

IVIG Reduced Vascular Oxidative Stress in Patients With Kawasaki Disease

Shinichi Takatsuki, MD; Yuka Ito, MD; Daiji Takeuchi, MD; Hiroshi Hoshida, MD; Tomotaka Nakayama, MD; Hiroyuki Matsuura, MD; Tsutomu Saji, MD

Background: Oxidative stress (OS) contributes to the acute phase of Kawasaki disease (KD) in a manner that is as yet unknown. In the present study OS in the acute phase of KD was investigated by measuring urinary 8-iso-prostaglandin F_{2α} (8-iso-PG) and evaluating its correlation to the efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIG) administration.

Methods and Results: The 62 patients with acute phase of KD were enrolled, as well as 20 healthy children (HC) and 20 with acute febrile illness (FI). Urinary samples were obtained before and after administration of IVIG. The HC and FI groups also had inflammatory markers evaluated at the same time. The 8-iso-PG was significantly elevated in the 62 KD patients (719±335 pg/mg Cr) without IVIG administration compared with those with FI (583±213 pg/mg Cr) as well as HC (443±288 pg/mg Cr) (P<0.01). 40 patients were given 3 different regimens of IVIG: 16 received 2 g/kg for 1 day; 17 received 1 g/kg for 1 day; 7 received 400 mg·kg⁻¹·day⁻¹ for 5 days. All regimens of IVIG reduced the 8-iso-PG level at 7 days after initiation.

Conclusions: OS provokes vasculitis in KD, the activation of which was reduced by IVIG. The urinary level of 8-iso-PG is a useful marker of the effectiveness of IVIG in the acute phase of KD. (*Circ J* 2009; 73: 1315–1318)

Key Words: Intravenous immunoglobulin; 8-iso-prostaglandin F_{2α}; Kawasaki disease; Oxidative stress

Oxidative stress (OS) plays an important role in vascular diseases. Endothelial dysfunction activates the pathway that leads to elevated OS! In particular, oxidative damage occurs when the delicate balance between pro- and antioxidant molecules, which act against free radical injury, is upset. This balance may be destroyed by certain risk factors; for example, atherosclerosis, hypertension, hyperlipidemia, diabetes and cigarette smoking^{2–6}

The 8-isoprostaglandin F_{2α} (8-iso-PG) is a nonenzymatic oxidation product of arachidonic acid and is widely recognized as a reliable marker of lipid peroxidation both in vitro and in vivo^{3,4,7} Enhanced endothelial dysfunction, as reflected by increased 8-iso-PG excretion, has been reported previously^{3–5}

Kawasaki disease (KD) is a systemic vasculitis and an acute febrile illness (FI) in children. Recent studies have shown activation of the immune system is involved and multiple factors are likely to cause the pathologic changes seen in KD^{8–11} How OS contributes to the acute phase of KD is as yet unknown.

In the present study, we investigated OS in the acute phase of KD by measuring urinary 8-iso-PG and evaluated its correlation to the efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment.

Methods

Patients

All subjects of this study were typical KD patients admitted to Toho University Hospital between March 2002 and September 2004. They were given IVIG (1–2 g/kg) therapy in the acute phase: 62 patients (37 boys, 25 girls, median age: 4 years, range: 2 months to 11 years) were enrolled. None of the patients had other disorders, such as infection, collagen disease or congenital heart disease. We also studied 20 healthy children (HC, median age: 4 years, range: 1–11 years) and 20 patients with an acute FI such as viral pharyngitis and tonsillitis (median age: 5 years, range: 1–10 years). Informed consent was given by the parents of the patients participating in the study.

Biochemical Measurements

Urinary 8-iso-PG was measured by enzyme immunoassay and the concentration was corrected by urinary creatinine concentration. The samples were obtained before and after IVIG administration. In the HC and FI groups inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC) count, neutrophil count, albumin level and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were measured at the same time. Echocardiography was performed in the patients in the acute phase of KD.

Statistical Analysis

Differences between continuous variables were evaluated by t-test. The data for each group were analyzed using ANOVA. The relationship between 2 different parameters was obtained by simple regression analysis. A P-value <0.05 was considered statistically significant.

(Received August 29, 2007; revised manuscript received February 2, 2009; accepted February 18, 2009; released online May 13, 2009)
Pediatrics, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan
Mailing address: Shinichi Takatsuki, MD, Pediatrics, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omorinishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan. E-mail: tekeshin0621@msn.com
All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp

Table. Clinical Characteristics of Patients and Controls

	KD group	FI group	HC group	P value
n	62	20	20	NS
Age (median)	2 months–11 years (4 years)	1–10 years (5 years)	1–11 years (4 years)	NS
M/F	37/25	12/8	10/10	NS

KD, Kawasaki disease; FI, febrile illness; HC, healthy children.

Results

Clinical Characteristics of Patients and Controls

The baseline characteristics of the patients and control subjects are detailed in Table. No significant differences between patients with KD, FI and HC were found. Two patients in the KD group had coronary artery abnormalities

(1 had a coronary artery lesion (CAL), 1 had coronary artery dilatation).

8-iso-PG Levels in the KD and Control Groups

The 8-iso-PG was significantly elevated in the 62 KD patients (719 ± 335 pg/mg Cr) before IVIG administration compared with the 20 patients with FI (583 ± 213 pg/mg Cr) and the 20 HC (443 ± 288 pg/mg Cr) ($P < 0.01$ 1-way ANOVA) (Figure 1). The normal value of 8-iso-PG in children is < 650 pg/mg Cr.

8-iso-PG and Inflammatory Parameters

We evaluated inflammatory parameters such as CRP, albumin, WBC count, neutrophil count and ESR, but there were no significant correlations between 8-iso-PG and any of these.

8-iso-PG Levels in the Acute Phase of KD After IVIG Therapy

We evaluated 8-iso-PG levels in 40 patients with acute KD before and after IVIG treatment. The 8-iso-PG levels at 7 days after a single administration of IVIG were significantly decreased compared with before treatment (707 ± 356 pg/mg Cr vs 426 ± 214 pg/mg Cr; $P < 0.01$ paired t-test) (Figure 2). The 8-iso-PG levels before IVIG administration tended to be decreased compared with after 14 days (707 ± 356 pg/mg Cr vs 556 ± 324 pg/mg Cr; $P = 0.05$ paired t-test).

We also evaluated the 8-iso-PG levels in 40 patients given 3 different regimens of IVIG: 16 patients received 2 g/kg for 1 day, 17 patients received 1 g/kg for 1 day and 7 patients received $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ for 5 days. All treatment regimens of IVIG reduced the 8-iso-PG level at 7 days after administration. The 8-iso-PG levels before IVIG administration were not significantly different between the 3 regimens. The 8-iso-PG tended to decrease in the patients

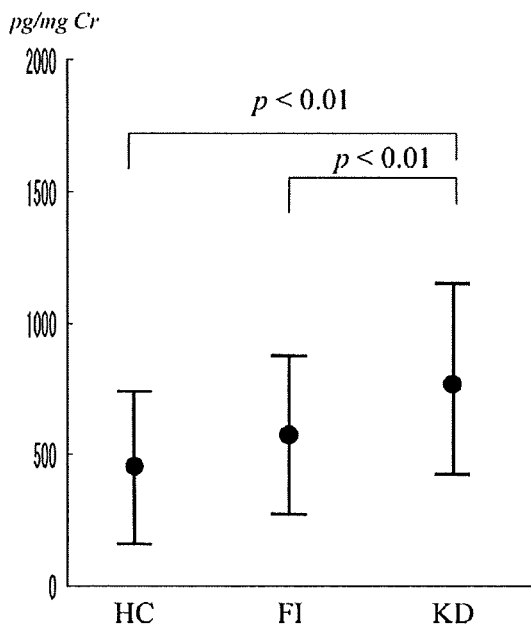


Figure 1. The 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ in patients with Kawasaki disease (KD) or febrile illness (FI) and in healthy controls. Gray zone shows the normal range in children. HC, healthy children.

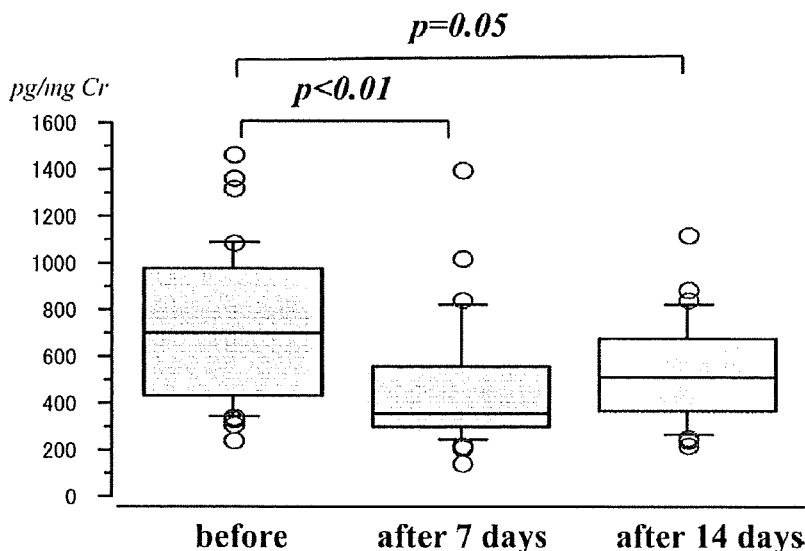


Figure 2. The 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ levels before and after intravenous immunoglobulin therapy (7 and 14 days).

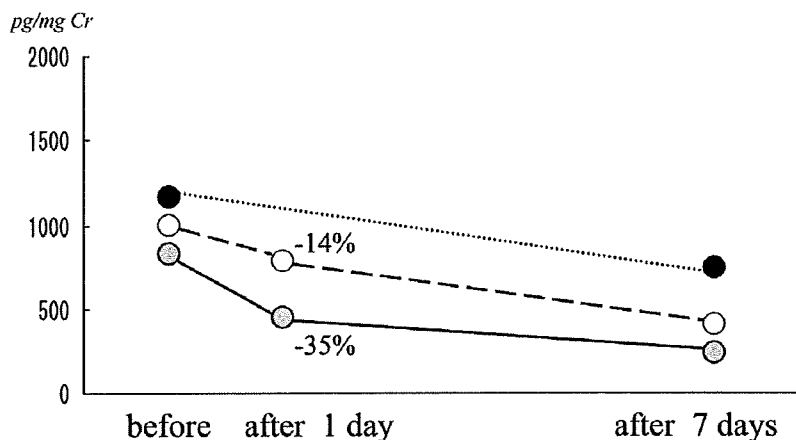


Figure 3. The 8-iso-prostaglandin F2 α levels in patients given 3 regimens of intravenous immunoglobulin. (●) 400 mg·kg⁻¹·day⁻¹ for 5 days, (○) 1 g/kg for 1 day (○) 2 g/kg for 1 day.

with the single 2 g/kg administration compared with those who received 1 g/kg of IVIG infusion for 1 day (1 g/kg vs 2 g/kg, -214 pg/mg Cr -14% vs -329 pg/mg Cr -35%; $P=0.2$ ANOVA), although this was not statistically significant (Figure 3).

