

— 原 著 —

川崎病免疫グロブリン不応例における血小板数からの検討

成 重 勇 太, 新 田 恩, 黒 田 薫
中 川 智 博, 宮 森 拓 也, 加 藤 歩
高 橋 俊 成, 新 妻 創, 島 彦 仁
本 間 貴 士, 守 谷 充 司, 北 村 太 郎
藤 原 幾 磨, 村 田 祐 二, 大 浦 敏 博

要旨: 【目的】川崎病の免疫グロブリン静注 (IVIG) による初回治療は 17.8% が不応と言われており, 血小板数と不応が関与している報告もある。しかし統一した見解がないのが現状であるため, 治療前後の血小板数に着目し治療効果の予測に有用かどうか検討を行った。【方法】2017 年 1 月～2019 年 6 月に当院で IVIG を投与した川崎病 168 例において, 初回 IVIG 投与前後の血小板の推移を有効例と不応例で比較検討した。さらに不応例の内, 2nd-line 治療が有効であった群 (2nd 群) と 3rd-line 治療が必要であった群 (3rd 群) でも同様に検討した。【結果】初回 IVIG の有効例は 135 例 (80.4%), 不応例は 33 例 (19.6%) であった。不応例の内, 2nd 群は 25 例, 3 群は 8 例であった。有効例と不応例において初回 IVIG 投与前の血小板数に差はなかったが, 投与後の血小板数は不応例で有意に低値であり (血小板数: 有効例 37.6 万/ μ L vs 不応例 31.5 万/ μ L, $p < 0.05$), さらに 2nd 群に比べて 3rd 群では血小板数が有意に低値であった (血小板数: 2nd 群 35.4 万/ μ L vs 3rd 群 25.6 万/ μ L, $p < 0.05$)。【考察】初回 IVIG 投与後の血小板数は治療効果の予測に利用できる可能性が示唆された。

緒 言

川崎病は乳幼児期に好発する発熱, 両側眼球結膜充血, 口唇・口腔所見, 不定形発疹, 四肢末端の変化, 非化膿性頸部リンパ節腫脹を主要症状とする原因不明の疾患であり, 病理学的には冠動脈を含めた中型の血管炎が特徴である。治療として免疫グロブリン静注 (Intra Venous Immunoglobulin, IVIG) 療法が確立されているが 17.8% は不応例であり¹⁾, 不応が冠動脈病変の発生頻度にも関与しているため, 早期の適切な介入が求められる²⁾。

当院では川崎病に対し, 初回治療として IVIG 2 g/kg 単回投与 + アセチルサリチル酸を選択し, 不応例には 2nd-line の治療として原則 IVIG 1 ~ 2 g/kg + プレドニゾロン (PSL) 2 mg/kg/day 併用療法を行い, 3rd-line の治療は症例毎に検討し,

IVIG 追加投与, PSL 再開, インフリキシマブ投与, 血漿交換療法のいずれかを選択している。

治療開始前に不応を予測するスコアリングシステムは複数存在し, 幅広く活用されている^{3,4)}。IVIG 不応の定義は投与後 24 時間後も発熱が続く, 又は一度解熱しても主要症状を伴って再発熱することとされているが, そのような症例に対して追加治療が必要になるかを客観的な指標から予測する方法が存在しないのが現状である。

第 24 回川崎病全国調査によると, 発症日を第 1 病日として血小板数は第 5~9 病日に最低値 (20 ~ 30 万/ μ L), 第 10~14 病日に最高値 (50 ~ 60 万/ μ L) になると報告されている¹⁾。川崎病の急性期に一度血小板数は減少し, 回復期に上昇する可能性が示唆されており, 川崎病の病勢と血小板数に関連があることが推察される。

今回我々は IVIG 有効例と不応例における血小板数を検証し, 治療効果予測に利用できないかを

検討した。

対象と方法

2017年1月から2019年6月までに川崎病と診断され、当院に入院した症例の内、IVIGを投与した168例を対象とした。不応の定義はIVIG投与終了後24時間以内に解熱しない、又は一度解熱しても前述した主要症状を伴って再発熱することとした。血小板数は診療録から収集した。主要評価はIVIG投与前後の血小板数とし、有効例と不応例に分けて比較検討を行った。IVIG投与後の血小板数は投与終了の翌日のデータを使用した。検定方法はMann-Whitney検定を使用し、有意確率0.05未満を有意差ありとした。さらに不応例において2nd-line治療群(2nd群)と3rd-line治療を要した群(3rd群)において初回IVIG後の血小板数を検討した。

