

— 原 著 —

## 3か月未満の川崎病に対する早期の初回免疫 グロブリン療法の有効性

### — 当院における7年間の川崎病症例の検討 —

新田 恩, 村田 祐二\*, 鈴木 力生  
北村 太郎, 千葉 洋夫, 西尾 利之  
高柳 勝, 大浦 敏博

#### はじめに

川崎病は乳幼児に好発する原因不明の全身性血管炎である。特に乳児期における川崎病は一般的に不全型が多い、重症になりやすい、冠動脈合併症率が高いと報告されている<sup>1,2)</sup>。

今回、7年間に当院にて経験した川崎病症例の診断と治療について検討した。さらに3か月未満の症例について詳細に検討し、初回免疫グロブリン (Intravenous immunoglobulin, 以下 IVIG) 療法の早期投与の有効性について述べる。

#### 対象および方法

対象は2007年9月から2014年8月までの7年間に当院にて経験した川崎病症例367例 (男211例, 女156例) である。症例を3か月未満 (<3M群), 3か月以上5歳未満 (3M-5Y群), 5歳以上 (≥5Y群) の3群に分けて、特徴、治療、冠動脈合併症について比較検討した。さらに3か月未満の症例17例の診断、治療、冠動脈合併症について検討した。

当院での治療は川崎病急性期治療のガイドライン<sup>3)</sup>に沿い、アセチルサリチル酸内服、初回IVIG療法を開始し、不応例に対してIVIG追加療法、症例によりステロイド療法を併用している。

#### 結 果

当院に7年間に入院した川崎病患者は367例で、<3M群は17例、3M-5Y群は300例、≥5Y群は50例であった (図1)。

3年齢群の特徴を比較した (表1)。3群間の比較はクラスカル・ウォリス検定で行った。発熱から入院までの期間は、<3M群において他群と比較して早く、発熱を主訴に早期に受診する症例が多かった (<3M群  $1.5 \pm 0.6$  日, 3M-5Y群  $4.2 \pm 1.6$  日, ≥5Y群  $4.4 \pm 2.3$ ,  $p < 0.00$ )。不全型は<3M群で82%と多数を占めており、早期受診により主要症状が揃わない可能性があった。3M-5Y群では6.6%, ≥5Y群では4%と不全型は少なかった。

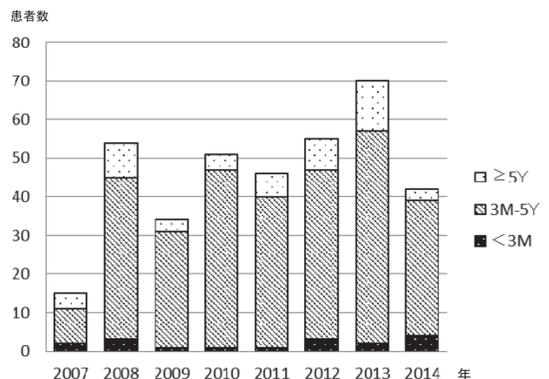


図1. 2007年から2014年までの年齢別患者数  
2007年は4か月間、2014年は8か月間の患者数のため少なかった。  
<3M群17例、3M-5Y群300例、≥5Y群50例

表 1. 年齢別 3 群間の特徴

	<3M	3M-5Y	≥5Y	
患者数	17	300	50	
発熱から入院までの日数	1.5±0.6	4.2±1.6	4.4±2.3	$p<0.001$
不全型の割合	82% (14/17)	6.6% (20/300)	4% (2/50)	
発熱から初回 IVIG までの日数	4.1±0.9	5.0±1.3	5.6±2.4	$p=0.0025$
初回 IVIG 不応例の割合	24% (4 症例)	22% (66 症例)	38% (19 症例)	
有熱期間	7.5±5	7.7±3.1	8.4±3.4	$p=0.135$
冠動脈病変を認めた割合	5.8% (1 症例)	0.6% (2 症例)	2% (1 症例)	

クラスカル・ウォリス検定

発熱から入院までの期間は<3M 群で早かった.

初回 IVIG 投与日は<3M 群で有意に早かった.

有熱期間に有意差を認めなかった.

