

- 4 Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T *et al.* Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherosclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; **902**: 230–40.
- 5 O'Brien JR. Shear induced platelet aggregation. *Lancet* 1990; **335**: 711–13.
- 6 Goldsmith HL, Turitto VT. Rheological aspects of thrombosis and haemostasis: basic principles and applications. *Thromb. Haemost.* 1986; **55**: 415–35.
- 7 Dinner U. Properties of flowing blood. In: Dinner U (ed). *Cardiovascular Fluid Dynamics*. CRC Press, Boca Raton, 1981; 23–54.
- 8 Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N *et al.* Coronary arterial lesion of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1 100 cases. *Pediatr. Cardiol.* 1986; **7**: 3–9.
- 9 Asano T, Ogawa S. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease: the anti-inflammatory effect of gamma globulin therapy. *Scand. J. Immunol.* 2000; **51**: 98–103.
- 10 Leonard EJ, Yoshimura T. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *Immunol. Today* 1990; **11**: 97–101.
- 11 Fukazawa R, Ohkubo T, Ogawa S *et al.* Immunoglobulin inhibits adhesion between leukocyte and endothelial cell in Kawasaki disease. *Circulation* 2002; **106** (Suppl II): II-145.
- 12 Ogawa S, Fukazawa R, Kamisago M *et al.* Reduced shear stress, disturbed flow pattern and increased leukocyte-endothelial cell adhesion can promote coronary aneurysm formation in Kawasaki disease. *Eur. Heart J.* 2004; **25** (Suppl): 613.
- 13 Alshihabi S, Chang Y, Fragos J *et al.* Shear stress-induced release of PGE₂ and PGL₂ by vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; **224**: 808–14.
- 14 Papadaki M, Tilton RG, Eskin SG *et al.* Nitric oxide production by smooth muscle cells: modulation by fluid flow. *Am. J. Physiol.* 1998; **273**: H6616–26.
- 15 Grabowski EF, Reininger AJ, Petteeruti PG *et al.* Shear stress decreases endothelial cell tissue factor activity by augmenting secretion of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; **21**: 157–62.
- 16 Papadaki M, Ruef J, Nguyen KT *et al.* Differential regulation of protease activated receptor-1 and tissue plasminogen activator expression by shear stress in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1998; **83**: 1027–34.
- 17 Malek AM, Jackman R, Rosenberg RD *et al.* Endothelial expression of thrombomodulin is reversibly regulated by fluid shear stress. *Circ. Res.* 1994; **74**: 852–60.
- 18 Ueba H, Kawakami M, Yaginuma T. Shear stress as an inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation: role of transforming growth factor- β 1 and tissue-type plasminogen activator. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; **17**: 1512–16.
- 19 Doucette JW, Corl PD, Payne HM *et al.* Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992; **85**: 1895–911.
- 20 Segal J, Kern MJ, Scott NA *et al.* Alterations of phasic coronary flow velocity in human during percutaneous coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; **20**: 276–86.
- 21 Vanyi J, Bowers T, Jarvis G *et al.* Can an intra-coronary Doppler wire accurately measure changes in coronary blood flow velocity? *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1993; **29**: 240–46.

各論

虚血性心疾患

小川 俊一 日本医科大学小児科

おがわ しゅんいち

キーポイント

成人領域で認められる虚血性心疾患の主因は動脈硬化によるものである。一方、動脈硬化性虚血性心疾患が「子どもを含む大人の病態」として、小児期に有意に増加しているというエビデンスはない。しかし、小児期にも冠動脈障害を惹起する基礎疾患をもつ症例であれば、それに引き続く動脈硬化から虚血性心疾患が惹起される可能性はある。したがって、冠動脈疾患を基礎に有する患者では冠動脈病変の評価ばかりではなく、臨床的にはバイオマーカーなどによる動脈硬化の早期予知も重要である。さらに、動脈硬化の誘発因子となる内臓脂肪型肥満、高脂血症、高血糖、高血圧、高尿酸血症などの合併に十分注意することが重要である。

はじめに

小児期に認められる心筋虚血の頻度は低いですが、長期にわたり心筋虚血の状態が続くと、心筋組織は再構築を起こし、予後に多大の影響を及ぼす。近年、食生活の変化などに伴い、米国では若年者においても高脂血症、高血圧、糖尿病、肥満などに伴う動脈硬化発症の危険因子が増大しているとの報告があるが¹⁾²⁾、動脈硬化の進行による虚血性心疾患がすでに小児期に増加しているという訳ではない。本邦においても最近の話題として、成人領域においてメタボリックシンドロームと冠動脈疾患発症との関連が大きな問題となっている³⁾。また、小児においても内臓脂肪型肥満、高脂血症、2型糖尿病、高血圧などを伴うメタボリックシンドロームおよびその予備軍が確実に増加していることは確かである⁴⁾。しかし、それに伴い小児期において動脈硬化が有意に増加しているとのエビデンスはないし、ましてや虚血性心疾患が有意に増加していることは考えにくい。

小児期に認められる心筋虚血の多くは非動脈硬化性冠疾患(表)によるものがほとんどであ

る。基礎疾患として、これらの非動脈硬化性冠疾患をもっている患者が疾患そのものにより、また、肥満、高脂血症、高血圧、2型糖尿病などの合併に合わせ動脈硬化を併発し、その進行に伴い小児期に虚血性心疾患が惹起される可能性はなきにしもあらずである。以上より、本稿では、小児で認められる非動脈硬化性冠疾患の代表的疾患である川崎病を取り上げ、川崎病における動脈硬化の合併および虚血性心疾患への進展の可能性につき、現状までの基礎的、臨床的報告を基に概説する。

川崎病の遠隔期に健常人に比して有意に動脈硬化が起こりやすいかどうかがまず問題となるが、現時点ではエビデンスは少なく、したがってyesともnoとも明確にはいえない。川崎病は、全身の血管炎を主たる病態とする疾患であり、血管炎は動脈硬化発症の危険因子の一つでもある。川崎病の冠動脈障害が残存した症例では、遠隔期においても軽微な血管炎が存在することが報告されている⁵⁾。まずは、一過性拡大後に退縮を認めた症例を含め、冠動脈に障害を残さず経過している群と冠動脈障害を残している群の2つに大別し、動脈硬化および虚血性心

表 小児期にみられる非動脈硬化性冠疾患による心筋虚血

1. 血管炎
川崎病
大動脈炎症候群
結節性多発動脈炎
2. 弁疾患
大動脈弁狭窄, 閉鎖不全
3. 心筋疾患
肥大型心筋症
4. 先天性冠動脈疾患
冠動脈肺動脈起始症 (Bland-White-Garland 症候群)
単冠動脈
冠動脈瘻
冠動脈起始異常
5. 先天代謝異常による冠動脈壁異常
Marfan 症候群
Ehlers-Danlos 症候群
弾性線維性偽性黄色腫
ムコ多糖症
ホモシスチン尿症
6. その他

疾患との関連を review する.

冠動脈障害を残さず経過している川崎病患者における動脈硬化および虚血性心疾患

病理組織学的検討

高橋らは、動脈瘤を合併することなく川崎病の遠隔期に他の死因にて死亡した剖検時の冠動脈を病理組織学的に検討し、川崎病による血管炎と動脈硬化との関連について報告している⁶⁾。それによると、救心性内膜肥厚や内弾性板の進展などの血管炎の癒痕を残していても、瘤非形成冠動脈が粥状動脈硬化の促進因子になることを、積極的に示唆する知見は得られていないとしている。つまり、現状では冠動脈障害を残さずに治癒した川崎病の患者が、普通の生活環境下で生活するうえにおいて、動脈硬化病変を合併する可能性は健康人のそれと変わらないことを示唆している。

臨床面からの検討

臨床的に動脈硬化の有無は、形態学的な面と血管内皮機能の両面から評価されている。血管内皮機能の低下と動脈硬化は同義ではないが、内皮機能の低下は動脈硬化の存在を強く示唆する。形態学的には、血管内エコーや MRI などの画像診断の進歩により、冠動脈壁の形態を中心に動脈硬化病変の検討が比較的容易に行われるようになった。冠動脈障害が認められなかった群では、血管壁の肥厚は観察されていないが、一過性の拡大後の退縮例も含め、冠動脈に障害があった症例では、内膜、中膜の肥厚が存在し、動脈硬化の存在が示唆されている⁷⁾。

一方、血管内皮機能の検査法では、アセチルコリン、硝酸イソソルビドなどの血管拡張薬負荷前後での血管径や血流量の変化を、侵襲的方法としては冠動脈造影、冠動脈内エコー、flow wire などを用いて、また、非侵襲的方法としてはポジトロン CT (PET) や、上腕動脈の血管拡張能 (flow-mediated vasodilation : FMD) などの方法を用いて検討されている。PET の評価

では、冠動脈障害の合併の有無を問わず、内皮機能は低下している⁸⁾との報告もあるが、一過性拡大後の退縮例を除き、冠動脈に障害が認められなかった症例の内皮機能は正常であるとの見解が大方である⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。つまり、冠動脈障害がなかった症例では小児期に動脈硬化を合併していないが、一過性であっても冠動脈拡大が認められた症例ではその後退縮したとしても遠隔期に動脈硬化を合併する可能性が高いことを示唆する。

さらに、最近の症例報告では、動脈瘤の消退後何年も経過した後に、急性心筋梗塞を併発したとの報告が散見される¹¹⁾¹²⁾。したがって、いったん認められた冠動脈の拡張性病変を有する症例においては、例え冠動脈内腔は正常化したといっても動脈硬化は発症し、さらにその進展に伴い、成人期以降に虚血性心疾患が惹起される可能性を内在していることを念頭に置くべきであり、他の動脈硬化因子に対する注意が必要である。