結 果

対象のうち、有効例は135例(80.4%)で不応例は33例(19.6%)であった(表1)。不応例の割合は第24回川崎病全国川崎病調査を大きく変わりなかった¹⁾。2nd-line治療が奏功したのは25例(14.9%)、3rd治療が必要であったのは8例(4.8%)であった。2群の治療の内訳はIVIG1g/kg追加投与が1例、IVIG2g/kg追加投与が2例、IVIG1g/kg追加投与+PSL2mg/kgが7例、IVIG2g/kg追加投与+PSL2mg/kg/dayが15例であった。3rd群の治療の内訳は、IVIG1g/kg追

加投与+PSL2mg/kg/dayが1例、インフリキシマブ5mg/kgが5例、血漿交換療法が2例であった(図1)。

冠動脈病変を合併したのは7例(4.2%)であった。有効例の中で冠動脈病変を有したのは4例(有効例の3.0%)、不応例で冠動脈病変を有したのは3例(不応例の9.1%)と不応例の方が冠動脈病変の合併率が高かった。

IVIG投与前の有効例の血小板数の中央値は34.2万/ μ L、不応例の血小板数の中央値は32万/ μ Lであり両群に有意差は認めなかった($p=0.06$)。IVIG投与後の血小板数は有効例が37.6万/ μ L、不応例が31.5万/ μ L有意差を認めた($p<0.05$)(図2)。さらに不応例33例における初回IVIG投与後の血小板数は、2nd群で35.4万/ μ L、3rd群で25.6万/ μ Lと3rd群で有意に低値であった($p<0.05$)(図3)。

考 察

IVIG不応予測に広く用いられている小林スコアの原著論文によると³⁾、治療開始前の血小板数30万/ μ L以下がIVIG不応のリスクであるとされている。しかしWeiら⁵⁾は、第10病日以内に川崎病と診断された症例において、IVIG投与前の血小板数53万/ μ L以上はIVIG不応の独立した予測因子であると報告している。また、IVIG不応例において冠動脈病変を合併したのが30.8%であり、有効例と比較して発症率は有意に高かったことも示している。このように血小板数が多いこ

表1. 川崎病168症例の患者背景

	有効例 (n=135)	不応例 (n=33)	P 値
割合 (%)	80.4	19.6 (2nd群: 14.9%, 3rd群: 4.8%)	-
男児 (%)	62.2	63.6	-
年齢 (歳)	2.0 (0-10)	2.0 (0-8)	<0.05
治療開始日 (病日)	5 (3-13)	4 (3-23)	<0.05
冠動脈病変	4 (3.0%)	3 (9.1%)	-
IVIG 投与前の血小板数 (万/ μ L)	34.2 (14.9-69.4)	32 (15.1-63.2)	0.06
IVIG 投与後の血小板数 (万/ μ L)	37.6 (13.1-84.2)	31.5 (16.1-64.5)	<0.05

性別に関してはやや男児がやや多かった。年齢と治療開始日、血小板数は中央値(最低値-最高値)で示した。年齢・治療開始日・IVIG投与後の血小板数で有意差を認めた。($p<0.05$)

