

る。

文 献

- 1) Newburger JW et al : Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease : a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 110 : 2747~2771, 2004
- 2) 佐地 勉他 : 川崎病急性期治療のガイドライン. *日児誌* 107 : 1713~1715, 2003
- 3) 小川俊一他 : 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, 2008
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ogawasy_d.pdf
- 4) 中村好一他 : 第20回川崎病全国調査成績, 2009
<http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyou/20090902/kawasaki20reportv.pdf>
- 5) Muta H et al : Early intravenous gamma globulin treatment for Kawasaki disease : the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 144 : 496~499, 2004
- 6) Kobayashi T et al : Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 113 : 2606~2612, 2006
- 7) Kato H et al : Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 94 : 1379~1385, 1996

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

4. 急性期川崎病への抗サイトカイン療法 (抗TNF α 製剤 Infiximab)

東邦大学医療センター大森病院小児科教授 佐地 勉

key words Kawasaki disease, coronary arterial aneurysm, TNF α , Infiximab (Remicade)

動 向

本来生物学的製剤とは、生体が持つ活性分子を標的として作成されたものであり、抗tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子, TNF) α 製剤はこれらを阻害する目的で遺伝子工学的手法を用いて作製されたものである。現在、我が国では①炎症性腸疾患 (Crohn病), ②リウマチ性関節炎 (RA), ③Behçet病の難治性網膜ぶどう膜炎, ④乾癬, ⑤強直性脊椎炎, ⑥潰瘍性大腸炎で承認されている。

その中でInfiximab (Remicade) は、TNF α が病態の進展や重症度に深く関与しているリウマチ性疾患でその有用性が試みられ、欧米でも、小児期の若年性特発性関節炎 (JIA), 炎症性腸疾患で有用性が報告されており¹⁾, FDAでは2006年に小児Crohn病が6歳以上で承認されている。

A. 生物学的製剤

現在、我が国で承認されている抗TNF α 作用を示す生物学的製剤は、Infiximab (レミケード, 静注), Etanercept (エンブレル, 皮下注), Adalimumab (ヒュミラ, 皮下注) である。

1. Infiximabの構造

InfiximabはヒトTNF α をマウスに免疫して

得られた、マウス由来特異的抗体であるV領域の部分 (25%) と、ヒトIgG1 κ 鎖のC領域 (75%) を結合して作られた“キメラ型モノクローナル抗体”である。1分子あたりマウスのタンパク質を約25%含むため、抗キメラ抗体 (中和抗体 HACA) が概ね40%で出現し、効果の減弱やアレルギー反応が生じることがある。そのため、RAではmethotrexate (MTX) と併用することで中和抗体の産生が抑制される。Infiximabは流血中のTNF α に結合して流血中からの除去を、またTNF産生細胞表面上のTNF α に結合して細胞破壊をきたす。投与経路は経静脈的であり、安定期の投与量は3~10mg/kg/8週間毎である。血中半減期は9.5日で、抗原性 (ヒト抗キメラ抗体出現の可能性) がある。TNF β には結合せず、効果を有さない特徴がある。

2. 作用機序

Infiximabは、体内で特異的にTNF α と結合する。その様式は、①soluble TNF α の中和、②受容体結合TNF α の解離と、③TNF α 産生細胞上の膜型TNF α との結合の作用がある。

まず①では、TNF α とTNFレセプター (p55とp75) との結合を阻害する。更に②では受容体に結合したTNF α を解離させる作用に加え、③

ではTNF α 産生細胞表面に発現されている膜型TNF α と結合し、補体とのCDCや抗体とのADCCを介してapoptosisを誘導し産生細胞を阻害する。TNF α 産生細胞の障害により、細胞の活性化、IL-1、IL-6などのサイトカイン産生などを抑制し炎症を沈静化する。