冠動脈障害を残している川崎病患児における動脈硬化および虚血性心疾患

病理組織学的検討

動脈瘤を合併した症例では、若年者においてすでに粥状動脈硬化の所見が認められている⁶⁾。では、どのくらいの時期から動脈硬化病変が出現するのかが重要な問題となる。われわれは、川崎病の初期より巨大冠動脈瘤を形成し、CABG (coronary bypass grafting) 術を施行した際に、採取した瘤の組織を検討し、発症より数カ月後の早期よりすでに動脈硬化所見が散見されることを報告した¹³⁾。つまり、動脈瘤が認められる場合には、その部位においては発症より比較的早期より動脈硬化病変が認められることである。一方、冠動脈障害を有した症例での動脈瘤以外の部位での病理組織学的所見は明確には示され

ていないので、それらの部位での動脈硬化の有無を論ずることはできない。

なお、川崎病における冠動脈瘤の形成部位と成人領域での動脈硬化病変の初発部位はほぼ一致しており、例え瘤以外の部位は問題ないとされたとしても、瘤の部分に存在する動脈硬化性病変を初発部位として、徐々に他の冠動脈壁に拡大していく可能性は否定できない。

臨床面からの検討

冠動脈病変部の血管内皮細胞の機能は有意に低下し、動脈硬化の合併を示唆している⁷⁾⁹⁾。さらに、動脈瘤を合併したような重症例では、非病変部以外でも血管内皮障害の存在が示唆され¹⁴⁾¹⁵⁾、動脈硬化を合併している可能性が危惧される。

病理組織学的所見と併せ、冠動脈障害が強く残存した症例においては、小児期より動脈硬化を合併している可能性は否定できない。しかし、例え動脈硬化がすでに惹起されている症例でも、小児期に動脈硬化性虚血性心疾患を合併することは今のところ考えられない。一方、川崎病では冠動脈障害が重いほど狭窄性病変に進行していく¹⁶⁾と報告されている。本来の疾患の進行だけでも虚血性心疾患を合併する可能性が高くなるのに、そこに、動脈硬化が加味されることにより、より重症化することが懸念される。

動脈硬化・虚血性心疾患の予知因子

以上のように多くの論文を review してみると、一過性であったにしろ冠動脈に障害が認められた場合には、動脈硬化を合併することは避けられそうもない。虚血性心疾患を合併しないためにも、比較的早期から抗動脈硬化対策が必要となる。それには、動脈硬化の予知と生活環境の整備である。

近年、動脈硬化の発症に血管の炎症が強く関与していることが報告されている¹⁷⁾。また、最近になりマルチバイオマーカーの概念が持ち上がり、冠疾患の危険因子がいくつか報告されている。そのなかで、血管の炎症の指標としては、high sensitivity C reactive protein (hs-CRP), serum amyloid, interleukin-6 (IL-6), fibrinogen, soluble intercellular adhesion molecule type-1 (sICAM-1), E selectin, P selectin などが有用とされている¹⁸⁾。また、動脈硬化プラーク破綻にかかわるマーカーとしては、酸化 LDL 受容体である LOX-1 (soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1)¹⁹⁾や血球細胞より産生放出される酵素である MPO (myeloperoxidase)²⁰⁾などが鋭敏なマーカーとされている。これらのマーカーをいくつか選択し、動脈硬化や虚血性心疾患の疑いがある患者で経時的にチェックしていく必要があると思われる

として、小児期に跋扈しているかといえばそれは no である。しかし、小児期にも冠動脈障害を有する基礎疾患をもつ症例であれば、それに引き続く動脈硬化から虚血性心疾患が惹起される可能性はある。本稿ではそのような観点から、基礎疾患として小児期にみられる非動脈硬化性冠疾患の代表である川崎病を取り上げ、動脈硬化、さらには虚血性心疾患との関連につき検討した。現状でいえることは、一過性でも冠動脈に障害が認められた場合には、健常児とは違って、小児期に動脈硬化を合併する可能性を内在しているということである。したがって、この点を十分に理解し、今後の follow を行うべきと考える。さらに、動脈硬化病変が進行しないように動脈硬化の誘発因子となる、内臓脂肪型肥満、高脂血症、高血糖、高血圧、高尿酸血症などには十分注意を払う必要がある。

おわりに

虚血性心疾患が「子どもを蝕む大人の病気」

文 献

- 1) Berenson GS et al : Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults ; The Bogalusa Heart study. *N Engl J Med* **338** : 1650-1656, 1998
- 2) McGill HC Jr et al : Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **17** : 95-106, 1997
- 3) 日本動脈硬化学会 (編) : 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版
- 4) 原 光彦 : 小児のメタボリックシンドロームの現状. *小児内科* **38** : 1569-1573, 2006
- 5) Mitani Y et al : Elevation levels of high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease ; Association between inflammation and late coronary sequelae in Kawasaki disease. *Circulation* **111** : 38-43, 2005
- 6) Takahashi K et al : Pathological study of postcoronary arteritis in adolescents and young adults ; With reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. *Pediatr Cardiol* **22** : 138-142, 2001
- 7) Iemura M et al : Long-term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease ; Vascular wall morphology and function. *Heart* **83** : 307-311, 2000
- 8) Furuyama H et al : Altered myocardial flow reserve and endothelial function

- late after Kawasaki disease. *J Pediatr* **142** : 149-154, 2003
- 9) Yamakawa R et al : Coronary endothelium dysfunction after Kawasaki disease ; Evaluation by intracoronary injection of acetyl-choline. *J Am Coll Cardiol* **31** : 1074-1080, 1998
 - 10) Ikemoto Y et al : Evaluation of periclinical atherosclerosis by flow-mediated dilation of the brachial artery and carotid artery analysis in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* **26** : 782-786, 2005
 - 11) Negoro N et al : Successful catheter interventional therapy for acute coronary syndrome secondary to Kawasaki disease in young adults. *Circ J* **67** : 362-365, 2003
 - 12) Tsuda E et al : Two young adults who had acute coronary syndrome after regression of coronary aneurysms caused by Kawasaki disease in infancy. *Pediatr Cardiol* **27** : 372-375, 2006
 - 13) 深澤隆治ほか : 川崎病既往児の冠動脈瘤における早期動脈硬化・血管老化所見の検討. *日本小児循環器学会誌* **21** : 553-558, 2005
 - 14) Yamakawa R et al : Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease ; Evaluation by intracoronary injection of acetyl-choline. *J Am Coll Cardiol* **31** : 1074-1080, 1998
 - 15) Mitani Y et al : Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* **35** : 821-823, 2000
 - 16) Kato H : Cardiovascular complications in Kasawaki disease ; Coronary artery lumen and long-term consequences. *Prog Pediatr Cardiol* **19** : 137-145, 2004
 - 17) Ross R : Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* **340** : 115-126, 1999
 - 18) Ridker PM : Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med* **45** : 391-418, 2000
 - 19) Kume N et al : Apoptosis of vascular cells by oxidized LDL ; Involvement of caspases and LOX-1 and its implication in atherosclerotic plaque rupture. *Circ Res* **94** : 269-270, 2004
 - 20) Brennan ML et al : Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* **349** : 1595-1604, 2003



6. 川崎病の急性期および冠動脈障害合併例に対する治療

日本医科大学 小児科 おがわしゅんいち 小川俊一



KEY WORDS

川崎病, γ -グロブリン大量療法, 冠動脈瘤, 急性心筋梗塞, 動脈硬化

はじめに

川崎病は全身性の血管炎を主たる病態とする疾患であり、治療の進歩した現在においても後遺症として2.51%に冠動脈拡大が、1.32%に冠動脈瘤が、さらに0.36%に巨大冠動脈瘤が出現する¹⁾。つまり、約4%の患者には何らかの冠動脈障害が残存していることになる。

急性期の治療は血管炎を如何に抑えるかが重要であるのに対し、回復期以降は冠動脈障害合併の有無およびその種類により治療法は大きく異なる。冠動脈障害を合併した場合には、冠動脈瘤に伴う血栓形成に対する治療、また、血管再構築として瘤の前後に出現してくる狭窄性病変に対する治療、さらに、遠隔期に瘤形成部位を中心に認められる血管老化・動脈硬化に対する治療などが必要となる。

本稿では、川崎病の急性期および、回復期以降に認められる冠動脈病変合併に対する薬物療法について概説する。

I. 川崎病の急性期における薬物療法

最近の治療の主体は γ -グロブリン大量療法である。それにアスピリン30~50 mg/kgを加えた併用療法が基本的な治療である。一方、軽症例に対してはアスピリン30~50 mg/kg/day 単独療法でも効果を示すことが多い。

1. γ -グロブリン大量および、アスピリン併用療法

γ -グロブリン400 mg/kg/day 5日間およびアスピリン30~50 mg/kg/dayの併用療法が1983年より多施設ランダム化比較試験として行われ、アスピリン単独療法に比して有効であることが報告されて以来²⁾、 γ -グロブリン大量およびアスピリン併用療法が川崎病初期治療の主体となっている。さらに、1991年には γ -グロブリン2 g/kgの単回投与が優れているとの多施設ランダム化比較試験の結果が報告され³⁾、現在本邦においては γ -グロブリン2 g/kg単回およびアスピリン30~50 mg/kg/dayが主流となっている。 γ -グロブ

