

## Regulation of Oxidative Stress in Patients with Kawasaki Disease

Kaori Sekine,<sup>1,3</sup> Hiroyuki Mochizuki,<sup>1</sup> Yoshinari Inoue,<sup>2</sup> Tohru Kobayashi,<sup>2</sup>  
Eisuke Suganuma,<sup>1</sup> Shinichi Matsuda,<sup>1</sup> and Hirokazu Arakawa<sup>2</sup>

**Abstract**—Although there is ample evidence that Kawasaki disease (KD) is associated with vascular inflammation, few studies have addressed the influence of oxidative stress. The goal of this study was to determine whether oxidative stress contributes to inflammation during KD, and also whether corticosteroid therapy can reduce oxidative stress. Serum reduced glutathione (sGSH) and serum thioredoxin (sTRX) were measured during KD to evaluate the phase-dependent change in the redox state in KD. Additionally, the efficacy of the therapies to reduce oxidative stress was assessed. The sGSH level significantly decreased post-intravenous immunoglobulin (IVIG). The sGSH level significantly increased during the convalescent phase. The sTRX level was significantly lower during the convalescent phase than that during the pre- and the post-IVIG. There was no difference in the sGSH and sTRX changes between the IVIG therapy and the IVIG+prednisolone (PSL) therapy, except for the convalescent phase in sTRX. Systemic inflammation in KD induces changes in the redox state, whereas the IVIG+PSL therapy did not show any remarkable change on oxidative stress in comparison to the IVIG therapy. Therapeutic intervention against oxidative stress might therefore be beneficial as adjunctive therapies for KD.

**KEY WORDS:** inflammation; Kawasaki disease; oxidative stress; reduced glutathione; thioredoxin.

Contribution of each author: Dr. Mochizuki and Dr. Kobayashi designed the study. Dr. Inoue, Dr. Kobayashi, and Dr. Arakawa collected data. Dr. Inoue, Dr. Sekine, Dr. Suganuma, and Dr. Matsuda analyzed the data. Dr. Sekine prepared the manuscript, with input from Dr. Mochizuki. The final manuscript has been read and approved by all authors.

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Tokai University School of Medicine, 143 Shimokasuya, Isehara, Kanagawa 259-1193, Japan

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma, Japan

<sup>3</sup> To whom correspondence should be addressed at Department of Pediatrics, Tokai University School of Medicine, 143 Shimokasuya, Isehara, Kanagawa 259-1193, Japan. E-mail: minagi@is.icc.u-tokai.ac.jp

**ABBREVIATIONS:** AP-1, Activator protein 1; AST, Aspartate aminotransferase; CAAs, Coronary arteries abnormalities; CRP, C-reactive protein; DTNB, 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid; ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay; GSH, Reduced glutathione; GSSG, Oxidized GSH; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Superoxide radicals and hydrogen peroxide; IL-1, Interleukin-1; IL-6, Interleukin-6; IVIG, Intravenous immunoglobulin;  $\beta$ -NADPH, Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NF- $\kappa$ B, Nuclear factor- $\kappa$ B; Nr12, NF-E2-related factor 2; NTB, 2-Nitro-5-thiobenzoic acid; PSL, Prednisolone; Redox, Reduction-oxidation; SOD, Superoxide dismutase; TNF- $\alpha$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; TRX, Thioredoxin

### INTRODUCTION

Kawasaki disease is an acute febrile illness of childhood characterized by biochemical changes and symptoms and signs of systemic vasculitis [1]. High-dose IVIG together with aspirin is clearly effective in resolving inflammation in KD and reducing the occurrence of coronary artery abnormalities [2, 3]. In addition, corticosteroids, which are a potent treatment option for cytokine-induced inflammatory diseases, have shown possible benefits [4, 5].

Generally, there is a balance between the intracellular states of oxidation and reduction (redox), which in turn closely corresponds to the oxidative stress which is induced by oxygen radicals [6]. Oxygen radicals such as superoxide anion (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) or hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) are removed by superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), catalase, and thioredoxin (TRX) [7]. GSH plays an important role in many inflammatory pathological conditions, and the serum of GSH (sGSH) may immediately change due to acute inflammatory responses which are mediated by oxidative stress reactions. In addition, TRX is a defensive protein induced by various

Sekine, Mochizuki, Inoue, Kobayashi, Suganuma, Matsuda, and Arakawa

types of stress which has both anti-oxidative and anti-inflammatory effects [8]. GSH and TRX are ubiquitously present in the human body, and they play crucial roles in the pathophysiological mechanisms of diseases associated with inflammation [9, 10].

Although the pathogenesis of KD is still poorly defined, oxidative stress plays an important role in vascular disease because vascular dysfunction activates the pathway that leads to elevated intracellular oxidative stress [11]. Monitoring of urinary 8-iso-prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  [12] and other biomarkers [13] has demonstrated that inflammation in KD may be partly mediated by oxidative stress. We hypothesized that oxidative stress plays a role in the occurrence of inflammation in KD and investigated the possible role of oxidative stress by measuring the serum levels of GSH (sGSH) and sTRX (serum TRX). Furthermore, we compared the effect of IVIG alone or IVIG+prednisolone (PSL) on sGSH and sTRX.

### PATIENTS AND METHODS

#### Study Protocols

KD was diagnosed when a patient had at least five of the following: fever (axillary temperature exceeding 38.0°C); nonexudative conjunctival injection; changes in the oropharynx, including mucosal erythema, dry cracked lips, and "strawberry tongue"; changes in the extremities, including palmar and plantar erythema, edema of the hands and feet, or periungual desquamation in the convalescent phase of the disease; rash; and cervical lymphadenopathy. This study enrolled 21 children with KD (males/females=15:6, mean age 18.3 months) and 19 healthy children (males/females=11:8, mean age 27.1 months). KD patients were randomly allocated to either the IVIG group ( $n=10$ ) or the IVIG+PSL group ( $n=11$ ). The groups were well balanced with respect to the demographic and clinical characteristics, the Gunma's score [14] and the Harada's score [15]. The 21 patients in this study were typical KD patients admitted to Gunma University Hospital and other associated hospitals in Gunma prefecture from 2004 to 2009. KD was diagnosed by using the Japanese Diagnostic Guidelines for KD (fifth revised edition) [16]. In addition, six healthy children without KD and other diseases participated in this study as age-matched controls.

Serum samples were taken three times. The first was during the pre-IVIG before treatment (the third and eighth days; median, 5 days), and the second was during the post-

IVIG between 48 and 72 h after the start of treatment. The third was the convalescent phase when physicians recognized that symptoms of KD have been resolved and C-reactive protein (CRP) was below 0.5 mg/dl (the 12th and 33 rd days; median, 22 days). The samples were cooled and separated sera were stored at -80°C until assay.

Written informed consent was obtained from all subjects, and the study protocol was approved by the ethics committee of this institution.

#### Randomization

The enrolling physician obtained informed consent from the patients contacted a central trial-coordinating center by telephone, and the center randomly assigned the patient to the IVIG or the IVIG+PSL group using a centrally maintained table of random numbers.

#### Study Therapy

The patients in the IVIG group received 1 g/kg/day of IVIG for two consecutive days or 2 g/kg/day of IVIG for 1 day, whereas patients in the IVIG+PSL group received IVIG plus 2 mg/kg/day prednisolone sodium succinate (PSL) in three divided doses given by intravenous injection until the fever resolved, and then orally until CRP levels normalized (<0.5 mg/dl). Doses of PSL were tapered over 15 days in 5-day steps after CRP normalized; patients received PSL 2 mg/kg/day for 5 days, 1 mg/kg/day for 5 days, and 0.5 mg/kg/day for 5 days. These methods of administration were based on a previous report [4]. Patients also received 30 mg/kg/day of aspirin. The dose of aspirin was reduced to 5 mg/kg/day after the normalization of CRP.

#### Measurements of sGSH Concentration

The serum was acidified with 15  $\mu$ l of 0.1 N HCl, and the protein was precipitated with 15  $\mu$ l of 50% sulfosalicylic acid, and was then centrifuged. The supernatant was collected for the GSH assays. GSH was oxidized by 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB) and then it was reduced by nicotinamide adenine dinucleotide phosphate ( $\beta$ -NADPH) in the presence of glutathione reductase.

The formation of 2-nitro-5-thiobenzoic acid (NTB) was monitored by comparing the absorbance at 405 nm with that of standard samples of GSH in buffer. All solutions were adjusted to pH 7.5 with triethanolamine. The samples were incubated for 60 min at room temperature, and the assay was performed as previously described [17–19].

### Quantitation of sTRX

The concentration of sTRX was measured using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Redox Bio Science, Kyoto, Japan) according to the manufacturer's instructions, as previously described [20]. This ELISA showed a highly specific reactivity on TRX1 with no cross-reactivity to several proteins with homologue sequence on the active center. The detection limit of the assay was 2.0 ng/ml.

### Reagents

$\beta$ -NADPH and DTNB were obtained from Wako Pure Chemical Industries (Osaka, Japan).

### Statistical Analysis

All values in Table 1 are expressed as the mean  $\pm$  SD. The nonparametric analysis of variance (Kruskal-Wallis method) was used to determine significant overall differences between groups. The Wilcoxon rank sum test was used to compare significant differences between two of three groups, the pre- and post-IVIG, the convalescent phase, in sGSH and sTRX. The Mann-Whitney *U* test was used to determine significant differences between each individual group. All analyses were carried out using the SPSS statistical package version 13.0 (SPSS Japan, Tokyo). Two-tailed *p* values less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

## RESULTS

### Patient Population

There was no significant difference between two groups (Table 1). Aspartate aminotransferase (AST) and white blood cell count also showed no difference between the IVIG group and the IVIG+PSL group

( $137.3 \pm 265.3$  and  $201.0 \pm 439.5$  IU/l,  $67.9 \pm 15.6$  and  $61.0 \pm 6.9 \times 10^2/\text{mm}^3$ , respectively).

### Time Course of sGSH and sTRX in KD

The sGSH level significantly decreased from the pre-IVIG ( $200.7 \pm 68.6$   $\mu\text{mol}$ ) to the post-IVIG ( $170.5 \pm 45.9$   $\mu\text{mol}$ ,  $p=0.001$ ). The sGSH level was significantly increased at the convalescent phase ( $239.3 \pm 106.6$   $\mu\text{mol}$ ,  $p<0.001$ ) (Fig. 1a). The sGSH level in the convalescent phase was also significantly higher than that in post-IVIG ( $p=0.004$ ). The sGSH level of controls was  $58.5 \pm 75.7$   $\mu\text{mol}$  ( $n=19$ ). The sGSH level of controls was significantly lower than that of the three KD groups (Fig. 1a).

There was no difference between the sTRX level of the pre-IVIG (mean  $\pm$  SD;  $6.60 \pm 4.7$  ng/ml) and the post-IVIG ( $5.78 \pm 4.1$  ng/ml). sTRX level in the convalescent phase ( $3.41 \pm 2.6$  ng/ml) was significantly lower than that in the pre-IVIG and the post-IVIG ( $p=0.002$  and  $p=0.006$ , respectively; Fig. 1b). The sTRX level of controls was  $4.13 \pm 3.0$  ng/ml ( $n=19$ ). There was no difference between sTRX level of controls and that of three KD groups.

### Effect of Treatment on sGSH and sTRX

There was no significant in the sGSH value among the pre- and post-IVIG and the convalescent phases between the IVIG group ( $n=10$ ) and in the IVIG+PSL group ( $n=11$ ) (Fig. 2a). In addition, there were no differences in sTRX value among the three phases between the IVIG group and the IVIG+PSL group (Fig. 2b). The comparison between the IVIG group and the IVIG+PSL group in each of the three phase revealed that only sTRX level in the IVIG group was higher than that in the IVIG+PSL group in the convalescent phase ( $p=0.023$ ). There were no differences between the other groups (Fig. 2b).

Table 1. Profiles of Subjects

	No.	Sex (M/F)	Age (months)	Duration <sup>a</sup> (days)	CRP (mg/dl)	PLTS ( $\text{mm}^3$ )	Score I <sup>b</sup> (Gunma)	Score II <sup>c</sup> (Harada)
KD patients	21	15:6	$18.3 \pm 19.1$	$4.2 \pm 1.3$	$10.7 \pm 5.4$	$38.1 \pm 14.0$	$3.36 \pm 2.5$	$3.95 \pm 0.9$
IVIG	10	7:3	$15.5 \pm 15.3$	$4.3 \pm 1.1$	$10.7 \pm 6.9$	$36.9 \pm 12.4$	$3.33 \pm 2.3$	$3.92 \pm 1.0$
IVIG+PSL	11	8:3	$21.7 \pm 23.3$	$4.1 \pm 1.5$	$10.7 \pm 3.1$	$39.4 \pm 16.3$	$3.40 \pm 2.8$	$4.00 \pm 0.8$
Controls	19	11:8	$27.1 \pm 29.9$	—	—	—	—	—

The groups were well balanced with respect to demographic and clinical characteristics, and there was no significant difference between the two groups. Data: mean  $\pm$  SD

<sup>a</sup> Duration means duration of illness before treatment days

<sup>b</sup> Criteria of Score I were based on the scoring system of Gunma

<sup>c</sup> Criteria of Score II were based on the scoring system of Harada

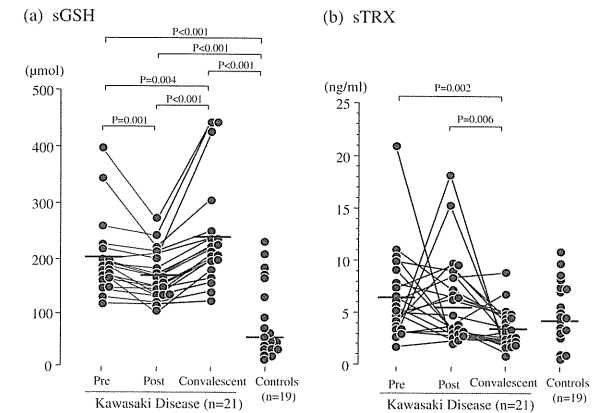


Fig. 1. Changes in sGSH and sTRX. sGSH value was significantly decreased at the post phase, and increased in the convalescent phase. The sTRX level in the convalescent phase was significantly lower than that in the pre phase and the post phase.

## DISCUSSION

We investigated the relationship between KD and the oxidative stress markers, GSH and TRX, and the data demonstrate systemic inflammation in KD is related to increased systemic oxidative stress, which has a potent effect on the redox state in patients with KD.

In cardiovascular diseases, systemic oxidative stress is increased [21–23], and oxidative stress may mediate vascular inflammation in patients with KD [12, 24]. Oxidative stress induces cytokine/chemokine gene expression in a coordinated manner and elevates serum levels of a variety of cytokines/chemokines, such as TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-6 [5, 25], leading to inflammation. Oxidative stress activates kinase pathways and redox-sensitive transcription factors such as NF-E2-related factor 2 (Nrf2), NF- $\kappa$ B, and AP-1, which differentially regulate the genes for cytokines/chemokines [26]. These cytokines/chemokines mediate activation and migration of neutrophils and macrophages from peripheral blood into tissue, resulting in the amplification of inflammatory processes [27, 28]. These findings suggest that oxidative stress in KD may promote vascular dysfunction and coronary artery abnormalities (CAAs) through increased production of reactive oxygen species.

One key finding of the present study is that potent antioxidants such as GSH and TRX showed character-

istic changes over time in our patient with KD. GSH affects the redox state and the activity of redox-sensitive enzymes, including kinases and phosphatases [29] through thiol/disulfide-exchange reactions. Inflammation in the airways can be mediated by oxidative stress [30], and the relationship between airway inflammation and oxidative stress has been extensively studied. In the human airway epithelium, GSH has been shown to decrease in the first stage, while it also shows a time-dependent increase in experimental inflammation mediated by oxidative stress [17]. In addition, TRX plays a crucial role in the redox regulation of transcription factors, while also the time-dependent change of serum TRX (sTRX) has also been reported in inflammatory disease [31].

Although the sGSH and sTRX levels in controls suggest the increase and decrease of those levels in KD, it is regrettable to note that no significant difference was observed in those levels in either the controls or in each KD group. This result may be partly due to the small number of controls ( $n=6$ ); therefore, a new study is required for more precise evaluation.

The role of reactive oxygen species (ROS) and oxygen-based molecules with high chemical reactivity during the inflammatory response has been discussed [32]. The antioxidant defense system can be activated against oxidative stress, when the increased production of ROS

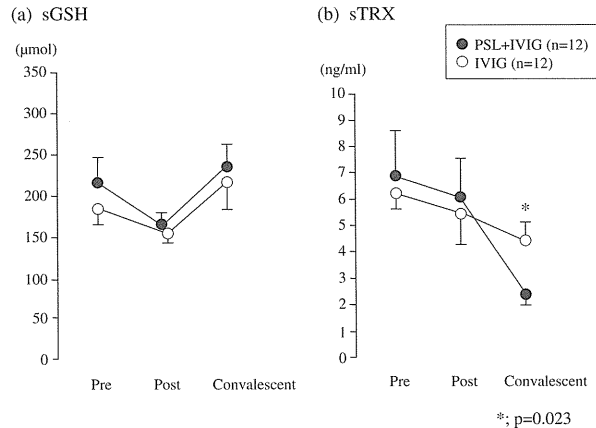


Fig. 2. Changes in sGSH and sTRX in the IVIG group and the IVIG+PSL group. There was no difference in sGSH and sTRX among the pre, the post, and the convalescent phases in the IVIG group and in the IVIG+PSL group. A comparison of the IVIG group and the IVIG+PSL group in the three phases revealed that the level of sTRX of IVIG was higher than that in the IVIG+PSL group in the convalescent phase.

occurs during the acute phase of KD. The changes in the sGSH and sTRX levels in this study indicate the participation of oxidative stress in the acute phase of KD.

The sGSH level of KD patients significantly decreased in the post-IVIG, and it also increased in the convalescent phase. The sTRX values were slowly decreased from the pre-IVIG to the convalescent phase. Both sGSH and sTRX must be consumed during the systemic inflammation in KD. Previous reports showed that sGSH significantly decreases in inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis [33], sulfur mustard-induced lung injuries [34], and diabetes [35]. In addition, GSH in epithelial lining fluid significantly decreases in inflammatory respiratory diseases, such as idiopathic pulmonary fibrosis, acute respiratory distress syndrome, and asthma [36].