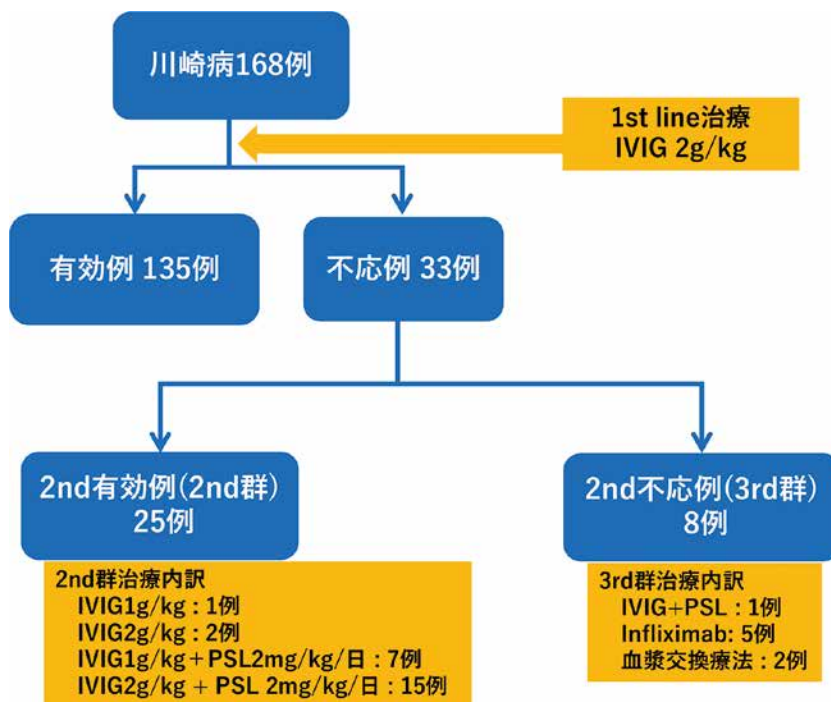


図 1. 症例の内訳と治療内容

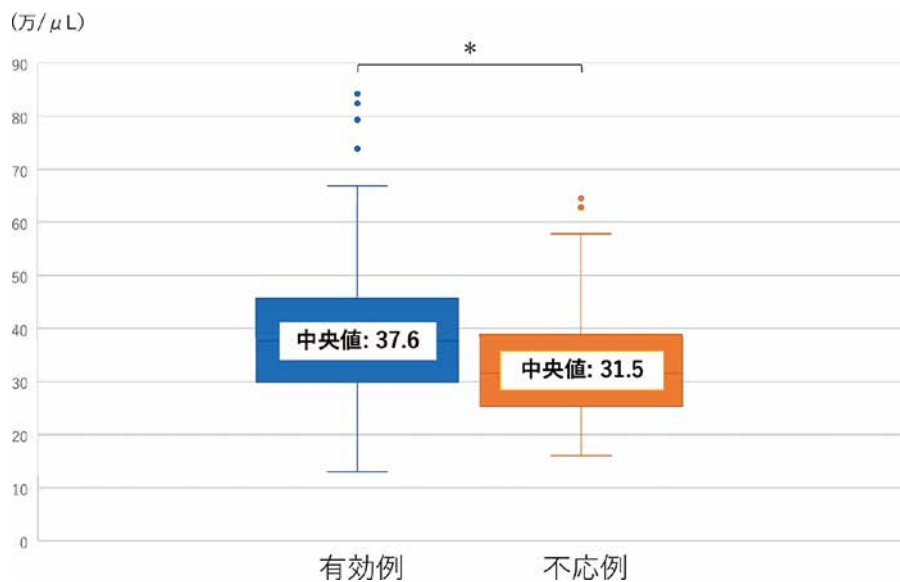


図 2. 有効例と不応例における初回 IVIG 投与後の血小板数の変化 ($n=168$)
 IVIG 投与後の血小板数に有意差を認めた。2nd 群と 3rd 群で血小板数に有意差を認めた。
 *印は $P<0.05$ 未満を表している。