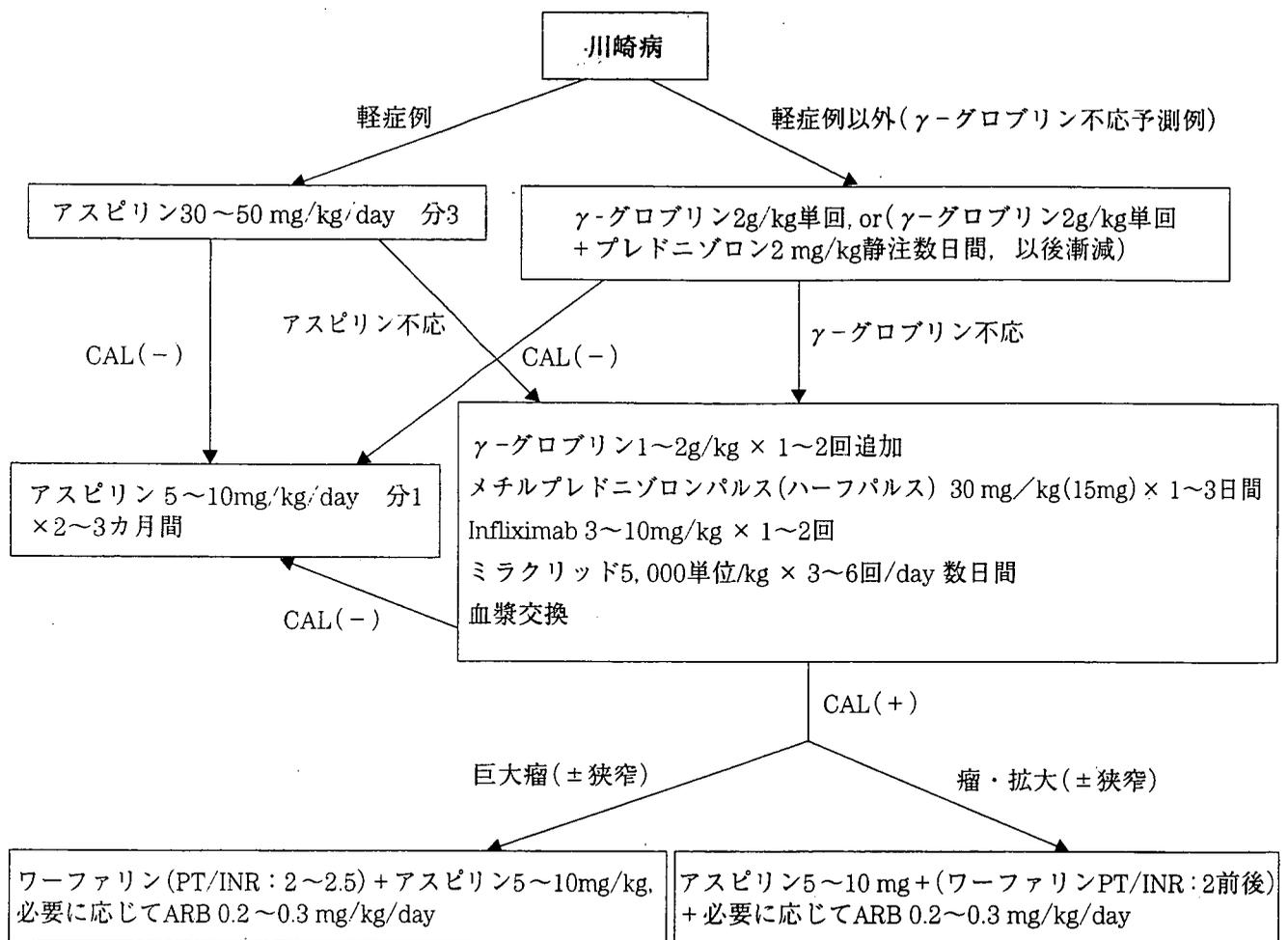


図 川崎病の急性期および急性期以降の薬物療法
CAL: coronary artery lesion

リンの作用機序については未だ定説はないが、 γ -グロブリン Fc 部分がマクロファージなどの細胞上の Fc 受容体と結合し免疫担当細胞の活性化を抑制、単球/マクロファージに発現するサイトカイン・ケモカインや MCP-1 の受容体である CCR2 発現の抑制、リンパ球の機能・増殖の抑制、白血球遊走能の抑制、接着因子の抑制などが言われている。

なお、解熱後、アスピリンは抗血小板作用を期待して 3~5 mg/kg/day に減量する。

当然の事ながら、 γ -グロブリンの投与に際しては、心機能に十分留意し、投与速度が速すぎないように、また、ショック、アナフィラキシー様反応の出現の有無、出現時の迅速な対応が必要である。さらに、アスピリンの副作用にも注意が必要である。以前より、

欧米を中心にアスピリンとライ症候群との関連が報告されている。わが国の調査では疫学的関連性は明らかにされていないが、厚生労働省より 15 歳未満の水痘・インフルエンザ患者にはアスピリンの投与を控えた方がよい旨の警告が出されている。したがって、水痘・インフルエンザに罹患した際には一時アスピリンの服薬を中止することも必要である。

2. 最近行われているその他の急性期治療

γ -グロブリン不応例を急性期治療開始前に予測し、不応例と予測された症例に γ -グロブリン大量およびアスピリン併用療法に加え、病初期よりステロイド剤を加える治療法が想起され、多施設ランダム化比較試験においてその有効性が確かめられたとの報告がある⁴⁾⁵⁾。一方、米国においては発症後 10 病日

未満の川崎病に、メチルプレドニゾン 30 mg/kg 単回投与、その後 2 g/kg の γ -グロブリンと 80~100 mg/kg/day のアスピリンを投与する多施設ランダム化比較試験が行われたが、その結果ではステロイドの有効性が認められていない⁶⁾。

不応例を治療開始以前に予測し、不応例となることが予測された症例に対し初期治療にステロイド剤を併用するこの治療法は今後急性期の一般的な治療と成りうる可能性を秘めている。

3. γ -グロブリン療法不応例（治療抵抗例）に対する薬物療法

γ -グロブリン療法不応例という言葉が屢々使われるが何を持って不応例とするか未だに確たる定義はない。不応例という表現ではなく治療抵抗例と表現される場合もある。多くの場合、 γ -グロブリン 2 g/kg 単回投与開始 48 時間以内に解熱しない場合とすることが多い⁷⁾。冠動脈病変合併例の大部分が γ -グロブリン不応例に含まれるとの報告⁸⁾ もあり、 γ -グロブリン不応例に対しては適切な治療が必要となる。不応例に対する治療を考える際に、重要なことはすでに冠動脈障害を合併しているかどうかでその後の治療法が変わる可能性があることである。最近になり、不応例に対するいくつかの治療法が提示されているが、何を選択し、いつ行ったらよいか苦慮する場合もある。

1) 冠動脈障害合併の有無にかかわらず不応例に対して有効と思われる治療法

a) γ -グロブリン再投与

γ -グロブリン 1 g/kg または 2 g/kg の単回追加投与が多くの施設で行われている。複数回にわたる γ -グロブリンによる追加投与は無効と考えるべきである。

b) 抗 TNF α 抗体（インフリキシマブ）

川崎病の急性期には TNF- α (tumor necrosis factor- α) が高値を呈し、冠動脈障害

発症機序に深く関与していることが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。 γ -グロブリン療法不応症例に INF が有効であったとの報告が出され¹¹⁾、本邦でも多くの施設が使い始めている。INF はヒト-マウスキメラ型抗 TNF- α モノクロナル抗体で、流血中の TNF- α に結合することによりそれを排除し、また、TNF 産生細胞表面上の TNF- α に結合し細胞破壊を来し効果を及ぼす。経静脈的に 3~10 mg/kg を単回あるいは複数回投与する。副作用として、免疫抑制に伴う、結核や真菌感染を含む日和見感染症があり注意を要する。未だ緒に就いたばかりの治療法であり、また、川崎病の急性期には TNF- α ばかりでなく多くのサイトカインが大きく変動しており、単に TNF- α だけを抑制することにより、サイトカインネットワークを破壊し、かえって血管炎を助長してしまう可能性があることも念頭に入れるべきである。

c) ウリナスタチン (Ulinastatin)

顆粒球プロテアーゼはセリンプロテアーゼに分類され、川崎病の初期には産生亢進状態にあり、特に冠動脈病変合併例では長期にわたって高値が持続することが報告されている¹²⁾。ウリナスタチンは好中球からの elastase の放出抑制、および放出後の不活性化の促進、活性化好中球の血管内皮細胞障害阻害、サイトカイン産生抑制などを通して、抗炎症作用、血管内皮細胞保護作用、抗凝固作用などが発揮され、血管損傷の治癒に効果を及ぼす。日本小児循環器学会学術委員会：川崎病急性期治療のガイドラインではミラクリッド 5,000 単位/kg/day を分 3~6 にて投与することが推奨されている⁷⁾。ただし、適応外使用であり、多施設ランダム化比較試験は行われておらず、有効性を示す確たる報告はない。最近では、 γ -グロブリン不応例に対する追加投与ではなく、早期からウリナスタチン単独、または γ -グロブリン大量との併

