

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（2 g/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。

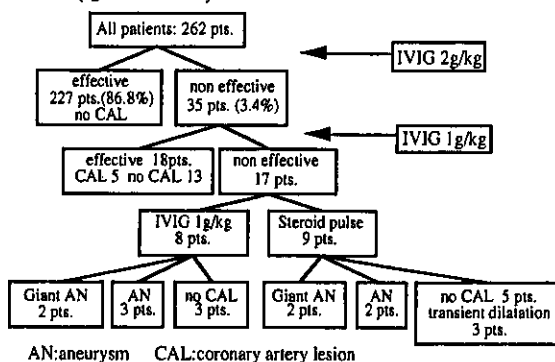
1、血液検査、生化学検査

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

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 川崎病急性期血管炎における血管壁細胞外基質の破壊には MMP-2、MMP-9、TIMP-1P の不均衡が関与する可能性がある。

分担研究者 佐地 勉

東邦大学第一小児科 教授

石北 隆、中山智孝、松裏裕行

東邦大学第一小児科 助手

A. 研究目的

川崎病 (KD) の冠動脈病変は炎症細胞の血管壁浸潤と内弾性板の破綻をへて瘤を形成する。我々は以前に KD 急性期の患者血清でラミニンが増加し KD 血管炎での細胞外基質 (ECM) 分解の可能性について報告した。ECM はラミニン、コラーゲン等の種々の蛋白と、それを分解する matrix metalloproteinase (MMP) や、その阻害因子である tissue inhibitor of MMP (TIMP) との相互関係により適正な環境が保たれている。ECM 分解は生理的狀態でも認められるが、病的な組織崩壊や癌細胞の浸潤・転移などでは MMP/TIMP の不均衡による過剰な分解が認められる。KD 急性期の血管炎における ECM の分解に、MMP/TIMP の不均衡が関与するか否かの可能性を検討をした。

B. 研究方法

KD 急性期患者 19 例の治療開始前、治療開始後 48~72 時間後、退院後の 30 日前後で採取した血清、血漿を用いて MMP-1,2,3,9、TIMP-1,2 の動態を検討した。測定法は 1 段階サンドイッチ・エンザイムイムノアッセイ法を用いた。

C. 研究結果

MMP-1 は治療前より治療後にかけて軽度増加を示した後、漸減した。MMP-2 は治療前から高値を示し以後も増加が続いた。MMP-3 は治療前で 8/19 例が測定感度未満であり、軽度増加した症例も以後は減少した。MMP-9、TIMP-1 は治療前に高値を示し、白血球数や CRP 値と同様に治療経過とともに徐々に減少した。TIMP-2 は正常範囲内にあり大きな変動はみられなかった。MMP と TIMP の比では治療経過とともに MMP-9/TIMP-1、

MMP-9/TIMP-2 は減少し、MMP-2/TIMP-1、MMP-2/TIMP-2 は増加した。

D. 考察

KD 急性期の血管炎における ECM 分解には、主に MMP-2、MMP-9、TIMP-1 の不均衡が関与している可能性がある。癌細胞の浸潤・転移などに関する報告では MMP-2、MMP-9 は IV 型コラーゲン分解活性を持ち、MMP-9 は IL-6 などのサイトカインや各種の成長因子による発現の亢進が指摘されている。一方 TIMP-1,2 には MMP に対する阻害因子としての作用とは別に血管内皮細胞増殖の抑制やアポトーシスの抑制活性が指摘されており、KD 急性期の炎症性サイトカイン増加に伴う MMP の ECM 分解と TIMP による修復機転という役割が示唆される。一方、MMP の活性化因子として好中球エラスターゼなどのセリンプロテアーゼの関与が指摘されている。ウリナスタチンをはじめセリンプロテアーゼインヒビターの KD 血管炎に対する作用機序の一部は MMP 活性化の抑制である可能性が考えられる。

E. 結論

KD 急性期の血管炎における ECM 分解には、主に MMP-2、MMP-9、TIMP1 の不均衡が関与し、ウリナスタチンの KD に対する作用機序の一部に MMP の活性化抑制の可能性が考えられる。

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