

<特集「川崎病医療の現状と今後の問題点を考える」>

急性期治療の問題点

—免疫グロブリン大量療法の不応例を中心に—

秋 岡 親 司*

済生会京都府病院小児科

Cutting Edge of Acute Kawasaki Disease —Beyond the Era of IVIG

Shinji Akioka

Department of Pediatrics, Saiseikai Kyoto Hospital

抄 録

川崎病急性期治療の目的は急性期の強い炎症反応を早期に終わらせ合併症である冠動脈瘤の発生を阻止することである。免疫グロブリン大量療法が標準治療として広く行われる様になり冠動脈瘤破裂をはじめとした突然死はほぼ無くなったが、依然として約10%の患者に冠動脈病変を3%に冠動脈後遺症を認める。この免疫グロブリン療法不応例に禁忌と考えられていたステロイド剤の有効性が示唆され、また病態を踏まえTNF阻害療法、カルシニューリン阻害剤、好中球エラスターゼ阻害剤の投与や血漿交換など新たな治療法が提唱され、臨床試験が現在進行中である。冠動脈病変発生のリスクによる治療の層別化をもとに、Gold standardである免疫グロブリン大量療法の見直しを含め新たな標準治療の開発が模索されている。

キーワード：免疫グロブリン治療不応、冠動脈病変、不全型、TNF阻害療法。

Abstract

Goal for acute Kawasaki disease is rapid termination of extensive inflammation without sequelae in coronary artery lesions. Administration of intravenous immunoglobulin (IVIG) prevents acute coronary events like aneurysmal rupture as the standard therapy. However, IVIG resistance occurs in 10% of IVIG-treated patients with development of the damages, which lead to permanent sequelae in definite proportion. Clinical trials are underway with biology based-strategies such as steroids, TNF blockers, calcineurin inhibitors, neutrophil elastase inhibitor or plasma exchange for resolution of this agenda. Innovative therapeutic stratification with the risk for coronary artery involvement allows novel "initial" interventions instead of the "Gold standard", intravenous immunoglobulin infusion.

Key Words: IVIG resistance, CAL, Incomplete KD, TNF blockade.

平成23年12月28日受付

*連絡先 秋岡親司 〒617-0814 京都府長岡京市今里南平尾8 済生会京都府病院小児科
sakioka@koto.kpu-m.ac.jp

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

はじめに

川崎病は血管炎を主体とする炎症性疾患である¹⁾。その急性期治療の歴史は「川崎病とは何か」という本質的疑問に対する謎解きの歴史であり、手探りの治療が病因・病態に新しい光を当て、さらに新たな謎を生み出して来た。1980年代以降、一貫して罹患率の上昇をみる川崎病はゲノムおよびポストゲノムの時代を迎え、臨床病態のみならず治療においても多層化と複雑化の様相を呈している。今に至る川崎病治療の変遷を辿りながら急性期治療の問題点を論じる。

急性期治療の歴史²⁾

急性期治療の目的は「川崎病急性期治療のガイドライン」に示されているように、“急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させ、結果として合併症である冠動脈瘤の発生頻度を最小限にする”ことである³⁾。原因が明らかでない川崎病では予防的アプローチは採れないため、如何に抗炎症療法を行い、臓器障害をどう防ぐかを課題に治療開発は行われて来た。

川崎病は当初、“再発の無く、後遺症を残さず、自然治癒する、感染に起因した発熱性疾患”であると考えられ、抗菌薬投与が行われた。ところが1970年に発足した厚生省MCLS研究班の全国調査で冠動脈瘤形成および瘤内血栓による死亡例が報告され、致命率は男2.8%、女1.1%、特に1歳未満の乳児では4.7%と20人に1人が死亡することが判明した。高率に冠動脈病変(CAL)を残すことが明らかとなると過敏性の血管炎と捉えられステロイドが使われた。ところがステロイド治療には致命率や臨床症状の改善を見いだせず、さらにステロイド単剤投与によりCAL発生率が上昇することが冠動脈造影検査で明らかになる⁴⁾とステロイドは使用されなくなった。一方、CAL発生率の低下を認めたアスピリンはアンカードラッグとして今に至っている。

