

第31回 関東川崎病研究会

会長：賀藤 均(国立成育医療研究センター)

[特別講演] 座長：賀藤 均(国立成育医療研究センター)

急性期川崎病治療におけるパラダイムシフト

佐野哲也(大阪厚生年金病院小児科)

[一般演題] 座長：原 光彦(東京都立広尾病院小児科)

1 両側冠動脈瘤を合併した成人発症型川崎病の1例

塚田瑞葉ほか(順天堂大学小児科)

2 大腿骨骨髓炎を続発した乳児川崎病の1例

豊寺 舞ほか(昭和大学医学部小児科学講座)

3 免疫グロブリン療法反応良好であったが発症1カ月後に
冠動脈瘤を認めた川崎病の1女児例

斎藤良彦ほか(国立成育医療研究センター総合診療部)

4 IVIG不応で類白血病反応を呈した川崎病の1例

小森咲子ほか(自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科)

5 重症川崎病における血清テネイシンC値の推移に関する検討

大熊喜彰ほか(国立国際医療研究センター小児科)

2013年6月15日 日本赤十字社医療センターにて

特別講演

急性期川崎病治療におけるパラダイムシフト

佐野哲也

● はじめに

急性期川崎病治療の考え方が大きく変化しつつある。最近のRAISE study¹⁾やステロイドパルス・免疫グロブリン(intravenous immunoglobulin; IVIG)併用療法の無作為比較試験の成績は²⁾、川崎病初期治療を強力にしてIVIG不応を克服するという新たな治療戦略の有効性を実証した。

● より強力により早く

2012年に改訂された「川崎病急性期治療のガイドライン」では³⁾、ステロイドはrisk scoreで層別化した場合にはfirst line therapyにupgrade可と明記された。また、インフリキシマブ、シクロスポリン、血漿交換といった追加治療についても、従来の3rd line therapyの位置づけから2nd line therapyとしてupgrade可とされている。つまり、川崎病急性期治療は、「より強力な薬剤を、より早期から」使用して1日でも早く炎症鎮静化を図るというパラダイムシフトが起こっている。

● ステロイドパルス・IVIG併用療法

われわれは、強力な初期治療でIVIG不応例そのものをなくすという治療戦略を追求してきた。2000年に治療前にIVIG不応を予測する判別法を開発し⁴⁾、2002年から2005年にIVIG不応予測例に、メチルプレドニゾロン(methylprednisolone; mPSL)パルスとIVIG併用療法の有効確認試験を行った⁵⁾。IVIGのみ行ったhistorical controlを比較対象とした多施設共同前方視比較試験である。治療後24時間以内の解熱を指標とした治療有効性は、IVIG単独群が44%、mPSLパルス併用群が66%と有意に高かった。冠動脈病変は、独自に作成した正常小児の冠動脈径を基準としたz-scoreで評価し、3以上を冠動脈拡大、5以上を冠動脈瘤とした。冠動脈病変の頻度はIVIG治療群が47%、mPSLパルス併用群が24%と有意に低下した。

大阪川崎病治療研究グループ・大阪厚生年金病院小児科

● Key words: 川崎病急性期治療のガイドライン(平成24年改訂版), RAISE study, メチルプレドニゾロンパルス併用療法, Z Score Project

特に、冠動脈瘤・巨大瘤をあわせた重症冠動脈病変が25%から4%に著減した。mPSLパルス併用群では冠動脈病変の頻度・重症度とも有意に低下した。一方、有害事象として低体温、洞性徐脈、高血糖、高血圧が認められたが、いずれも一過性であった。

2008年から新たにIVIG不応ハイリスク例に対してさらに強力な初期治療としてmPSLパルス2回、スタンダードリスク例に対して有効性が確認されたmPSLパルス1回併用療法を行う臨床治療研究を開始した(図)。アウトカムはprimary endpointを治療有効性、secondary endpointを冠動脈病変の抑制としている。現在、ほぼ予定症例数の登録を完了し、データ解析を開始している段階である。

● IVIG不応予測スコア

われわれが使用している判別法を含め、複数のIVIG不応予測スコアが報告されているが、スコアさえ計算すれば、重症度がわかり、冠動脈病変の発生が予測できるかのような過大評価されている感がある。われわれの判別法では、感度、特異度は80%前後であるが、陽性予測値は59%で十分な正確性を有しているわけではない。IVIG不応予測スコアは、従来のIVIG治療に代わる新しい治療介入を行う論理的根拠を与えることが本来の意味であり、それ以上のものではない。IVIG治療の反応予測が当たった、外れたを云々するのは意味がない。

● Z Score Projectのインパクト

RAISE studyと並行して行われたZ Score Project(<http://raise.umin.jp/zsp/index.html>)により、正常小児4,521名の断層エコー計測データから日本人小児の冠動脈内径標準曲線が完成した。従来の冠動脈病変の基準5歳未満3mm、5歳以上4mmは、右冠動脈近位部、左前下行枝、左回旋枝ではZ Score Projectの標準曲線ではすべて3SD以上、左主幹部では2~3SD以上にあたる。これまでの冠動脈

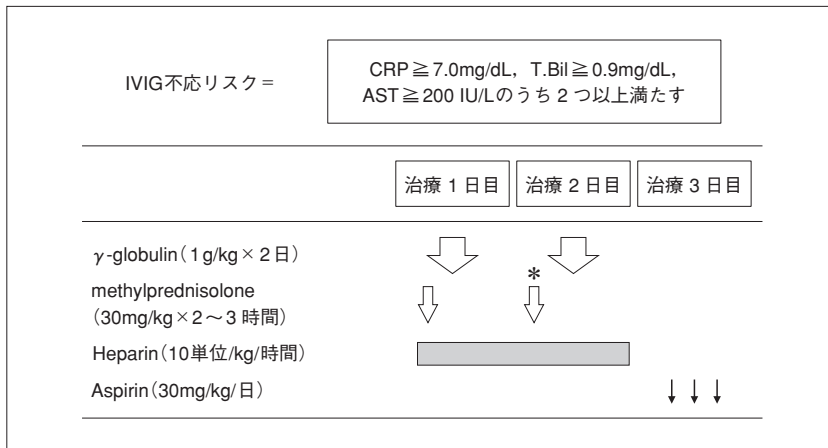


図
IVIG不応リスク別のmPSLパルスと
IVIG併用初期治療のプロトコル
*：治療2日目のmPSLは、IVIG不応
ハイリスク例では投与、スタンダードリ
スク例では投与しない

病変の頻度は過小評価されている可能性が高く、Z Score Projectの標準曲線から評価し直すと冠動脈病変は決して少なくないことが確認されることが多い。

● まとめ

IVIG不応例・不応予測例の治療戦略は進歩し、冠動脈病変の予防につながっているが、満足すべきレベルではない。さらに、IVIG反応例の冠動脈病変、治療前にすでに発生している冠動脈病変に対する有効な治療介入の開発など、冠動脈病変ゼロに向けて残された課題は多い。

● 共同研究者(大阪川崎病治療研究グループ)

- ・大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科：原 純一
- ・大阪警察病院小児科：西垣敏紀
- ・大阪大学大学院小児科：高橋邦彦，小垣滋豊
- ・市立池田病院：新谷 研，牧 一郎
- ・市立伊丹病院：藪田玲子，三木和典
- ・市立堺病院：石井 円
- ・市立吹田市民病院小児科：田中一樹，松崎香士
- ・兵庫県立西宮病院小児科：安部次郎

