

例(39.4%)が、CAL 陰性であった505例のST治療開始病日の中央値8病日以前にST治療を開始されていた。

治療方法の異なる6群における初回IVIG、ST治療開始病日など患児の背景因子を表1にまとめた。性比・平均月齢には差を認めなかった。初回IVIG開始病日では、A-3群は、B-1、B-2群に比して有意に遅く開始されていた(p<0.05)。一方、A-1、A-2群のST治療は、共にB-1、B-2、B-3群より有意に早く開始されていた(p<0.05)。6群の30病日におけるCAL発症比率はA-2、B-1、B-2、B-3群により高く、A群とB群の比較ではB群の方が有意に多くCALを認めた(表1, p<0.01)。各群の30病日におけるCAL陽性症例の重症度(拡張・瘤・巨大瘤)分布では、巨大瘤といった最重症のCALがA-2群とB群全体に多く発症していた(表1)。

次に各群のST治療前後におけるCAL重症度(①無、②拡張、③瘤、④巨大瘤)変化について検討した

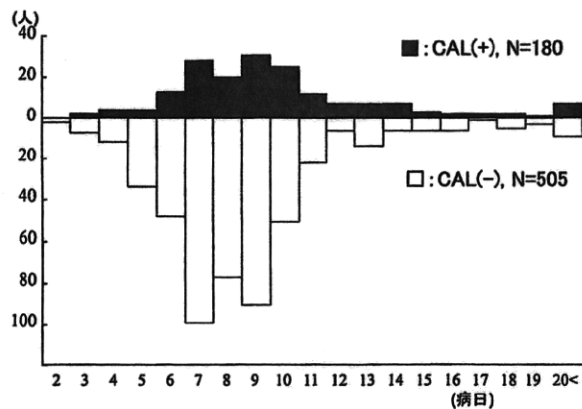


図2 685例の30病日におけるCAL発生の有無別によるステロイド(ST)治療開始病日
 CAL (+)群: 180例, 10.0±5.0病日, 中央値=9病日
 CAL (-)群: 505例, 8.7±3.9病日, 中央値=8病日
 P = 0.0018, T-test

(表2). CAL重症度の変化には、1) 無から無、2) ST治療前にCALが陽性であったが、治療後に改善した、3) ST治療前にCALが陽性であったが、ST治療後に重症度に変化がなかった、4) ST治療後にCALが発症した、5) 既にST治療前に存在していたCALがST治療後に増悪した群の5つのパターンが想定された。ST治療後にCALが発症ないし悪化した4)と5)の合計は、治療方法の異なる6群において、それぞれ2.1%、20.0%、5.7%、24.0%、26.5%、23.5%であった。表2に示したようにIVIG+STパルス+ST後療法を受けたA-2群がB群全体と共に悪化比率20%以上と高率であり、またこの4群はいずれもST治療前後でCALが改善した比率より悪化比率の方が2~4倍多かった。一方、ST治療によってCALが改善した比率の方が悪化した比率より高かったのはA-1とA-3の2群であった。

考案

約30年前に、川崎病初期治療にST治療がCALのリスクを増すので好ましくないとの加藤らの報告¹⁰⁾以来、ST治療は川崎病急性期治療にむしろ禁忌と考えられてきた。しかし、近年、難治性川崎病症例(IVIG不応例)に対する治療法を模索する中でST治療が再評価され、不応例を中心にST治療が行われるようになってきた³⁾⁻⁵⁾。しかしながら、このST治療のCAL抑制効果については年単位の長期的な影響はもちろんのこと短期的効果、すなわち30病日における効果も未だ不明の状況である。そこで、今回の第19回川崎病全国調査においてST治療の現状とST治療を受けた症例のCAL発症状況について2次調査票を用いて後方視的に分析した。

ST治療を受けた患児685例の30病日の時点では180例(26.3%)にCALを認めた。このCAL発症比率は、今回の全国調査で登録された全症例20,475例中後遺症症例の合計760例(3.71%)に比して有意に高率で

