

川崎病の治療と長期管理に関する研究

主任研究者 加藤裕久 久留米大学医学部主任教授

研究要旨：川崎病に対する急性期治療はガンマグロブリン療法の確立などにより一定の成果を得ている。しかしながら川崎病の心血管後遺症をすでに持つ患児に対して有効な治療や管理をおこない、いかに突然死や虚血性心疾患への進展に対する予防するかという研究は充分ではない。本研究班では以下に述べる4つの項目について重点的に検討をなした。すなわち、1) 川崎病心血管後遺症の長期予後の追跡調査、2) 川崎病急性期における医療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立、3) 川崎病血管炎は成人動脈硬化のリスクか、4) 川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成、である。

分担研究者名：

原田研介（日本大学医学部小児科教授）
濱岡建城（京都府立医科大学小児科教授）
賀藤 均（東京大学医学部小児科講師）
津田悦子（国立循環器病センター小児科医員）
馬場 清（倉敷中央病院小児科医長）
上村 茂（和歌山県立医科大学小児科助教授）
佐地 勉（東邦大学医学部教授）

A. 研究目的

本研究では、川崎病による突然死や虚血性心疾患への進展をどのように予防するか、心血管後遺症をすでに持つ患児に対していかに有効な治療・管理をするかを目的としている。今年度は前年より引続き、以下に述べる4つの項目について継続的な検討を行なった。1) 川崎病心血管後遺症の長期予後の追跡調査、2) 川崎病急性期における医療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立、3) 川崎病血管炎は成人動脈硬化のリスクか、4) 川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成、である。

B. 研究方法

川崎病心血管後遺症の長期予後の追跡調査としては、前年度に引続き各班員が追跡調査を行っている川崎病罹患児の長期例につき、その予後、心血管障害のスペクトラム、頻度および発生時期、最も重篤な心血管後遺症である心筋梗塞や死亡例の実態について、川崎病の概念の確立する以前へもさかのぼり検討をおこなった。

川崎病急性期における医療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立としては、現在一般的に行なわれているガンマグロブリン療法を調査し、各治療群における発熱期間、心血管合併症の頻度などについて、検討した。同時に、ガンマグロブリン療法が不応だった症例に対する他の治療法の評価およびその成因について検討した。また川崎病急性期の種々の因子（細胞接着因子、血中一酸化窒素酸化物、血管リモデリング関連因子）と冠動脈病変の関連について多方面より検討がおこなわれた。

川崎病血管炎は成人動脈硬化のリスクか、という項目に関しては、血管内エコー法を用いた冠動脈内皮機能の検討や、剖検例による冠動脈

病変の病理学的検討が行われた。

最後に川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成としては、ガンマグロブリン不応例に対する治療法のガイドラインを作成することを主体に今後の検討を行っていくこととした。

C. 結果と考察

今年度の研究のなかで、長期予後に関する研究として津田らは、川崎病発症 10 年後に冠動脈壁肥厚をきたしうる急性期の冠動脈径について検討をおこなった。この研究は加藤らによって報告されている川崎病遠隔期の血管内皮機能および血管内超音波法を用いた冠動脈病変の検討と同様の見地から、後方視的に検討した研究である。それによると川崎病発症から 100 日未満に冠動脈造影を施行し冠動脈瘤が確認された 28 例に対し、発症後 10 年以上 (10.8~14.7 年) 経過して血管内超音波法をもちいて冠動脈壁の検討をおこない、最も肥厚の見られた断面において intima-media thickness を計測した。この計測値と急性期冠動脈径は明かな相関をしめし、冠動脈の危険域とされる intima-media thickness が 0.40mm 以上とすると、急性期の冠動脈径が 4.0mm 以上で鋭敏度 90%、特異度 98%となった。このため急性期の冠動脈径が 4.0mm 以上の場合には、遠隔期にわたっても冠動脈病変に対する注意が必要であることを裏付ける所見となった。また賀藤らは川崎病がひとつの疾患概念として確立する以前の診療録を調査し、日本においていつごろから川崎病が発現していたのかについて検討した。それによると昭和 19 年から 29 年の 11 年間に東大小児科に入院した症例のうち、今日の川崎病診断基準に適合すると思われる症例が 5 症例確認された。このうち最も初期の症

例は昭和 25 年であり、昭和 19 年から 24 年までには発見する事ができなかった。川崎病がいつからでてきたのかは今だ不明であるが、このことは川崎病の成因を推察する上で大変貴重な因子となると思われる。

川崎病急性期における医療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立として、佐治らは現在国内で主として用いられているガンマグロブリン 200~400mg/kg/日の 5 日間投与と欧米で承認されているガンマグロブリン 2g/kg/日単回投与との比較を行ない、2g/kg/日単回投与のほうが 200~400mg/kg/日の 5 日間投与よりも各種検査所見における改善度が高く、冠動脈障害の発生頻度も低いことを報告した。このガンマグロブリン 2g/kg/日単回投与は現在のところ国内での保険適応はとれていないため、今後使用法の追加変更が強く望まれる。また加藤らはガンマグロブリン療法不応例に対する治療法について検討を行った。ガンマグロブリン療法不応例をガンマグロブリン再投与群とステロイド投与群に無作為に分類し、発熱期間や冠動脈病変発生頻度を比較した。これによると発熱期間はステロイド投与群が明らかに短い。ステロイド投与群には冠動脈の一過性拡張が高頻度に見られ、冠動脈瘤発生の危険因子になることが示唆された。今後より多数例での検討が必要になるであろう。一方馬場らはガンマグロブリンの追加投与が必要であった症例を後方視的に検討し、その特徴と冠動脈病変の短期的予後の検討を行った。それによると追加投与の必要になった症例はガンマグロブリン投与例の 25%で、追加投与例中 40%の高率に何らかの冠動脈病変が合併していた。しかしながらこれら冠動脈病変が 1 カ月以上残存したのは 15%で巨大冠動脈瘤の合併も認めなかった事を明らかにした。追加投与の