We had only 2 cases of CAL and could not evaluate the 8-iso-PG level in those patients.

Discussion

Cardiovascular disease is related to increased systemic OS; established risk factors of systemic vascular disease, such as diabetes, have been associated with elevated levels of markers of OS. Measurement of the urinary excretion of 8-iso-PG has been characterized as a method of investigating lipid peroxidation *in vivo* and has been shown to reflect enhanced OS, regardless of the underlying pathophysiological trigger. Systemic vascular disease in which endothelial dysfunction is postulated on the basis of recent data has been reported to be associated with increased 8-iso-PG levels.³⁻⁵

Palombo et al demonstrated that hypercholesterolemic animals had increased circulating levels of 8-iso-PG and increased deposition on the intimal surface of vessels.¹² The association between increased circulating levels and increased intimal deposition of 8-iso-PG supports the pathogenetic role of 8-iso-PG in vascular damage. This finding leads to a hypothesis of intimal disease as a dynamic process involving the arterial wall in the early stages of atherosclerosis, where the morphologic abnormality may be related to possibly reversible biochemical changes more than to permanent structural abnormalities.¹²

Kato et al reported that baseline percent flow-mediated vasodilation (FMD) was lower and the baseline 8-iso-PG level higher in smokers than in nonsmokers, that %FMD decreased and the 8-iso-PG level increased in nonsmokers to the levels in smokers after exposure to 30 min of passive smoking, and the %FMD negatively correlated with the 8-iso-PG level.¹³ It has already been established that vascular endothelial function is impaired and plasma lipid peroxidation products are elevated in nonsmokers exposed to passive smoke.¹³ This data showed of 8-iso-PG products immediately after exposure to OS. Our results demonstrate that isoprostane products are present in the acute phase of KD. In our group of KD patients, the urinary 8-iso-PG level was higher than that of healthy subjects, which suggests that in the acute phase of KD there is endothelial peroxidation, which may be associated with increased OS in this setting.

Moreover, the normal range of 8-iso-PG in childhood is less than 650 pg/mg Cr and our results showed that the 8-iso-PG level in children was higher than that in healthy adults.¹⁴⁻¹⁶ However, we did not differentiate between infants and older children. The 8-iso-PG level in the KD patients was also higher than in those with a febrile disease caused by a mild viral infection. The 8-iso-PG level in patients with a severe bacterial infection may be higher than in those patients.

We observed that IVIG reduced the 8-iso-PG levels in patients with acute phase of KD who had significantly increased 8-iso-PG levels before treatment, which suggests that IVIG may be an anti-oxidant, as are vitamins E and C.

Measurement of the 8-iso-PG concentration has proven to be valuable in assessing OS *in vivo*, because it is a specific product of lipid peroxidation.¹⁵⁻¹⁸ Although an increase in the 8-iso-PG level is indirect evidence of endothelial dysfunction, 8-iso-PG is a specific marker of oxidative injury in vasculitis.¹⁹⁻²² Our study demonstrated that OS activation plays an important role in the pathological process of the acute phase of KD. In addition, 8-iso-PG is also a reliable marker of OS in the acute phase of KD and may be a sensitive marker of the effects of IVIG therapy.

Interestingly, our results showed that there is no correlation between 8-iso-PG and inflammatory markers such as CRP, WBC count and ESR. This observation may indicate that 8-iso-PG is an independent parameter of endothelial injury in the acute phase of KD. Furthermore, we hypothesize that IVIG may have antioxidative effects that prevent the generation of 8-iso-PG.

We had 2 patients with coronary artery abnormalities, but only 2 cases are too few to assess OS in patients with CAL and further study of such patients should be needed.

In a recent study, 8-iso-PG promoted platelet aggregation and induced platelet adhesion. Moreover, 8-iso-PG is a powerful constrictor of the vasculature and so increased generation of bioactive 8-iso-PG may be responsible for damage.

Another important point is that measurement of urinary 8-iso-PG is a totally noninvasive method and is superior to measurement of 8-iso-PG in serum, because urinary 8-iso-PG is a stable molecule.²²⁻²⁴

Our data showed that measurement of an OS marker could represent oxidative capacity in vascular disease. Further studies are needed to evaluate 8-iso-PG against antioxidants such as vitamin C in acute KD.

Conclusions

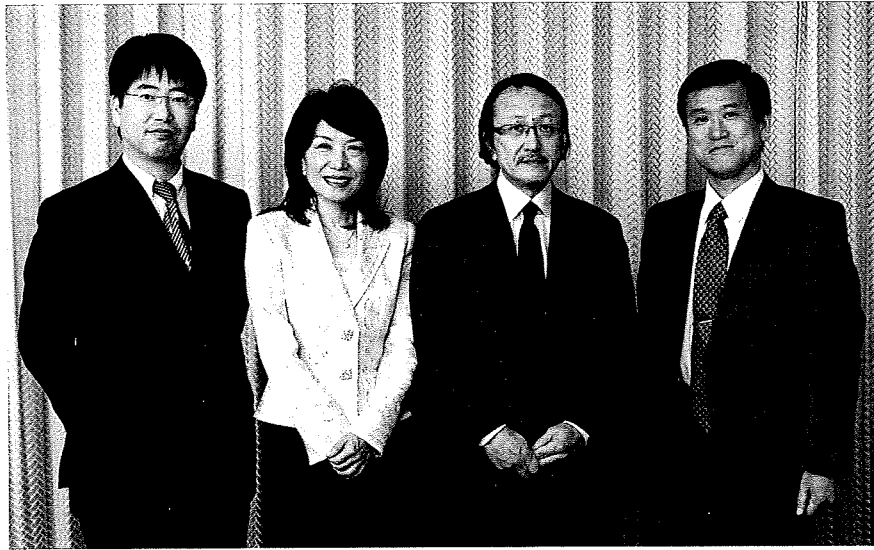
Our study revealed OS provokes vasculitis in KD, the activation of which was reduced by IVIG administration. We conclude that the urinary 8-iso-PG level is a sensitive and useful marker of the effectiveness of IVIG therapy in the acute phase of KD.

Acknowledgments

This study was partly supported by a Research Grant from Ministry of Health, Labor and Welfare Health and Labor Sciences Research on Publicly Essential Drug and Medical Devices (H18-020), entitled "Study of the Development and safety of artificial polyclonal immunoglobulin for treatment of vasculitis syndrome" (Chief Investigator; Kazuo Suzuki, MD, Chiba University).

References

- Maytin M, Leopold J, Loscalzo J. Oxidant stress in the vasculature. *Curr Atheroscler Rep* 1999; **1**: 156–164.
- Vassalle C, Petrozzi L, Botto N, Andreassi MG, Zucchelli GC. Oxidative stress and its association with coronary artery disease and different atherogenic risk factors. *J Intern Med* 2004; **256**: 308–315.
- Davi G, Ciabattini G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F_{2α} and platelet activation in diabetes mellitus: Effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999; **99**: 224–229.
- Davi G, Alessandrini P, Mezzetti A, Minotti G, Bucciarelli T, Costantini F, et al. In vivo formation of 8-epi-prostaglandin F_{2α} is increased in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**: 2309–2315.
- Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y, et al. Increased in circulating products of lipid peroxidation (F₂-isoprostanes) in smokers: Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1198–1203.
- Reilly M, Delanty N, Lawson JA, FitzGerald GA. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 1996; **94**: 19–25.
- Morrow JD, Roberts LJ. The isoprostanes: Current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol* 1996; **51**: 1–9.
- Maury CPJ, Salo E, Pelkonen P. Circulating interleukin-1 in patients with Kawasaki disease. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1670–1671.
- Furukawa S, Matsubara T, Juhoh K, Yone K, Sugawara T, Sasai K, et al. Peripheral blood monocyte/macrophage and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; **48**: 247–251.
- Rowley AH, Shulman ST, Preble OT, Poiesz BJ, Ehrlich GD, Sullivan JR. Serum interferon concentration and retroviral serology in Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1988; **7**: 663–665.
- Tsuji K. Soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in sera of patients with Kawasaki disease. *Jpn J Allergol* 1992; **41**: 1507–1514.
- Carlo P, Valter L, Tiziana S. Oxidative stress, F-isoprostanes and endothelial dysfunction in 2 hypercholesterolemia. *Cardiovasc Res* 1999; **44**: 474–476.
- Kato T, Inoue T, Morooka T, Yoshimoto N, Node K. Short-term passive smoking causes endothelial dysfunction via oxidative stress in nonsmoker. *Can J Physiol Pharmacol* 2006; **84**: 523–529.
- Ahola T, Fellman V, Kjellmer I, Raivio KO, Lapatto R. Plasma 8-isoprostane is increased in preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia or periventricular leukomalacia. *Pediatr Res* 2004; **56**: 88–93.
- Pratico D, Lawson JA, Fitzgerald GA. Cyclooxygenase-dependent formation of the isoprostan, 8-epi prostaglandin F_{2α}. *J Biol Chem* 1995; **270**: 9800–9808.
- Roberts LJ, Morrow JD. Novel markers of endogenous lipid peroxidation and potential mediators of oxidant injury. *Ann NY Acad Sci* 1994; **744**: 237–242.
- Klein T, Reutter F, Schweer H, Seyberth HW, Nüsing RM. Generation of the isoprostane 8-epi-prostaglandin F_{2α} in vitro and in vivo via the cyclooxygenases. *J Pharmacol Exper Ther* 1997; **282**: 1658–1665.
- Fukunaga M, Makita N, Roberts LJD, Morrow JD, Takahashi K, Badr KF. Evidence for the existence of F₂-isoprostane receptors on rat vascular smooth muscle cell. *Am J Physiol* 1993; **264**: C1619–C1624.
- Cracowski JL, Devillier P, Durand T, Stanke-Labesque F, Bessard G. Vascular biology of the isoprostanes. *J Vasc Res* 2001; **38**: 93–103.
- Vassalle C, Petrozzi L, Botto N, Andreassi MG, Zucchelli GC. Oxidative stress and its association with coronary artery disease and different atherogenic risk factors. *J Intern Med* 2004; **256**: 308–315.
- Schwedhelm E, Bartling A, Lenzen H, Tsikas D, Maas R, Brümmer J, et al. Urinary 8-iso-prostaglandin F_{2α} as a risk marker in patients with coronary heart disease: A matched case-control study. *Circulation* 2004; **109**: 843–848.
- Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: Role of xanthine oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002; **106**: 3037–3078.
- Cracowski JL, Ploin D, Bessard J, Baguet JP, Stanke-Labesque F, Mallion JM, et al. Formation of isoprostanes in children with type IIa hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; **38**: 228–231.
- Baraldi E, Ghio L, Piovan V, Carraro S, Ciabattini G, Barnes PJ, et al. Increased exhaled 8-isoprostane in childhood asthma. *Chest* 2003; **124**: 25–31.



