



2013年7月24日放送

「川崎病に対する新しい治療エビデンス」

東邦大学大森病院 小児科教授
佐地 勉

要旨

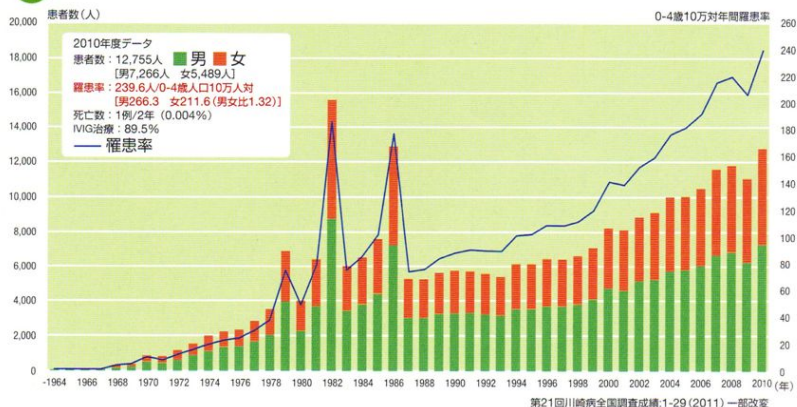
川崎病は1967年に川崎富作先生が初めて報告した、小児期に好発する原因不明の血管炎症候群です。1982年以来、免疫グロブリン超大量療法とアスピリン併用が標準的治療として広く用いられています。しかし約2割近い患者がこの標準的治療で解熱せず、この免疫グロブリン不応例では多くの患者が冠動脈障害を合併します。近年免疫グロブリン不応例を予測する重症度スコアが開発され、IVI G不応予測例には、これまでの追加療法を初期治療から用いるという、“川崎病初期治療の層別化による新規治療法が有用である”とする臨床試験の結果が昨年Lancet誌に報告されました。本日はこの新しい治療法を中心に解説いたします。

はじめに

川崎病による血管炎は特に心臓の冠動脈に強い炎症が惹起され、無治療では約1/4に冠動脈瘤が生じます。1960年末に第一例目が経験されてから既に53年が経過し、総計27万人が罹患しています。成人領域に達した川崎病既往者も10万人を越えていると推測されています。

そして未だその原因は確定されていません。その治療目標は、できる限り早期（少なくとも9病日以内）に血管炎を沈静化し、結果として生じる

図1 年次別患者数と罹患率の推移



冠動脈瘤や冠動脈拡張の頻度を少なくすることです。

最新の全国調査によると、年間約 11,500 人が罹患し、その罹患率は、0～4歳の人口 10 万に対し 239.6 人と、少子化が進む中、発症数・罹患率共に微増しています。(図 1) 一方、冠動脈障害の合併頻度は、急性期異常 9.3%、そして発症 1 ヶ月時の後遺症は 3.1%であり、10 年前と比較すると発生頻度は半減しています。これは、主に 1980 年代から用いられてきた免疫グロブリン療法が奏功した結果です。(図 2)

図2-1 冠動脈病変(急性期異常・後遺症)の頻度

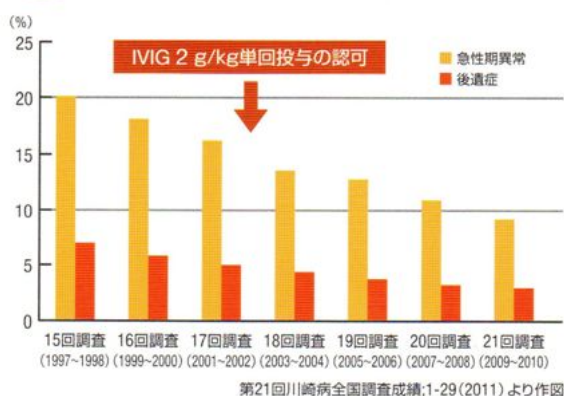
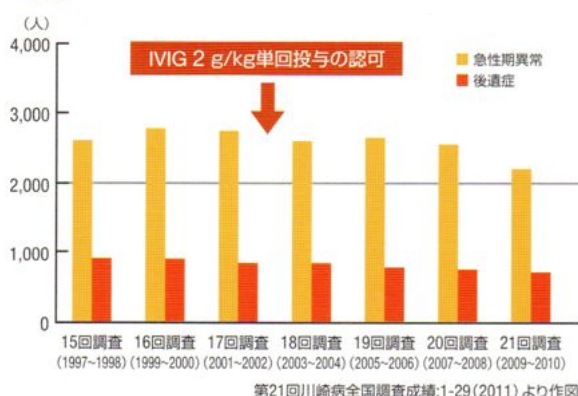


図2-2 冠動脈病変(急性期異常・後遺症)の実数



当初、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を中心とした非ステロイド系抗炎症薬でした。

1980 年代アスピリンによる治療群の冠動脈病変の発生頻度が低い傾向にあり、当時はアスピリンの優位性が示されたものと解釈されました。事実、アスピリン中心の治療により死亡率は 0.2%程度にまで減少しました。しかし冠動脈病変合併頻度は 20%前後と高率で、8 mm以上の巨大冠動脈瘤もみられ、満足できる治療法ではありませんでした。