用療法を行っている施設がある。川崎病の軽症例において、冠動脈病変合併率を変えずに、 γ -グロブリン使用率を低下させることが可能であったとの報告¹³⁾が散見されるが、ウリナスタチン単独、または γ -グロブリン大量との併用療法の有効性を報告した大規模試験はない。

d) 血漿交換療法

川崎病の急性期に高サイトカイン血症が関与していることは疑いのない事実である。 γ -グロブリン大量療法にても改善しない高サイトカイン血症に対して、血漿交換療法が有効であるとの報告がある¹⁴⁾。6-7F小児透析用ダブル・ルーメンカテーテルを患児の大腿静脈などの太い静脈に留置し、交換量は約1~1.5循環血漿量で、置換液は5%アルブミンを用い、1~3日間行う方法である。最近ではデバイスの工夫により体重5kg以上から施行可能であるとされている。しかし、侵襲的方法であり、注意深い治療選択が要求される。

2) 冠動脈病変を合併していない場合

a) メチルプレドニンによるパルスないしはハーフパルス療法

冠動脈に病的変化が認められなければメチルプレドニゾロンによるパルス(30 mg/kg/day×1~3日間)またはハーフパルス(15 mg/kg/day×1~3日間)療法が有効と思われる。多くは1クールで有効との報告がある¹⁵⁾。ステロイドホルモンの作用機序は炎症性サイトカイン産生を抑制し、接着因子の誘導阻止、白血球遊走抑制作用などを介し、炎症を終息させる効果を有する。なお、メチルプレドニゾロンはプレドニンに比し血清中の炎症性サイトカインをより早期に沈静化させる作用がありより有効と思われる。なお、経口または静注によるプレドニン療法もあるが、ステロイド療法を行うのであればメチルプレドニゾロン30 mg/kg、1~3日間のパル

ス(ハーフパルス)療法を推奨する。ただし、すでに冠動脈瘤が存在する症例では、瘤の増大を促し、病態を悪化させる可能性があるためステロイド薬は使用すべきでないと考ええる。

◎ II. 川崎病の回復期以降における薬物療法

1. 冠動脈障害非合併症例に対する薬物療法

冠動脈に障害を残さずに経過している場合でも、血小板凝集能は発症より数カ月間亢進しており、解熱後も2~3カ月間はアスピリン3~5 mg/kg/dayの服薬継続が必要である。

2. 冠動脈障害を合併した症例に対する薬物療法

冠動脈瘤の出現はその形態に伴う血行動態の変化ばかりでなく、血管内皮細胞の機能低下を誘発し、それらが相俟って主に血栓形成を惹起し、場合によっては、塞栓による心筋梗塞を併発する。また、回復期以降には、血管再構築として冠動脈瘤の近位部または遠位部に血管内膜の増殖を主体とする狭窄性病変を合併することがある。それにより、拡張性病変と狭窄性病変が混在するより複雑な冠血行動態を呈することがある。さらに、最近の巨大冠動脈瘤壁の組織学的検討では発症より数カ月後にはすでに血管の老化現象が認められることが報告されており¹⁶⁾、動脈瘤形成部位では発症早期より局所的な動脈硬化が惹起される可能性も示唆される。

以上のことを踏まえ、治療戦略を構築する必要がある。

1) 血栓に対する薬物療法

冠動脈瘤内、特に巨大瘤内ではshear stressの低下および血管炎に伴う血管内皮細胞障害により内皮機能は著しく低下する。内皮機能の低下は即血栓形成に結びつく。血栓形成には大きく2種類の機序がある。血流速度の遅

い部位で起こる静脈血栓と血流速度が速い部位で起こる動脈血栓である。前者は冠動脈瘤内、特に巨大冠動脈瘤内で出現し、後者は狭窄性病変にて形成されやすい。

冠動脈瘤内、特に巨大冠動脈瘤内に認められる血栓は低張り応力下のものである¹⁷⁾¹⁸⁾。血液のうっ滞がトリガーとなり血栓凝固反応の亢進が起こり、トロンビンが生成される。局所のトロンビン濃度の上昇に伴い、フィブリン形成が亢進する。さらに、トロンビンは強力な血小板凝集作用を有しており、血小板凝集塊が形成され、活性化血小板膜上で、フィブリン形成の増幅が起こり血栓が形成される。

2) 瘤内の血栓形成に対する予防治療

冠動脈瘤内では、その多くの症例で、血栓形成は必発であると考えべきである。特に、巨大冠動脈瘤などのように著しく shear stress が低下している瘤内における血栓形成の予防にはアスピリン等の抗血小板薬のみでは不十分であり、ワーファリンが必要となる。トロンボテスト (10%前後) および PT/INR (2.0~2.5 前後) を指標に服薬量を調節する。ただし、トロンボテスト、PT/INR が適切なる値を呈していても血栓形成が惹起されることがあるので、日頃からの注意が必要である。

3) 瘤内血栓に対する薬物療法

冠動脈瘤内に新鮮な血栓、特に浮遊血栓の存在が疑われ、血栓が確認された場合には直ちにウロキナーゼや t-PA (tissue-plasminogen activator) などの血栓溶解薬の全身投与または、カテーテルによる冠動脈内注入による血栓溶解療法 (PTCR: percutaneous transluminal coronary recanalization) を行い、血栓の溶解に努め、塞栓による心筋梗塞の合併を阻止する必要がある。また、塞栓による心筋梗塞を合併した場合には、適確な診断の下速やかに血栓溶解療法を

行う。PTCR を行う方法と、全身に血栓溶解薬を持続注入する方法とがある。可能であれば PTCR を行い、同時に全身にも血栓溶解薬を持続静注する方法が推奨される。PTCR ではチソキナーゼを使用し、一回量 2.5~3 万 IU/kg を 10~20 ml の生食または 5% ブドウ糖液に溶解し、10 分間で冠動脈内に注入する。冠動脈造影により開通の有無を確認しながら数回繰り返す。全身投与をする場合には、チソキナーゼ 50 万 IU/kg を生食 100 ml に溶解し、その 10% (10 ml) を約 1~2 分間で急速に静注し、残りを 1 時間で持続静注する。あるいは、アルテプラゼ (遺伝子組み換え) を用い、29~43.5 万 IU/kg を生食 100 ml に溶解し、その 10% (10 ml) を約 1~2 分間で急速に静注し、残りを 1 時間で持続静注する。

4) 狭窄性病変出現阻止に対する薬物療法

冠動脈瘤の近位、遠位端に有意な狭窄性病変が形成されることが多々ある。これは、血管再構築の一環として内膜を中心とした肥厚によるものであり、血管壁に局在するレニン・アンギオテンシン (RA) 系の作用に負うところが大きい。アンギオテンシン II (Ang II) は、アンギオテンシン II-1 型受容体 (AT₁R) を介して、血管平滑筋細胞の増殖肥大、細胞外基質産生促進、酸化ストレス亢進、接着分子や増殖因子の産生亢進、サイトカイン・ケモカインの産生亢進などの作用が発現される¹⁹⁾²⁰⁾。成人領域において AT₁ 受容体拮抗薬が冠動脈のステント挿入後の再狭窄の予防に有効であったとの報告²¹⁾がある。我々も以前より、冠動脈瘤を有する症例に対して、内膜の過増殖による狭窄性病変の出現を阻止する目的で、AT₁ 受容体拮抗薬 (カンデサルタン: 0.2~0.3 mg/kg/day) を瘤出現後数日内より開始し、有効であることを報告してきている²²⁾。さらに、最近の研究で AT₁R 拮抗薬は血管局所での NAD (P) H

oxidase の活性化, MCP-1, ICAM-1 の発現亢進を抑制し, 抗動脈硬化作用を発揮し, さらにスタチンとの併用により抗動脈硬化作用が増強する²³⁾ といった報告もあり, 遠隔期における動脈硬化に対しても AT₁受容体拮抗薬は有効である可能性がある。

文 献

- 1) 第 18 回川崎病全国調査成績 2005 年 9 月
- 2) Furusho K et al : High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 2 : 1055~1058, 1984
- 3) Newburger JW et al : A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 324 : 1633~1639, 1991
- 4) Kobayashi T et al : Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 113 : 2606~2612, 2006
- 5) Inoue K et al : A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease : Clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 149 : 336~341, 2006
- 6) Newburger LW et al : Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Eng J Med* 356 : 663~675, 2007
- 7) 日本小児循環器学会学術委員会 : 川崎病急性期治療のガイドライン. *日小循誌* 20 : 54~62, 2004
- 8) Burns JC et al : Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis* 17 : 1144~1148, 1998
- 9) Maury CP et al : Elevated circulating tumor necrosis factor - alpha in patients with Kawasaki disease. *J Lab Clin Med* 113 : 651~654, 1989
- 10) Matsubara T et al : Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon - gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol* 56 : 29~36, 1990
- 11) Burns JC et al : Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 146 : 662~667, 2005
- 12) 稲毛康司他 : 川崎病急性期における elastase 活性に冠する研究. *日児誌* 87 : 2202~2207, 1983
- 13) 中野正大他 : 選択的ウリナスタチン・免疫グロブリン併用療法の川崎病冠動脈合併症予防効果について. *Prog Med* 21 : 1648~1653, 1997
- 14) Mori M et al : Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease untractable to intravenous gamma - globulin. *Modern Rheumatol* 14 : 44~47, 2004
- 15) Hashino K et al : Re-treatment for immunoglobulin-resistant Kawasaki disease; a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatrics International* 43 : 211~217, 2001
- 16) 深澤隆治他 : 川崎病既往児の冠動脈瘤における早期動脈硬化・血管老化所見の検討. *日小循誌* 21 : 553~558, 2005
- 17) Ohkubo T et al : Reduced shear stress and disturbed flow may lead to coronary aneurysm and thrombus formations. *Pediatrics International* 49 : 1~7, 2007
- 18) Ogawa S et al : Relationships between localization, haemodynamic changes and thrombus formation in left coronary artery aneurysms in patients having history with Kawasaki disease. *Eur Heart J* 23 : 366, 2002
- 19) Brasier AR et al : Vascular inflammation and the rennin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22 : 1257~1266, 2002
- 20) Giacchetti G et al : The rennin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 16 : 120~126, 2005
- 21) Peters S : Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B 2/C lesions : the VAL-PREST trial. *J Invasive Cardiol* 13 : 93~97, 2001
- 22) Ogawa S et al : Angiotensin II type 1 receptor blockers inhibit significant coronary stenosis in patients with coronary aneurysm after Kawasaki disease. *Circulation* 110 : 707, 2004
- 23) Li Z et al : Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective AT₁ receptor blocker, valsartan, on atherosclerosis. *Hypertension* 44 : 758~763, 2004