治療は、全ての患者にアセチルサリチル酸あるいはフルルビプロフェン（肝機能障害例、冬季間）の内服治療を行い、内服治療のみで回復した症例は<3M 群 5.9%, 3M-5Y 群 8.7%, ≥5Y 群 6% と少ないが存在した。初回 IVIG 療法で回復した症例は<3M 群 65%, 3M-5Y 群 69.3%, ≥5Y 群 56% であった。追加治療を行った症例は<3M 群 29%, 3M-5Y 群 22%, ≥5Y 群 38% であり、第 22 回川崎病全国調査成績の 18.8% と比較してやや高かった（図 2）。

初回 IVIG 投与日は<3M 群で有意に早かった（<3M 群 4.1±0.9 日, 3M-5Y 群 5.0±1.3 日, ≥5Y 群 5.6±2.4 日,  $p=0.002$ ）。初回 IVIG 不応例は<3M 群 24%, 3M-5Y 群 22%, ≥5Y 群 38% と多少の差を認めたが、有熱期間は 3 群間で有意差を認めなかった（<3M 群 7.5±5 日, 3M-5Y 群 7.7±3.1 日, ≥5Y 群 8.4±3.4 日,  $p=0.135$ ）。

冠動脈病変は、<3M 群では 1 例（5.8%）で 4 mm の冠動脈瘤を認め、6 か月後に消退した。3M-5Y 群では 2 例（0.6%）で、1 例は 4 mm 以下の冠動脈拡張を認め、1 年後に消退した。もう 1 例は径 4.5 mm の中等瘤を認め、3 年後に消退した。≥5Y 群では 1 例（2%）で 4 mm 以下の冠動脈拡張を認め、第 46 病日に消退した。

次に 3 か月未満の 17 例について検討した（表 2）。主要症状では不定形発疹が 94%, 口唇・口腔所見が 76%, 両側眼球結膜の充血が 70% と高頻度に認められ、四肢末端の変化は 47%, 頸部

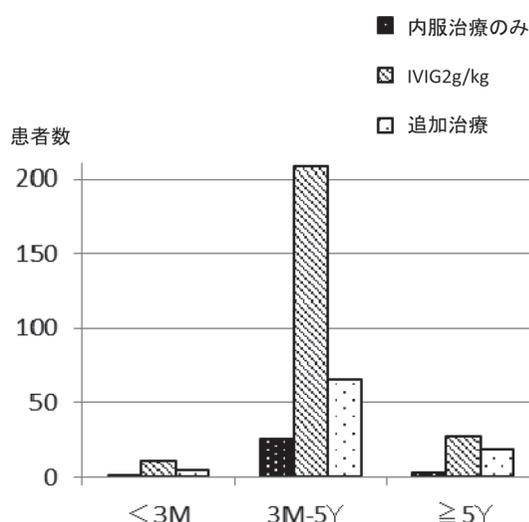


図 2. 年齢別 3 群での治療  
内服治療は、アセチルサリチル酸あるいはフルルビプロフェンで行った。  
追加治療を行った症例は<3M 群 29%, 3M-5Y 群 22%, ≥5Y 群 38% であった。

リンパ節腫脹は 18% と少なかった。不全型が多く、川崎病診断の手引き（厚生労働省川崎病研究班作成改定 5 版）の参考条項にある心臓超音波検査の冠動脈病変、心のう液貯留と、血管炎の所見として血液凝固検査上の D-dimer, FDP, Fibrinogen の上昇を診断の補助とした。

心臓超音波検査では 4 例に冠動脈の輝度亢進所見を認め、1 例に冠動脈拡張と輝度亢進、1 例に心のう液貯留と冠動脈輝度亢進を認めた。血液凝

表 2. 3 か月未満群の症状, 血液検査所見, 心臓超音波所見, 治療

	主要症状						検査値			心臓超音波検査所見	治療	
	X/6 症状	5 日以上続く発熱	不定形発疹	口唇・口腔所見	両側眼球結膜の充血	四肢末端の変化	頸部リンパ節腫脹	D-dimer $\mu\text{g/ml}$	FDP $\mu\text{g/ml}$		Fibrinogen $\text{mg/dl}$	IVIG 初回投与までの日数
1	3		+	+	+						4	
2	3		+	+	+						4	IVIG 1 g/kg+PSL
3	4		+		+	+		3.5	690	+	3	IVIG 2 g/kg+PSL
4	2		+	+			<u>2.12</u>		<u>541</u>	+	4	
5	1		+				<u>7.04</u>	<u>13.1</u>	164		4	
6	3		+	+	+		<u>1.53</u>	4.4	<u>798</u>		4	
7	4		+	+	+	+					4	IVIG 1 g/kg
8	4		+	+	+		<u>1.41</u>		<u>657</u>		4	
9	4		+	+	+	+	<u>3.84</u>		<u>615</u>		4	PSL (same time)
10	2		+	+				<u>8.6</u>	<u>840</u>	+	3	IVIG 1 g/kg +m-PSLpulse
11	3		+	+		+	<u>2.0</u>	3.1	<u>493</u>	+		
12	4		+	+	+	+	<u>2.11</u>	<u>6.1</u>	<u>561</u>	+	4	
13	1		+							+	4	
14	5	+	+	+	+	+	<u>1.53</u>	4.7	<u>527</u>		6	
15	3			+	+	+	0.77		<u>471</u>		4	
16	3		+	+	+	+	<u>1.48</u>	4.0	<u>479</u>		4	
17	3		+		+	+	<u>1.28</u>		<u>519</u>	+	4	

