

# 小児科診療 UP-to-DATE

2016年9月7日放送

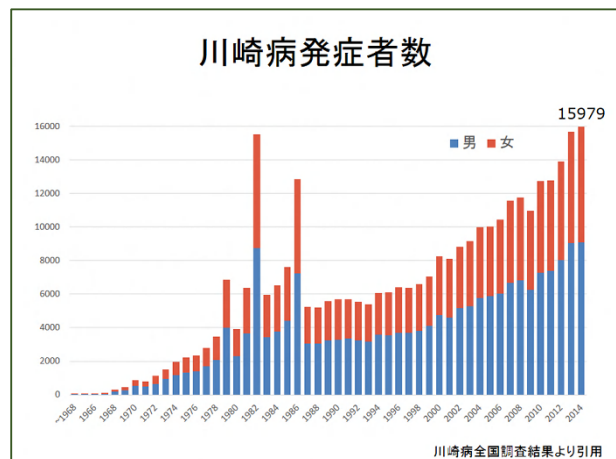
## 川崎病の最新の治療動向と今後の展望

国立成育医療研究センター 臨床研究企画室  
室長 小林 徹

まず簡単に川崎病の病気について説明し、引き続き治療法と今後の展望について解説したいと思います。

川崎病は乳幼児、特に4歳以下の小さなお子さんに多く発症する原因不明の病気です。1967年に小児科医の川崎富作先生が初めて報告し、川崎病という名がつけられました。急な高熱、体の赤い発疹、眼球結膜の充血、手のひらや足の裏が発赤してむくむ、非化膿性の頸部リンパ腺炎等の症状が出ます。川崎病は無治療でも数週間程度で自然に熱が下がり、ほかの症状もきえます。しかし無治療では4人に1人が心臓を栄養する血管である冠動脈が瘤状に膨らみ、一部のお子さんは瘤の中に血の塊、血栓ができてしまい、最悪心筋梗塞から死に至ります。

今までに30万人を超えるお子さんが川崎病にかかっています。その理由はわかりませんが最近の川崎病患者の数は右肩上がりに増えており、最新の川崎病全国調査では年間1万5000人の新規発症川崎病患者が確認されました。



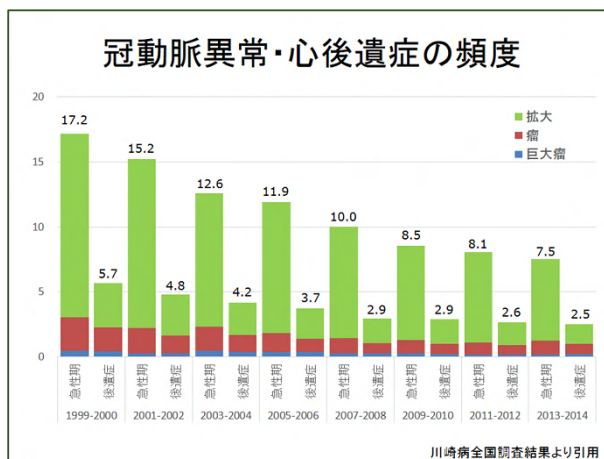
川崎病治療の最大の目的は血管の炎症をできる限り早期に抑制し、強い炎症の結果として生じる冠動脈病変の発生を予防することです。平成 24 年に日本小児循環器学会では急性期川崎病の治療ガイドラインを改定し、急性期川崎病治療の方向性を示しました。

では続いて個別の治療法について、まずは診断直後に行われる初期治療について説明し

ます。ガイドラインでは標準的治療として免疫グロブリン 2g/kg 単回投与とアスピリン 30~50mg/kg の併用を全例に推奨しました。1990 年代より用いられる様になった免疫グロブリン超大量療法はその使用頻度が徐々に増加していき、現在では川崎病患者の約 92%に投与されています。2000 年に冠動脈病変合併頻度が 17.2%であったのが、2014 年は 7.5%と半分に以下に減少しましたが、この免疫グロブリン超大量療法が冠動脈病変減少に大きく寄与したと考えられています。そのため、免疫グロブリン・アスピリン併用療法はガイドライン上クラス Ia、グレード A、強くすすめられる治療法であると最良の評価が与えられました。

免疫グロブリン療法は有効性にも安全性にも優れた治療法ですが、約 2 割は免疫グロブリン投与によって速やかに解熱しません。この免疫グロブリン不応例が、冠動脈病変を合併する患者の多くを占めるため、このような重症例に対してより強力な治療を行う治療戦略が行われています。2000 年台半ばに相次いで免疫グロブリン不応例を予測するリスクスコアが開発されました。診断時月齢や診断病日といった患者背景と肝逸脱酵素、CRP、ナトリウム、血小板といったどの医療施設でも検査可能な血液検査結果から免疫グロブリン不応例を高い確率で予測することができま

す。これらリスクスコアを使って免疫グロブリン不応予測例と判断された重症患者に対しては、初期治療からより強い抗炎症治療を選択することが可能です。現在多く用いられているのが免疫グロブリンとアスピリンに副腎皮質ステロイドホルモンであるプレドニゾロンを併用する治療です。プレドニゾロンは体重あたり 2mg を一日量として開始し、2 から 3 週間ほどの期間をかけてゆっくり減らしていきます。また、メチルプレドニゾロンを体重あたり 30mg を一日で投与する方法も用いられます。これらの初期治療強化療法はクラス Ib、グレード B として、すすめられる治療法と評価されており