3. 使用方法

成人RAでは、3mg/kgを200～500mlの生理食塩水に混ぜ、2時間以上かけて点滴静注する。RAその他では、2回目をその2週間後、3回目をその4週間後、4回目以後は8週毎に投与する。急性期の川崎病では、急性疾患であること、またMTXやステロイドを併用しないことなどからも、1回の使用が適切であろう。小児では5mg/kgを1回投与量として使用する。小児Crohn病では3mg/kgまたは6mg/kgが使用されている。

B. 川崎病と抗TNF α 製剤

急性期の川崎病では、様々な炎症性サイトカイン、ケモカインや接着因子の活性化が見られ、特にTNF α は、疾患自体の重症度と冠動脈瘤の発症頻度に有意な相関があり、その使用が検討されてきた。

2004年Weissらは、IVIG不応、methylprednisolone (IMP) 不応の3歳児において45病日にInfliximabを用いてその有効性を報告した²⁾。その後、2005年Burnsら³⁾により、IVIG不応、IMP不応の川崎病17例へのInfliximabのpilot studyの成績が集計された。その結果、有効性・安全性とも短期的には満足できる結果であるが、副作用と長期予後を観察する必要があると結論された。その後も使用に関する報告が散見される^{4,13)}。著者らも血清中IL-6がInfliximab投与により低下すると報告した⁴⁾。さらに、InfliximabはCRP、IL-6、可溶性TNF α 受容体1などの炎症

性マーカーは抑制するが、血管炎のマーカーであるVEGF、S100A12、MRP8/MRP14、DAMP Moleculeなどは難治例では低下させないことも報告されている¹⁴⁾。

最近の英国からの報告によれば、2009年までに39例が報告され、年齢は1カ月から13歳で、実に22例を冠動脈瘤を合併している。その多くはIVIG不応、IMP不応例であった。使用量は5mg/kg、1回が中心であるが、2～3回の投与例や、6mg/kg、10mg/kgの投与例もある¹⁰⁾

通常、繰返し投与はinfusion reactionのriskが高いためMTX使用例以外は避けられるべきと考えられている。

全米の主要な27病院における2001年から2006年の治療報告では、IVIG不応に対して、Infliximabは4,811症例中1%で使用されており、2001年の0%から2006年の2.3%へ増加してきている¹⁵⁾。

最近のreviewにおいても、IVIG不応例には、IVIG追加投与か3日間のIMPまたはInfliximab投与を、との推奨がある¹⁶⁾。

実験的な川崎病類似血管炎においても、抗TNF α 製剤Etanerceptの効果が示されていた¹⁷⁾。

表1にこれまでに発表された使用報告例をまとめた^{2,13)}。

C. 我が国での使用状況

我が国では、IVIG不応の難治例に対してoff-label治療薬として初めて使用されてから約4年が経過した⁴⁾。日本川崎病学会が2006～2009年の間に計4回の使用実態全国調査を行ってきた。難治性でIVIG抵抗性の重症川崎病にたいする調査の結果、2009年度までには計97症例で使用されていた。そのうち概ね80%近くでは解熱などの有効性があるが、10%前後では解熱せず、追加のIVIG等が使用されていた。大きな副作用