The current data suggest that sGSH consumption was quick and oversupplied, and sTRX up-regulation was appropriate. Previous *in vitro* studies suggested that GSH is quickly decreased in human epithelial cells and up-regulated within 12 h after external stimulation [17, 18]. We speculate that GSH in KD children was quickly up-regulated, resulting such that the sGSH increased in the convalescent phase (Figs. 1 and 2). On the other hand, sTRX is high during the acute phase and decreases

during the chronic phase in acute myocarditis [31]. sTRX level may temporarily get reduced by IVIG therapy, but may re-elevate over a longer period of time. It may exert compensatory control over oxidative stress; that is, oxidative stress might continue to elevate for another several weeks. Furthermore, the difference in the time-dependent changes between sGSH and sTRX in KD may be partially dependent on the difference of consumption and up-regulation in each anti-oxidant agent. The difference in the time-dependent changes between sGSH and sTRX in KD may be partially dependent on the difference of consumption and up-regulation in each anti-oxidant agent.

Takatsuki and coworkers studied oxidative stress in the acute phase of KD by measuring urinary 8-isoprostaglandin F<sub>2α</sub>, and they concluded that oxidative stress provokes vasculitis in KD, and that the level of oxidative stress was reduced by IVIG [12]. Combination therapy of IVIG+corticosteroid has a significant advantage over IVIG alone with respect to prevention of CAAs and rapid resolution of inflammation [22]. It is possible that IVIG+PSL therapy may be more effective than IVIG alone for reducing inflammation-induced oxidative stress because corticosteroids are potent anti-inflammatory agents [37].

Adding corticosteroids to IVIG rapidly ameliorated symptoms while reducing circulating cytokines, including interleukin-2, -6, -8, and -10, in children with KD [5]. Therefore, the rapid down-regulation of cytokine secretion by exogenous corticosteroid might effectively attenuate the development of CAAs in KD patients.

However, the current study found no differences in the sGSH values between the IVIG therapy and the IVIG+PSL therapy at each phase. Corticosteroids do not influence the course of the sGSH level, and the decrease of the sTRX level was slower in IVIG therapy at the convalescent phase. This suggested that the total amount of corticosteroid in the IVIG+PSL therapy may not be sufficient for the suppression of systemic inflammation during the acute phase of KD. In the near future, therapeutic clinical trials with anti-oxidative drugs in KD may be needed.

Consequently, the current data indicate that the inflammation caused by KD induces a change in the redox state of patients, whereas the IVIG+PSL therapy did not show any remarkable effect on oxidative stress in comparison to the treatment with IVIG alone. Although the limitations of this study include the small sample size and the collection of limited laboratory data, our results suggest that therapeutic interventions against oxidative stress might be beneficial as an adjunctive therapy [31] for KD.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank Junying Wang, M.D., Mitsuyoshi Utsugi, M.D., Kunio Dobashi, M.D., Masatomo Mori, M.D., Ms. Tomoko Endo, and Ms. Chinori Iijima (Gunma University, Maebashi, Japan) for their valuable general scientific and technical support.

#### REFERENCES

- Burns, J.C., and M.P. Glode. 2004. Kawasaki syndrome. *Lancet* 364: 533–544.
- Furusho, K., T. Kamiya, H. Nakano, N. Kiyosawa, K. Shinomiya, T. Hayashidera, et al. 1984. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 2: 1055–8.
- Newburger, J.W., M. Takahashi, J.C. Burns, A.S. Beiser, K.J. Chung, C.E. Duffy, et al. 1986. Treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *The New England Journal of Medicine* 315: 341–7.
- Shinohara, M., K. Sone, T. Tomomasa, and A. Morikawa. 1999. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *Journal of Pediatrics* 135: 411–413.
- Okada, Y., M. Shinohara, T. Kobayashi, Y. Inoue, T. Tomomasa, T. Kobayashi, and A. Morikawa. 2003. Gunma Kawasaki Disease

- Study Group. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *Journal of Pediatrics* 143: 363–367.
- Deneke, S.M., and B.L. Fanburg. 1989. Regulation of cellular glutathione. *American Journal of Physiology* 257: L163–L173.
- Meister, A. 1988. Glutathione metabolism and its selective modification. *Journal of Biological Chemistry* 263: 17205–17208.
- Hoshino, T., H. Nakamura, M. Okamoto, S. Kato, S. Araya, K. Nomiyama, K. Oizumi, H.A. Young, H. Aizawa, and J. Yodoi. 2003. Redox-active protein thioredoxin prevents proinflammatory cytokine- or bleomycin-induced lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168: 1075–83.
- Van der Vliet, A., C.A. O'Neill, C.E. Cross, J.M. Koostra, W. G. Volz, B. Halliwell, and S. Louie. 1999. Determination of low-molecular-mass antioxidant concentrations in human respiratory tract lining fluids. *American Journal of Physiology* 276: L289–296.
- Torii, M., L. Wang, N. Ma, K. Saito, T. Hori, M. Sato-Ueshima, Y. Koyama, H. Nishikawa, N. Katayama, A. Mizoguchi, H. Shiku, J. Yodoi, K. Kuribayashi, and T. Kato. 2010. Thioredoxin suppresses airway inflammation independently of systemic Th1/Th2 immune modulation. *European Journal of Immunology* 40: 787–96.
- Vassalle, C., L. Petrozzi, N. Botto, M.G. Andreassi, and G.C. Zucchelli. 2004. Oxidative stress and its association with coronary artery disease and different atherogenic risk factors. *Journal of Internal Medicine* 256: 308–315.
- Takatsuki, S., Y. Ito, D. Takeuchi, H. Hoshida, T. Nakayama, H. Matsuura, and T. Saji. 2009. IVIG reduced vascular oxidative stress in patients with Kawasaki disease. *Circulation Journal* 73: 1315–8.
- Straface, E., L. Gambardella, A. Metere, A. Marchesi, G. Palumbo, E. Cortis, A. Villani, D. Pietraforte, M. Viora, W. Malorni, and D. Del Principe. 2010. Oxidative stress and defective platelet apoptosis in naïve patients with Kawasaki disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 392: 426–30.
- Kobayashi, T., Y. Inoue, K. Takeuchi, Y. Okada, K. Tamura, T. Tomomasa, T. Kobayashi, and A. Morikawa. 2006. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 113: 2606–12.
- Harada, K. 1991. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatrica Japonica* 33: 805–810.
- Ayusawa, M., T. Sonobe, S. Uemura, S. Ogawa, Y. Nakamura, N. Kiyosawa, M. Ishii, and K. Harada. 2005. Kawasaki Disease Research Committee. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatrics International* 47: 232–234.
- Todokoro, M., H. Mochizuki, K. Tokuyama, M. Utsugi, K. Dobashi, M. Mori, and A. Morikawa. 2004. Effect of ozone exposure on intracellular glutathione redox state in cultured human airway epithelial cells. *Inflammation* 28: 105–14.
- Wang, J., H. Mochizuki, M. Todokoro, H. Arakawa, and A. Morikawa. 2008. Does leukotriene affect intracellular glutathione redox state in cultured human airway epithelial cells? *Antioxidants & Redox Signaling* 10: 821–8.
- Mochizuki, H., M. Todokoro, and H. Arakawa. 2009. RS virus-induced inflammation and the intracellular glutathione redox state in cultured human airway epithelial cells. *Inflammation* 32: 252–64.
- Sumida, Y., T. Nakashima, T. Yoh, Y. Nakajima, H. Ishikawa, H. Mitsuyoshi, Y. Sakamoto, T. Okanoue, K. Kashima, H. Nakamura, and J. Yodoi. 2000. Serum thioredoxin levels as an indicator of oxidative stress in patients with hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 33: 616–622.
- Pennathur, S., and J.W. Heinecke. 2007. Oxidative stress endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr Disab Res* 7: 257–264.

22. Taniguchi, N., H. Kaneto, M. Asahi, M. Takahashi, C. Wenyi, S. Higashiyama, J. Fujii, K. Suzuki, and Y. Kayanoki. 1996. Involvement of glycation and oxidative stress in diabetic macroangiopathy. *Diabetes* 45(Suppl 3): S81-83.
23. Yildirim, O., and Z. Buyukbingol. 2003. Effect of cobalt on the oxidative status in heart and aorta of streptozocin-induced diabetes rats. *Cell Biochemistry and Function* 21: 27-33.
24. Shen, C.T., and N.K. Wang. 2001. Antioxidants may mitigate the deterioration of coronary arteritis in patients with Kawasaki disease unresponsive to high-dose intravenous gamma-globulin. *Pediatric Cardiology* 22: 419-22.
25. Matsubara, T., S. Furukawa, and K. Yabuta. 1990. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. *Clinical Immunology and Immunopathology* 56: 29-36.
26. Biswas, S.K., and I. Rahman. 2009. Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutathione. *Molecular Aspects of Medicine* 30: 60-76.
27. Dobashi, K., M. Aihara, T. Araki, Y. Shimizu, M. Utsugi, K. Iizuka, Y. Murata, J. Hamuro, T. Nakazawa, and M. Mori. 2001. Regulation of LPS induced IL-12 production by IFN-gamma and IL-4 through intracellular glutathione status in human alveolar macrophages. *Clinical and Experimental Immunology* 124: 290-296.
28. Utsugi, M., K. Dobashi, Y. Koga, Y. Shimizu, T. Ishizuka, K. Iizuka, J. Hamuro, T. Nakazawa, and M. Mori. 2002. Glutathione redox regulates lipopolysaccharide-induced IL-12 production through p38 mitogen-activated protein kinase activation in human monocytes: role of glutathione redox in IFN-gamma priming of IL-12 production. *Journal of Leukocyte Biology* 71: 339-347.
29. Calhoun, W.J., H.E. Reed, D.R. Moest, and C.A. Stevens. 1992. Enhanced superoxide production by alveolar macrophages and air-space cells, airway inflammation, and alveolar macrophage density changes after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *American Review of Respiratory Disease* 145: 317-325.
30. Bunnell, E., and E. Pacht. 1993. Oxidized glutathione is increased in the alveolar fluid in patients with the adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 148: 1174-1178.
31. Shioji, K., Y. Matsuura, T. Iwase, S. Kitaguchi, H. Nakamura, J. Yodoi, T. Hashimoto, C. Kawai, and C. Kishimoto. 2002. Successful immunoglobulin treatment for fulminant myocarditis and serial analysis of serum thioredoxin: a case report. *Circulation Journal* 66: 977-80.
32. Jarjour, N.N., and W.J. Calhoun. 1994. Enhanced production of oxygen radicals in asthma. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 123: 131-137.
33. Hassan, M.Q., R.A. Hadi, Z.S. Al-Rawi, V.A. Padron, and S.J. Stohs. 2001. The glutathione defense system in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Journal of Applied Toxicology* 21: 69-73.
34. Shohrati, M., M. Ghanei, N. Shamspour, F. Babaei, M.N. Abadi, M. Jafari, and A.A. Harandi. 2010. Glutathione and malondialdehyde levels in late pulmonary complications of sulfur mustard intoxication. *Lung* 188: 77-83.
35. Shurtz-Swirski, R., S. Sela, A.T. Herskovits, S.M. Shasha, G. Shapira, L. Nasser, and B. Kristal. 2001. Involvement of peripheral polymorphonuclear leukocytes in oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 24: 104-110.
36. Rahman, I., and W. MacNee. 2000. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *European Respiratory Journal* 16: 534-54.
37. Adcock, I.M., C.R. Brown, C.M. Gelder, H. Shirasaki, M.J. Peters, and P.J. Barnes. 1995. Effects of glucocorticoids on transcription factor activation in human peripheral blood mononuclear cells. *American Journal of Physiology* 268: C331-8.

# Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association® 

Learn and Live<sup>SM</sup>

## Ulinastatin, a Urinary Trypsin Inhibitor, for the Initial Treatment of Patients With Kawasaki Disease : A Retrospective Study

Takashi Kanai, Takahiro Ishiwata, Tohru Kobayashi, Hiroki Sato, Mari Takizawa, Yoichi Kawamura, Hiroshi Tsujimoto, Keigo Nakatani, Naoko Ishibashi, Mitsunori Nishiyama, Yoshiho Hatai, Yuh Asano, Tomio Kobayashi, Seiichiro Takeshita and Shigeaki Nonoyama

*Circulation* 2011, 124:2822-2828; originally published online November 21, 2011  
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028423

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75214  
Copyright © 2011 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:  
<http://circ.ahajournals.org/content/124/25/2822>

Subscriptions: Information about subscribing to *Circulation* is online at  
<http://circ.ahajournals.org/subscriptions/>

Permissions: Permissions & Rights Desk, Lippincott Williams & Wilkins, a division of Wolters Kluwer Health, 351 West Camden Street, Baltimore, MD 21202-2436. Phone: 410-528-4050. Fax: 410-528-8550. E-mail: [journalpermissions@lww.com](mailto:journalpermissions@lww.com)

Reprints: Information about reprints can be found online at  
<http://www.lww.com/reprints>

## Ulinastatin, a Urinary Trypsin Inhibitor, for the Initial Treatment of Patients With Kawasaki Disease A Retrospective Study

Takashi Kanai, MD; Takahiro Ishiwata, MD, PhD; Tohru Kobayashi, MD, PhD; Hiroki Sato, MS; Mari Takizawa, MD, PhD; Yoichi Kawamura, MD, PhD; Hiroshi Tsujimoto, MD, PhD; Keigo Nakatani, MD, PhD; Naoko Ishibashi, MD, PhD; Mitsunori Nishiyama, MD, PhD; Yoshiho Hatai, MD, PhD; Yuh Asano, MD, PhD; Tomio Kobayashi, MD, PhD; Seiichiro Takeshita, MD, PhD; Shigeaki Nonoyama, MD, PhD

**Background**—Markedly activated neutrophils or higher plasma levels of neutrophil elastase are involved in the poor response to intravenous immunoglobulin (IVIG) and the formation of coronary artery lesions (CAL) in patients with acute Kawasaki disease. We hypothesized that ulinastatin (UTI), by both direct and indirect suppression of neutrophils, would reduce the occurrence of CAL.

**Methods and Results**—We retrospectively analyzed the clinical records of patients with Kawasaki disease between 1998 and 2009. Three hundred sixty-nine patients were treated with a combination of UTI, aspirin, and IVIG as an initial treatment (UTI group), and 1178 were treated with a conventional initial treatment, and IVIG with aspirin (control group). The baseline characteristics did not demonstrate notable differences between the two groups. The occurrence of CAL was significantly lower in the UTI group than in the control group (3% versus 7%; crude odds ratio [OR], 0.46; 95% confidence interval [CI], 0.25–0.86;  $P=0.01$ ). The OR adjusted for sex, Gunma score (the predictive score for IVIG unresponsiveness), and dosage of initial IVIG (1 or 2 g/kg) was 0.32 (95% CI, 0.17–0.60;  $P<0.001$ ). In addition, most CAL occurred in patients requiring additional rescue treatment and the proportion of those patients was significantly lower in the UTI group than in the control group (13% versus 22%; crude OR, 0.52; 95% CI, 0.38–0.73;  $P<0.001$ ). The adjusted OR was 0.30 (95% CI, 0.20–0.44;  $P<0.001$ ).

**Conclusions**—UTI was associated with fewer patients requiring additional rescue treatment and reduction of CAL in this retrospective study. (*Circulation*. 2011;124:2822–2828.)

**Key Words:** coronary artery disease ■ Kawasaki disease ■ neutrophils ■ trypsin inhibitors ■ ulinastatin

Kawasaki disease (KD) is an acute febrile illness in children and is pathologically characterized by systemic vasculitis.<sup>1</sup> High-dose intravenous immunoglobulin (IVIG), together with aspirin, is clearly effective in resolving inflammation associated with KD and reducing the occurrence of coronary artery lesions (CAL).<sup>2,3</sup> However, CAL, including transient dilatation, occurs in >10% of patients despite this therapy.<sup>4</sup> The limited efficacy of IVIG therapy has led researchers to seek additional agents in the treatment of KD.

### Clinical Perspective on p 2828

Ulinastatin (UTI), a urinary trypsin inhibitor that protects tissues and organs against neutrophil-mediated injury, is considered to be a reasonable treatment of KD

because several investigations have demonstrated that markedly activated neutrophils or higher plasma levels of neutrophil elastase are involved in the poor response to IVIG and the formation of CAL.<sup>5–10</sup> For the treatment of KD, UTI has been used since the first clinical report by Okada et al was published.<sup>11</sup> However, no sufficient results have been reported confirming the clinical usefulness of UTI in the treatment of KD, although investigators have reported some restrictive efficacies for the patients with KD.<sup>11–13</sup>

In the present study, we performed an initial treatment with a combination of UTI, aspirin, and IVIG for patients with acute KD. The aim of the present study was to investigate whether UTI in the initial treatment phase improves the coronary artery outcomes for patients with acute KD.

### Methods

#### Patient Population and Data Collection

We retrospectively reviewed the clinical records of patients with KD treated between October 1998 and December 2009 at 14 hospitals in the Saitama and Gunma prefectures in Japan. At the laboratory of National Defense Medical College (NDMC), UTI has been examined for its inhibition of neutrophil-mediated injury in KD, septic shock, and circulatory shock.<sup>14–16</sup> On the basis of these experimental results and the clinical reports, we added UTI to the regimen of initial treatment for patients with KD at NDMC.<sup>11–13</sup> All patients admitted to NDMC were provided information about UTI, and all patients who provided their informed consent underwent initial treatment with a combination of UTI, aspirin, and IVIG. However, the regimen used in the remaining 13 hospitals did not include UTI either as an initial treatment or as an additional rescue treatment for patients refractory to initial treatment. Patients in those hospitals were treated with a standard, conventional initial treatment, a combination of aspirin and IVIG.

We defined patients treated with UTI as the UTI group and patients treated without UTI as the control group and compared the occurrence of CAL between the groups.

The present study was approved by the institutional review board at the NDMC.

#### Diagnosis

Our criteria for a diagnosis of KD included fever (temperature >38°C) accompanied by the presence of at least 4 of the following 5 findings: bilateral conjunctival injection, changes in the lips and the oral cavity, nonpurulent cervical lymphadenopathy, polymorphous exanthema, and changes in the extremities. These diagnostic criteria are compliant with the *Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease* (5th revision).<sup>17</sup> The first day of illness was defined as the first day fever was present.

Patients were excluded if the clinical or laboratory evidence suggested atypical KD or any other disease known to mimic KD, such as adenovirus infection, Epstein-Barr virus infection, scarlet fever, or bacterial cervical lymphadenitis. Patients who presented with CAL before the initial treatment began were also excluded from the study.