アスピリンが治療の主体となり致命率は0.2~0.3%と改善したが、冠動脈瘤形成率は依然20%前後と高率で、巨大瘤の形成も稀では無

かった。この問題を解決したのがヒト免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)であった⁵⁾。このIVIGにアスピリンを併用する治療法は改良され、ランダム化比較試験を経て1990年代には世界の標準治療となった。

急性期治療に関わる診断の問題

1970年以降行われている川崎病全国調査によると、2011年に発表された第21回調査成績⁶⁾では患者の89.5%がIVIGを受けていた。約10%の症例が標準治療を受けていなかったがその一因はIVIGを必要としない軽症例の存在である。軽症例は軽微な炎症所見を示し通常、アスピリン単剤投与のみが行われるがCALを生じることとはほとんど無い。一方、IVIG無効のため投与されない症例が存在する。

CAL形成阻止のためにはIVIGは診断が付き次第速やかに行われることが重要で⁷⁾、遅くとも第7病日までに開始され第9病日までに治療奏効している必要がある。投与至適期間を過ぎて川崎病と診断され、すでにCALを認める例ではIVIGの有効性は低く投与は行われない。このことは急性期治療の成否を診断病日が左右すること、川崎病が疑われる症例では罹病期間に留意して診断を進める必要があることを意味している。第21回調査によるとIVIGを要する患者の16.1%が第5病日までに治療可能な医療機関を受診しておらず、13.7%が第6病日までにIVIGを受けていない。これは川崎病診断の難しさを示唆する結果である。

特異的マーカーの無い川崎病は診断基準に照らし診断されるが亜群が存在し、定型例=確実例A(6症状中5症状陽性)、不定型例=確実例B(4症状に冠動脈病変あり)、不全型(上記のどちらにも該当しないが主治医が川崎病の疑いありと診断した者)の3つのカテゴリーに分けられる。特に不全型は除外診断に難渋することが多く、診断が遅れる傾向にある。6ヶ月未満の乳児例と10歳以上の年長児例では診断が遅れること⁸⁾、1歳未満と10歳以上の症例の25%以上が不全型であるという調査結果はそれを裏付ける。さらに不全型は軽症を意味せずCAL

発生率は他型と同等で、特に3症状陽性の不全型ではCALや巨大冠動脈瘤の発生率が定型例よりも高い(18>15.5%, 0.5>0.3%)。また乳児はCAL形成の独立したリスク因子である⁹⁾。不全型は川崎病全体の18.6%を占め年々増加していることから、今後、診断に由来する問題がさらに大きくなると予想される。

標準治療である

IVIG+アスピリン併用療法

200~400mg/kgを5日間投与されていたIVIGであるが、2g/kg単回投与がCAL形成阻止により有効であることが報告され¹⁰⁾、メタアナリシスでCAL形成阻止効果には用量依存性があることが示された結果¹¹⁾、2g/kg単回投与が現在の標準治療である。治療開始時期に関しては、CAL予防には有熱期間短縮と炎症反応早期終息が重要であるとの観点からより早期投与が検討されてきた。第21回調査によると第3病日までに投与された例は全体の7.8%に相当する。ところが第3病日までに投与を行った早期治療群は追加IVIGが必要となる例が多く、CALの発生率が有意に高くなる¹²⁾との報告がある。つまり早期治療群とは第5病日までにCAL形成が疑われた重症例であり、早期および追加投与を余儀なくされたと解釈できる。また免疫グロブリン製剤の製造方法の違いも解熱効果やCAL形成阻止効果に差をもたらす¹³⁾と報告されている。