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 1982 年に近藤らが千葉の地方会で発表した免疫グロブリン療法でした。その翌年には *Lancet* 誌に、古庄らの高用量免疫グロブリンの有効性が報告され、治療法は一変しました。即ちアスピリン単独療法に比べ、免疫グロブリン併用療法は有意に冠動脈障害発生頻度を抑制することが明らかとなりました。

1986 年には米国で追試が行われ、冠動脈障害の発生頻度を抑制することが証明されました。さらに 1991 年には免疫グロブリンの (400 mg/kg/day×4 days) という分割投与群と (2 g/kg/day×1 day) 単回投与群とを比較した結果、単回大量投与群において冠動脈障害発生頻度が低いことが明らかになりました。

現在では、川崎病と診断された有熱症例に対しては免疫グロブリン 2 g/kg 単回大量

投与と ASA 30 mg/kg/日の併用を行うことが標準的治療です。この治療法は急性期症例の8割以上に実施されています。

日本小児循環器学会の川崎病急性期治療のガイドラインでは、7病日以前に初回免疫グロブリンを投与することが推奨されています。

新しい治療エビデンス

さて本題に入ります。この免疫グロブリン療法最大の問題点は、初回投与に反応が悪く、解熱効果や炎症マーカーの改善が充分でない、いわゆる免疫グロブリン不応例が存在することです。これは川崎病患者全体の2割前後を占めており、冠動脈障害を合併する症例の多くはこの免疫グロブリン不応例に含まれています。そのため不応例つまり重症川崎病患者に対する新たな治療戦略が求められてきました。

免疫グロブリン不応例への治療選択について、現在最も多く実施されている治療法は免疫グロブリンの再投与で、91.5%を占めています。しかしこの再投与によっても約6割の患者は解熱しますが、それでも解熱しない症例が3.6%程度にみられます。

一方、ステロイドには顕著な解熱効果がありますが、1970年代の初期の後方視的検討によって、使用例では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懸念が重んじられていたため長らく使用が控えられてきました。

しかしこの10年でステロイドの有用性を再認識させる研究が報告されてきました。

つまり免疫グロブリン不応例に対する追加治療としてプレドニゾロンは有用であると報告があります。そこで我々はプレドニゾロンの本当の有用性を確かめる臨床試験を計画しました。

本来、冠動脈障害の合併症例の多くが免疫グロブリン不応例であること、そして再投与にも不応例があることから、免疫グロブリンの単独療法では全ての川崎病を完全に治療するには限界がある、と思われまます。つまり免疫グロブリン不応例にはより早期に強力な治療を行うことが重要と考えられます。

それについて、診断時に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事が可能な、免疫グロブリン不応例予測モデルがいくつか報告されています。(表2)

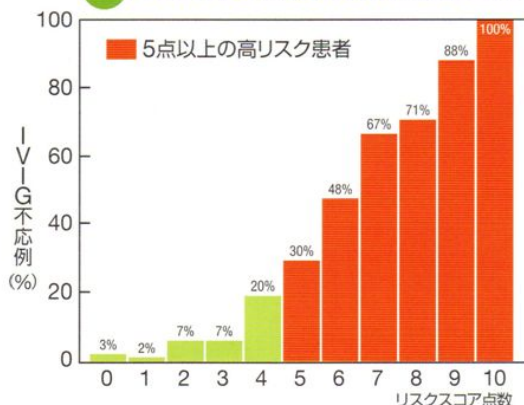
(図3) これらの予測モデルを用いて免疫

表2 リスクスコア

	しきい値	点数
Na	133 mmol/L以下	2点
AST	100 IU/L以上	2点
診断(治療開始)病日	第4病日以前	2点
好中球%	80%以上	2点
月齢	12ヵ月以下	1点
CRP	10 mg/dL以上	1点
血小板数	30万/mm ³ 以下	1点

Kobayashi T, et al. Circulation 2006;113:2606-2612より改変

図3 リスクスコア点数とIVIG不応頻度との関係



Kobayashi T, Inoue Y, et al. Circulation 2006;113:2606-2612.
Kobayashi T, Inoue Y, et al. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:498-502.

