

- 都, 2010.10.10) . 第 30 回日本川崎病学会・学術集会抄録集 : 31.
- 1 2、土屋恵司, 今田義夫, 今井庸子, 麻生誠二郎, 菌部友良, 清沢伸幸, 屋代真弓, 中村好一. 第 20 回川崎病全国調査における 4 主要症状以下例の冠動脈障害の検討. 第 30 回日本川崎病学会 (京都, 2010.10.10) . 第 30 回日本川崎病学会・学術集会抄録集 : 57.
- 1 3、須藤大輔, 物部芳郎, 屋代真弓, 上原里程, 土屋恵司, 菌部友良, 中村好一. 不全型川崎病での冠動脈異常発症の危険因子の検証 : 第 20 回川崎病全国調査結果より. 第 30 回日本川崎病学会 (京都, 2010.10.10) . 第 30 回日本川崎病学会・学術集会抄録集 : 58.
- 1 4、物部芳郎, 須藤大輔, 上原里程, 屋代真弓, 中村好一. 急性期及び急性期以降での川崎病の冠動脈病変の変化とその傾向 : 第 20 回川崎病全国調査より. 第 30 回日本川崎病学会 (京都, 2010.10.10) . 第 30 回日本川崎病学会・学術集会抄録集 : 59.
- 1 4、上原里程, 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋. 川崎病の既往は成人期の動脈硬化リスク因子と関連するか. 第 30 回日本川崎病学会 (京都, 2010.10.10) . 第 30 回日本川崎病学会・学術集会抄録集 : 96.
- 1 5、南孝臣, 屋代真弓, 上原里程, 中村好一, 宮内彰彦, 佐藤智幸, 岡健介, 片岡功一, 白石裕比湖, 柳川洋. 第 10-12 病日に受診した川崎病患者に対してガンマグロブリンは投与すべきか? : 第 20 回川崎病全国調査を用いた検討. 第 30 回日本川崎病学会 (京都, 2010.10.11) . 第 30 回日本川崎病学会・学術集会抄録集 : 137.
- 1 6、上原里程, 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋. 乳幼児期に罹患した川崎病は成人期に動脈硬化リスク因子と関連するか : 症例対照研究. 第 21 回日本疫学会学術総会 (札幌, 2011.1.21) . Supplement to Journal of Epidemiology 2011 ; 21(1) : 103
- 1 7、Overview of the JCS 2008 Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. Ogawa S. Meet the Expert The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.06, Kyoto)
- 1 8、Thrombocyte Gene Expression Profiling for Exploring Key Cytokines in Onset of Kawasaki Disease.
- 1 9、Fukazawa R, Abe M, Kamisago M, Katsube Y, Ogawa S. The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.05, Kyoto)
- 2 0、PTX-3, a New Biomarker for Vasculitis, Predicts Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease. Katsube Y, Akao M, Matanabe M, Abe M, Watanabe M, Kamisago M,

Fukazawa R, Ogawa S. The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.06, Kyoto)

2 1、Evaluation of Coronary Artery Lesions after Kawasaki Disease by New Modality: Coronary CT Angiography/SPECT Fusion Image. Abe M, Fukazawa R, Kamisagao M, Katsube Y, Ogawa S. The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.06, Kyoto)

2 2、Interferon-Gamma Inducible CXC Chemokines (IP10 and MIG) Play an Important Role in the Part of Pathogenesis of Kawasaki Disease. Kamisago M, Katsube Y, Fukazawa R, Abe M, Ogawa S. The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.06, Kyoto)

2 3、Longitudinal and sequential follow-up results after percutaneous catheter intervention inpatients with Kawasaki disease. Ogawa S, Fukazawa R, Kamisagao M, Ohkubo T, Abe M, Matanabe M, Hajikano M, Suzuki N, Matanabe M, Katsube Y. European Society of Cardiology Congress 2010. (2010.08.29, Stockholm)

2 4、川崎病冠動脈障害に対する冠動脈 CT/心筋 SPECT:Fusion 画像による評価. 阿部正徳、上砂光裕、深澤隆治、勝部康弘、小川俊一. 第 46 回日本小児循環器学会 (2010.07.10, 千

葉)

2 5、特別企画:「成人期川崎病既往者における冠イベントの実態と病態の解明に向けて;循環器内科と小児循環器のコラボレーション」川崎病心血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン(日本循環器学会)の概説. 小川俊一 30回日本川崎病学会 (2010,10,10, 京都)

2 5、シンポジウム「難治性川崎病の治療戦略:1 IVIG 反応性の予測マーカー」バイオマーカーによる川崎病免疫グロブリン治療不応例の予測. 勝部康弘、阿部正徳、上砂光裕、深澤隆治、小川俊一. 第 30 回日本川崎病学会 (2010,10,11, 京都)

2 6、坂本なほ子、布施茂登、新垣義夫、濱岡建城、小川俊一、賀藤均、小林徹、佐地勉 小児冠動脈内径標準値作成のための田施設共同研究 第 30 回日本川崎病学会・学術集会 2010. 10. 10 京都

2 7、布施茂登、小林徹、坂本なほ子、新垣義夫、小川俊一 冠動脈内径標準値曲線の比較 第 30 回日本川崎病学会・学術集会 2010. 10. 10 京都

2 8、福田清香、小穴慎二、阪井裕一、阿部淳、賀藤均、伊藤秀一、齋藤昭彦、坂本なほ子 免疫グロブリン治療不応例および冠動脈後遺症合併症例を予測するバイオマーカーの検討 第 30 回日本川崎病学会・学術集会 2010. 10. 11 京都

2 8、阿部淳. 川崎病の病因解明の最前線 (セミナー講演). 第 30 回日

本川崎病学会, 京都. 10月10-11日,  
2010.