座 談 会

川崎病急性期治療の最前線

—冠動脈瘤をつくらないための治療オプション—

司会：佐地 勉 先生 東邦大学医療センター大森病院小児科教授

コメンテーター（発言順）：鈴木啓之 先生 和歌山県立医科大学小児科学准教授

市田落子 先生 富山大学医学部小児科学准教授

小林 徹 先生 群馬大学大学院医学系研究科小児科学助教

川崎病は主に4歳以下の乳幼児に発症する原因不明の疾患で、急性期には冠動脈を含む全身に血管炎が起こり、急な発熱をはじめとするさまざまな症状を呈するが、通常は1～2週間で回復する。しかし、冠動脈瘤を発生してしまうと、その後、冠動脈狭窄や血栓形成に起因する冠動脈閉塞から心筋梗塞を来し、生命に危険を及ぼす場合がある。

大量免疫グロブリン静注療法（IVIG）は、川崎病の臨床症状や検査所見を改善するだけでなく、冠動脈病変の発症頻度を低下させる治療として有効性が認められている。しかし、IVIG開始後24～48時間においても反応しない、あるいは効果不十分な不応例が存在し、冠動脈瘤の危険性が極めて高い。しかし、その場合の治療手段は確立されていない。

そこで、川崎病の臨床現場の第一線でご活躍されている先生方をお招きし、川崎病の病因・診断・治療法に関する最新の研究動向から、急性期におけるIVIGの有用性および初期治療不応例に対する治療戦略について、エビデンスを基にお話しいただき、冠動脈瘤を作らないためにはどのような治療が有用であるのかを明らかにしていきたい。



Chairman

佐地 勉 先生
東邦大学医療センター大森病院小児科教授



Commentator

鈴木啓之 先生
和歌山県立医科大学小児科学准教授

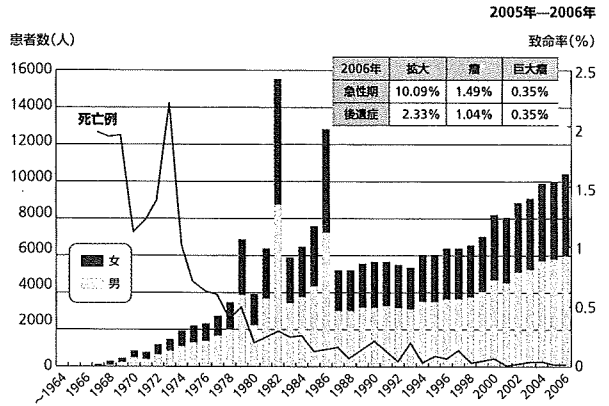
佐地 川崎病の治療は、合併症である冠動脈瘤が急性心筋梗塞や狭心症に発展することがあるため、急性期の強い炎症をできる限り早期に終息させ、冠動脈瘤を発生させないことが最終的な目標です。そこで本日は、川崎病急性期治療の中で、冠動脈瘤をつくらないための治療オプションについて、ご意見を伺いたいと思います。

1. 疫学

佐地 2005～2006年度に実施された第19回川崎病全国調査によると、川崎病の罹患率は0～4歳の人口10万人対188人です。これは成人の虚血性心疾患の発症率にほぼ等しく、非常に多いと言えます。6カ月未満と10歳以上はほとんどが診断基準を満たさない不全型であると思われるので患者数はさらに増えてきます。ですから、不全型をいかに早期に診断・治療するかということも一つの課題ではあります。

冠動脈瘤は6mm以下であれば自然消退する確率が高いの

第19回全国調査 疫学データ



死亡例2年間で2人(男2人,0.01%)、初診時年齢が6カ月未満で発症後2カ月以内の急性期の死亡であった。

図1 川崎病と冠動脈瘤の合併頻度、死亡率

ですが、8mm以上の巨大瘤になると残存して後遺症を残すことが多くなります。この巨大瘤の合併頻度は0.35%です(図1)。

一方、冠動脈瘤の発生を予防するために86%の患者さんが免疫グロブリン製剤(IVIG)の大量静注療法を受けています。特に、2g/kgおよび1g/kgのIVIGの単回投与が全体の87%を占め、この割合が増えるに従って冠動脈瘤の発症率は明らかに減少しています。心合併症による死亡率は0.01%で、これは急性期ですからおそらく心筋炎に伴う心不全と考えられますが、これもIVIGにより心機能を回復できます。したがって、川崎病の急性期は、巨大瘤を残さないために重症例をより早く見つけて早期から適切な治療を進めることが重要です。

2. 病因

—溶連菌外毒素—

佐地 鈴木先生は約10年前に、スーパー抗原である溶連菌外毒素SPE-C(streptococcal pyogenic exotoxin C)を川崎病の原因候補として報告されましたが、現在、これに関してどのようなお考えをお持ちですか。

鈴木 川崎病の初期症状が溶連菌感染症の症状に非常によく似ていることから溶連菌のスーパー抗原に着目し、川崎病患者のT細胞レパートリー分析と抗体価からSPE-Cを原因候

補として報告しました。

最近、そのスーパー抗原に関して新たな知見を得ました。口から肛門までのどこかにスーパー抗原遺伝子を有する菌が存在すれば、入院してきた川崎病患者の便中の全てのDNAを抽出し、そのDNAを用いてPCRを行えばスーパー抗原遺伝子を検出できるであろうと考えたわけです。

スーパー抗原の遺伝子は、これまでの論文上、T細胞レセプターのレパートリーでコンセンサスが比較的得られているVβ2に関係するものを5つピックアップして検討しました。

川崎病患者群60例と発熱患者群36例、健康者群26例を対象に、便中における5つのスーパー抗原遺伝子を調べたところ、川崎病患者群では発熱患者群に比べ、いずれのスーパー抗原遺伝子も多く検出され、少なくとも1つのスーパー抗原遺伝子が陽性であった症例が川崎病患者群70%、発熱患者群39%で有意差が認められました。健康者群と比較するとより差が顕著であり、川崎病患者の便中にはスーパー抗原遺伝子の存在する確率が非常に高いと言えます。これらの事実から川崎病発症には、スーパー抗原が複数関係しているのではないかと、あるいは複数のスーパー抗原が川崎病シンドロームというかたちで血管炎を起こしてくるのではないかと考えています。

—免疫異常—

佐地 川崎病では免疫ネットワークの過剰な亢進が起こっていると考えられますが、市田先生、いかがですか。

市田 感染症や抗原刺激によりNF-κBが活性化されると、サイトカイン遺伝子の転写が始まりTNF-αをはじめとする高サイトカイン血症が起こります。私たちは、この非特異的な高サイトカイン血症と、IVIgの効果について検討するため、カルシウム結合蛋白の中で血管内皮に特異的なS-100蛋白のS100A12と9(MRP8/14)及びTNF-αに比例して増加する可溶性TNF-α受容体の血中濃度を測定しました。

川崎病患者ではやはりサイトカインが異常高値を示すのですが、IVIgに反応した症例や抗TNF-α製剤であるインフリキシマブを投与した症例でも、解熱すればTNF-αやIL-6など非特異的なサイトカインはすみやかに低下してきます。ところが、S-100蛋白12とMRP8/14は、インフリキシマブで解熱しても低下しませんが、免疫グロブリンに反応し解熱した症例ではきれいに低下しました。これは、血管内皮増殖因子VEGFと同様の動きをしており、サイトカインの中でも血管内皮に特異的なものと非特異的なものでは、少し動きが異なることがわかりました。これはおそらく、

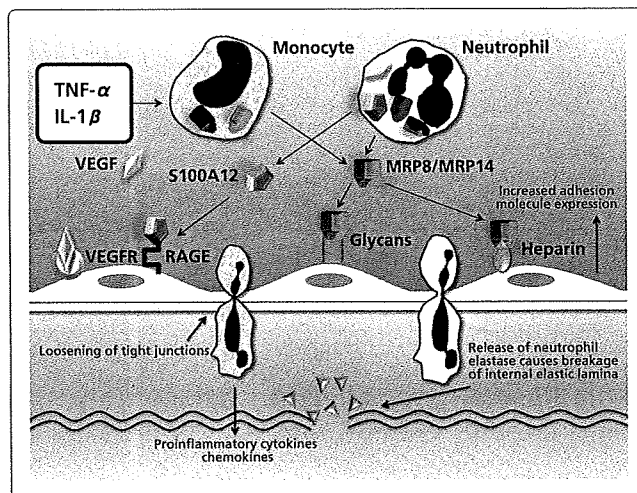


図2 血管内皮特異的サイトカイン

TNF-αなどのサイトカインにより活性化された単球、好中球から、S100A12、MRP8/14、VEGFなど血管内皮特異的サイトカインが分泌される。これらのサイトカインは活性化された血管内皮から分泌されたcarboxylated N-GlycansやHeparin、RAGEなどと結合し、血管組織障害を起こす。

(Hirono K, et al. Infliximab reduce the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatric Res* 65 (6): 2009 [in press])