表1 川崎病におけるInfliximab 使用例のReview¹²⁾

報告者 (年)	症例数 男/女	年齢	用量 (mg/kg/回) 投与日	冠動脈瘤 (An)	その他
Weiss et al ²⁾ 2004	1 (1/0)	13歳	5mg \times 3回 45病日	両側巨大An	AN増悪なし その後2週目, 6週目に再投与
Burns et al ³⁾ 2005	16 (10/6)	0.12~13.1歳	5mg \times 1 (n = 15) 10mg \times 1 (n = 1) 8~53病日	11/16例	13/16例で解熱 1例 (An) 53日後死亡
Saji et al ⁴⁾ 2006	1 (1/0)	13歳	5mg \times 1 21病日	巨大An	解熱
Stenbog et al ⁵⁾ 2006	2 (2/0)	11週, 33週	6mg \times 3 38病日, 69病日	なし	解熱, An退縮 その後, 2週目, 6週目に再投与
O'Connor et al ⁶⁾ 2007	1 (1/0)	17週	5mg \times 2回 8,11病日	両側巨大An	2回目投与で解熱
Oishi et al ⁷⁾ 2008	1 (1/0)	11カ月	5mg \times 1 27病日	両側An	解熱, 一過性膨疹
Girish et al ⁸⁾ 2008	1 (1/0)	14歳	5mg \times 1 19病日	両側An	解熱
Burns et al ⁹⁾ 2008	12 (8/4) 不明4	0.7~3.1歳	5mg \times 1 7.5病日 (6~15)	5/16例	1回IVIG不応例11/12例で解熱, 2回のIVIG不応例2/4例で解熱
Brogan et al ¹⁰⁾ 2009	1 (1/0)	18歳	6mg \times 1 34病日	両側An	解熱
佐地ら ¹¹⁾ (使用実態調査) 2009	40 (22/18)	5例; < 1y, 14例; 1-4y, 17例; > 4y 4例; 不明	5mg/kg 8~29病日	11/40例	再発熱: 6例 (15%), 10日未満の使用でAn; 1/16例, 11日以後の使用でAn10/20例
Song et al ¹²⁾ 2010	16	3例; < 1y, 8例; 1-4y, 5例; > 4y 0.2~15歳	5~6.6mg \cdot kg 1例は16と40病日 6~40病日	9/16例, 一過性拡大3例	1例で肝炎, 4カ月後有石胆嚢炎
Shirley et al ¹³⁾ 2010	1 (1/0)	13歳	5mg/kg 11病日以後	なし	Methylprednisoloneとの初回併用 (IVIG禁忌の症例)

は経験されておらず, 比較的安全に使用されていた。使用時期が10日以前であれば, 冠動脈瘤を形成する頻度が極めて低いとする結果がまとめられている¹¹⁾。

最近のFDA databaseによれば, 120,000例以上の副作用報告の中で, 妊娠中に抗TNF α 製剤を投与された女性から出産した小児においては, 先天性異常特にVACTERLの異常が41人の小児で報告されていた¹⁸⁾。

その他の疾患への応用として, 特に血管炎症候

群では, 巨細胞性血管炎, 高安動脈炎¹⁹⁾, ANCA関連血管炎, Churg-Strauss症候群, 皮膚型血管炎, Wegner肉芽腫でも有用性が報告されている。最近では, Stevens-Johnson症候群への治療薬としても報告されている²⁰⁾

D. 副作用

抗TNF α 製剤の5,000例に及ぶ我が国の成人RAにおける市販後調査では, 投与後6カ月まで

の副作用発現率は28%、重篤な副作用6.2%で、細菌性肺炎2.2% (108例)、ニューモシスチス肺炎0.4% (22例)、敗血症0.2% (10例)、結核0.3% (14例)、重篤な投与時反応 (infusion reaction) は0.5% (24例) であった。JIAではかえって3mg/kgの方が6mg/kgよりも副作用が多かったと報告されている²¹⁾。しかし、生物学的製剤の使用における小児の安全性の研究成果は報告が少なく、症例ごとの適応とRisk/Benefitの判断が優先されている。

1. 心不全増悪

InfliximabもEtanerceptも、心不全を増悪することが知られている。NYHA III～IVの心不全で収縮率の低下している状態では増悪する。従って急性期川崎病では、潜在的な心筋炎、心機能低下、心嚢液貯留、房室弁逆流等が存在するため、BNPの高い病初期は使用を控えるべきであろう²²⁾。

