.5	39.6	6.5	5.6	3.6	2.3	0.4	5.5
血色素量 (g/dL)	9.9	10.1	10.1	8.5	7.3	9.8	7.6	8.1	10.2
血小板数 (10 ³ /μL)	260	289	197	108	87	74	52	42	201
AST (U/L)	308	112	405	184	316	816	713	257	31
ALT (U/L)	558	249	344	234	273	717	1,259	686	37
乳酸脱水素酵素 (U/L)	759	488	1,290	1,630	1,915	2,469	1,537	377	284
中性脂肪 (mg/dL)	147	169	142	167	206	361		303	67
フィブリノーゲン (mg/dL)	486		327	258	213	221	372	318	580
フェリチン (ng/mL)	5,080		1,970		34,400	44,300		4,690	416
IL-2R (U/mL)	3,800		5,940			6,630(22)		1,940	1,020
FDP (μg/mL)	11.2		24.7	34.1	34.8			3.8	
D-dim (μg/mL)	4.3		16.1	IVMP	25.1		5.9	1.0	0.5
治療									
免疫グロブリン 2 g/kg	☆	☆	☆						
プレドニゾロン			IVMP						

第24病日：DEX+VP16+CSAをHLH2004プロトコールに従い開始する。反応よく8週の初期治療で終了。

FDP：フィブリノーゲン分解産物

IVMP：ステロイドパルス療法

織球症は原疾患にもよるが、しばしば致命的経過をたどるので、早期の診断は転機を大きく左右し、重要である。

(参考文献)

- 1) Christy C., et al : Kawasaki disease associated with reactive hemophagocytic lymphohistiosis. *Pediatr Infect Dis J*, 27 : 1116~1118, 2008.
- 2) Avcin T., et al : Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic disease in childhood. *J Pediatr*, 148 : 683~686, 2006.

腹部超音波検査上門脈気腫を合併した急性期川崎病乳児例

東邦大学医療センター大森病院小児科

小島泰子、監物 靖、池原 聡、嶋田博光、高月晋一
中山智孝、佐藤真理、松裏裕行、小原 明、佐地 勉

【はじめに】

門脈気腫は、独立した疾患ではなく、腸管壊死などの重篤な疾患の際に認める、予後不良な画像上の徴候とされてきた。しかし近年では、画像検査の進歩により、軽症な報告例が増加している。

今回私どもは、門脈気腫を合併した急性期川崎病の1例を経験したので報告する。

【症例】

症例：9ヵ月女児

主訴：発熱

現病歴：39℃台発熱で発症し、弛張熱が4日間持続、徐々に不機嫌となり、BCG部位の発赤を認めるようになり来院した。

既往歴：特記すべきことなし。

現症：身長66.3 cm、体重7,986 g。

体温38.6℃、心拍数138回/分、呼吸数36回/分、収縮期血圧100 mmHg。

全身状態はやや不良で易刺激性があり、眼球結膜充血と口唇軽度発赤を認め、上下肢の指趾は、やや紅潮していた。BCG部位発赤より川崎病診断の手引き4/6項目を満たし、川崎病不全型と診断して同日入院となった。

検査所見：表1に示した。白血球数・赤沈・CRPはいずれも高値で、肝逸脱酵素は上昇し、アルブミンおよび血清ナトリウムは低下していた。

心エコー検査：明らかな冠動脈の拡張や瘤形成は、認めなかった。

腹部レントゲン検査・腹部単純CT検査：大腸ガス貯留および一部腸管壁肥厚を認めた。

腹部エコー検査：肝内門脈に移動性の高輝度エコーを認め、門脈気腫と診断した(図1)。胆嚢は40×13 mm(正常13~34×5~12 mm)とやや腫大し、全周性に浮腫状の壁肥厚を認めた。また回盲部も全周性に壁肥厚し、周囲リンパ節は5~10 mm大に軽度腫大し、モリソン窩・右下腹部に少量の腹水を認めた。

【臨床経過】

入院初日より、免疫グロブリン(IVIG)2 g/kg/日、ジピリダモール4 mg/kg/日を開始した。免疫グロブリン投与後翌日には速やかに解熱、入院2日後の腹部エコー検査で、門脈気腫は消失し、肝逸脱酵素も低下した。第3病日には、門脈気腫は消失し、胆嚢は31×11 mmと正常大に戻り壁肥厚も改善した。このほか、回盲部の壁肥厚や腹水も改善した。その後も経過良好で、第10病日に退院した。

【考察】

川崎病の消化器合併症として頻度の高いものには、肝機能異常・胆嚢腫大・黄疸・麻痺性イレウス・消化性潰瘍などがあり、まれなものでは脾臓梗塞・腹水などがある。

過去には、川崎病219名中10名に重篤な消化器合併症を認め、外科的加療に移行したとの報告や肝内門脈域の輝度上昇や門脈圧亢進など多彩な肝胆管系病変を来した症例も報告されている¹⁾²⁾。