必要な症例は確かに重症例と考えることができるが、ガンマグロブリンの追加投与でその発生と残存を最小限にできている可能性もある。これらガンマグロブリン不応例の病因の検討として、加藤らは川崎病急性期における可溶性細胞接着分子（セレクトインファミリー）を測定し、e セレクトインはガンマグロブリン不応例で明らかに高値となり、ガンマグロブリン療法不応例の予測因子となりうる可能性を示唆した。また濱岡らは川崎病における血管リモデリングに、細胞外基質の分解に重要な働きをする酵素群のひとつである MMP-9 と MMP 阻害因子である TIMP-1 が重要な因子となっていることを指摘した。さらに血管新生や組織障害の修復機転で重要な調節因子と考えられている hHGF の動態と hHGF の MMP-9 産生への影響を検討した。その結果 IL-6 などのサイトカインは直接的に血管内皮細胞の MMP-9 産生を促進するのみならず血管内皮細胞の hHGF 産生を調節することで自己分泌的 hHGF による MMP-9 産生促進にも関与している可能性が確認された。

川崎病血管炎は成人動脈硬化のリスクになるかという問題に関して、加藤らは川崎病遠隔期の冠動脈病変における血管内皮機能および血管壁構造の評価を行なった。それによると冠動脈退縮群においても初期の冠動脈瘤径が 4.0mm 以上の場合は血管内皮機能の異常が存在することが指摘された。また血管内超音波法によると血管造影上退縮している部位にも種々の程度の血管壁構造の以上が認められ、成人の動脈硬化像所見と極めて類似していた。このため川崎病遠隔期においては冠動脈瘤消退例においても長期にわたる観察が必要であることが示唆された。

川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成に関する研究として、津田らは川

崎病冠動脈狭窄病変に対するバイパス術を施行した症例の吻合部狭窄のカテーテル治療について検討した。3 症例に対し術後 2 年以内にバルーン拡大術を施行し吻合部狭窄の改善を得た。川崎病冠動脈病変に対するバイパス術は成人の成績に比べ短期、および長期成績いずれも充分ではなく、今後カテーテル治療を併用しながらの医療戦略の決定は重要になってくると思われる。新しいカテーテル治療として最近経験が増えている Rotablator 治療の効果が報告されているが原田らは、この治療効果の判定に心筋 SPECT を用いて定量的評価を施行した。それによると Rotablator 治療後に全例で安静時順行性冠血流の増加が得られたが、運動時に親近感瘤の低下する例があり、順行性血流が十分に増加しなかった例で運動時の側副血行の減少が疑われた。遠隔期川崎病のカテーテル治療には長期予後を含め今後も検討を要する項目が数多く残されている。冠動脈病変の新しい評価法として上村らは 3 次元磁気共鳴冠動脈血管造影法を用いた新しい冠動脈病変評価法を報告した。個の方法は横隔膜の呼吸運動をモニターする navigator echo を用いた方法で、乳幼児をはじめとする対象例において息とめをせずに明瞭な冠動脈像の 3 次元構築を可能とした。冠動脈瘤内の血流情報も得ることができるため、今後巨大冠動脈瘤の非観血的経過観察に有用になると思われる。

E. 結論

本年度に得られた上記結果は、川崎病心血管後遺症の長期的予後の解明と川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成に有力な基礎データとなり、来年度以降の共同研究へ受け継がれる。

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

川崎病の治療と長期管理に関する研究

主任研究者：加藤裕久（久留米大学医学部小児科）

昭和 20-30 年代の川崎病発症に関する研究

分担研究者名：賀藤均（東京大学医学部小児科）

研究協力者名：渋谷紀子，柳澤正義（東京大学医学部小児科）

研究要旨＝日本における川崎病の発症がいつ頃から見られたかを検討するため、昭和 20-30 年代の東大小児科の入院カルテの調査を行い、昭和 25 年頃から川崎病と診断し得る症例が存在したことが明らかになった。

研究目的＝川崎病は 1967 年（昭和 42 年）に川崎富作氏によって「指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群」として発表されてから 30 年以上が経過し、何回もの全国調査が重ねられ、その疫学については詳細なデータが得られているが、日本にいつ頃から存在していたものであるかは明らかでない。今までの報告では昭和 27-28 年頃が最初と推定されている。昨年我々は、昭和 30 年代に東大小児科に入院した患者のカルテを調査し、現在の川崎病の診断基準を満たすと考えられる 5 症例を見い出した。今回はさらに遡って、昭和 19 年から 29 年の入院患者のカルテを調査し、昨年同様、川崎病との異同について検討したので報告する。

研究方法＝昭和 30 年から 40 年の間に当院小児科に入院した患者のカルテについては、アレルギー一性中毒性発疹、Stevens-Johnson

syndrome、結節性動脈周囲炎と診断されたものを抽出して調査したが、昭和 19 年から 29 年の入院カルテについては、上記 3 病名に該当する症例がなかったため、以下の病名で診断されたものを抽出して検討した。

3 歳未満の猩紅熱、Still 病、
原因不明の発疹、頸部リンパ節炎、
不明熱、異型猩紅熱、
伝染性単核球症、泉熱、敗血症、
心内膜炎、多形浸出性紅斑、
非定型麻疹

これらの症例につき、厚生省川崎病研究班の作成した川崎病診断の手引きと照合し、川崎病との異同について主要 6 症状の有無を中心に検討した。

結果と考察＝昭和 30 年から 40 年の間に東大病院小児科に入院した患者 4350 名のうち、方法で述べた診断名を有する患者は 60 名であった

(表1)。猩紅熱は20年代を通してほぼ同じ頻度で認められたが、泉熱は1950年頃から出現した。

上記の60例につき、厚生省川崎病研究班の作成した川崎病診断の手引きにおける主要症状との比較を行った。主要症状5項目以上陽性の症例は今日の診断基準を満たすものであり、川崎病と診断し得るが、計5例存在し、また、その他にカルテの記載から川崎病であったことが強く疑われる症例が1例認められた(表2)。これら6例の年齢は9か月から5才8か月で、最終診断は頸部リンパ節炎が1例、猩紅熱が1例、泉熱が4例であった。

