

ガンマグロブリン大量療法とステロイド療法を早期に併用した 重症川崎病の2例

井上 若葉, 松木 茂伸, 曾木 千純
 楠本 耕平, 佐藤 亮, 鈴木 大
 大軒 健彦, 日下 奈都子, 梅原 直
 角田 文彦, 近岡 秀二, 北村 太郎
 西尾 利之, 高柳 勝, 大浦 敏博
 大竹 正俊, 村田 祐二*

はじめに

川崎病は全身の血管炎により特徴的な症状を呈する症候群であり、中でも冠動脈瘤の発生が致命的な後遺症となりうる。ガンマグロブリン大量療法 (IVIG 療法) は冠動脈瘤発生の予防に有効とされ、広く用いられている。しかし、IVIG 療法にて解熱を得られない不応例も少なからずあり、そのような例で冠動脈瘤発生率が高いと言われている。現在、IVIG 療法不応例についての議論、研究が進められ、日本小児循環器学会のガイドライン¹⁾の中にも「IVIG 不応例の治療選択」の項が設けられ、IVIG の追加投与、ステロイド療法、ウリナスタチン静注療法などが提唱されている。

今回私たちは、重症川崎病に対して初診時よりステロイド療法を併用し、冠動脈瘤の発生なく治癒した2例を経験したので報告する。

症 例

症例 1: 4 カ月, 女児

主訴: 発熱, 発疹, 眼球充血

家族歴・既往歴: 特記事項なし

現病歴: 平成 20 年 3 月 27 日 (第 1 病日) より高熱が持続, 第 2 病日より発疹が出現し, 第 3 病日に近医を受診した。BCG 部位の発赤および眼球結

膜充血を認め、白血球数 15,000/ μ l, CRP 16 mg/dl と炎症反応高度のため、同日当科紹介入院となった。

入院時現症: 体重 5.6 kg, 体温 38.9°C, 両側眼球結膜充血, 軽度の口唇紅潮, 体幹の不定形発疹および BCG 部位の発赤を認めた。莓舌, 頸部リンパ節腫脹および四肢末端の変化は認められなかった。

入院時検査所見 (表 1): CRP は上昇し, 軽度の貧血, アルブミン値の低下, フェリチン値および尿中 β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) 値の上昇, 尿蛋白を認めた。心エコー検査上, 冠動脈拡張はみら

表 1. 入院時検査所見 (症例 1)

| | | | |
|-------|---|-----------------|------------------|
| WBC | 6,000/ μ l | Na | 135 mEq/l |
| RBC | 336 \times 10 ⁴ / μ l | K | 3.9 mEq/l |
| Hb | 9.7 g/dl | Cl | 98 mEq/l |
| Ht | 28.9% | Ca | 8.9 mg/dl |
| Plt | 48.4 \times 10 ⁴ / μ l | IP | 1.9 mg/dl |
| CRP | 16.06 mg/dl | Glu | 86 mg/dl |
| AST | 33 IU/l | Ferritin | 1,290 ng/ml |
| ALT | 39 IU/l | U- β_2 MG | 85,170 μ g/l |
| LDH | 319 IU/l | ASO | 69 IU/ml |
| T-Bil | 0.7 mg/dl | IgG | 303 mg/dl |
| TP | 5.4 g/dl | IgA | 31 mg/dl |
| Alb | 2.9 g/dl | IgM | 56 mg/dl |
| BUN | 9 mg/dl | Urinalysis | |
| Cre | 0.2 mg/dl | Protein | (2+) |
| UA | 4.5 mg/dl | Occult blood | (2+) |