私どもが検索しえた限りでは川崎病症例における門脈気腫の報告はないが、全身性エリテマトーデス(SLE)やクローン病などの自己免疫疾患で門脈気腫をきたした報告例が数例あり、いずれも腸管における血管炎や器質的粘膜病変が原因と考えられている³⁾⁴⁾。

門脈気腫は独立した疾患ではなく、腸管壊死などの重篤な疾患の際に認める、予後不良な徴候とされてきた。しかし近年では画像検査の進歩により、軽症な報告例が増加している。

門脈気腫は門脈内にガス像の存在を認めれば診断できる。腹部エコー検査では門脈内に斑状の高エコー、CT検査では肝辺縁に及ぶ樹枝状のガス像が認められる。また、これらの所見は、原疾患発症後24~48時間後に観察されるものが多いとされる⁵⁾。

表1 検査成績

〔血算〕		〔生化学〕	
赤血球数	428×10 ³ /μL	血糖	123 mg/dL
ヘマトクリット	32.3 %	血清総蛋白	6.7 g/dL
血色素量	10.8 g/dL	アルブミン	3.5 g/dL
白血球数	9,600/μL	総ビリルビン	0.9 mg/dL
分葉核球数	36.0 %	尿素窒素	6 mg/dL
リンパ球数	36.0 %	クレアチニン	0.36 mg/dL
好酸球数	5.0 %	AST	334 U/L
好塩基球数	1.0 %	ALT	101 U/L
単球数	3.0 %	乳酸脱水素酵素	550 U/L
棒状核球数	18.0 %	アルカリフォスファターゼ	298 U/L
血小板数	290×10 ³ /μL	γGT	71 U/L
赤沈（1時間）	66 mm	LAP	88 U/L
CRP	5.4 mg/dL	コリンエステラーゼ	174 U/L
〔尿検査〕		総コレステロール	158 mg/dL
蛋白	+	アミラーゼ	20 U/L
潜血	3+	クレアチンキナーゼ	85 U/L
白血球	+	ナトリウム	132 mEq/L
		カリウム	4.3 mEq/L
		クロール	100 mEq/L
		HANP	44 pg/mL
		BNP	68 pg/mL
		proBNP	1,700 pg/mL

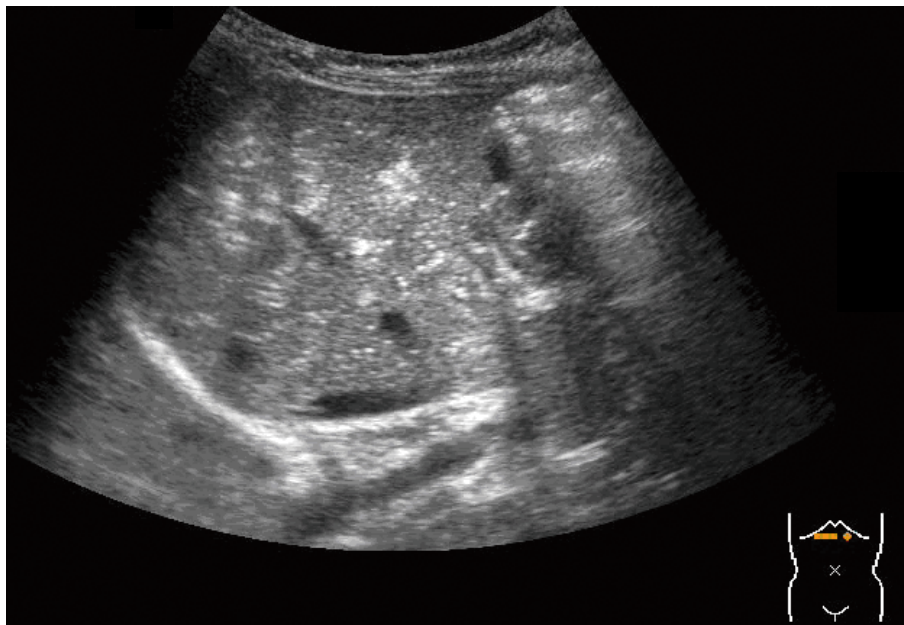


図1 入院時腹部エコー検査所見（第4病日）

発生機序には2つの仮説がある。1つは、腸管壊死や潰瘍病変など、腸管粘膜障害部位から腸管ガスが直接血管内に流入するというものである。もう1つは、腹腔内膿瘍などの感染に起因するガス産生菌の門脈移行による菌血症や敗血症、血栓症に伴うものである。このうち腸管虚血を合併した例は予後不良で、死亡率76%とも