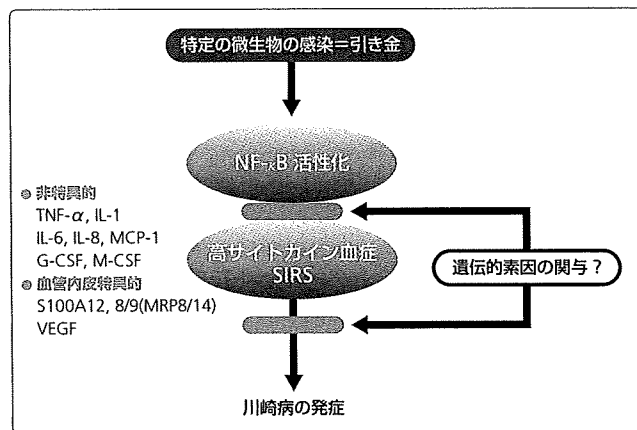


図3 川崎病の発症とNF-κB活性化、高サイトカイン血症との関連

IVIgとインフリキシマブの作用機序の違いを反映しているものと思われます(図2, 3)。

佐地 遺伝的バックグラウンドに関して、細胞内シグナル伝達に関わるタンパク質ITPKCの遺伝子多型が治療抵抗性と関連していることが明らかになっており、カルシニューリン阻害薬の作用などとの関連が興味深いですね。



Commentator

市田 露子 先生
富山大学医学部小児科学准教授



Commentator

小林 徹 先生
群馬大学大学院医学系研究科小児科学助教

3. 治療

—免疫グロブリン製剤大量静注療法の有用性—

佐地 2003年7月に川崎病急性期に対する IVIG 超大量単回投与が承認され、その後3年間の市販後調査 (PMS) が実施されました。IVIG を製造・販売している5社の最終報告結果を集計したところ、約7,200例のうちほとんどの症例でIVIG 1g/kgまたは2g/kgが投与されていました(表1)。

重篤な有害事象は7,259例中68例、76件(約1%)に発現していました。心不全の増悪は13例(約0.2%)と非常に少なく、これは投与量や投与速度を調節すれば回避できると思います。溶血性貧血が4例ありました。これは、川崎病急性期にはヘモグロビンが減少したり、逸脱酵素の上昇が合併するため見逃されがちです。また肝機能関連の有害事象が110例程度に見られますから、見分けることが難しいです。無菌性髄膜炎の報告が19例ありますが、あらゆる対象疾患で出現します。これはサイトカインを介した髄膜炎で、

表1 IVIG 超大量単回投与 PMS 結果

患者背景—1				
安全性評価対象症例			7,259	
○初回治療例			7,126	
○追加治療例			1,199	
有効解析対象症例			7,196	
○初回治療例			6,954	
○追加治療例			1,146	
副作用				
副作用	安全性評価対象症例		7,259	
	例数		484	
	件数		697	
重篤な有害事象	例数	68 / 7,259		
	件数	76		
副作用	心不全	13 (0.18%)	ショック	13 (0.18%)
	溶血性貧血	4 (0.06%)	末梢冷感	13 (0.18%)
	肝機能障害	69 (0.95%)	蒼白	15 (0.21%)
	肝機能関連検査異常	40 (0.55%)	チアノーゼ	14 (0.19%)
			低体温	50 (0.69%)
	無菌性髄膜炎	19 (0.26%)	低血圧	19 (0.26%)
	掻痒感/発疹	78 (1.07%)	その他	350
	有効性			
	■ 有効性 (医師判定有効率)			
	初回治療時無効率			13.5%
追加治療時無効率			17.4%	
最終評価無効率			3.6%	
■ 心断層エコー所見での異常率				
初回のみ 異常率			2.2%	
初回+追加 異常率			13.6%	
Total 異常率			3.6%	

(Prog Med 28: 1687-1693, 2008より引用)

いくつかの分子が脳-血液関門を通過して起こるものと思われます。そのほかには、掻痒感、発疹症、ショック、チアノーゼ、悪寒、いわゆる infusion reaction です。低体温が50例に発現し、これは体温調節異常によるものですが、恐らく視床下部のコントロールに対するサイトカインの影響で熱を下げてしまうと考えられます。

小林 川崎病に対する IVIG 療法は、同じ IVIG を使う特発

表2 不応例の予測

不応例の予測マーカー		
○可溶性 TNF- α 受容体		
OS-100 蛋白 (S100A12, MRP8/14)		
○可溶性 IL-2 受容体		
OIL-6		
OG-CSF		
OVEGF		
OMCP-1		
リスクスコア		
	Cut off 値	点数
Na	133mmol/L 以下	2 点
AST	100IU/L 以上	2 点
治療開始 (診断) 病日	4 病日以前	2 点
好中球 (%)	80% 以上	2 点
CRP	10mg/dL 以上	1 点
月齢	12 ヶ月以下	1 点
血小板数	30 万/mm ³ 以下	1 点

* 5 点以上が IVIG 不応リスク

性血小板減少性紫斑病などの疾患と比べて重篤な副作用の頻度が非常に少ないというのが特徴的だと思います。

市田 そうですね。比較的年齢が小さいにもかかわらず、重篤な心不全をあまり経験していません。川崎病自体でも心不全は起こりますけれど、IVIG を投与した後に増悪したという経験は少ないです。

佐地 悪化しても一過性ですし、IVIG に関連した死亡例もほとんどありませんので、投与量と投与速度を守れば、比較的安全です。特にスルホ化製剤では、ショックやショック疑いなどの急性反応の副作用が少ない傾向にありました。

有効率ですが、医師判定による初回治療時無効率 13.5%、追加治療時無効率 17.4% で、IVIG を数回投与しても効果が得られなかった最終評価無効率は 3.6% でした。心断層エコー所見異常率は、3.6% と最終評価無効率と同等であり、IVIG 無効例では、心血管系への異常が高頻度で出現すると考えられます。IVIG 製剤間では、有意な差はありませんでした。IVIG 治療の導入により、格段に治療成績は向上しており、今は世界的に川崎病急性期治療の標準治療となっていますが、この不応例に対する治療が今後の大きな課題です。

—免疫グロブリン大量療法不応例の予測因子—

佐地 IVIG 不応例の予測因子にはさまざまなデータがありますが、バイオマーカーについて血管内皮もしくはリンパ球に特異的なマーカーがあるのは間違いありません。その1つとして、可溶性 TNF- α 受容体 1 が最も安定していることから、今後1つのマーカーになるでしょうし、S-100蛋白もマーカーになると思います。免疫学的なマーカーとしては他にどうでしょうか。

鈴木 シクロスポリンのターゲットがT細胞ということで、T細胞のマーカーはないかと考え、IVIG に2回とも不応群、初回不応2回目反応群、初回反応群の3群に分けて初回のIVIG 施行前後で可溶性IL-2受容体を調べました。その結果、初回IVIG 反応群や初回不応2回目反応群では初回IVIG 後に可溶性IL-2受容体はすべて初回IVIG 前に比較して低下していましたが、2回ともIVIG 不応群では逆に上昇した症例が多くあり、この群ではT細胞活性化が強い、または初回IVIG でT細胞活性化が充分抑制されないことが示唆されました。IL-6の動きはもっとクリアで、CRPを反映すると思いますが、熱が下がらなくてもIL-6が下がった例は、2回目のIVIG に反応し、初回で反応した例ではIL-6がストンと低下しています。ですから、可溶性IL-2受容体が高いということで、シクロスポリンを使う一つの根拠になると思います。

佐地 そうですね。次世代はサイトカインのプロファイルも含めて層別化をしたら、より良いマーカーになると思います。

小林 私たちは、治療開始前にどこでもできる検査項目を組み合わせることによって、比較的高い確率でIVIG 不応例を予測可能なリスクスコアを提唱しています(表2)。これは、IVIG を使った川崎病患者約750例から作成したもので、Na 低値、AST 高値、診断病日早期、好中球数高値、CRP 高値、若年齢、血小板数低値を各1点とし、4点以下だとIVIG 不応例である確率が低く、5点以上になると不応例である確率が高くなります。

佐地 1~2週間という長い時間を経過することなく、そういったスコアを使って層別化し、重症化する免疫グロブリン不応例を早期に予測してより確実な治療を選択することが重要です。

—不応例への治療戦略—

▶ステロイド

佐地 では、IVIG 不応例に対する治療戦略ですが、2003年2月に発表された川崎病急性期治療のガイドラインでは、①IVIG 追加投与、②ステロイド療法、③ウリナスタチン療法、④血漿交換療法などが取り上げられています。最近、ス

ステロイド療法が改めて評価されてきていますが、まずステロイドについて、小林先生から説明していただけますか。

小林 約20年前に後方視的に行った検討の全症例を対象に、初期治療法と冠動脈瘤の有無、転帰の関連を多変量解析により検討しました。その結果、プレドニゾロンを投与していると有熱期間が短くなり、冠動脈病変を合併するリスクが3分の1に減少する結果が認められました。

この結果を踏まえてステロイドの有用性を前向きに検討するため、群馬大学の関連13施設で研究班を立ち上げ、2000年から予備的なトライアルを実施しました。初期治療としてIVIG単独群90例とIVIG・プレドニゾロン併用群88例をランダム割り付けしました。IVIG・プレドニゾロン群ではIVIGに加え初期からプレドニゾロン2mg/kg/日を静注で投与し、熱が下がって元気になれば経口に替えて、血液検査のデータを見ながら少しずつ減量していきました。その結果、IVIG単独群では一過性の冠動脈拡大を含む経過中の拡大が全国調査とほぼ同じ11%であったのに対し、初期からプレドニゾロンを併用すると2.2%と有意に少なく、有熱期間も明らかに短く、CRPが陰性化するまでの日数も減少し、初期治療不応例が約3分の1と非常に少なくなりました(表3)。

川崎病はサイトカイン・ストームが起きて免疫の異常活性が起こるので、初期治療としてIVIG単独群14例とIVIG・プレドニゾロン併用群18例を対象に、7種類の炎症性サイトカイン値を比較した結果、併用群で顕著に低下しました。したがって、川崎病に対するステロイドの治療効果として、炎症性サイトカインの産生を抑えることが挙げられるのではないかと考えています。

これまでの経験から、ステロイド単独に比べ、IVIGとステロイドと一緒に投与すると非常に速く熱が下がります。IVIGとステロイドは相乗効果があると思います。

市田 川崎病では免疫担当細胞の単球/マクロファージと血管内皮細胞、Tリンパ球が特に活性化されます。これに対しIVIGは一般的には単球/マクロファージと血管内皮細胞のNF-κB活性化を強く抑制し、Tリンパ球に対する作用は弱いとされています。一方、ステロイドはその3つのNF-κB活性化をほぼ均等に抑制します。また、IVIGは単球/マクロファージにおけるFcγRⅢ(活性型レセプター)発現を強く抑制することも報告されているので、初期からIVIGとステロイドを併用すれば効果が高いのだと思います(図4)。