仙台市立病院小児科

*同 救命救急センター

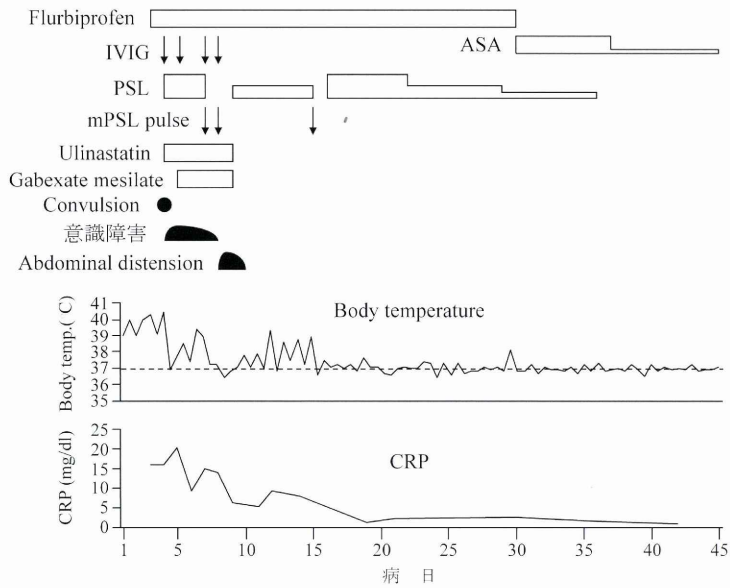


図1. 入院後経過 (症例1)

れなかった。

入院後経過 (図1)：不全型川崎病の診断の下に入院当日 (第3病日) よりフルルビプロフェンの内服を開始した。第4病日朝に全身強直間代性けいれんが出現したが、ミダゾラム静注にて頓挫した。四肢末梢の発赤が出現し、血清アルブミン値およびNa値はそれぞれ2.2 g/dl, 128 mEq/lと著明に低下したため、重症川崎病としてIVIG療法 (1 g/kg, 2日間) と併用してプレドニゾン (PSL, 2 mg/kg/日) およびウリナスタチンの投与を開始し、アルブミン製剤の投与も行った。第5病日に施行した心エコー検査では左右冠動脈径はそれぞれ1.4 mm および1.2 mm であり、輝度の亢進は認められなかった。同日に解熱が得られたが、FDP値の上昇 (18.7 μ g/ml), ATIII値の低下 (55%) および血小板減少傾向 (21.7 万/ μ l) が認められたため、gabexate mesilateの投与を開始し、ATIII製剤の投与を行った。けいれん発作後傾眠状態が持続したが、髄液検査で細胞数は7/ μ l であり、脳MRIに異常所見は認められなかった。第6病日にCRPの低下がみられたが、発熱および発疹の再現を認め、第7病日にはCRPが再上昇したため、IVIG療法 (1 g/kg, 2日間) の追加

を行い、メチルプレドニゾンパルス療法 (mPSL pulse療法, 30 mg/kg, 2日間) を併用した。解熱が得られ、CRP値が低下したため、第9病日より後療法としてPSL 1 mg/kg/日の投与を行った。同日の心エコー検査では左右冠動脈径はそれぞれ2.7 mm および2.4 mm であった。第10病日より発熱が再現し、CRP値も低下しないため第15病日にmPSL pulse療法 (30 mg/kg) を1回追加し、後療法としてPSL 2 mg/kg/日の投与を行った。第19病日の心エコー検査では右冠動脈近位部に3.7 mmの拡張を認めたが、その後は進行せず、PSLを1週ごとに漸減した。漸減中発熱の再現はなく臨床症状も悪化していなかったが、CRP値が陰性化せず、第30病日よりフルルビプロフェンをアスピリンに変更して翌日退院となった。退院後、第35病日にPSLを中止し、第36病日よりアスピリンを7 mg/kg/日に減量して経過観察とした。第42病日のCRP値は0.74 mg/dlに低下し、同日の心エコー検査では左右冠動脈径はそれぞれ1.7 mm および2.3 mmに縮小しており、経過は順調である。

症例 2: 11 歳, 男児

主訴: 発熱, 頸部リンパ節腫脹

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 気管支喘息 (現在定期内服薬なし)

現病歴: 平成 20 年 5 月 3 日 (第 1 病日) より発熱, 圧痛を伴う頸部リンパ節腫脹が出現した。第 3 病日, 近医を受診し CRP 5.2 mg/dl にて抗生剤の投与を受けるも高熱が持続した。第 4 病日に眼球結膜充血, 嘔吐, 頭痛および関節痛が出現し, 第 5 病日に同病院を再診した。CRP 12.77 mg/dl, AST 249 IU/l, ALT 201 IU/l と上昇がみられ, Na 127 mEq/l と低下しており, 同病院に入院となった。抗生剤静注による治療が行われたが, 高熱が持続し, 第 6 病日に顔面に紅斑が出現した。同日, 心エコー検査にて心収縮力の低下 (EF: 52%) を認め, 重症川崎病として当院紹介入院となった。