IVIGの薬理作用はいまだ不明である。川崎病患者では血清IgGが有意に低く、IVIGのCAL形成阻止効果に用量依存性があるということはIVIGには補充療法の側面があることを指摘できる。分子メカニズムとしてはサイトカインやスーパー抗原性トキシンの中和、単球・マクロファージ系細胞の活性化抑制、Fcγ受容体IIIbを介した免疫抑制、活性化した細胞のアポトーシス誘導、内皮細胞の活性化抑制など多くの報告がある¹⁴⁾。マイクロアレイを用いた報告では、白血球分画¹⁵⁾あるいは全血¹⁶⁾においてIVIGの前後で遺伝子発現に変化があり、多くの分子が発現抑制を受けることが報告されている。ま

た高濃度IgGが細胞内に取り込まれ、転写レベルで作用する可能性も示唆されている¹⁷⁾。より特異的な治療を目指すためにもIVIGの薬理作用の解明が待たれる。

初回IVIG不応

IVIG+アスピリン併用による治療を行っても解熱せず炎症が抑えられない状態をIVIG不応と呼ぶ。ガイドラインではIVIG開始後24~48時間においても反応が不良あるいは効果が不十分である場合を不応例と定義するが、IVIG投与例の15~25%がそれに相当する¹⁸⁾。このIVIG不応例は有効例に比しCALの合併率特に巨大冠動脈瘤を来す確率が高く¹⁹⁻²²⁾、今日の治療における最大の問題である。

IVIG不応には、解熱後に眼球結膜充血や口唇発赤など症状遷延例も含まれ、これらの例でもCALの合併率は高い²³⁾。臨床検査値では、血清のCRP²⁴⁾、High mobility group box 1²⁵⁾、G-CSF²⁶⁾、血小板VEGF²⁷⁾などの持続高値が不応例で認められる。また好中球上のPolycythemia rubra vera 1蛋白の発現強度が不応の判断に役立つ¹⁵⁾。これらは治療反応性をみるバイオマーカーとして臨床応用が期待される。

初回IVIG不応例の治療についてガイドラインはIVIGの追加投与を推奨している。しかしその約20%は追加IVIGに不応であり、その後の治療はエンピリカルなものとならざるを得ない。第21回調査では初回IVIG不応例の91.5%の症例に追加IVIGが行われ、ステロイド投与が29.0%、インフリキシマブ投与が4.3%、免疫抑制剤投与3.7%、血漿交換が2.2%に行われていた。

IVIG不応にステロイド再考

1980年以降、本邦ではほとんど行われなくなったステロイド治療は、欧米でも初期治療としての利点は見いだせず標準治療とはならなかった。ところがWrightらは初回IVIG不応例での追加治療としてステロイドの有用性を報告した²⁸⁾。彼らはmPSL 30mg/kgを1~3回投与とすることでCALの発生率が有意に減ること

を示した。CALの悪化も認められず、mPSL 静注療法 (IVMP) あるいは経口 PSL 投与は初回 IVIG 不応の追加治療として本邦でも積極的に行われるようになった²⁰⁾²⁹⁾³⁰⁾。さらに CAL 合併例に対しても IVMP は行われ、CAL の退縮率が有意に高いと報告された³¹⁾。Ogata らはマイクロアレイを用いた解析で、IVIG 不応例で IVMP が有効であった場合のみ IVIG 有効例と同様の発現プロファイルをとることを示し、IVMP の有用性を分子レベルで証明した¹⁶⁾。

ステロイド併用初期治療と IVIG 不応予測

急性期治療では CAL 形成前に炎症の沈静化が諮られることが重要であり、第 9 病日までに奏効することが望まれる。しかし第 5 病日に初回 IVIG、第 7 病日に追加 IVIG が行われ不応だった場合、さらなる治療に残された時間は僅かである。このような時間切れによる CAL 形成を回避することを目的に新たな初期治療が考案された。Newburger らは初回 IVIG + アスピリンに IVMP を加えた 3 剤併用療法を行った。この二重盲検試験では全体では発熱期間や CAL 合併率などについて有意差を認めなかったが³²⁾、追加 IVIG 施行例に限定した解析では IVMP 併用群で CAL 合併率の低下をみた。つまり IVIG 不応例のみ、IVMP 併用に利点があった。IVIG 不応を予測することができれば、IVMP 初期併用により CAL 合併を減らすことができることとなり、IVIG 不応予測に注目が集まった。