- ・箕面市立病院小児科：杉辺英世，山本威久
- ・大阪厚生年金病院小児科：泉井雅史

文 献

- 1) Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al : Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study) : a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012 ; **379** : 1613-1620
- 2) Ogata S, Ogihara Y, Honda T, et al : Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease : a randomized trial. *Pediatrics* 2012 ; **129** : e17-e23
- 3) 佐地 勉(執筆責任)：川崎病急性期治療のガイドライン(平成24年改訂版)。日小循誌 2012 ; **28**(Suppl 3) : s1-s28
- 4) Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al : Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* 2007 ; **166** : 131-137
- 5) Okada K, Hara J, Maki I, et al : Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2009 ; **168** : 181-185

一般演題-1

両側冠動脈瘤を合併した成人発症型川崎病の1例

塚田瑞葉¹⁾ 秋元かつみ¹⁾ 鈴木光幸¹⁾ 遠藤 周¹⁾ 安部信平¹⁾
 青柳 陽¹⁾ 染谷朋之介¹⁾ 藤井 徹¹⁾ 春名英典¹⁾ 福永英生¹⁾
 古川岳史¹⁾ 大槻将弘¹⁾ 高橋 健¹⁾ 稀代雅彦¹⁾ 清水俊明¹⁾
 甘利 悠²⁾ 磯沼 弘²⁾ 鈴木淳子³⁾

● はじめに

川崎病(Kawasaki disease ; KD)は4歳以下の乳幼児に好発し、成人期発症例の報告は国内外あわせても90例あまりと稀である¹⁾。また、成人期発熱性疾患の鑑別にあがりにくいいため、診断および治療開始時期が遅れることがある。

今回、急性期に溶連菌およびインフルエンザ検査陽性となり、かつ年齢的要因から診断・治療介入までに時間を要した成人期発症KDの1例を経験したので報告する。

● 症例

患者：17歳，女性。

既往歴：花粉症。

家族歴：KDや自己免疫疾患の家族歴なし。

現病歴：

11月初旬に発熱・関節痛が出現し、第3病日に内科を受診した。インフルエンザ迅速検査陽性で治療開始されたが、翌日に全身性紅斑が出現し、薬疹を疑われ薬剤変更された。その後いったん解熱し紅斑も消退したが、第6病日に再度発熱し、眼球結膜充血・莓舌・頸部リンパ節腫脹が出現した。第7病日に内科再診し、炎症反応の上昇(WBC 16,400/ μ L, CRP 25.1mg/dL)、肝胆道系酵素の上昇(ALT 42 IU/L, γ -GTP 247 IU/L, T-bil 1.85 mg/dL)を認めたほか、A群溶連菌迅速検査陽性を示した。AMPCを開始したが解熱せず、第10病日に手掌紅斑が出現、第12病日に内科へ入院した。経過よりKDが疑われ第14病日に小児科に転科、翌日(第15病日)には手指に膜様落屑が出現しKDと診断した。発症よりすでに2週間経過しており、極急性期を脱していたことから、費用対効

果を考慮しステロイドパルス療法(第16～18病日)を選択し、急性期症状は速やかに消退した。しかし、第17病日の心エコー検査で3枝に最大径7.8mmの冠動脈拡大・瘤(coronary artery lesion ; CAL)を認め、その後入院時に内科で施行された心エコー所見でもCALを確認した。第22病日にCRP陰性化を確認したが、同日眼球結膜充血が再度出現、第24病日にWBC増多(13,500/ μ L)、およびCRP弱陽性(0.3mg/dL)を認めた。KD再燃の診断で免疫グロブリン療法(intravenous immunoglobulin ; IVIG) (2.0g/kg, total 80g)を施行し、眼球結膜充血は消退、第27病日にCRP陰性化を確認した。その後、冠動脈3DCTで多発性のCALを認め、抗凝固療法を開始し第36病日に退院となった(図1, 2)。

● 考察および結語

成人期発症KDは稀であり、一般小児科医の半数以上および感染症専門医の1/4は8歳以上の児にKDを疑わないとの報告がある²⁾。成人の発熱性疾患の鑑別にあがりにくい一方で、感染症、膠原病、薬疹および悪性疾患などとの鑑別も重要となる。

また、成人例では、頸部リンパ節腫脹・肝機能障害・関節症状などの出現頻度が高く、血小板増多の出現頻度が低い³⁾など臨床症状の相違があることも診断を困難にしている。

治療に関しては、成人例においてもIVIGが有効であるという報告が多い。本症例ではステロイドパルス療法を先行し、再燃時にIVIGを施行したが、治療開始後冠動脈病変の増悪は認めなかった。