昭和27年から29年の4症例はいずれも泉熱(または泉熱の疑い)と診断されていたが、28年から29年の3症例は川崎病の主要症状5項目以上陽性で、四肢末端の変化についても明らかな記載があった。昭和27年の症例は急性期に他院に入院していたため臨床所見は明らかでない点も多いが、BCG接種部位の明らかな変化を伴い、指先から手掌に広範囲な皮膚落屑をみたことなどから、川崎病であったことが強く示唆された。昭和26年の症例は猩紅熱と診断されていたが、四肢末端の変化が著明で、主要症状6項目すべてを満たし、今日であれば確実に川崎病と診断される症例と考えられた。昭和25年の症例は頸部リンパ節炎と診断されていたが、主要症状のうち5項目が陽性であった。以上の6例は全例が軽快または治癒にて退院しており、その後の経過については不明である。昭和19年から24年の間には明らかに川崎病であった

と判断できる症例は見い出せなかった。

結論=東大小児科に昭和19-29年の11年間に入院した症例のうち、今日の川崎病の診断基準に適合すると思われる症例が5例得られた。今までの報告では、日本において川崎病は昭和27-28年が始めと推定されてきたが、今回の調査で昭和25年に症例が認められたことから、さらに川崎病の発生時期について検討する必要があると考えられる。

表1 昭和19-29年に東大小児科に入院した症例のうち検索の対象とした診断名

	1944	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	計
3歳未満の猩紅熱	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	3	16
Still病	2			1			1					4
原因不明の発疹	1	1	2	1					3	1		9
頸部リンパ節炎	1				1					1		3
不明熱		1		1	1							3
異型猩紅熱			3						1			4
伝染性単核球症				1			1					2
泉熱							1		3	3	3	10
敗血症				2			3			1		6
心内膜炎							1					1
多形浸出性紅斑								1				1
非定型麻疹								1				1
計	8	1	7	3	2	5	9	4	5	8	8	60
全入院数	557	201	280	320	315	360	355	410	450	505	597	4350

表2 川崎病の可能性があると考えられた症例

年	名前	年齢	性別	最終診断	発熱日数	四肢末端の変化	発疹	結膜充血	口唇口腔病変	頸部リンパ節炎
S25	K.I.	5Y8M	M	頸部リンパ節炎	10	記載なし	+	+	+	+
S26	I.W.	2Y10M	M	猩紅熱	15	+	+	+	+	+
S27	M.Y.	9M	F	泉熱	15	+	+	急性期他院入院のため不明		
S28	N.K.	1Y1M	M	泉熱の疑い	9	+	+	記載なし	+	+
S28	Y.S.	4Y0M	M	泉熱	14	+	+	+	+/-	+
S29	E.K.	9M	F	泉熱	20	+	+	+	+	+

川崎病の治療と長期管理に関する研究

主任研究者 加藤裕久 (久留米大学小児科)

研究要旨 ガンマグロブリンの2g/kg/日一括(単回)投与は、1g/kg/日ないし200-400mg/kg/日の5日以内分割投与より効果が高いことが明らかになった。

分担研究者 佐地勉
東邦大学第一小児科
教授

A. 研究目的

川崎病(KD)急性期のγグロブリン(IVGG)不応例は冠動脈合併症の可能性が高く、そのためウリナスタチン等によるIVGG以外の治療法も追加する機会も生じている。その原因としてIVGG分割投与が考えられており、欧米で既に承認されている1g-2g/kg/日の一括超大量療法の効果を明らかにする必要がある。

B. 研究方法

対象はKD急性期患者典型例50名で、各群で年齢、性別、入院日、治療開始日、CRP, WBCをmatchさせ、aspirin30mg/kg, IVGG 400 mg/kg x3日、同5日、1g/kg/1日、2g/kg/1日による①治療前と治療10日後の白血球数、好中球数の比較、②15日後の血小板数の比較を行った。

C. 研究結果 (表1)

IVGG2g/kg/日の単回投与は、白血球数、好中球数の低下が有意に著しく、血小板の反応性増加率も有意に低かった。

治療法(n=10)	白血球	好中球	血小板
アスピリン 30mg/kg/日	-17%	-32%	+133%
IVGG			
400mg/kgx3日-	-26	-10	+62
400mg/kgx5日	-21	-50	+89
1g/kg x1d	-15	-46	+60
2g/kg x1d	-41	-65	+47

D. 考察

ICH-E11により世界的にも小児期の医薬品の適応拡大が再考の時期を迎えている。欧米では既にIVGGは「1~2g/kgの一括投与または、400mg/kg/日の4日までの分割投与」の双方が承認さ

れている(表2)。そして、国内外の学術雑誌にも既に1~2g/kg/1回単回投与の有効性が多々報告され、日本川崎病研究会、近畿川崎病研究会、東京川崎病連絡会でも、有効性が定着しつつある。

E. 結論

KD急性期の1~2g/kg/日単回投与は、分割投与よりも有効性が高く、冠動脈障害の頻度は少なく、追加投与も回避され入院期間の短縮、後遺症の重症度や頻度にも良好な影響を与えられ考えられる。以上の結果から、我国でも早急に1g~2g/kgの一括(単回)療法への使用法の追加変更が望まれる。

表2

日本：ベニロン、グロベニン-I、ポリグロビンN
(200mg/kg/日、5日以内)の分割投与
ヴェノグロビン-IH
(400mg/kg/日、5日以内)の分割投与
米国：Ivegam (400mg/kg/日、4日の分割投与
又は2g/kg/日、1日単回)
Venoglobulin-S (2g/kg/日、1日単回)
Gammagard S/D(400mg/kgx4日分割投与
又は1g/kg/日単回)
欧州：総量 1.6-2.0/kgの分割投与2-5日、
あるいは2g/kg/日、1日単回

F. 研究発表

1. 佐地 勉他：新しい治療法：川崎病のウリナスタチン療法、小児科、40:1049-1054,1999
2. Matsuura H. Saji T, et al: Serum laminin reflects the severity of vasculitis in the acute phase of Kawasaki disease. J Med Soc Toho Univ. 46:121-131,1999