群馬大学のグループは血清の Na 値、AST 値、CRP 値、好中球数、血小板数、治療開始病日、月齢を用いて感度 76%、特異度 80% のリスクスコア解析法 (群馬のスコア) を開発した¹²⁾。続いて久留米大学のグループ³³⁾、大阪のグループ²²⁾

も同様の解析法 (大阪のスコア) を開発し (表 1)、Okada らは大阪のスコアを用い IVIG 不応予測を行い、該当症例で IVIG + IVMP 初期併用の有効性を示した³⁴⁾。一方、これらリスクスコアの有用性に関する欧米症例での検討では、群馬のスコアが CAL 形成予測に関して有効性が認められた以外いずれも IVIG 不応予測に感度が低く、過剰治療となる可能性が指摘された³⁵⁾。現在、本邦では群馬のスコアで不応が予測される約 400 例を対象とした経口ステロイド剤初期併用に関する前向き臨床試験 RAISE study³⁶⁾ が、CAL 形成を初期エンドポイントに行われている。またバイオマーカーとしては IVIG 前の血清 G-CSF²⁶⁾、NT-proBNP³⁷⁾、体内抗酸化力のマーカーである biological antioxidant potential³⁸⁾ などが不応予測に有用と報告されている。特異的マーカーを組み合わせたスコアリングシステムの開発が望まれる。

サイトカインに対する分子標的療法

ステロイド再考の時代となったが、今でも急性期のステロイド使用に関して禁忌と考える医療機関は多い。また IVIG 不応例の 1/3 程はステロイド不応であることからさらなる治療法が検討されている。所謂、分子標的療法と免疫抑制療法である。

川崎病では種々の炎症性サイトカインが病態に関与している³⁹⁾。TNF α は CAL 陽性例で血清レベルが有意に高く⁴⁰⁾、モデル動物の知見から CAL 形成に中心的に関与するサイトカインと考えられ、標的治療が模索されて来た。最初の Weiss らによる症例報告⁴¹⁾ に続き、Burns らは infliximab (IFX) を IVIG 不応例に投与し、解熱および CRP 低下に有用であると報告した⁴²⁾。さらに初回 IVIG 不応に対する追加 IVIG を対照と

表 1 免疫グロブリン静注療法不応予測のリスクスコア

グループ	リスクスコア										リスク判定	感度	特異度
	CRP	Na	AST	ALT	総ビリルビン	治療開始病日	好中球数	血小板数	月齢				
群馬 ¹²⁾	1点	2点	2点			2点	2点	1点	1点		5点以上	76%	80%
久留米 ³³⁾	1点			2点		1点		1点	1点		3点以上	76%	80%
大阪 ²²⁾	1点		2点		1点						2点以上	77%	86%

した IFX の前向き比較試験で CAL 形成については同等の効果があることを示した⁴³⁾。この検討では IFX の薬物動態と HACA の存在から IFX 不応に関する検討も行われた。本邦でも 2005～2009 年の全国調査では 97 例に IFX が使用され、76 例 (78.4%) が有効、IFX 不応と判断された例でも巨大瘤は生じず、すでに認めた CAL の悪化は認められなかったと報告されている⁴⁴⁾。安全性に関しては皮疹、感染症等認めたが、重大な問題はなかった。

厚生労働省科学研究費補助金難病性疾患克服事業「難治性川崎病の治療ガイドライン作成」に関する研究班では IFX 使用指針 (表 2) を提示している。活動性結核患者、B 型および C 型肝炎ウイルス感染者が投与禁忌であることに加え、欧米では行っていない BCG 接種直後の IFX 投与も本邦ではリスクと捉えられている。また髄鞘化障害の懸念もあり 2 歳以下での投与は控えるべきと考えられているが、先にも述べたように乳児例に IVIG 不応、CAL 合併が多く、有用性と安全性から引き続き議論の余地がある。

IFX の投与時期についてコンセンサスは得られていないが、IFX 投与が早い程、CAL 形成の頻度は低く巨大瘤合併少なく有用性が高い⁴⁵⁾ ため、ステロイドと同様に早期使用が望ましいと考えられる。また TNF α を標的とした治療としては IFX に加え、半減期の短い完全ヒト型可溶