今後症例を蓄積し、薬剤の選択や投与量、内科における本疾患の周知などが今後検討課題と考える。

1) 順天堂大学小児科, 2) 同 総合診療科, 3) 八重洲クリニック

● Key words ; 成人期発症川崎病, 多発性冠動脈瘤, MRCA

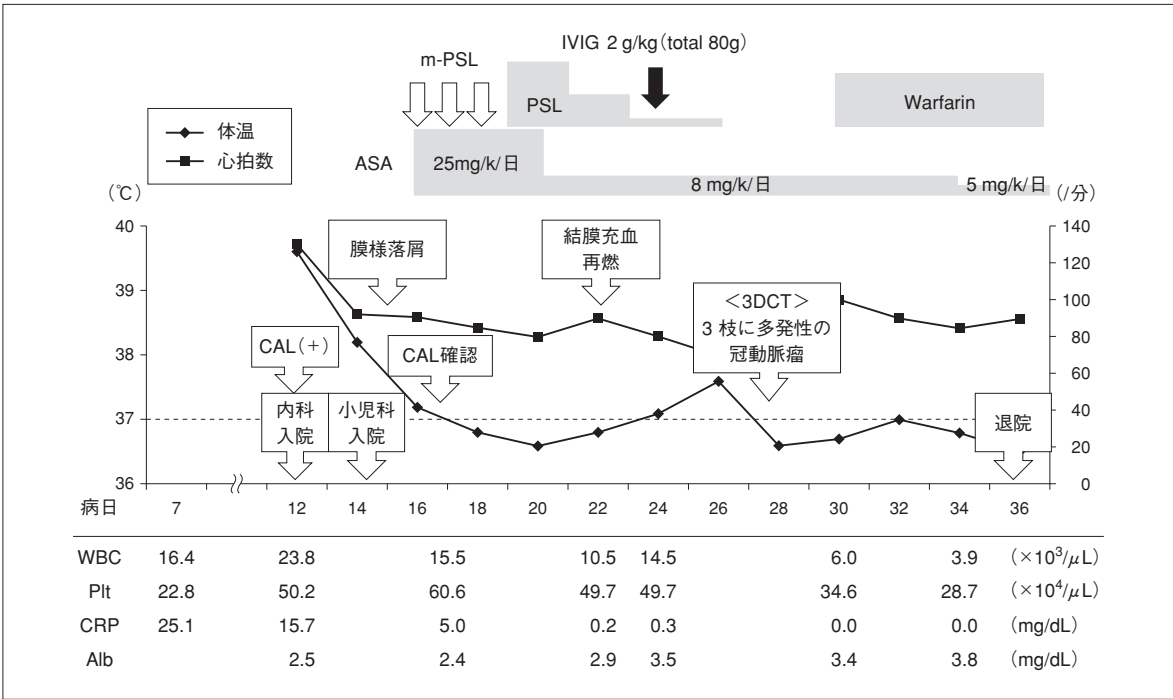


図 1
入院後経過

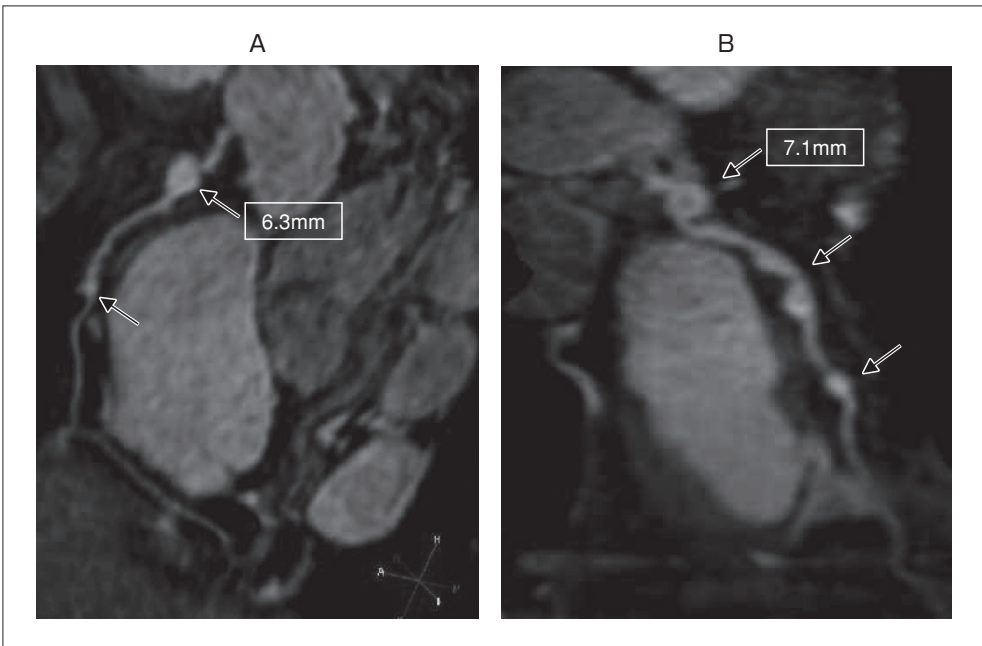


図 2
退院時(第36病日)MRCA
A: 右冠動脈(seg1: 6.3mm)
B: 左前下行枝(seg5: 7.1mm)

文献

1) Gomard-Mennesson E, Landron C, Dauphin C, et al : Kawasaki disease in adults : report of 10 cases. *Medicine (Baltimore)* 2010 ; 89 : 149-158
 2) Pannaraj PS, Turner CL, Bastian JF, Burns JC : Failure

to diagnose Kawasaki disease at the extremes of the pediatric age range. *Pediatr Infect Dis J* 2004 ; 23 : 789-791
 3) Sève P, Stankovic K, Smail A, et al : Adult Kawasaki disease : report of two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2005 ; 34 : 785-792

大腿骨骨髓炎を続発した乳児川崎病の1例

豊寺 舞 中村俊紀 矢川綾子 山崎武士 阿部祥英 板橋家頭夫

● はじめに

難治性の川崎病に免疫抑制薬を使用し、その後、骨髓炎を続発した2カ月の男児を経験したので報告する。

● 症例

症例は2カ月の男児である。体幹の紅斑、発熱、下痢を主訴に受診し、前医に入院した。川崎病主要症状6項目を満たし、免疫グロブリン(intravenous immunoglobulin; IVIG)を計4g/kgとプレドニゾロン(prednisolone; PSL)、アスピリン(acetylsalicylic acid; ASA)、ウリナスタチン(ulinastatin; UTI)による治療が行われたが、改善乏しく第9病日に当院へ転院した。転院時には主要症状すべて消失していたが、C反応性蛋白(C-reactive protein; CRP) 11.5mg/dLと炎症反応高値を認めた。第9病日からシクロスポリン(cyclosporine A; CyA)の投与が行われたが、その後も発熱、発疹、炎症反応の上昇あり、

IVIGは計11g/kg投与された。炎症反応の軽快を認めたが、第34病日に右下肢の動きが乏しくなり、第35病日、大腿から膝関節周囲に熱感、腫脹、疼痛、明らかな関節可動域制限が出現した。X線検査上、右大腿骨の両側に骨膜反応、右大腿骨遠位部に透亮像を認めた(図1A)。血液検査で赤沈、CRP値の上昇を認め、第36病日に施行した造影磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging; MRI)で右大腿骨遠位の骨幹端骨端付近にかけて膿瘍を示唆する所見を認め、骨髓炎と診断した(図1B)。関節穿刺の吸引液は血性、漿液性であったが、抗菌薬を投与し、第56病日に穿刺ドレナージした。その後、赤沈は正常化し、第63病日には施行したMRIでは膿瘍は認めず、周囲の炎症所見も改善を認めた(図1C)。本症例の臨床経過を図2に示す。各種培養からは細菌は検出されず、原因菌は同定できなかった。

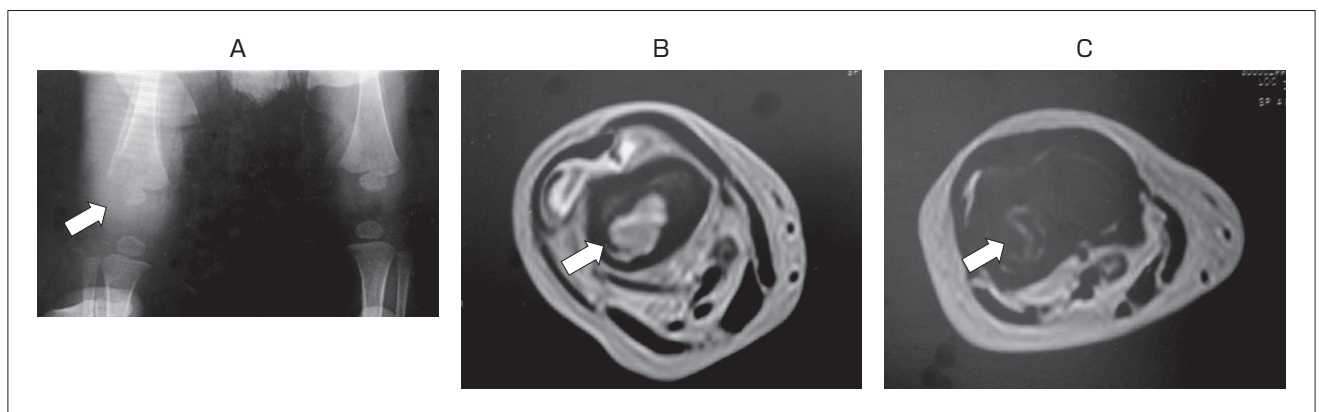


図1 画像所見

- A: 第35病日のX線写真。右大腿骨に骨膜反応、右大腿骨遠位部に透亮像を認めた。
 B: 第36病日のMRI T2強調像。右大腿骨遠位の骨幹端骨端付近にかけて膿瘍が認められた。また、骨周囲には境界不明瞭な高信号域が認められ、骨膜を越えた軟部までの炎症の波及が示唆された。
 C: 第63病日のMRI T2強調像。膿瘍は認めず、周囲の炎症所見も改善を認めた。