29、Fukuda S, Oana S, Sakai H, Kato H, Ito S, Saito A, Abe J, Ito R, Takayama JI. Development of coronary artery abnormalities associated with persistence of non-fever symptoms in Kawasaki disease. Pediatric Academic Societies 2010 Annual Meeting. Vancouver, Canada. May 1-4, 2010.

30、Ueno H, Maekawa T, Tsuchida N, Oana S, Sakai H, Saito A, Ito S, Kato H, Abe J, Takayama JI. Clinical predictors of resistance to IVIG and progression to coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease. Pediatric Academic Societies 2010 Annual Meeting. Vancouver, Canada. May 1-4, 2010.

31、Matsuda A, Morita H, Saito H, Hirano Y, Abe J. C/EBP delta is involved in the anti-inflammatory mechanisms of IgG on human coronary artery endothelial cells. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology. Kobe, Japan. Aug 22-27, 2010.

#### H. 知的財産の出願・登録状況

##### 1、特許取得

なし

##### 2、実用新案登録

なし

##### 3、その他

なし

## レミケード使用に関する指針案（厚労省科研加藤班）

インフリキシマブを川崎病に使用する場合、下記の要領で使用することが望ましい。この基準は、今後、変更がありうる。

### 1、適応

- 1) 充分量の超大量 $\gamma$ グロブリン静注療法不応例（いわゆる難治性川崎病）に使用する。
- 2) BCG接種後6ヶ月以上経過している。
- 3) 両親からインフォームドコンセントが得られる。
- 4) 下記感染症スクリーニングで感染症の可能性が否定されている。
- 5) 心機能低下がない場合
- 6) 冠動脈瘤発症予防に対しては第10病日以内の使用が望ましい。

### 2、投与前に、親への十分な説明を行い、同意を得なければならない。

### 3、投与前の感染症スクリーニングとして、下記項目を行っておく。

- 1) 結核患者との接触歴の有無
- 2) 胸部X線写真
- 3) 胸部CT（造影なし）
- 4) 血液細菌培養、尿細菌培養
- 5) B, C型肝炎ウイルス（HBs抗原、HBe抗原、HCV抗体）
- 6) クオンティフェロン（望ましい）

### 4、投与方法

5mg/kg（最大100mg）を生理食塩水100mlで希釈して、2時間以上かけて静注する。

### 5、短期及び長期の副作用出現の可能性がある。投与後1時間は、インフュージョンリアクションのチェックを含めて注意深い観察を行う。急性期以降も長期の観察を要す。

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

医療機関での川崎病免疫グロブリン不応例の定義と対応

研究分担者 中村 好一 自治医科大学教授

研究要旨：2009年に実施した第20回川崎病全国調査で（1）初回の免疫グロブリン（IVIG）療法の後に追加治療を行った患者がいた施設、（2）巨大冠動脈瘤を持つ患者がいた施設、のどちらか一方を満たす645施設を対象として、川崎病に対するIVIG療法不応例への対応ならびに血栓溶解治療に関する調査を行い、回答があった施設は494施設の状況を解析した。約9割の施設で急性期川崎病の初回治療としてIVIG 2g/kgの単回投与が採用されていた。体温のみでIVIG不応例の判定を行う施設が23.1%であったのに対して、72.4%の施設では血液検査所見を加味していた。また、判定時間はIVIG静注終了後24時間が53.7%、36時間が13.1%、48時間が27.3%であった。解熱と判定する体温と持続時間は37.5℃以下（未満）、24時間の施設が最も多かった。IVIG不応例の判定に際して初回IVIG投与方法の違いを考慮する施設は4.9%の施設で、90.6%では考慮しないと回答していた。IVIG不応例の頻度は、回答全施設のIVIG治療例（過去3年分）21,270例に対して、3,512例（16.5%）であった。

#### A. 研究目的

「難治性川崎病」の定義は、「川崎病急性期治療のガイドライン」（日本小児循環器学会）<sup>1)</sup>（佐地 2003）の初期治療に示されている免疫グロブリン（IVIG）不応例をその対象とすることでほぼ一定のコンセンサスが得られている<sup>2, 3)</sup>（寺井 2003、寺井 2004）。しかしながら、IVIG不応例の定義に関しては、その詳細について十分な検討がなされているわけではない。前述のガイドラインでは「（IVIGの）効果判定は通常24～48時間までの解熱傾向や白血球数、好中球数、CRP値の低下で判断さ

れている」とされており、これに該当しないものが不応例と考えられ、15～25%程度の不応例の存在が示されている<sup>1)</sup>。

日本川崎病学会（以下「学会」）では2010年10月10日の総会で、学会用語委員会の「川崎病の用語に関する規定」の草案（<http://www.jskd.jp/info/pdf/yougo201007.pdf>、2011年2月8日アクセス）を審議し、免疫グロブリン不応例（初回免疫グロブリン治療不応例：failure to respond to initial IVIG）を「通常総量2g/kgのIVIG投与終了後24時間以上持続する発熱、または24時間以内に再発熱が認められた場合とす

る。判定には発熱以外の急性期症状や検査結果の改善度も勘案する」と定義した。さらに同規定では、有意な発熱として「腋下温 37.5°C以上(深部体温では 38.0°C以上)」、有意な解熱として「腋下温 37.5°C未満(深部体温 38.0°C未満)が 24 時間継続した時点とし、解熱日は腋窩温 37.5°C未満(深部体温 38.0°C未満)を確認した時点とする」と規定している。しかしながら、川崎病患者を診断・治療する医療機関ではどのような取り扱いがなされているのかは、明らかではない。また、IVIG 不応例に対する次の治療法の実態も、一部は川崎病全国調査で明らかにされている<sup>4)</sup>ものの、詳細は明確ではない。なお、第 20 回川崎病全国調査までは個々の患者が IVIG 不応例であったか否かは確認しておらず、初回 IVIG 投与に加えて何らかの追加的な治療を行った者を「追加投与例」として、IVIG 不応例相当と見なして解析している<sup>5, 6)</sup>。