#### Definition of Coronary Artery Lesions

Pediatricians had recurrently assessed the coronary arteries using 2-dimensional echography, and we reviewed their records at least 1 month after the onset of KD. In accordance with the Japanese Ministry of Health criteria, CAL was diagnosed when any of the examinations resulted in the following findings: an internal lumen diameter >3.0 mm in a child <5 years of age or >4.0 mm in a child ≥5 years of age, an internal segment diameter at least 1.5 times larger than that of an adjacent segment, or an irregular lumen.

#### Comparison of the Coronary Artery Outcomes

We compared the occurrence of CAL between the UTI group and the control group. In addition, we divided the groups into patients at high and low risk of CAL according to the Gunma score, then compared the occurrence of CAL between the UTI group and the control group.

The Gunma score is the scoring system developed to predict the occurrence of IVIG unresponsiveness and CAL formation before the initial treatment.<sup>9</sup> This risk score, developed based on a large sample (750 clinical records) and validated during the development process, consists of the following 7 variables (the range of the risk score is 0–11 points): serum sodium, aspartate aminotransferase (AST), percentage of the white cells that represent neutrophils, platelets, C-reactive protein (CRP), age in months, and the days of illness at initial treatment. Patients with a higher score are at a higher risk of IVIG unresponsiveness and CAL formation; moreover, the occurrence of CAL rises sharply at 7 points (the occurrence of CAL at 7 points is 3–5 times higher than that at 6 points).<sup>9</sup> Therefore, to

Table 1. Baseline Characteristics of Study Patients

	Control Group (n=1178)	UTI Group (n=369)	P Value
Male gender, n (%)	659 (56)	216 (59)	0.40*
Age at onset, months	29.8±22.6	29.4±24.7	0.80
White blood cell count, ×10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup>	15.0±5.0	14.4±4.9	0.06
Neutrophils, %	68.6±15.1	73.5±12.7	<0.001
Platelet count, ×10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup>	34.7±10.7	34.4±10.5	0.57
AST, IU/L	110.6±208.7	131.7±272.2	0.17
Sodium, mmol/L	134.5±2.9	134.1±3.2	0.01
Albumin, g/dL	3.9±0.4	4.0±0.4	0.43
CRP, mg/dL	8.5±5.2	8.9±5.7	0.22
Days of illness at initial treatment, days	4.8±1.4	4.7±1.5	0.32
Gunma score, points	3.5±2.4	4.1±2.5	<0.001
Gunma score 0 to 6 points, n (%)	1037 (88)	300 (81)	0.002*
Gunma score 7 to 11 points, n (%)	141 (12)	69 (19)	

Data are presented as the mean±SD for continuous variables, as the number of patients (%) for categorical variables. P values were obtained using an unpaired t test, or \*using Fisher's exact test.

identify the patients at high risk of CAL with extremely high specificity, we defined the patients with a Gunma score between 7 and 11 points as those at high risk of CAL in the present study. When we set the cutoff point at 7 points, sensitivity and specificity for prediction of CAL formation were 55% and 92%, whereas the original setting (cutoff point at 4) demonstrated 91% and 60%, respectively.<sup>9</sup>

#### Requirements for Additional Rescue Treatment

Additional rescue treatment was provided when patients had persistent fever lasting >24 hours after the completion of the initial treatment or in the presence of recrudescence fever associated with KD symptoms after an afebrile period. We divided the patients who required no additional rescue treatment into the Add Tx (-) subgroup and those who required additional rescue treatment into the Add Tx (+) subgroup. The proportion of the subgroups was then assessed both in the UTI group and in the control group. In addition, the occurrence of CAL was calculated in each subgroup.

#### Assessment of Adverse Events

Adverse events associated with UTI, such as the elevation of transaminase, neutropenia, rash, and anaphylactic shock (rarely), were reported. In the present study, neutropenia was diagnosed when the neutrophil count decreased to <1500 cells/mm<sup>3</sup>.

#### Statistical Analysis

Data are presented as the mean±SD for continuous variables or as a percentage for categorical variables. Baseline characteristics and components of treatment were compared between the UTI group and the control group using an unpaired t test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. Considering that the use of UTI was completely determined by institutions in the present study, we performed multiple logistic regression analysis to examine the relationship between the use of UTI and the occurrence of CAL. The contribution of UTI to the requirement of additional rescue treatment was also examined by multiple logistic regression. Models were adjusted for sex, Gunma score, and the dosage of initial IVIG (1 or 2 g/kg).<sup>3,18</sup> Multiple logistic regression analyses were also

Received February 24, 2011; accepted October 20, 2011.  
From the Departments of Pediatrics (Ta.K., T.I., M.T., Y.K., H.T., K.N., N.I., M.N., Y.H., Y.A., S.N.) and Medical Informatics (H.S.), National Defense Medical College, Saitama; Department of Pediatrics, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma (Toh.K.); Department of Cardiology, Gunma Children's Medical Center, Gunma (Tom.K.); and Department of Education, Ibaraki University, Ibaraki, Japan (S.T.).

Correspondence to Takashi Kanai, MD, The Department of Pediatrics, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan. E-mail dr22040@ndmc.ac.jp

© 2011 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028423

**Table 2. Components of Treatment**

	Control Group (n=1178)	UTI Group (n=369)	P Value
Dosage of initial IVIG			
2 g/kg	1076 (91)	325 (88)	0.07
1 g/kg	102 (9)	44 (12)	
Patients who required additional treatment	262 (22)	48 (13)	<0.001
Additional IVIG	219/262 (84)*	46/48 (96)*	NA
Corticosteroids	195/262 (74)*	25/48 (52)*	NA
Cyclosporin	2/262 (0.8)*	0/48 (0)*	NA
Increase in dosage of UTI†	0/262 (0)*	48/48 (100)*	NA

IVIG indicates intravenous immunoglobulin; UTI, ulinastatin; NA indicates not applicable. Data are presented as the number of patients (%), or \*as the proportion of the patients that received each additional treatment to all patients that required additional rescue treatment (%).

†The dosage of UTI was increased to twice the original dosage per day. P values were obtained using Fisher's exact test.

performed for the patient groups at high and low risk of CAL. In addition, after limiting the study period to 2002 to 2009 in order to exclude the patients treated with 1 g/kg initial IVIG, we conducted sensitivity analysis on a subset of the data. Missing data for all variables were not imputed and were treated as missing. To ensure consistency of results, we also performed a multiple imputation analysis (5 repeated imputations were used in the analyses). For all analyses, a 2-sided probability value <0.05 was considered indicative of statistical significance. All statistical analyses were performed with SAS version 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

## Results

### Characteristics and Laboratory Findings of the Patients

Three hundred sixty-nine patients in the UTI group and 1178 patients in the control group were included in the present study. Table 1 describes the baseline characteristics and laboratory findings for the UTI group and the control group. No significant differences were found between the UTI group and the control group, with the exception of the percentage of neutrophils, serum sodium level, and the Gunma score. The proportion of patients in the UTI group with a Gunma score between 7 and 11 points was significantly higher than that found in the control group.

### Components of Treatment

In both the UTI group and the control group, all patients were treated with a combination of aspirin ( $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) and high-dose IVIG (1 or 2 g/kg) for the initial treatment. The

dosage of aspirin was decreased to  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  after normalization of the CRP level. In addition, patients in the UTI group received UTI (Miracrid, Mochida Pharmaceutical, Tokyo, Japan) by intravenous infusion ( $15\,000 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  in 3 divided doses) as part of the initial treatment. UTI was administered until normalization of the CRP level. As shown in Table 2, the proportion of patients receiving 1 g/kg initial IVIG was not significantly different between the UTI group and the control group.

In both the UTI and the control group, all patients that did not respond to the initial treatment, with the exception of 2, were treated with additional IVIG (1 or 2 g/kg) and/or corticosteroids ( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  by intravenous infusion) as an additional rescue treatment. The remaining 2 patients, from the control group, were treated with additional IVIG and corticosteroids, then cyclosporin. In the UTI group, the dosage of UTI was also increased to twice the original dosage per day (in 6 divided doses) for all patients who required additional rescue treatment. No patients in the control group received UTI, even as an additional rescue treatment.

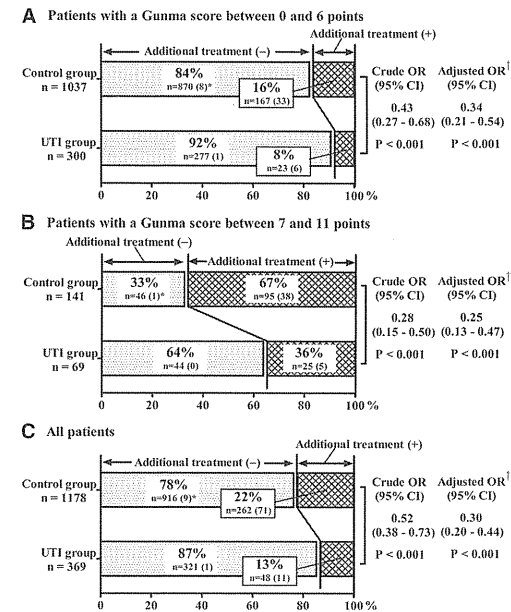
### Comparison of the Coronary Artery Outcomes

As shown in Table 3, the occurrence of CAL in the UTI group was significantly lower than that found in the control group (12 of 369 [3%] versus 80 of 1178 [7%]; crude odds ratio [OR], 0.46; 95% confidence interval [CI], 0.25–0.86;  $P=0.01$ ). This was particularly the case for the patients with a Gunma score between 7 and 11 points (at high risk of CAL): the occurrence of CAL in the UTI group was markedly lower than that in the control group (5 of 69 [7%] versus 39 of 141 [28%]; crude OR, 0.20; 95% CI, 0.08–0.55;  $P=0.002$ ). After adjustment for sex, Gunma score, and dosage of initial IVIG, the occurrence of CAL in the UTI group remained significantly lower than that in the control group.

Sensitivity analyses excluding the patients treated with 1 g/kg initial IVIG showed results similar to those prior to exclusion (data not shown). In addition, multiple imputation analysis showed results similar to those in Table 3 (data not shown).

### Requirements for Additional Rescue Treatment

The Figure shows the proportion of patients that required additional rescue treatment in the UTI group and in the control group. Within each of the patient groups defined by the Gunma score (Figure, A through C), the proportion of patients in the Add Tx (+) subgroup of the UTI group was



**Figure.** The proportion of patients that required additional rescue treatment. **A**, Patients with a Gunma score between 0 and 6 points. **B**, Patients with a Gunma score between 7 and 11 points. **C**, All patients. OR indicates odds ratio; CI, confidence interval. Each category is presented as a percentage of the whole. \*Data are presented as the number of patients in each category (the number of patients with coronary artery lesions). †Odds ratios of the requirement for additional rescue treatment are for the UTI group compared with the control group and were adjusted for sex, Gunma score, and dosage of initial intravenous immunoglobulin (1 or 2 g/kg).

significantly lower than that found in the control group. For patients with a Gunma score between 7 and 11 points, the proportion of patients in the Add Tx (+) subgroup of the UTI group was almost half that of the control group (25 of 69 [36%] versus 95 of 141 [67%]; crude OR, 0.28; 95% CI, 0.15–0.50;  $P<0.001$ ). After adjustment for sex, Gunma score, and dosage of initial IVIG, the proportion of patients requiring additional rescue treatment in the UTI group remained significantly lower than that in the control group (Figure, A through C).

As shown in Figure, A through C, the occurrences of CAL in the Add Tx (+) subgroup were always markedly higher than those in the Add Tx (-) subgroup both for the UTI group and for the control group.

However, the occurrences of CAL in either the Add Tx (+) subgroup or the Add Tx (-) subgroup were not significantly different between the UTI group and the control group (data not shown). These results were similarly found in each of the patient groups defined by the Gunma score (Figure, A through C).

In addition, the results of sensitivity analyses excluding the patients treated with 1 g/kg initial IVIG were similar to those prior to exclusion (data not shown). Multiple imputation analysis also showed results similar to those in the Figure (data not shown).

### Assessment of Adverse Events

No adverse events associated with UTI were observed.

## Discussion

The principal findings in the present study are as follows: (1) the occurrence of CAL in the UTI group was significantly lower than that in the control group; (2) for patients at high risk of CAL (a Gunma score between 7 and 11 points), the occurrence of CAL in the UTI group was markedly lower than that in the control group.

To elucidate why the occurrence of CAL in the UTI group was lower than that in the control group, we assessed the requirement for additional rescue treatment in each group. In this analysis, most patients with CAL were included in the subgroup of patients that required additional rescue treatment. This result indicates that success of the initial treatment is crucial for the prevention of CAL; this concurs with several previous reports.<sup>9,19–21</sup> More importantly, this analysis demonstrated that the proportion of patients that required additional rescue treatment was significantly lower in the UTI group than in the control group. Therefore, we speculated that UTI increased the success rate of the initial treatment and increased the number of patients that required no additional rescue treatment, consequently decreasing the occurrence of CAL.

The present study contained two dosages of initial IVIG (1 or 2 g/kg) due to the long study period, as shown in Table 2. However, even when we limited the study period to 2002 to 2009 in order to exclude the patients treated

with 1 g/kg, the statistical results were similar to those prior to the time limitation. Therefore, we estimate that the use of two doses of initial IVIG had little influence on our conclusions.

In the present study, missing data were not imputed and were treated as missing. Findings for multiple imputation analysis were similar to results without multiple imputation. Based on the consistency of results in these analyses, we considered that bias related to missing values was little. It is unlikely that missing data would significantly change our conclusions.

UTI, clinically used for the treatment of circulatory shock, septic shock, and acute respiratory distress syndrome,<sup>22–24</sup> has a variety of therapeutic mechanisms: (1) activity inhibition of neutrophil elastase and other proteases; (2) suppression of protease secretion from neutrophils via stabilization of the lysosomal membrane; (3) an inhibitory effect on the production of cytokines and adhesion molecules, such as interleukins 1, 6, and 8, tumor necrosis factor  $\alpha$ , intercellular adhesion molecule-1, and endothelial leukocyte adhesion molecule-1; (4) anti-inflammation; and (5) antioxidation.<sup>12,14,15,25–27</sup> Moreover, UTI may also prevent the development of CAL by reversing the imbalance in favor of matrix metalloproteinase activation because neutrophil elastase activates matrix metalloproteinases and degrades tissue inhibitors of matrix metalloproteinases.<sup>7,28–32</sup> However, neutrophils infiltrate in the early stage (7–9 days after onset) and produce neutrophil elastase, various inflammatory cytokines, and superoxide anions, which contribute to the formation of CAL.<sup>33–36</sup> Thus, the clinical use of UTI may be more beneficial in the initial treatment than in additional rescue treatment. Recently, several pediatricians have focused on effective initial treatments combined with aspirin and IVIG to reduce the occurrence of CAL due to the limited efficacy of additional rescue treatment.<sup>18,37–40</sup> We propose that UTI is an effective candidate for intensive initial treatment.

To date, investigations of UTI in the acute phase of KD have demonstrated the inhibitory effect of arachidonate metabolism by inhibiting prostaglandin H<sub>2</sub> synthase and the suppression of oxidant stress (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>).<sup>12,41</sup> In addition, the clinical usefulness of UTI for the treatment of KD has been reported. Okada et al demonstrated that UTI shortened the febrile period in their retrospective study.<sup>11</sup> Iwashima et al reported that the antipyretic effect of UTI plus IVIG therapy may appear to be greater than that of IVIG alone and that the initial treatment with UTI may reduce the total dosage of IVIG in a subset of patients with KD.<sup>13</sup> In the present study, our results also showed that fewer patients required additional rescue treatment in the UTI group than in the control group. Nevertheless, a decrease in the occurrence of CAL has never been demonstrated except for the present study, possibly because the examinations used small sample sizes to assess the efficacy of UTI.<sup>11,13,41</sup> Therefore, the present study is valuable for its large sample size and because it is the first report demonstrating that UTI is associated with a reduction of CAL.

### Limitations

Some drawbacks exist in the present study. First, this is a nonrandomized, retrospective study. Because the use of UTI was determined by the institutions and all patients in the UTI group were derived from only 1 institution, there may be unobserved or unmeasured confounders associated with the clinical institutions. All potential bias and confounders cannot be ruled out, although we presented the adjusted ORs of treatment using multivariate analysis.

Second, a standardized protocol for the management of patients, especially patients refractory to initial treatment, was not in place at the participating institutions because of the retrospective nature of the study. Some variations in additional rescue treatments for refractory patients may exist. However, although there were some differences in the components of the additional rescue treatment or in the timing of the decision to add rescue treatment, the occurrences of CAL in the patients who required additional rescue treatment were not significantly different between the UTI group and the control group. The variations in management are unlikely to have had a considerable impact on our conclusions in the present study.

Third, CAL was diagnosed according to Japanese Ministry of Health criteria, which are simple and easy to use in clinical settings. One should note, however, that De Zorzi et al have reported that the use of Japanese Ministry of Health criteria might underestimate the true prevalence of CAL in patients with KD.<sup>42</sup>

Fourth, this study excluded patients with atypical KD and those who presented with CAL before the initial treatment began. Our results cannot be generalized to these patients, although physicians may have concern for the management of their care.<sup>43</sup>

### Conclusions

Our retrospective study is the first report demonstrating that UTI is associated with fewer patients requiring additional rescue treatment and a reduction of CAL. Further study and a randomized prospective trial are necessary to confirm the clinical benefits of UTI.

### Acknowledgments

We thank all investigators and their staff for their contributions to this study at the following institutions: Department of Pediatrics, Kiryu Kosei General Hospital; Department of Pediatrics, Tatebayashi Kosei Hospital; Department of Pediatrics, Takasaki National Hospital; Department of Pediatrics, Fujioka General Hospital; Department of Pediatrics, Iseaki Municipal Hospital; Department of Pediatrics, Gunma Central General Hospital; Department of Pediatrics, Saiseikai Maebashi Hospital; Department of Pediatrics, Hara-machi Red Cross Hospital; Department of Pediatrics, Fukaya Red Cross Hospital; Department of Pediatrics, Tone Central Hospital; Department of Pediatrics, Maebashi Red Cross Hospital; Department of Cardiology, Gunma Children's Medical Center; Department of Pediatrics, Gunma University Graduate School of Medicine; and Department of Pediatrics, National Defense Medical College.

### Disclosures

None.

### Sources of Funding

This work was supported in part by grants from the Ministry of Defense, the Ministry of Health, Labour and Welfare, the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and the Mitsubishi Pharma Research Foundation.