入院時現症: 体重 40 kg, 体温 39.9°C, 両側眼球結膜充血, 顔面の紅斑, 白苔を伴った扁桃腫大, 莓舌および右頸部に径 2 cm 大のリンパ節腫脹が認められた。胸部聴診では奔馬調律が聴取され, 下腿浮腫が認められた。腹部は平坦, 軟であったが全体に圧痛が認められた。

入院時検査所見 (表 2): CRP 値の上昇, 肝機能障害の他, 血小板減少, ATIII 値の低下, FDP 値の上昇, アルブミン値の低下, 低電解質血症, フェリチン値の上昇, 尿中 β_2 MG 値の上昇, CK 値の上昇が認められた。胸部 X 線像では心胸郭比は 54% と増大し, 腹部 X 線像では著明な大腸ガス

表 2. 入院時検査所見 (症例 2)

| | | | |
|---------------|--|-----------------|------------------|
| WBC | 8,100/ μ l | TP | 6.0 g/dl |
| RBC | 464 \times 10 ⁴ / μ l | Alb | 3.0 g/dl |
| Hb | 13.9 g/dl | BUN | 18 mg/dl |
| Ht | 40.0% | Cre | 0.8 mg/dl |
| Plt | 6.0 \times 10 ⁴ / μ l | Na | 124 mEq/l |
| CRP | 16.30 mg/dl | K | 2.9 mEq/l |
| Fibg | 421 mg/dl | Cl | 89 mEq/l |
| ATIII | 68% | Ca | 7.4 mg/dl |
| FDP | 51.2 μ g/ml | IP | 2.1 mg/dl |
| AST | 124 IU/l | Glu | 133 mg/dl |
| ALT | 151 IU/l | Ferritin | 2,376 ng/ml |
| ALP | 532 IU/l | U- β_2 MG | 11,459 μ g/l |
| LDH | 479 IU/l | ASO | <5 IU/ml |
| γ -GTP | 78 IU/l | CK | 371 IU/l |
| T-Bil | 0.9 mg/dl | CK-MB | 12 IU/l |

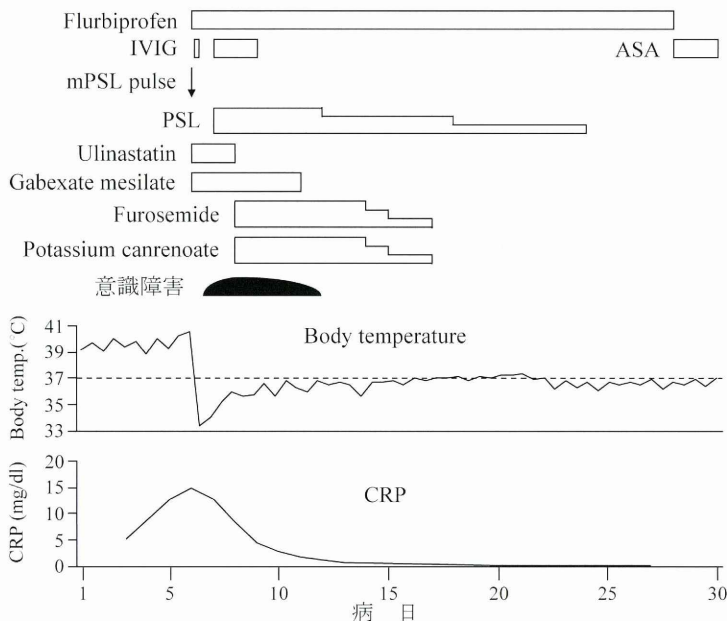


図 2. 入院後経過 (症例 2)

の貯留を認めた。心エコー検査では左室の収縮力が低下 (EF: 42%) しており、特に心室中隔の壁運動が低下し、奇異性運動を呈していた。左右冠動脈径はそれぞれ 3.2 mm および 3.5 mm とやや拡張傾向にあり、軽度僧帽弁逆流および三尖弁逆流を認めた。心電図では V₁ および V₂ 誘導で軽度の ST 上昇が認められた。