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆



図
説

カラー組織ドプラ心エコーでみる ガンマグロブリンの効果

Effect of gamma globulin therapy judging from
color tissue Doppler echocardiography

勝部 康弘¹ 初鹿野見春¹ 小川 俊一²

はじめに

川崎病患者の心機能に対するガンマグロブリンの効果を、新しく開発されたカラー組織ドプラならびにスペックルトラッキング心エコーを用い左右心室別に検討した。カラー組織ドプラ法はトランスデューサー方向への心筋移動速度を速度に対応したカラーコードを用いて心筋上に表示する方法で、トランスデューサー方向への心筋移動を赤く、逆方向への心筋移動を青く表示している(図1)。これを応用して、心筋壁

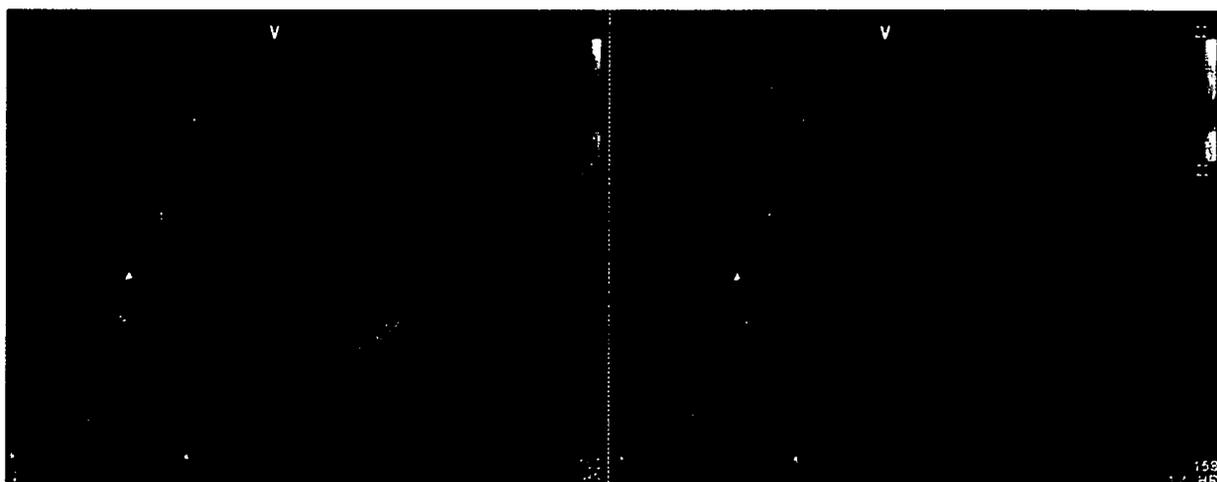


図1 カラー組織ドプラ法

カラー組織ドプラ法ではトランスデューサー方向への心筋移動を赤く、
逆方向への心筋移動を青く表示している。

運動速波形、心筋ストレイン(局所心筋の歪みの程度)などを川崎病急性期のガンマグロブリン治療前後で測定し、心収縮能・拡張能に対するガンマグロブリンの効果を検討した。更に、スペックルトラッキング法による評価も加えて行った。この方法は、2Dモードのスペックル(斑点)をフレームごとにトラッキング(追跡)する方法で、角度依存性がなく、また、関心領域(region of interest: ROI)は心筋の動きに応じて追従されてROIのトレースが不要であるというメリットがあり、特に左室短軸からみた心機能評価に威力を発揮する。

¹Yasuhiro Katsube, Miharu Hajikano: 日本医科大学武蔵小杉病院 小児科 Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital ²Shunichi Ogawa: 日本医科大学付属病院 小児科 Department of Pediatrics, Nippon Medical School Hospital

1. 拡張能へのガンマグロブリンの効果

拡張能の指標として従来用いられている左室流入血流波形の拡張早期波(E波)と心房収縮期波(A波)の比(E/A)では心拍数の多い乳幼児では測定が困難であること、また、偽正常化などの問題もあり、今回は拡張の指標として肺動脈楔入圧と良好な相関関係を示し、偽正常型との鑑別に有効であるといわれている左室流入血流波形のE波とカラー組織ドプラ法で得られた僧帽弁輪部運動波形のE'の比(E/E')を用いた。

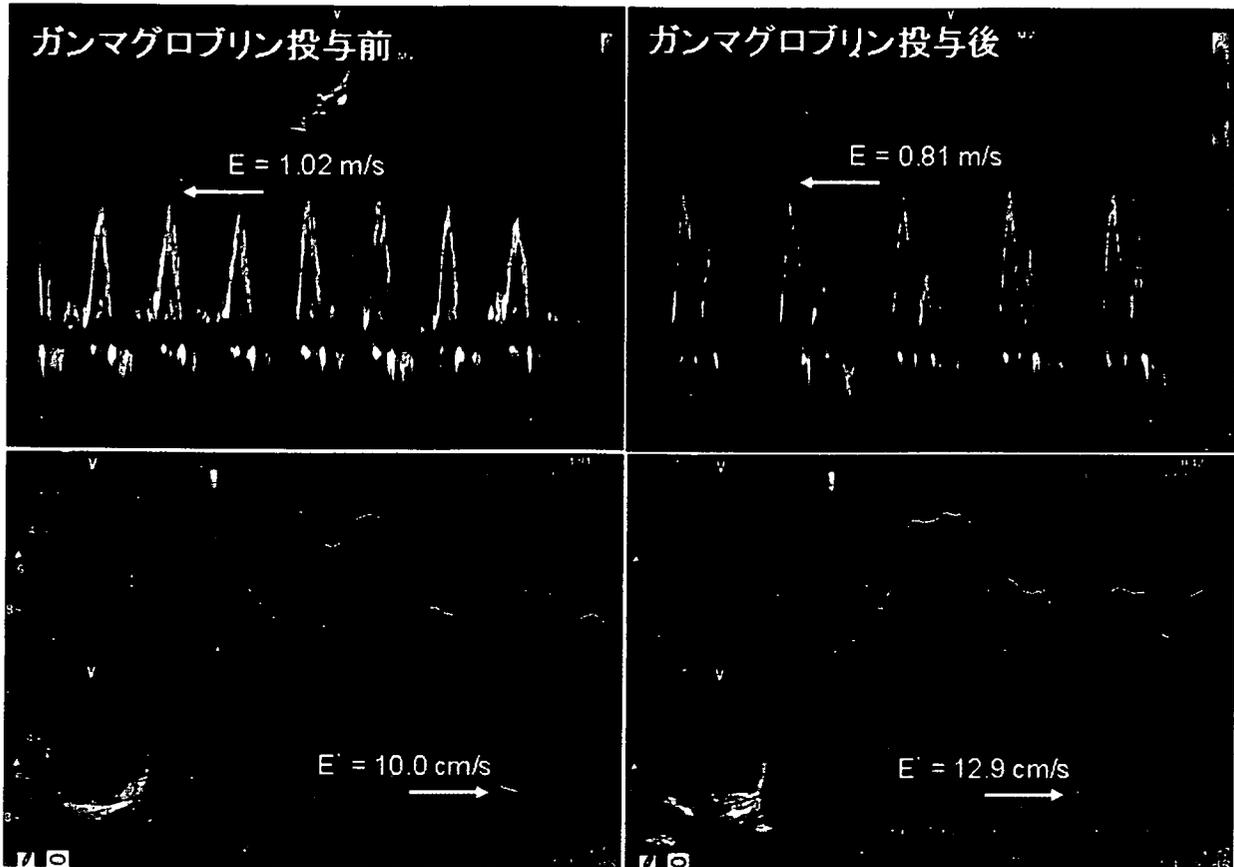


図2 ガンマグロブリン投与前後で算出したE/E'

投与前の10.2から投与後は6.28に改善している。なお、投与前の心拍数は151/分と頻脈を示しており、E/Aの算出は困難である。

図2にガンマグロブリン投与前後での左室流入血流波形ならびに僧帽弁輪部運動波形から算出したE/E'を示す。右室についても同様に測定した。川崎病急性期の拡張能は左室・右室とも低下しており、ガンマグロブリン投与により改善傾向がみられた。

2. 収縮能へのガンマグロブリンの効果

収縮能の評価として従来からMモード法より左室拡張末期径と収縮末期径から算出した駆出率あるいは短縮率が用いられている。これらの値から一般的に川崎病では収縮能障害はみられないと報告されている¹⁾。一方で、川崎病ではBNP値が高値を示すこと²⁾、急性期に心不全を発症する症例の報告³⁾があり、川崎病急性期において心収縮能が低下している可能性がある³⁾。そこで、カラー組織ドプラ法を応用し、四腔断面心尖部から長軸方向のストレインを記録し左右心室別にガンマグロブリン治療前後で比較検討した。図3に一例を示す。左室自由壁にROIを設定し測定したところ、ストレイン値はガンマグロブリン投与により24%から32%に改善した。