G. 知的所有権の取得状況

- 1、特許取得 なし
- 2、実用新案登録 なし
- 3、その他 なし

厚生省科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

ガンマ・グロブリン追加投与を行った川崎病症例の検討

分担研究者 馬場 清、脇 研自

倉敷中央病院 小児科

研究要旨： 川崎病の急性期治療にガンマ・グロブリン大量療法が行われているが、必ずしも冠動脈病変を防止できるとは限らない。今回は、最近4年8ヶ月の期間に、初期投与での反応により追加投与が行われた症例について検討した。追加投与例中40%に冠動脈障害が認められたが、1ヶ月以上残存したのは15%で、巨大冠動脈瘤の発生は見られなかった。エルシニア感染が考えられた症例で、追加投与が必要になる率が高い傾向が見られた。

A. 研究目的

川崎病の急性期治療にガンマ・グロブリン大量療法（IVGG）が導入され、特に後遺症としての冠動脈障害の発生率を減少させることができた。しかし、完全に発生を抑えることが出来ないのも事実であり、しかも、考えられている投与法で臨床症状が改善しない症例に冠動脈障害の発生率が高いとされている。そこで、当院においてIVGGを施行しながら、追加投与を行った症例について検討してみることとした。

B. 研究方法

1995年1月から1999年8月までの4年8ヶ月の期間に、川崎病の診断で急性期より当科に入院した86例を対象とした。後方視的に診療録によって内容を検討したところ、79例にIVGGが施行されていた。この内20例

（25.3%）に追加投与が施行されていた。この20例について検討を行った。

C. 研究結果

使用ガンマ・グロブリンは、スルホ化製剤、ポリエチレングリコール処理製剤、あるいはPH4酸性処理製剤で、入院時より全例にアスピリンまたはフルルビプロフェンが投与されていた。追加投与の適応は、IVGG後も発熱が持続し主治医が重症度を判断して決定されていた。

性別は、男児9例、女児11例で、発症年齢は6ヶ月から12歳9ヶ月（平均2歳10ヶ月）であった。IVGG開始病日は3～10病日（平均4.9病日）で、IVGG終了病日は6～27病日（再燃2例を除くと13病日）であった。有熱期間は6～21日間（再燃例を除くと10日間）であった。再発例が2例有り、エルシニア感染が考えられた症例が4例であった。冠動脈病変（CAL）を認めた例は8例であったが、巨大冠動脈瘤を遺した例はなかった。

追加投与の方法は、表1に示した通りであった。尚、比較のためにIVGG非追加投与例についても、エルシニア感染の有無、CALの有無について検討した（表2）。

D. 考察

川崎病の原因が不明であるので、その治療法は対症療法とならざるを得ないが、現在のところIVGGが最も

多く行われている。現在まで I V G G の初回投与の方法としては、200mg/ 5 日間、400mg/kg 5 日間、1g/kg 1 回、あるいは 2g/kg 1 回 などが行われてきたが、いずれの方法でも臨床的に反応が悪い例があり、CAL を遺す例が存在した。当科においても、いずれの方法で治療を行った場合も追加投与が必要と判断された例が存在した。200mg/kg 5 日間の方法が最も多く追加投与を必要としたが、統計的には他の方法と有意差は出なかった。CAL の発生頻度は、非追加投与例が 22% であったのに対して、追加投与を要した例では 40% であった。しかし、幸い巨大冠動脈瘤の発生は認められなかった。また、1 ヶ月後も CAL が残存した例は 3 例のみで、いずれも拡張なし小動脈瘤となっていた。したがって、追加投与を時期を失わないように行えば、CAL の発生はある程度抑えることができるのではないと思われるが、血清 IgG 値が充分上昇しているにもかかわらず、CAL が出現する例もあるので、今後もガンマ・グロブリン療法についての検討が必要と考えられる。

原因論に関与するかも知れない事実として、エルシニア感染が考えられた症例で追加投与の頻度が高い傾向が見られたことより、合併したと考えるにしても抗原刺激が重なる程重症化する可能性があるのではないと思われる。この点についても、更なる追求が必要と考えられる。

E. 結論

1. I V G G 施行例中追加投与が必要となる症例があるが、血清 IgG 値が充分上昇しているにもかかわらず CAL が出現する症例もあり、ガンマ・グロ

ブリン療法について更なる検討が必要と考えられた。

2. エルシニア感染が考えられた症例で、追加投与が必要になる率が高い傾向にあった。

追加投与方法

投与方法		投与総量 (g)	CAL	エルシニア		
200mg	5日間	200mg	2日間	1.4	—	—
200mg	3日間	400mg	4日間	2.2	—	—
200mg	3日間	400mg	5日間	2.5	—	—
200mg	4日間	400mg	5日間	2.8	⊖	⊖
200mg	4日間	400mg	6日間	3.2	⊖	⊖
200mg	4日間	400mg	6日間	3.2	⊖	⊖
200mg	5日間	400mg	5日間	3.0	⊖	⊖
400mg	5日間	400mg	5日間 (プレ・ニン療法)	2.8	⊖	⊖
400mg	3日間	1g, (1.8g 投与)	1回	4.2	—	—
1g	1回	1g	1回	2.0	—	⊖
1g	1回	1g, (5日間) 1g	1回	2.0	—	⊖
1g	1回	1g, (2日間) 2g, (1回) 1g	1回	8.0	⊖	⊖
2g	2回	2g	2回	4.0	⊖	—
2g	2回	2g	2回	4.0	⊖	—
1g	1回	1g, (2日間) 2g	1回	4.0	⊖	⊖
1g	1回	2g	1回	3.0	⊖	⊖
1g	1回	1g, 2g	1回	4.0	⊖	⊖
1g	1回	1g, (5日間) 1.5g	1回	3.5	⊖	⊖
2g	2回	(5日間) 1g	2回	3.0	—	—
1g	1回	(2日間) 2g	1回	3.0	—	—
1g	1回	(2日間) 1g	1回	2.0	—	⊖

