川崎病急性期治療の進歩

小林 徹^{1, 2)}

Key words:

Kawasaki disease, coronary artery lesion, immunoglobulin, aspirin, steroid

群馬大学大学院小児科学分野¹⁾, トロント小児病院臨床薬理学部門²⁾

Progress of Acute Therapy for Kawasaki Disease

Tohru Kobayashi^{1, 2)}¹⁾Department of Pediatrics, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan,²⁾Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

Kawasaki disease is a vasculitis syndrome of unknown cause, first reported by Tomisaku Kawasaki in 1967. It is the leading cause of acquired heart disease in developed countries. Because the causes of Kawasaki disease have not been identified, there are no specific therapies for Kawasaki disease patients. Now, intravenous immunoglobulin (2 g/kg single infusion) plus aspirin (30 mg/kg/day) therapy is considered to be the standard therapy. However, 20% of the patients do not become afebrile despite completion of the intravenous immunoglobulin therapy; these intravenous immunoglobulin non-responders are considered to be high risk for coronary artery lesion. Recently, new models to predict intravenous immunoglobulin non-responders were developed in Japan. Risk stratification of initial therapy for Kawasaki disease patients became not a vision, but a fact. In this review, I explain the history of acute therapy for Kawasaki disease patients, the most recent therapeutic strategy, and future perspectives.

要 旨

川崎病は1967年に川崎富作先生が初めて報告した小児期に好発する原因不明の血管炎症候群である。免疫グロブリン超大量療法とアスピリンの併用が現在標準的治療として広く用いられている。しかし約2割の患者が標準的治療で解熱せず、冠動脈病変を合併する患者の多くが免疫グロブリン不応例である。近年免疫グロブリン不応例を予測する新規スコアが開発され、川崎病初期治療層別化の有用性が明らかとなってきた。本総説では川崎病急性期治療の歴史、最新の治療戦略、今後の目指すべき方向性について解説する。

はじめに

川崎病は1967年に小児科医の川崎富作が初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¹⁾。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²⁾。川崎先生が第一例目を経験してから50年が経過したが、いまだその原因は明らかになっていない。そのため現在の川崎病急性期治療目標はできる限り早期(少なくとも10病日以内)に血管炎を抑制し、血管炎の結果として生じる冠動脈のリモデリングを抑制することとされている³⁾。

1970年以来2年毎に川崎病全国調査が行われてきた。最新の第21回川崎病全国調査⁴⁾の結果によると、2010年の患者数は12,755名(史上2位)、罹患率(0～4歳人口10万対)は239.6人(史上1位)と少子化が進む中、発症数・罹患率ともに右肩上がりである。一方、冠動脈病変の合併頻度は急性期異常9.3%(男11.0%, 女7.1%)、発症1カ月時の異常は3.1%(男3.6%, 女2.1%)であり、第15回調査と比較すると冠動脈異常の発生頻度は半減した。しかし、冠動脈異常を生じた実数を比較すると約2割の減少にとどまっており、新たな治療戦略が現在求められている。本稿では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

2012年5月24日受付 別刷請求先: 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

2012年7月27日受理 群馬大学大学院小児科学分野 小林 徹

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.

川崎病発見当初の急性期治療

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¹⁾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. 無治療で経過観察した症例も 50 例中 3 例含まれている. 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, 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⁵⁾. 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⁶⁾.

血管炎を抑制する目的で頻用されたのは, プレドニゾロン (PSL) を中心とした副腎皮質ステロイドとアスピリン (ASA) を中心とした非ステロイド系抗炎症薬であった. 草川ら^{7,8)}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效果が得られたと報告した. 一方, 加藤ら⁹⁾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 ASA 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. 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¹⁰⁾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 (Table 1). 治療法は ASA (50 mg/kg) 群, フルルビプロフェン (4

mg/kg) 群, PSL (2 mg/kg × 7 days) + ジピリダモール (5 mg/kg) 群の 3 群であった. 結果, ASA 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. ASA 群と PSL + ジピ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なかったが ASA 群の冠動脈病変の発生頻度が低い傾向にあったため, 当時は ASA の優位性が示されたものと解釈された. 事実, ASA 中心の治療が行われるようになって死亡率は 0.2% 程度にまで減少した¹¹⁾. しかし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く, ASA は満足できる治療法ではなかった.