治療法	クラス (研究デザイン)	グレード (有効性)
<b>初期治療</b>		
全例		
免疫グロブリン+アスピリン	Ia	A
免疫グロブリン+アスピリン+メチルプレドニゾロンパルス	Ib	C
免疫グロブリン+アスピリン+ウリナスタチン	Iia	B
<b>免疫グロブリン不応予測例</b>		
免疫グロブリン+アスピリン+メチルプレドニゾロンパルス	Ib	B
免疫グロブリン+アスピリン+プレドニゾロン	Ib	B
<b>追加治療</b>		
免疫グロブリン再投与	III	B
メチルプレドニゾロンパルス	Iib	B
プレドニゾロン	Iib	C
インフリキシマブ	Iib	C
ウリナスタチン	Iib	C
シクロスポリンA	III	C
血漿交換	III	C

急性期川崎病の治療ガイドライン(平成24年改訂版)より引用

ます。

続いて初期治療で効果がなかった場合の追加治療の方法について説明します。

急性期川崎病の治療ガイドラインでは7種類の治療法が示されております。しかし、いずれの治療法もランダム化比較試験などによる検証的な試験デザインで治療の有効性が確認されていないため、研究デザインで分類されるクラスは低く評価されています。最も多く行われている治療法は免疫グロブリンの再投与です。通常は初期治療と同じ体重あたり 2g の超大量療法が行いますが、患者さんによってはその量を減らす場合もあります。メチルプレドニゾロンパルス療法は、体重あたり 30mg のメチルプレドニゾロンを 1 日～3 日連続で投与します。メチルプレドニゾロン投与の後にプレドニゾロンを 2 週間前後併用するばあいもあります。これら免疫グロブリン再投与とメチルプレドニゾロンパルスがグレード B、すすめられる治療法として推奨されています。

そのほかプレドニゾロン、インフリキシマブ、ウリナスタチン、シクロスポリン、血漿交感がグレード C、考慮しても良い治療としてガイドラインでは取り上げられております。最近注目されているのは TNF $\alpha$  という強い炎症を起こす物質を特異的に阻害するインフリキシマブという抗サイトカイン抗体療法です。

インフリキシマブは遺伝子組み換え技術を使って作成されたヒト/マウスキメラ型 IgG モノクローナル抗体です。特異的に TNF $\alpha$  を阻害することで、強力に血管炎を抑える効果があります。日本では 2002 年にクローン病で初めて適応症を取得しましたが、2015 年 12 月に川崎病急性期においても適応が拡大されました。現在製造販売後調査が行われており、その安全性に関する調査が行われているところです。日本川崎病学会では 2005 年から 2014 年にかけて川崎病の診断でインフリキシマブ投与を受けた 434 人のデータを集計して、その有効性と安全性を評価しましたのでその結果を紹介します。

まずインフリキシマブはすべて、初期治療不応例に対する追加治療として投与されておりました。投与のタイミングは 3rd line の治療として使用された症例が全体の 63%と最多でした。用法用量は体重あたり 5mg で一回のみ投与されている患者さんがほとんどでした。インフリキシマブ投与後 2 日以内に 84%の患者さんが解熱しており、解熱効果は比較的高いと考えられます。インフリキシマブ投与後、追加の治療が必要であった患者さんは 119 人、27%でした。冠動脈病変予防効果はインフリキシマブ投与前既に 30%程度冠動脈病変を合併したため評価が難しいですが、投与後に冠動脈病変が明らかに増悪した患者さんは全体の 15%程度であり、十分満足できる成績であると考えられました。有害事象が報告された症例数は 69 例、全体の約 16%でした。最も多かったのは皮疹の出現でしたがほとんどが軽度の皮疹でした、続いてウイルス感染、インフリキシマブ投与後反応、関節炎、細菌感染症と続きます。重度の有害事象は 7 件発生しましたが、い

ずれも適切な治療によって改善し、後遺障害が残るような有害事象は一件もありませんでした。インフリキシマブの治験では、dsDNA 抗体という自己抗体が高率に出現したため、自己免疫疾患の発症にも注意が必要です。

インフリキシマブは年少児に使用された経験が少ないため、未だその安全性は確立していません。そのため、国立成育医療研究センターで川崎病患者にインフリキシマブを投与する際には症例毎にその適応を慎重に検討しております。基本的には2回の免疫グロブリン超大量療法で解熱しない重症川崎病患者に対する 3rd line の追加治療としてインフリキシマブを投与します。活動性の感染症を有する方、心エコーで左室駆出率が 50%未満の方、インフリキシマブないしマウス由来タンパク質に対する過敏症の既往がある方、脱髄疾患の既往のある方は投与を控えます。また、生ワクチン接種後 6 ヶ月以内の患者さんは risk/benefit を勘案して症例毎に投与の可否を判断します。そのため、基礎疾患、呼吸器症状の有無、予防接種歴、B 型肝炎や結核感染の可能性について丁寧に問診をします。その上で胸部レントゲン検査や心臓超音波検査、血液検査を行って適格性を判断します。結核の鑑別で頻用されるクオンティフェロンや結核菌培養は迅速な検査が困難であるため、丁寧な問診が重要です。

最後に現在実施中の臨床試験についてもご紹介しましょう。

T リンパ球の機能を強く抑制するシクロスポリン A の有効性を検証する KAICA trial という医師主導治験が現在症例登録中です。KAICA trial では免疫グロブリン治療不応予測例に対する免疫グロブリン、アスピリン、シクロスポリン A 併用療法の有用性を検証するランダム化比較試験です。現在目標としている症例数に到達するまであと少しと伺っておりますので、近々試験の結果が公表されてあらたな治療法が確立される可能性があります。

川崎病が初めて報告された川崎富作先生の原著論文において、ある一定期間がたつと自然に解熱する川崎病における治療効果の検証が容易でないことが既に触れられております。これからさらに患者さんの予後を改善するために多くの施設が協力し、患者さんとともに新しい治療戦略を開発していく必要があるでしょう。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>