入院後経過 (図 2): 心筋炎による急性心不全をきたした重症川崎病と診断し、入院当日 (第 6 病日) より mPSL pulse 療法 (1 g, 2 日間), IVIG 療法 (1 g/kg, 2 日間) の併用療法, ウリナスタチンおよび gabexate mesilate を投与する方針で治療を開始した。mPSL は 3 時間で投与し、発汗著明で終了時に腋窩温 37.9°C まで低下し、同時期より不穏状態となった。mPSL 投与 1 時間後より IVIG 療法を 20 ml/時で開始し、開始時腋窩温は 36.0°C であったが、1 時間後には 35.5°C に低下した。点滴速度を 70 ml/時に変更して IVIG 療法を継続していたが、開始 4 時間後に腋窩温で 33.4°C まで低下したため一時中止とした。中止後も発汗著明で腋窩温 33°C 台で経過し、不穏状態も続いたためジアゼパムを静注して対処した。第 7 病日午後になっても腋窩温で 34°C 前後の低体温が続いていたが、血圧、酸素飽和度は保たれていた。ガンマグロブリンの投与量と熱型を考慮すると、急速な体温低下は mPSL によるものと考えられたため、IVIG 療法は施行可能と判断し、第 9 病日までに計 2 g/kg を持続投与する方針とした。第 6 病日の投与分を差し引いた残量を約 48 時間で投与するよう 30 ml/時で再開するとともに、PSL の後療法 (2 mg/kg/日) を開始した。IVIG 療法再開後膀胱温の測定を開始したところ、35°C 台で安定し、第 8 病日には 36°C 台まで上昇した。同日の胸部 X 線像では心胸郭比が 58% に増大したため、アルブミン製剤および利尿剤の投与を開始した。入院時より腹部全体に圧痛があり、麻痺性腸閉塞の徴候を示していたが、第 10 病日の腹部エコー検査にて腹水および胆嚢壁の肥厚を認め、川崎病に伴う胆嚢炎として経過観察した。利尿剤投与に伴い尿量は上昇し、電解質異常も改善したが、同日の心エコー検査では依然として心収縮力不良

(EF: 56%) であった。第 12 病日に意識状態は清明となったが、胸部 X 線像で心胸郭比が 61% とさらに増大し、胸水も認められ、経皮酸素飽和度が 91~92% に低下したため、酸素投与を開始し水分管理および利尿剤の投与を継続した。同日の心エコー検査で左右冠動脈径はそれぞれ 3.7 mm および 3.9 mm と拡張傾向ではあったが、心収縮力は改善していた (EF: 63%)。第 14 病日の胸部 X 線像で心胸郭比が 56% に縮小したため利尿剤の漸減を開始した。同日の腹部エコー検査では胆嚢壁の肥厚は改善したが胆泥の貯留を認めたため利尿剤の投与を開始した。第 17 病日の胸部 X 線像では心胸郭比 47% と正常化したため利尿剤を中止し、同日の心エコー検査では冠動脈拡張の進行は認められなかった。初期治療後は発熱の再現なく、CRP 値の再上昇もみられず、第 20 病日の心エコー検査では EF は 83% まで回復し、第 22 病日に退院した。退院後はアスピリン 4 mg/kg/日を継続投与して経過観察中だが、第 47 病日の心エコー検査では左右冠動脈径はそれぞれ 2.5 mm および 1.9 mm に縮小しており、順調に経過している。

考 察

現在、川崎病の治療ではアスピリン・フルルビプロフェンなどの抗血栓療法と IVIG 療法の併用が第一選択となっている。IVIG 療法は冠動脈瘤発生の予防に有効とされているが、IVIG 療法不応例が 10~20% 存在し、冠動脈瘤発生の大部分を占めると言われている²⁾。現在のところ、IVIG 療法不応例に対する追加治療の統一した指針は定まっておらず、IVIG 療法の追加、ステロイド療法、ウリナスタチン³⁾、血漿交換療法⁴⁾、抗 TNF- α 抗体⁵⁾ などの有用性が報告されている。