### References

- Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004;364:533–544.
- Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, Tamura T, Hirose O, Manabe Y, Yokoyama T, Baba K, Mori C. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1984;2:1055–1058.
- Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP, Manson WH, Meissner HC, Rowley AH, Shulman ST, Reddy V, Sundel RP, Wiggins JW, Colton T, Melish ME, Rosen FS. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324:1633–1639.
- Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Chihara I, Aoyama Y, Kotani K, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007–2008 nationwide survey. *J Epidemiol*. 2010;20:302–307.
- Takeshita S, Nakatani K, Kawase H, Seki S, Yamamoto M, Sekine I, Yoshioka S. The role of bacterial lipopolysaccharide-bound neutrophils in the pathogenesis of Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 1999;179:508–512.
- Inamo Y, Harada K, Okuni M, Kimoto K, Takeuchi S, Sakurabayashi I. Immunoreactive polymorphonuclear leukocyte elastase in complex with alpha 1-antitrypsin in Kawasaki disease. *Acta Paed Jap*. 1987;29:202–205.
- Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, Kobayashi T, Nakano H, Nagasaka H, Sasaki N, Asano H, Kyo S, Yokote Y. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2001;104:860–863.
- Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am J Cardiol*. 1998;81:1116–1120.
- Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113:2606–2612.
- Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, Martin DD, Newburger JW, Burns JC. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008;153:117–121.
- Okada M, Nakai S, Kobayashi Y, Satoh T. Effects of intravenous gamma globulin and ulinastatin on patients with Kawasaki disease and predicted giant coronary artery aneurysms [in Japanese]. *J Jpn Pediatr Soc*. 1997;101:1165–1170.
- Zaitou M, Hamasaki Y, Tashiro K, Matsuo M, Ichimaru T, Fujita I, Tasaki H, Miyazaki S. Ulinastatin, an elastase inhibitor, inhibits the increased mRNA expression of prostaglandin H<sub>2</sub> synthase-type 2 in Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2000;181:1101–1109.
- Iwashima S, Seguchi M, Maebayashi T, Ohzeki T. Ulinastatin therapy in Kawasaki disease. *Clin Drug Invest*. 2007;27:691–696.
- Aosasa S, Ono S, Mechiyuki H, Tsujimoto H, Ueno C, Matsumoto A. Mechanism of the inhibitory effect of protease inhibitor on tumor necrosis factor alpha production of monocytes. *Shock*. 2001;15:101–105.
- Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, Kawamura Y, Sekine I. Inhibitory effect of serine protease inhibitors on neutrophil-mediated endothelial cell injury. *J Leukocyte Biol*. 2001;69:241–247.
- Tsujimoto H, Takeshita S, Nakatani K, Kawamura Y, Tokutomi T, Sekine I. Delayed apoptosis of circulating neutrophils in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2001;126:355–364.
- Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, Ishii M, Harada K. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the V revised edition). *Pediatr Int*. 2005;47:232–234.
- Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, Saji T, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, Arakawa H. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:498–502.
- Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease: US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:1144–1148.
- Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatr*. 2000;105:E78.
- Durongpissitkul K, Soongswang J, Laohaprasitporn D, Nana A, Prachunmoh C, Kangkangate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2003;24:145–148.
- Tani T, Abe H, Endo Y, Haneesawa K, Kodama M. Effects of a urinary trypsin inhibitor on acute circulatory insufficiency after surgical operation. *Am J Surg*. 1998;175:142–145.
- Sato N, Murakami K, Ishida K, Ikeda K, Saito K. Pulmonary hypertension and polymorphonuclear leukocyte elastase after esophageal cancer operations. *Ann Thorac Surg*. 1991;51:754–758.
- Akashi K, Ishimaru T, Shibuya T, Harada M, Niho Y. Human urinary proteinase inhibitor in the treatment of *P carinii* pneumonia. *Chest*. 1991;99:1055–1056.
- Nishijima J, Hiroaka N, Murata A, Oka Y, Kitagawa K, Tanaka N, Toda H, Mori T. Protease inhibitors (gebechat mesylate and ulinastatin) stimulate intracellular chemiluminescence in human neutrophils. *J Leukocyte Biol*. 1992;52:262–268.
- Bingyang J, Jinping L, Mingzhang L, Guyan W, Zhengyi F. Effects of urinary protease inhibitor on inflammatory response during on-pump coronary revascularization: effect of ulinastatin on inflammatory response. *J Cardiovasc Surg*. 2007;48:497–503.
- Gao C, Huan J, Li W, Tang J. Protective effects of ulinastatin on pancreatic and renal damage in rats following early scald injury. *Burns*. 2009;35:547–552.
- Senzaki H. The pathophysiology of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: role of matrix metalloproteinases. *Arch Dis Child*. 2006;91:847–851.
- Takeshita S, Tokutomi T, Kawase H, Nakatani K, Tsujimoto H, Kawamura Y, Sekine I. Elevated serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2001;125:340–344.
- Nagase H, Englund JJ, Suzuki K, Salvesen G. Stepwise activation mechanisms of the precursor of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) by proteinases and (4-aminophenyl)mercuric acetate. *Biochemistry*. 1990;29:5783–5789.
- Okada Y, Watanabe S, Nakanishi I, Kishi J, Hayakawa T, Watorek W, Travis J, Nagase H. Inactivation of tissue inhibitor of metalloproteinases by neutrophil elastase and other serine proteinases. *FEBS Lett*. 1988;229:157–160.
- Shimizu C, Matsubara T, Onouchi Y, Jain S, Sun S, Nievergelt CM, Shike H, Brophy VH, Takegawa T, Furukawa S, Akagi T, Newburger JW, Baker AL, Burgner D, Hibberd ML, Davila S, Levin M, Mamtani M, He W, Ahuja SK, Burns JC. Matrix metalloproteinase haplotypes associated with coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. *J Hum Genet*. 2010;55:779–784.
- Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S, Wakayama M, Yokouchi Y. Neutrophilic involvement in the damage to coronary arteries in acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2005;47:305–310.
- Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today*. 1995;16:21–26.
- Wei S, Liu JH, Blanchard DK, Djeu JY. Induction of IL-8 gene expression in human polymorphonuclear neutrophils by recombinant IL-2. *J Immunol*. 1994;152:3630–3636.
- Mitani J, Hamasaki Y, Yamamoto S, Miyazaki S. Inhibition by dexamethasone of the lipopolysaccharide-induced increase in IL-6 mRNA abundance and IL-6 production in human polymorphonuclear leukocytes. *Int J Immunopharmacol*. 1996;18:339–346.
- Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr*. 2003;142:611–616.
- Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, Atz AM, Li JS, Takahashi M, Baker AL, Colan SD, Mitchell PD, Klein GL, Sundel RP. Pediatric Heart Network Investigators. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007;356:663–675.
- Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T, Takeuchi K, Morikawa A. 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.

40. Okada K, Hara J, Maki I, Miki K, Matsuzaki K, Matsuoka T, Yamamoto T, Nishigaki T, Kurotobi S, Sano T, Osaka Kawasaki Disease Study Group. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2009;168:181-185.
41. Saji T. Clinical utility of ulinastatin, urinary protease inhibitor in acute Kawasaki disease. *Nippon Rinsho*. 2008;66:343-348.
42. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1998;133:254-258.
43. Dodi I, Raggi V, Verna M, Tehana B, Vignali D, Bandello MA, Lacava S, Izzi GC, Agnetti A. Atypical Kawasaki disease with coronary aneurysm in infant. *Ital J Pediatr*. 2011;37:19.

#### CLINICAL PERSPECTIVE

The present study is the first report demonstrating that ulinastatin (UTI), a urinary trypsin inhibitor, is associated with fewer patients requiring additional rescue treatment and reduction of coronary artery lesions in the treatment of Kawasaki disease (KD). UTI, which protects tissues and organs against neutrophil-mediated injury, has been clinically used for the treatment of circulatory shock, septic shock, and acute respiratory distress syndrome. The results of our retrospective study suggested the usefulness of UTI as an initial treatment of KD, although UTI has been used mainly as an additional rescue treatment for patients refractory to initial treatment. Considering the pathological finding of neutrophils in the early stage of KD, clinical use of UTI may be more beneficial in initial treatment than in additional rescue treatment. Moreover, initial treatment with a combination of intravenous immunoglobulin and UTI may reduce not only the occurrence of coronary artery lesions but also the number of patients requiring additional rescue treatment, leading to possible benefits in total cost. No adverse events associated with UTI were observed in the present study. We consider that UTI is an effective candidate for intensive initial treatment to improve the clinical course and coronary outcome among patients with KD. Further study and a randomized prospective trial are needed to confirm the clinical benefits of UTI.

### 特集

### 川崎病遠隔期の諸問題

## 川崎病急性期治療の進歩\*

小林 徹\*\*  
小林 富男\*\*\*  
荒川 浩一\*\*

**Key Words** : Kawasaki disease, intravenous immunoglobulin, resistance to initial intravenous immunoglobulin, corticosteroid, infliximab

#### はじめに

川崎病は1967年に川崎富作がはじめて報告した小児期に好発する全身性血管炎症候群である<sup>1)</sup>。川崎病による血管炎は特に冠動脈に強く炎症が惹起され、無治療では約1/4に冠動脈瘤が生じることが知られている。発見から40年以上が経過するがいまだその原因は明らかになっていない。そのため特異的な治療法はいまだ存在せず、早期に血管炎を抑制して冠動脈のリモデリングを抑制することが現在の急性期治療における最大の目標である。本稿では過去の川崎病急性期治療の歴史、現在の標準的治療である免疫グロブリン療法 (IVIG) の有用性とその限界、ならびに最新の治療法について解説する。

#### 川崎病発見当初

川崎病の治療を論ずるにまずふれるべきは川崎の原著論文で行われた治療であろう。川崎は感染に起因する全身性熱性疾患、もしくは膠原病類縁疾患の可能性を考え、抗菌剤 (50例中47症

表1 初期治療別の冠動脈病変発生頻度 (発症1~2か月後)

	冠動脈病変発生頻度
プレドニゾロン	11/17 (65%)
プレドニゾロン+ワルファリン	2/7 (29%)
プレドニゾロン+アスピリン	0/7 (0%)
アスピリン	4/36 (11%)
抗菌剤のみ	5/25 (20%)

例)や副腎皮質ステロイド (50例中22例) を使用して治療にあたった。川崎は本症を、再発がみられず、自然治癒し、後遺症を残さない予後良好な疾患と位置づけており、使用した薬剤の治療効果に差があるかの結論はなく、今後慎重に検討していく必要があるというのが結論であった。

川崎による報告以降、全国から類似した臨床経過を示す症例が相次いで報告されるようになり、1970年に厚生省MCLS研究班による疫学調査が行われた。その結果、驚くべきことに第1回全国調査では1,857例中26例、第2回全国調査では2,836例中41例の死亡例が確認された<sup>2)</sup>。死亡例の剖検結果で共通していたのは冠動脈炎の存在と冠動脈瘤形成、そして瘤内の血栓性閉塞であり、川崎病の病態が全身性の血管炎症候群であることが明らかとなった<sup>3)</sup>。

血管炎を抑制する目的で頓用されたのはプレドニゾロン (PSL) を中心とした副腎皮質ステロイ

\* Progress in treating acute Kawasaki disease.

\*\* Tohru KOBAYASHI, M.D., Ph.D. & Hirokazu ARAKAWA, M.D., Ph.D.: 群馬大学大学院小児科学分野 (〒371-8511 前橋市昭和町3-39-22); Department of Pediatrics, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi 371-8511, JAPAN

\*\*\* Tomio KOBAYASHI, M.D., Ph.D.: 群馬県立小児医療センター循環器科



表2 病日別冠動脈病変出現頻度

	入院時	1か月	2か月	1年	2年	3年
アスピリン群	16/101 (15.8%)	22/101 (10.9%)	11/101 (10.9%)	1/101 (1.0%)	1/101 (1.0%)	1/101 (1.0%)
フルルビプロフェン群	13/104 (12.5%)	40/104 (38.5%)	27/104 (26.0%)	12/104 (11.5%)	10/103 (9.6%)	7/104 (6.7%)
プレドニゾロン+ ジビリダモール群	14/101 (13.9%)	27/101 (26.9%)	20/101 (19.8%)	9/101 (8.9%)	6/101 (5.9%)	5/101 (5.0%)

ドと、アスピリンを中心とした非ステロイド系抗炎症薬であった。草川ら<sup>45)</sup>は、PSL 2 mg/kg/day治療群、4 mg/kg/day治療群、PSL非使用群を比較し、4 mg/kg/day群で有熱期間の短縮など臨床的効果が得られたと報告した。一方加藤ら<sup>46)</sup>は、5種類の治療プロトコルを比較する後方視的検討を行い、PSL治療はアスピリン療法に比べて冠動脈病変発生頻度が高いことを明らかにした(表1)。これらの研究デザインはいずれも後方視的であったため、草川ら<sup>47)</sup>によって副腎皮質ステロイドと非ステロイド系抗炎症薬の有効性を検証するための前方視的無作為化比較試験が1981年に実施された(表2)。治療法はアスピリン(50 mg/kg)群、フルルビプロフェン(4 mg/kg)群、PSL(2 mg/kg × 7 days) + ジビリダモール(5 mg/kg)群の3群であった。結果、アスピリン群がフルルビプロフェン群と比較して有意に冠動脈病変合併頻度が低かった。アスピリン群とPSL + ジビリダモール群との間にはいずれの時点においても統計学的有意差がなかったが、アスピリン群の冠動脈病変の発生頻度が低い傾向にあったため、アスピリン治療の優位性は揺るぎないものとされた。アスピリン中心の治療が行われるようになって死亡率は減少したが(0.2 ~ 0.3%)、冠動脈病変合併頻度は20%前後と高率で巨大冠動脈瘤も少なくなり、満足できる治療法ではなかった。

免疫グロブリン療法

川崎病急性期治療のbreak throughとなったのは1984年に古庄ら<sup>8)</sup>が報告したIVIGである。古庄らは当時標準的治療であったアスピリン療法を対照群、アスピリン + IVIG(400 mg/kg/day × 5 days)を治療群として無作為割り付けを行い、冠動脈病変発生頻度を比較した。結果、アスピリン

単独療法群に比べアスピリン + IVIG療法群は有意に冠動脈病変発生頻度を抑制することが明らかとなった。1986年には米国で、Newburgerら<sup>9)</sup>によって追試が行われ、同様にアスピリン単独療法に比べアスピリン + IVIG療法群は冠動脈病変発生頻度を抑制することが証明された。さらに1991年にNewburgerら<sup>10)</sup>は、アスピリン + IVIG分割投与(400 mg/kg/day × 4 days)群とアスピリン + IVIG単回投与(2 g/kg/day × 1 day)群を無作為割り付けし、単回投与群において冠動脈病変発生頻度が低いことを明らかにした(表3)。

その後のmeta-analysis<sup>11)~13)</sup>でも同様にIVIGは用量依存性に冠動脈病変形成阻止効果があることが明らかとなり、IVIGの有用性が確立された。

これらの結果より、川崎病と診断された症例に対してはIVIG 2 g/kg単回投与(アスピリン30 mg/kg/dayを併用)を行うことがわが国における標準的治療としてのコンセンサスが得られ、急性期症例の8割以上にIVIG 2 g/kg単回療法が実施されている。2003年に日本小児循環器学会より勧告された川崎病急性期治療のガイドライン<sup>14)</sup>では、急性期治療の目標を「急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させ、結果として合併症である冠動脈瘤の発症頻度を最小限にすること」と定義しており、第7病日以前のIVIG投与を推奨している。しかし、本療法の問題点は初回IVIGに反応が悪く解熱効果や炎症マーカーの改善が得られないIVIG不応例の存在である。IVIG不応例は川崎病患者全体の2割前後を占め<sup>15)16)</sup>、冠動脈病変を合併する症例の多くはIVIG不応例に含まれる。そのため、現在IVIG不応例といった重症川崎病患者に対する新たな治療戦略が求められている。

表3 前方視的無作為化比較試験による免疫グロブリン療法の治療成績

	症例数	冠動脈病変発生頻度	
吉庄ら(1984年)		29病日以内	30 ~ 60病日
アスピリン単独	45例	19/45(42%)	14/45(31%)
アスピリン + 免疫グロブリン 400 mg/kg × 5日	40例	6/40(15%)	3/40(8%)
		P=0.008	P=0.007
Newburgerら(1986年)		登録2週後	登録7週後
アスピリン単独	84例	18/78(23%)	14/79(18%)
アスピリン + 免疫グロブリン 400 mg/kg × 4日	84例	6/75(8%)	3/79(4%)
		P=0.014	P=0.009
Newburgerら(1991年)		登録2週後	登録7週後
アスピリン + 免疫グロブリン 400 mg/kg × 4日	276例	24/263(9.1%)	19/263(7.2%)
アスピリン + 免疫グロブリン 2,000 mg/kg × 1日	273例	12/260(4.6%)	10/257(3.9%)
		P=0.014	P=0.009

表4 免疫グロブリン療法以外の治療手段(急性期川崎病治療のガイドラインより)

治療法	投与方法	副作用と注意点
経口ステロイド (プレドニゾロン)	2 mg/kg/日 内服2週間以後6週間かけて漸減中止	漸減時再燃あり、巨大冠動脈瘤とその破裂の頻度が高くなる可能性あり
ステロイドパルス (メチルプレドニゾロン)	30 mg/kg/日 点滴静注1~3日間	高血圧、血栓症、電解質異常
好中球エラスターゼ阻害剤 (ウリナスタチン)	ミラクリッドとして 5,000単位/kg × 3~6回/日点滴静注数日間	白血球減少、発疹
血漿交換(5%アルブミン液)	循環血液量と同1~3日間	ショック、血管損傷

表5 免疫グロブリン療法不応例を予測する新規スコア

	しきい値	点数
群馬スコア(5点以上:感度76%、特異度80%)		
Na	133 mmol/l以下	2点
AST	100 IU/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	10 mg/dl以上	1点
血小板数	300,000/μ以下	1点
月齢	12か月以下	1点
久留米スコア(3点以上:感度76%、特異度80%)		
ALT	80 IU/l以上	2点
治療開始(診断)病日	4病日以前	1点
CRP	8 mg/dl以上	1点
血小板数	300,000/μ以下	1点
月齢	6か月以下	1点
大阪スコア(2点以上:感度77%、特異度86%)		
AST	200 IU/l以上	2点
経ビリルビン	0.9 mg/dl以上	1点
CRP	7 mg/dl以上	1点