下線部が上昇した値である。

PSL, プレドニゾロン; m-PSL, メチルプレドニゾロン  
CAA, 冠動脈瘤

固検査を施行した 13 例のうち, 3 項目中いずれか 2 項目の上昇を認めた症例が 11 例であった。

初回 IVIG 投与日は平均  $4.1 \pm 0.9$  日で, 不応例は 4 例で, 1 例は初回 IVIG 治療と同時にステロイドが投与されていた。

冠動脈病変は, 前述した 4 mm の冠動脈瘤を形成した 1 例のみであった。

## 考 察

当院において 7 年間での川崎病患者の 3 年齢群の比較により 3 か月未満の症例の特徴が明らかになった。3 か月未満の川崎病患者は, 受診日が早く川崎病の主要症状が揃わないことが多いため不全型が多数を占めた。症状には特徴がありほとんどの症例で発熱に加えて発疹を認め, 口唇・口腔の所見を認めることも多く, 不全型でも上記症状を認める場合は川崎病を念頭に置いたほうが良い

と考える。これまでも同様の報告が散見される<sup>6-9)</sup>。

また我々は 3 か月未満の症例において症状に加え, 川崎病の診断の手引きの参考条項の心臓超音波検査において冠動脈病変, 心のう液貯留の所見に加え, 血管炎の指標として血液検査での D-dimer, FDP, Fibrinogen の上昇を加味して早期に川崎病と診断し, 早期に治療を介入した。3 か月未満の初回 IVIG 療法は平均 4.1 日と早期治療であった。その結果, 3 か月未満の従来の冠動脈病変の報告 (80%<sup>4)</sup>, 20%<sup>5)</sup>) に比して当院での冠動脈病変の頻度 (5.8%) は明らかに低かった。

最近では, D-dimer 上昇が IVIG 不応例における冠動脈病変の合併の危険因子となるという報告<sup>10)</sup> や我々と同様に診断の補助としている報告<sup>11)</sup> がある。冠動脈病変のリスクが高い 3 か月未満の症例において, 早期に川崎病と診断するために血管

炎の所見を加味することが有用であると考え。また早期診断により、第4病日以内の早期のIVIG療法が冠動脈病変のリスクを減らす可能性が示唆された。

## 結 語

当院における7年間の川崎病症例を検討した。

3か月未満の川崎病は不全型が多く、診断の補助に血管炎の指標としてD-dimer, FDP, Fibrinogenの上昇が有用であると考え。また早期のIVIG療法が冠動脈合併頻度を減らす可能性が示唆された。

本論文の要旨はInternational Kawasaki Disease Symposium 2015 (2015年2月Honolulu, Hawaii)で発表した。

## 文 献

- 1) Gennizi J et al : Kawasaki disease in very young infants : high prevalence of atypical presentation and coronary arteritis. Clin Pediatr (Phila) **42** : 263-267, 2003
- 2) 萩野寅太郎 他 : 免疫グロブリン療法を行った乳児期発症川崎病患者 1,008 例における冠動脈障害発生頻度について. Prog Med **19** : 1647-1652, 1999
- 3) 日本小児循環器学会研究委員会研究課題「川崎病急性期治療のガイドライン」(平成24年度改訂版)
- 4) Chuang CH et al : Kawasaki disease in infants three months of age or younger. J Microbiol Immunol Infect **39** : 387-391, 2006
- 5) Lee EJ et al : Epidemiology of Kawasaki disease in infants 3 months of age and younger. Korean J Pediatr **55** : 202-205, 2012
- 6) 濱野貴通 他 : 当院における乳児早期の川崎病に関する検討. 札幌誌 **69** : 73-79, 2009
- 7) 北澤 公 他 : 生後3か月未満に発症した川崎病5例の検討. 小児科臨床 **63** : 441-444, 2010
- 8) 花山隆三 他 : 当院にて経験した生後6か月未満で発症した川崎病10例の検討. 広島医学 **64** : 24-226, 2011
- 9) 田島 巖 他 : 乳児期発症の川崎病31例の検討. 磐田市立総合病院誌 **13** : 1-5, 2011
- 10) Masuzawa Y et al : Elevated d-Dimer Level is Risk Factor for Coronary Artery Lesions Accompanying Intravenous Immunoglobulin-Unresponsive Kawasaki disease. Ther Apher Dial **19** : 171-177, 2015
- 11) Motomura H et al : Diagnostic value of D-dimer and fibrinogen degradation products in Kawasaki disease. IKDS : 127-128, 2015