性 TNF レセプター製剤、etanercept も有効と報告されたが⁴⁶⁾、IFX との使い分けやスイッチングには今後の検討が必要である。

抗サイトカイン治療としての 免疫抑制療法

カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンも IVIG あるいは IVIG + IVMP に不応であった場合に使用されている。シクロスポリンは主に活性化 T 細胞での NF- κ B の活性化を抑えることでサイトカイン産生を抑制する。川崎病では T 細胞の関与は大きく無いと考えられていたが、T 細胞活性化に対する抑制因子 ITPKC の遺伝子多型が川崎病発症および IVIG 不応や CAL 形成に関わるとの知見が発表され⁴⁷⁾、治療ターゲットとして注目されている。シクロスポリンに関する多数例による臨床試験ははまだ無いが、安全かつ CAL 予防効果を有する治療法と報告されている⁴⁸⁾。小児疾患での広い使用経験が安全性や薬物動態の観点から利点であるが、遅効性であることは欠点であるかもしれない。現在、全国調査が行われており詳細な治療成績が明らかになる見込みである。

他に免疫抑制剤としてはアザチオプリン、サイクロフォスファミド、メトトレキサートが、分子標的療法では IL-6 をターゲットに tocilizumab が試されているがその有用性は明らかでは無

表 2 Infliximab 使用指針 (案, 2010 年)

Infliximab を川崎病に使用する場合、下記の要領で使用することが望ましい

A. 適応

- 1) 十分量の超大量免疫グロブリン静注療法不応例である
- 2) BCG 接種後 6 ヶ月を経過している
- 3) 下記感染症スクリーニングで感染症の可能性が否定されている
- 4) 冠動脈瘤発生予防として第 10 病日以内の使用が望ましい

B. 両親から書面でインフォームドアセントが得られなければならない

C. 投与前の感染症スクリーニングとして行うべき項目

- 1) 結核患者との接触歴
- 2) 胸部 X 線検査
- 3) 胸部 CT 検査
- 4) 細菌培養検査 (血液、尿など)
- 5) B 型及び C 型肝炎ウイルス検査 (抗原、抗体)
- 6) QuantiFERON

D. 投与方法

5mg/kg (最大 100mg) を生理食塩水 100mL で希釈して 2 時間以上かけて末梢静脈より輸注する

E. 副作用発現の可能性があり、インヒュージョンリアクションのチェックを含め注意深い観察を行う

い。

好中球機能抑制

好中球エラスターゼは川崎病で認められる中層弾性板および平滑筋層の破壊に関与していると考えられ、その阻害剤ウリナスタチンが使用されている。顆粒球での PGH₂ と TXA₂ を転写レベルで抑制することによりエラスターゼ分泌の阻害作用をもち、エラスターゼによる血管内皮細胞障害を抑える⁴⁹⁾。また単球にも作用し TNF α などサイトカインを抑制することで IVIG 不応例に有効である⁵⁰⁾。当初は軽症例に用い補助的薬剤と捉えられていたが、IVIG 不応が予測される例に初期治療として IVIG+アスピリン+ウリナスタチン併用を行い CAL 合併率が下がることが報告された⁵¹⁾。一般に副作用は少ないことが知られており、治療オプションとしてさらなる検討が期待される。

血漿交換療法

血漿交換療法は 1980 年代前半に行われていた治療法であるが、IVIG 不応例での治療選択肢としてガイドラインにも掲載されている。多数の炎症性サイトカインの関与が疑われる川崎病では、単一のサイトカインのみを抑えるよりも血漿交換の形で全てを除去することが有利との発想で取り入れられている。標準的な 3 日間施行例では血漿中の炎症性サイトカインは正常化する一方、解熱をみるには 3 日程要する。速効性があり、心不全例でも施行可能、血栓症を来さない、CAL 発生増加を来さない⁵²⁾ など治療適応制限が極めて少ないことが利点である。IVIG 不応例で CAL 形成抑止に有用である。現