表 1

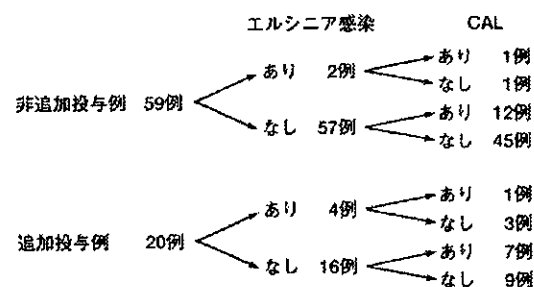


表 2

F. 研究発表

学会発表

ガンマ・グロブリン追加投与を施行した川崎病症例の検討

倉敷中央病院 小児科

大西博之、金澤房子、西田吉伸、中田庸平、丸子俊成、河村一郎、佐々木博、亀山順治、武田修明、馬場 清、田中陸男

第 18 回日本川崎病研究会 (平成 10 年)

G. 知的所有権の取得状況

特になし

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究）

川崎病の治療と長期管理に関する研究

ガンマグロブリン治療不応例に対する再治療法の検討：ガンマグロブリン再投
与法とステロイドパルス療法の比較

主任研究者 加藤裕久 久留米大学医学部主任教授

研究協力者 橋野かの子、石井正浩、菅原洋子、古井 潤、赤木禎治

研究要旨

川崎病のガンマグロブリン治療（IVIG）不応例に対する IVIG 再投与とステロイド治療では冠状動脈病変合併の発生頻度に有意差がないが、ステロイド療法では冠状動脈の一過性拡張が見られる。有熱期間ではステロイド療法が短い、等が明らかになった。

A. 研究目的

川崎病の IVIG 不応例に対し、IVIG 追加とステロイド療法の効果をプロスペクティブに比較検討すること。

B. 研究方法

対象は、1994年1月から1998年12月までに、川崎病で当科を受診した262例。その内2回のIVIGに反応しなかった症例をIVIG追加群と、ステロイド療法追加群の2群に分け、以下の方法を用い効果を評価した。

- 1、血液検査、生化学検査
- 2、有熱期間
- 3、断層心エコーでの冠状動脈合併の確認

4、選択的冠状動脈造影

C. 研究結果

全262例中、IVIG（2g/kg）の初期投与に反応したのが226例（86.2%）、残り36例に対しIVIG（1g/kg）を追加し19例に効果が見られた。2回のガンマグロブリン投与に反応しなかった17例をIVIG追加群とステロイド投与群にわけそれぞれ治療を行った。

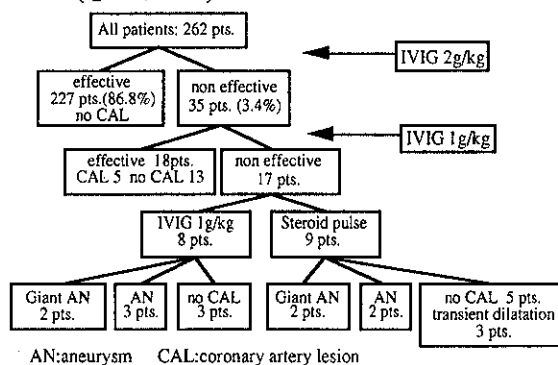
1、血液検査、生化学検査

血算(WBC、RBC、Hb、Ht、Plt)、生化学検査(CRP、ALB)では、有意差はなかった。

2、有熱期間

有熱期間は、IVIG使用群で15.4±2.9日、ステロイド使用群で11.2±4.3

日と2群間で有意差を認めた($p < 0.05$)。また、IVIG再投与、ステロイド再投与後の有熱期間においてもIVIG群 4.9 ± 3.4 日、ステロイド使用群 1.4 ± 0.7 日と2群間で有意差を認めた($p < 0.05$)。



D. 考察

2群間に冠状動脈病変の合併率で有意差が無く、有熱期間でステロイド追加群の方が短い事より、ステロイド治療の再検討が必要と思われた。しかし、ステロイド投与群の一部の症例では冠状動脈の一過性拡張があり、ステロイドが奨励されるには、このメカニズムの解明が必要である。

E. 結論

- 1、IVIG 不応例に対して、IVIG 追加とステロイドパルス療法でその効果を比較検討した。
- 2、有熱期間では有意差を認めた。
- 3、冠状動脈瘤合併率に有意差は無かった。

4、ステロイドパルス療法は治療期間の短縮と医療費の削減の点で今後検討を要すると考えられた。

F. 研究発表

1、論文発表

無し

2、学会発表

Re-treatment for Immune Globulin-Resistant Kawasaki Disease:A Comparative Study of Additional Immune Globulin and Steroid Pulse Therapy Hashino K, Ishii M, Himeno W, Sugahara Y, Akagi T, Kato H 49th Annual Scientific Session, American college of Cardiology 2000 March, Atnaheim

G. 知的所有権の取得状況

1、特許取得

無し

2、実用新案登録

無し

3、その他

無し

厚生学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

川崎病の治療と長期管理に関する研究

主任研究者 加藤裕久(久留米大学小児科)

研究要旨 非観血的検査法として、横隔膜の呼吸運動をモニターする navigator echo を用いた 3 次元核磁気共鳴冠動脈血管造影像（3D-MRCA）が「息止め」なしで、幼児を含む川崎病罹患後の巨大冠動脈瘤の描出に有用であった。しかし、同法では巨大冠動脈瘤は、低信号で描出されることが判明したため gadopentetate dimeglumine(Gd-DTPA)を持続静注し、navigator 3D-MRCA を撮影した結果、巨大冠動脈瘤が高信号で明瞭に描出できた。さらに、前下行枝の巨大冠動脈瘤内血栓は低信号に描出され、同法では巨大冠動脈瘤内情報の診断に有用であることが示された。今後、巨大冠動脈瘤の経過観察に非観血的検査として有用と考えられる。