本研究ではわが国の医療機関で IVIG 不応例の実体と、実際の取り扱い状況を明らかにした。

## B. 研究方法

2009年に実施した第20回川崎病全国調査<sup>4)</sup>(Nakamura 2010)で

- (1) 初回の免疫グロブリン療法後に追加治療を行った患者がいた施設
- (2) 巨大冠動脈瘤を持つ患者がいた施設

のどちらか一方を満たす施設を対象施設として、免疫グロブリン療法不応例への対応ならびに血栓溶解治療に関する調査を行った。本研究はこのうちの免疫グロブリン療法不応例に関する部分の解析である。

(1) または (2) を満たす患者は 647 施設から合計 3778 人が報告されていた。別添の調査票(血栓溶解療法の部分は省略)

を 2009 年 11 月 17 日に郵送し、同年 12 月 18 日を締切として回答を求めた。2010 年 1 月 12 日までに回答がなかった施設に同日、2 月 1 日締切で再依頼を行った。

調査項目は川崎病の急性期初期治療法(施設の方針)、IVIG 不応について(判定基準など)、IVIG 不応と判断した場合の次の治療法、IVIG 不応例での合併症である(添付資料参照)。

(倫理面の配慮)

本研究では個人情報の収集は行っておらず、従って倫理面への配慮も必要ない。

## C. 研究結果

発送した 647 通の調査票のうち、2 通が医療機関の廃院や小児科の廃止により返送されてきた。従って本研究の対象施設はこれら 2 施設を除く 645 施設となった。このうち 2 月末日までに回答があった施設は 494 施設であった(回答率: 76.6%)。このうち 4 通は回答が不十分のため解析対象から除外し、490 施設の解析を行った。

表 1 に急性期の初回 IVIG 投与の施設の方針を示す。約 9 割の施設で 2g/kg の単回投与の方針が採用されていた。400mg/kg×5 日が 2 か所あったが、いずれも 2g/kg 単回投与ととの併記であった。併用薬としてはアスピリンが 456 施設(93.1%)、その他が 142 施設(29.0%、このうち 111 施設がフロベン、他にはウリナスタチンやステロイド)であった。

IVIG 不応例の判定に当たっては、表 2 に示すように体温のみで判定する施設が 113 施設(23.1%)であったのに対して、355 施設(72.4%)では血液検査所見を加味していた。また、判定時間は IVIG 静注終了後 24 時間後が 263 施設(53.7%)、36 時間後が 64 施設(13.1%)、48 時間後が 134 施設(27.3%)、その他が 23 施設(5.1%)であった。解熱と判定する体温と持続時間は表

3に示すとおりで、37.5℃以下（未満）、24時間の施設が最も多かった。体温測定に使用する体温計はほとんどの施設（475施設、96.9%）で電子体温計で、腋下（482施設、98.4%）で測定していた。また、IVIG 不応例の判定に際して初回 IVIG 投与法の違いを考慮する施設は24施設（4.9%）で、444施設（90.6%）では考慮しないと回答していた。なお、学会の免疫グロブリン不応例の定義を、（1）初回の IVIG 投与法は2g/kg、（2）初回投与後24時間以上継続する発熱、（3）解熱は腋下温37.5℃未満が24時間継続、と考え、これに従って IVIG 不応例の判定を行っている施設は110施設（22.4%）であった。

IVIG 不応例と判断された場合の治療法は、表4に示すとおり、IVIG 追加投与が最も多く、ステロイド、ウリナスタチンが続いていた。

IVIG 不応例の頻度は、回答全施設の IVIG 治療例（過去3年分）21,270例に対して、3,512例（16.5%）であった。施設ごとの IVIG 不応例の割合の分布は図に示すように、回答全施設、IVIG 治療20例以上の施設、同50例以上の施設いずれにおいても10~14%の施設が最も多かった。IVIG 不応例での冠動脈障害合併例は、一過性の拡大が1,288例（IVIG 不応例の36.6%）、拡大・瘤が430例（同12.2%）、巨大瘤が77例（2.2%）であった。IVIG 不応例で冠動脈障害合併例の初回 IVIG 療法の次の治療法は IVIG2g/kg が1,336例（IVIG 不応で冠動脈障害合併例の77.8%）、IVIG1g/kg が233例（同13.6%）、IVIG1g/kg×2日が172例（同10.0%）であった。

#### D. 考察

本研究では全国の医療機関での川崎病初回 IVIG 療法不応例の判断基準、不応例に対する次の治療法、不応例の頻度などを明ら

かにした。

前述の通り、学会では川崎病に関する用語の定義を定めて、公表した。本調査はこの定義が案として公表される前に実施しており、回答した小児科医が学会の定義を参考にしているわけではない。現状として、IVIG 不応例の判定を学会の定義通りに実施している施設は全体の約4分の1程度であることが判明した。今後は多くの医療機関で学会の定義が使用されていくようになると考えられるが、判断基準の変更が必要な医療機関も多く、全国で統一した不応例の判断基準が用いられるようになるには時間を要するかもしれない。