今回のテーマであるカラー組織ドプラ心エコーから少し外れるが、短軸方向のスペックルトラッキング



図3 カラー組織ドプラ法により四腔断面心尖部からみた長軸方向左室自由壁のストレイン

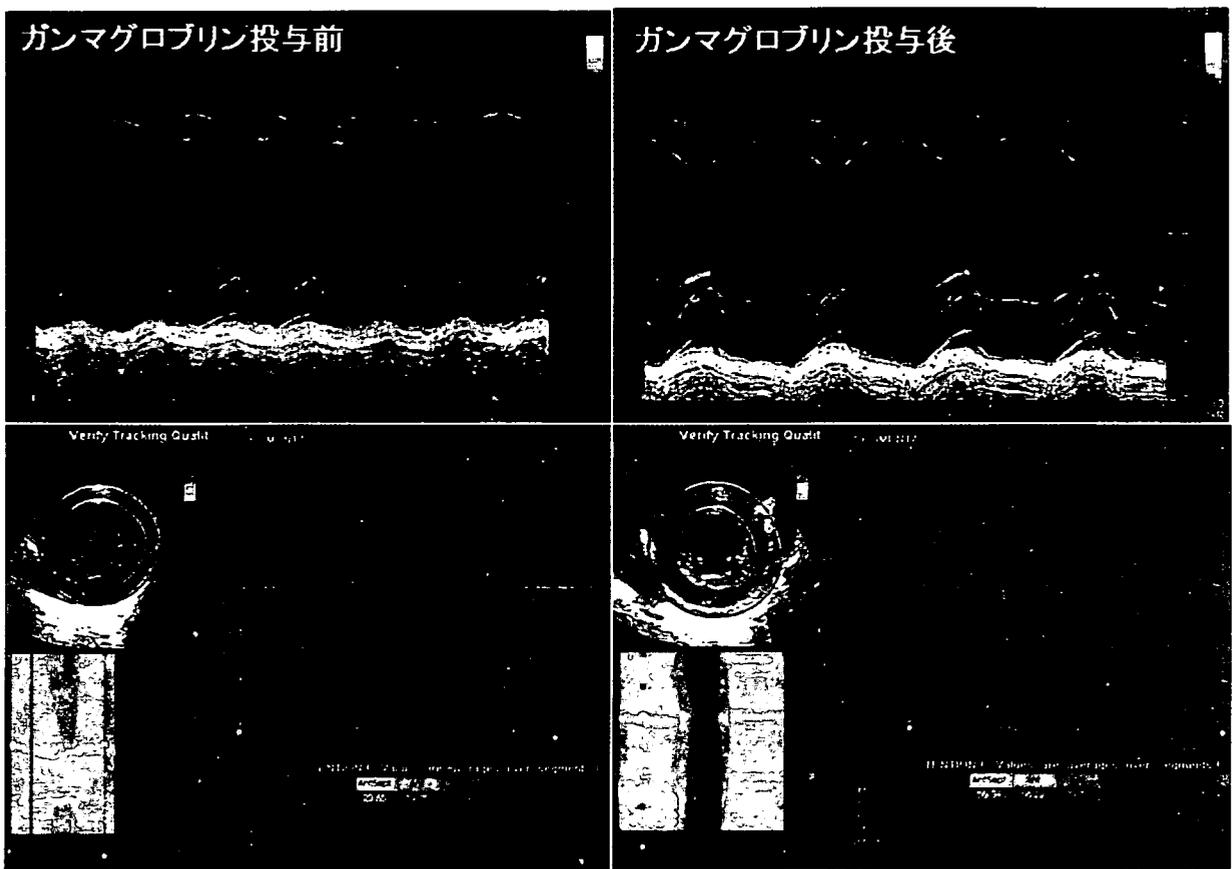


図4 ガンマグロブリン投与前後での左室短軸方向Mモード画像と
スペックルトラッキング法によるストレイン

法によるストレインに関するデータも加えた。図4に示すようにガンマグロブリンによる左室収縮能の改善は、ストレインでみる方がMモード法より明らかである。

おわりに

川崎病患者の心機能に対するガンマグロブリンの治療効果をカラー組織ドプラならびにスペックルトラッキング心エコーにより検討した。川崎病患者の心機能(収縮能ならびに拡張能)は左右心室ともガンマグロブリン治療前には治療後に比較して低下しており、治療により速やかな改善が観察された(図5)。

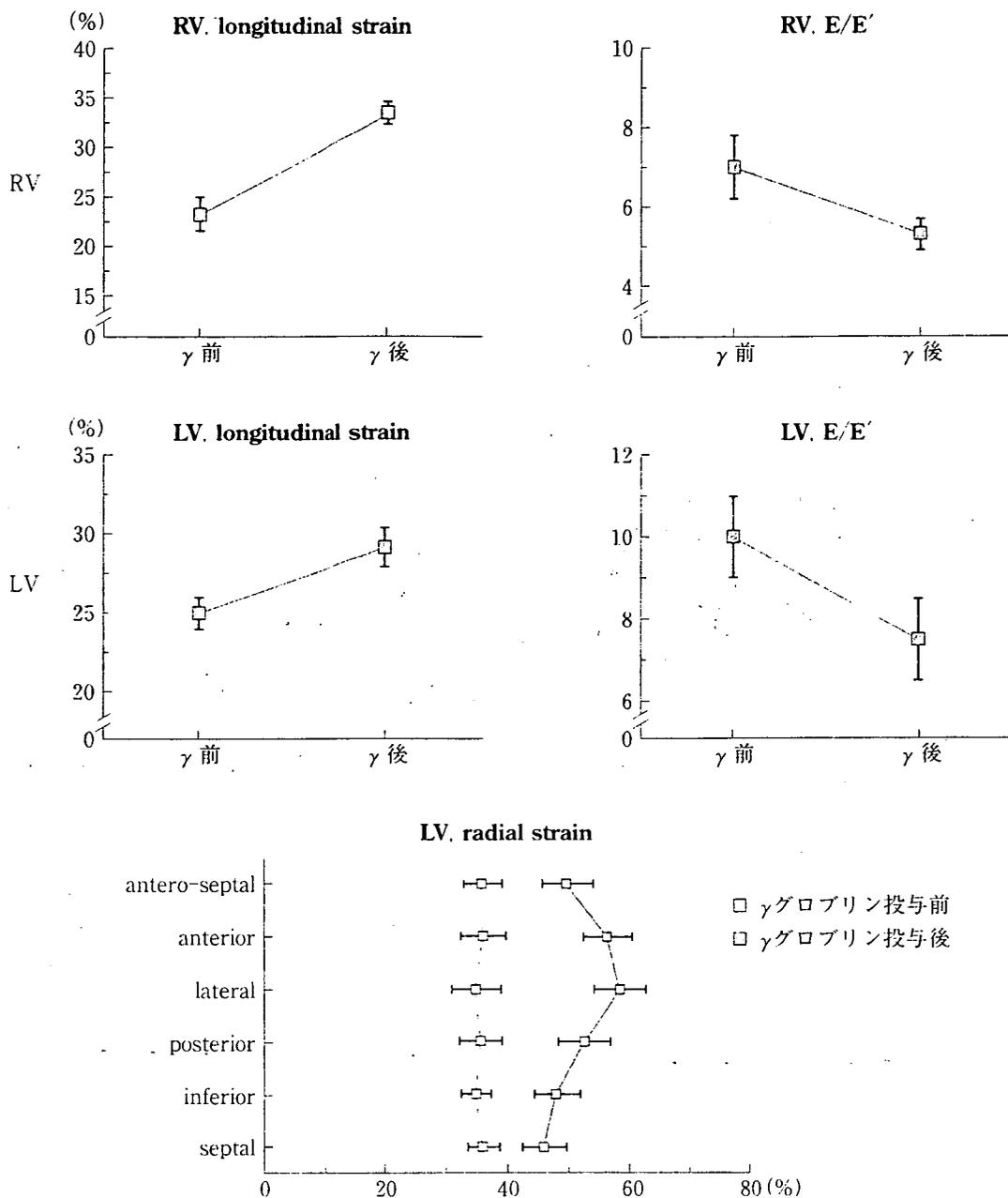


図5 左右心室別、収縮・拡張能別に示すガンマグロブリンの心機能への効果

文 献

- 1) 木下義久ほか：川崎病急性期の冠動脈径および左室拡張末期径と駆出率の経時的変化—ガンマグロブリン静注療法例の検討—。日見誌 101: 35-40, 1997.
- 2) 初鹿野見春ほか：川崎病γグロブリン治療前後でのナトリウム利尿ペプチド(ANP, BNP, CNP)値と組織ドブラ心エコー図所見。日本小児循環器学会雑誌 20: 381, 2004.
- 3) 片山博視ほか：急性期に症状の揃わない川崎病のナトリウム利尿ペプチドによる診断の有用性。日本小児循環器学会雑誌 19: 407-414, 2003.
- 4) Yoshikawa H. et al: Four cases of Kawasaki syndrome complicated with myocarditis. Circ J 70: 202-205, 2006.
- 5) Takeuchi D. et al: Abnormal Tissue Doppler Images are Associated With Elevated Plasma Brain Natriuretic Peptide and Increased Oxidative Stress in Acute Kawasaki Disease. Circ J 71: 357-362, 2007.