免疫グロブリン療法

川崎病の急性期治療の breakthrough となったのは 1984 年に古庄ら¹²⁾が初めて報告した IVIG である. 古庄らは当時標準的治療であった ASA 療法を対照群, ASA + IVIG (400 mg/kg/day × 5 days) を治療群として無作為割り付けを行い, 冠動脈瘤発生頻度を比較した. 結果, ASA 単独療法群に比べ ASA + IVIG 併用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¹³⁾によって追試が行われ, 同様に ASA 単独療法に比べ ASA + 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¹⁴⁾は ASA + IVIG 分割投与 (400 mg/kg/day × 4 days) 群と ASA + 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 (Table 2). その後のメタ解析¹⁵⁻¹⁷⁾でも 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示され, IVIG の川崎病急性期治療エビデンスが確立されるに至った.

現在では, 川崎病と診断された症例に対しては IVIG 2 g/kg 単回投与 + ASA 30 mg/kg/day の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 割以上にこの IVIG 2 g/kg 単回療法が実施されている. 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³⁾で

Table 1 Incidence of Coronary artery abnormalities

	At admission	1 month	2 months	1 year	2 years	3 years
Aspirin Group	16/101 (15.8%)	22/101 (10.9%)	11/101 (10.9%)	1/101 (1.0%)	1/101 (1.0%)	1/101 (1.0%)
Flurbiprofen group	13/104 (12.5%)	40/104 (38.5%)	27/104 (26.0%)	12/104 (11.5%)	10/103 (9.6%)	7/104 (6.7%)
Prednisolon + Dipyridamol Group	14/101 (13.9%)	27/101 (26.9%)	20/101 (19.8%)	9/101 (8.9%)	6/101 (5.9%)	5/101 (5.0%)

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、7 病日以前の初回 IVIG 投与を推奨している。一方、牟田ら¹⁸⁾によって報告された第 15 回・第 16 回全国調査の解析結果において 5 病日以前に IVIG を投与した症例で追加 IVIG を実施する頻度が高いことから、4 病日以前に診断された早期診断例では 5 病日まで IVIG 投与を待機すべきという意見もある。しかし、牟田らの検討は限られたデータを収集した全国調査結果を用いた後方視的検討のため因果関係に言及することは困難なこと、また 1～4 病日治療開始例は 6～9 日での治療開始例と比較して発熱日数全体は短縮されており冠動脈病変発生頻度も二群間で同等のことから、筆者は早期の IVIG 投与をためらう理由にはなり得ないと考えている。

現在、国内では完全分子型免疫グロブリン製剤として、川崎病での適応が保険収載されている製剤は、2 種類のポリエチレングリコール(PEG)処理製剤、スルホ化製剤、pH4(酸性)処理製剤の 4 製剤であり、それらの効果に明らかな差はないとされる。主な相違点としては以下があげられる。

- ①スルホ化製剤(献血ベニロン-I)は、血清アルブミンを少量含有しており、Na 濃度が高い。
- ②PEG 処理製剤には乾燥凍結製剤(献血グロベニン-I)と液状製剤(献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注)がある。PEG 処理製剤は、より緩徐な投与が指示されている。前者は Na 濃度が高い。特に液状製剤は冷蔵保存されているので、投与前には室温程度

に戻してから投与することが必要である。

- ③ pH4 処理(日赤ポリグロビン N 5%)は、液状化製剤であり、室温に戻してから投与すべきであり、また、マルトースを添加しているため、投与後の血糖測定時に影響を受ける GDH 法を用いた血糖測定用法は使用しないよう注意する。
- ④ショック等の重篤な有害事象発生頻度はスルホ化製剤が低い。

いずれの製剤でも、ショック等の副作用は投与開始 1 時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、投与開始後 30 分～1 時間の時間帯について、特に注意が喚起されている。異常がなければ、2 g/kg を 12～20 時間以上かけて投与する。

IVIG 療法最大の問題点は、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^{4, 19)}、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。

免疫グロブリン不応例への治療選択

日本小児循環器学会が 2003 年に発表した急性期川崎病治療のガイドライン³⁾に記載されている IVIG 不応例への治療法が基本となる。現在最も多くの施設が実施している治療法は IVIG 再投与である⁴⁾。第 21 回全国調査における初回 IVIG 不応例 3,231 例についての追加治療として再度 IVIG を行った例が 91.5% と大