急性期の初回の IVIG 投与方法は表1に示すように9割近くの施設で、日本小児循環器学会のガイドライン<sup>1)</sup>の筆頭に示されている2g/kgを採用していた。しかしながら、今後は Diagnosis Procedure Combination (DPC)に基づく定額医療費支払制度を採用する医療機関が増えることにより、高価な IVIG 療法をできるだけ控えるため、最初に1g/kg使用し、これで解熱しない場合にのみ更に1g/kg追加する方法が増えるかもしれない。今後の動向に注目したい。

3分の2を超える施設で不応例の判定を体温だけでなく、血液検査所見を加味して行っていた。学会の定義でも症状や検査所見の改善度も勘案するようになっており、疫学調査を実施する際の症例定義の観点からは問題もあるが、実際の臨床の現場に即した定義になっており、現場でも患者の状況に応じて判断していることが伺えた。参考とする検査項目は川崎病急性期に異常を呈するCRP、白血球数、アルブミン、ナトリウムなどが多くの施設で用いられており、川崎病の病態に即した手法が用いられていることが明らかになった。なお、実際の臨床研究では体温のみで不応例を定義し

ているものが多く<sup>7, 8)</sup>、研究デザインを単純化し、症例数を増やすことが背景にあるのかもしれない。また、佐地<sup>9)</sup>によれば、米国では不応例の定義は IVIG 投与終了後 36 時間経過しても持続性・再発性の発熱があることとされている。

IVIG 不応例に対する治療法については、日本小児循環器学会のガイドラインでも IVIG 追加投与、ステロイド療法など 5 種類の治療法が提示されており<sup>1)</sup>、現段階では一定のコンセンサスが得られているわけではない。しかしながら、ほとんど全ての医療機関で IVIG 追加投与が行われており、ステロイド、ウリナスタチン、免疫抑制剤など IVIG 以外の追加療法を行う施設でも、患者の状況に応じて IVIG 追加投与か、それとも別の治療かの選択が行われている状況が推察された。IVIG 不応例に対する治療法に関しては、現在、いくつかの臨床研究が実施されており、最適な治療法が見いだされることを期待したい。なお、表 3 に示すように半数以上の医療機関で解熱の判断基準としての継続時間が 24 時間であったが、これは万一 IVIG 不応例であった場合に、次の治療が遅れないように、それをできるだけ早く判定しようという配慮があるものと思われる。

本研究では IVIG 不応例の頻度が 16.5% であったことが示された。川崎病全国調査では第 20 回全国調査まで個々の患者が IVIG 不応例かどうかの情報は入手しておらず、初回 IVIG 療法に追加して治療を行った患者の割合を提示している<sup>4)</sup>。2007 年、2008 年の 2 年間の川崎病患者を対象とした第 20 回全国調査では、患者の 87.0% に相当する 20,313 人が IVIG 療法を受けており、そのうち 3351 人 (16.5%) が IVIG 追加投与、1173 人 (5.0%) がステロイド投与、81 人 (0.35%) infliximab 投与、54 人 (0.23%) が免疫抑制剤投与を受けていた。ただしこれらの数字は、

複数の追加治療を受けた者は重複計上されているので、追加治療を必要とした実人数は合計よりも少し少ない。しかしこれらの数値から、全国調査のデータでは IVIG 不応例は約 20% と推察され、今回の結果はこれよりは少し低いものであった。なお、小児科医の認識は、不応例の割合は 10~20% でほぼ一致していると考えられる<sup>9)</sup>。

IVIG 不応例の反転基準は施設によって異なっている。従って学会の定義を基礎とした判定基準に従った不応例の頻度とは異なっている。しかしながら、現状で各施設が使用している判断基準は、たとえば表 3 に示すように、学会の定義よりも厳しいものと緩いものが混在しており、学会の定義を厳格に使用しても IG 不応例の頻度は本研究で明らかにされたものとさほど異なることはないと考えられる。本研究でも明らかになったが、IVIG 不応例では冠動脈に障害を起こす頻度が高い<sup>9)</sup>。IVIG 予知因子の臨床研究も進められており、不応例の割合が減少していくことを期待したい。

本研究の限界として、調査対象とした医療機関に偏りがあることが挙げられる。すなわち第 20 回全国調査で初回 IVIG 治療後に追加治療を行った患者、あるいは巨大冠動脈瘤を持つ患者がいた施設のみを対象とした調査であり、この観点からは IVIG 不応例の頻度は実際のものよりも高い値が示されている可能性がある。また、受診する川崎病患者が多い医療機関が対象となった可能性もある。すなわち、IVIG 不応例が一定の割合で川崎病患者に出現するのであれば、受診患者数が多いほど IVIG 不応例が出現する悪率も高く、そのために本調査の対象施設となる確率も高くなる。

## E. 結論

わが国の医療機関における川崎病不応例の対応を明らかにした。

文献

1 : 佐地勉、菌部友良、上村茂、他. 川崎病急性期治療のガイドライン. 日児誌 2003 ; 107 : 1713-5.

2 : 寺井勝. 難治性川崎病の病態とその治療. 日小循誌 2003 ; 19 : 502-4.

3 : 寺井勝. 難治性川崎病の病態と最新の治療. 日本医事新報 2004 ; No.4209 : 10-6.

4 : Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2007-2008. *J Epidemiol* 2010; 20: 302-7.

5 : Uehara R, Belay ED, Maddox RA, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 155-60.

6 : 上原里程. 疫学からみたガンマグロブリン不応例. 小児内科 2009 ; 41 : 66-8.

7 : Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; 113: 2606-26.

8 : 五十嵐浩、白石裕比湖、杉田憲一、他. 川崎病のガンマグロブリン療法不応例の継続調査結果. 日児誌 2009 ; 113 : 69-74.

9 : 佐地勉. ガンマグロブリン不応例に対する治療戦略. 小児内科 2009 ; 41 : 94-98.