言われており、早急な外科的治療が必要となる。一方、Vital Signsが安定しており、腹膜刺激症状がなく、原因疾患が推定できる場合には、保存的治療が可能である⁶⁾⁷⁾。

今回私どもが経験した川崎病における門脈気腫は、全身の血管炎から腸管粘膜障害を生じて腸管ガスが流入し、門脈気腫をきたしたのではないかと推察された。また、他の重篤な腹部症状がない限り、保存的経過観察が可能であると考えられた。

(参考文献)

- 1) Francesco Z., et al : Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. J of Pediatrics, 142 : 731~735, 2003.
- 2) 藤井喜充 : 多彩な肝胆道系の病変を来たした川崎病の1症例. 第27回近畿川崎病研究会誌, 8~11, 2003.
- 3) Jahdali H., et al : Non-fatal portal pyaemia complicating Crohn's disease of the terminal ileum, Gut, 35 : 560~561, 1994.
- 4) Decrop E., et al : Pre-operative radiological diagnosis of acute necrotizing enteritis in systemic lupus erythematoses. J Belge Radiol. 73 : 31~35, 1990.
- 5) Susman N., et al : Gas embolization of the portal venous system. AM J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 83 : 847~850, 1960.
- 6) 三好 修、他 : 門脈ガス血症. 診断と治療, 95 : 1657~1661, 2007.
- 7) Bassam A., et al : Hepatic venous gas: physiopathology, etiology, prognosis and treatment. World J Gastroenterol, 15 : 3585~3590 : 2009.

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。

320列面検出器による冠動脈CT検査の放射線被曝

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

金丸 浩、住友直方、渡邊拓史、阿部百合子、田口洋祐、中村隆広、市川理恵、
福原淳示、松村昌治、鮎沢 衛、唐澤賢祐、岡田知雄、麦島秀雄

【はじめに】

川崎病冠動脈後遺症評価のために、多くの施設で冠動脈CT検査が利用されている。冠動脈CT検査は、検査時間の短縮など低侵襲性であるが、放射線被曝の問題は、重要な解決課題である。

小児における、冠動脈CT検査の放射線被曝の現状について報告する。

【対象と方法】

対象は、冠動脈障害または急性期に心筋炎を合併した15歳以下の川崎病患者20名である。

平均年齢は、 11.2 ± 3.3 歳（4歳から15歳）で、冠動脈CTは320列面検出器（Toshiba Aquilion ONE[®]）を使用し、全例に β 遮断薬と亜硝酸薬を撮影前に使用した。画質評価を行い、各冠動脈枝末梢までの良好な造影をE、各冠動脈末梢の描出は不十分であるが、評価に十分なものをG、不十分なものをPと定義した。

さらにスキャン時間、管電流量および被曝の指標としてDose Length Product (DLP)・実効線量を求めた。また、それらを本検討20名中の初期経験11名と比較した。