昭和大学医学部小児科学講座

● Key words; 川崎病, 骨髓炎, 免疫抑制薬

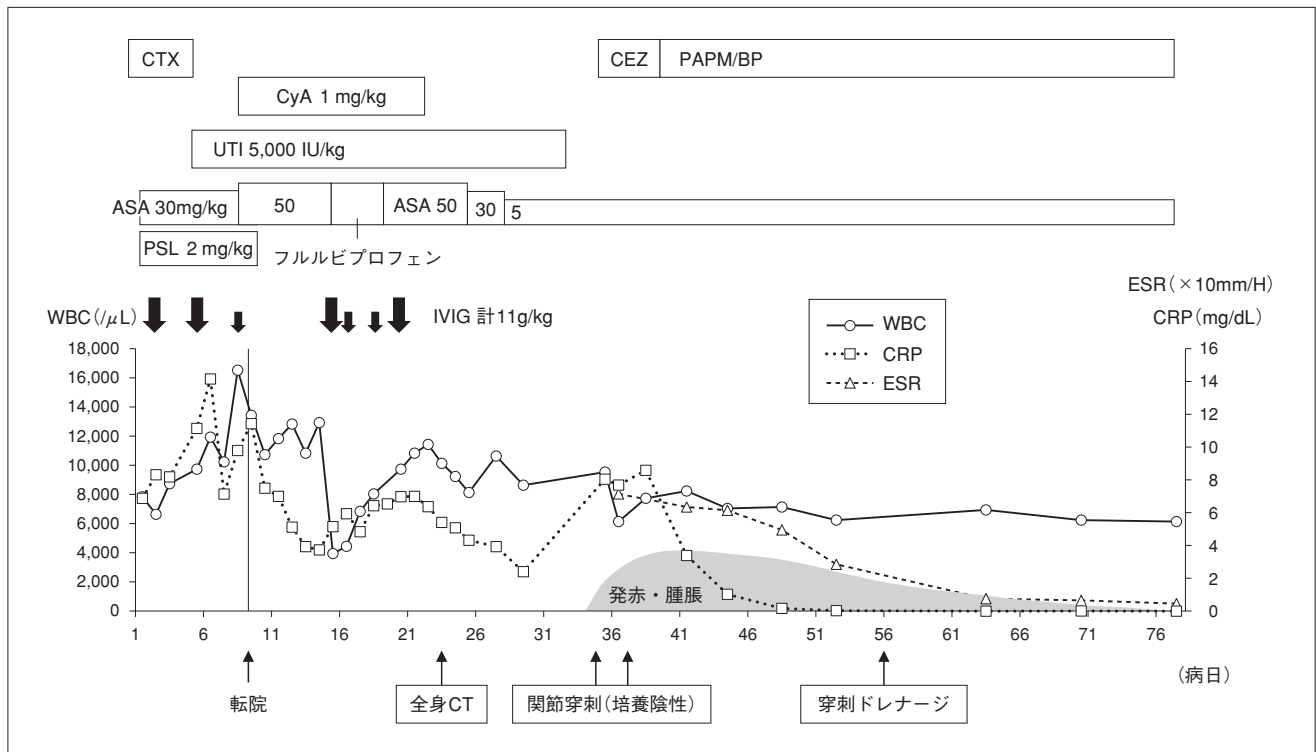


図2 臨床経過

CTX：セフォタキシムナトリウム，CEZ：セファゾリンナトリウム，PAM/BP：パニペナム・ベタミプロン

● 結語

川崎病に骨髄炎を続発した症例は本邦では報告がない。本症例において感染経路や原因菌は不明だったが、臨床経過は抗菌薬投与が病勢の改善に大きく寄与したと判断され、川崎病の改善後であったことから、2次的に骨髄炎を発症したと考えられる。骨髄炎の危険因子には免疫不全状態、カテーテル留置などがあげられ、本症例において免疫抑制薬の投与が発症に関与した可能性は否定できない。今回は骨破壊、関節への波及は認めなかったが、骨髄炎は不適切な初期治療により、関節炎に進展するこ

とがある¹⁾。川崎病に骨髄炎を続発する症例は稀であるが、難治性の川崎病に対して必要な免疫抑制薬が関与した可能性があった。今後、免疫抑制薬使用後の川崎病を経過観察するうえで、注意すべき病態であるかもしれない。

文 献

- 1) 石田 剛：「骨関節病変のエッセンス 非腫瘍性病変」骨髄炎の臨床病理。病理と臨床 2009；27：263-274

一般演題-3

免疫グロブリン療法反応良好であったが発症1カ月後に冠動脈瘤を認めた川崎病の1女児例

齋藤良彦¹⁾ 益田博司¹⁾ 小穴慎二¹⁾ 小室久子¹⁾ 余谷暢之¹⁾ 土田 尚¹⁾
 石黒 精¹⁾ 阪井裕一¹⁾ 佐々木瞳²⁾ 金子正英²⁾ 小野 博²⁾ 賀藤 均²⁾
 伊藤秀一³⁾ 阿部 淳⁴⁾

● はじめに

川崎病の急性期治療のガイドラインでは、冠動脈病変の出現が始まるとされる第9病日までに治療が奏効し、炎症が鎮静化することが重要であるとされている¹⁾。発熱以外の症状が遷延する場合は、解熱後も炎症が残存している可能性を示唆し、冠動脈病変のハイリスク群と考えられている²⁾。今回、免疫グロブリン療法に反応良好で、早期に解熱し主要症状が消退したにもかかわらず、回復期に冠動脈瘤形成を認めた1例について報告する。

● 症例

5カ月、女児。39℃台の発熱、眼球結膜の充血、発疹、口唇発赤が出現し、第4病日に川崎病を疑い入院した。入院時の検査所見(表1)は、WBC 9,500/ μ L、CRP 7.3 mg/dL、D-dimer 3.3 μ g/mL、Na 135mEq/L、Alb 3.6g/dL、群馬スコア2点だった。

第5病日にアスピリン内服と免疫グロブリン療法(2g/kg)を施行し、24時間以内に解熱と症状の消退が得られた。第9病日に炎症反応の改善(WBC 14,170/ μ L、CRP 1.2mg/dL)と心エコーで冠動脈病変がないことを確認して第10病日に退院した。

以後、再発熱や川崎病主要症状の再燃もなく経過して

いたが、第33病日の外来での心エコーにて右冠動脈が4.1 mm、左冠動脈は主幹部が3.8mm、前下行枝が4.8mm、回旋枝2.8mmと冠動脈拡張を認めた(図1)。血液検査では、WBC 14,690/ μ L、CRP 1.4mg/dLだった(表1)。炎症が遷延している可能性を考え、アスピリンに加えジピリダモールやクロピドグレルを併用し外来で経過を観察したが、CRPをはじめとする炎症所見はその後も同程度で遷延したため、第45病日に再入院した。