Table 2 Results of randomized controlled trial to assess efficacy of intravenous immunoglobulin therapy

	No. of patients	Incidence of coronary artery abnormality	
		Within 29 illness days	30 to 60 illness days
Frusho, et al. (1984)			
ASA	45	19/45 (42%)	14/45 (31%)
ASA + IVIG (400 mg/kg × 5 days)	40	6/40 (15%)	3/40 (8%)
		<i>P</i> = 0.008	<i>P</i> = 0.007
Newburger, et al. (1986)		2 weeks after enrollment	7 weeks after enrollment
ASA	84	18/78 (23%)	14/79 (18%)
ASA + IVIG (400 mg/kg × 4 days)	84	6/75 (8%)	3/79 (4%)
		<i>P</i> = 0.014	<i>P</i> = 0.009
Newburger, et al. (1991)		2 weeks after enrollment	7 weeks after enrollment
ASA + IVIG (400 mg/kg × 4 days)	276	24/263 (9.1%)	19/263 (7.2%)
ASA + IVIG (2,000 mg/kg × 1 day)	273	12/260 (4.6%)	10/257 (3.9%)
		<i>P</i> = 0.056	<i>P</i> = 0.13

ASA: aspirin, IVIG: intravenous immunoglobulin

多数にのぼる。IVIG 追加投与によって約 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。アメリカ心臓病学会によるガイドライン²⁰⁾では IVIG 再投与が第一選択とされているが、control study が存在しないためエビデンスレベルは専門家からの推奨のみにとどめられている。他の治療薬もすべて適切なデザインでその有用性が証明されていないため、総じてエビデンスレベルは低い。

ステロイド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とその解釈によって長らく禁忌とされてきた²¹⁾。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。IVIG 不応例に対する治療としてメチルプレドニゾロンパルス療法 (IVMP) の効果を IVIG 追加投与と比較した場合、解熱効果は早く、冠動脈病変合併頻度は同等、医療費が安価であることが報告されている²²⁻²⁵⁾。しかしいずれの検討でも IVMP の優越性、もしくは非劣性検定による IVMP と IVIG 追加の同等性は証明されていない。また、IVIG 不応例に対する追加治療として PSL は有用であるといった報告²⁶⁾もある。一方で IVIG 不応例に対し病日が進んだ段階でステロイドを投与することは冠動脈病変形成を促進する可能性があるといった報告²⁷⁾もある。IVIG 不応例に対するステロイド療法の有用性を前方視的に検証するためデザインされた比較試験が実施されていないため、現時点では一定の見解が得られていないのが現実である。

ウリナスタチンは国内より有効性が報告されているが、IVIG 不応例に対しては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²⁸⁾。初期治療として IVIG と併用することによって追加治療の必要となる頻度が減り、冠動脈病変発生も抑制されるという後方視的検討結果²⁹⁾も得られており、今後前向きな検証が期待されている。血漿交換は他の治療法に反応しない重症例で有用性が報告されており³⁰⁾、保険の適応も取得した。しかし実施できる医療機関が限られること、侵襲の大きさ、体格の小さな乳幼児における技術的な問題等から IVIG 不応例に対する第一選択とはならない。今後、血漿交換の適応、有効性と安全性を証明するための前方視的試験の実施が望まれる。

2003 年の川崎病の急性期治療ガイドラインに提示された以外の治療法として、シクロスポリン A と生化学的製剤である infliximab が現在注目されている。カルシニューリンの機能を阻害しサイトカイン産生を抑制する薬剤がシクロスポリン A であり、カルシ