在、IFX 不応例で使用されることが多いがその位置づけは議論の余地がある。

抗血栓療法

川崎病では 1970 年代よりアンカードラッグとしてアスピリンが投与されて来たが、その投与時期や対象症例に関しては最近議論がある⁵³⁾。IVIG 投与中のアスピリン投与は IVIG の効果を減弱させる可能性が指摘されているが⁵⁴⁾、IVIG 後にアスピリン開始でも CAL 合併に有意差は無い。また Cochrane Review では CAL を認めない例での有用性については再検討の必要性があることを指摘している⁵⁵⁾。

急性期に CAL を形成した症例では、瘤内血栓の予防のためアスピリンに加え抗凝固療法を行う⁵⁶⁾。抗凝固剤としてはワーファリンが用いられるが、ヘパリンの持続投与あるいは定時静注で対応する場合もある。ワーファリン投与量は PT-INR を指標に調節するが乳児では必要量が多くなることもあり注意を要する。

おわりに

第 21 回調査によると CAL は急性期異常として依然 9.3% に生じ、3.0% に後遺症を残す。様々な治療の選択肢が広がったとはいえ、またゲノムやポストゲノムの情報が川崎病の現場で語られるようになっても心臓後遺症 CAL を半減するのに 20 年を要した。いまだ川崎病の原因は明らかでは無く、バイオマーカー、疾患感受性遺伝子が何を意味しているのかは不明である。新たな視点に立った研究の発展が治療の面からも望まれる。

文 献

- 1) 川崎富作. 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴结候群. アレルギー 1967; 16: 178-222.
- 2) 荻野廣太郎. 初期治療の歴史の変遷. 小児内科 2009; 41: 41-56.
- 3) 日本小児循環器学会学術委員会. 川崎病急性期治療

- のガイドライン. 日小児循環器会誌 2004; 20: 54-62.
- 4) Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; 63: 175-9.
- 5) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, Tamura T, Hirose O,

- Manabe Y, Yokoyama T. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2: 1055-8.
- 6) 川崎病全国調査担当グループ日本川崎病研究センター. 第21回川崎病全国調査成績 <http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyouto/20110915/mcls21report.pdf>
- 7) Tse SML, Silverman ED, McCrindle BW, Yeung RSM. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002; 140: 450-5.
- 8) Minich LL, Sleeper L a, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD, Printz BF, Klein GL, Sundel RP, Takahashi M, Li JS, Vetter VL, Newburger JW. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors?. *Pediatr* 2007; 120: e1434-40.
- 9) McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, Vetter VL, Gersony WM, Mitchell PD, Newburger JW. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007; 116: 174-9.
- 10) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633-9.
- 11) Newburger JW. Treatment of Kawasaki disease. *Lancet* 1996; 347: 1128.
- 12) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; 113: 2606-12.
- 13) Manlhiot C, Yeung RSM, Chahal N, McCrindle BW. Intravenous immunoglobulin preparation type: association with outcomes for patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 515-21.
- 14) 浜田洋通, 寺井 勝. ガンマグロブリン療法の作用機序. *小児内科* 2009; 41: 63-65.
- 15) Abe J, Jibiki T, Noma S, Nakajima T, Saito H, Terai M. Gene expression profiling of the effect of high-dose intravenous Ig in patients with Kawasaki disease. *J Immunol* 2005; 174: 5837-45.
- 16) Ogata S, Ogihara Y, Nomoto K, Akiyama K, Nakahata Y, Sato K, Minoura K, Kokubo K, Kobayashi H, Ishii M. Clinical score and transcript abundance patterns identify Kawasaki disease patients who may benefit from addition of methylprednisolone. *Pediatr Res* 2009; 66: 577-84.
- 17) 松田明生, 斎藤博久, 阿部 淳, 平尾 豊. 高濃度IgGによる冠動脈血管内皮細胞の炎症抑制機序について. 第29回日本川崎病学会学術集会抄録集 2009; 63.
- 18) Burns JC, Capparelli EV, Brown J a, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1144-8.
- 19) Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, Hara J. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gamma-globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000; 137: 172-6.
- 20) Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H. Retreatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *PediatrInt* 2001; 43: 211-7.
- 21) Terai M, Honda T, Yasukawa K, Higashi K, Hamada H, Kohno Y. Prognostic impact of vascular leakage in acute Kawasaki disease. *Circulation* 2003; 108: 325-30.
- 22) Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, Kogaki S, Hara J. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 131-7.
- 23) 福田清香, 小穴慎二, 賀藤 均, 伊藤秀一, 斎藤昭彦, 阿部 淳. 解熱後も症状が遷延し冠動脈病変が進行した川崎病症例の検討. 第29回日本川崎病学会学術集会抄録集 2009; 54.
- 24) Iwashima S, Kimura M, Ishikawa T, Ohzeki T. Importance of C-reactive protein level in predicting non-response to additional intravenous immunoglobulin treatment in children with Kawasaki disease: a retrospective study. *Clini Drug Investi* 2011; 31: 191-9.
- 25) Eguchi T, Nomura Y, Hashiguchi T, Masuda K, Arata M, Hazeki D, Ueno K, Nishi J, Kawano Y, Maruyama I. An elevated value of high mobility group box 1 is a potential marker for poor response to high-dose of intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 339-41.
- 26) Abe J, Ebata R, Jibiki T, Yasukawa K, Saito H, Terai