## F. 健康危機情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

屋代真弓, 中村好一, 上原里程, 柳川洋. 第20回川崎病全国調査成績. 小児科診療 2010 ; 73 : 143-56.

上原里程, 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋, 菌部友良. 川崎病容疑例 (教義の不全型) の疫学的特徴. 日児誌 2010 ; 114 : 497-502.

Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 430-3.

鈴木啓之, 荻野廣太郎, 中村好一, 上原里程, 屋代真弓, 柳川洋. 川崎病急性期にステロイド投与を受けた症例の冠動脈障害発生の分析. 日児誌 2010 ; 114 : 853-7.

河合邦夫, 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋. 出生年コホート別にみた川崎病心後遺症の種類別の累積罹患率. 小児保健研究 2010 ; 69 : 380-6.

Onouchi Y, Ozaki K, Buns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, Terai N, Honda A, Takeuchi T, Shibuta S, Suenaga T, Suzuki H, Higashi K, Yasukawa K, Suzuki Y, Sasago K, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Saji T, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Kishi F, Ouchi K, Sato Y, Newburger JW, Baker AL, Shulman ST, Rowley AH, Yashiro M, Nakamura Y, Wakui K, Fukushima Y, Fujino A, Tsunoda T, Kawasaki T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T. Common variants in *CASP3* confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Gen* 2010; 19: 2898-906.

Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Chihara I, Aoyama Y, Kotani K, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2007-2008. *J Epidemiol* 2010; 20: 302-7.

Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Sadakane A, Uehara R, Nakamura Y. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: the 19th nationwide survey. *Pediatr Int* 2010; 52: 790-4.

Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Chihara I, Sadakane A, Aoyama Y, Kotani K, Uehara R, Harada S. Characteristics and validity of a Web-bases Kawasaki disease surveillance system in Japan. *J Epidemiol* 2010; 20: 429-32.

Kawai K, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Relationship between the cumulative incidence of Kawasaki disease and the prevalence of electrocardiographic abnormalities in birth-year cohorts. *J Epidemiol* 2010; 20: 453-45.

## 2. 学会発表

中村好一. 川崎病の疫学：全国調査から分かったこと（レクチャー）. 第30回日本川崎病学会（京都，2010.10.10）. 第30回日本川崎病学会・学術集会抄録集：31.

土屋恵司，今田義夫，今井庸子，麻生誠二郎，菌部友良，清沢伸幸，屋代真弓，中村好一. 第20回川崎病全国調査における4主要症状以下例の冠動脈障害の検討. 第30回日本川崎病学会（京都，2010.10.10）. 第30回日本川崎病学会・学術集会抄録集：57.

須藤大輔，物部芳郎，屋代真弓，上原里程，土屋恵司，菌部友良，中村好一. 不全型川崎病での冠動脈異常発症の危険因子の検

証：第20回川崎病全国調査結果より. 第30回日本川崎病学会（京都，2010.10.10）. 第30回日本川崎病学会・学術集会抄録集：58.

物部芳郎，須藤大輔，上原里程，屋代真弓，中村好一. 急性期及び急性期以降での川崎病の冠動脈病変の変化とその傾向：第20回川崎病全国調査より. 第30回日本川崎病学会（京都，2010.10.10）. 第30回日本川崎病学会・学術集会抄録集：59.

上原里程，屋代真弓，中村好一，柳川洋. 川崎病の既往は成人期の動脈硬化リスク因子と関連するか. 第30回日本川崎病学会（京都，2010.10.10）. 第30回日本川崎病学会・学術集会抄録集：96.

南孝臣，屋代真弓，上原里程，中村好一，宮内彰彦，佐藤智幸，岡健介，片岡功一，白石裕比湖，柳川洋. 第10-12病日に受診した川崎病患者に対してガンマグロブリンは投与すべきか？：第20回川崎病全国調査を用いた検討. 第30回日本川崎病学会（京都，2010.10.11）. 第30回日本川崎病学会・学術集会抄録集：137.

上原里程，屋代真弓，中村好一，柳川洋. 乳幼児期に罹患した川崎病は成人期に動脈硬化リスク因子と関連するか：症例対照研究. 第21回日本疫学会学術総会（札幌，2011.1.21）. *Supplement to Journal of Epidemiology* 2011；21(1)：103.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

添付資料

**(調査票)**

**調査項目**

(回答は○で囲むか、記載をお願いします)

診療科：

回答医師名：

電話： \_\_\_\_\_ : 直通、内線

(誤りがありましたら、赤で訂正願います)

**【免疫グロブリン不応について】**

**\* 貴施設での急性期初期治療法に関して**

●IVIG 投与法

2g/kg、1g/kg×2、1g/kg×1、400mg×5、その他 ( )

●併用薬

アスピリン、その他 ( )

**\* IVIG 不応について**

●「不応」の判定について

①判定基準について

体温のみ、血液検査所見を加味する

\*加味する検査所見としては、WBC, CRP, Na, Alb、その他 ( )

②IVIG 静注終了後、何時間後で判断しますか

24 時間後、36 時間、48 時間後、その他 ( )

③「解熱」について

\*何度以下(未満)が何時間継続したら、「解熱」としますか。

( ) 度以下(未満)、( ) 時間

④体温測定法について

\*使用する体温計

水銀体温計、電子体温計、赤外線耳体温計、その他 ( )

\*測定部位

腋下、舌下、直腸、その他（ ）

●判定に際して IVIG 投与法の違いを考慮しますか

考慮する、考慮しない

\*「考慮する」場合、具体的には（ ）

**\*IVIG 不応と判断した場合の次の治療法について**

1) 2 回目の IVIG : 投与量 ( )

2) ステロイド : (経口、静注、パルス、 )