ニューリン / NFAT (nuclear factor of activated T cells) カスケードによる T 細胞活性化を抑制する機能をもつイノシトール三リン酸を基質とするリン酸化酵素のイソ酵素 C (ITPKC) が川崎病感受性遺伝子であることが報告されたことがきっかけとなり³¹⁾、多施設共同観察型研究が国内外で行われている^{32, 33)}。鈴木らは IVIG 追加投与不応の重症川崎病患者 28 名に対してシクロスポリン A を投与する前向きコホート研究を行い、18 名が速やかに解熱し炎症マーカーが低下したことを報告しており、今後の前方視的試験の実施が期待される。TNF- α レセプター抗体を特異的に遮断する infliximab は 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初めて報告された³⁴⁾。日本でも 2006 年に使用が初めて報告³⁵⁾された以降、多くの IVIG や他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 infliximab 使用実態調査結果³⁶⁾では 4 年間で 97 例の IVIG 不応例に対する infliximab 投与が行われ、約 9 割の症例で解熱等の臨床効果があったことが報告された。現在米国で初期治療としての IVIG + IFX 療法の有用性を検証するランダム化比較試験が、日本では IVIG 不応の重症川崎病患者に対する infliximab 追加治療の有用性を検証するための臨床試験が開始されており、その結果が待たれる。

IVIG 反応性の予測と初期治療強化戦略

IVIG 2g/kg 単回投与が保険収載されて以降、冠動脈合併頻度は半減したが、冠動脈病変合併患者実数は 2 割減にとどまっている。冠動脈病変合併例の多くが IVIG 不応例であること、IVIG 不応例に対する治療として IVIG 再投与が主に行われている現状は IVIG 療法単独で川崎病を治療する限界を示しているといっても過言ではないだろう。急性期治療の目標を「できる限り早期に川崎病による血管炎を鎮静化させ、冠動脈炎の結果として生じる冠動脈病変をできる限り少なくする」こととするならば、標準的治療である IVIG 療法に反応性が乏しい患者に対してより早期に強力な抗血管炎治療を行うことが冠動脈病変をさらに減らすために重要と考えられる。2006 年、川崎病診断時に 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 (Table 3)³⁷⁻³⁹⁾。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うえ、IVIG 不応例であることが予想される重症川崎病患者に対してより強力な初期治療を行う治療戦略は、より

早期の血管炎の鎮静化によって結果として生じる冠動脈のリモデリングを抑制し、冠動脈病変の発生頻度を減らす可能性が想定される。

岡田らは2002年から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IVIG + IVMP(メチルプレドニゾン 30 mg/kg × 1回)療法を実施し、同様に高リスク患者と判定されASA/IVIGを施行された32例のHistorical controlとを比較検討した⁴⁰⁾。結果、初期治療が有効であった症例はIVIG + IVMP群で66%、ASA + IVIG群で44%と有意に高率で($p = 0.048$)、冠動脈病変合併頻度はIVIG + IVMP群で24%、IVIG群で47%と有意に低頻度であった($p = 0.025$)。

緒方らは2007年から2010年に書けて北里大学を受診した川崎病患者のうち、久留米スコアを用いて高リスク患者と判定された48名をIVIG群(26名)、IVMP + IVIG群(22名)に無作為割り付けし、解熱効果を比較する単施設前方視的非盲検ランダム化比較試験を実施した⁴¹⁾。初期治療不応例の頻度はIVIG群で77%、IVIG + IVMP群で14%と有意に低く($p < 0.001$)、治療開始後解熱するまでの日数もIVIG群で中央値7日、

IVIG + IVMP群で中央値1日と有意に短縮していた($p < 0.001$)。冠動脈内径Z Score値は治療開始後36時間後時点でIVIG + IVMP群で左冠動脈主幹部と右冠動脈が有意に小さく(それぞれ $p = 0.039$, $p = 0.016$)、1カ月後もIVIG + IVMP群は左冠動脈主幹部が有意に低値であった($p = 0.043$)。

われわれは先行研究結果^{42, 43)}を基に小児循環器領域初の大規模多施設共同前方視的ランダム化比較試験である「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/>)」を実施した⁴⁴⁾。RAISE Studyは多施設共同前方視的非盲検ランダム化比較試験であり、群馬スコア5点以上の重症川崎病患者に対するIVIG + PSL療法がIVIG療法と比較して冠動脈病変発生頻度抑制に優れているか否かを検証することを目的とした。日本全国75施設が研究に参加して2009年から2011年にかけて248名が症例登録され、IVIG群121名、IVIG + PSL群121名が最終的な解析対象となった。結果、冠動脈病変合併頻度はIVIG + PSL群で有意に低頻度であった(登録中3% vs 23%, $p < 0.001$: 登録後4週3% vs 13%, $p = 0.014$)。右冠動脈近位部・左冠動脈主幹部・