佐地 初回IVIGで効果がない場合、その後にステロイドと併用してもだめですか。

小林 経験上、使うのであればやはり早めに併用することと、一気に中止すると再燃するケースが結構多いですから、ある

表3 ステロイドのエビデンス

	IVIG群 (n=88)	IVIG+PSL群 (n=90)	P value
経過中の冠動脈病変合併(%)	11.4	2.2	0.017
一カ月時の冠動脈病変合併, no.(%)	3.4	0	0.112
初期治療不応例(%)	18.2	5.6	0.010
再燃例(%)	2.2	4.4	0.682
治療後解熱するまでの日数	1.5±1.0	0.6±0.5	<0.001
治療後CRP陰性化するまでの日数	11.2±6.6	8.4±3.7	0.001

(mean±SD)

(日本臨床66(2):332-337, 2008より引用)

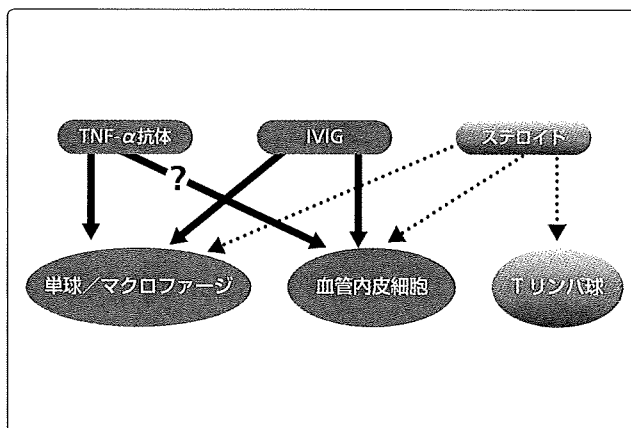


図4 IVIG製剤、ステロイド薬、TNF-α抗体による抗炎症作用

IVIG製剤は単球/マクロファージ、血管内皮細胞に対して強い抗炎症作用を発揮する。

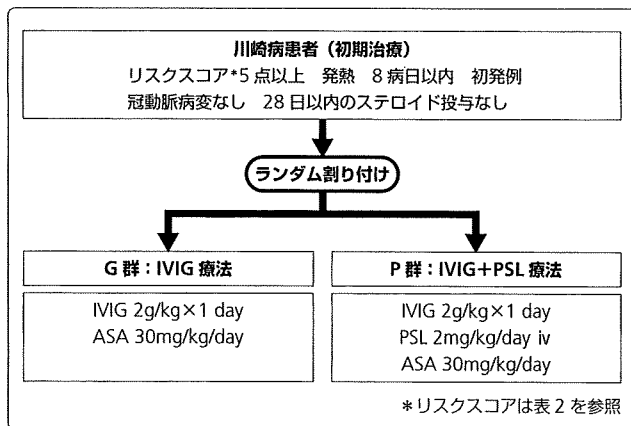


図5 RAISEスタディの概要

(研究計画書による: 簡易版は http://raise.umin.jp/document/plan_02.pdf でダウンロード可能)

程度の期間じっくり使ったほうが良いと思います。

ただ、ステロイドのメリット・デメリットを考えると、重症川崎病患者だけに限ってステロイドを投与すべきというのが私たちのスタンスです。IVIg だけで約8割の患者で熱が下がりますし、冠動脈瘤も残さないのが、重症患者を層別化してより重点的な治療を施行するのが、今後の方向性だと思います。

現在、佐地先生を中心に RAISE (Randomized controlled trial to Assess Immunoglobulin plus Steroid Efficacy for Kawasaki disease) Study が進められています (図5)。これは、重症川崎病患者を対象に、IVIg・プレドニゾロンの初期併用投与の効果を前向きに検討し、日本からエビデンスを発信しようというものです。臨床研究というと実験的な意味合いが強いのですが、この研究は親の会と一緒にやっているのが一つの特徴で、患者の視点に立った臨床試験により、新しいエビデンスの確立を目指しています。

▶シクロスポリン

佐地 近年、ガイドラインには記載されていませんが、off label として免疫抑制剤シクロスポリンや抗サイトカイン療法 (抗 TNF- α 抗体) が国内外で有効との報告が散見され、現在、注目を集めている追加治療となっています。では、シクロスポリンについて、鈴木先生お願いします。

鈴木 3年ほど前の症例ですが、2病日に来院され、3病日には典型的な川崎病の症状が出揃い、IVIg 1g/kg を2回静注しましたが効果がなく、ステロイドパルス療法を行って熱は下がりました。しかし、発熱が再燃し冠動脈瘤を生じてしまい、ウリナスタチンなどを使いましたが、効果なく、股関節の強い痛みと40°C前後の高熱が持続したため、24病日にシクロスポリンを投与したところ翌日から股関節の痛みが減じ、2日目には熱も下がりました。本症例が、私たちがシクロスポリンを使用した最初の症例です。

この症例がきっかけで、IVIg 不応例に対するシクロスポリンの効果を検討するため、IVIg 2回不応例を対象にシクロスポリンを経口で投与することを始めました。方法は、IVIg 2g/kg を1回目は1日かけて静注し、静注終了後24時間待つて解熱しなければ、追加 IVIg (2g/kg/日) を24時間かけて静注し、これが終了した時点で37.5°C以下になっていなければシクロスポリンの経口投与を開始するプロトコルです。最初の3例はシクロスポリン投与開始が遅く、かなり重症化した症例で、4例目からは不応とわかった段階で投与を開始し、現在12例目です。最初の3例は冠動脈瘤が出現してから投与していますので、シクロスポリンの冠

動脈障害発生抑制効果としては、4例目からの9症例での評価になりますが、シクロスポリン服用開始前にすでに拡張のあった1例のみに冠動脈瘤 (小瘤) を生じただけであり、症例は少ないのですが、その効果は有望ではないかと感じています。

ただ、CRP も低下するもの下がりぎらないところがあり、これはステロイドと異なるところです。体温もステロイドのようにストンと下がらず、低下しますが37.5°Cを前後していました。

トラフ値は80~120ng/mLに設定していますが、おそらく肝機能の問題もあって、通常量を投与しても少し高めに出て、熱が下がってくると思われ下がりぎらないという経過をとるものと思います。有害事象は、関節炎のために長期間投与した症例は多毛傾向が現れましたが、一般的に言われている副作用は認められませんでした。投与量は非常に少なく、例えば10kgの子どもだったら1日量で40mg (=0.4mL) です。

小林 私たちも初回治療でIVIgとステロイドを使って、不応例にステロイドを使いますが、それでも熱が下がらないような症例ではシクロスポリンを使っています。劇的に症状が改善し熱が下がる症状も経験しています。

市田 シクロスポリンは年齢的にはどんな小さな症例にも使えるのですか。

鈴木 根拠があるわけではありませんが、一応、3ヵ月未満は使わないでおこうと思っています。また、使用に際しては、血中濃度の設定に留意し、特に副作用については慎重に観察していく必要があります (表4)。

▶抗 TNF- α 抗体インフリキシマブ

佐地 生物製剤であるインフリキシマブについて、市田先生、解説してください。

市田 私たちは、重症例に対してインフリキシマブを使って6例中5例で奏効しましたが、1例だけが不応例で最終的にはシクロスポリンで改善した症例を経験しています (図6)。

インフリキシマブにより投与直後から熱が下がり、患者自身も元気になりますが、サイトカインを調べていくうちに、血管内皮に特異的なサイトカインは減っていないことがわかりました。おそらくIVIgとは違って、局所のcell-mediatedでも血管壁における炎症を抑え切れていないのではないかと考えています。ですから、インフリキシマブをより早い時期に開始するか、あるいはIVIgとの併用が良いのではないかと思います。しかし、インフリキシマブは小児での使用経験は少なく、成人例では副作用として結核の再燃、重症感染症の併発、悪性腫瘍の発生、膠原病などが報告され

ていることから、副作用については慎重に観察していく必要があります。

IVIG, ステロイド, シクロスポリン, インフリキシマブはそれぞれ免疫担当細胞に対する働きが異なります。そういうことから, RAISE studyでステロイドとIVIGの併用療法や, 鈴木先生のシクロスポリンを早い時期に投与する治療法は非常に興味深いです。

佐地 これら新規治療は, 少数例での報告があるのみで, 未だ確立した治療法ではありません。また, off labelとして使用されることから, 十分なインフォームドコンセントの上で, より慎重に観察していくなど, 十分な配慮が必要です。

4. IVIG 追加療法の必要性

佐地 最後に, 初回IVIG療法が不応の場合, IVIG追加療法が選択されることが多いのですが, その意義はどういうところにあると思われませんか。

鈴木 第一には, IVIGを追加投与すると効果が得られる症例が実際にあるからです。初回投与で砕けなかった壁がボンと壊せることがあるので, やはりIVIGを追加投与する意義は十分高いと思います。実際, PMSの結果からも, 追加投与の有効性が確認されていると思います。第二には, IVIGを追加投与する方法がガイドラインに推奨されているスタンダード治療の一つだからで, 新たな治療法に進む場合, その段階を踏んだ上でないと家族の同意もなかなか得られないという現実があると思います。さらに言うなら, ステロイドやシクロスポリン, インフリキシマブなどの治療法は, 私自身はできれば避けたいというところではあります。

佐地 そうですね。確かにIVIG追加療法で効果が確認できることが多いと思います。初回治療不応例には冠動脈障害の発症が多いので, 出来る限り9病日以内に炎症を沈静化させるための治療選択を考えなければいけません。

そのため, 特に難治・重症例に対しては強力な治療としてシクロスポリンやインフリキシマブなどの新規治療についても, リスクとベネフィットを考慮した上で, 投与を検討することも必要になってくると思います。

小林 昨年, 日本川崎病研究会で報告したのですが, IVIG初期治療不応例を対象に, セカンドラインの治療として, IVIG, IVIG+プレドニゾロン併用, プレドニゾロン単独の3群に分けて比較したところ, IVIG+プレドニゾロン併用群で, 有効率が最も高いという結果でした。ですから, IVIGの臨床効果もあると思いますが, セカンドラインではIVIGと他の治療薬を組み合わせることも一つの手段かと思えます。