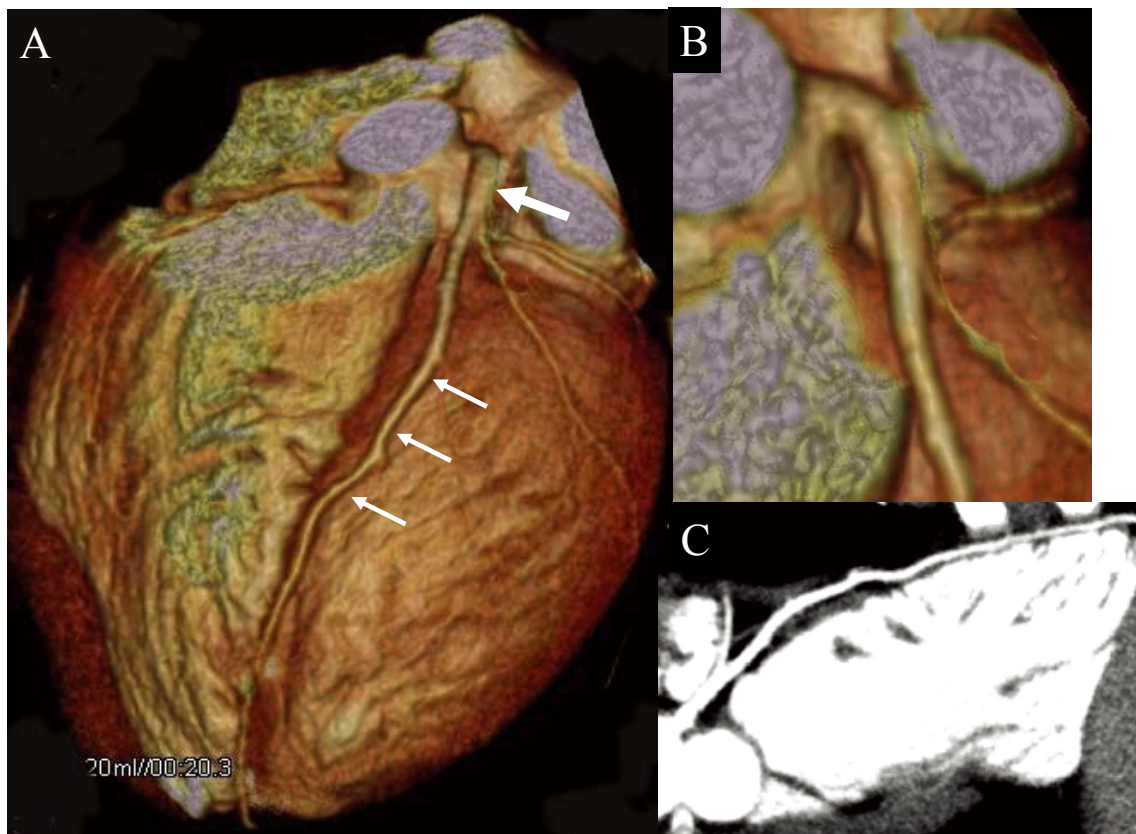


図1 左冠動脈近位部の軽度冠動脈拡張（6歳、男児）

図1-A：Volume Rendering (VR) 像で、左冠動脈本幹（太矢印）から左冠動脈左前下行枝（矢印）が描出されている。

図1-B：図1-Aの拡大図で、左冠動脈本幹から左冠動脈前下行枝近位部の軽度冠動脈拡張を認める。

図1-C：Multiplanar Reformatted (MPR) 像で、左冠動脈前下行枝末梢まで良好に造影されている。

表1 結果

	スキャン時間 (秒)	管電流量 (mA)	DLP (mGy・cm)	実効線量 (mSv)
本検討 (20名)	1.47±0.71	234.5±113.3	358.7±229.3	6.10±3.90
初期経験 (11名)	1.45±0.56	267.3±128.9	497.6±216.4	8.46±3.68

【結果】

画質評価について18名がE、2名がGと全例で画質評価に十分な撮影ができた。

図1-Aは6歳の男児、体重20 kgのVolume Rendering (VR) 像である。

図1-Bは図1-Aの拡大図で、左冠動脈本幹から左冠動脈前下行枝近位部の軽度冠動脈拡張を認める。

図1-Cは同症例のMultiplanner Reformatted (MPR) 像であるが、左冠動脈前下行枝末梢まで良好に造影をされており、画質評価をEとした(図1)。撮影条件は、心拍数63回/分、管電流量350 mA、管電圧量120 kV、スキャン時間0.80秒で、DLP641 mGy・cm(実効線量として10.9 mSv)であった。

本検討20名でのスキャン時間、管電流量の結果は、各々1.47±0.71秒、234.5±113.3 mAであった。表1に初期経験11名との比較を示したが、スキャン時間については同等、管電流量については、本検討で低値であった(表1)。

被曝の指標としてのDLPと実効線量については、各々358.7±229.3 mGy・cm、6.10±3.90 mSvであり、初期経験11名のDLP497.6±216.4 mGy・cm、実効線量8.46±3.68 mSvと比較して低被曝の撮影であった。

【考察】

初期経験と比較して、DLPおよび実行線量を低下させることができた要因として、当科の経験では、管電流量の調節が第一にあげられる。初期経験では、成人と同等の350 mAか、それ以上での撮影を行っていたが、小児の体格に合わせて電流量低下をはかることができることを、撮影前の機器推奨電流量だけでなく、経験的に確認することができた。

今後、良好な画質を維持し、管電圧量低下をはかることが可能であるかが、さらなる低被曝実現のための重要課題である。

【結語】

平均DLP360 mGy・cm(実効線量として6.1 mSv)で、15歳以下の川崎病既往の小児に対して、320列面検出器による良好な画質を維持した冠動脈CT撮影が実現した。

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。

成人川崎病既往者の外来受診状況 — ドロップアウト例をどう防ぐか —

東部地域病院小児科
原田真菜

順天堂大学小児科

秋元かつみ、松井こと子、田中 登、鳥羽山寿子、佐藤智幸、古川岳史、福永英生、根岸佳慧、大槻加奈子、高安博史、大高正雄、佐藤圭子、織田久之、大槻将弘、高橋 健、稀代雅彦、清水俊明

