

Cyclosporine併用後に軽快した難治性川崎病の 1 例

小篠 尚子¹⁾, 野村 裕一¹⁾, 藤山 りか¹⁾, 益田 君教²⁾
河野 幸春¹⁾, 武井 修治¹⁾, 吉永 正夫¹⁾

Key words :

川崎病, 難治性, cyclosporine,
ステロイドパルス療法, 血漿交換療法

鹿児島大学医学部小児科¹⁾, 鹿児島市医師会病院小児科²⁾

Response to Cyclosporine in an Infant with Refractory Kawasaki Disease

Naoko Ozasa¹⁾, Yuichi Nomura,¹⁾ Rika Fujiyama,¹⁾ Kiminori Masuda,²⁾ Yukiharu Kono,¹⁾ Syuji Takei,¹⁾
and Masao Yoshinaga¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagoshima University

²⁾Department of Pediatrics, Kagoshima City Medical Association Hospital, Japan

A 7-month-old boy with Kawasaki disease was admitted on the third day after onset. He showed insufficient response to repeated administration of intravenous gamma globulin, methylprednisolone pulse therapy, and plasma exchange. Administration of intravenous cyclosporine was started on the 55th day of illness. From the following day, the clinical symptoms disappeared and laboratory data improved gradually. Coronary artery dilatations measuring a maximum of 6 mm were observed at the left anterior descending artery on the 30th day of illness, then regressed to 2 mm on the 120th day of illness. Persistent elevation in white blood cell counts and platelet counts were characteristic findings in this patient.

We conclude that cyclosporine could be a therapeutic option in patients with Kawasaki disease when usual therapies are insufficient.

要 旨

Prednisoloneとcyclosporine併用が効果的であった難治性川崎病の 1 例を経験した。

本症例は、繰り返し行った免疫グロブリン療法に不応で、ステロイドパルス療法、血漿交換療法も行ったが、効果は一時的であった。しかしprednisolone内服にcyclosporine持続静注の併用を開始したところ、翌日から症状が消失し再燃しなくなった。本症例は、白血球数と血小板数の著明な高値が持続していたのが特徴だった。cyclosporineは難治性の川崎病において検討すべき治療法の一つと考えられた。

はじめに

川崎病においては免疫グロブリン大量療法やaspirin投与が有効とされているが¹⁾, その治療に不応の症例に対しては免疫グロブリン大量の追加, ステロイド投与, 血漿交換療法等が行われている²⁻⁵⁾. われわれは、繰り返し行った免疫グロブリン療法に不応で、ステロイドパルス療法や血漿交換療法等を行うも効果が一時的であった症例に対し、prednisolone内服とcyclosporine併用を行い軽快した川崎病の 1 例を経験した。難治性川崎病の治療を考える上で貴重な症例と思われたので報告する。

症 例

症例は、7 カ月、男児。主訴は、発熱、発疹。家族歴に特記事項なく、発育・発達は正常だった。2002年1月15日発熱が出現し、その後、発疹、口唇発赤、莓舌、眼球結膜充血、頸部リンパ節腫脹、硬性浮腫を認め、川崎病の診断で第3病日に鹿児島市医師会病院へ紹介入院となった。入院当日からflurbiprofer(4mg/kg/day), 免疫グロブリン5g/day(625mg/kg/day)投与を3日間行ったが、検査値が悪化し解熱傾向も認めないため、urinastatin併用を開始し、第6および8病日に免疫グロブリン10g/day(1,250mg/kg/day)投与を再度行い、いった