表4 難治性川崎病に対するシクロスポリン使用の文献報告

著者	論題	掲載雑誌
・Raman V et al	Response of refractory Kawasaki Disease to pulse steroid and cyclosporine A therapy	Pediatr Infect Dis J 2001; 20:635-637
・小篠尚子 他	Cyclosporine 併用後に軽快した難治性川崎病の1例	日本小児循環器学会雑誌 2003; 19:498-501
・Kuijpers TW et al	Longstanding obliterative panarteritis in Kawasaki Disease: Lack of Cyclosporine A Effect	Pediatrics 2003 112: 986-992
・富谷太 他	Cyclosporine が著効した難治性川崎病の2歳男児例	Prog Med 2005 25: 1868-1872
・三上志野 他	γグロブリン不応性川崎病にシクロスポリンを投与した1例	小児科臨床 2006; 59(3):471-476

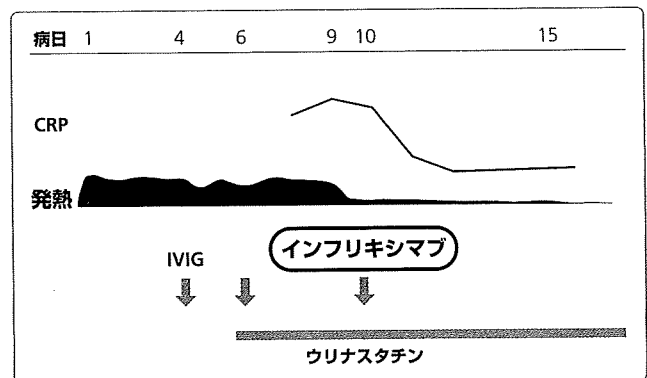


図6 症例示 1歳2カ月, 男児

第4病日よりIVIG 2g/kg/day投与したが, 解熱せず, 第6病日にIVIGを再度投与し, ウリナスタチンの併用投与も行ったが, 解熱せず, 第9病日に当院へ転院となった。家族に承諾を得た後に, 結核感染がないことを確認し, インフリキシマブ5mg/kgを2時間かけて点滴静注した。投与後数時間より解熱傾向を認め, 炎症反応も陰性化した。

佐地 他の治療薬をセカンドラインに選択して効果がなかった場合, IVIGを追加しておけば良かったと後で思っても遅いので, やはりたとえ他の治療薬を選んでもIVIGと一緒に投与しておくべきだと思います。

5. まとめ

佐地 川崎病で問題になるのは, わずか数パーセントですが, 冠動脈瘤が発生することです。川崎病に対するIVIG治療は他の疾患には類をみない非常に高い有効性が得られます。ただし, 効かない例では時に重症になることがあります。最終

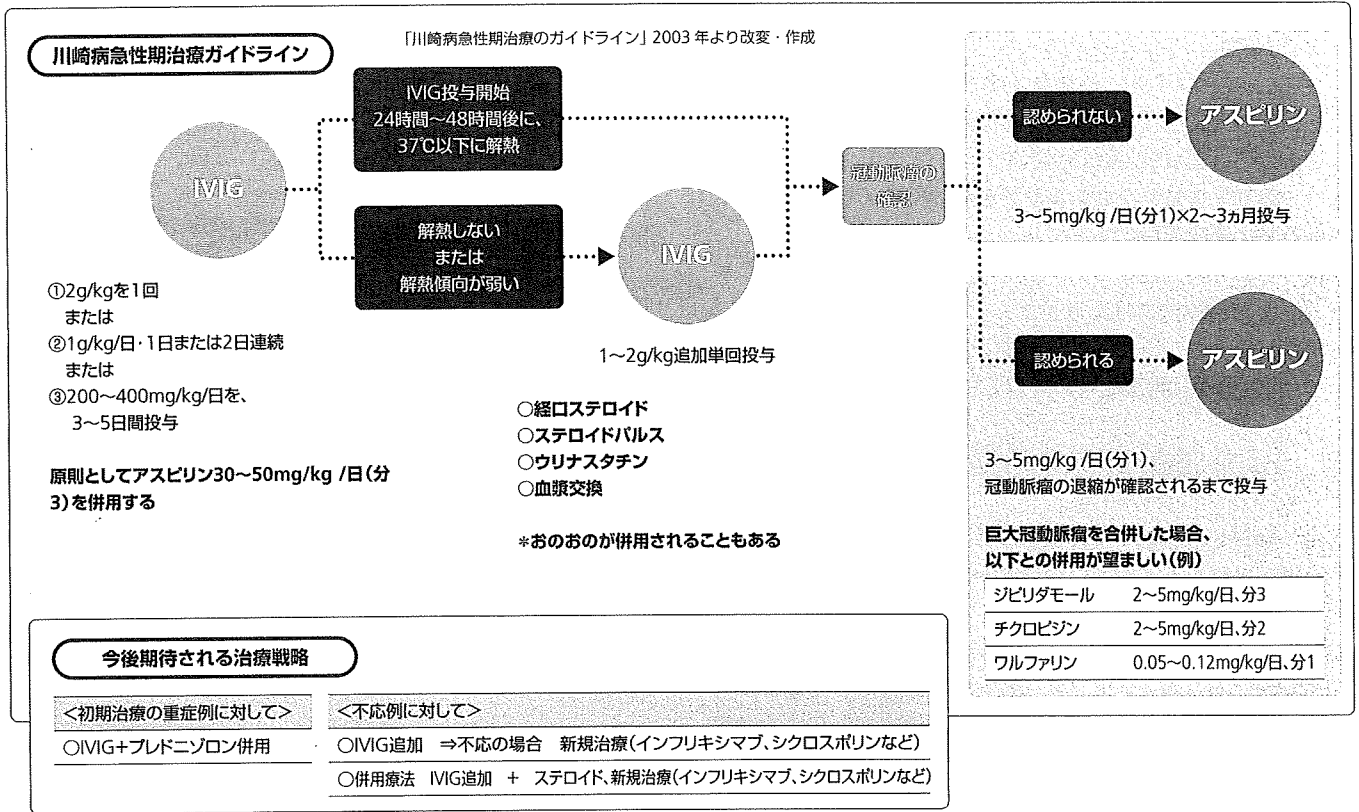


図7 川崎病急性期治療ガイドラインと今後期待される治療戦略

的に IVIG 不応例は 3.6% というのですが、層別化によって不応例を早く見極め、難治例でも 9 病日までに炎症を抑え、長引かせないようにして、ステロイドパルス療法やプレドニゾン、インフリキシマブ、シクロスポリンといった治療薬を選択して冠動脈瘤をつくらないことを、次の世代としてやり遂げなければなりません (図 7)。

今後も先生方に、IVIG の有効例、不応例に関するデータ

や、マーカーを含めた新たな知見などを紹介していただき、IVIG が効かなくてシクロスポリンが効く理由、何が IVIG に足りているのか、何がインフリキシマブでカバーできているか等、そういったものがわかれば、川崎病が重症になる理由が治療によって明らかになってくるのではないかと考えています。本日はありがとうございました。



川崎病—第33回近畿川崎病研究会—

<委員会報告>

我が国における難治性急性期川崎病に対する
infliximab療法の現状

— 3 回の使用実態調査結果から —

日本川崎病学会Infliximab療法に関する小委員会

Ogino Hirotarō Saji Tsutomu Hamaoka Kenji Sonobe Tomoyoshi
荻野廣太郎¹⁾ 佐地 勉^{2),*} 濱岡 建城³⁾ 蘭部 友良⁴⁾¹⁾関西医科大学小児科 ²⁾東邦大学医療センター大森病院小児科 ³⁾京都府立医科大学小児内科
⁴⁾日本赤十字医療センター小児科 *委員長

調査協力委員：太田八千雄(豊平おおたこどもクリニック)、大島美保(札幌徳洲会病院)、長谷山圭司(札幌医科大学)、大久保淳・梶野真弓(旭川厚生病院)、田村英一郎(埼玉県立小児医療センター)、相原真樹子・大山昇一(済生会川口総合病院)、監物 靖(東邦大学医療センター大森病院)、松原知代(順天堂大学浦安病院)、福永英生(順天堂大学練馬病院)、今川智之(横浜市立大学)、緒方昌平(北里大学)、木村光明(静岡県立こども病院)、喜瀬広亮(山梨大学)、渡部綾佳・廣野恵一(富山大学)、吉林宗夫(近畿大学奈良病院)、白石泰資(国立病院機構高知病院)、橋本邦生(山口大学)、岸本小百合(九州厚生年金病院)



はじめに

免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)に不応の難治川崎病症例に対して生物学的製剤 infliximab(キメラ型抗TNF- α 抗体, IFX)が使用されたのは、2004年のWeissら¹⁾の報告が最初である。2005年にはBurnsら²⁾が17例の難治例に対してIFXを使用し、その有用性を報告した。日本においてもoff-labelとして2005年に初めての使用経験が報告され(第25回日本川崎病研究会, 2005年10月15日)³⁾, その後使用症例の報告が相次いでいる。

日本川崎病研究会(2008年10月からは日本川崎病学会と改称)では、2006年から2008年の3年間にわたって3回の使用実態調査を行った。IFX使用に際しては、懸念される安全性に加えて、難治性急性期川崎病への有用性も大きな検討課題である。しかしながら、本製剤の幼若小児に対する薬剤情報は世界的にもほとんどなく、多岐にわたる副作用についても明確にはされて

いないのが現状である。このような状況下で少数例を統合し、これらの課題を検討することは有用と考える。今回は、3回の調査で得られた64症例について検討したので報告する。



対象および方法

日本川崎病研究会会員に対して薬書による一次調査を行い、川崎病難治例に対するIFX使用経験の有無を調査した。「使用経験あり」と回答があった施設へ二次調査(図1)を依頼し、得られた症例を検討した。

第1回調査は、2005年5月から2006年7月までの期間にIFXが使用された症例を対象とし、7施設から17例が報告された。第2回調査は同じく2006年8月から2007年9月までの症例を対象とし、8施設から23例が報告された。第3回調査は2007年10月から2008年9月までの症例を対象とし、10施設から24例が報告された。この3回の調査で報告された合計64症例を解析対象と

レミケード点滴静注：川崎病 特定使用成績調査
(個人情報守秘義務の範囲でご記入下さい)

御施設名 _____ 科名 _____ 担当医師名 _____

症例イニシャル 姓： _____ 名： _____ 性別 男 女 生年月日 H. . .