2. 悪性腫瘍

汎用されているJIAにおいては、Etanerceptを使用した1,200例中5例で悪性腫瘍が報告されている。その内訳はHodgkinやNon-Hodgkinリンパ腫、甲状腺癌、卵黄嚢癌、子宮頸部dysplasia、である。しかし、全例他の免疫抑制剤が併用されており、うち2例はAdalimumab, Infliximabも併用されていた。しかし原因として否定できず、使用に関しては十分な説明と同意が必要であると述べている²³⁾。またFDAの副作用報告システムの集計によれば、抗TNF α 製剤の使用後に小児で48例の悪性腫瘍の報告があり11例が死亡している。半数は悪性リンパ腫である。原因薬剤の検討では、31例はInfliximab投与後であり15例がEtanercept後、2例がAdalimumab後である。全体の88%までは免疫抑制剤 (azathioprine, MTX) を併用されていた。一般頻度よりInfliximab使用時の悪性腫瘍の発症頻度は高いので、基礎疾患を

考慮し注意を要する²⁴⁾。

3. 投与時反応 (infusion reaction)

Infliximabは特にキメラ型抗体のため、アナフィラキシー反応が起こり易い。点滴開始後、発熱、発疹、掻痒感、頭痛等に注意し、頻回にバイタルサインを確認する。投与中ないし投与後2時間以内は、重篤なアナフィラキシー様症状である呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素、発熱、蕁麻疹等に注意する²⁵⁾。

予防のためのacetoaminophen やcetirizine (抗ヒスタミン薬)の前投与は、infusion reactionの出現 (8.3%) を予防できなかつたとの報告がある²²⁾。長期投与の結果では、JIA 163例 (Infliximab 68例, Etanercept 95例: 平均年齢17歳) の6年間の観察において、平均22.9カ月の使用期間中71回の副作用があり、その62.9%はInfliximab使用例であり、26例では使用を中止している。しかし一方では、Infliximabは安全で耐忍性が高く副作用も少ないとの報告もある²⁶⁾。JIAでは、1年間の投与後に3mg/kg投与群: 3.3%、6mg/kg投与群: 7%でみられている²⁷⁾。またその多くは中和抗体HACAが出現していた。小児期Crohn病でも7.1～12.1%で認められている²⁸⁾。

また遅発性過敏症として、投与後3日以上 (または24時間以後～3週間以内) 経過後に遅発性過敏症 (筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、掻痒、手・顔面の浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等) が出現することが報告されている²⁹⁾。最近の抗TNF α 製剤の小児期の使用に対する注意勧告を表2に示す。

4. 感染症増悪

特に、BCGを接種していない可能性のある乳幼児には要注意である。結核特異抗原によるリ

表2 抗TNF α 製剤の小児領域での副作用と禁忌^{1,21-29)}

重篤な副作用	使用禁忌
・投与部位の過剰反応	絶対禁忌
・ Infusion reaction	・ 活動性感染症
・ 水痘感染	・ 反復性感染症と慢性感染症の既往
・ 潜伏期にある感染症 (Tbc など)	・ 既感染・未治療 Tbc
・ 神経脱髄疾患 (MS など)	・ 多発性硬化症, 視神経炎
・ 精神神経系副作用 (疲労感, 頭痛, めまい, 抑うつ, 不安, 疼痛増幅症候群 pain amplification syndrome)	・ Anakinra (抗 IL-1 受容体拮抗薬) の併用
・ 悪性腫瘍	・ 活動性が最近 (過去 10 年) の悪性腫瘍 (皮膚腫瘍以外)
・ 免疫原性	比較的禁忌
	・ 妊娠, 授乳
	・ HIV, HBV, HCV 感染症

ンハ球刺激試験であるクオンティフェロン (QFT-TB ゴールド) は, BCG 接種, 抗酸菌感染の影響を受けないが, 過去の感染の影響を受ける。小児期には偽陰性を示すことが多いが, 意味のない検査ではない。注意深い問診, 家族内感染の有無, BCG 接種の有無, 胸部 X 線, 胸部 CT, 等が重要となる。また生ワクチン接種後は 3~6 カ月は猶予が必要であろう。