表2 ST治療前後のCAL重症度変化

	症例数	無→無 ¹⁾	有→改善 ²⁾	有→変化無 ³⁾	無→発症 ⁴⁾	有→悪化 ⁵⁾
A-1群	97	85 (87.6)	7 (7.2)	3 (3.1)	2 (2.1)	0 (0)
A-2群	50	34 (68.0)	4 (8.0)	2 (4.0)	10 (20.0)	0 (0)
A-3群	52	39 (75.0)	7 (13.5)	3 (5.8)	2 (3.8)	1 (1.9)
B-1群	154	100 (64.9)	6 (3.9)	11 (7.1)	26 (16.9)	11 (7.1)
B-2群	170	94 (55.3)	17 (10)	14 (8.2)	33 (19.4)	12 (7.1)
B-3群	162	102 (63.0)	11 (6.8)	11 (6.8)	33 (20.4)	5 (3.1)

(): 各群における%

無→無¹⁾: ST治療前後共にCAL (-)

有→改善²⁾: ST治療前にすでにCAL (+), ST治療後にCALの重症度が改善

有→変化無³⁾: ST治療前にすでにCAL (+), ST治療後にCALの重症度が変化無し

無→発症⁴⁾: ST治療前にCAL (-), ST治療後にCAL発症

有→悪化⁵⁾: ST治療前にすでにCAL (+), ST治療後にCALの重症度が悪化

あった。今回の対象である ST 治療を受けた症例には重症例・難治例が多く含まれることは予測されていたが、CAL 発症分析結果からも確認された。従って、ST 治療後の CAL 発症結果を分析・評価するに際しては、今回の研究が後方視的研究であるために対照群が存在しないこと、また追加 IVIG にも不応な症例が 486 例 (486/685=70.9%) も含まれていることを考慮する必要があり、単純に ST 治療の結果として CAL を発症したと判定できないことは明らかである。しかし、本研究から 2005~2006 年当時の ST 治療を受けたあるいは受けざるを得なかった川崎病患児の CAL 発症の実態を把握できたと考えている。

ST 治療において、他の治療法、治療スケジュールを考慮しない開始病日のみから CAL への影響を検討した結果、CAL 陽性群 180 例の方が CAL 陰性群 505 例より有意に開始病日が遅い傾向を認めた。この結果は、ST 治療は早い病日に始めた方が CAL 発症率が低い可能性を示唆するが、図 2 に示したように、8 病日以前のような早期に ST 治療を開始した症例においても 71 例 (71/180=39.4%) が CAL を発症していた。また、早期投与例の中には極く一部の施設であるが、ST 治療を IVIG と併用する初期強化治療プロトコルとして定めている場合も想定され、単純に ST 治療の時期のみによる CAL 発症への影響の判定は困難であった。実際、ST パルス療法と ST 非パルスの相違はあるものの、初回 IVIG 治療に ST 治療を組み込んだプロトコルでも 30 病日における CAL 発生頻度について異なった結果の報告がなされている⁶⁷⁾。

治療法の異なるグループ間での検討から、IVIG を 2 回行った後に ST 治療を行ったグループ B において CAL 発生頻度が 30% 以上と高率であることが判明した。IVIG を 1 回のみ施行した A 群は追加 IVIG を行った B 群全体に比して CAL 発生頻度は低かったが、A-2 群のみ 24% と高率であり、また瘤、巨大瘤の比率も B 群に近いパターンであった。さらに、ST 治療前後の CAL 重症度の悪化率でも、A-2 は 20.0% と B 群と同等に高率であった。一方、A-1 と A-3 の 2 群は CAL 発生頻度、瘤・巨大瘤など重症度比率も低く、さらに ST 治療前後の重症度変化でも CAL の改善比率が悪化比率より高く、明らかに A-2、B1、2、3 群とは異なった傾向を示していた。CAL 発生頻度が A-2 群と B 群全体に高く、A-1 群に最も低かった原因として、A-1 群の ST 治療開始時期が平均 6.7 病日と最も早かったことから、ST 治療の早期開始が関与する可能性がこの分析からも示唆されるが、各群における発熱の状態や検査データの動きを把握できない状況からは、これ以上の分析、評価は困難であった。さらに比較的早期に ST 治療が開始された A-2 群が A-1、A-3 群と異