Effects of methylprednisolone pulse on cytokine levels in Kawasaki disease patients unresponsive to intravenous immunoglobulin

Masaru Miura · Kazuki Kohno · Hirotaka Ohki · Shigeki Yoshida · Akinori Sugaya · Masaaki Satoh

Received: 3 August 2007 / Revised: 18 October 2007 / Accepted: 20 November 2007
© Springer-Verlag 2007

Abstract This study aimed to determine the effects of intravenous methylprednisolone pulse (IVMP) therapy on cytokine levels in patients with acute Kawasaki disease (KD) unresponsive to initial intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. Fifteen KD patients unresponsive to initial IVIG, 2 g/kg/day, were randomized to receive IVMP ($n=7$), 30 mg/kg/day for 3 days or additional IVIG ($n=8$), 2 g/kg/day, and plasma cytokine levels were compared. The fraction of febrile patients was significantly lower in the IVMP group than in the additional IVIG group on day 2 (0/7 vs. 3/8, $p=0.03$), but not on day 4 and later (3/7 vs. 4/8, $p=1.00$) because of recurrent fever. The prevalence of coronary lesions was similar between the two groups (2/7 vs. 2/8, $p=1.00$). The ratios of plasma levels of tumor necrosis factor- α and monocyte chemoattractant protein-1 to those at enrollment (defined as day 1) were significantly lower in the IVMP group on day 4 (0.50 ± 0.27 vs. 1.01 ± 0.46 , 0.53 ± 0.39 vs. 0.93 ± 0.44 , $p=0.02$ and 0.045 , respectively), but not on day 7 (0.54 ± 0.34 vs. 0.88 ± 0.39 , 0.76 ± 0.39 vs. 0.61 ± 0.17 , $p=0.07$ and 0.83 , respectively). The ratios of interleukin-2 receptor, interleukin-6, and vascular endothelial cell growth factor to those at enrollment did not differ significantly between the two groups. In conclusion, for KD patients unresponsive to initial IVIG, IVMP

suppresses cytokine levels faster, but subsequently similarly, compared with additional IVIG.

Keywords Cytokine · Kawasaki disease · Steroid pulse

Abbreviations

IVIG	Intravenous immunoglobulin
IVMP	Intravenous methylprednisolone pulse
IL-6	Interleukin-6
KD	Kawasaki disease
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
sIL-2R	Soluble interleukin-2 receptor
TNF- α	Tumor necrosis factor- α
VEGF	Vascular endothelial cell growth factor

Introduction

An optimal management of patients who fail to become afebrile after intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy has not been defined. Intravenous methylprednisolone pulse (IVMP) therapy has been reported to be useful for patients who do not respond to IVIG [3, 15]; although, a recent randomized double-blind placebo-controlled trial showed that IVMP is not indicated in initial treatment of KD [8]. Anti-cytokine therapy, especially tumor necrosis factor- α (TNF- α) blockade, is also in the spotlight for a new therapy of refractory KD [1]. In rheumatoid arthritis patients, IVMP was reported to suppress levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and TNF- α in serum and synovial fluid [16] and levels in the synovial lining layer [14], but effects of IVMP on cytokine levels in KD are unknown. In this study we sought to determine whether IVMP, compared with additional IVIG, reduces cytokine levels putatively

M. Miura · K. Kohno · H. Ohki · S. Yoshida · A. Sugaya · M. Satoh
Department of Cardiology,
Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital,
Tokyo, Japan

M. Miura (✉)
1-3-1 Umezono,
Kiyose, Tokyo 204-8567, Japan
e-mail: miura@chp-kiyose-tokyo.jp

involved in coronary artery lesions as well as inflammatory markers in KD patients unresponsive to initial IVIG.

Patients and methods

We performed a prospective, randomized control study to evaluate the efficacy and safety of IVMP, compared with additional IVIG, in KD patients unresponsive to initial IVIG—a single infusion of 2 g/kg of polyethylene glycol-treated human immunoglobulin (Venoglobulin IH; Mitsubishi Pharma Corp., Osaka, Japan) over 24 hours—between January 2001 and May 2003, and the primary results have been reported [7]. At enrollment, the subjects were randomly assigned to either the IVMP group, 30 mg/kg of methylprednisolone per day for 3 consecutive days, or the additional IVIG group, 2 g/kg over 24 hours. The institutional review board approved this study, and informed consent was obtained from the parents of all subjects.

From October 2001 to May 2003, we evaluated laboratory data and cytokine levels in 15 patients, consisting of seven in the IVMP group and eight in the additional IVIG group. Data was evaluated at enrollment (defined as day 1) and on days 4 and 7 after enrollment for interleukin-6 (IL-6), MCP-1, soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), TNF- α , and vascular endothelial cell growth factor (VEGF). By using the quantitative sandwich enzyme immunoassay, we measured the plasma levels of IL-6, MCP-1, TNF- α , and VEGF (QunatiGlo for IL-6 and TNF- α , Quantikne for MCP-1 and VEGF; R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA) and the serum level of sIL-2R (Cellfree IL-2R Test Kit; Endogen, Inc., Cambridge, MA, USA). A monoclonal antibody specific to each cytokine had been precoated onto a microplate. Standards and samples were pipetted into the wells and the cytokine present was bound by the immobilized antibodies. After washing away any unbound substances, an enzyme-linked polyclonal antibody specific to each cytokine was added to the wells. Following a wash to remove any unbound antibody-enzyme reagent, a substrate solution was added to develop light for IL-6, sIL-2R, and TNF- α or color for MCP-1 and VEGF in proportion to the amount of each cytokine bound in the initial step. The development was stopped and the intensity of light or color was measured.

For baseline characteristics and cytokine levels, we analyzed continuous variables with the normal distribution, expressed as mean \pm SD, by the unpaired *t* test and those with any nonnormal distribution, expressed as median (interquartile range), by the Wilcoxon rank-sum test. The Fisher exact test was applied for nominal variables. To evaluate changes of laboratory data and cytokine levels, the values at enrollment and at days 4 and 7 were log-transformed and analyzed using repeated measures analy-

ses; the ratios of values at days 4 and 7 to those at enrolment were analyzed similarly. All statistical tests were two-tailed, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results

At enrollment, there were no significant differences between the IVMP group and the additional IVIG group in baseline characteristics: age was 32 \pm 19 months vs. 31 \pm 26 (the IVMP group vs. the additional IVIG group); male:female ratio was 5:2 vs. 5:3; number of clinical signs in the diagnostic criteria for KD in terms of patients with 5 signs compared to those with 6 signs was 5:2 vs. 6:2; number of febrile days at the start of initial IVIG was 5 (4–7) vs. 4 (4–4); number of febrile days at enrollment was 9 (8–10) vs. 8 (6–9). Laboratory data and cytokine levels were also similar between the two groups; although, some patients among the IVMP group showed high cytokine levels (Fig. 1): leukocyte count was 12.6 (9.4–15.9) vs. 15.1 (10.7–17.3) $\times 10^3$ / μ l; neutrophil count was 9.0 (5.2–12.8) vs. 11.7 (6.0–14.1) $\times 10^3$ / μ l; C-reactive protein was 8.0 \pm 7.0 vs. 5.6 \pm 4.8 mg/dl; IL-6 was 210 (15–670) vs. 102 (59–223) pg/ml ml; MCP-1 was 232 (98–1005) vs. 250 (146–355) pg/ml; sIL-2R was 1860 (686–8310) vs. 1820 (1200–2315) U/ml; TNF- α was 6.6 (2.3–11.9) vs. 5.0 (3.3–6.8) pg/ml; and VEGF was 85 (46–401) vs. 170 (81–210) pg/ml.

Results other than laboratory data and cytokine levels were similar to those in the previous report [7]. The body temperature dropped more rapidly in the IVMP group than in the additional IVIG group ($p = 0.01$); the antipyretic effect of IVMP was superior to that of additional IVIG on day 2 ($p = 0.04$), but not on day 3 and later. The fraction of febrile patients was significantly lower in the IVMP group than in the additional IVIG group on day 2 (0/7 vs. 3/8, $p = 0.03$), but it was similar on day 4 and later (3/7 vs. 4/8) because recurrent fever was found in three patients assigned to the IVMP group and in two patients assigned to the additional IVIG group. There were no significant differences between the two groups in absolute internal diameters of any coronary arteries, their *Z* scores, or the prevalence of coronary lesions (2/7 vs. 2/8). No patients had coronary aneurysms of 5 mm in diameter in either group. Regarding adverse effects, bradycardia (6/7 vs. 2/8, $p = 0.04$) and hyperglycemia (5/7 vs. 0/8, $p = 0.01$) were more often in the IVMP group than in the additional IVIG group. There were no significant differences in the fraction of patients with hypothermia (1/7 vs. 0/8), hypertension (6/7 vs. 5/8), embolism (0/7 vs. 0/8), or gastrointestinal bleeding (0/7 vs. 0/8).