免疫グロブリン療法不応例への治療選択

小児循環器学会が2003年に発表した急性期川崎病治療のガイドライン<sup>14)</sup>に記載されているIVIG

不応例への治療法を示す(表4)。現在、一般的に行われている治療はIVIG再投与(1g/kgないし2g/kg)であるが、おのおのが併用されることも多い。アメリカ心臓病学会によるガイドライン<sup>17)</sup>ではIVIG再投与が第一選択とされているが、control studyが存在しないためevidence level Cとされている。IVIG再投与によって約6割の患者は解熱するが、さらなる追加治療が必要な患者も多い。ステロイド[プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンパルス(mPSL)療法を含む]は顕著な解熱効果があるものの、使用例に冠動脈瘤形成を助長し動脈瘤が破裂しやすくなるのではないかという初期の後方視的検討結果によって禁忌とされてきた。しかし、IVIG不応例に対してステロイド投与の有用性を再認識させる研究が近年報告されるようになった<sup>18)19)</sup>。IVIG不応例に対しての追加療法として急性期の病勢を沈静化させ、重症例に対する治療手段の一つとしての意義を持つ。ウリナスタチンは国内より有効性が報告されているが、劇的な解熱効果はなく、支持的治療としての役割が大きいと思われる<sup>20)</sup>。また、ウリナスタチンの至適投与量や投与期間

表 6 初期治療別リスク別臨床経過と冠動脈予後

低リスク患者	IVIG群 (n=598)	IVIG+PSL群 (n=62)	P値
治療不応例, n(%)	57(9.5)	5(8.1)	1.00
初期治療不応, n(%)	40(6.7)	2(3.2)	0.42
再燃, n(%)	19(3.2)	3(4.8)	0.45
1か月時までの冠動脈病変合併例, n(%)	14(2.3)	0(0.0)	0.38
1か月時の冠動脈病変合併例, n(%)	5(0.8)	0(0.0)	1.00
高リスク患者	IVIG群 (n=298)	IVIG+PSL群 (n=48)	P値
治療不応例, n(%)	154(51.7)	10(20.8)	<0.001
初期治療不応, n(%)	141(47.3)	4(8.3)	<0.001
再燃, n(%)	17(5.7)	7(14.6)	0.06
1か月時までの冠動脈病変合併例, n(%)	54(18.1)	3(6.3)	0.04
1か月時の冠動脈病変合併例, n(%)	25(8.4)	2(4.2)	0.40

は検討中である。血漿交換はほかの治療法に反応しない重症例で有用性が報告されている<sup>21)</sup>。実施できる医療機関も限られ、体格の小さな乳幼児では技術的な問題点もあるため第一選択とはならない。

ガイドラインに提示された治療法以外で、TNF-αレセプター抗体を特異的にblockする生物学的製剤、infiximabの有用性が近年注目されている。2004年に米国よりIVIG不応例に対する血管炎鎮静化に有用であることがはじめて報告された<sup>22)</sup>。日本でも2006年に使用がはじめて報告された以降、多くのIVIGやほかの追加療法に不応の重症川崎病患者に使用されてきた。日本川崎病学会が実施した計4回のinfiximab使用実態調査結果<sup>23)</sup>では、4年間で97例のIVIG不応例に対するinfiximab投与が行われ、約9割の症例で解熱などの臨床効果があったことが報告された。しかし、川崎病に対するinfiximab投与はoff-labelであり、感染・脱髄疾患・悪性リンパ腫など懸念される副反応、予防接種後(特にBCG)の患者における対応、費用負担など、解決すべき課題は多い。現在、重症川崎病患者に対するinfiximab投与の有用性を検証するための治験が計画されている。

免疫グロブリン不応例の予測と初期治療層別化の試み

2006年に、診断時にIVIG不応例を一般的な血液検査結果や患者背景から予測することが可能なIVIG不応例予測モデルが相次いで報告された

(表5)<sup>24)~27)</sup>。これらの予測モデルを用いてIVIG治療開始前に治療反応性を予測した上、IVIG不応例であることが予想される重症川崎病患者のみに対して、より強力な初期治療を行う治療戦略は、最大限の効果と最小限のリスクで予後を改善できる可能性があり、2グループによって初期治療層別化の試みが行われている。

岡田ら<sup>24)</sup>は、2002~2005年にかけて大阪川崎病研究グループに受診した川崎病患者のうち、大阪スコアを用いて高リスク患者と判定された62例に対してmPSL+IVIG療法を実施し、同様に高リスク患者と判定されIVIGを施行された32例のhistorical controlとを比較検討した。結果、初期治療が有効であった症例はmPSL+IVIG群で66%、IVIG群で44%と有意に高率で(P=0.048)、冠動脈病変合併頻度はmPSL+IVIG群で24%、IVIG群で47%と有意に低頻度であった(P=0.025)。

われわれは2000~2007年にかけて群馬大学関連病院でIVIGを含む初期治療を受けた1,006例を対象に、治療層別化が可能か否かを後方視的に検証した<sup>25)</sup>。IVIGが選択された患者が896例、初期治療としてIVIG+PSLが選択された患者が110例であった。初期治療としてIVIG+PSLが選択された患者のうち、90例は同時期に実施されていたランダム化比較試験<sup>26)</sup>で割りつけられた患者であり、20例は主治医が重症であると判断したため初期治療としてIVIG+PSL療法が選択された。前述の群馬スコア5点以上を重症例と定義し、治療別・重症度別に治療経過や冠動脈予後を比較検討した(表6)。IVIG群の33%、IVIG+PSL群

の44%が高リスク群に分別され、IVIG+PSL群で有意に高リスク群の頻度が高かった(P=0.034)。リスクスコア4点以下の低リスク患者においては、治療不応例の頻度や冠動脈病変合併頻度は両治療群ともに低く、統計学的な有意差を示さなかったのに対し、リスクスコア5点以上の高リスク患者においては治療不応例、冠動脈病変の頻度も有意にIVIG+PSL群で低頻度であった。これらの結果をふまえ、現在「重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用療法のランダム化比較試験(略称RAISE Study; URL: http://raise.umin.jp/)」が実施中である。RAISE Studyは、川崎病の分野では日本初の大規模前方視的無作為化比較試験であり、日本から世界に向けて川崎病治療の新たなエビデンスが発信されることが期待されている。

おわりに

川崎病急性期治療の歴史的変遷と最新の治療法について解説した。今後は原因究明とともに、新たな治療戦略の確立を目指した臨床試験体制を構築することが必須であろう。現在、個人の疾患・治療感受性に応じたテーラーメイド医療を目指した川崎病遺伝コンソーシアムが立ち上げられており、今後の発展が期待される。

文 献

- 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症候群(自験例50例の臨床的観察). アレルギー 1967; 16: 178.
- 大川澄雄, 川崎富作, 神前章雄, ほか. 急性皮膚粘膜リンパ節症候群(MCLS)死亡例の検討. 小児科診療 1975; 38: 608.
- 田中 昇, 岡本一義, 直江史郎. 川崎病=MCLS 剖検例の検討—乳児動脈炎との関連について. 小児科 1975; 16: 886.
- 草川三治, 浅井利夫, 綱代成子, ほか. 急性熱性皮膚リンパ節症候群(川崎病)の治療について. 小児科 1971; 12: 921.
- 草川三治. 川崎病の治療方針とその考え方. 日本臨牀 1976; 34: 306.
- Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease :

- Effect of treatment on coronary artery involvement. Pediatrics 1979; 63: 175.
- 草川三治, 多田羅藤義. 川崎病の急性期治療研究(第3報)—Aspirin, Flurbiprofen, Prednisolone + Dipyridamoleの3治療群によるprospective study. 日本小児科学会雑誌 1986; 90: 1844.
- Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin for Kawasaki disease. Lancet 1984; 324: 1055.
- Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. N Engl J Med 1986; 315: 341.
- Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, 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 1991; 324: 1633.
- Durongpitsitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease : a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. Pediatrics 1995; 96: 1057.
- Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. J Pediatr 1997; 131: 888.
- Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD004000.
- 佐地 勉, 岡部友良, 上村 茂, ほか. 川崎病急性期治療のガイドライン. 日本小児科学会雑誌 2003; 107: 1713.
- 中村好一, 上原里程, 屋代真弓. 第20回川崎病全国調査結果. Available from URL: http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyouto/20090902/kawasaki20reportv.pdf
- Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. Pediatrics 2000; 105: E78.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease : a statement for health profes-

- sionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004 ; 110 : 2747.
- 18) Miura M, Kohno K, Ohki H, et al. Effects of methylprednisolone pulse on cytokine levels in Kawasaki disease patients unresponsive to intravenous immunoglobulin. *Eur J Pediatr* 2008 ; 167 : 1119.
- 19) 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.
- 20) 佐地 勉. ガンマグロブリン無効例への対応—蛋白合成酵素阻害薬ウリナスタチン療法—. *日本臨床* 2008 ; 66 : 343.
- 21) Mori M, Imagawa T, Katakura S, et al. Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin. *Mod Rheumatol* 2004 ; 14 : 43.
- 22) Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004 ; 31 : 808.
- 23) Saji T, Kemmotsu Y. Infliximab for Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2006 ; 149 : 426.
- 24) 荻野廣太郎. Infliximab (レミケード)療法. *Prog Med* 2010 ; 30 : 1874.
- 25) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006 ; 113 : 2606.
- 26) Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006 ; 149 : 237.
- 27) Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* 2007 ; 166 : 131.
- 28) 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.
- 29) Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, et al. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2009 ; 28 : 498.
- 30) 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.

\* \* \*

特集 川崎病の本態にせまる—古くて新しい研究から—

Ⅲ. 治療にせまる (治療法・有用性から本態にせまる)

プレドニゾロン

関 満\*1 小林 徹\*2 小林 富男\*1 荒川 浩一\*2

\*1群馬県立小児医療センター循環器科 \*2群馬大学大学院小児科学分野

**要旨** 免疫グロブリン (IVIG) 療法が川崎病に対する標準的治療として広く行われているが、10~20%はIVIG療法により解熱しない不応例である。これら重症川崎病に対する追加治療法として、強い抗炎症作用を有するプレドニゾロン (PSL) が注目されている。ランダム化比較試験によって初期治療としてのIVIG+PSL治療の有用性が示されつつあり、重症例に対して考慮すべき治療法の一つと考えられる。

Key words プレドニゾロン, 抗炎症作用, リスクスコア, RAISE Study

はじめに

川崎病は小児期に好発する原因不明の血管炎症候群であり、無治療では高率に冠動脈病変を合併することが知られている<sup>1)</sup>。作用機序は完全に解明されていないが、免疫グロブリン (intravenous immunoglobulin, 以下IVIGと略す) 療法が臨床症状や炎症マーカーの改善、冠動脈病変合併の抑制に有効であると報告され、現在、標準的な治療として川崎病患者に対し世界中で広く使用されている<sup>2)</sup>。しかし10~20%はIVIG療法により解熱しないIVIG不応例であり、冠動脈病変合併例の大部分がIVIG不応例に含まれる<sup>3)</sup>。このようなIVIG不応例に対しどのような治療戦略を立てるかは、心合併症抑制のために非常に重要である。

1970年代、他の血管炎症候群の主たる治療薬であり強力な抗炎症作用を有するステロイド薬は、川崎病急性期に対し積極的に使用されてきた。しかし、冠動脈の拡大を助長し、凝固能亢進に伴う血栓形成を促進し心筋梗塞の危険性が高ま

るとの報告<sup>4)</sup>以来、ほとんど使用されなくなっていた。近年、川崎病に対する再検討が行われ、川崎病患者に対するステロイド薬投与が冠動脈病変抑制や有熱期間の短縮、炎症マーカーの早期鎮静化に有効であるとの報告が相次いでなされるようになってきている<sup>5)~9)</sup>。

現在、川崎病に対するステロイド治療はおもに、プレドニゾロン (PSL) を比較的長めに投与する方法とメチルプレドニゾロンバルス療法 (±PSL後療法) が行われている。

本稿では、メチルプレドニゾロンバルス療法を除き、PSLの投与方法とその有用性に関してわれわれの経験をもとに概説する。

投与方法

われわれが推奨している投与方法を図1に示す。IVIG 2 g/kgに加え、病初期はPSL 2 mg/kg/日を3回に分けて静注する。全身状態の改善後、経口投与に変更し、CRP値が0.5 mg/dL以下になったところからPSL 2 mg/kg/日を5日間継続し、再

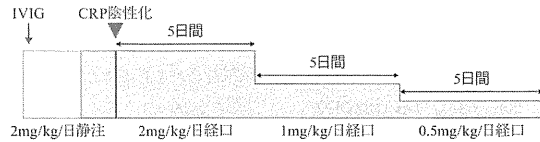


図1 プレドニゾロンの投与方法

表1 ランダム化比較試験の結果 (文献10) より引用

	IVIG療法 (n=88)	IVIG+PSL療法 (n=90)	p value
1カ月までの冠動脈拡大, no. (%)	10 (11.4)	2 (2.2)	0.017
1カ月時の冠動脈拡大, no. (%)	3 (3.4)	0 (0.0)	0.119
巨大冠動脈瘤, no. (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
治療開始後解熱までの日数	1.5 ± 1.0	0.6 ± 0.5	< 0.001
治療開始後CRP陰性化までの日数	11.2 ± 6.6	8.4 ± 3.7	0.001
追加治療の有無			
初期治療不応例, no. (%)	16 (18.2)	5 (5.6)	0.010
再燃例, no. (%)	2 (2.2)	4 (4.4)	0.682

IVIG: intravenous immunoglobulin, PSL: prednisolone

表2 追加治療別の有効性と冠動脈予後

追加治療内容	IVIG療法 (n=103)	IVIG+PSL療法 (n=98)	PSL療法 (n=62)	p value
初回追加有効例 (%)	49.5	86.7*1	69.4	< 0.001
2回目追加有効例 (%)	88.4	94.9	82.3*2	0.036
経過中の冠動脈病変合併例 (%)	31.0	19.4	33.9	0.089
1カ月時の冠動脈病変合併例 (%)	15.5	7.1	19.4	0.059

群馬大学関連病院で免疫グロブリン (IVIG) 療法を行った症例のうち治療抵抗性のため追加治療を受けた263症例について追加治療方法別に検討

\*1: p < 0.001 vs. IVIG療法, \*2: p < 0.005 vs. IVIG+プレドニゾロン (PSL) 療法

燃の徴候がなければ1 mg/kg/日を5日間、0.5 mg/kg/日を5日間投与と漸減中止する。投与中に再燃が疑われる場合は、減量のタイミングを遅らせたり、減量していたものを一時的に増量したりすることも考慮する。

2000～2006年に、群馬大学関連13病院で実施されたランダム化比較試験の結果を表1に示す<sup>10)</sup>。経過中の冠動脈病変合併頻度はIVIG+PSL群で有意に頻度が低く、1カ月時の冠動脈病変発生頻度も低い傾向にあった。また、追加治療を要した治療抵抗例はIVIG+PSL群で有意に頻度が低く、解熱までの日数、CRP陰性化までの日数もIVIG+PSL群で有意に短縮されていた。

IVIG不応例に対する追加治療としてのPSL投与も、初期治療と同様に行う。群馬大学関連病院で治療されたIVIG不応例に対する追加治療別の予後を表2に示す。おもにIVIG単独、IVIG+PSL、PSL単独による追加治療が実施された。これらの治療はすべて主治医の判断で選択されている。三種の治療の中ではIVIG+PSL群がもっとも追加治療を必要とした頻度が低く、冠動脈病変合併も低頻度であった。

### 作用機序

急性期の川崎病患者において、TNF (tumor necrosis factor)- $\alpha$ 、IL (interleukin)-1 $\beta$ 、IL-2、IL-

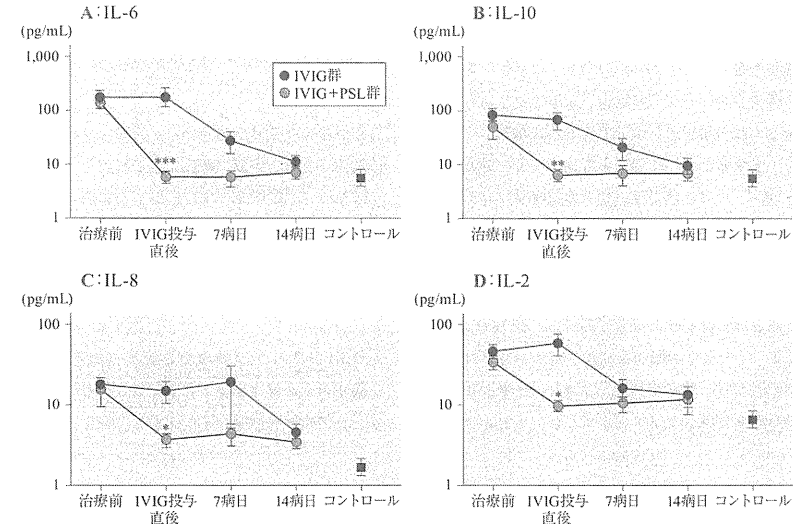


図2 川崎病患者における血清サイトカインの変化 (文献8) より引用  
\*\*\*p < 0.001, \*\*p < 0.01, \*p < 0.05

6、IL-8、INF(interferon)- $\gamma$ 、IL-4、IL-10といった炎症性サイトカインが上昇することがわかっている。これらのサイトカインは病勢を反映しており、またこれらにより血管内皮が障害され冠動脈病変が惹起されると考えられている。したがって、川崎病の急性期にいち早く炎症性サイトカインを抑えられるかが、合併症抑制に重要なポイントとなる。

われわれは初期治療としてIVIG群、IVIG+PSL群に分け、炎症性サイトカインの抑制効果を検討している<sup>8)</sup>。結果を図2に示す。治療開始前のIL-6、IL-10、IL-8、IL-2血中濃度はIVIG群、IVIG+PSL群ともに正常対照群より高値であり、病勢の鎮静化とともに正常化に向かう。図2に示すように、IVIG群では治療開始直後のサイトカイン濃度に変化を認めないものの、IVIG+PSL群では治療開始直後よりサイトカイン血中濃度低下を認め、PSLがより早期に炎症性サイトカイン

を抑制していることがわかる。このように、PSLはより早期から炎症性サイトカインを抑えることにより川崎病に対して効果を発現し、また血管内皮障害の進行を抑えて冠動脈病変発症を抑制しているものと考えられる。

### 副作用

ステロイド薬投与によって一般的に生じる副作用としては、①免疫抑制による感染症、②消化管出血、③高血圧、④大腿骨頭壊死や骨粗鬆症といった骨病変、⑤白内障や緑内障などの眼病変、⑥成長障害、⑦中心性肥満、⑧耐糖能異常、⑨脂質異常などがあげられる。

表3に、群馬県立小児医療センターにて行われた川崎病治療における副作用の発症頻度を示す。われわれがほとんどの症例に行っている投与方法はPSL投与期間が4週以内、PSL総投与量が30 mg/kg程度である。そのため、長期投与によって