なった CAL 発症となった原因も不明と言わざるを得ない。このように全国調査資料および 2 次調査資料からの分析では、使用できる資料に限界があり、その分析から導き出される結果の判断にはかなり慎重が必要であるが、今回の調査から追加 IVIG にも不応で病日の進んだ症例に対する ST 治療は、CAL 発症頻度を抑制しない可能性が示唆された。また、より早期に ST 治療を受けた A-1 群に CAL 発症が低い傾向を認めており、今後は前方視的な、より早い病日での ST 治療の検討結果が待たれる。

謝辞 第 19 回川崎病全国調査および ST 治療に関する 2 次調査に協力を頂いた関係医療機関の小児科医各位に深謝致します。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 川崎富作. 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴结候群. アレルギー 1967; 16: 178-222.
- 2) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: Results from the nationwide survey in 2005-2006. *J Epidemiol* 2008; 18: 167-172.
- 3) Lang BA, Yeung RS, Oen KG, et al. Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2006; 33: 803-809.
- 4) Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2008; 93: 142-146.
- 5) Ogata S, Bando Y, Kimura S, et al. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol* 2009; 53: 15-19.
- 6) Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006; 149: 336-341.
- 7) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 663-675.
- 8) Okada K, Hara J, Maki I, et al. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 181-185.
- 9) 中村好一, 屋代真弓, 上原里程, 他. 第 19 回川崎病全国調査成績. *小児科臨床* 2008; 71: 349-360.
- 10) Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; 63: 175-179.

Analysis of the Development of Coronary Arterial Lesions in Patients Receiving Steroid Treatment
in the Acute Phase of Kawasaki Disease (KD), Based on Data from the First and
Second Investigations in the 19th Nationwide Survey of KD in Japan

Hiroyuki Suzuki¹⁾, Hirotaro Ogino²⁾, Yoshikazu Nakamura³⁾,
Ritei Uehara³⁾, Mayumi Yashiro³⁾ and Hiroshi Yanagawa³⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Wakayama Medical University

²⁾Department of Pediatrics, Kansai Medical University

³⁾Department of Public Health, Jichi Medical University

We analyzed the background factors and the development of coronary arterial lesions (CAL) in patients receiving steroid treatment (ST) in the acute phase of KD retrospectively, using data from both the first and second investigations in the 19th nationwide survey (2005—2006) of KD. In the 19th nationwide survey, 20,475 KD patients were reported. We sent a second letter to the hospitals that had reported the patients receiving ST. We received data on 685 of 801 patients (85.5%), who were subsequently used as the subjects. We divided these patients into six groups according to whether they had or had not received additional intravenous immunoglobulin (IVIG) (groups, A and B) and also the ST protocol adopted. Group A-1, initial IVIG alone + ST pulse (97cases) ; , Group A-2, initial IVIG alone + ST pulse + additional ST (50 cases) ; , Group A-3, initial IVIG alone + non-pulse ST (52 cases) ; , Group B-1, initial IVIG + additional IVIG + ST pulse (154 cases) ; , Group B-2, initial IVIG + additional IVIG + ST pulse + additional ST (170 cases) ; , Group B-3, initial IVIG + additional IVIG + non-pulse ST (162 cases). We also analyzed the starting day of ST, the presence of CAL on the 30th day and changes in the severity of CAL before and after ST. We classified CAL into dilatation (Dil), aneurysm (AN), and giant AN (ANg).

The starting day of ST in each groups and the incidence of CAL (Dil, AN, ANg) on the 30th day of illness were : Group A-1, 6.7 day, 5.2% (Dil : 4.1%, AN : 1.0%, ANg : 0%) ; , Group A-2, 8.1, 24.0 (16.0, 4.0, 4.0) ; , Group A-3, 8.6, 11.5 (9.6, 1.9, 0) ; , Group B-1, 9.2, 31.2 (17.5, 10.4, 3.2) ; , Group B-2, 9.3, 34.7 (17.6, 10.6, 6.5) ; , Group B-3, 10.4, 30.9 (21.6, 3.1, 6.2) respectively. The rate of deterioration in the severity of CAL before and after ST was 2.1%, 20.0%, 5.8%, 24.0%, 26.5%, and 23.5%, respectively.

As both the incidence of CAL and the deterioration rate of the severity of CAL in group B was high, it seemed that ST for KD patients resistant to additional IVIG did not reduce CAL.