再入院後も発熱を含めた川崎病主要症状の再燃は認めなかったが、CRPは微増しており、冠動脈病変のさらなる増悪の可能性を考慮して、第48病日に免疫グロブリン療法(2g/kg)を再施行し、治療10日後にCRPは0.3mg/dLまで下降し、冠動脈瘤のさらなる拡張もみられなかったため、第58病日に退院した。

第152病日の心臓カテーテル検査では(図2)、右冠動脈病変は退縮を認めたが、左冠動脈には分岐部から前下行枝にかけて4.3mmの瘤が残存しており、アスピリンとクロピドグレルの内服で外来経過観察を継続している。

1回目の入院時および2回目の入退院時の血漿中の各種サイトカイン値を表2に示す。1回目の入院時の免疫グロブリン療法施行前に、G-CSF、IL-10、sIL-2Raの著明な上昇がみられ、2回目の入院時にも基準値までは下降していなかった。

表1 血液検査

| | WBC | Neu | Htc | PLT | AST | ALT | LDH | Alb | Na | CRP | IgG | D-dimer |
|--------------|--------|-----|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|---------|
| 第4病日(入院時) | 9,500 | 45% | 36.5 | 26.9 | 33 | 54 | 280 | 3.6 | 135 | 7.3 | 221 | 3.3 |
| 第9病日(退院時) | 14,170 | 34% | 36.7 | 42.7 | 31 | 20 | 275 | 2.9 | 137 | 1.2 | | 2.0 |
| 第33病日(外来受診時) | 14,690 | 22% | 31.5 | 70.9 | 33 | 19 | 205 | 3.8 | 137 | 1.4 | 1,220 | 9.1 |

1) 国立成育医療研究センター総合診療部, 2) 同 循環器科, 3) 同 腎臓・リウマチ・膠原病科, 4) 同 研究所免疫アレルギー研究部

● Key words ; 川崎病, 冠動脈瘤, 回復期, サイトカイン, 免疫グロブリン

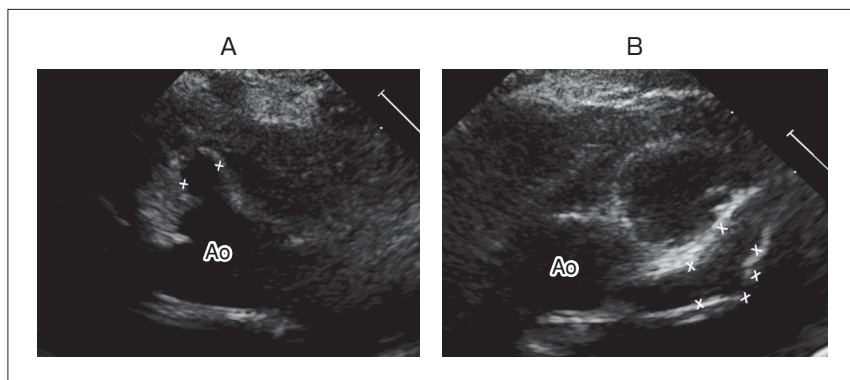


図 1 心エコー検査(第33病日)
 A : RCA(右冠動脈). #1 4.1mm
 B : LCA(左冠動脈). #5 3.8mm, #6 4.8mm, #11 2.8mm

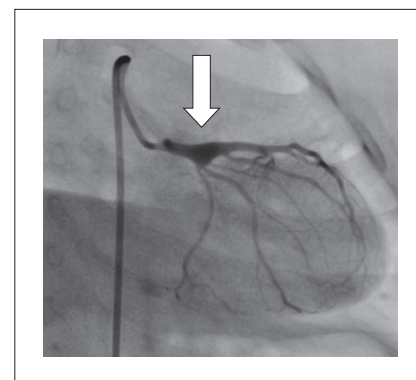


図 2 冠動脈造影検査(第152病日)
 LCA(左冠動脈). 分岐部で最大4.3mmの瘤あり

表 2 サイトカインの推移(単位はいずれもpg/mL)

| | 参考 上限値 | 病日 | | | | |
|---------------|-----------|------------|-----------------|------------|---------------|----------------|
| | | 4 (入院時) | 5 (免疫グロブリン前) | 9 (退院前) | 33 (発症1カ月) | 57 (2回目退院時) |
| G-CSF | 50 | 802.0 | 804.0 | 52.6 | 53.4 | 25.0 |
| IL-6 | 20 | 58.1 | 92.7 | 17.6 | 11.6 | 2.7 |
| IL-10 | 30 | 1,049.0 | 1,257.0 | 50.4 | 17.3 | 9.6 |
| TNF- α | 20 | 68.5 | 76.6 | 42.1 | 29.5 | 31.7 |
| sIL-2Ra | 200 | 1,500.0 | 1,443.0 | 269.0 | 216.0 | 162.0 |

● 考察および結語

近年、本症例と同様に、免疫グロブリン療法反応良好だったにもかかわらず、回復期に冠動脈瘤形成をきたす症例が散見されている³⁾。

乳児期川崎病では冠動脈病変のリスクが高いという報告もあり⁴⁾、さらに本症例は初回治療後にCRPは1.2mg/dLと完全には陰性化しておらず、また第33病日のCRPも1.4mg/dLであり、こういった炎症の遷延を早期に認識するには、退院後早期に炎症反応の完全な陰性化と心エコーで冠動脈病変の出現がないかを確認する必要があると考える。

本症例では病初期に血中のG-CSF, IL-10, sIL-2Raが著明に上昇していた。病初期のこれらのサイトカインの上昇が冠動脈瘤形成の病態と関連するのかどうか、今後も検討する必要がある。さらに、退院後もCRPの弱陽性とあわせてこれらの炎症性サイトカインが微増していたことから、このような症例では瘤形成のリスクを慎重に追

跡する必要があると考える。

今回、免疫グロブリン治療反応良好だったが、回復期に冠動脈瘤形成をきたした症例を経験した。川崎病では、発熱そのほかの臨床症状が改善しても、回復期に冠動脈瘤形成を認める症例が存在する。このような症例では、炎症反応の完全な陰性化を確認するとともに、瘤形成のリスクを慎重に追跡する必要があると考える。

文 献

- 1) 佐地 勉(執筆責任)：川崎病急性期治療のガイドライン(平成24年改訂版)．日小循誌 2012；28(Suppl 3)：s1-s28
- 2) Fukuda S, Ito S, Oana S, et al : Late development of coronary artery abnormalities could be associated with persistence of non-fever symptoms in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013；11：28
- 3) 橋本郁夫, 中川裕康, 金田 尚, ほか：回復期に左冠動脈瘤を認めた川崎病乳児例. 日小児会誌 2013；117：783-786
- 4) 田島 巖, 渡部 達, 小野裕之, ほか：乳児期発症の川崎病31名の検討. 磐田総病誌 2012；13：1-5

一般演題-4

IVIg不応で類白血病反応を呈した川崎病の1例

小森咲子¹⁾ 南 孝臣¹⁾ 谷口祐子¹⁾ 石井朋之¹⁾ 岡 健介¹⁾ 高田亜希子¹⁾
 佐藤智幸¹⁾ 片岡功一¹⁾ 吉田 真²⁾ 山形崇倫¹⁾

● はじめに

川崎病において、白血球が5万以上に増加する類白血病反応を呈することは稀である¹⁾。今回、免疫グロブリン療法(intravenous immunoglobulin; IVIG)不応の川崎病に対してプレドニゾロン(prednisolone; PSL)とシクロスポリンA(cyclosporine A; CyA)を使用し、解熱後に類白血病反応を呈した症例を経験したので報告する。