表3 群馬県立小児医療センターにおけるプレドニゾロン (PSL) 副作用発現頻度

	PSL非投与群 (n=84)	PSL投与群 (n=293)	p value
感染症 (n, %)	10 (11.9%)	72 (24.5%)	0.016
上気道感染	4	20	
胃腸炎	0	6	
気管支炎	0	4	
尿路感染症	0	3	
水痘	1	3	
肺炎	1	2	
喉頭炎	0	1	
インフルエンザ	0	1	
原因不明	4	32	
消化管出血/便潜血陽性 (n, %)	1 (1.2%)	12 (4.1%)	0.312
体重増加率 (%)	4.3 ± 5.0	6.7 ± 5.8	< 0.001
無顆粒球症 (n, %)	0	5 (1.7%)	0.59
総コレステロール値増加率 (%)	31.6 ± 26.5	76.2 ± 100.8	< 0.001
肝機能障害 (n, %)	13 (15.5%)	32 (11.6%)	0.256

副作用が発生する可能性は理論上低く、大腿骨頭壊死を含む骨病変、眼病変、成長障害、耐糖能異常の経験はない。一方で、白血球増多、高コレステロール血症は程度の差はあれはほぼ必発であるが、一過性である。35℃台の低体温や徐脈も時折見受けられるが、やはり一過性である。便潜血陽性者が293例中12例に認められたが、輸血が必要となる症例はなかった。感染症併発のリスクは高まるが、適切な治療を行えば十分制御することが可能である。とくに、再発時には川崎病の再燃なのか感染症の併発なのかを注意深く判断し、適切な治療を選択する必要がある。

### 初期治療の層別化

IVIGは安全性と有効性の非常に高い薬剤であり、80%以上の症例が臨床経過や冠動脈に問題を生じない。一方、川崎病血管炎の進行に伴い冠動脈の血管構造が破壊され遠心性の拡大をきたすという病理学的な機序を考えると、より早期に血管炎を鎮静化させ、冠動脈のリモデリングを抑制することが、冠動脈病変発生を抑制するために重要であると考えられる。われわれは、一般的な血液検査結果と患者背景からIVIG療法に対する反応

性を予測するリスクスコアを開発した(図3)<sup>11)</sup>。IVIG療法開始前にリスクスコアを用いて治療反応性を予測したうえで、IVIG不応例であることが予想される重症川崎病患者のみに対してより強力な初期治療を行う治療戦略は、最大限の効果と最小限のリスクで予後を改善できる可能性がある。

群馬大学関連13病院で初期治療が行われた1,006名を対象に、治療層別化が可能かをシミュレーションしてみる。IVIGが選択された患者が896名、初期治療としてIVIG+PSLが選択された患者が110名であった。初期治療としてIVIG+PSLが選択された患者のうち、90名はランダム化比較試験で割り付けられた患者であり、20名は主治医が重症だと判断したため初期治療としてIVIG+PSL療法が選択された患者である。前述のリスクスコア5点以上を重症例と定義し、治療別・重症度別に治療経過や冠動脈予後を比較検討した(表4)。

IVIG群の33%、IVIG+PSL群の44%が高リスク群に分別され、IVIG+PSL群で有意に高リスク群の頻度が高かった( $p=0.034$ )。リスクスコア4点以下の低リスク患者においては治療不応例や冠動脈病変合併の頻度は両治療群ともに低く、統

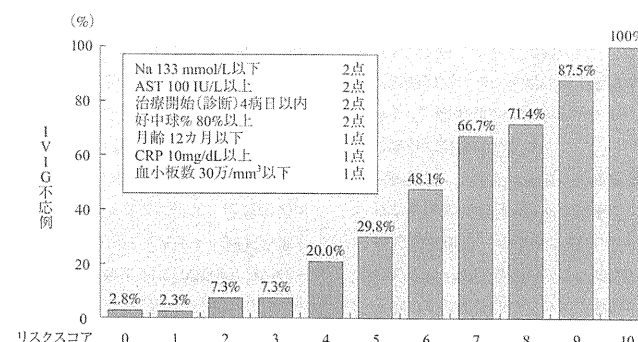


図3 免疫グロブリン (IVIG) 不応例予測モデル (文献11) より引用)

表4 リスク別・治療別の臨床経過と冠動脈予後

低リスク患者 (リスクスコア 0-4点)	IVIG療法 (n=598)	IVIG+PSL療法 (n=62)	p value
治療不応例 (%)	9.5	8.1	1.00
急性期冠動脈病変合併例 (%)	2.3	0	0.38
遠隔期冠動脈病変合併例 (%)	0.8	0	1.00
高リスク患者 (リスクスコア 5点以上)	IVIG療法 (n=273)	IVIG+PSL療法 (n=48)	p value
治療不応例 (%)	51.7	20.8	< 0.001
急性期冠動脈病変合併例 (%)	18.1	6.3	0.04
遠隔期冠動脈病変合併例 (%)	8.4	4.2	0.40

計学的な有意差を示さなかったのに対し、リスクスコア5点以上の高リスク患者においては治療不応例、冠動脈病変合併の頻度も有意にIVIG+PSL群で低かった。

これらの仮説を前向きに検証するため、現在「重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用療法のランダム化比較試験 (略称: RAISE Study)」が実施されている。症例登録は順調に進んでおり、川崎病治療の新たなエビデンスを得られることが期待されている。

### おわりに

川崎病患者に対するPSL投与に関して解説した。川崎病の本態はなんらかのきっかけによって

生じるサイトカインストームがひきおこす全身性血管炎であり、川崎病に対するPSLの作用機序はまさに高サイトカイン血症の抑制であろう。より早期のPSL投与が血管炎症により惹起される血管損傷の予防に働き、冠動脈病変形成阻止に寄与していることが想定される。PSL以外にも重症川崎病に対する追加治療の報告は数多くあるものの、確立された治療法のないのが現状であり、IVIG+PSL療法はその有用な選択肢の一つであろう。しかし、川崎病に対するステロイド治療に関する批判的見解もなおあり、早期の投与法の確立が必要であると考えられる。RAISE Studyはその重要な役割を担っており、ステロイド薬を含めた重症川崎病治療に関するエビデンスがわが国より数多く発信されることを期待したい。

## 文献

- 1) Burns JC, Glode MP: Kawasaki syndrome. Lancet 364:533-544, 2004
- 2) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS 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
- 3) Burns JC, Capparelli EV, Brown JA et al.: Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. Pediatr Infect Dis J 17:1144-1148, 1998
- 4) Kato H, Koike S, Yokoyama T: Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. Pediatrics 63:175-179, 1979
- 5) Wright DA, Newburger JW, Baker A et al.: Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. J Pediatr 128:146-149, 1996
- 6) Shinohara M, Sone K, Tomomasa T et al.: Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. J Pediatr 135:465-469, 1999
- 7) Jibiki T, Terai M, Kurosaki T et al.: Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of

acute Kawasaki disease. Eur J Pediatr 163:229-233, 2004

- 8) Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T et al.: Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. J Pediatr 143:363-367, 2003
- 9) Sundel RP, Baker AL, Fulton DR et al.: Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. J Pediatr 142:611-616, 2003
- 10) 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 149: 336-341, 2006
- 11) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K et al.: Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. Circulation 113: 2606-2612, 2006

## 著者連絡先

〒377-8577 群馬県渋川市北橘町下箱田779  
群馬県立小児医療センター循環器科  
関 満

川崎病の主たる病態は、全身の血管炎であり、最近の初期治療法の改善により冠動脈障害は減少傾向にあるが、未だに、冠動脈拡大が2.3%、冠動脈瘤が1.0%、巨大冠動脈瘤が0.35%、さらに冠動脈狭窄が0.06%に認められている<sup>1)</sup>。川崎病の原因は不明であるが、本邦では病歴から川崎病であったと考えられる最も早期の症例は1950年と報告されており<sup>2)</sup>、戦後の病気が考えられる。戦後日本にもたらされた食・住環境の変化、大気汚染などの環境の変化、予防接種などが間接的要因として候補に上がる。なお、現在成人に達した川崎病既往者はすでに10万人を超え、その多くが急性期治療としてγグロブリン大量療法を受けていない。その当時の冠動脈障害発生率である20%という数字を当てはめてみると、すでに約20,000人が冠動脈後遺症を抱えて成人期を過ごしていることになる。

川崎病の冠動脈障害は冠動脈瘤を主体とする拡張性病変、瘤前後または瘤間に存在する狭窄性病変、および瘤内の血栓閉塞に伴う閉塞性病変、そこに側副血行路が関与し、複雑な冠血行動態を呈する。さらに、成人期に達すると生活習慣病が加わり、粥状動脈硬化症の合併が危惧される。

本稿では冠動脈障害を有する川崎病既往患者の冠循環動態を明らかにし、現在外科的治療として行われているCABG術前後および当院にて行っている冠動脈瘤縫縮術前後における冠血行動態につき概説する。

## ●総説

冠疾患誌 2011; 17: 66-74

冠動脈障害を有する川崎病既往者の冠循環動態  
および侵襲的治療前後の冠循環動態を考察する小川 俊一<sup>1)</sup>, 落 雅美<sup>2)</sup>

Ogawa S, Ochi M: Consideration of coronary hemodynamics in Kawasaki disease patients with coronary artery lesions and estimation of hemodynamic change before and after surgical treatment. J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 66-74

## I. はじめに

川崎病の主たる病態は、全身の血管炎であり、最近の初期治療法の改善により冠動脈障害は減少傾向にあるが、未だに、冠動脈拡大が2.3%、冠動脈瘤が1.0%、巨大冠動脈瘤が0.35%、さらに冠動脈狭窄が0.06%に認められている<sup>1)</sup>。川崎病の原因は不明であるが、本邦では病歴から川崎病であったと考えられる最も早期の症例は1950年と報告されており<sup>2)</sup>、戦後の病気が考えられる。戦後日本にもたらされた食・住環境の変化、大気汚染などの環境の変化、予防接種などが間接的要因として候補に上がる。なお、現在成人に達した川崎病既往者はすでに10万人を超え、その多くが急性期治療としてγグロブリン大量療法を受けていない。その当時の冠動脈障害発生率である20%という数字を当てはめてみると、すでに約20,000人が冠動脈後遺症を抱えて成人期を過ごしていることになる。

川崎病の冠動脈障害は冠動脈瘤を主体とする拡張性病変、瘤前後または瘤間に存在する狭窄性病変、および瘤内の血栓閉塞に伴う閉塞性病変、そこに側副血行路が関与し、複雑な冠血行動態を呈する。さらに、成人期に達すると生活習慣病が加わり、粥状動脈硬化症の合併が危惧される。

本稿では冠動脈障害を有する川崎病既往患者の冠循環動態を明らかにし、現在外科的治療として行われているCABG術前後および当院にて行っている冠動脈瘤縫縮術前後における冠血行動態につき概説する。

## II. 川崎病における冠動脈障害の特徴

## 1. 川崎病の急性期から回復期に認められる冠動脈障害の特徴

冠動脈瘤を主体とする拡張性病変である。現在、免疫グロブリン大量療法を中心とする初期治療の効果により冠動脈瘤の発生頻度は減少した。急性期において特に問題となるのはいわゆる巨大冠動脈瘤(巨大冠動脈瘤の定義: 5歳未満では内径8 mm超, 5歳以上では近傍の健常内径の4倍以上)の合併である。やや発生頻度は減少傾向にあるが、現在でも瘤内血栓閉塞による急性心筋梗塞や、瘤の急激な増大に伴う破裂などにより致命的となる場合もある。

## 2. 回復期以降、発症より数年内の経過

冠動脈瘤の入口部、出口部、複数の冠動脈瘤があればその瘤間、さらに稀には瘤内に狭窄性病変が出現する場合がある。血管炎の後には血管炎修復のための positive remodeling が惹起される。病理組織学的には中膜の血管平滑筋の内膜への侵入および増殖、さらに壁に血栓の基質化などが相まって内膜の肥厚もたらされる。一方、内膜の急激な過増殖が起こることにより狭窄性病変が出現し、狭窄の程度によっては有意な心筋虚血病変が惹起される。また、瘤内の血栓による完全閉塞や側副血行路の形成、さらに、微小血栓による閉塞や血管炎に伴う微小血管内皮細胞傷害などによると考えられる微小冠循環障害<sup>3,4)</sup>などさまざまな病変を抱える。

## 3. 発症より数年後以降の遠隔期

発症数年後には冠動脈病変部位を中心に更なる血管再構築が起こり、石灰化も加わり、障害部位は sclerotic な病変に変化していく。このような冠動脈障害を合併する患者では、成人期になり肥満、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、高尿酸血症、喫煙などの動脈硬化の発症・進展の危険因子を有することにより粥状動脈硬化を合併し、acute coronary syndrome を発症することが危惧される。

<sup>1)</sup> 日本医科大学小児科(〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5)。

<sup>2)</sup> 同心臓血管外科

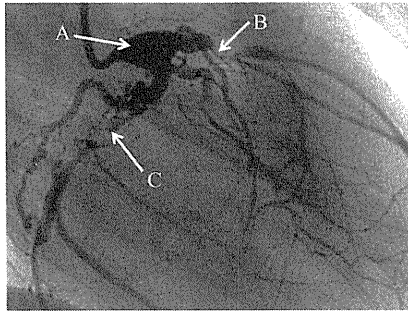


図1 川崎病後の冠動脈後遺症  
A: 冠動脈縮, B: 狭窄性病変, C: 完全閉塞後の再疎通

以上、川崎病の冠動脈病変は急性期から遠隔期にかけて多彩である。川崎病の冠動脈病変は1枝に限らず複数枝にわたり、また1枝に孤立する病変ばかりでなく、複数枝も存在することも多く、非常に複雑な冠血行動態を呈する。このような複雑な冠循環動態の把握は通常の画像診断だけでは不十分であり、レオロジーの面からの機能的評価が重要となる(図1)。

III. 冠動脈障害を有する症例の冠循環動態の機能的評価

高感度圧センサー (RadiMedical 社製の Pressure Wire™) または、超音波探触子を装着したガイドワイヤー (FloWire XT, Cardiometrics Inc.) や1本のガイドワイヤーに圧およびドップラの両方のセンサーが装着されたガイドワイヤー (ComboWire, VOLCANO Corporation, USA) を用いて、冠血行動態を評価することは診断ばかりでなく、治療法の決定や治療効果の判定にも極めて有用である。これらの方法を用いて冠血行動態を評価する際に有用と思われる指標を表1に列挙した(表1)。

1. ドップラワイヤーを用いた冠血行動態の評価

小児における健常冠動脈の血流波形、APV (time-averaged peak flow velocity)、CFR (coronary flow reserve)

の基準値を示す(表2)。われわれの検討では枝別および年齢の違いによる諸値に有意差は認められず、小児におけるAPVの基準値を15 cm/secに、CFRの基準値を2.0に設定した<sup>5)</sup>。一方、成人領域におけるCFRの正常値の報告は概ね2.0以上であり<sup>6-8)</sup>、小児における値は成人領域の値と同じであり、小児期から成人期にかけて年齢による差異はないことが確認された。

さらに、APVおよび血管径から以下の近似式にて shear stress を算出することが可能である。剪断応力 (shear stress) は主として血管内皮細胞に作用し、血管内皮作動性物質を介して血行動態に多大な影響を及ぼす血流に起因するメカニカルストレスである。

$$\text{Shear stress} \approx (4\mu \times \text{APV}) / R$$

なお、 $\mu$  (血液粘度)=3 cp (cp=0.003 Pa·sec, 1 Pa=10 dyne/cm<sup>2</sup>)<sup>9)</sup>、R: 血管の半径

冠動脈枝別に検討したが有意差はなく、40 dyne/cm<sup>2</sup>をこの方法における小児の基準値とした(表2)。なお、われわれが測定できるAPVは血流の中央部での値であり、管壁では中央部よりも低下している。従って血管壁に近い部位の shear stress はより低い値となる。

2. プレッシャーワイヤーを用いた冠血行動態の評価

プレッシャーワイヤーにより評価可能な冠血行動態指標はFFRmyo (fractional flow reserve: 心筋部分血流予備量比) である。血管拡張薬により末梢血管が最大に拡張した状態では血管抵抗は最小となり、冠血流と冠内圧は直線的な関係となる。従って、末梢冠動脈最大拡張時の冠動脈平均内圧(Pd)、冠動脈入口部平均圧(Pa)の圧比はその間に存在する病変(主として狭窄性病変)により減少した血液量を表す。つまり、FFRmyoの値の有意な低下は、その当該冠動脈の灌流心筋領域の虚血を示唆する。

健常と思われる各冠動脈枝に挿入し、FFRmyoを算出した<sup>5)</sup>(表3)。冠動脈枝別および年齢の違いによる差異は認められず、0.75未満を小児における異常値に設定した。成人領域におけるFFRmyoの異常値の報告は、0.75未満であり<sup>10)</sup>、小児においても成人領域と同様の基準値が得られた。成人領域においては、FFRmyo値の0.75はIVUSからみた最小の血管内腔断面積30 mm<sup>2</sup>、および面積狭窄率0.6と良好な相関関係が認められるとの報告があり<sup>11)</sup>、

表1

用いる方法	検討した指標
Flow wire	血流波形, APV, CFR, shear stress
Pressure wire	血管内圧, FFRmyo
Flow and pressure wire (Combo Wire)	血管抵抗, その他 Pressure wire および Flow wire としてのそれぞれの指標 (APV, CFR, FFRmyo, shear stress)

APV: time-averaged peak flow velocity (時間平均血流速度), CFR: coronary flow reserve (冠血流予備量), FFRmyo: myocardial fractional flow reserve (心筋部分血流予備量比)

表2

冠動脈枝別の血流パターン、APV、CFR

冠動脈枝	症例数	発症時月齢	血流パターン	APV (cm/sec)		CFR
				安静時	負荷時	
左前下行枝群	132	11.3±3.2	100% pulsatile	23.11±3.8	59.2±5.7	2.59±0.28
回旋枝群	110	11.6±3.1	100% pulsatile	23.8±4.0	60.2±5.9	2.58±0.32
右冠動脈群	130	11.2±2.6	100% pulsatile	24.0±3.7	60.5±6.4	2.63±0.30

冠動脈枝別の shear stress

冠動脈枝	症例数	APV (cm/sec)	血管径	Shear stress (dyne/cm <sup>2</sup> )
左前下行枝群	54	24.1±4.2	2.9±0.6	56.3±6.8
回旋枝群	43	25.1±5.2	2.8±0.4	54.8±6.3
右冠動脈群	61	25.5±4.3	3.0±0.7	61.4±7.8