川崎病罹患
初回投与日 H . . .
川崎病病日 第 . . . 病日 投与量 5 mg/kg
 10 mg/kg
 その他
 追加(再)投与した

治療薬 IVIG
 メチルプレドニゾン(IMP)
 プレドニン
 ウリナスタチン
 アスピリン
 血漿交換
その他

使用理由 IVIG不応 IMP不応 Pred不応
 その他の理由： _____

使用前の冠動脈異常 有り 無し
使用後の冠動脈異常 有り 無し

冠動脈障害の残存 冠動脈障害なし
 冠動脈拡張(>4mm, または>1.5倍)
 冠動脈小瘤(<5mm) 冠動脈中瘤5~8mm
 冠動脈巨大瘤(>8mm)

冠動脈瘤増悪 冠動脈障害の増悪作用あり 冠動脈障害の増悪作用なし

効果判定 有効 無効 はっきりしない
 解熱効果あり CRP改善あり WBC改善あり
 使用後再発熱あり

副作用 Infusion Reaction 発熱 血圧低下 発疹
 感染症併発
 心不全の増悪
 結核 クウォンティフェロン検査(Tbc)済み
 脱髄性疾患 悪性新生物 ループス症状

使用時期に関する意見 IVIGの次に使用
 IVIG, IMPの次に使用
 その他

総合判定 有用性がある 有用性はない
 治療の必要性あり 治療の必要性なし

その他のご意見： _____

図1 第二次アンケート調査票

した。

統計学的検討はカイ二乗検定を用い、冠動脈瘤残存ありと残存なしとの間で、IFX投与開始病日別に検定した。p<0.05を有意差ありとした。

結果

1. 性別

男児は37例、女児は27例で男女比は1.37であった。

2. 投与時年齢および発症時年齢の分布

投与時年齢は生後2カ月から10歳5カ月で、中央値は3歳1カ月であった。

次に発症時年齢を0~5カ月、6~11カ月、1~2歳、3~4歳、5歳以上に分けて検討した。0~5カ月の症例は10例、6~11カ月の症例はなく、1~2歳は19例、3~4歳は19例、5歳以上は13例、発症時年齢不明が3例で、1~4歳の症例が多かった(図2)。発症時年齢不明の3例を除き、第19回川崎病全国調査(2005~2006年の発症患児を対象とする)で報告された患児の発症時年齢分布と比較すると、0~5カ月16.4%(第19回調査9.1%)、6~11カ月0.0%(同16.2%)、1~2歳31.1%(同40.6%)、3~4歳31.1%(同21.8%)、5歳以上21.3%(同12.3%)で、0~5カ月と3歳以上でIFXの使用頻度が高かった。

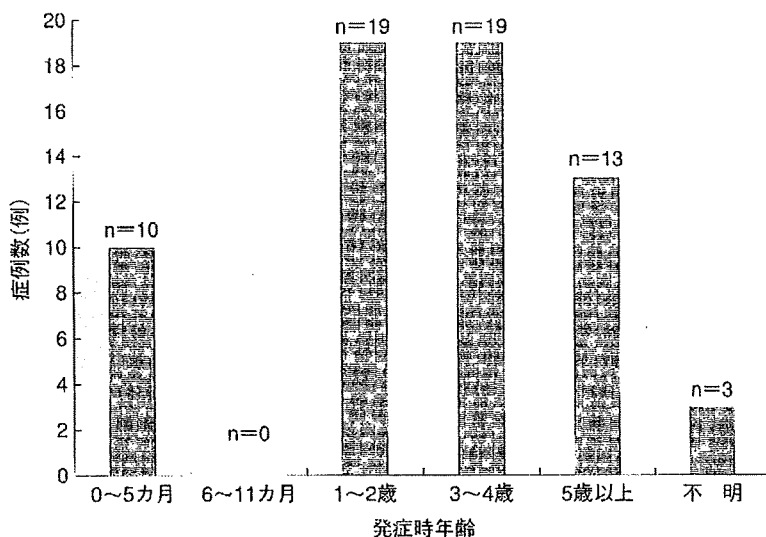


図2 発症時年齢別症例数の分布

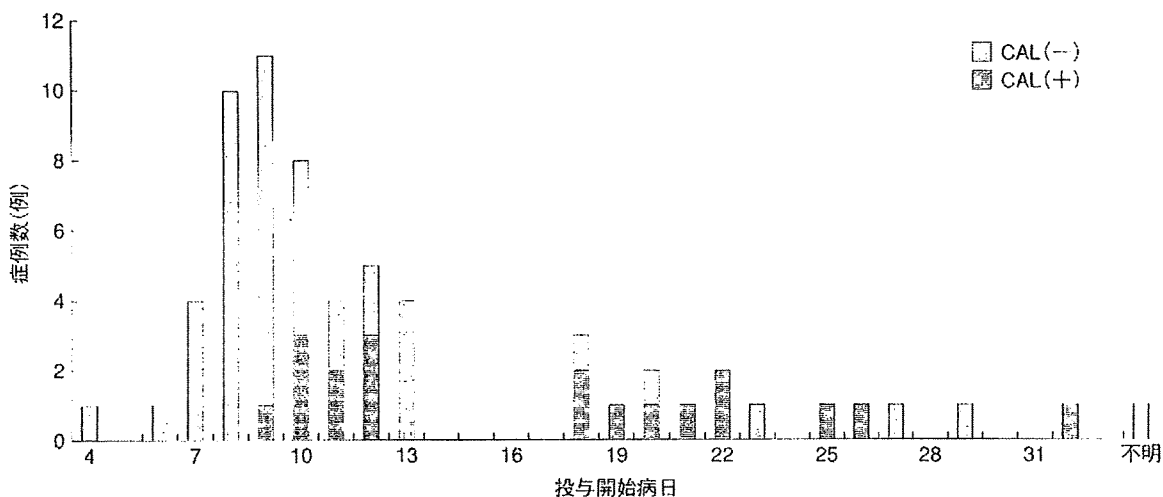


図3 投与開始病日別症例数の分布と冠動脈瘤(CAL)残存(第30病日)の有無

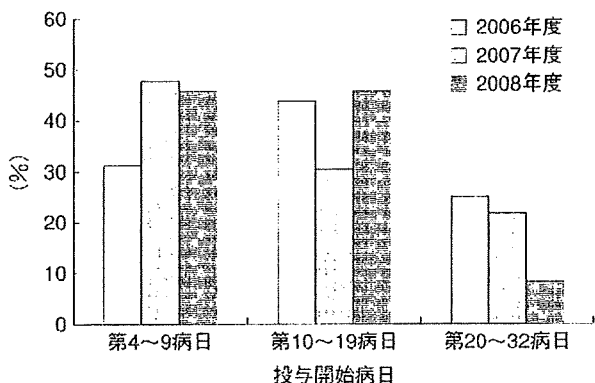


図4 3回の調査におけるinfliximab (IFX)投与開始病日の比較

3. IFX投与開始病日, 症例数の分布と冠動脈瘤残存の有無

IFXの投与開始病日は第4病日から第32病日で、平均は第13病日であった。

投与開始病日別症例数の分布と冠動脈瘤(CAL)残存(第30病日)の有無をみると(図3), 症例数が最も多かったのは第9病日投与開始症例の11例で、次いで第8病日の10例であった。CAL残存との関係では、第9病日までにIFXの投与が開始された症例ではCAL残存は1例と少なかったが、第10病日以降に投与が開始された症例ではCAL残存の頻度が増加していた。

次に、3回の調査ごとのIFX投与開始病日の比較を行った(図4)。3回の調査でIFX投与開始病日の分布

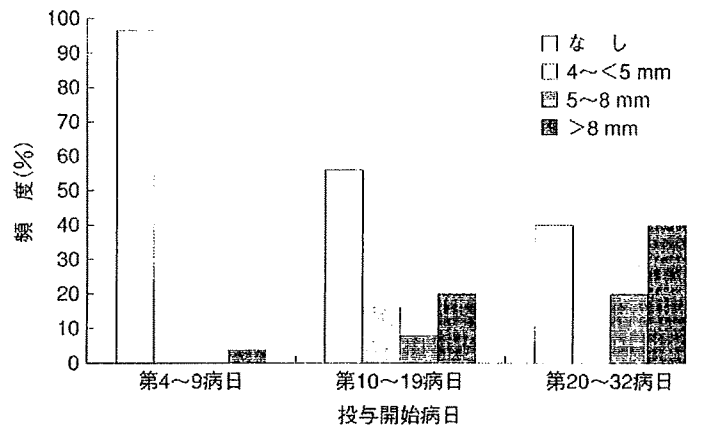


図5 Infliximab (IFX) 投与開始病日別・重症度別冠動脈瘤(CAL)残存頻度

表1 Infliximab (IFX) 投与前後での冠動脈瘤(CAL)の頻度

投与開始病日	投与前のCAL		投与後のCAL	
	あり	なし	あり	なし
第4～9病日	9	18	2	25
第10～19病日	15	10	13	12
第20～32病日	9	2	7	4
病日不明	1	0	0	1
全体	34	30	22	42

がどのように変化したかを、第4～9病日、第10～19病日、第20～32病日に分けて検討すると、調査を重ねるごとに第20病日以降に投与が開始された症例の割合が減少していた。

4. IFXの投与量

IFXの投与は全例5 mg/kg、2時間静注で行われており、1例のみ追加投与がなされていた。

5. 治療薬とIFXの使用理由

IFX以外の治療薬を複数回答で求めた。IVIgは62例(96.9%)、メチルプレドニゾロン(IMP)は28例(43.8%)、プレドニゾロンは13例(20.3%)、ウリナスタチンは24例(37.5%)、アスピリンは39例(60.9%)、血漿交換は1例(1.6%)、その他は7例(10.9%)で、内訳はフルルビプロフェン5例、シクロスポリン2例であった。

IFXの使用理由を尋ねたところ、IVIg治療に不応が61例(95.3%)と最も多く、次いでステロイド治療に不応が34例(53.1%)で、特にIMPのパルス治療に不応が27例と多いことが特徴的であった。その他は5例(7.8%)であった。

6. IFX投与前後でのCALの頻度(表1)

CALの有無を判定した病日は不明であるが、IFX投

与前のCALありは34例(53.1%)、CALなしは30例(46.9%)であり、投与後のCALありは22例(34.4%)、CALなしは42例(65.6%)であった。投与開始病日別にみると、第4～9病日投与開始症例では投与前ありが9例であったが、投与後ありは2例とCAL抑止効果が見られた。第10病日以降に投与が開始された症例では、CAL抑止効果はごく限定的なものと思われた。