Table 3 Scoring systems to predict IVIG nonresponder
Gunma Score (5 points or more: sensitivity 76%, specificity 80%)

	Cut off point	Score points
Sodium	≤ 133 mmol/L	2
AST	≥ 100 IU/L	2
Illness days of diagnosis	≤ 4 illness days	2
% of neutrophil	$\geq 80\%$	2
CRP	≥ 10 mg/dL	1
Platelet counts	$\leq 300,000$ / μ L	1
Age in months	≤ 12 months	1

Kurume score (3 points or more: sensitivity 76%, specificity 80%)

	Cut off point	Score points
ALT	≥ 80 IU/L	2
Illness days of diagnosis	≤ 4 illness days	1
CRP	≥ 8 mg/dL	1
Platelet counts	$\leq 300,000$ / μ L	1
Age in months	≤ 6 months	1

Osaka score (2 point or more: sensitivity 77%, specificity 86%)

	Cut off point	Score points
AST	≥ 200 IU/L	1
Total Bilirubin	≥ 0.9 mg/dL	1
CRP	≥ 7 mg/dL	1

左前下行枝近位部の冠動脈内径 Z スコア値は登録後 1 週・2 週・4 週のすべての時点で IVIG + PSL 群が IVIG 群に比べ有意に低値であった(すべて $p < 0.001$)。さらに IVIG 群と比較して IVIG + PSL 群では登録後解熱するまでの日数($p < 0.001$)、追加治療の頻度($p < 0.001$)が有意に少なく、登録 1 週・2 週後の CRP 値も有意に低値であった(ともに $p < 0.001$)。重篤な有害事象の出現頻度は IVIG 療法で 2 名(高コレステロール血症 1 名、無症候性巨大冠動脈瘤内血栓 1 名)、IVIG + PSL 療法では 3 名(高コレステロール血症 2 名、好中球減少 1 名)と同等であり、すべて経過観察のみで改善した。

3 グループの研究結果を Table 4 にまとめた。日本において時間的、空間的に異なる 3 研究グループがほぼ同様の予測モデルを用いてほぼ均質の positive data を導き出したことは驚きである。優劣つけることは難しいが、相互の研究結果の外部妥当性を証明していると考えることが妥当であろう。今後はこれらの研究結果が実施臨床での検証を経て、日本における標準的治療として確立されるのではないかと強く期待される。

一方、2007 年に Pediatric Heart Network が中心となって実施された IVIG + placebo と IVIG + IVMP(30 mg/kg × 1)との前方視的二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験では IVIG + IVMP の優越性を証明することはできなかった⁴⁵⁾。日本で実施された臨床研究との最大の相違は、治療層別化が行われなかったため統計学的検出力が不足しているためではないかと考えられる。実際臨床経過が芳しくなかった重症例において冠動脈拡大の抑制効果があったことが post hoc analysis で示されている。他にも治療開始病日が日本と比較して 2 日ほど遅く、診断時すでに約 1/4 の症例に冠動脈拡大が生じていたこと、日本と異なり多くの人種が混在していることなどがその理由としてあげられる。

今後の展望

日本では IVIG 不応予測モデルの作成により、川崎病初期治療の層別化が現実となった。ではわれわれは今後どのような治療を選択し、どのような方向に川崎病治療の方向性を定めるべきであろうか？

Table 4 Comparison of the results of three clinical trial to assess the efficacy of initial therapy with IVIG+corticosteroids for severe Kawasaki disease patients

	Okada, et al.	Ogata, et al.	Kobayashi, et al.
Study design	Retrospective	Prospective	Prospective
Multicenter	(+)	(-)	(+)
Randomization	(-)	(+)	(+)
Blinding of primary endpoint	(-)	(-)	(+)
Total number of enrolled patients	94	48	248
Treatment of control group	IVIG 2 g/kg single infusion + ASA	IVIG 2 g/kg single infusion + ASA	IVIG 2 g/kg single infusion + ASA
Treatment of study group	IVIG 2 g/kg single infusion + ASA + IVMP 30 mg/kg × 1	IVIG 2 g/kg single infusion + ASA + IVMP 30 mg/kg × 1	IVIG 2 g/kg single infusion + ASA + PSL 2 mg/kg/day for 3-4 weeks
Fail to respond to the initial therapy			
Control group	56%	77%	40%
Study group	34%	14%	13%
Definition of coronary arter abnormality	Z score ≥ 3.0	Not defined	≥ 3.0 or ≥ 4.0 mm in a child aged < 5 or ≥ 5 years
Incidence of Coronary artery abnormality			
Control group	47%	—	23%
Study group	24%	—	3%