平成15年2月3日受付

別刷請求先：〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

平成15年7月28日受理

鹿児島大学医学部小児科 野村 裕一

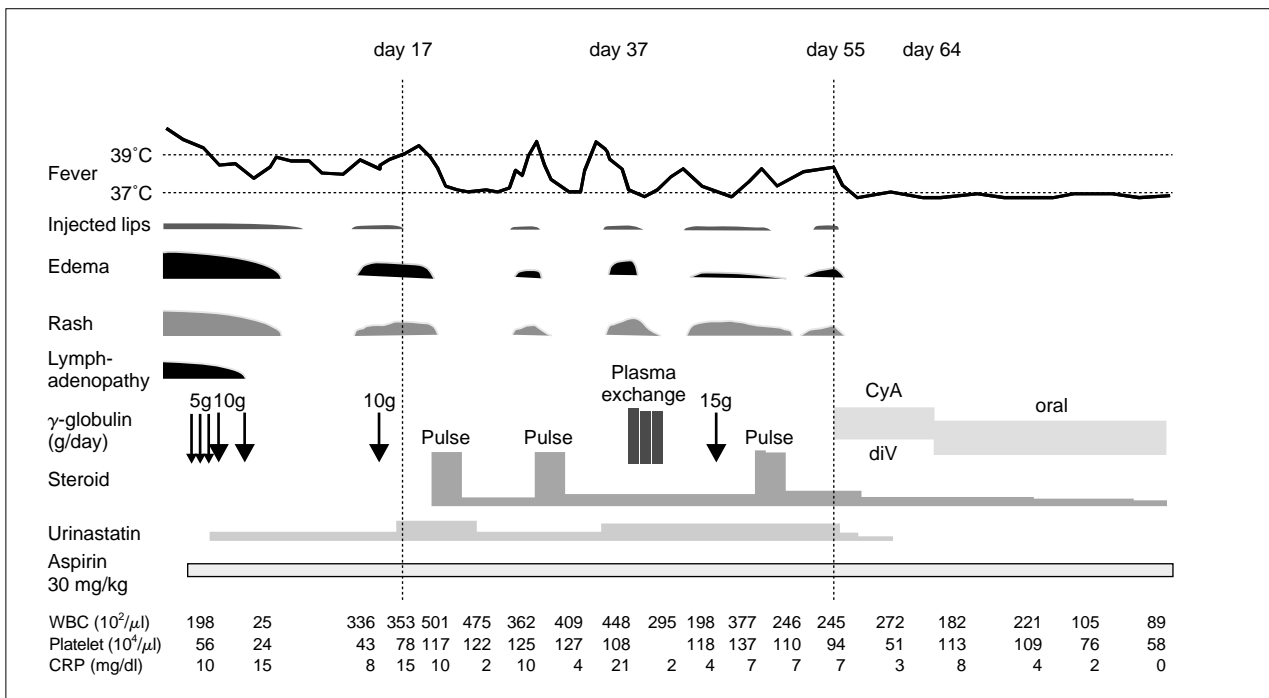


Fig. 1 Clinical course of the patient.

Pulse: methylprednisolone pulse therapy, CyA: cyclosporine, div: drip infusion of cyclosporine, oral: oral administration of cyclosporine

んは解熱傾向を示した。しかし再び高熱が出現し、第14病日に免疫グロブリン10g/day(1,250mg/kg/day)を追加したが、発熱、発疹が持続し、第17病日に当科転院となった(Fig. 1)。

当院入院時は身長68cm、体重8.0kg、体温は39.9°C。口唇の発赤・亀裂、硬性浮腫を認め、全身に蕁麻疹様の発疹を認めた(Fig. 2)。指趾には膜様落屑がみられた。当院入院時は白血球数35,300/ μl と好中球優位(72%)の高値を呈し、ヘモグロビンは7.4g/dlと低値であり、血小板数は77.6万/ μl と血小板増多を認めた。生化学検査はCRP値15.4mg/dlと高値で、AST 41 IU/l、ALT 15 IU/l、アルブミン値3.3g/dl、IgG 2,773mg/dl、フェリチン値191ng/mlであった。補体低値を認めず、抗核抗体や抗好中球細胞質抗体も陰性であった。骨髄像は正常で、異常細胞や血球貪食像は認めなかった。胸部X線像は心胸郭比54%で、肺野の異常陰影を認めなかった。心エコー上、冠動脈の輝度は高く、右冠動脈起始部3.5mm、左冠動脈起始部3.0mm、左前下行枝2.6mmと軽度拡張を認めた。心電図は正常洞調律でST-T変化や肥大所見は認めなかった。

24病日からmethylprednisolone 200mg/day(25mg/kg/day) 3日間のステロイドパルス療法を施行したところ、開始翌日には解熱し発疹も消失した。後療法として

prednisolone 8mg/day(1.0mg/kg/day)を投与していたが、ステロイドパルス療法終了後4日目より発熱し蕁麻疹様発疹、四肢の硬性浮腫が再出現した。ステロイドパルス療法を再度施行したが、症状改善の期間はさらに短かった。そこで37病日から血漿交換療法を3日間行った。カラムはプラズマフローOP-02W(旭メディカル)を使用し、血漿処理量は825~925ml/回であった。血漿交換療法開始後いったんは症状が消失し検査値も改善したが、血漿交換終了後4日目より再び発疹、発熱を来した。免疫グロブリン15g/day(1,875mg/kg/day)、ステロイドパルス療法を追加したが、効果不十分で、発熱、発疹の再出現を来した。そこでステロイドパルス療法の後療法として投与していたprednisolone 10mg/day(1.2mg/kg/day)に、55病日からcyclosporine持続静注(1.3mg/kg/day)の併用を開始したところ、翌日には解熱し発疹も消失した(開始2日後の血中濃度109ng/ml)。cyclosporineを静注から内服(5.3mg/kg/day)へ変更した際にCRP値の一過性の上昇がみられたが(血中濃度27ng/ml)、内服量を増量して経過をみたところ(8.0mg/kg/day、血中濃度63.5~88.5ng/ml)、症状の再燃はみられなかった。炎症所見も徐々に改善傾向を示し、cyclosporine併用後35日でCRP陰性化した。prednisolone内服は漸減中止した。



Fig. 2 Photograph of the patient on admission to Kagoshima University Hospital. Urticaria-like eruptions are observed on the chest, abdomen, and face.