● 症例

患者は4歳、女児。生後3カ月に川崎病に罹患し、IVIg 2g/kgで軽快した。
 現病歴：第3病日、川崎病主要症状5/6(発熱以外すべて)を認め、群馬スコア10点のため、IVIg 2g/kg静注、PSL 2mg/kg/日静注、アスピリン30mg/kgの内服を開

始された。第6病日のIVIg 2g/kg追加投与で解熱し、第8病日からPSL 2mg/kg/日の内服に変更された。発熱はなかったが、眼球結膜充血、発疹、リンパ節腫脹、四肢末端の硬性浮腫が残存し、C反応性蛋白(C-reactive protein; CRP)の再上昇も認められたため、当院へ転院した。転院時、活気良好で体温は36.2℃、胸部単純X線、心電図に異常はなく、心エコーでは冠動脈の輝度亢進のみで、瘤はなく心収縮も良好であった(表)。

入院後経過(図)：第8病日からCyA 3mg/kg/日の持続静注を開始し、血中濃度は300ng/mLを目安とした²⁾。翌日からCRPは速やかに低下したが、白血球数は経時的に増加し、第11病日に最大値53,600/ μ L(好中球36,000/ μ L、リンパ球12,000/ μ L)まで増加した。白血球分画は好中球優位であったが、好中球・リンパ球ともに増加していた。経過中、貧血の進行はなく、血小板は著明高値の

表 入院時検査所見(第8病日)

| | | | | | |
|--------|----------------------------------|----------|---------------|--------------------|------------|
| WBC | 3.11 × 10 ⁴ / μ L | Na | 134mmol/L | IgG | 5,399mg/dL |
| Neutro | 80% | K | 5.1mmol/L | IgA | 139mg/dL |
| Lymph | 14% | Cl | 101mmol/L | IgM | 271mg/dL |
| Mono | 5% | HDL-C | 25mg/dL | CD3 | 44.9% |
| RBC | 350 × 10 ⁴ / μ L | CRP | 7.89mg/dL | CD4 | 25.6% |
| Hb | 9.9g/dL | Ferritin | 376ng/mL | CD8 | 16.2% |
| Plt | 79 × 10 ⁴ / μ L | sIL-2R | 710U/mL | 4/8比 | 1.58% |
| ESR | 144mm/時間 | 尿 | | CD19 | 47.3% |
| TP | 10.1g/dL | B2-MG | 128 μ g/L | CD56 | 6.9% |
| Alb | 2.9g/dL | | | | |
| BUN | 12mg/dL | | | 感染症 | |
| Cr | 0.17mg/dL | | | ・アデノウイルス抗原、溶連菌 | |
| T.Bil | 1.1mg/dL | | | 抗原：陰性 | |
| AST | 40mU/mL | | | ・CMV, EBV, マイコプラズマ | |
| ALT | 67mU/mL | | | 抗体価：有意な上昇なし | |
| LDH | 393mU/mL | | | ・血液、尿培養：陰性 | |

sIL-2R : soluble interleukin-2 receptor, CMV : Cytomegalovirus, EBV : Epstein-Barr virus

1) 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科, 2) 佐野厚生病院小児科

● Key words ; 川崎病, 白血球増加, プレドニゾロン, シクロスポリン

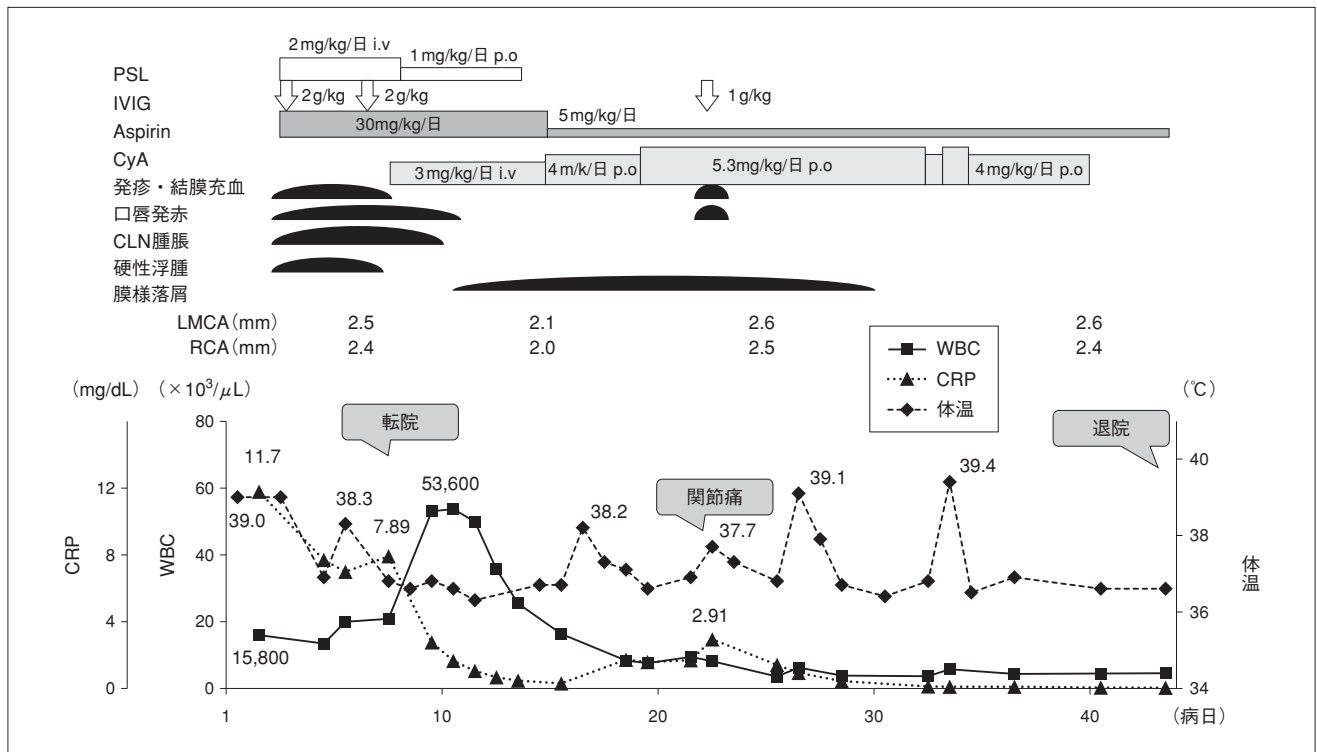


図 入院後経過

PSL : prednisolone, IVIG : intravenous immunoglobulin, CyA : cyclosporin A, LMCA : left main coronary artery, RCA : right coronary artery, Neut : neutrophile, Lym : lymphocyte, β_2 -MG : β_2 -microglobulin

まま推移した。また、フェリチンは500ng/mL前後と高値が続いたが、白血球と同様に徐々に低下した。第16病日よりCyAを内服に変更した。第11, 13, 18病日の血清G-CSFは感度以下であった。第23病日、再燃を疑いIVIG 1 g/kgの追加投与を施行した。経過中、冠動脈瘤はなく、第44病日に退院した。