3) ウリナスタチン : 投与量 ( )

4) インフリキシマブ

5) 血漿交換

6) 免疫抑制剤

7) その他 ( )

**\*IVIG 不応例での合併症について (過去 3 年間のデータをお聞かせください)**

1) これまでの IVIG 治療例数 ( 例)

2) これまでの IVIG 不応例数 ( 例)

3) CAL 合併例数 :

\*一過性拡大 ( 例)

\*拡大・瘤 ( 例) (うち、巨大瘤 例)

\*CAL 合併例の初回 IVIG 後の治療法について

2g/kg ( 例 ) 1g/kg ( 例 )

1g/kg×2( 例 ) 400mg/kg×5( 例 )

その他 ( 例 )

4) CAL 以外の合併症の有・無

有の場合 ( )

**【冠動脈瘤内血栓に対する血栓溶解療法について】**

(以下省略)

表1. 初回免疫グロブリン投与方法についての施設の方針(n=490)

初回免疫グロブリン投与方法	施設数 (%)
2g/kg	432 (88.1)
1g/kg×2	77 (15.7)
1g/kg×1	32 (6.5)
400mg/kg×5	2 (0.4)
その他	7 (1.4) (重複回答あり)
再掲	
2g/kg+1g/kg×2	27 (5.5)
2g/kg+1g/kg×2+1g/kg×1	8 (1.6)
2g/kg+1g/kg×2+400mg/kg×5	1 (0.2)
2g/kg+1g/kg×1	8 (1.6)
2g/kg+1g/kg×1+400mg/kg×5	1 (0.2)
1g/kg×2+1g/kg×1	3 (0.6)

表2. 免疫グロブリン不応例の判定基準(n=490)

判定基準	血液検査所見	施設数(%)
体温のみ		113 (23.1)
血液検査所見を加味		355 (72.4)
	CRP	292 (59.6) [82.3]
	白血球数	233 (47.6) [65.6]
	アルブミン	98 (20.0) [27.6]
	ナトリウム	71 (14.5) [20.0]
	その他	53 (10.8) [14.9]

[ ]内は血液検査所見を加味する施設全体(n=355)に対する百分率

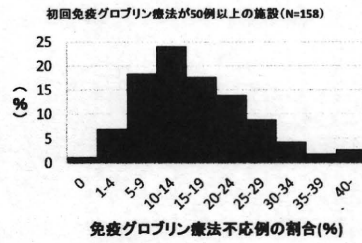
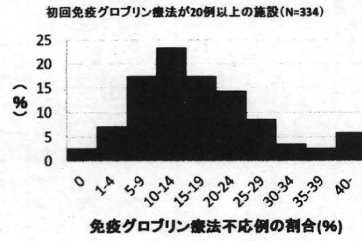
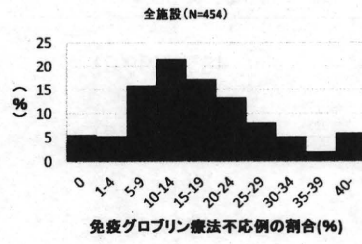
表3. 解熱の判断基準(n=490)

判断基準		施設数 (%)
体温(以下・未満)	38.0°C	36 (7.3)
	37.5	354 (72.2)
	37.4	12 (3.4)
	37.0	76 (15.5)
継続時間	48時間	61 (12.4)
	24	299 (61.0)
	12	60 (12.2)
	8	9 (1.8)
	6	9 (1.8)

表 4. 免疫グロブリン不応例と判断した場合の次の治療法  
(n=490)

治療法	施設数 (%)
2 回目の免疫グロブリン	485 (99.0)
ステロイド	202 (41.2)
経口	28 (5.7)
静注	77 (15.7)
パルス	135 (27.6)
ウリナスタチン	106 (21.6)
インフリキシマブ	21 (4.3)
血漿交換	15 (3.1)
免疫抑制剤	16 (3.3)
その他	11 (2.2)

図. 施設別免疫グロブリン療法不応例の割合の分布



## 川崎病の冠動脈障害に合併する血栓症および血栓塞栓症に対する血栓溶解療法に関する研究

研究分担者 小川俊一 日本医科大学小児科 教授  
(研究協力者 原田真菜、秋元かつみ 順天堂大学小児科 助教)

研究要旨：川崎病の冠動脈障害に伴い、拡大性病変ではトロンビン生成亢進に伴うフィブリン形成を主体とする静脈血栓が、また狭窄部位においては血小板を中心とした動脈血栓が形成され、心筋梗塞を惹起し、突然死に繋がる場合もある。冠動脈瘤内に血栓が認められた場合、また血栓塞栓による急性心筋梗塞を合併した場合には迅速なる血栓溶解療法が必要となるが、小児期の血栓溶解療法の確たるものは今まで示されていない。我々は全国調査を行い、現在小児に対して行われている血栓溶解療法の現状を調査した。その結果、血栓溶解療法は小児循環器医が常勤している48施設のみで行われていた。なお、小児科単独で行っている施設は15施設、他科(主に循環器内科)との共同で行っているのは33施設であった。使用した血栓溶解薬は、ウキナーゼおよび組織プラスミンogenアクチバータ(t-PA:チリナーゼ、アルテプラゼ、モンテプラゼ)であった。血栓溶解療法としては全身投与療法(DIV)、冠動脈内注入療法(ICT)およびそれらの併用療法が行われていた。併用例も含め全身投与療法を施行している施設(78.6%)が多く、70.8%の症例が全身投与療法を受けていた。急性心筋梗塞症例に対しては全身投与療法とICTの併用療法もしくはICTを、非心筋梗塞症例に対しては全身投与療法を単独で選択する施設が多かった。血栓の発見までの時間が短いほど、また、血栓が小さいほど血栓溶解療法は有効である傾向にあった。なお、血栓溶解療法による出血を含む副作用はほとんど認められず、また、施行方法別による有意差も認められなかった。