—Gd-DTPA 持続静注法による川崎病巨大冠動脈瘤の 3 次元 coronary MR angiography—

分担研究者 上村 茂
和歌山県立医科大学助教授
鈴木啓之・武内崇
和歌山県立医科大学助手

A. 研究目的

川崎病に合併する巨大冠動脈瘤では、瘤内血流停滞・乱流、血栓形成、瘤内閉塞などが生じる可能性があり、瘤内情報を得ることは治療上最重要課題である。私達は、横隔膜の呼吸に伴う上下運動をモニターし、撮像する navigator 3 次元核磁気共鳴冠動脈血管造影法(3D-MRCA)が、睡眠中で「息止め」ができない乳幼児の冠動脈病変の検出に非観血的に有用であることを前年度の報告書に記載した。しかし、巨大冠動脈瘤では、瘤内信号強度が不均一で低信号として描出され、血栓形成などの瘤内情報を得るためには不十分であった。そのため、MRI の造影剤である gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA)を投与し、navigator 3D-MRCA での巨大冠動脈瘤の描出に関する診断能の向上の有無を Gd-DTPA を投与しなく撮影した navigator 3D-MRCA 像を比較検討した。

B. 研究方法

対象は、1 歳、6 歳、11 歳、17 歳の 4 名(女 1 名、男 3 名)であった。巨大冠動脈瘤は、右冠動脈 4 個所、左冠動脈で 4 個所であった。ただし、1 歳例では左右冠動脈に各々 2 個所有し、前下行枝の 1 個所の瘤内には血栓形成を思わせるエコー像をみとめていた。1 歳、6 歳の 2 例はチオペンタールナトリウムの注腸投与で睡眠安静下で、他の 2 例は覚

醒下で検査を行った。機種は Magnetom Vision Pulas (1.5T)、表面コイルは1歳児では頭部用コイル、他の3例は Array コイルを使用した。シークエンスは2本の navigator echo で横隔膜をモニターする呼吸同期の 3D-turbo FLASH 法で撮影し、同じ横隔膜の位置にある撮影像を選択し、3D-MRCA をさくせいする。その後、Gd-DTPA を 0.2ml ~ 0.3ml/kg を単独または生食で 20ml に溶解し撮影中持続静注し、navigator 3D-MRCA を撮影し、MRI 造影剤の有無による造影効果の比較検討した。なお、navigator 3D-MRCA の撮影範囲は1歳児では 36mm、他の3例は 48mm 幅であった。

C. 研究結果

撮影時間は心拍数に依存したが、3分2秒から6分31秒であった。2本の横隔膜運動を navigate する 10mm 中の presaturation pulse を右肺野に印加するため、低信号の desaturation blood flow が肺静脈、左房、左室、大動脈、冠動脈へと持続流入し、左心系が右心系に比べ全例で低信号となった。そのため、Gd-DTPA を静注しない 3D-MRCA では巨大瘤は低信号として描出された。ただし、前下行枝の巨大瘤で瘤内血栓を生じている1箇所は高信号で描出された。Gd-DTPA の静脈投与を行った 3D-MRCA では、巨大瘤は、高信号で明瞭に描出されたが、血栓形成の前下行枝の巨大瘤では低信号の血栓を示唆する陰影欠損を取り囲むように高信号の巨大冠動脈瘤が描出された。

D. 考案

横隔膜の上下運動をモニターする2本の presaturation pulse が肺静脈から左心系に流入し冠動脈の血流シグナルが弱くなることが判明した。さらに、巨大冠動脈瘤内では乱流等のため信号が不均一で低下する傾向があり、MRI 造影剤を使用しない 3D-MRCA では巨大瘤内情報は不良となることが判明した。成人での 3D-MRCA では Gd-DTPA の持続静注で冠動脈信号が増強する報告がある(横山健一、日磁医誌、19巻、p336~344、1999)。小児例での冠動脈描出に Gd-DTPA 使用の報告はなく、今回、初めての報告となった。その結果、巨大瘤内が血流で充満されている場合は、Gd-DTPA(-)では低信号、Gd-DTPA(+)で高信号となり、巨大瘤内血栓形成では Gd-DTPA(-)で高信号、Gd-DTPA(+)で血栓部分が低信号で周囲が高信号と血栓形態が明瞭に描出された。Gd-DTPA の持続静注した造影 navigator-3D-MRCA 像は、小児の巨大冠動脈瘤内情報を把握する上で、静注が必要であるが、非観血的で極めて有用な検査であることが証明された。

E. 結論

Gd-DTPA の持続静注を行い navigator 3D-MRCA は、「息止め」を用いないで睡眠中でも覚醒中でも冠動脈、特に巨大冠動脈瘤の形態と瘤内血栓を含む瘤内情報を明瞭に描出する非観血的な有用な検査法である。巨大冠動脈瘤の follow に有用と考えられる。

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究）

川崎病の治療と長期管理に関する研究

川崎病急性期における可溶性細胞接着分子（セレクトインファミリー）の動態

主任研究者 久留米大学小児科教授 加藤裕久

研究協力者 古井 潤、石井正浩、菅原洋子、姫野和家子、赤木禎治

研究要旨

川崎病は全身の中小の動脈を中心とした血管炎であるが、経時的な冠動脈傷害進行の機序は不明である。セレクトインは免疫系で機能する可溶性細胞接着分子で、炎症時には血管内皮細胞より P 及び E セレクトイン、血小板より P セレクトインが発現される。川崎病急性期における可溶性細胞接着分子（セレクトインファミリー）の動態が明らかになり、これらが冠動脈傷害、およびガンマグロブリン大量療法反応性の予測因子と成りうることが明らかになった。

