

川崎病の治療の変遷

社会福祉法人 広島県リハビリテーション協会

重症心身障害児・者医療福祉センター施設責任者 岡崎 富男

History of Treatment in Kawasaki Disease

Tomio Okazaki

Tokiwa-Kure Facilities for Persons with Severe
Motor and Intellectual Disabilities, Kure, Hiroshima

私が広島市民病院の小児科に在職していた時、川崎病が大流行していた1982-83年ごろからの数年間、当時、放射線影響研究所（広島）におられた鈴木和男先生と研究室のみなさんと「好中球機能不全」について研究を行った。血小板上昇前のリスク期（動脈瘤形成期）に好中球からのMPO放出能が亢進し、動脈瘤形成との関係が示唆され、この成果を第2回 国際川崎病シンポジウム [1986年11月30～12月3日、開催場所 Kauai Hilton Hotel, Kauai, Hawaii, USA、会長 Prof. Stanford T. Shulman (Children's Memorial Hospital, Northwestern University, Chicago, USA)] で発表した¹。今回、川崎病の治療の変遷について概説する。



川崎病が発見された当初は、感染症やアレルギー疾患と考えられ、抗生物質や副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤がその治療に多く用いられていた。1970年代前半から副腎皮質ステロイド剤が主として使用され、プレドニン2-4mg/kg/日の経口投与が行われ、さらにメチルプレドニゾロンによるパルス療法が行われた。しかし、ステロイド剤により冠動脈瘤の形成が助長されると言う疑いが指摘された。

アスピリン治療

1977年に東京女子医科大学小児科の草川三治らが解熱作用や抗炎症作用だけでなく抗凝固作用を有するアスピリン30-50mg/kg/日が川崎病の治療に有効である事を提唱し、その後、厚生労働省の研究班によるコントロールスタディでアスピリンが最も良い治療成績を示したため、標準的な治療法として広く使用された。

免疫グロブリン療法

アスピリンだけでは冠動脈瘤の発生を抑える効果が十分でなく、25%程度の患者に冠動脈病変が認められ、さらに強力な抗炎症作用のある治療法が必要であった。1983年に小倉記念病院小児科の古庄巻史らが、1981年にLancetに報告されたImbachらの特発性血小板減少性紫斑病患儿へのガンマグロブリン大量療法（400mg/kg/日5日間点滴静注投与）にヒントを得て、川崎病患者児に同様のガンマグロブリン大量療法を始め翌年、静脈用ガンマグロブリン（IVIG）の大量投与が冠動脈病変の発生を抑制することを報告した。更に他施設の治験研究を実施し、その有効性を証明した。しかし、その後100mg/kg/日や200mg/kg/日5日間投与でも冠動脈病変の抑制が可能ではないかとの意見もあり比較研究が行われ、冠動脈病変の合併率減少効果は100mg/kg/日では劣るものの、200mg/kg/日とでは顕著な差が認められなかったため、1990年に200mg/kg/日を5日間投与する方法が保険承認された。しかし、Morikawaらによる多施設の治療研究では200mg/kg/日5日間より400mg/kg/日5日間の方が冠動脈病変の発生を抑制する効果が大きいことが報告された。

一方、アメリカでは1991年にNeuburgerらが他施設の治療研究で、400mg/kg/日4日間投与より2g/kgを10時間以上かけて1回で投与した方が良い治療成績を示すことを報告し、American Heart Association (AHA) もこの用法・用量を推奨している。また、Durongpisitkulらは文献的にIVIG療法の報告例を集計し、冠動脈病変の頻度は投与量が多いほど低く、しかも単回大量投与法が有用であることを報告している。その後、わが国においても、2g/kg 1回投与法が優れているという治療研究が相次いで報告された。

ステロイドパルス療法

IVIG大量療法を行っても、その治療効果が十分得られない症例が全体の10-20%に存在する。その場合、ガンマグロブリンの再投与に続いて、ステロイドパルス療法と血漿交換療法が行われた。