【はじめに】

成人期に達した川崎病既往者は、10万人を超えており、冠動脈狭窄の進行や動脈硬化性疾患合併などの確認のため、長期管理は重要な課題である。

【目的】

医療機関を受診しなくなるドロップアウトの契機を分析し、いかにドロップアウトを防ぎ、心筋梗塞の合併や動脈硬化の進展を予防するか対応策を検討した。

【対象と方法】

小児期に川崎病冠動脈瘤に対して心臓カテーテル検査を施行後、成人期に達した既往者65名（男性50名・女性15名、年齢：20歳～42歳）について、現在の外来受診状況を直接電話、もしくはカルテを参照し、調査した。

【結果】

既往者65名のうち、冠動脈瘤残存例は冠動脈大動脈バイパス手術例2名を含め22名。このうち、現在も受診している症例が14名（64%）で、8名（36%）がドロップアウトしていた。

また、2回心臓カテーテル検査を行い、冠動脈瘤退縮を確認した43名のうち、約8割の36名が受診していなかった。

一方、受診を継続している7名は、既に高血圧や脂質異常症、肥満などで、外来経過観察となっている例で

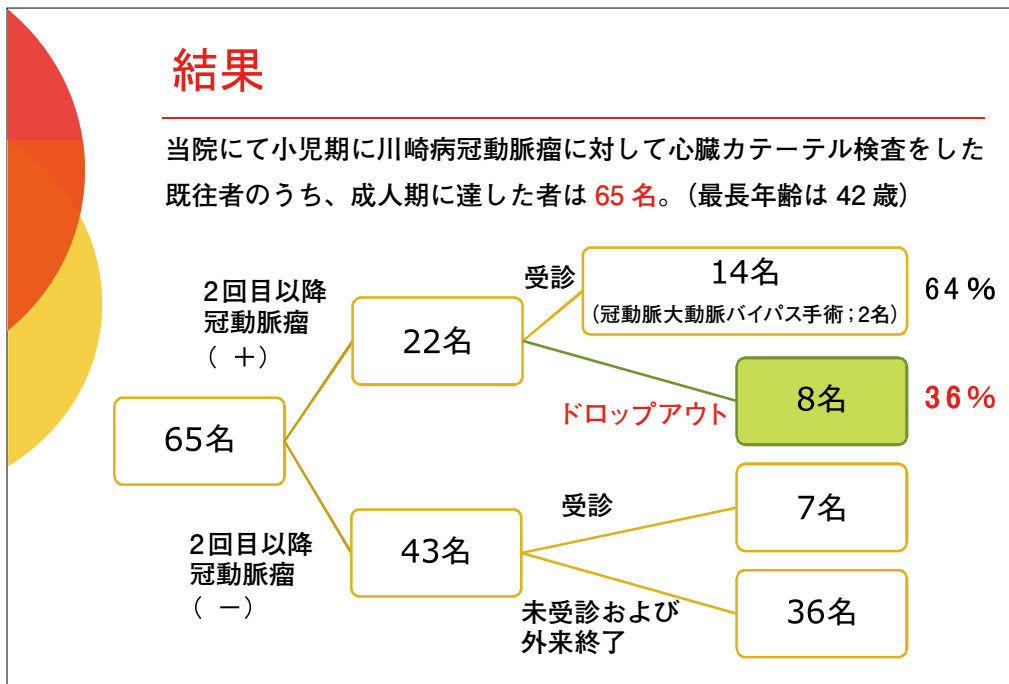


図1 成人既往者の調査結果

あった(図1)。

【ドロップアウト8名の概要】

8名の性別は男性6名、女性2名、年齢は20歳～38歳であった。全例に小～中等度の冠動脈瘤があり、そのうち2名で狭窄性病変が確認されていた。ドロップアウト期間は2年～10年で、8名のうち連絡が取れたのは4名であった。

【ドロップアウトの契機】

連絡可能であった4名のドロップアウト例に直接電話をし、外来中断理由を調査した。その結果、転勤・転居が2名、仕事が多忙が1名、就職が1名であった。また、この4名を含めた既往者計22名による意見として、以下のものがあった。

- ①待ち時間が長い。
- ②日常生活で困っていることがない。
- ③小児科受診は抵抗がある。
- ④内科受診時に必要ないと言われた。
- ⑤大丈夫だろうと認識している。
- ⑥金銭的な問題で受診できない。