- A. 研究目的 川崎病は全身の中小の動脈を中心とした血管炎であるが、経時的な冠動脈傷害進行の機序は不明である。セレクトインは免疫系で機能する可溶性細胞接着分子で、炎症時には血管内皮細胞より P 及び E セレクトイン、血小板より P セレクトインが発現される。川崎病における P 及び E セレクトインの値がガンマグロブリン大量療法効果判定及び、冠動脈病変発達の予測因子と成り得るかを検討する。
- B. 研究方法 川崎病患者 52 名について、血漿中の P 及び E セレクトインを Elisa 法にて測定し、これらを 2 群に分けた。(1) ガンマグロブリン大量療法反応例 30 名、(2) ガンマグロブリン大量療法
- 不応例 22 名、(11 名に冠動脈病変合併)。とはガンマグロブリン投与後 48 時間以内に 38℃以下に解熱せず CRP の値が 50%以下にならない症例をガンマグロブリン大量療法不応例と定義した。
- C. 研究結果 ガンマグロブリン大量療法投与前の E セレクトインは、ガンマグロブリン大量療法不応例において有意に高い値となった (E セレクトイン : 203.2 ± 16.6 vs. 131.2 ± 9.8 ng/ml, $p < 0.05$)。P セレクトインでは 2 群間において有意差は認めなかった。ガンマグロブリン大量療法投与後 48 時間では 2 群間での P 及び E セレクトインではガンマグロブリン大量療法不応例が有意に高い値となった (P セレク

チン 247.2 ± 34.2 vs. 153.9 ± 34.1 ng/ml, $p < 0.05$)、(E セレクチン 160.0 ± 14.9 vs. 98.9 ± 9.2 ng/ml, $p < 0.05$)。P セレクチンにおいて γ -gl 不応例のうち冠動脈病変合併例 7 名と非合併例 8 名の γ -gl 投与前の値に有意な差はなかった、しかし同一症例において E セレクチンでは冠動脈病変合併例が有意に値となった (217.2 ± 18.7 vs. 16 ± 10 ng/ml $p < 0.05$)。

2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

- D. 総括 川崎病において血漿中のセレクチンの変化は血管炎の活動性の推移を示唆していると考えられる。川崎病による血管炎の病態生理を理解する上で臨床上重要な指標となりうる可能性が示唆された。
- E. 結論 川崎病急性期における可溶性細胞接着分子が冠動脈傷害及びガンマグロブリン大量療法反応性の予測因子と成りうる。

F. 研究発表

2. 学会発表

Furui J, Ishii M, Hashino K, Muta H, Himeno W, Akagi T, Kato H. Soluble Forms of P-and E-Selectin in Children with Immune Globulin Resistant Kawasaki Disease. 49th Scientific Session American College of Cardiology, Anaheim, 2000

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし

厚生省科学研究費補助金

総括研究報告書

川崎病における hHGF と MMP-9 の動態につて

主任研究者 加藤裕久 久留米大学医学部小児科 教授

研究要旨 川崎病血管リモデリングに hHGF および MMP-9 が関与し、且つ hHGF が血管内皮細胞の MMP-9 産生調節の中心的役割りを担っていることが示唆された。

分担研究者 坂田耕一

京都府立医科大学小児疾患
研究施設内科部門
助手
濱岡建城
同上、教授

B. 研究方法

対象:患者(KD 群 30 例、M19:F11、3m-5y、病期分類①I 期-IVIG 前、②II 期-IVIG 直後、③III 期-発症 1m)、健康対照(H 群 5 例、M3:F2、5m-3y)および感染有熱対照(F 群 26、M13:F13、10m-4y)、1)血中 hHGF 測定:2 step sandwich ELISA 法、2)hHGF 局所発現:急性期死亡川崎病患者組織検体を用いた免疫組織染色(ABC 染色)、3)血管内皮細胞による MMP-9 産生:HUVEC を患者血漿または hHGF 存在下で培養、total RNA を抽出した後、competitive RT-PCR で MMP-9 mRNA の発現度を検討、4)抗 hHGF 抗体による抑制試験:抗 hHGF 抗体と hHGF または IL-6 存在下での HUVEC による MMP-9 mRNA の発現度を検討。

A. 研究目的

川崎病(KD)における血管リモデリングに MMP-9 および TIMP-1 が重要な因子となっている可能性や、これらの因子の産生に血管内皮細胞が関与していること、また各種炎症性サイトカインによって MMP-9 の産生が調整されていることについて報告してきた。しかし、MMP-9 が血管障害因子として関与しているのか、血管障害に対する修復機転に関与しているものかについては依然不明である。今回、血管新生や組織障害の修復機転で重要な調整因子と考えられている hHGF の動態と hHGF の MMP-9 産生への影響を検討することにより、川崎病における MMP-9 の役割について検討した。

C. 研究結果

1)血中 hHGF(ng/mL):H 群 0.09 ± 0.06 、F 群: 0.32 ± 0.16 、KD:I 期 0.93 ± 0.51 、II 期

0.40±0.24、III期0.46±0.71と両対照群と比較してKDで著しく上昇していた。また、hHGF値とMMP-9値は有意な正相関(R=0.736)を示していた。2)血管内皮細胞や心筋にhHGFの発現を確認した。3)HUVECのMMP-9 mRNA発現はhHGFによって濃度依存的に促進された。4)IL-6によるMMP-9産生促進効果(報告済)は抗hHGF抗体によって有意に抑制された。

D. 考察

hHGFは上皮系細胞を中心に広範な標的細胞に対して増殖促進、運動性亢進、形態形成促進などの作用を示す。また、各種臓器障害に反応してmRNAが誘導され、血液中の濃度も上昇する。このことから、川崎病におけるhHGFの血中濃度の上昇は全身性の血管炎に反応した二次的な反応であり、血中hHGF値は川崎病の病勢を反映しているものと考えられた。また、hHGFには臓器の障害や線維化を抑制し、再生を促進する効果があることが知られている。従って、川崎病における血管障害に対してもhHGFは血管損傷の治癒の促進や血管内皮の増殖とそれに伴う狭窄性変化に対して抑制的に関与している可能性がある。一方、MMP-9は血管内皮の基底膜主構成蛋白である4型コラーゲンを主に分解することから、血管内皮細胞の遊走や血管損傷部位の再構築に不可欠な因子と考えられている。以上の点から、川崎病におけるMMP-9の産生促進を考える上で、hHGFとの関連性を検討す