冠動脈の心エコーによる経過は、当院入院後徐々に拡大傾向を示し30病日に右冠動脈5.0mm，左冠動脈起始部4.6mm，左前下行枝6.0mmと最も拡大した。しかし血漿交換施行頃より縮小傾向を認め，49病日(cyclosporine開始前)には，右冠動脈，左冠動脈起始部ともに3.0mmまで縮小し，左前下行枝も4.6mmまで縮小した。発症後4カ月の冠動脈造影時は，左冠動脈主幹部が2.7mmとわずかな拡大を残すのみで最も拡大していた左前下行枝も1.8mmと正常化し，右冠動脈も1.8mmと正常化した。

考 案

難治性川崎病症例に対しては，免疫グロブリンの追加療法，ステロイド投与，血漿交換療法等が行われている²⁻⁵⁾。Ramanらは，再発した3歳の川崎病患者にcyclosporineを投与し有用だったと報告している⁶⁾。またcyclophosphamideを使用した報告もみられる²⁾。

本症例はcyclosporine投与開始が自然軽快のタイミングと一致した可能性の否定はできない。しかし，繰り返し行った免疫グロブリン大量療法やステロイドパルス療法，血漿交換療法にても再燃を繰り返していた状

況にcyclosporine併用を開始したところ，再燃しつつあった症状が消失，その後の再発も来さなかった。以上のことから本症例において再燃がみられなくなったことにはcyclosporineが関与した可能性が高いものと判断した。内服変更時に血中濃度が一時的に低下しCRPの一過性上昇を認めたこともその判断を支持するエピソードと考えられた。本症例の経過は，難治性川崎病の治療を考える上で興味深いと思われた。

Cyclosporineはカルシニューリン阻害薬に分類され，NF-AT阻害からT細胞のサイトカインgene転写を抑制することにより，T細胞を抑制し免疫抑制を行う⁷⁾。臨床的には移植時の拒絶反応や，再生不良性貧血，ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群等に用いられ医療保険上も認められている。さらに，若年性関節リウマチやアトピー性皮膚炎での有用性も知られている^{8,9)}。ただ，cyclosporineの腎障害，高血圧，易感染性等の副作用が問題となるが，血中濃度モニタリングと注意深い状態観察を行うことで使用は可能である¹⁰⁾。Gerloniらの若年性関節リウマチにおける報告ではcyclosporineの血中濃度(トラフ値)は100~200ng/mlに設定されており，内服初期量は4.2(1.4~8.5)mg/kg/dayであった⁸⁾。本症例では血中濃度100ng/mlを目標に，また速効性を期待し持続静注(1.3mg/kg/day)で開始し翌日には解熱した。状態が安定した後内服に変更したが，血中濃度が低下し8.0mg/kg/dayと多めの内服が必要であった。特にcyclosporineの副作用と考えられる事象は認めず，今回の使用に関しての問題はなかった。

本症例は白血球数(24,500~50,100/ μ l)および血小板数(78万~137万/ μ l)の著明な高値が持続していたことが特徴だった(Fig. 1)。白血球数高値は川崎病急性期には一般的にみられ，当院における検討でも $14,100 \pm 6,400/\mu$ lであるが¹¹⁾，本症例の白血球数は当院入院後それを大きく超える値が持続していた。また血小板数は川崎病初期正常で，2~3週に高値を呈し4週目には低下していくのが一般的であるが^{4,12)}，本症例は22病日以降に血小板数が100万/ μ l以上となりその後も著明増多が持続していた。cyclosporineが有効であったRamanらの症例⁶⁾も白血球数22,900~34,700/ μ l，血小板数81.9万/ μ lと高値を呈していたことは興味深いことと思われた。

結 語

Cyclosporineは難治性川崎病において検討すべき治療法の一つと考えられた。

【参考文献】

- 1 Roweley AH, Shulman ST: Kawasaki disease, in Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Textbook of Pediatrics, 16th edition. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp725–727
- 2 Wallace CA, French JW, Kahn SJ, et al: Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; 105: E78
- 3 Han RK, Silverman ED, Newman A, et al: Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 694–699
- 4 Hashino K, Ishii M, Iemura M, et al: Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001; 43: 211–217
- 5 今川智之, 横田俊平: 川崎病における血漿交換療法. *小児科臨床* 1997; 50: 2217–2221
- 6 Raman V, Kim J, Sharkey A, et al: Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporin A therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 635–637
- 7 Yocum DE: Mechanism of action, in Yocum DE (ed): Cyclosporine. Clinical application in autoimmune disease. Philadelphia, Mosby-Wolfe, 2000, pp1–14
- 8 Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, et al: Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. *Rheumatology* 2001; 40: 907–913
- 9 中川秀己: アトピー性皮膚炎に対する免疫抑制薬. *小児科* 2001; 42: 189–194
- 10 Yocum DE: Adverse effects and practical management, in Yocum DE (ed): Cyclosporine. Clinical application in autoimmune disease. Philadelphia, Mosby-Wolfe, 2000, pp179–202
- 11 Nomura Y, Masuda K, Yoshinaga M, et al: Patients diagnosed with Kawasaki disease before the fifth day of illness have a higher risk of coronary artery aneurysm. *Pediatr Int* 2002; 44: 353–357
- 12 鈴木啓之, 小池通夫, 上村 茂, ほか: 川崎病 冠動脈瘤をつくらぬ診断と治療のコツはあるのか 検査成績と重症度. *小児科診療* 2000; 31: 677–683