IVIG: intravenous immunoglobulin, ASA: aspirin, IVMP: intravenous methylprednisolone pulse, PSL: prednisolone

最も重要なことは治療研究の手を緩めずに多施設共同研究を継続して実施することであろう。現在前方視的ランダム化比較試験で有用性が証明された治療法は①初期治療としての IVIG + ASA 併用療法, ②初期治療としてのまたは IVIG 不応予測例に対する IVIG + PSL + ASA 併用療法, ③ IVIG 不応予測例に対する IVIG + IVMP + ASA 併用療法の 3 治療法である。これら治療法はいずれも初期治療としての有用性のみが証明されており, IVIG (もしくはステロイド併用療法) 不応例に対する追加治療としての有用性は証明されていない。適切な研究デザインで実施されたランダム化比較試験がいまだ実施されていないからである。今後は国内各地で IVIG 不応予測例に対する, もしくは初期治療不応例に対する各種薬剤 (手技) の有用性を証明するためのランダム化比較試験やきちんとデザインされたケースコントロール研究の実施によってさまざまなエビデンスを確立し, 臨床現場で我々が使用できるような根拠を作り上げていく必要がある。前向きの臨床研究を組むにあたっての最大の問題点は症例数の確保である。冠動脈病変合併頻度が 10% 以下となった現状においては, 年間数十例程度の単施設で治療研究, 特に前方視的ランダム化比較試験を行うことは統計学的検出力の問題ではほぼ不可能である。RAISE Study のように思いを同じくする仲間を集め, きちんとした研究デザインを組み, 「急がば回れ」で一つの目標に向かって歩を同じくする努力が求められている。

現在頻用されている 3 つの IVIG 不応例予測スコアはどこの施設でも入手可能な患者背景, 血液検査結果から計算することができる。ただしいずれの予測スコアもその予測精度は 8 割前後であり, さらに日本以外での再現性は証明されていない⁴⁶⁻⁴⁸⁾。より効率の良い治療層別化実現のため, よりよい予測モデルの開発も必要であろう。そのためにはより感度・得意度の高い Biomarker をモデル内に投入すること, genetic background から患者の層別化を行い複数の予測モデルを作成すること, 川崎病主要症状の強さを半定量化してモデル内に組み込むことなどの工夫が必要であろう。

近年さまざまな遺伝子多型が川崎病の疾患感受性や重症化に関連すると報告されているが, いずれの候補遺伝子も odds 比はそれほど高くない^{31, 49-51)}。一つの原因として臨床経過の詳細な調査が行われていないため, 質の異なる患者群を一つのコホートとしてまとめて検討しており多くのノイズが結果に影響を与えている可能性が考えられる。日本川崎病学会では統一

フォーマットによる詳細な臨床情報と DNA 検体とを同時に収集することによってより精度の高い解析結果を導き出すことを目指した「川崎病遺伝コンソーシアム」を立ち上げ, 平成 24 年 4 月から検体収集を開始した。数千例の臨床情報付き DNA を収集することを目指した壮大な計画ではあるが, 今後個別化医療に向けた取り組みとして必要不可欠と考えられる。検体収集を含めた共同研究に興味のある方は川崎病遺伝コンソーシアムホームページ (<http://raise.umin.jp/jkdgc/>) を参照いただきたい。

終わりに

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。川崎病は発見から約 50 年が経過するがいまだにその原因は不明である。今後は新たな治療法を開発することによって患者さんの予後を改善させるばかりではなく, 病因・病態解明をさらに進めることによってその原因を解明し川崎病発症を予防できるような根本的な解決を目指す必要がある。若い (もしくは気持ちが若い) 医師がどんどん臨床・基礎研究の輪に加わり, 日本から世界に向け新たなエビデンスを発信できることを願っている。