以上より、瘤内に血栓が認められた場合には、ウキナーゼまたはt-PAの全身投与療法が、また、心筋梗塞を合併した際の血栓溶解療法はそれらを用いた全身投与療法とICTの併用または、ICTが有用と考える。

### A. 研究目的

最近の川崎病の急性期初期治療の主体は大量免疫グロブリン療法であり、この治療法が行われる以前の冠動脈病変合併率は15-20%と大変高いものであったが、免疫グロブリン大量療法が導入された頃より減少傾

向を辿っている。川崎病の冠動脈障害の特徴は急性期から回復期に認められる瘤を主体とする拡大性病変と、回復期以降に認められる狭窄性病変であり、それは瘤の前後、瘤間、さらに稀に瘤内に認められる。冠動脈が拡大した部位では血管内皮機能を調節

するカールストレスである shear stress(剪断応力)が低下し、トロンビン生成亢進によるフィブリン形成を主体とする静脈血栓が、また、狭窄性病変では shear stress は亢進し、それに伴う血小板を中心とする動脈血栓が形成され、心筋梗塞を惹起し、突然死に繋がる場合もある。小児期においては狭窄性病変のみでは管腔を閉塞するような血栓が形成されることは稀であり、冠動脈瘤の存在が問題となる。冠動脈瘤を合併した場合には大きさにもよるが5-6mm以上であれば短期間ないしは長期に亘ってワーファリンが投与される場合が多いと考えられる。しかし、小児期ではワーファリンによる血栓形成のコントロールが困難な場合があり、血栓が形成されることは避けられない。多くの冠動脈瘤は大動脈よりの分岐部近傍に存在するので、瘤内の血栓は、ある程度の大きさになれば心エコー検査にて血栓と同定されることが間々ある。このような瘤内に血栓を認めた場合、さらに、血栓塞栓による急性心筋梗塞を合併した際には迅速な血栓溶解療法が必要となる。しかし、その様な症例は施設によって異なり、多くても年に1-2例、ほとんどの施設では数年に1例程度であり、血栓溶解療法に対するまとまった結論が出せる施設は無い。従って、小児期における血栓溶解療法に対するスタンダードとなる治療法は示されておらず、成人領域にて行われてきた血栓溶解療法を小児に応用して行ってきたのが実情である。最近の成人領域では血栓に対する治療法は溶解療法ではなく、血栓吸引療法が主体となっている。一方、小児期ではデバイスの問題、血栓量の大きさなどから、血栓溶解療法が依然として重要な位置を占めている。

そこで、われわれは一施設のデータではな

く、日本国内の施設でのデータを集積し、その解析を行うことにより、小児に適した血栓溶解療法のカンパインが作成出来ると考え、その第一弾として、日本全国の施設に血栓溶解療法に関するアンケート調査を行い、その結果を分析した。

## B. 研究方法

### 1.1 次調査

第20回川崎病全国調査を行い川崎病患者が認められた972施設に対し、アンケート調査を施行した。

### 2.2 次調査

1次調査にて回答のあった15施設23症例に対して2次アンケート調査を施行した。

## C. 研究結果

### 【1次調査回答施設】

972施設中498施設より回答があった。回答率は51.2%であった。498施設の内、小児循環器医が常勤でいる施設は88施設であった。血栓溶解療法は48施設において施行されており、そのすべてが小児循環器医が常勤している施設であった。48施設のうち小児科単独で血栓溶解療法を施行しているのは15施設、他科との共同により施行している施設が33施設であった。小児科単独で血栓溶解療法を施行している15施設、23症例に対し2次調査を施行した。その結果以下の11施設より21症例の回答があった。

### 【2次調査回答施設】

2次調査では以下の11施設より21症例の調査結果が得られた。

群馬大学小児科、日赤医療センター小児科、日本医科大学小児科、順天堂大学小児科、聖マリアンナ医科大学小児科、大阪府立総合

医療センター小児科、近畿大学小児科、近畿大学奈良病院小児科、山口大学小児科、久留米大学小児科、大分大学小児科

【アンケート調査結果】

1. 治療対象疾患 (1次、2次調査結果を含む)

急性心筋梗塞(AMI): 5 症例

瘤内血栓(non AMI): 19 症例

2. 血栓溶解療法直前の血液凝固検査成績

1) PT/INR 2 施設 (0.94, 2.03)

2) TT 4 施設 (平均 34.8%)

3) aPTT 4 施設 (26.6-44.1sec, 平均 36.4sec)

3. 使用方法、使用薬剤、使用薬剤量 (下線はAMI症例を示す)

1) ICT 単独療法 (7 症例)

・チロキナーゼ : 40,000 IU/kg x 3 回

・チロキナーゼ : 40,000 IU/kg x 4 回

・チロキナーゼ : 100,000 IU/kg x 1 回 (翌日に消失)

・チロキナーゼ : 100,000 IU/kg x 1 回 (3 日以内に消失)

・ウロキナーゼ : 4,000 IU/kg x 2 回

・ウロキナーゼ : 15,000 IU/kg x 1 回

・モンテプラーゼ : 30,000 IU/kg x 2 回・50,000 IU/kg x 1 回

2) 全身投与療法(DIV: 9 症例)

・アルテプラーゼ : 40 万 IU/kg/day x 1 日間 (無効)

・アルテプラーゼ : 40 万 IU/kg/day x 1 日間 (無効)

・アルテプラーゼ : 600 万/day x 3 日間 (無効)