- M. Elevated granulocyte colony-stimulating factor levels predict treatment failure in patients with Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1008-1013.e8.
- 27) Ueno K, Nomura Y, Hashiguchi T, Masuda K, Morita Y, Hazeki D, Eguchi T, Maruyama I, Kawano Y. Platelet vascular endothelial growth factor is a useful predictor for prognosis in Kawasaki syndrome. *Br J Haematol* 2010; 148: 285-92.
- 28) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996; 128: 146-9.
- 29) Miura M, Ohki H, Yoshida S, Ueda H, Sugaya a, Satoh M, Yamagishi H. Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1096-7.
- 30) Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2008; 93: 142-6.
- 31) Adachi S, Sakaguchi H, Kuwahara T, Uchida Y, Fukao T, Kondo N. High Regression Rate of Coronary Aneurysms Developed in Patients with Immune Globulin-Resistant Kawasaki Disease Treated with Steroid Pulse Therapy. *Tohoku J Exp M* 2010; 220: 285-290.
- 32) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, Atz AM, Li JS, Takahashi M, Baker AL, Colan SD, Mitchell PD, Klein GL, Sundel RP. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 663-75.
- 33) Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, Matsuishi T. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006; 149: 237-40.
- 34) Okada K, Hara J, Maki I, Miki K, Matsuzaki K, Matsuoka T, Yamamoto T, Nishigaki T, Kurotobi S, Sano T. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 181-5.
- 35) Sleeper L a, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, Atz AM, Printz BF, Baker A, Vetter VL, Newburger JW. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 2011 May; 158: 831-835.e3.
- 36) <http://raise.umin.jp/index.html>. RAISE Study
- 37) 松井紗智子, 高橋弘剛, 森川和彦, 三浦大. 川崎病ガンマグロブリン大量療法不応例の予測に関して. 第31回日本川崎病学会学術集会抄録集 2011; 62.
- 38) Yahata T, Suzuki C, Hamaoka A, Fujii M, Hamaoka K. Dynamics of Reactive Oxygen Metabolites and Biological Antioxidant Potential in the Acute Stage of Kawasaki Disease. *Circ J* 2011; 75: 2453-2459.
- 39) 阿部 淳. 川崎病の病態サイトカインと免疫異常の関与. *小児内科* 2009; 41: 26-29.
- 40) Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. *Clin Immunol Immunopath* 1990; 56: 29-36.
- 41) Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004; 31: 808-10.
- 42) Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, W Ehrley JD, Balfour I, Shen CA, Michel ED, Shulman ST, Melish ME. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005; 146: 662-7.
- 43) Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, Melish ME, Jackson MA, Asmar BI, Lang DJ, Connor JD, Capparelli EV, Keen ML, Mamun K, Keenan GF, Ramilo O. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008 153: 833-8.
- 44) 荻野廣太郎. Infliximab (レミケード) 療法. *Prog Med* 2010; 30: 1874-1878.
- 45) Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE, Baker A, Fulton DR, Sundel RP, Newburger JW. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr* 2011; 158: 644-649.e1.
- 46) Choueiter NF, Olson AK, Shen DD, Portman M a. Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for kawasaki disease. *J Pediatr* 2010; 157: 960-966.e1.
- 47) Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Wakui K, Fukushima Y, Kishi F, Hamamoto K, Terai M, Sato Y, Ouchi K, Saji T, Nariai A, Kaburagi Y, Yoshikawa T, Suzuki K, Tanaka T, Nagai T, Cho H, Fujino A, Sekine A, Nakamichi R, Tsunoda T, Kawasaki