The leukocyte and neutrophil counts were significantly increased in the IVMP group than in the additional IVIG group ($p = 0.045$ and 0.04, respectively), and both of them were significantly higher in the IVMP group on day 4 ($p =$

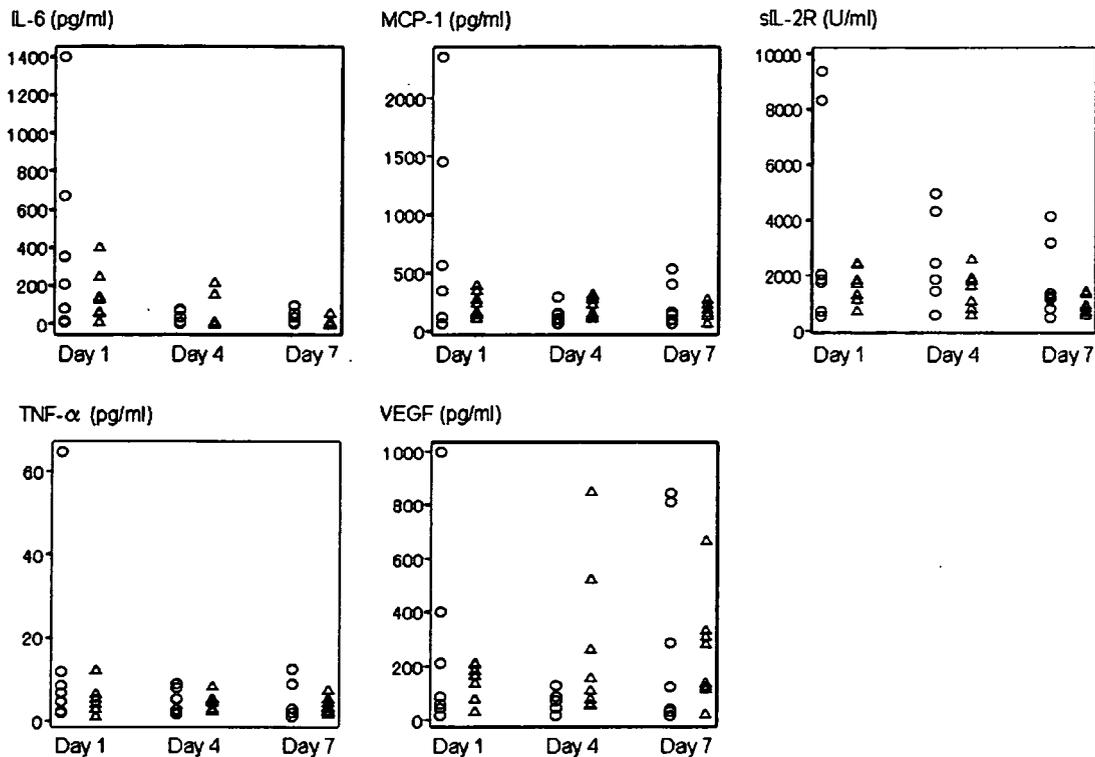


Fig. 1 Changes in cytokine levels in Kawasaki disease patients unresponsive to initial intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy who were treated with intravenous methylprednisolone pulse (circles) or additional IVIG (triangles). Any cytokine levels did not change significantly between the two groups using repeated measures analyses for log-transformed values. *IL-6* interleukin-6; *MCP-1* monocyte chemoattractant protein-1; *sIL-2R* soluble interleukin-2 receptor; *TNF-α* tumor necrosis factor-α; *VEGF* vascular endothelial cell growth factor

Table 1 Ratios of laboratory data and cytokine levels after additional treatment to those at enrollment

	IVMP (n=7)		Additional IVIG (n=8)		p-value
	Day 4	Day 7	Day 4	Day 7	
Laboratory data					
Leucocyte count	1.48±0.72 ^a	1.14±0.43	0.84±0.35	1.05±0.40	0.045*
Neutrophil count	1.58±0.93 ^a	1.23±0.62	0.65±0.37	0.84±0.45	0.03*
Hemoglobin	0.97±0.03	0.98±0.11	0.96±0.03	0.97±0.06	0.90
Platelet count	1.48±0.30	1.63±0.46	1.57±0.35	2.02±0.82	0.38
C-reactive protein	0.22±0.10 ^a	0.37±0.31	0.38±0.17	0.16±0.16	0.02*
Alanine aminotransferase	1.24±0.56	1.76±1.82	0.79±0.35	0.73±0.41	0.21
Albumin	1.02±0.12	1.10±0.21	0.97±0.06	1.06±0.17	0.72
Cytokine levels					
Interleukin-6 (IL-6)	0.08±0.06	0.21±0.21	0.27±0.38	0.11±0.15	0.11
Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)	0.53±0.39 ^a	0.76±0.39	0.93±0.44	0.61±0.17	0.02*
Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R)	0.72±0.19	0.72±0.39	0.84±0.26	0.62±0.12	0.42
Tumor necrosis factor-α (TNF-α)	0.50±0.27 ^a	0.54±0.34	1.01±0.46	0.88±0.39	0.02*
Vascular endothelial cell growth factor (VEGF)	0.73±0.55	2.36±3.28	2.47±2.61	1.90±1.09	0.27

Values are expressed as mean±SD

IVIG intravenous immunoglobulin, IVMP intravenous methylprednisolone pulse

* Increases or decreases were significantly greater in the IVMP group than in the additional IVIG group using the repeated measures analysis (p<0.05)

^a p<0.05 compared with the additional group using the unpaired t test at day 4 or 7

0.04 and 0.01), but not on day 7. The ratios of leukocyte and neutrophil counts to those at enrollment were significantly increased in the IVMP group ($p=0.045$ and 0.03 , respectively), and both of them were significantly higher in the IVMP group on day 4 ($p=0.04$ and 0.01), but not on day 7 (Table 1). The C-reactive protein level was significantly decreased in the IVMP group ($p=0.01$), and it was lower in the IVMP group on day 4 ($p=0.03$), but not on day 7. The ratio of C-reactive protein level to that at enrollment was significantly decreased in the IVMP group ($p=0.02$), and it was lower in the IVMP group on day 4 ($p=0.03$), but not on day 7.

Cytokine levels did not change significantly between the two groups (Fig. 1). However, the ratios of MCP-1 and TNF- α levels to those at enrollment were significantly decreased in the IVMP group compared to the additional IVIG group ($p=0.02$ and 0.02 , respectively), and both of them were significantly lower in the IVMP group on day 4 ($p=0.02$ and 0.045), but not on day 7 ($p=0.07$ and 0.83) (Table 1). Although the ratios of sIL-2R, IL-6, or VEGF to those at enrollment tended to be lower in the IVMP group than in the additional IVIG group on day 4, none of them differed significantly between the two groups.

Discussion

In the present study, levels of C-reactive protein, MCP-1, and TNF- α were suppressed more rapidly by IVMP than additional IVIG in KD patients unresponsive to initial IVIG, but this was followed by rebounds after completion of IVMP. In inflammatory sites, MCP-1 facilitates recruitment of monocytes/macrophages, which de novo synthesize and release TNF- α , a pyrogenic cytokine [6]. The changes of these cytokine levels in the IVMP group may thereby explain our previous observation [7] that IVMP, compared with additional IVIG, induced faster but temporary resolution of fever. A rise in the counts of leukocyte and neutrophil by IVMP in our study is to be expected, because the increasing effect of steroids on neutrophil of peripheral blood is well known and dose dependent [11]. In KD patients receiving IVMP therapy, C-reactive protein levels instead of leukocyte and neutrophil counts should be used as inflammatory markers.

The stronger suppression of MCP-1 and TNF- α levels by IVMP is noteworthy for prevention of coronary artery lesions. It was shown that MCP-1 was expressed at the sites of coronary arteritis of fatal KD patients [12], and that the expression of MCP-1 genes persisted or was increased into the convalescent phase in KD patients with coronary artery lesions [13]. It was also reported that the serum level of TNF- α in KD patients was higher in patients with coronary artery lesions than in those without coronary artery lesions

[5], and that TNF- α was necessary for the development of coronary artery lesions in an animal model of KD [4]. Thus, IVMP may reduce the prevalence of coronary artery lesions, especially if the rebounds are prevented by any subsequent therapies such as oral administration of prednisone [2]. Because initial IVIG plus prednisolone therapy was reported to reduce rapidly cytokine levels without rebounds [10], a normal dose of steroids may be enough for down-regulation of cytokine secretion in KD patients. On the other hand, longer administration of steroids may induce adverse effects including poor coronary artery outcomes, and the efficacy and safety need to be examined.

Our study has some limitations. The small sample size was not adequate for reliable assessment. We did not stratify the subjects by age and sex at enrollment of the randomized control study. Treating physicians, echocardiographers, or patients' families were not blinded, raising the possibility of a bias in interpreting the results.

In conclusion, IVMP may induce rapid reduction of MCP-1 and TNF- α levels and fast defervescence in KD patients unresponsive to initial IVIG; however, some patients had adverse effects such as bradycardia [7] and rebounds of the cytokine levels with recurrent fever after completion of the administration. We therefore agree with the policy of the American Heart Association [9] that steroid treatment should be restricted to children in whom two or more infusions of IVIG have been ineffective. Further investigations are required to determine the appropriate steroid therapy in the future.

Acknowledgments We are grateful to Mr. Mitio Inokuti of Argonne National Laboratory for critical reading of an earlier manuscript.

References

1. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wofhrley JD, Balfour I, Shen CA, Michel ED, Shulman ST, Melish ME (2005) Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 146:662–667
2. Gong GWK, McCrindle BW, Ching JC, Yeung RSM (2006) Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 148:800–805
3. Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H (2001) Retreatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 43:211–217
4. Hui-Yuen JS, Duong TT, Yeung RSM (2006) TNF- α is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease. *J Immunol* 176:6294–6310
5. Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang BN (1993) Cytokines predict coronary aneurysm formation in Kawasaki disease patients. *Eur J Pediatr* 152:309–312
6. Mackowiak PA (1998) Concepts of fever. *Arch Intern Med* 158:1870–1881