・ウロキナーゼ : 3,750 IU/kg/day x 1 日間・1,875 IU/kg/h x 4 時間

・ウロキナーゼ : 60,000 IU/day x 5 日間

・ウロキナーゼ : 16,000 IU/kg/day x 1 日間

・ウロキナーゼ : 6,800 IU/kg/day x 1 日間+モンテプラーゼ : 27,500 IU/kg/ x 3 回 iv

・ウロキナーゼ : 6,800 IU/kg/day x 1 日間+モンテプラーゼ : 27,500 IU/kg/ x 2 回 iv

・モンテプラーゼ : 27,500 IU/kg x 1 回 iv

3) 併用療法(5 症例)

・ウロキナーゼ 4,000 IU/kg/day x 1 日間 DIV + モンテプラーゼ 9,000 IU/kg x 2 回 ICT(無効)

・アルテプラーゼ 43 万 IU/kg/day x 1 日間 DIV + アルテプラーゼ 5 万 IU/kg x 3 回 ICT + ウロキナーゼ 4,000 IU/kg/day 5 日間 DIV (無効)

・アルテプラーゼ 30 万 IU/kg x 1 回 DIV + ウロキナーゼ 10,000 IU/kg x 2 回 ICT + モンテプラーゼ 27,500 IU/kg x 3 日間 DIV

・アルテプラーゼ 30 万/kg/day x 1 日間 DIV + ウロキナーゼ 10,000 IU/kg x 2 回 ICT + モンテプラーゼ 27,500 IU/kg/day x 3 日間 DIV

・アルテプラーゼ 30 万 IU/kg/day x 1 日間 DIV + ウロキナーゼ 10,000 IU/kg x 2 回 ICT + モンテプラーゼ 27,500 IU/kg x 3 日間 DIV (無効)

4. 血栓溶解療法後の抗血栓療法

1) ヘパリン 9 施設 (2-14 単位/kg/h, 平均 14 単位/kg/h)

2) ワーファリン 3 施設 (平均 0.1mg/kg/day)

3) ヘパリン・ワーファリン併用 3 施設

5. 血栓形成から発見までの推定時間 (2次調査返信のあった 11 施設 21 症例)

1) 数時間以内 : 9 例

2) 数日以内 : 7 例、

3) 1 週間以上・不明 : 5 例

6. 溶解療法の効果(1次、2次調査を含む)

1) 急性効果 : 効果判定を血栓溶解療法開始 6 時間以内とした場合

AMIを合併した 5 例中 4 例において ICT

が行われ 2 例,50%が有効であった。一方、AMI を合併していない 19 症例のうち ICT 単独では 33.3%(1/3)、DIV 単独療法では 75%(9/12)、併用療法では 50%(2/4)が有効であった。

2) 遠隔効果：効果判定を血栓溶解療法開始 3 日以内とした場合

AMI を合併した 5 例中 4 例において ICT が行われ 3 例,75%が有効であった。一方、AMI を合併していない 19 症例のうち ICT 単独では 66.7%(2/3)、DIV 単独療法では 75%(9/12)、併用療法では 50%(2/4)が有効であった。

5. 血栓形成から発見までの時間および血栓溶解療法の効果(2 次調査 21 症例)

	数時間以内(9 例)	数日以内 (7 例)	1 週間以上・不明 (5 例)
ICT 単独	3 例(66.6%)	1 例(0%)	3 例(33.3%)
DIV 単独	2 例(100%)	6 例(50%)	1 例(100%)
併用療法	4 例(50%)	0 例(0%)	1 例(0%)

( )：血栓溶解療法有効率(有効の判定は 6 時間以内)

6. 血栓の大きさと血栓溶解療法の効果(2 次調査 21 例のみ)

	10mm 以上(8 例)	10mm 未満(13 例)
ICT 単独	2 例(0%)	5 例(60%)
DIV 単独	4 例(75%)	5 例(60%)
併用療法	2 例(50%)	3 例(66.6%)

( )：血栓溶解療法有効率(有効の判定は 6 時間以内)

7. 副作用の検討

血栓溶解療法により認められた合併症

- 1) CAG 施行による心室細動: 1 症例
- 2) ウロキナーゼによる 37.5 度以上の発熱: 1 症例
- 3) ウロキナーゼ 全身投与後のモンテプラーゼ 静注

後の軽度の鼻出血

D. 考案

現在、日本においては血栓溶解薬である、UK および t-PA の小児に対する保健適応は無い。従ってこれらの血栓溶解薬を使用し得る血栓溶解療法を行う際には保健適応外薬剤使用ということになり、厳重な注意のものとに施行されるべき治療法である。川崎病後の冠動脈障害を有する患者で有意な血栓が同定されたり、血栓塞栓により急性心筋梗塞を合併した場合には、上記の制約があっても救命のためには血栓溶解療法を施行しなくてはならない場合がある。成人領域では血栓溶解薬として、全身投与の場合には UK および t-PA がまた、ICT の場合にはウロキナーゼのみが保健適応となる。従って、小児期の ICT も UK のみが一応適応と考えるが、現状では多くの施設で t-PA による ICT が行われ、有効であったとの報告も散見された。

今回の調査結果では以下の点がまとめられる。

1. 血栓溶解療法として、併用例も含め全身投与療法を施行している施設が多く(78.6%)、症例では 70.8%に全身投与療法が行われていた。
2. 急性心筋梗塞症例に対しては全身投与療法と ICT の併用療法もしくは ICT を、非急性心筋梗塞症例では単独にて全身投与療法治療方法を選択する施設が多かった。
3. 血栓の発見までの時間が短いほど、また、血栓が小さいほど血栓溶解療法は有効である傾向にあった。
4. 血栓溶解療法の合併症として危惧され