- T, Nakamura Y, Hata A. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 2008; 40: 35-42.
- 48) Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T, Yoshikawa N, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Onouchi Y, Sasago K, Suzuki Y, Hata A. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 871-6.
- 49) Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, Kawamura Y, Sekine I. Inhibitory effect of serine protease inhibitors on neutrophil-mediated endothelial cell injury. *J Leukoc Biol* 2001; 69: 241-7.
- 50) 佐地 勉. 蛋白融解酵素阻害剤ウリナスタチン療法. *日本臨床* 2008; 66: 343-348.
- 51) Kanai T, Ishiwata T, Kobayashi T, Sato H, Takizawa M, Kawamura Y, Tsujimoto H, Nakatani K, Ishibashi N, Nishiyama M, Hatai Y, Asano Y, Kobayashi T, Takeshita S, Nonoyama S. Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with kawasaki disease: a retrospective study. *Circulation* 2011; 124: 2822-8.
- 52) Mori M, Imagawa T, Katakura S, Miyamae T, Okuyama K-I, Ito S, Nakamura T, Kimura H, Yokota S. Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin. *Mod Trends Rheumatol* 2004; 14: 43-7.
- 53) Hsieh K-S, Weng K-P, Lin C-C, Huang T-C, Lee C-L, Huang S-M. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatr* 2004; 114: e689-93.
- 54) 伊藤陽里, 清沢伸幸. 川崎病急性期におけるアスピリン治療の有効性について. *Prog Med* 2002; 22: 1640-1643.
- 55) Baumer JH, Love SJL, Gupta a, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD004175.
- 56) Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, Ayusawa M, Ogawa S, Matsuishi T. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. *Circ J* 2009; 73: 1319-23.

著者プロフィール



秋岡 親司 Shinji Akioka

所属・職：済生会京都府病院小児科・部長

京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学・特任講師

略 歴：1991年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1991年5月 京都府立医科大学付属病院小児科 研修医

1999年3月 京都府立医科大学大学院 単位取得の上退学

2002年4月～2006年8月 Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School 研究員

2006年9月 済生会京都府病院小児科 副部長

2010年4月 京都府立医科大学小児発達医学 特任講師

2011年4月～現職

専門分野：臨床免疫学, 小児科学

主な業績：1. 秋岡親司. クロージアップ小児リウマチ・膠原病耳鼻咽喉頭頸部一鼻出血, 聴力障害, 耳介の発赤, 鼻中隔穿孔, 口腔内潰瘍, 頸部リンパ節炎(腫大)などから診断へ. *小児内科* 2012; 1 (in press).

2. 秋岡親司, 土屋邦彦, 家原知子, 中島浩司, 細井 創, 浦野房三. 若年発症の脊椎関節炎の4例. *日本脊椎関節炎学会誌* 2011; 2: 77-83.

3. Shibata M, Nakagawa T, Akioka S, Giddings JC, Kenehiro H, Matsumoto T, Ogiwara K, Yada K, Shima M. Hemostatic treatment using Factor VIII concentrates for neutralizing high-responding inhibitors prior to CVAD insertion for immune-tolerance induction therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012 (18), 66-71.