

## 難治性川崎病の病態とその治療

千葉大学大学院医学研究院小児病態学  
寺井 勝

小篠論文では、免疫抑制剤cyclosporine治療を行ったガンマグロブリン抵抗例が紹介されている。ガンマグロブリン療法が確立したとはいえ、治療抵抗例が確実にみられ、これらから高率に冠動脈異常例がみられることが判明しており、治療抵抗例に対する新たな治療法の開発が急務といえる。一つには、小篠論文のような個々の経験の蓄積が必要である。

## 1. 治療抵抗例はどのくらい存在するか？

一般に、ガンマグロブリン療法に抵抗を示す治療抵抗例は、ガンマグロブリンの投与方法にかかわらず10～15%にみられる。久留米大学では、2gの単回投与方法で262例中35例(13.4%)<sup>1)</sup>、九州大学では、分散投与方法で82例中13例(15.9%)<sup>2)</sup>、千葉大学では、分散投与方法で88例中12例(13.6%)<sup>3)</sup>であった。一方、アメリカの多施設成績をみると、単回投与方法で、323例中41例(12.7%)<sup>4)</sup>との報告がある。興味深いことに、抵抗例の頻度は、どの施設もほぼ同様である。第16回川崎病全国調査(1999～2000年発症)によると、2000年には8,267人の患者発生がみられた<sup>5)</sup>。この発生数から推定すると、約1,000例がガンマグロブリン抵抗であったことが推測される。単純に考えれば、この1,000例の臨床経過を蓄積し、詳細に検討することが有効な治療法の開発につながるともいえる。

## 2. 重症例の病態：Vascular leakageと浮腫

重症例の病態生理に関する研究報告は意外に少ない。治療抵抗の病態解明は、新たな治療開発に結びつくものである。

病理学的には、病初期より浮腫性病変が各臓器にみられることが特徴である<sup>6)</sup>。病初期の皮疹部位の研究では、血管の拡張と血管透過性に起因する浮腫を特徴とする。浸潤細胞は、好中球、組織球、肥満細胞である<sup>7)</sup>。四肢末端の硬性浮腫や紅斑、眼球結膜の病変、関節腫脹などの臨床症状はいずれも初期の血管病変に起因するものと考えられる。血管のサイズからみると、初期病変は毛細血管や微小動静脈に局限しているが、やがて中型筋型動脈や中型静脈に波及していく。

川崎病の浮腫は、腎臓疾患や心不全の際にみられる浮腫とは異なり圧痕を残さない。川崎病の浮腫が非心臓性浮腫かどうか？このことを検討した研究は少ないが、アルブミンなどの血漿蛋白の漏出が血管外にみられ浮腫を伴うことから、川崎病の浮腫はvascular leakageによる非心臓性浮腫と考えられる<sup>8)</sup>。一般に、vascular leakageは痛みを伴うので川崎病児の不機嫌の一因とも考えられる。

Vascular leakageでは、アルブミンなどの血漿蛋白の漏出がみられる。低蛋白血症がみられ、血管外への蛋白の漏出と浮腫が特徴である。このような病態は、糖尿病性網膜症の網膜病変<sup>9)</sup>、関節リウマチの関節病変<sup>10)</sup>、気管支喘息の気道病変、呼吸窮迫症候群の肺病変<sup>11)</sup>などに代表される。これら炎症性疾患においては、vascular endothelial growth factor(VEGF)とその受容体の発現が増しており、VEGFによるvascular leakageと考えられている。VEGFはヘパリン結合部位をもつ蛋白で、その主たる生理作用は血管新生と血管透過性である<sup>12)</sup>。VEGFは実にヒスタミンの5万倍の血管透過性能力がある。その分子機構は、血管内皮細胞にあるVEGF受容体を介したnitric oxideの産生によることが判明している<sup>13)</sup>。作用点は、主として毛細血管や細静脈の血管内皮細胞である<sup>14)</sup>。血管透過性が高まると、血漿蛋白、特にアルブミンが血管外に漏出し、その結果、毛細血管内圧が低下し血管外浮腫が増強する(Fig. 1)。アルブミンは血漿蛋白の主要蛋白で、しかも分子量が最も小さく、血管内のosmotic pressureを担っている。