● 考察

川崎病急性期に白血球数4万を超える症例は稀で、本症例の53,600/ μ Lは著明高値と考えられた³⁾。薬剤では、PSLは末梢血辺縁プールから組織プールへの移行の抑制により好中球を増加させるが、リンパ球に対してはアポトーシスを誘導し、減少させる^{3)~5)}。また、免疫グロブリンはリンパ球に対して抑制性に働き⁶⁾、CyAは白血球減少が報告されている。本症例の白血球増加は、CRPは低下し、好中球・リンパ球はともに増加している。また、白血球増加に作用するG-CSFも感度以下であり、単純な炎症再燃やPSLの作用では説明できない。今回は検証できていないが、川崎病急性期の高サイトカイン状態にCyA

やPSLを併用したことで、サイトカインプロファイルに変化が生じ、IL-6などの複合要因により白血球が増加したのかもしれない。

文 献

- 1) Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, et al : Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011 ; 30 : 1022-1026
- 2) Minami T, Shiraishi H, Oka K, et al : Continuous infusion of cyclosporin A in intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki disease patients. *Jichi Medical School Journal* 2011 ; 34 : 109-115
- 3) 梅原千治 : 副腎皮質ステロイド剤の投与と白血球増多症. *Medicina* 1968 ; 5 : 833-835
- 4) 山口 誠 : 末梢血白血球におよぼすコルチコイドの影響. *最新医学* 1969 ; 24 : 451-462
- 5) Viegas LR, Hoijman E, Beato M, Pecci A : Mechanisms involved in tissue-specific apoptosis regulated by glucocorticoids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008 ; 109 : 273-278
- 6) 佐地 勉(執筆責任) : 川崎病急性期治療のガイドライン(平成24年改訂版). *日小循誌* 2012 ; 28(Suppl 3) : s1-s28

一般演題-5

重症川崎病における血清テネイシンC値の推移に関する検討

大熊喜彰 山田律子 田中瑞恵 森 伸生 瓜生英子 山中純子
佐藤典子 松下竹次

● はじめに

テネイシンC(tenascin C ; TN-C)は、胎児期の形態形成や癌浸潤、創傷(炎症)治癒、組織再生などに伴って、限定された部位に一過性に発現する細胞外基質糖蛋白の1つである。われわれは、TN-Cの炎症および組織リモデリングを表現する性質に着目し、川崎病症例の血清TN-C値を測定している。今回、われわれは川崎病症例の血清TN-C値と治療反応性、および冠動脈病変形成の関係を検討したので報告する。

● 対象と方法

2011年8月～2013年5月に当科に入院した川崎病症例のうち、治療前・治療後2日・第10～14病日・第30～40病日の4点すべてで血清TN-C値を測定できた27例(男児19例、女児8例)を対象とした。冠動脈病変(coronary artery lesion ; CAL)に関して、本研究では冠動脈径がZ Score > 2.5の場合にCALありとした。治療に関して、当科では小林スコア¹⁾ < 5点の症例には免疫グロブリン大量療法(intravenous immunoglobulin ; IVIG) 2 g/kg 24時間投与とアスピリン(acetylsalicylic acid ; ASA)を、小林スコア ≥ 5点の症例にはIVIGとASAに加えプレドニゾン(prednisolon ; PSL) 2 mg/kgで初回治療を行うことを基本方針としているが、一部の症例でウリナスタチン(ulinastatin ; UTI)が併用された。本研究は国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得て行った。

1. 検討1 : TN-Cと治療反応性に関して

初回治療で解熱が得られた群[Add(-) group : n = 22]と初回治療に不応で追加治療を必要とした群[Add(+) group : n = 5]の治療前後の血清TN-C値を比較した。

表1 患者背景

| | |
|-----------------------|---------------|
| 症例数 | 27 |
| 年齢, median [range] | 32カ月 [2-93] |
| 性別 | 男 : 19, 女 : 8 |
| 診断病日, median [range] | 4日 [2-8] |
| 有熱期間, median [range] | 5日 [2-9] |
| 小林スコア, median [range] | 3 [1-10] |
| 治療, n | |
| IVIG + ASA | 17 |
| IVIG + ASA + UTI | 3 |
| IVIG + ASA + PSL | 7 |
| 追加治療を必要とした症例, n (%) | |
| Add (-) | 22 (81.5) |
| Add (+) | 5 (18.5) |
| 冠動脈病変, n (%) | |
| なし | 20 (74.1) |
| あり | 7 (25.9) |

2. 検討2 : TN-Cと冠動脈病変に関して

CALを形成した群 [CAL (+) group : n = 7] としなかった群 [CAL (-) group : n = 20] の血清TN-C値の推移の比較を行った。

● 結果

患者背景を表1に示した。

検討1に関して、両群の背景として、男女比やIVIGにPSLやUTIを加えた強化された初回治療を受けた症例の割合は変わらなかったが、Add(-)群と比較してAdd(+)群では初回治療前の好中球%とC反応性蛋白(C-reactive protein ; CRP)値が有意に高く、Na値が有意に低かった(表2)。血清学的データの推移に関して、Add(-)群では初回治療前後でCRP値、TN-C値ともに有意に低下したのに対し、Add(+)群ではCRP値は低下したが、TN-C値は



表 2 検討 1 における両群の背景と初回治療前の血清学的データ

| | Add(-) group | Add(+) group | p値 |
|-------------------------------|--------------|--------------|-------|
| 症例数 | 22 | 5 | |
| 年齢, median[range] | 31カ月[2-86] | 32カ月[27-93] | 0.344 |
| 性別 | 男:14, 女:8 | 男:5, 女:0 | 0.144 |
| 診断病日, median[range] | 4日[2-8] | 4日[3-6] | 0.861 |
| 有熱期間, median[range] | 5日[2-9] | 7日[4-9] | 0.165 |
| 小林スコア, median[range] | 3[1-8] | 5[3-10] | 0.083 |
| 治療, n | | | |
| IVIG + ASA | 13 | 3 | |
| IVIG + ASA + PSL or UTI | 9 | 2 | 0.684 |
| Coronary artery lesions, n(%) | | | |
| なし | 18(81.8) | 2(40.0) | |
| あり | 4(18.2) | 3(60.0) | 0.091 |

Mann-Whitney test, Chi square, Fisher's exact test

| | Add(-) group | Add(+) group | p値 |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| 白血球数($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 14.3[6.7-33.2] | 18.7[13.7-36.8] | 0.146 |
| 好中球(%) | 62.0 \pm 13.8 | 76.6 \pm 13.4 | 0.041 |
| 血小板数($\times 10^4/\mu\text{L}$) | 30.4 \pm 8.5 | 28.9 \pm 11.4 | 0.743 |
| アルブミン(g/dL) | 3.7 \pm 0.2 | 3.5 \pm 0.3 | 0.297 |
| 総ビリルビン(mg/dL) | 0.6[0.3-3.9] | 1.0[0.5-3.9] | 0.186 |
| AST(IU/L) | 34[20-197] | 57[28-811] | 0.113 |
| ALT(IU/L) | 15[10-137] | 42[14-656] | 0.055 |
| 血清ナトリウム(mEq/L) | 133.7 \pm 2.7 | 130.8 \pm 3.6 | 0.048 |
| CRP(mg/dL) | 4.4[1.3-24.0] | 15.4[3.2-20.3] | 0.019 |