グロブリン治療開始前に治療反応性を予測した上で、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は、より強力な初期治療を行うことにより、冠動脈病変の発生頻度を減らす可能性が想定されます。

私共は小児循環器領域において初めての大規模多施設共同前方視的無作為化（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・プレドニゾロ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/>）」を厚生労働省科学研究課題として、2009年から実施しました。

この RAISE Study は、IVIG 不応を予測する群馬大学の Risk スコアで 5 点以上の重症患者に対する免疫グロブリン+プレドニゾロン併用療法が免疫グロブリン単独療法と比較して冠動脈病変の発生頻度抑制に優れているか否かを検証する事を目的としました。

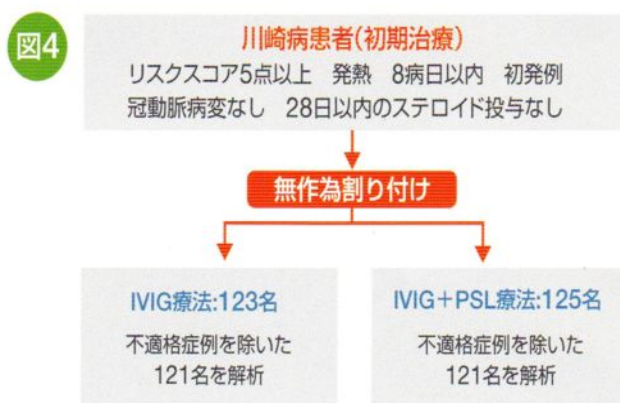
日本全国から 75 の専門施設が研究に参加して 2009 年から 2011 年にかけて試験が行われ、中間解析において重症例 248 名が症例登録され、最終的にはそれぞれ 121 名が解析対象となりました。（図 4）

（図 5）

結果として有意差のあるきわめて興味深い結果が得られました。すなわち冠動脈障害合併頻度はプレドニゾロン併用群で有意に低頻度でした。

つまり急性期 3% vs 23%, $P < 0.001$ ；退院後となる 4 週目でも 3% vs 13%, $P = 0.014$ ）でした。さらに右冠動脈近位部・左冠動脈主幹部・左前下行枝近位部の冠動脈の内径を示す Z スコア値は登録後第 1 週・第 2 週・第 4 週の全ての時点でプレドニゾロン併用群が免疫グロブリン単独群に比べ有意に低値でした（全て $P < 0.001$ ）。

さらに単独群と比較してプレドニゾロン併用群では解熱するまでの日数 ($P < 0.001$) や、追加治療の頻度 ($P < 0.001$) が有意に少なく、1 週・2 週後の CRP 値も有意に低値でした（共に $P < 0.001$ ）。現在、このプレドニゾロン併用療法のその後のサブ解析をおこなっており、わらなる有効性と安全性の追試結果が報告されるでしょう。（図 6）（図 7）



Kobayashi T, Saji T, et al. Lancet 2012; 379:1613-1620 より改変

図6 冠動脈病変の合併頻度
(基準：5歳未満3mm以上 5歳以上4mm以上)

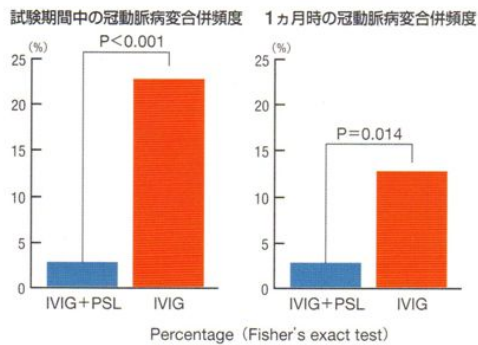


図7 追加治療の有無



その他の治療薬

最後に、その他の内科的治療薬として幾つかの薬剤に触れておきますが、いずれも統計学的に有意差を示すだけの、比較対象試験ではなく、まだエビデンスレベルが低いのが難点です。

その中でまず、ウリナスタチンは国内での有効性が報告されていますが、免疫グロブリン不応例に対しては劇的な解熱効果はなく免疫グロブリンの支持療法としてとしての役割が大きいと思われます。

また免疫抑制薬であるシクロスポリンA、と生物学的製剤であるInfliximabも最近注目されてきています。

CyAはカルシニューリンの機能を阻害しT細胞の活性化をネガティブに調節したり、サイトカイン産生を抑制する作用を持っています。また抗TNF- α 製剤であるInfliximabは2004年にIVIG不応例に対する有用性が米国で初めて報告されました。日本でも2005年5月に我々がはじめて4歳児に使用しましたがそれ以後、多くの免疫グロブリンやステロイドに不応の重症川崎病患者に使用されてきました。日本川崎病学会が実施した使用実態調査結果では4年間で97例にInfliximab投与が行われ、約85%の症例で解熱等の臨床効果があった事が報告されました。しかし、いわゆる生物学的製剤で有るがゆえに、川崎病急性期に見られる心不全の増悪、乳幼児に多い感染症の増悪、神経変性疾患の発生の懸念、悪性リンパ腫の発生、肝不全、B型肝炎の増悪やあらたな発症、ワクチン接種の安全性などの問題が未可決のままです。

小児の臨床試験では、いかに安全に、そしていかに副作用が少なく、子ども達の正常な発達に影響を及ぼす可能性が少なく、痛みを伴わない治療法が望まれます。使用における副作用の出現と、一生持ち続ける冠動脈後遺症との Risk・Benefitや Cost/efficacyの考察を十分に考えたうえで、担当医として最も子どもに負担の少ない、そして非侵襲的な治療法を選択するのが小児科専門医本来の役目ではないでしょうか。今後の研究成果の発表が待たれます。