ることが有意義であると考えられた。そこで、hHGFをHUVECに作用させたところ濃度依存的にMMP-9のmRNAの誘導を促進することが確認された。また、血管内皮細胞によるMMP-9産生が種々の炎症性サイトカインによって調整されていることから、他のサイトカインとhHGFの相互作用および関連性を検討することはサイトカインによるMMP-9産生調節機構を明確にする上で重要と考えられた。そこで、MMP-9 mRNA誘導活性の強いサイトカインの一つであるIL-6の作用が、抗hHGF抗体によって影響されるかを検討した。その結果、抗hHGF抗体はIL-6によるMMP-9 mRNA誘導を抑制していることが確認された。一方、IL-6はhHGFの産生促進因子としても知られている。以上のことからIL-6などのサイトカインは直接的に血管内皮細胞のMMP-9産生を促進するのみならず、血管内皮細胞のhHGF産生を調節することで、自己分泌的hHGFによるMMP-9産生促進にも関与している可能性が考えられた。

E. 結論

hHGFはKDの病勢指標になり、血管内皮細胞によるMMP-9産生調整の中心的役割を担っていることが示唆された。

F. 研究発表

以上の研究成果については第19回日本川崎病研究会(平成11年、広島)で報告した。

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究）

川崎病の治療と長期管理に関する研究

川崎病遠隔期の冠状動脈病変における血管内皮機能および血管壁構造：

アセチルコリン負荷および血管内超音波法による検討

主任研究者 加藤裕久 久留米大学医学部主任教授

研究協力者 石井正浩、家村素史、橋野かの子、姫野和家子、赤木禎治

研究要旨

川崎病冠状動脈病変の遠隔期血管内皮機能および血管壁構造の評価を行うことである。遠隔期川崎病児 65 例と先天性心疾患児 10 例を対象とした。1 群 冠状動脈瘤を有する 15 例、2 群 冠状動脈瘤が消退した 26 例、3 群 急性期より冠状動脈病変を有しない 6 例、4 群 狭窄病変を有する 18 例である。1 群においては両薬剤に低い拡張性を呈した。2 群においては Ach 注入後冠状動脈の収縮が生じた。また ISDN 注入後は対照群に比して低い拡張性を呈した。3 群は両薬剤に対する反応は対照群と差がなかった。4 群は ISDN に対して狭窄部の反応は認めなかった。血管壁構造：1 群では動脈瘤周囲に内膜の肥厚および石灰化を認めた。2 群は全例に種々の程度の 3 層構造を認めたが石灰化を認める者はなかった。3 群は対照群と同じ構造であった。4 群は全例に 25%-100% の範囲の厚い石灰化を認めた。川崎病遠隔期においては、動脈瘤消退例においても血管内皮機能の低下と壁構造異常を有している。

A. 研究目的

川崎病は我が国で最初に報告された乳幼児の熱性、発疹性疾患であるが、全身中小動脈の血管炎により、とくに冠状動脈瘤を形成し、時に突然死を起こしたり、虚血性心疾患へと進展することが分ってきた。我々は、1973 年にこの疾患に冠状動

脈造影検査を最初に導入して以来、この 29 年間に 1900 例の川崎病を経験し、そのコホートを急性期から現在まで長期のフォローアップを行い、冠状動脈造影により心血管障害の中長期的な予後を解明してきた。特にいったんできた冠状動脈瘤が 1-2 年後に消退し、血管造影上正常化する

現象(regression)を見だし、これが川崎病冠状動脈瘤の約半数に起こり、川崎病血管炎の特徴的な現象であることを初めて報告した。しかし、川崎病血管炎の長期後遺症として動脈硬化への進展を危惧されているが、遠隔期川崎病血管病変の血管内皮機能および血管壁の性状は、未だ不明である。本研究では冠状動脈造影法を基本にしアセチルコリンやニトロールによる遠隔期冠状動脈の反応性による vascular biology 的な血管内皮機能の検討および血管内超音波法を用い、遠隔期冠状動脈病変の壁構造や内腔の性状の変化を検討した。

B.方法

対象は、発症より 10 年以上経過した川崎病児 65 例と対照群として先天性心疾患児 10 例とした。川崎病児は以下の冠状動脈造影により得られた所見より 4 群に分けた。1 群：冠状動脈瘤を有する者 15 例、2 群：冠状動脈瘤が消退した者(regression)26 例、3 群：急性期より冠状動脈病変を有しない者 6 例、4 群：狭窄病変を有する 18 例である。冠状動脈瘤が regression した 2 群の 26 例を初回冠状動脈造影の所見よりさらに 2 群に分けた。2a 群：中等症以上の動脈瘤(4mm 以上)から regression した 13 例、2b 群：4mm 未満の動脈瘤から

regression した 13 例である。各群間に年齢および発症からの年数に有意差は認めなかった。血管内皮機能は内皮依存性の血管拡張作用を持つアセチルコリン(Ach)15 μ g および内皮非依存性の血管拡張作用を持つニトロール(ISDN)0.5 mg を冠動脈内に注入し、その前後の選択的冠状動脈造影で得られた血管径の変化率にて評価した。 $\% \text{ Change} = (\text{薬物注入後の血管径} - \text{薬物注入前の血管径}) / \text{薬物注入後の血管径} \times 100$ 。計測した部位は 1 群、4 群では病変部位、2 狭窄病変を有する 4 群は ISDN 負荷のみ行った。血管壁構造は、血管内超音波法を用いて行なった。1 群および 3 群は、病変部位、2 群は急性期に冠状動脈瘤があった部位の血管壁構造を観察した。

C.研究結果

1 群においては両薬剤に低い拡張性を呈した(Ach:0.08 \pm 6.5%, ISDN: 4.6 \pm 1.8%)。2 群においては Ach 注入後冠状動脈の収縮が生じた(-7.6 \pm 11.5%)。また ISDN 注入後は対照群に比して低い拡張性を呈した(9.5 \pm 5.5%)。3 群は両薬剤に対する反応は(Ach:11.3 \pm 4.6%, ISDN: 18.0 \pm 8.2%)対照群と差がなかった(Ach:15.5 \pm 5.6%, ISDN: 16.6 \pm 7.1%)。4 群は ISDN に対して狭窄部の反応は認めなかった。血管壁構造：1 群では動脈瘤周囲