【いかにドロップアウトを防ぐか】

既往者の意見をもとに、いかにドロップアウトを防ぐかについて、対応策を検討した。

- ①具体的な長期計画。
外来受診回数や検査間隔を本人に説明し、将来の計画をたてる。
- ②時間と手間の短縮、かかりつけ医との連携。
処方近医に委託し、定期検査は専門病院にするなど、かかりつけ医との連携を密にする。複数日にわたる検査のコンパクト化を図る。
- ③自覚を促す。
サマリーや急性期の写真、CT検査などをデータとして渡し、自身の既往歴を把握してもらう。また、親の会などによって同病者との連携を行う。
病状説明は、小学校高学年頃より本人にも行い、自覚を促し、高校生頃からは本人のみの受診も推奨する。
- ④女性・成人患者さんに対する配慮。
各種検査における女性スタッフの動員と素肌をさらさない工夫。小児科医による成人期循環器外来を設ける。
- ⑤医療費について知る。
高額な医療費の負担を減らす配慮をし、検査の重複を避ける。
- ⑥小児科・循環器内科その他の科との緊密な連携。
内科など他科受診時には詳細な経過、検査結果の記録を持参してもらい、かつ担当医との直接電話連絡などで内科と小児科の方針を一致させる。
- ⑦担当医変更・退職時の連絡、本人の住所変更時の病院への連絡。
受診しやすいように担当医外来日時の変更を連絡する。

【まとめ】

当院におけるドロップアウト率は、冠動脈瘤残存例においては36%であった。小児循環器医は、ドロップアウトを減らすために、患者の自覚を促すさまざまな手段を試みるべきである。

【結語】

今回の調査で、実際に既往者の声を聞き、さまざまな意見を頂いた。

「どこか頭の片隅で気にはなっていた」という回答が多く、「電話をもらって受診する気持ちになった」という回答もあった。

迷惑そうな態度をとられる人はおらず、快く対応して頂けたのが印象的であり、私どもにとっても、非常に有意義な調査であった。

川崎病に対するシクロスポリン治療 — ITPKC 遺伝子 SNP と治療への反応 —

東京女子医科大学八千代医療センター小児科
浜田洋通、本田隆文、寺井 勝

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
尾内善広

千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学
羽田 明

【背景と目的】

Onouchi ら¹⁾は、川崎病の感受性遺伝子の存在する染色体領域を特定するために、連鎖解析による川崎病およびコントロール小児の全ゲノムスキャンを行い、Inositol 1, 4, 5-Triphosphate 3-Kinase C (ITPKC) 遺伝子内の1塩基変異 (SNP) が、人種を越えた川崎病の発症関連要因であることを見出した。ITPKCは、細胞内のリン酸化酵素であるが、彼らは本酵素が細胞の炎症性サイトカイン産生に関与している可能性を示した。

ITPKCが関与する炎症性サイトカイン産生を抑制する薬物は、シクロスポリンであることから、私どもは2008年1月から、免疫グロブリン不応の川崎病児に対してシクロスポリンによる治療を行った。児のITPKC遺伝子SNPと治療への反応についても検討した。

【対象と方法】

2008年1月から、当科で初療から加療した113名を対象とした。全員に対してインフォームド・コンセントを得て、2 g/kg/24hrの大量免疫グロブリン投与2回 + 30~50 mg/kg/日アスピリン内服に反応しない児に対し、シクロスポリン投与を行った。発熱は37.5℃を基準とした。シクロスポリン (ネオーラル[®]) 投与は、生後4ヵ月以上の児を対象として行い、4 mg/kg/日分2で、2週間経口投与した。血中濃度をトラフ値でモニタリングし、80~120 ng/mLを至適濃度として適宜投与量を調節した。投与は2週間行い、漸減はしなかった。

なお、この治療および遺伝子検査は、東京女子医科大学遺伝子倫理委員会の承認を得て行った。

【結果】

113名中90名 (80%) は、1回目の大量免疫グロブリン治療 (IVIG) に反応した。2回の大量免疫グロブリン治療に不応だった8名 (7%) のうち、生後4ヵ月以上の7名に対してシクロスポリンを投与した (表1)。

その結果、7名中5名では解熱効果が得られた。4名 (症例1、2、5、7) では、投与開始翌日に解熱し、1名

表1 シクロスポリン治療を行った7名

症例番号	年齢 (歳)	1回目 IVIG+ASA	2回目 IVIG	シクロスポリン 開始病日	解熱	CRP陰性	冠動脈後遺症	効果判定	シクロスポリン 最大量
1	3	第4病日	第6病日	第9病日	あり (第10病日)	第22病日	なし	あり	4 mg/kg
2	2	第5病日	第8病日	第12病日	あり (第13病日)	第22病日	なし	あり	4 mg/kg
3	2	第6病日	第9病日	第11病日	なし (第34病日)	第52病日	5 mm	なし	8 mg/kg
4	1	第5病日	第7病日	第9病日	あり (第12病日)	第16病日	なし	あり	7 mg/kg
5	1	第5病日	第10病日	第11病日	あり (第12病日)	第20病日	なし	あり	6 mg/kg
6	1	第4病日	第6病日	第7病日	なし (第21病日)	第37病日	なし	なし	7 mg/kg
7	2	第5病日	第7病日	第8病日	あり (第9病日)	第18病日	なし	あり	4 mg/kg