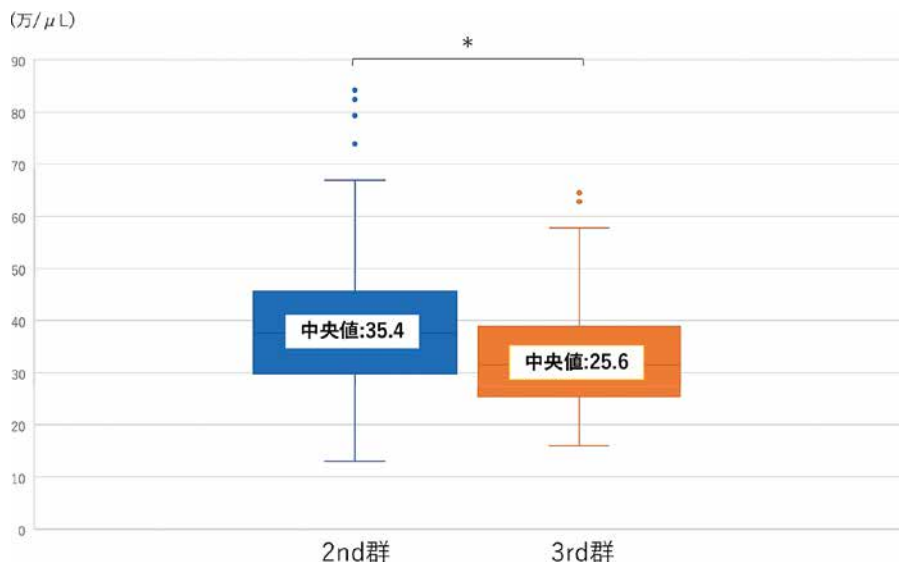


図3. 2nd群と3rd群における初回IVIG投与後の血小板数(n=33)
2nd群と3rd群で血小板数に有意差を認めた。

とをリスクとする報告と少ないことをリスクとする報告が混在しており、治療開始前の血小板数とIVIG 不応や冠動脈病変との関連については統一した見解がないのが現状である。

川崎病における血小板数の推移に影響する要因としてIL-6が報告されている。川崎病のサイトカインプロファイルを検討したShimizuらによると、川崎病患者はJIAなどの他の炎症性疾患と比較してIL-6が高値であることが指摘されている⁶⁾。IL-6には血小板増多作用があるため、その値と川崎病の病勢と関連があることが示唆される。また、井上ら⁷⁾によると、川崎病においてIL-6は第1から7病日でピークを示すが、第8病日以降に急激に減少し、血小板増加抑制因子であるIL-3は逆の動きをとることが指摘されているため、その動態に関しては複数の因子が関与していることが示唆される。

第24回川崎病全国調査のデータを元にした研究では、治療開始前の血小板数と治療開始後の血小板数は有効例と比較して不応例が有意に低値であることが報告されている。本研究では治療開始前の血小板数に有意差はなかったが、初回治療後の血小板数が不応例で有意に低値であったことは

同様であり、治療開始後の血小板数低値が不応を示唆する可能性が考えられた。本疾患の病態を考慮すると、血小板減少の原因は血管炎による血小板消費や破壊の亢進が想定される。本研究では3rd群で最も血小板数は低値であったこと、川崎病ショック症候群の症例はコントロール群と比較して急性期の血小板数が低値であった報告もあることから、急性期の血小板数低値が川崎病の重症度を示唆する可能性があると考えられた。

結 語

本研究では、IVIG投与前後の血小板数を有効例と不応例と比較した。投与前の血小板数に有意差はなかったが、投与後は不応例では有効例と比べて有意に血小板数が低いという結果が得られた。さらに不応例の中で3rd群の方がより血小板数が低いことから、血小板数の低値は治療効果予測に利用できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 川崎病全国調査担当グループ：第24回川崎病全国調査成績
<http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyouto/20170928/>

mcls24report.pdf

令和2年3月10日参照

- 2) Newburger JW et al. : Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki diseases : 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**(17) : 2747-2771, 2004
- 3) Kobayashi T et al. : Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* **113**(22) : 2606-2612, 2006
- 4) Egami K et al. : Prediction of Resistance to Intravenous Immunoglobulin Treatment in Patients with Kawasaki Disease. *J Pediatr* **149** : 237-240, 2006
- 5) Wei M et al. : A Multicenter Study of Intravenous Immunoglobulin Non-response in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* **36** : 1166-1172, 2015
- 6) Shimizu M et al. : Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology* **49**(9) : 1645-1653, 2010
- 7) 井上浩一 他 : 川崎病における血小板系造血に関する検討. *日小血会誌* **6** : 178-186, 1992
- 8) Ae R et al. : Platelet Count Variation and Risk for Coronary Artery. *Pediatr Infect Dis J* **39** : 197-203, 2020
- 9) Schuter JE et al. : Hyponatremia Is a Feature of Kawasaki Disease Shock Syndrome : A Case-Control Study. *Journal of Pediatric Infect Dis Soc* **6** : 386-388, 2017