表3

冠動脈枝別の FFRmyo

冠動脈枝	症例数	発症時月齢	冠動脈入口部平均圧(負荷時)	冠動脈平均内圧(負荷時)	FFRmyo
左前下行枝	112	12.4±3.4	61.4±4.4	55.6±6.1	0.93±0.08
回旋枝	94	13.3±4.1	62.1±3.7	56.1±5.1	0.90±0.06
右冠動脈	131	12.8±4.6	64.3±5.1	58.5±4.2	0.91±0.05

冠動脈枝別の末梢血管抵抗

冠動脈枝	症例数	冠内圧 (安静時) (mmHg)	APV (安静時) (cm/sec)	血管抵抗 (安静時)	抗冠内圧 (負荷時) (cm/sec)	APV (負荷時) (mmHg)	血管抵抗 (負荷時)
左前下行枝群	35	67.8±7.2	23.3±4.0	2.91±0.52	55.6±6.1	56.7±5.6	0.98±0.23
回旋枝群	28	65.9±5.8	23.7±3.9	2.78±0.48	56.1±5.1	58.8±5.5	0.95±0.34
右冠動脈群	39	69.3±7.8	24.2±3.8	2.88±0.43	58.5±4.2	59.1±6.8	1.00±0.36

形態学的な評価と機能的な評価の一致が認められると同時に、FFRmyo<0.75を異常とする妥当性が得られている。

3. ドップラワイヤーおよびプレッシャーワイヤーより得られる末梢血管抵抗

冠動脈血流量・冠動脈内圧比より末梢血管抵抗を算出することが可能である。われわれは冠血流量とよく相関するAPVを用いてAPV・平均冠動脈内圧比を算出し一種の末梢血管抵抗として臨床に供している。安静時および血管拡張時の末梢血管抵抗を算出した。安静時は4.0、血管拡張時は2.0をこの方法による基準値として設定し、これら以上を末梢血管抵抗の異常値とした(表3)。

4. 冠動脈障害の違いによる冠血行動態の変動

(1) 有意な狭窄性病変を合併していない冠動脈瘤内およびその遠位部における血行動態

① 瘤内における血行動態

瘤内(拡張性病変内)の血行動態を見てみると、小冠動

脈瘤(5歳未満では内径4 mm未満、5歳以上では近傍の健常内径の1.5倍未満)内の血流波形パターンは全例拍動性であり、APV、CFR、shear stressも正常範囲内であった。一方、中冠動脈瘤(5歳未満では内径4 mm以上8 mm以下、5歳以上では近傍の健常内径の1.5倍以上4倍未満)内では主として瘤の内径の増大により血流波形パターンは拍動性パターンから乱流パターンに変化した。また、APV、CFR、shear stress、末梢血管抵抗共に瘤の内径の増大に伴い一部異常値を呈した。一方、巨大冠動脈瘤ではほぼ全例が乱流パターンを呈し、APVは10 cm/sec以下、CFRは1.5以下、shear stressも10 dyne/cm<sup>2</sup>以下と有意に低下した<sup>12)</sup>。また、末梢血管抵抗もほとんどの症例で異常値を呈した。しかし、FFRmyoにおいては有意な変動は認められなかった(表4)。

以上の結果は冠動脈瘤内、特に巨大瘤内では灌流圧の低下は認められないがshear stressが極めて低下し、著

表 4

瘤内における血流パターン, APV, CFR, shear stress, FFRmyo および末梢血管抵抗								
n	血流パターン	APV (cm/sec)	CFR	Shear stress (dyne/cm <sup>2</sup> )	FFRmyo	血管抵抗		
						安静時	負荷時	
小冠動脈瘤群	44	100% pulsatile	23.1±3.8	2.20±0.20	42.2±5.1	0.90±0.07	2.4±0.2	1.4±0.2
中冠動脈瘤群	36	77.8% pulsatile 22.2% turbulent	18.5±4.6	1.78±0.48	38.6±7.8	0.86±0.06	2.5±0.7	1.7±0.3
巨大冠動脈瘤群	21	4.8% pulsatile 95.2% turbulent	8.6±2.8*	1.10±0.28*	4.2±2.8*	0.83±0.08	5.8±0.6*	5.3±0.7*

\*p<0.05 vs. 他冠動脈瘤群

瘤末梢における血流パターン, APV, CFR, Shear stress, FFRmyo および末梢血管抵抗								
n	血流パターン	APV (cm/sec)	CFR	Shear stress (dyne/cm <sup>2</sup> )	FFRmyo	血管抵抗		
						安静時	負荷時	
小冠動脈瘤群	43	100% pulsatile	23.5±3.2	2.25±0.19	48.3±4.9	0.89±0.07	2.3±0.3	1.2±0.4
中冠動脈瘤群	34	77.8% pulsatile 22.2% turbulent	19.2±3.8	1.82±0.46	43.8±5.9	0.88±0.08	2.5±0.7	1.5±0.3
巨大冠動脈瘤群	18	4.8% pulsatile 95.2% turbulent	10.2±3.2*	1.18±0.33*	12.1±3.2*	0.84±0.09	4.9±0.9*	4.4±0.7*

\*p<0.05 vs. 他冠動脈瘤群

しい血管内皮細胞機能障害が惹起されていることが伺える。血管炎に伴う内皮細胞傷害に加えて、血行動態の異常に伴う内皮細胞傷害も相まって、巨大瘤内では重篤な血管内皮細胞傷害が起こっていることが危惧される。血管内皮細胞の機能低下は、血管収縮性を亢進させ、抗血栓作用、抗炎症作用、抗線維化作用、抗酸化作用、抗動脈硬化作用などを減弱させる。特に川崎病後の冠動脈瘤内では血栓形成が一番の問題となる。Shear stressの低下は血管内皮細胞を通して、プロスタグランジン I<sub>2</sub>やNOの産生障害<sup>13, 14)</sup>を惹起し、血小板凝集能を亢進させる。また、組織因子(TF)活性<sup>15)</sup>やhuman protease-activated receptor-1の発現の増加を促し<sup>16)</sup>、トロンボモジュリンの発現を抑制することなどにより凝固能を亢進させる<sup>17)</sup>。さらに、shear stressの低下に伴い、組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)の産生障害<sup>18, 19)</sup>や、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1(PAI-1)の産生亢進により線溶系は抑制される。血小板凝集能および凝固能の亢進、線溶系の抑制などにより容易に血栓が形成される。従って、冠動脈瘤内、特に巨大瘤内のshear stressを中心とする血行動態を十分に把握することはその後の治療戦略を立てる上で重要となる。ただし、瘤内径が8 mmを超えるような瘤でもその形状により、血流波形パターン、APV, CFR共に正常である場合もある。従って、単に形態的に巨大瘤といっても血行動態的にはほぼ正常である場合も存在し、それらを層別化する上でも、これらの機能的評価は有用である。

② 瘤の末梢における血行動態

血流波形は冠動脈瘤内と同様のパターンを呈した。APV, CFRの値も瘤内とほぼ同様であったが、shear stressは冠動脈の内径が拡大した瘤内に比し有意に小さいため瘤内の値よりも高値を呈した。一方、FFRmyoを検討してみると、瘤の大きさ、形状の如何にかかわらず有意な狭窄性病変がない限り正常範囲内であった。さらに、巨大瘤を有する冠動脈枝の末梢血管抵抗もばらつきはあるものの有意に高値を呈した。つまり、巨大冠動脈瘤の末梢部位では有意な狭窄性病変がなくとも灌流血液量の低下に伴う血管内皮機能障害、心筋虚血、さらに微小冠循環障害の存在が示唆された(表4)。

③ 狭窄性病変の遠位部における血行動態

負荷心筋シンチ所見より心筋虚血を伴う冠動脈狭窄群と心筋虚血を伴わない狭窄群に分類し、CFR, FFRmyo, shear stress, 末梢血管抵抗の各指標につき比較検討した。虚血群は全例90%以上の狭窄度を有していた。一方、非虚血群の中には当該冠動脈が90%以上の狭窄性病変を有している症例が約10%含まれていたが、これらの症例では十分な側副血行路の発達が認められている。小児では有意な狭窄性病変に伴い、早期に側副血行路が出現する場合が多く、このような症例の狭窄性病変の評価は形態学的評価だけでは十分ではない。表5に示すように、虚血群においては、CFR, FFRmyo, shear stress, 末梢血管抵抗ともに、非虚血群に比し有意に変動し、かつ、その多くが設定した基準値を逸脱していた(表5)。以

表 5 狭窄性病変の末梢部における APV, CFR, shear stress, FFRmyo および末梢血管抵抗

症例数	APV	CFR	Shear stress	FFRmyo	血管抵抗(負荷後)	
					安静時	負荷時
虚血群	31	13.2±3.4*	1.21±0.33*	14.3±2.8*	0.61±0.07*	3.8±0.5*
非虚血群	43	48.7±4.8	2.21±0.16	39.7±5.4	0.84±0.06	1.3±0.4

\*p<0.05 vs. 非虚血群

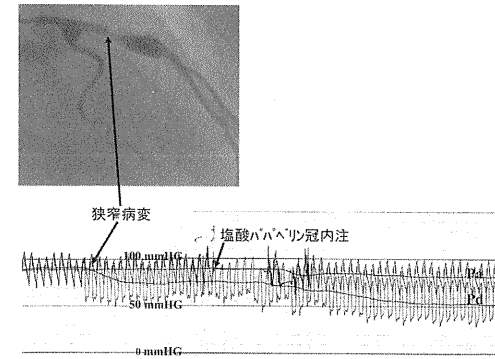


図2 狭窄性病変におけるFFRmyoを用いた重症度の評価  
左前下行枝の瘤内に約90%の局所性狭窄が認められる。ガイドラインカテーテルによる冠動脈入口部圧、プレッシャーワイヤーによる冠動脈内圧を同時記録。プレッシャーワイヤーが狭窄部位を通過後有意に冠動脈内圧は低下。塩酸パバペリンの冠動脈内注により更に低下し、FFRmyoは0.65と異常値を呈した。  
FFRmyo: fractional flow reserve

上より、側副血行路を含む狭窄性病変の血行動態の評価には、ドップラワイヤー、プレッシャーワイヤーから得られる諸指標の検討が有用と思われる。これらの指標が異常値を呈する狭窄性病変末梢部位の灌流血液量は減少し、内皮機能障害、心筋虚血が惹起されていることが推察される。さらに灌流圧も低下しているが、それを上回る灌流血液量の低下が起こり、末梢の血管抵抗は上昇すると考える。狭窄性病変を評価する上において用いる指標としてはFFRmyoの方が、CFRに比し、心拍数や心収縮能、灌流圧などによる影響を受けにくく優れている(図2)。

IV. 川崎病既往者の成人期における問題点

慢性持続性血管炎は動脈硬化発症の危険因子の一つである。従って全身性血管炎である川崎病既往者が成人期を迎えた際に、健康人に比して有意に動脈硬化を合併しやすいかどうか問題となる。病初期より軽度の経過観察を合併していない症例は、発症後約10年程度の経過観察しかなされておらず、これに関しては十分なevidenceは得られていないが、否定的な見解が大勢を占める。しかし、

川崎病による後遺症としての冠動脈病変が残存した症例では遠隔期においてもその病変部位に軽微な慢性持続性血管炎が存在するとの報告<sup>20)</sup>が散見され、残存した冠動脈病変部位を中心に動脈硬化が惹起されやすい状態にあることが推察される。

1. 動脈硬化病変の検討

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、冠動脈に拡張病変があった症例では、同部位に内膜、中膜の肥厚が存在し、動脈硬化の存在が示唆され<sup>20)</sup>、さらに冠動脈瘤の組織所見においては進行した粥状動脈硬化病変が観察されている<sup>21)</sup>。一方、冠動脈病変を有した症例における病変部以外の冠動脈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



表6 冠動脈外科治療前後の血行動態指標の変動

治療法	症例数	APV		CFR		Shear stress		FFRmyo		血管抵抗	
		術前	術後	術前	術後	術前	術後	術前	術後	術前	術後
CABG群	10	9.1±1.3	53.6±3.5*	1.12±0.22	2.33±0.16*	11.2±3.6	48.6±13.4*	0.59±0.06	0.92±0.09*	4.1±0.9	1.3±0.8*
縫縮術群	6	9.8±1.7	52.8±3.9*	1.13±0.16	2.26±0.13*	6.2±2.9	38.9±10.8*	0.69±0.10	0.88±0.08*	4.2±0.6	1.4±0.5*

\*p<0.05 vs. 術後

り、たとえ、瘤以外の部位は問題ないと言われたとしても、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。

2. 血管内皮機能の検討

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。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が検討されている。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 vasodilatation: 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との報告<sup>22)</sup>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大方正常である<sup>20, 23, 24)</sup>。最近、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症例報告が見られる<sup>25, 26)</sup>。従って、一旦認められた、冠動脈の拡張性病変を有する症例においては、たとえ画像上冠動脈内腔は正常化したとしても、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る。

一方、冠動脈障害が残存した症例では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<sup>20, 23)</sup>。さらに、動脈瘤を合併したような重症例では、病変部以外でも血管内皮機能障害の存在が示唆され<sup>23, 27)</sup>、動脈硬化を合併している可能性が危惧される。ただし、冠動脈病変以外の血管の動脈硬化の合併については更なる詳細な検討が必要である。

また、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頻度が高いことも報告されている<sup>28)</sup>。狭窄性病変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。

V. 心筋虚血の責任冠動脈に対する外科的治療前後の冠循環動態の評価

APV, CFR, shear stress, FFRmyo, 末梢血管抵抗の

各指標を用いて、冠動脈外科治療前後での冠血行動態を評価した。

1. CABG 術前後の冠循環動態

CABG (coronary bypass graft) 術10例における術前後の評価を行った。術前の冠血行動態はAPV, shear stress, FFRmyoの有意の低下、および末梢血管抵抗が有意に増加しており、心筋への灌流血流量の低下、予備能の低下、さらに末梢循環障害が示唆された<sup>29)</sup>。当院ではCABG術を施行する際にnative flowは残存させる術式を取っている。術後もnative flowが残存している症例を対象にバイパス血管ではなくnative flowの認められる血管よりワイヤーを進め、吻合部位の冠循環動態の評価を行った。画像上、全例においてCABG吻合部における狭窄性病変の出現は認められなかった。さらに、機能的評価においても、血流パターン、APV, CFR, shear stress, FFRmyo, 末梢血管抵抗のいずれにおいても改善が認められ、的確なCABG術により冠循環動態の改善もたらされることが確認できた(表6, 図3)。

2. 縫縮術前後の冠循環動態

当院では有意な狭窄性病変を合併していない巨大冠動脈瘤を有する症例でその末梢に心筋虚血が認められ、かつ、川崎病発症より数年以内で、病変部位に有意な石灰化を伴っていない症例に対し、冠動脈瘤の縫縮術を施行している。有効な縫縮により、血流速度を増加させることによりshear stressが改善し、それに伴い血管内皮機能が改善し、血栓形成が阻止され、ワーファリンから離脱することが可能となる。CABG術と同様に術前には心筋への灌流血流量の低下、予備能の低下、さらに末梢循環障害が示唆された症例でも、十分な縫縮術が施行できた場合には、冠循環動態が改善され、症例によってはワーファリンからの離脱も可能となった(表6, 図4)。

VI. まとめ

川崎病に合併する冠動脈瘤内、特に巨大冠動脈瘤内では血流は乱流となり、shear stressは有意に低下し、血管内皮機能の低下が示唆された。また、巨大瘤の末梢部では有意な狭窄性病変を合併していてもshear stressの低下、CFRの低下、末梢血管抵抗の増加が認められ、血管内皮機能障害、心筋虚血、さらに微小冠循環障害の存在が示唆された。一方、有意な狭窄性病変の末梢部位で

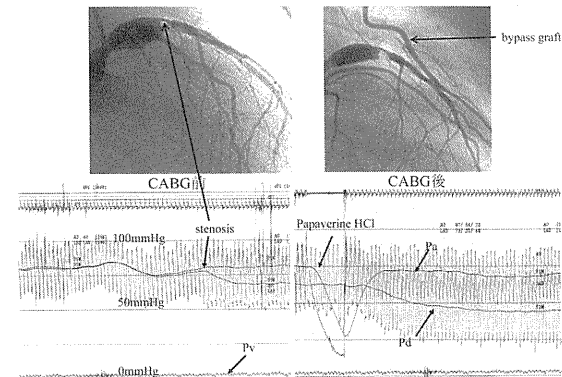


図3 CABG 術前の FFRmyo を用いた狭窄病変の重症度の評価  
6歳男児、1歳児に川崎病に罹患。瘤遠位部に比較的長い約90%の狭窄性病変が認められ、左室の前・中隔壁に心筋虚血が認められた。FFRmyoは0.63と異常値を呈した。CABG術の適応と判断し、LITA-LADのバイパス術を施行。術後のFFRmyoは0.94と改善。  
CABG: coronary bypass graft, LITA: left internal thoracic artery, LAD: left anterior descending artery

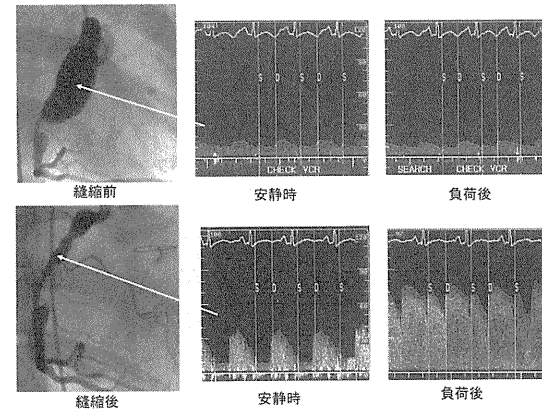


図4 冠動脈瘤縫縮術前後の血流パターン、APV, CFRの変動  
A: 右冠動脈瘤、最大径は14 mmでAPVは10 cm/sec, CFRは1.0, 血流パターンは乱流パターン。  
B: 縫縮術を施行し、瘤の最大径は5 mmに縮小。それに伴いAPVは20 cm/sec, CFR 3.2, 血流パターンも拍動流パターンとすべて正常に復し、ワーファリンより離脱可能となった。

は灌流血液量は減少し、内皮機能障害、心筋虚血が惹起され、さらに灌流圧の低下を凌駕する灌流血液量の低下が起こり、末梢の血管抵抗は上昇することが推察された。このような冠動脈病変の血流動態特性を評価するには画像診断だけでは不十分であり、ドップラワイヤー、プレッシャーワイヤーより得られる血流波形のパターン、APV、CRF、shear stress、FFR<sub>myo</sub>、末梢血管抵抗などの諸指標を用いることにより、より正確に評価することが可能と考える。