IVIG 療法の確立以前の川崎病治療ではステロイド療法も行われていたが、ステロイド療法が冠動脈病変を進行させるとの報告⁶⁾ が出て以来、一般にその使用は差し控えられていた。しかし、近年川崎病におけるステロイドの有用性を示す報告が出され⁷⁾、IVIG 療法不応例への追加治療として、再びステロイド療法が選択されるようになって

表3. 2症例における群馬のスコア

| 評価項目 | カットオフ値 | 点数 | 症例1 | | 症例2 | |
|-------------|-----------|----|-------|------|-------|----|
| | | | 評価値 | 点数 | 評価値 | 点数 |
| Na (mEq/l) | ≤133 | 2 | 128 | 2 | 124 | 2 |
| AST (IU/l) | ≥100 | 2 | 32 | 0 | 124 | 2 |
| 治療開始(診断)病日 | ≤4病日 | 2 | 4 | 2 | 6 | 0 |
| 好中球(%) | ≥80% | 2 | N.D.* | N.D. | 92 | 2 |
| CRP (mg/dl) | ≥10 mg/dl | 1 | 16.08 | 1 | 16.30 | 1 |
| 年齢 | ≤12カ月 | 1 | 4カ月 | 1 | 11歳 | 0 |
| 血小板数(万/μl) | ≤30万/μl | 1 | 39.9 | 0 | 6.0 | 1 |
| | | 11 | | 6 | | 8 |

*N.D.: not done

ている。IVIG療法不応例に対し、追加治療としてmPSL pulse療法とIVIG療法を比較した研究^{8,9)}では、mPSL pulse群で一時的な冠動脈拡張は見られるものの長期的な冠動脈瘤の発生率は同等であり、mPSL pulse群の方が有熱期間が短いとされている。

一方、初期治療としてのステロイド療法も再検討されるようになってきている。IVIGおよびステロイドの併用療法とIVIG療法単独との無作為対照試験では、併用療法において有熱期間の短縮、治療無効例の減少および冠動脈瘤発生率の低下が見られたという報告¹⁰⁾と、いずれも有意差がなかったとの報告¹¹⁾があるが、冠動脈瘤発生の高リスク群にのみ初期治療にステロイド療法を併用した研究¹²⁾では冠動脈瘤発生率の低下がみられている。小林¹³⁾らはIVIG療法不応例の患者背景およびIVIG療法開始前の所見からIVIG不応の予測因子を抽出してリスクスコア(以下群馬のスコアとする)を作成し、11点中5点以上を高リスク群として初期治療からステロイドを併用することを提唱している。私たちの症例において群馬のスコアを算定すると(表3)、症例1では第4病日において未検の好中球数を除いても6点、症例2では8点と高リスク群に一致した。それぞれIVIG療法単独では追加治療を要していた可能性が高く、初期治療からのステロイド併用が冠動脈瘤発生予防に有効であったと考えられる。

結 語

- 1) IVIG療法不応と予測された重症川崎病に対して初期治療からステロイド療法を併用し、冠動脈瘤の発生なく治癒した2例を報告した。
- 2) IVIG療法不応の予測に群馬のスコアが有用であると考えられた。

尚、本論文の要旨は第206回日本小児科学会宮城地方会(2008年11月、仙台)にて報告した。

文 献

- 1) 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
- 2) Burns JC 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
- 3) 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 **66**: 343-348, 2008
- 4) 森 雅亮: ガンマグロブリン無効例への対応 血漿交換療法. 日本臨床 **66**: 349-354, 2008
- 5) Burns JC et al: Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* **153**: 833-838, 2008
- 6) Kato H et al: Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* **63**: 175-179, 1979

- 7) Shinohara M et al: Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* **135**: 465-469, 1999
- 8) Hashino K et al: Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* **43**: 211-217, 2001
- 9) Furukawa T et al: Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child* **93**: 142-146, 2008
- 10) Inoue Y 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) Newburger JW et al: Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* **356**: 663-675, 2007
- 12) Okada K et al: Pulse methylprednisolone with gammaglobulin, as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* **168**: 181-185, 2009
- 13) 小林 徹: ガンマグロブリン無効例への対応無効例の予測および層別化. *日本臨床* **66**: 332-337, 2008