IVIG：免疫グロブリン
ASA：アスピリン

表2 ITPKC アリルと免疫グロブリンへの反応性

	免疫グロブリン初回	免疫グロブリン初回に不応
GG	30名	9名
GC/CC	10名	6名

(症例4)も開始3日後に解熱した。有効例は速やかに解熱するため、2週間投与終了時に漸減すべきか迷う例はなかった。

解熱しなかった2名のうち1名(症例3)は、用量を8 mg/kgに上げて、第34病日まで間欠的に発熱がみられた。

残る1名(症例6)も発熱が遷延し、投与開始14日目に大量免疫グロブリン治療の3回目投与を行い、解熱した。症例3、6の使用経験から、シクロスポリンには用量依存性に発熱を抑える効果がみられた。7名中6名の冠動脈は正常であった。症例3には、左右冠動脈に中等度の冠動脈瘤(5 mm)が出現した。いずれの患児にもシクロスポリンによる重篤な有害事象は認められなかった。高カリウム血症が6名に認められ(5.0~5.8 mEq/L)、注意が必要であった。

55名について、ITPKC 遺伝子SNPを解析した(表2)。GGが39名、GCが13名、CCが3名であった。リスクアリルは、Cと報告¹⁾されている。GGの39名中免疫グロブリン初回に不応な患者は9名であったが、GC、CCの16名中大量免疫グロブリン治療初回に不応な患者は6名であった。現時点で有意差はないが、今後、症例を蓄積してゆく予定である。冠動脈瘤を残した1名のITPKC 遺伝子SNPは、GCであった。

【結語】

大量免疫グロブリン治療不応の川崎病に対するシクロスポリン治療は、1つのオプションである。7名の治療を安全に行うことができた。高カリウム血症に注意が必要である。本プロスペクティブ研究においても、ITPKC 遺伝子SNPは大量免疫グロブリン治療への反応性に関与する可能性が示唆されている。

(参考文献)

- 1) Onouchi Y., et al : ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. Nat Genet, 40 : 35~42, 2008.

私と川崎病—過去から未来へ—

日本赤十字社医療センター小児科顧問

菌部友良

私は卒業2年目(1970年)に、日赤中央病院(当時)で原著発表3年後の川崎富作先生と出会い、ご指導を頂いただけでなく、川崎病のほぼすべての進展に出会うことができました。こういう機会を持てたことは大変稀ですので、大変幸せで、光栄です。

またこの40年間、川崎病とおつきあいができたのも、多くの方々のご支援があったためですので、この場を借りまして感謝申し上げます。

すぐに原因が判明すると思っていましたが、現在でも不明であり、まさか年間1万人以上の発症数で、累積罹患率からみると子ども100人に1人が川崎病に罹患するまでになるとは想像もできませんでした。

この約40年間の歴史的な点、現在の問題点、将来への希望の一部を独断と偏見に満ちてお話ししましたが、今回は紙面の都合などで、小生が考える現在の問題点を主に簡単に記します。

実は、医師になって2年間は、川崎病の症例に出会わず、ましてその重要性は知るよしもありませんでした。日赤中央病院に来て、次々症例に出会い、原著通りに経過することに驚いていました。

逆にあまりに同じなので、少し飽きてきて、白血病はじめ、ほかの病気に関心が移りました。しかし、初めての死亡例に出会い、当時、川崎病は予後良好であるとされていまして、その恐ろしさを知らされました。

その後、全国にも同様の例があることが分かり、日赤中央病院で、死亡例の検討会が開かれました。死亡例は皆、判で押したように、巨大冠動脈瘤内の血栓性閉塞によるものでした。これ以後、国立公衆衛生院疫学部の重松逸造部長などのご努力により、厚生省の川崎病研究班が結成されました。

まず診断の手引きが作成され、全国調査や種々の川崎病研究が始まりました。それ以後、川崎富作先生、小生および日本赤十字社医療センター小児科では、基礎から、治療法、検査法などの多くの点に関わってきましたが、今回は割愛します。

現在の問題点は、免疫グロブリン療法を中心とする治療法のことです。免疫グロブリン療法は、古庄巻史元京都大学小児科教授が、多人数研究からその有用性を世界に先立って発表しました。しかし、それ以後は、米国の組織だった多施設研究に先を越されて、免疫グロブリン大量短期療法が世界の標準になっています。しかし、発見者がいて、患者数が断然多い日本において、新たな治療法を開発することが、世界から望まれております。現在でも地域によっては、良い治療研究が行われていますが、やはり全国レベルでの研究が大切です。