【参考文献】

- 1) 川崎富作: 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群 (自験例 50 例の臨床的観察). アレルギー 1967; **16**: 178-222
- 2) Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986; **7**: 3-9.
- 3) 佐地 勉, 藺部友良, 上村 茂, ほか: 川崎病急性期治療のガイドライン. 日小児会誌 2003; **107**: 1713-1715
- 4) 中村好一, 上原里程, 屋代真弓: 第 21 回川崎病全国調査結. www.jichu.ac.jp/dph/kawasakibyou/20110915/mcls21report.pdf
- 5) 大川澄男, 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. 小児診療 1975; **38**: 608-614
- 6) 田中 昇, 関本一義, 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**: 886-895
- 7) 草川三治, 浅井利夫, 網代成子, ほか: 急性熱性皮膚リンパ腺症候群 (川崎病) の治療について. 小児科 1971; **12**: 921
- 8) 草川三治: 川崎病の治療方針とその考え方. 日臨 1976; **34**: 306-310

- 9) Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; **63**: 175-179
- 10) 草川三治, 多田羅勝義, 川崎富作, ほか: 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. *日小児会誌* 1986; **90**: 1844-1849
- 11) 川崎病研究班: 最近(1981年1月~1982年6月)における MCLS (川崎病) の実態 - 第7回全国調査結果の速報 -. *小児科* 1983; **24**: 53-58
- 12) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al: high-dose intravenous immunoglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; **324**: 1055-1058
- 13) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al: The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; **315**: 341-347
- 14) 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**: 1633-1639
- 15) Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, et al: The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995; **96**: 1057-1061
- 16) 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**: 888-893
- 17) 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
- 18) Muta H, Ishii M, Egami K, et al: Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: The nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004; **144**: 496-499
- 19) Wallace CA, French JW, Kahn SJ, et al: Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; **105**: E78
- 20) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, 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* 2004; **110**: 2747-2771
- 21) 加藤裕久, 一ノ瀬英世: 川崎病急性期の治療 ステロイド療法とアスピリン療法. *日臨* 1983; **41**: 2092-2096
- 22) Hashino K, Ishii M, Iemura M, et al: Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001; **43**: 211-217
- 23) Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, et al: Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2008; **93**: 142-146
- 24) 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**: 1119-1123
- 25) Ogata S, Bando Y, Kimura S, et al: The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol* 2009; **53**: 15-19
- 26) 日比野健一, 芦田実華, 岩島 覚, ほか: 川崎病治療に関する多施設共同研究. *日小児会誌* 2008; **112**: 1227-1232
- 27) Millar K, Manlhiot C, Yeung RS, et al: Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. *Int J Cardiol* 2012; **154**: 9-13
- 28) 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 - *日臨* 2008; **66**: 343-348
- 29) Kanai T, Ishiwata T, Kobayashi T, et al: Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease: a retrospective study. *Circulation* 2011 20; **124**: 2822-2828
- 30) 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**: 43-47
- 31) Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al: ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 2008; **40**: 35-42
- 32) Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al: Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 2011; **30**: 871-876
- 33) Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, et al: Calcineurin Inhibitor Treatment of Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2012 Apr 6. [Epub ahead of print]
- 34) Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, et al: Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004; **31**: 808-810
- 35) Saji T, Kemmotsu Y. Infliximab for Kawasaki syndrome. *J Pediatr*. 2006; **149**: 426.
- 36) 荻野廣太郎: Infliximab (レミケード) 療法. *Prog Med* 2010; **30**: 1874-1878
- 37) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al: Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; **113**: 2606-2612
- 38) Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006; **149**: 237-240
- 39) 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**: 131-137
- 40) Okada K, Hara J, Maki I, et al: Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2009; **168**: 181-185
- 41) Ogata S, Ogiwara Y, Honda T, et al: Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics* 2012; **129**: e17-23
- 42) Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al: A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: Clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006; **149**: 336-341
- 43) 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**: 498-502
- 44) Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al: Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012; **379**: 1613-1620
- 45) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al: Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 663-675
- 46) Kobayashi T, Inoue Y, Tamura K, et al: External validation of a scoring system to predict resistance to intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2007; **150**: e37
- 47) Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, et al: External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; **30**: 145-147
- 48) Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, et al: Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 2011; **158**: 831-835
- 49) Khor CC, Davila S, Breunis WB, et al: Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2011; **43**: 1241-1246
- 50) Lee YC, Kuo HC, Chang JS, et al: Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis. *Nat Genet* 2012; **44**: 522-525
- 51) Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, et al: A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2012; **44**: 517-521