#### 文 献

- 中村好一：全国調査から見た最近の川崎病の動向。小児内科 2009; **41**: 9-13
- 渋谷紀子：Kawasaki disease before Kawasaki disease。小児内科 2009; **41**: 126-128
- Ogawa S, Fukazawa R, Kamisago M, Ikegami E, Watanabe M, Hajikano M, Abe M, Watanabe M: Estimation of silent myocardial ischemia caused by coronary micro circulatory disturbance after Kawasaki disease. *Eur Heart J* 2008; **29** (Suppl): 78-79
- Muzik O, Paridon SM, Singh TP, Morrow WR, Dayanikli F, Di Carli MF: Quantification of myocardial blood flow and flow reserve in children with a history of Kawasaki disease and normal coronary arteries using positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 757-762
- Ogawa S, Ohkubo T, Fukazawa R, Kamisago M, Kuramochi Y, Uchikoba Y, Ikegami E, Watanabe M, Katsube Y: Estimation of myocardial hemodynamics before and after intervention in children with Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 653-661
- Segal J, Kern MJ, Scott NA, King SB 3rd, Doucette JW, Heuser RR, Ofili E, Siegel R: Alterations of phasic coronary flow velocity in human during percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 276-286
- Ofili EO, Kern MJ, Labovitz AJ, St Vrain JA, Segal J, Aguirre FV, Castello R: Analysis of coronary blood flow velocity dynamics in angiographically normal and stenosed arteries before and after endolumen enlargement by angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 308-316
- Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, Bach RG, Wolford T, Bell CA, Segal J: Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translesional pressure-flow velocity relations in patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 449-458
- Dinner U: Properties of flowing blood. in *Cardiovascular Fluid Dynamics*, ed by Dinner U. CRC Press, Boca Roton, 1981: 23-54
- Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL: Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurement for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; **87**: 1354-1367
- Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, Suzuki K, Kawana M, Kasanuki H: Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: Relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation* 1999; **100**: 250-255
- Ohkubo T, Fukazawa R, Ikegami E, Ogawa S: Reduced shear stress and disturbed flow may lead to coronary aneurysm and thrombus formations. *Pediatr Int* 2007; **49**: 1-7
- Alshihabi SN, Chang YS, Frangos JA, Tarbell JM: Shear stress-induced release of PGE<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> by vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; **224**: 808-814
- 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-H6626
- Grabowski EF, Reininger AJ, Petteruti PG, Tsukurov O, Orkin RW: Shear stress decreases endothelial cell tissue factor activity by augmenting secretion of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**: 157-162
- Papadaki M, Ruef J, Nguyen KT, Li F, Patterson C, Eskin SG, McIntire LV, Runge MS: Differential regulation of protease activated receptor-1 and tissue plasminogen activator expression by shear stress in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998; **83**: 1027-1034
- Malek AM, Jackman R, Rosenberg RD, Izumo S: Endothelial expression of thrombomodulin is reversibly regulated by fluid shear stress. *Circ Res* 1994; **74**: 852-860
- Ueba H, Kawakami M, Yaginuma T: Shear stress as an inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation: Role of transforming growth factor-β1 and tissue-type plasminogen activator. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**: 1512-1516
- Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H, Aoki K, Ohashi H, Matsumura M, Kuroe K, Shimpo H, Nakano M, Komada Y: Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease. *Circulation* 2005; **111**: 38-43
- Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H: Long-term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: Vascular wall morphology and function. *Heart* 2000; **83**: 307-311
- Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S: Pathological study of postcoronary arteritis in adolescents and young adults: with reference to relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. *Pediatr Cardiol* 2001; **22**: 138-142
- Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, Iwado Y, Ito Y, Noriyasu K, Mabuchi M, Yoshinaga K, Kuge Y, Kobayashi K, Tamaki N: Altered myocardial flow reserve and endothelial function late after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2003; **142**: 149-154
- Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Eto G, Iemura M, Tsutsumi T, Kato H: Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1074-1080
- Ikemoto Y, Ogino H, Teraguchi M, Kobayashi Y: Evaluation of periclinical atherosclerosis by flow-mediated dilation of the brachial artery and carotid artery analysis in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005; **26**: 782-786
- Mitani Y: Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 821-823
- Kato H: Cardiovascular complications in Kawasaki disease: Coronary artery lumen and long-term consequences. *Prog Pediatr Cardiol* 2004; **19**: 137-145
- Ogawa S, Fukazawa R, Kamisago M, et al: Long-term reduced coronary micro-circulation improves after coronary intervention in children with Kawasaki disease. *Eur Heart J* 2007; **28** (Suppl): 671

## 川崎病後遺症の診断と治療ガイドラインのポイント

Overview of the JCS 2008 Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease

小川俊一

Key words: 川崎病, 冠動脈病変, 血栓, 心筋虚血, 弱状動脈硬化

## はじめに

日本循環器学会による循環器病の診断と治療に関するガイドラインとして、2003年に「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」が上梓された。5年が経過したとのことで2008年に改訂が行われ、新たな知見が盛り込まれた。

本稿では、改訂された内容を中心にガイドラインのポイントを概説する。

## 1. 序 文

川崎病が報告された1967年より40年以上が経過し、川崎病罹患者の半数以上が16歳以上となり、日本においては内科領域の疾患となってきた。当然、心血管後遺症を有する患者もその半数近くが成人期に達していると予想される。一方、川崎病の好発年齢は相変わらず1歳前後にあり、内科医にとっては馴染みのない疾患であることも確かである。血管炎を主たる病態とする川崎病の心血管障害病変は、成人で認められる動脈硬化、高血圧などに伴う心血管障害病変とは大きく異なる。今後より多くの川崎病罹患者が成人領域へ移行することを勘案するに、小児循環器医から、循環器内科医への正しい情報の伝達必須となる。川崎病の心血管後遺症を有する患者の診断、治療、予後を検討するうえで、必要と思われる事柄をこのガイドライン

Shunichi Ogawa: Department of Pediatrics, Nippon Medical School Hospital 日本医科大学 小児科

0047-1852/11/¥60/頁/JCOPY

に記載した。

## 2. 最近の川崎病の疫学、急性期治療の変遷および急性期のトピックス

第19回全国調査成績(2005-06年)では、患者数は、2005年10,041人、2006年10,434人の併せて20,475人であり、2年間平均の罹患率は0-4歳人口10万対184.6(男209.3, 女158.6)であった。過去18回に報告された患者を含めると2006年12月末までの患者数は、合計225,682人(男130,827人, 女94,855人)になった。成人に達した既往者は2006年1月現在で約9万人に達している。なお、1989年からの致命率の経過は0.13%から徐々に低下して今回は0.01%になった。

第19回調査の急性期治療における免疫グロブリン静注(IVIG)投与率は約86%であり、初回IVIG使用例で追加治療ありの割合は、IVIG追加投与16.2%、ステロイド投与4.5%(IVIG追加投与、ステロイド投与併用例を含む)であった。

一方、冠動脈障害例(後遺症)の種類別の割合は、第19回調査では3.7%(冠動脈拡大2.3%、瘤1.0%、巨大瘤0.35%)に低下した。

## 3. 心臓後遺症の病理・病態と自然歴

## a. 冠動脈障害

急性期に冠動脈に浸潤した著しい炎症細胞はその後、徐々に消退するが、内膜には炎症細胞が多数存在し、臨床的には回復した後も内膜炎

は長期に及んでいる。遠隔期には瘤の流入、流出口部で血管平滑筋細胞が活発に増殖し続け、求心性の内膜肥厚により狭窄や閉塞が生じる場合がある。また、瘤が血栓で閉塞した後に、しばしば血栓塊の中に進根様に発達した血管腔をもつ再疎通血管が形成されることもある。一方、小児期には、早期に重症狭窄性病変や閉塞病変に側副血行路や再疎通血管が出現し、突然死や重篤な心筋梗塞に至らずに済む場合がしばしば認められる。しかし、一般に中等度以上の瘤や進行性の局所性狭窄は重症心筋虚血・心筋梗塞を合併するリスクを常に携えている。したがって、変化する冠動脈の形態を把握するために頻回の選択的冠動脈造影(CAG)やMRI、マルチスライスCT(MDCT)などによる経過観察が生涯必要とされている。

## b. 心筋炎, 心内膜炎, 弁膜炎, 心外膜炎

潜在的なこれらの炎症は急性期にほぼ必発といわれるほど頻度が高い。概して軽症で経過するが、まれに心不全、心タンポナーデ、房室および洞房刺激伝達系の炎症で不整脈もある。

## c. 虚血性心筋障害

川崎病の死因のほとんどが虚血性心疾患であるが突然死が多いため、剖検で急性心筋梗塞の組織所見が出現しているものは少ない。一方、生前に心臓に関するエピソードもなければ検査で虚血所見も示さなかったのに剖検で陈旧化した心筋梗塞巣を認める例は多い。

## d. 動脈硬化(特に粥状動脈硬化への進展について)

川崎病血管障害、特に冠動脈病変に関しては、冠動脈の硬化性病変の進展が明らかとされてきた。更に、最近の臨床的研究から、冠動脈病変の有無に関係なく末梢血管においてもその血管拡張機能の異常や内皮細胞バイオマーカーの変動からみた血管内皮機能障害が遠隔期において残存していることも示されてきた。しかし、生活習慣病として成人領域で一般にみられる粥状動脈硬化(アテローム硬化)が川崎病既往例で発現しやすいかどうかについてはまだそれを示唆する臨床的エビデンスはない。長期にわたる継続的で大規模な臨床研究が必要である。

## e. 遺伝的背景

川崎病はいわゆる遺伝子病ではないが、川崎病の病因・病態においても①川崎病の発症が西欧諸国より日本で10-20倍も高いこと、②川崎病に罹患した患児の同胞の川崎病発症が一般より約10倍高いこと、③川崎病既往の両親から出生した児の川崎病発症頻度が一般より約2倍高いことなどの報告から、何らかの遺伝子的な背景が示唆されている。網羅的に川崎病に関する遺伝子を探索後に症例対照研究を行った報告では、19番染色体長腕上のイノシトール三リン酸キナーゼC(ITPKC)が日本人および米国人に共通して川崎病発症の感受性と関連するとされる。

## 4. 検 査

## a. 急性心筋梗塞の迅速検査

急性心筋梗塞の極早期の診断にはミオグロビン、H-FABP(H-FABP $\geq$ 6.2ng/mLが陽性)が有用であり、発症より6時間以上経過していればCK-MBおよびTnT(TnT $\geq$ 0.10ng/mLが陽性)が診断上有用である。心筋梗塞診断の生化学検査の第一マーカーはCK-MBとTnTである。

## b. 生理検査

標準12誘導心電図、運動・薬物負荷心電図、ホルター心電図、加算平均心電図、体表面電位図などによる心筋虚血・梗塞、不整脈、心筋炎などの評価が可能である。

## c. 画像診断検査

冠動脈病変の重症度によって適切な画像診断法を選択する。胸部単純X線、体表面心エコー、薬剤負荷体表面心エコー、血管内エコー、核医学、CAG、CTスキャン、MRIなどが用いられる。川崎病の冠動脈障害の画像診断はこれまでCAGがゴールドスタンダードとして用いられ、瘤内血栓や内膜肥厚の観察には、血管内エコーが併用されてきた。最近ではMDCTやMR冠動脈画像(MRCA)が発達し、時にCAGを補いつつある。

## 1) MDCT

大量のX線被曝、造影剤の使用、徐脈にするためのβブロッカーの使用、呼吸停止が必要

などの点で小児にはMDCTは不可能とされてきたが、最近用いられるようになった64列MDCTでは呼吸停止も心拍数抑制もせずに鮮明な画像が得られ有用との報告がある。

2) MRCA

X線被曝がなく、造影剤も使用しないMRCAは完全に非侵襲的検査法である。更に自然呼吸下で施行し、徐脈化も不必要なため、乳幼児にも睡眠下でMRCAが可能である。

MRCAの狭窄病変の描出率はMDCTのそれに劣るが、石灰化を伴う川崎病の局所性狭窄には血管内腔の描出を妨げないMRCAが有用である。

3) MR心筋造影

MR心筋造影はMRCAに引き続き短時間に行え、放射性同位元素は無用で、安価でより明瞭な3次元画像が得られる。

シネMRIは心室壁運動の評価に有用であり、perfusion MRIではガドリニウム造影剤を注入し、ATP負荷時と安静時における左室短軸心筋の造影剤の初回循環を観察し心筋虚血評価に有用である。

遅延造影MRIは、RI心筋イメージングで描出されない右心室の心内腔下梗塞や小梗塞も描出される。川崎病では、とりわけ右冠動脈の閉塞や再疎通の頻度が高く、右室心筋評価が可能な意義は大きい。

5. 治療法

冠動脈障害合併例では遠隔期の死亡例の検討から、冠動脈の内膜肥厚による狭窄性病変と血栓性閉塞による虚血性心疾患が死亡の主な原因であることが観察されている。薬物療法と非薬物療法が行われる。また、急性心筋梗塞に対しては迅速で適確な初期治療が求められる。

a. 薬物療法

薬物による狭心症の発症予防、虚血の発作の治療、心筋梗塞発症予防などを行う。なお、ワルファリンの服薬量はPT/INRが1.6-2.5になるように調節する(表1-3)。

b. 非薬物療法

1) 冠動脈インターベンション(PCI)

冠動脈障害合併例におけるPCIは、PCIの専

表1 冠動脈瘤または拡張を残した症例の慢性期治療の指針

I 狭心症なく検査で虚血が認められない症例
●抗血小板薬の併用療法
□検査で明らかな虚血がある症例：抗血小板薬+Ca拮抗薬
II 狭心症のある症例
●抗血小板薬の併用療法に加え
□労作時の狭心症：硝酸薬、Ca拮抗薬の単独または併用。効果が少ない場合はβ遮断薬の追加
□安静時/睡眠時の狭心症：Ca拮抗薬
□夜間の狭心症：Ca拮抗薬+硝酸薬、または+Kチャネル開口薬(ニコランジル)
III 心機能低下、弁膜症を合併した症例
●心機能低下の程度を的確に判断し、β遮断薬、ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、スタチンの単独または併用療法を抗血小板薬に加えて投与。

門医、小児循環器科医および冠動脈バイパス手術専門の心臓外科医が勤務する総合的な医療施設で行うべきである。

a) 冠動脈内血栓溶解療法(ICT)

川崎病の急性心筋梗塞に対する初期治療として重要である。方法はウロキナーゼ(UK)0.4万単位/kgを10分間で注入、最大4回まで、ICT後、12-24時間はヘパリンを持続点滴し、血栓の再形成を予防する。その後は経口の抗血栓療法を継続する。

b) バルーン冠動脈形成術(POBA)

体格が小さくステント留置やロータブレードを施行することが困難な小児例でも施行可能である。また、発症より6年以内の冠動脈狭窄病変では石灰化病変が軽度な場合が多く有効性も高い。高圧治療に伴う新生動脈瘤の合併を避けるためにバルーン圧は最大8-10atm以下を推奨する。

c) ステント留置術

ステントは、冠動脈病変の石灰化が比較的軽度でステント留置できる年長児において有効である。POBAに比しより大きな血管径を確保することが可能である。川崎病冠動脈病変に対して薬剤コーティングステントが通常のベアメタルステントよりも優れているかどうかについて

XV

川崎病の診断・治療の現状

表2 抗血小板薬と抗凝固薬

薬品名	投与量	副作用と注意点
<b>抗血小板薬</b>		
アセチルサリチル酸 (バファリンまたはバ イアスピリン)	急性期は30-50mg/kg、分3 解熱以後は3-5mg/kg、分1	肝機能障害、消化管潰瘍、Reye症候群 (40mg/kg以上の使用に多い)、気管支 喘息、水痘・インフルエンザ罹時は他 剤に変更
フルビプロフェン (フロベン)	3-5mg/kg、分3	アスピリン肝障害の強いときに使用、肝 機能障害、消化管潰瘍
ジビリダモール (ベルサンチン、アン ギナール)	2-5mg/kg、分3	高度冠動脈狭窄例での狭心症誘発、盗流 現象、頭痛、めまい、血小板減少、過敏 症、胃腸症状
チクロピジン (パナルジン)	5-7mg/kg、分2	血栓性血小板減少性紫斑病(TTT)、白血 球(顆粒球)数減少、重篤な肝機能障害。 このため投与初期の2カ月は2週間ごと 血液検査が必要
クロピドグレル (プラビックス)	1mg/kg、分1	TTT、胃腸症状、倦怠感、筋痛、頭痛、 発疹、紫斑、そう痒症、アスピリンとの 併用では出血傾向に注意
<b>抗凝固薬</b>		
未分画ヘパリン (静注)	50単位/kgでloadingし、20単位/kgで維持 活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)で 60-85秒が目安(対照の1.5-2.5倍)	重大な副作用：ショック・アナフィラ キシー様症状、出血、血小板減少、ヘパ リン起因性血小板減少症(HIT)に伴う血 小板減少・血栓症
低分子ヘパリン (皮下注)	・12カ月未満の乳児 治療：3mg/kg/日を分2(12時間ごと) 予防：1.5mg/kg/日 同上 ・小児/思春期 治療：2mg/kg/日を分2(12時間ごと) 予防：1mg/kg/日 同上	
ワルファリン (ワーファリン)	0.05-0.12mg/kg、分1 (AHAガイドラインでは0.05-0.34mg/kg/日) 効果発現には3-7日を要す。	INR：1.6-2.5(AHAガイドラインでは INR：2.0-2.5)、トロンボテスト：10- 25%に調節。過敏性、肝機能障害、出血 性副作用に注意。バルビツール酸誘導体、 副腎皮質ホルモン、リファンピシン、ポ センタン水和物、納豆、ほうれん草、緑 色野菜、クロレラ、青汁はビタミンK含 有のため効果を減少させる。一方、抱水 クロラル、NSAIDs、アミオダロン、 statin製剤、クロピドグレル、チクロピ ジン、抗腫瘍剤、抗菌薬、抗真菌剤など は作用を増強させる。

(小児での安全性、有効性は確立されていない)

は十分なデータがない。

d) ロータブレードによる冠動脈形成術  
石灰化が高度な症例においても拡大が可能であるため、川崎病遠隔期の冠動脈狭窄病変に対しては、最も適したPCIと考えられる。

e) 血管内超音波法(IVUS)の応用

川崎病冠動脈病変の石灰化病変の程度や範囲を治療前に正確に把握し、適切な治療法を選択することは、PCIの有効性を高め合併症を軽減することに極めて重要である。また、治療効果