平均 \pm 標準偏差, 中央値[範囲]

Mann-Whitney test, t test

統計学的な有意差を認めなかった(図 1)。

検討 2 に関して, 治療前および治療 2 日後の TN-C 値は両群間に統計学的有意差を認めなかったが, 第 10~14 病日および第 30~40 病日においては CAL(+) 群では CAL(-) 群と比較して TN-C 値が有意に低かった(図 2)。

● 考察

1. TN-C と炎症に関して

血清 TN-C 値は炎症を反映し, 急性心筋梗塞²⁾, 拡張型心筋症³⁾, 炎症性腸疾患⁴⁾, sepsis⁵⁾ などで上昇する。また, 関節リウマチにおいて治療前の血清 TN-C 値は超音波上の関節破壊の指数とよく相関することが知られている⁶⁾。つまり, TN-C は疾患特異性はないが炎症を反映し, 疾患活動性を反映するといえる。本検討 1 の結果より, 川崎病においてもほかの炎症性疾患と同じく血清 TN-C 値

は活動性炎症に伴って発現するが, その血中濃度の変動様式は CRP と異なっており, 川崎病の病勢を反映していると考えられた。

2. TN-C とリモデリングに関して

本検討 2 の結果から, TN-C 産生が低い症例では CAL 形成が起こる可能性, もしくは TN-C が冠動脈拡大を防ぐ作用を持つ可能性の 2 つが示唆された。TN-C は心筋梗塞後の組織リモデリングにおいて, 炎症を増強し matrix metalloproteinase の発現・活性を上げることにより心筋細胞と周囲結合組織の接着性を緩め組織を脆弱にする作用を持つ^{7)~9)}。一方, α SMA 陽性心筋線維芽細胞を分化・誘導し収縮力を増強する¹⁰⁾ などの組織修復を促進する作用もあわせ持っている。川崎病冠動脈瘤形成においては, TN-C は血管保護的に作用している可能性があるが今後の

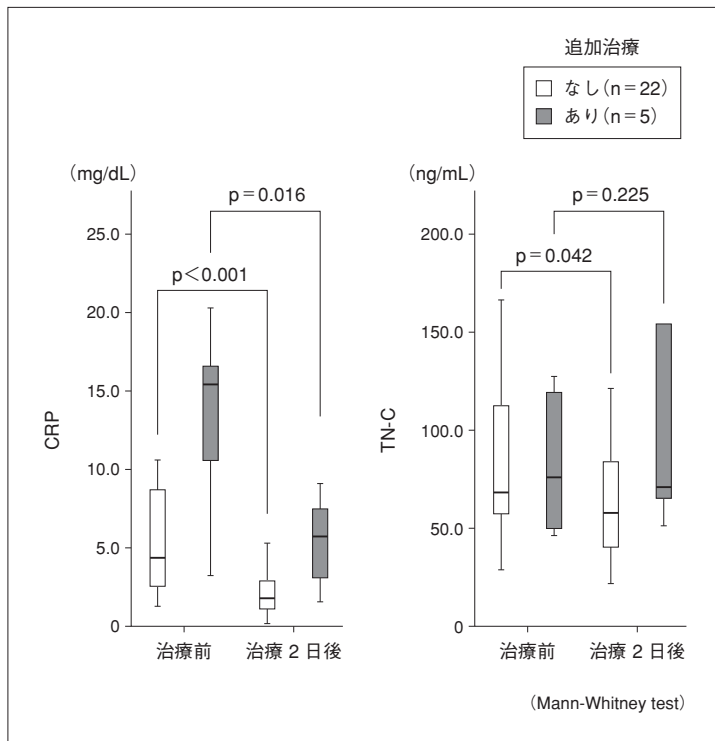


図1 両群における治療前後のCRP値およびTN-C値の変化

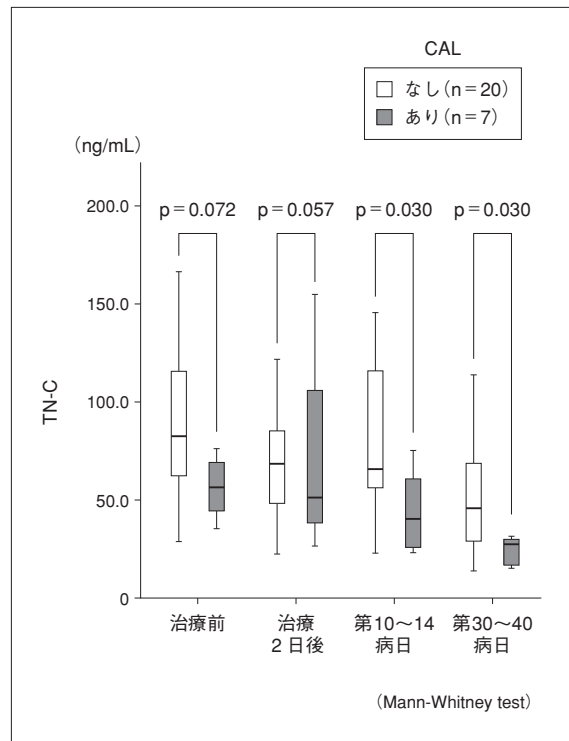


図2 冠動脈病変の有無と血清TN-C値の推移

検討が必要である。

● 結論

TN-Cは川崎病急性期においては活動性炎症を反映し、その血中濃度の変動様式はCRPと異なっており病勢を反映していると考えられた。また、冠動脈病変形成においては、亜急性期の血清TN-C値が低い症例ではCAL形成が起こる可能性、もしくはTN-Cが冠動脈拡大を防ぐ作用を持つ可能性の2つが示唆された。

文献

- 1) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al : Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006 ; 113 : 2606-2612
- 2) Sato A, Aonuma K, Imanaka-Yoshida K, et al : Serum tenascin-C might be a novel predictor of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 2319-2325
- 3) Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, et al : Higher serum tenascin-C levels reflect the severity of heart failure,

left ventricular dysfunction and remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2007 ; 71 : 327-330

- 4) Riedl S, Tandara A, Reinshagen M, et al : Serum tenascin-C is an indicator of inflammatory bowel disease activity. *Int J Colorectal Dis* 2001 ; 16 : 285-291
- 5) Schenk S, Muser J, Vollmer G, Chiquet-Ehrismann R : Tenascin-C in serum : an acute-phase protein or a carcinoma marker? *Int J Cancer* 1995 ; 60 : 145
- 6) Page TH, Charles PJ, Piccinini AM, et al : Raised circulating tenascin-C in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012 ; 14 : R260
- 7) Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Nishikawa T, et al : Tenascin-C modulates adhesion of cardiomyocytes to extracellular matrix during tissue remodeling after myocardial infarction. *Lab Invest* 2001 ; 81 : 1015-1024
- 8) Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T : Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease : multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. *Histol Histopathol* 2004 ; 19 : 517-525
- 9) Collins AR, Schnee J, Wang W, et al : Osteopontin modulates angiotensin II-induced fibrosis in the intact murine heart. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 1698-1705
- 10) Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, et al : The myofibroblast : one function, multiple origins. *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 1807-1816

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・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[®] 静注用 5000mg

生物学的製剤基準 〈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