川崎病では、微小血管レベルでの血管透過性に少なくともVEGFが関与していることが示唆されている<sup>3,8)</sup>。VEGF陽性の微小血管周囲には血漿蛋白の漏出がみられ、急性期の低アルブミン血症の程度と血中VEGFとの間には良好な負の相関関係がみられる<sup>8)</sup>。ガンマグロブリン治療抵抗例では、治療反応例に比し、アルブミンの低下が強くガンマグロブリン治療前後で体重増加(浮腫)がみられる<sup>3)</sup>。すなわち、治療抵抗例では、vascular leakageが強いことが示唆される。

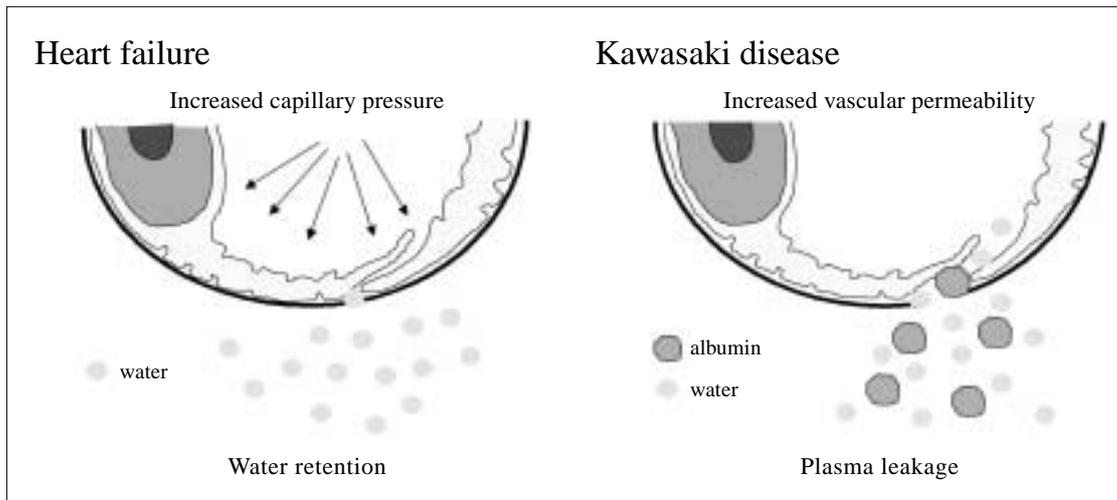


Fig. 1 Physiological mechanisms of edema in congestive heart failure and Kawasaki disease.

### 3. なぜ、ガンマグロブリンが効かないか？

このことに答えを出せれば、こうした患者を予測することも新たな治療開発も可能となる。私の意見を述べると、一定の割合で抵抗を示すグループに共通の遺伝的素因がみられる、ガンマグロブリン療法そのものの限界、などが考えられる。

ガンマグロブリンの作用機序は不明だが、少なくとも治療反応例では、まず解熱がみられ、CRPや炎症性ケモカインやサイトカインの減少がみられる<sup>2, 15, 16)</sup>。一方、治療抵抗例の多くは、低アルブミン血症が強く、浮腫が強く、炎症反応の悪化がみられ、vascular leakageが進行しているものと推測できる<sup>3)</sup>。単に、血中のVEGFの高低でvascular leakageを論じることはできないが、ガンマグロブリンそのものは血中のVEGFを減少させる効果はないようである<sup>3)</sup>。したがって、ガンマグロブリン療法に、vascular leakageを抑制する治療を組み合わせることで、新たな治療効果が期待できるかもしれない。

### 4. 治療抵抗例に対する治療の現況

残念ながら、現時点で治療抵抗例の有効な治療法は確立していない。これら症例に、まず行われるのがガンマグロブリンの追加治療である。2000年の全国調査では、4.3%の症例に2g以上のガンマグロブリンが使用されている。

次に選択されるのが、ステロイドホルモンやウリナスタチン療法である。これら薬剤の川崎病の治療効果に関しては議論の多いところで、多施設によるcase-control研究が待たれる。ウリナスタチンは好中球elastase阻害を有し、急性膵炎や急性循環不全治療薬として使用されている。最近の研究では、ウリナスタチンには、ガンマグロブリンにはみられない好中球による血管内皮障害の抑制作用があることから、川崎病の血管障害に防御的に働くことも考えられる<sup>17)</sup>。