ステロイドパルス療法は、メチルプレドニゾロンをゆっくりとした速度で点滴静注する。ステロイドは、体内で

作られるホルモンの一種で、免疫や炎症を抑える強力な作用があり、アレルギーなどの多くの難治性疾患で効果を挙げている。以前の治療研究で川崎病に対しては一時、禁忌とされていたが、近年再評価されている。

血漿交換療法

血液は血漿と血球で構成されているが、患児の血漿が川崎病の血管炎に関与していることが分かっている。そのため、患児の血漿を輸血由来の正常な血漿に置き換えるのが血漿交換療法である。血液から血漿と血球を分離させるフィルターを持つ装置を通して、少しずつ時間をかけて交換する。ガンマグロブリンと同様に、輸血血液を使用するため未知のウイルスなどの病原体感染のリスクは排除できない。

川崎病の新たな治療法

ガンマグロブリン療法の普及により、冠動脈病変の発生率は減少したが、残存した動脈瘤の大きさ別でみると、中等度の冠動脈流と巨大瘤の発生頻度は殆ど変わらず今後の課題であり、原因究明とガンマグロブリン大量療法に不応例に対する治療法の開発が待たれる。

・RAIS Study

血液検査結果や年齢などから、ガンマグロブリンが統計的に効きにくいと予想できる患者にステロイドとガンマグロブリンを併用する研究で、治療研究で有意な結果を残している。

・好中球エラスターゼ阻害剤(ウリナスタチン)

白血球がつくる炎症を惹起する酵素を阻害する薬を併用することで、防衛医科大学などの研究グループが有意な結果を出している。

・抗サイトカイン製剤

川崎病の急性期に炎症性サイトカインが血中に増加していることに注目し、これを阻害するインフリキシマブを投与する。ガンマグロブリン不応性の川崎病患者において効果が認められ、国内でも使用が検討されるようになっていく。その他、シクロスポリンも投与され、有用であったとの報告もある。

心臓血管外科的冠動脈バイパス手術

川崎病の冠動脈病変の後遺症として、虚血性心疾患を起こす子どもたちも少なくはなっているが、1975年に大阪大学の川島康生と北村惣一郎らが日本で初めて冠動脈バイパス手術に成功している。その後も大伏在静脈や内胸動脈を用いたバイパス手術が行われている。

参考文献

1. Okazaki, T, Suzuki, K. et al. Enzyme release and O₂- production of neutrophils and vascular lesions in gamma globulin therapy of Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res.* **250**: 557-558, 1987.
2. 草川三治・他：川崎病の急性期治療研究：aspirin, flurbiprofen, prednisolone + dipyridamoleの3治療群によるprospective study. 日本小児科学会雑誌, **87**(12): 2486-2491, 1983.
3. 古庄巻史・他：川崎病におけるγグロブリンの大量点滴療法.基礎と臨床, **17**(2): 672-695, 1983.
4. 岡崎富男・他：川崎病に対する免疫グロブリン療法：その治療効果と投与量について. 小児科診療, **51**(5): 1094-1100, 1988.
5. Morikawa, Y. et al.: A multicenter, randomized controlled trial of intravenous gamma globulin therapy in the children with acute Kawasaki disease. *Acta Paediatr. Jpn.* **36**(4): 347-354, 1994.
6. Newburger, J.W. et al.: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki disease. *N. Engl. J. Med.* **324**(23): 1633-1639, 1991.
7. Durongpisitkul, K. et al.: The prevention of coronary artery aneurism in Kawasaki disease:a metaanalysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*, **96**(6): 1057-1061, 1995.
8. Sato, N. et al.: Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: assessment of clinical aspects and cost effectiveness. *Pediatr. Int.*, **41**(1): 1-7, 1999.
9. Wright, D.A. et al.: Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed dose of corticoids. *J. Pediatr.* **128**(1): 1159-1164, 2001.
10. 石井正浩・他：川崎病—免疫グロブリン療法の全て.小児科療, **64**(8): 1159-1164, 2001.
11. 竹下誠一郎・他：川崎病の治療戦略—古くて新しい視点から. ウリナスタチン療法は有効か？第22回日本川崎病研究会抄録集, 2002, p26.
12. 今川智之・他：川崎病における血漿交換療法. 小児科臨床, **50**(10): 2217-2221, 1997.