昨年より、東邦大学小児科の佐地 勉教授を中心に、群馬大学方式(経口ステロイド併用)の有用性を確かめる比較研究が、厚生労働省の科研費で行われるようになりました。

実務は、群馬大学小児科の小林 徹助教が担当され、努力を重ねていますが、参加施設と登録患者数が伸び悩んでおります。是非、川崎病に関係する多くの医師が、川崎病にかかった子どもたちのために思って参加してほしいと思います。

次に現在の問題点は、川崎病不全型(容疑例)の問題です。川崎病は奥が深く、発熱のない巨大冠動脈瘤の例を代表に、症状数が少ないにもかかわらず冠動脈瘤を持った例が報告され続けています。この原因の一部は、症状数が少ない例は軽症であると考えられやすいためだと思えます。しかし、第17回~19回の全国調査からの分析では、4主要症状例(容疑例の約70%と確実B)の冠動脈瘤発生頻度(第17回以外は推定値)は5~6症状例(典型例)よりも高いのです。全国調査の特性を考えましても、4主要症状例の冠動脈発生率は少なくとも5~6症状例と変わらないと考えられます。また冠動脈瘤患者の症状数を分析すると、5~6症状が約75~80%、4主要症状例が15~20%、3症状以下が約5%になり、冠動脈瘤5人に1人は4主要症状以下例であることが判明してきました。

現在の全国調査では、4主要症状が存在して、冠動脈瘤を伴えば確実B群として、確実例に入ります。これは、1984年の第4回の診断の手引き改正時に決まったことです。当時の治療法は、アスピリン療法でした。しかし、1990年以後は、免疫グロブリン療法が導入され、その上に最近は使用量も大幅に増え、投与方法も変わりました。その結果、免疫グロブリン使用例において、冠動脈瘤の発生が約70%減少しております。

治療法により、変わりうる項目が診断の手引きに存在すること自身が、おかしなことになってきました。あくまでもたとえ話ですが、関節リウマチ疑い例において、インフリキシマブなどを使用した結果、関節破壊が起こらなかったら、関節リウマチではないということになるのです。

結論として、4主要症状があれば川崎病とすることで、診断漏れ、治療開始の遅れや漏れを、かなり防ぐことになると思います。そうなれば3主要症状例でも、冠動脈瘤の見落としが減ります。過剰診断を心配される先生方もおられますが、冠動脈瘤の重大さを考慮すると、過剰診断、過剰治療気味の方が安全性は高いと思います。現在の患者数を見れば、いかに日本の子どもが川崎病にかかりやすいかは、お分かりだと思います。

確定診断が付きにくい症例を見たときに、常に川崎病を頭に入れることが大切で、「老人の咳を見たら結核を、女性を見たら妊娠を考えろ」と同じことがいえるようになってきたのです。

未来としては、多くのことが考えられますが、まずは原因の究明と予防法の確立、全国調査の継続、長期予後の解明がまず上げられます。

川崎病の症例数の多さと重大性から、厚生労働省や文部科学省の科研費の継続的予算措置が望まれます。しかし、それには、かなり限界もあることから、民間団体での支援体制が望まれますが、まさに、これを行っているのが、川崎富作先生が理事長をしているNPO法人日本川崎病研究センターです。今まで、多くの研究や学会のお手伝いをしてきました。財政的には、皆様の寄付により運営されておりますので、研究をされている先生方を含めた多くの小児科医や関係医師の一層のご支援をお願いいたします。

最終的には、日本人の手で原因から予防法まで確立しまして、日本の、いや世界の子どもの健康に貢献していきましょう。

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

関東川崎病研究会運営委員（平成21年11月28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：小児科顧問）
		直江史郎（東邦大学名誉教授）
運	営	今田義夫（日本赤十字社医療センター：小児科副部長）
副	運	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准教授）
		石井正浩（北里大学医学部：小児科教授）
		市橋光（自治医科大学附属さいたま医療センター：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）
		尾内善広（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上級研究員）
		勝部康弘（日本医科大学武蔵小杉病院：小児科部長）
		賀藤均（国立成育医療センター：小児科）
		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）
		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：院長）
		土井庄三郎（東京医科歯科大学医学部附属病院：小児科講師）
		中島弘道（千葉県こども病院：循環器科主任医長）
		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）
		安川久美（千葉大学医学部附属病院：小児科助教）
		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）
		渡部誠一（土浦協同病院：小児科部長）

（50音順）

*平成21年11月28日の関東川崎病研究会運営委員会にて、市橋光先生、勝部康弘先生、賀藤均先生、中島弘道先生、安川久美先生が新運営委員に推挙されました。

『関東川崎病研究会レポート』第25号（年2回発行）

2010年6月1日発行

発行：日本製薬株式会社

営業本部マーケティング部 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