7. IFX投与開始病日別・重症度別CAL残存頻度(図5)

次に、第30病日におけるCAL残存頻度をIFX投与開始病日とその重症度別に検討した。第4～9病日投与開始27例ではCALの頻度は1例(3.7%)と、それ以降の投与開始例と比較して有意に低値であった(第4～9病日投与開始群に対して、第10～19病日投与開始群、および第20病日以降投与開始群ともに $p=0.001$)。第10～19病日投与開始の25例ではCALは11例(44.0%)に残存し、第20病日以降投与開始の11例では、CAL残存不明の1例を除く10例のうち6例(60.0%)にCALの残存を認めた。投与開始病日不明の1例ではCALの残存はなかった。残存したCALを重症度別にみると、内径8 mm超の巨大瘤が10例(全体の15.9%)と多く、5～8 mmの中等瘤が4例(同6.3%)、4～<5 mmの拡大症例が4例(同6.3%)、CALの残存を認めなかった症例が45例(同71.4%)であった。

IFXによるCAL増悪作用を尋ねたところ、増悪ありは2例(3.1%)のみで、2例ともに巨大瘤を残していた。

8. IFXの効果判定

担当医によるIFXの効果判定では、有効と回答があったのは52例(81.3%)で、無効は7例(10.9%)、はっきりしないは1例報告された。個々の効果判定では、解熱効果ありが38例(59.4%)、CRP改善ありが37例(57.8%)、WBC改善ありが36例(56.3%)であった。しか

し、使用後再発熱を認めたIFX不応例も8例(12.5%)にみられた。この内訳をみると、第1～9病日投与開始症例が4例、第10～19病日開始症例が2例、第20～32病日開始症例が2例であった。

9. IFXの安全性

懸念されるIFXの安全性について検討した。全64症例で副作用ありが4例(6.3%)報告された。内訳はinfusion reactionとしての発疹が3例と、因果関係ははっきりしないものの軽症の感染症併発が1例であった。懸念されていた重症感染症の発症、心不全の増悪はなく、後期障害の結核発症、脱髄性疾患の発症、悪性新生物の発生、ループス症状の出現も報告時点ではみられなかった。

10. IFXの使用時期に関する意見

IFXの使用時期に関しては、ほとんどの症例が初回IVIG不応例に投与されており、追加IVIGの次に投与が39例(60.9%)、追加IVIG+IMPの次が24例(37.5%)で、それ以外と回答された症例は2例であった。

11. 総合判定

最後に総合判定であるが、有用性ありが54例84.4%で、有用性はないが1例(1.6%)であった。難治性急性期川崎病患児へのIFXの投与はかなり有用な治療法との評価を得ていた。IFXの治験の必要性に関しては、必要性ありが37、必要性なしは0で、担当医師の多くが治験を望んでいることがわかった。

考 察

難治性川崎病患児へのIFX投与の有用性を検討するとき、大きく分けて2つの観点からみる必要があると思われる。

1つはCAL形成を阻止する効果に関してである。川崎病急性期治療ガイドライン⁴⁾にもあるように、CAL形成を阻止するためには第9病日までに炎症を鎮静化させねばならない。この事実はIFXにおいても例外ではない。第30病日の時点でのCAL残存頻度をみても、第9病日以内にIFXの投与が開始された症例では1例のみ(3.7%)であったのに対し、第10から19病日投与開始例では11例(44.0%)、第20病日以降に投与が開始された症例では6例(60.0%)にCALの残存を認めた。難治例であるので当然かとも思われるが、残存CALを認めた18例の重症度をみると、巨大瘤が10例を占めていた。一方、CAL形成阻止効果をIFX投与前後でのCAL形成頻度でみても、第9病日以内に投与が開始された

症例群にのみその効果が伺えた。

もう1点は、追加IVIG治療や追加ステロイド治療に反応しない難治例に対して、解熱を中心とした抗炎症作用を求めているIFXの投与と思われる。投与開始の遅い症例では万策尽きてIFXが投与されたと考えられる。個々の効果判定をみると、解熱効果ありが59.4%、CRP改善ありが57.8%、WBC改善ありが56.3%と報告され、各々の項目で約6割の症例に効果が認められ、全体で有効81.3%と高い評価になったものと思われる。この視点からみても、難治症例に対するIFXの抗炎症作用が確認できたと考えている。

しかし一方で、使用後再発熱を認めたIFX不応例も投与開始時期にかかわらず8例(12.5%)にみられ、IFXの限界も伺えた。

次にIFXの安全性についての問題である。現在日本で保険適応になっている疾患は関節リウマチ、クローン病、眼病変を伴うベーチェット病のみで、すべて成人を対象とした疾患であり、川崎病のような幼若小児に対する投与経験はない。また、見方を変えればこれらの疾患は慢性疾患であり、反復して投与を必要とする疾患ばかりである。IFX投与の安全性を考えると、川崎病では基本的に1回のみでの投与となり、複数回の投与を必要とする疾患での副作用出現とはやや趣を異にするのではないかと考えられる。今回の検討では4例(6.3%)に副作用の報告がみられた。3例はinfusion reactionとしての発疹で、残る1例は軽症の感染症の合併であった。重篤な副作用として心配されたショック、重症感染症の発症、心不全の増悪は報告されず、また後期障害としての結核の発症、脱髄性疾患の発症、悪性新生物の発生、ループス症状の出現は調査時点では報告されていない。Burnsらは³⁾、IFXによると考えられるinfusion reactionはみられず、重篤な副作用もなかったが、IFXの投与を受けた5例に投与との関連性が考えられる一過性の肝腫大を認めたと報告し、結論として安全な治療薬であるとした。いずれにしても、今後のより詳細な副作用情報の収集が不可欠である。また、川崎病は1歳未満に発症のピークをもつ疾患で、対象が乳幼児であるがゆえの問題点としてBCG接種が挙げられる。IFX投与による結核の活性化が後期障害として問題視されており、これとの関連からもBCG接種後どのくらいの時間が経過していればIFXを投与して良いか、またIFX接種後どのくらいたてばBCG接種が可能になるかについては、現時点でエビデンスはない。また、BCG以外の予防接種についても同様の問

題点が残されている。

最後にIFXの使用時期に関する点である。IFXはほとんどの症例で初回IVIG不応例に投与されており、今回の検討では追加IVIGの次に投与という回答が39例(60.9%)、追加IVIG+IMPの次が24例(37.5%)であった。Burnsらは³⁾、初回IVIG不応例に対して2番目の治療法として、IFX投与と追加IVIG投与とのクロスオーバー試験を行った。IFX投与12例中不応は1例で、続いて投与された追加IVIGに反応したとし、追加IVIG投与12例中不応は4例で、そのうち2例は追加IFXに反応したが、残る2例は反応せずステロイド治療を必要としたと報告した。CAL形成を阻止することを目的にするならば、第9病日以内に炎症を鎮静化させねばならず、初回IVIG不応例に投与することも理に適っていると思われる。しかしIFXの使用は現時点でoff-labelであり、副作用情報も十分でなく、かつ治験も開始されていない現状では、第9病日を意識した追加IVIGの次に投与する薬剤としての位置づけが妥当なところではないであろうか。もちろん、IMPを先行させる治療計画も当然のことながら残されている。注意しておきたいのは、IFXを何の目的で投与するのかを十分理解した上で使用し、かつIFX不応例に対する次の治療手段を投与時から考慮しておく必要があると考えている。

今後も日本川崎病学会として投与症例を把握し、さらに詳細なIFXの安全性の評価と、治療効果を含めた有用性の検討を続けていく予定である。IFXを使用した先生方のさらなるご協力をお願いするところである。

謝 辞

本論文の作成に当たり、川崎病治療懇話会2007年度懇話会研究の支援を得た。



文
献

献

- 1) Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, et al : Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004 ; 31 : 808-810.
- 2) Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al : Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005 ; 146 : 662-667.
- 3) Saji T, Kemmotsu Y : Infliximab for Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2006 ; 149 : 426.
- 4) 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. *小児循環器学会誌* 2004 ; 20 : 54-62.
- 5) Burns JC, Best BM, McJias A, et al : Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008 ; 153 : 833-838.

特集にあたって

東邦大学医療センター大森病院小児科

佐地 勉

1967年、川崎富作先生により最初に新しい疾患 entity として“川崎病”が報告されて2010年で43年になる。このあいだに症例報告数は総計で約25万人を数え、すでに二十歳以上に達した成人期の“川崎病既往者”は10万人を数えると予想されている。2008～2009年の2年間のサーベイランスでは、発症率は0～4歳の乳幼児10万人あたり214人を数えている。これは、最近の成人の虚血性心疾患の発症率180～190人/10万人をはるかに超える頻度である。2007～2008年の川崎病患者における冠動脈瘤後遺症の発症率は約3%であるから、発生数23,337人/2年間から概算すると、毎年350人の冠動脈後遺症症例が新たに増えていくことになる。

川崎病が発表された1967年より以前に川崎病に罹患していたと予想される人は50歳近くに達している。その年に経験された症例はすでに40歳以上には達しているわけであり、すでに成人の虚血性心疾患患者のなかに相当数の川崎病既往者が隠れていることは明らかである。川崎病の冠動脈障害の特徴は、比較的に冠動脈の近位部、たとえば右冠動脈(RCA)ならSeg 1～2、左冠動脈(LCA)なら左冠動脈主幹部(LMT)から左冠動脈前下行枝(LAD)のSeg 6～7、左冠動脈回旋枝(LCX)ならSeg 11～13、における石灰化を伴う瘤や拡張病変の残存か、瘤形成があればその前後の入口部か出口部の狭窄病変であろう。とくにRCAは閉塞後の自然再疎通と思われる“蓮根状の多孔性の新生血管の集合”としてみられるか、あるいは瘤の外周囲にみられる微細な側副血行が特徴である。一方、LCAは大きな瘤が石灰化を伴いながらもそのまま残るか、正常径に戻っているか、または有意な狭窄病変になっているかの3つの運命がある。

今回の特集では、わが国を代表する川崎病の専門家の先生方に御登場いただき、疫学から病理、PCIガイドライン、バイパスを含めた外科治療までを、わかり易く解説していただいた。

罹患遺伝子の研究も徐々に進んでおり、海外でも人種差を踏まえた背景因子が研究されている。また遠隔期における動脈硬化性病変の特徴、内皮細胞機能異常、画像診断の進歩等も興味深い。

はたして本当に川崎病は成人期の虚血性心疾患のリスクファクターになりうるのか否か、病変は冠動脈に限定されるのか、脳血管は本当に大丈夫なのか、腎血管は？腸間膜血管は？四肢の末梢血管は？なども課題であろう。

今後十数年、循環器内科領域を受診する川崎病患者が着実に増え続けると思われる。是非、この特集がその良きTextbookになることを期待して各専門家の解説をみていただければ幸いである。