一方、小篠例で使用された免疫抑制剤cyclosporineの使用報告は少ない<sup>18)</sup>。小篠例では、ガンマグロブリン治療抵抗例に、長期のウリナスタチンの併用、3度のパルス治療、ステロイド治療、血漿交換、ガンマグロブリンの再々投与が行われている。現時点で考えるほとんどの治療が行われたが、効果はどれも一過性で発熱などの症状が再燃している。そして、ステロイドとcyclosporineの併用療法が行われたのが55病日であり、この治療後発熱がみられなかったもののCRPの陰性化までその後35日を要している。小篠も述べているように、果たしてcyclosporineの効果なのか自然経過なのかは定かではない。

以上、ガンマグロブリン治療抵抗例の病態と治療の現状を概説した。浮腫を特徴とする川崎病の治療に、輸液管理に関する指針がないのがずっと気になってきた。小篠例でも浮腫が繰り返しまられたようだが、体重の変化はどうだったのだろうと気になるところである。vascular leakageが盛んな状況下では、アルブミンの補充は慎重を期すべきで、微小血管レベルでのアルブミンの漏出による血管外浮腫を増強する危険も伴う。事実、vascular leakageがみら

れる病態では、アルブミンによるcolloid replacementが病態を増悪することが報告されている<sup>19,20</sup>。微小血管における浮腫が長引けば、当然のことながら、vasa vasorumから冠動脈壁への酸素供給が不足し、冠動脈中膜の虚血へと発展する。虚血にさらされた中膜では、oxygen sensorによりVEGFを産生するようになる。こうした危惧から、筆者の施設では、病初期の輸液を控え、体重測定を連日行い、vascular leakageの重症度を測っている。どんな病態の時に、どのような薬物治療が有効なのか、会員諸氏の粘り強い探求と小篠例のような症例報告の積み重ねの成果に期待したい。

## 【参考文献】

- 1) 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
- 2) Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, et al: Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gamma-globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000; 137: 172–176
- 3) Terai M, Honda T, Yasukawa K, et al: Prognostic impact of vascular leakage in acute Kawasaki disease. *Circulation* 2003; 108: 325–330
- 4) Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, et al: Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1144–1148
- 5) 柳川 洋, 中村好一, 屋代真弓: 第16回川崎病全国調査成績. *小児科診療* 2002; 65: 332–342
- 6) Amano S, Hazama F, Hamashima Y: Pathology of Kawasaki disease: I. Pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Jpn Circ J* 1979; 43: 633–643
- 7) Hirose S, Hamashima Y: Morphological observations on the vasculitis in the mucocutaneous lymph node syndrome. A skin biopsy study of 27 patients. *Eur J Pediatr* 1978; 129: 17–27
- 8) Yasukawa K, Terai M, Shulman ST, et al: Systemic production of vascular endothelial growth factor and *fms*-like tyrosine kinase-1 receptor in acute Kawasaki disease. *Circulation* 2002; 105: 766–769
- 9) Cunha-Vaz J: Diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8: 127–130
- 10) Fava RA, Olsen NJ, Spencer-Green G, et al: Vascular permeability factor/endothelial growth factor (VPF/VEGF): Accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid synovial tissue. *J Exp Med* 1994; 180: 341–346
- 11) Thickett DR, Armstrong L, Christie SJ, et al: Vascular endothelial growth factor may contribute to increased vascular permeability in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1601–1605
- 12) Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983–985
- 13) Murohara T, Horowitz JR, Silver M, et al: Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin. *Circulation* 1998; 97: 99–107
- 14) Roberts WG, Palade GE: Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci* 1995; 108: 2369–2379
- 15) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al: 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: 1633–1639
- 16) Terai M, Jibiki T, Harada A, et al: Dramatic decrease of circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease after gamma globulin treatment. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 566–572
- 17) Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, et al: Inhibitory effect of serine protease inhibitors on neutrophil-mediated endothelial cell injury. *J Leukoc Biol* 2001; 69: 241–247
- 18) 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
- 19) Camacho MT, Totapally BR, Torbati D, et al: Pulmonary and extrapulmonary effects of increased colloid osmotic pressure during endotoxemia in rats. *Chest* 2001; 120: 1655–1662
- 20) Byrne K, Tatum JL, Henry DA, et al: Increased morbidity with increased pulmonary albumin flux in sepsis-related adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1992; 20: 28–34