むすび

急性期川崎病では, Infliximab は単回投与であり再投与はなく, 活動性感染症の合併は比較的少ないため重篤な合併症の頻度は更に低いと思われる。しかし, 好発年齢が 1 歳前後の感染症好初期であり, BCG 接種の直後や未接種の症例, また生ワクチンの接種時期でもあるため慎重な適応決定と長期の監察が必要である。また冠動脈瘤発生の頻度, 程度, 予後に与える影響は未確認である。巨大冠動脈瘤に伴うその後の虚血性心疾患の risk と, Infliximab 使用に伴う副作用の可能性を熟慮し, 利益が危険性を上回った時に初めて使用を決断するべきであろう。

文献

1) Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, et al. Bio-

logics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur J Pediatr.* 2010 Jun 17. [Epub ahead of print]

- 2) Weiss JE, Eberhard A, Chowdhury D, et al. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol.* 2004; 31: 808-10.
- 3) Burns JC, Mason WII, Hauger SB, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr.* 2005; 146: 662-7.
- 4) Saji T, Kemmotsu Y. Infliximab for Kawasaki syndrome [reply]. *J Pediatr.* 2006; 149: 426.
- 5) Stenbog EV, Windelborg B, Horlyck A, et al. The effect of TNFalpha blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol.* 2006; 35: 318-21.
- 6) O'Connor MJ, Saulsbury FT. Incomplete and atypical Kawasaki disease in a young infant: Severe, recalcitrant disease responsive to infliximab. *Clin Pediatr.* 2007; 46: 345-8.
- 7) Oishi T, Fujieda M, Shiraiishi T, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysm. *Circ J.* 2008; 72: 850-2.
- 8) Girish M, Subramaniam G. Infliximab treatment in refractory Kawasaki syndrome. *Indian J Pediatr.* 2008; 75: 521-2.
- 9) Burns JC, Best BM, Mas PD, et al. Infliximab treatment of Intravenous immunoglobulin Resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008; 153: 833-8.
- 10) Brogan RJ, Fleftheriou D, Gnanapragasam J, et

- al. Infliximab for the treatment of intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki disease complicated by coronary artery aneurysms: a case report. *Pediatric Rheumatology*. 2009; 7: 1-5.
- 11) 佐地 勉, 中川雅生, 小川俊一, 他. 委員会報告: 急性期川崎病のIVIG不応例に対する生物学的製剤 infliximab (レミケード) 使用の調査報告-その安全性と有用性について-. *日本小児循環器学会雑誌*. 2009; 25: 268-9.
 - 12) Song MS, Lee BS, Sohn S, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease in Korean children. *Korean Circ J*. 2010; 40: 334-8.
 - 13) Shirley DA, Stephens I. Primary treatment of incomplete Kawasaki disease with infliximab and methylprednisolone in a patient with a contra indication to intravenous immune globulin. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 978-9.
 - 14) Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, et al. Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2009; 65: 696-701.
 - 15) Son MB, Gauvreau K, Ma L, et al. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics*. 2009; 124: 1-8.
 - 16) Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8: 197-203.
 - 17) Hii-Yuen JS, Duong TT, Yeung RSM. THF- α is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease. *J Immunol*. 2006; 176: 6294-301.
 - 18) Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, et al. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009; 36: 635-41.
 - 19) Molloy ES, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1567-9.
 - 20) Koh MJ, Tay YK. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21: 505-10.
 - 21) Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaboratives Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3096-106.
 - 22) Saag KG, Teng GG, Patkar M, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 59: 762-84.
 - 23) Horneff G. Malignancy and tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol*. 2010; 69: 516-26.
 - 24) Diak P, Siegel J, La Grenade L, et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: Forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2517-26.
 - 25) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 762-84.
 - 26) Lahdenne P, Wikstrom Am, Aalto K, et al. Prevention of acute adverse events related to infliximab infusions in pediatric patients. *Arthritis Care Res*. 2010; 62: 785-90.
 - 27) Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Focus on adverse events of tumor necrosis factor α blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Am Rheum Dis*. 2008; 67: 1145-52.
 - 28) Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. Long-term Efficacy and safety of Infliximab plus Methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: Findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 718-22.
 - 29) de Ridder L, Rings EH, Damen GM, et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 353-8.

