

γグロブリン不応川崎病の冠動脈病変：ステロイド非使用例の経過観察成績

中田 利正

青森県立中央病院小児科

Key words :

Kawasaki disease, coronary arterial lesion, gammaglobulin, steroid

Coronary Arterial Lesion in Patients with Gammaglobulin-resistant Kawasaki Disease: Outcome of Patients without Steroid Therapy

Toshimasa Nakada

Department of Pediatrics, Aomori Prefectural Central Hospital, Aomori, Japan

Background: The therapy for gammaglobulin (G)-resistant Kawasaki disease has not been established.

Methods: A retrospective study was carried out on coronary arterial lesion in G-resistant Kawasaki patients without steroid therapy.

Results: In 136 consecutive Kawasaki patients (from January 1991 to December 2005) treated with G but without steroid, G-resistant patients numbered 14 (10%). The prevalence rate of coronary arterial lesion in G-resistant patients was 50% in the acute stage, 29% at 30th day of illness, and 14% 5 years after onset. Although the prevalence rate of G-resistant patients was significantly higher than that of G-responder in the acute stage and 30th day of illness, the rate was not significant at the convalescent stage. Severe coronary arterial lesions were not complicated in these patients.

Conclusions: The outcome of coronary arterial lesion in G-resistant Kawasaki patients without steroid therapy was excellent. Additional G and ulinastatin without steroid might be one of the therapies for G-resistant Kawasaki disease.

要 旨

背景：γグロブリン(G)不応川崎病に対する治療法は確立されていない。

目的：G不応川崎病に対するステロイド(S)非使用例の冠動脈病変の転帰を検討すること。

対象：1991～2005年に発症し、急性期治療を受けた川崎病でG投与を受けた136例。

方法：後方視的検討。

結果：136例中S治療を受けた症例は0例、G不応例14例(10%)であった。不応例の冠動脈病変合併率は急性期50%、30病日29%でG反応例よりも有意($p < 0.05$)に高率であった。発症から平均5年後の選択的冠動脈造影による評価では、不応例の冠動脈病変残存率は14%で反応例と有意差はなく、重症冠動脈病変合併例もなかった。

結論：遠隔期重症冠動脈病変予防という治療目標からはG不応例に対してSを使用せず、G追加、ウリナスタチンで対応することは一つの治療選択肢になると考えられた。

緒 言

γグロブリン療法(G)不応川崎病に対する急性期治療法は確立していない。ステロイド治療は一つの治療選択肢となっており、発熱期間の短縮効果が認められているが¹⁾、線維芽細胞抑制、コラーゲン合成抑制による冠動脈壁組織の脆弱化や冠動脈内膜肥厚の阻害リスクが指摘されており^{2,3)}、遠隔期の瘤退縮に関する悪影響に関しては不明である。遠隔期の重症冠動脈病変予防

という治療目標からみた、ステロイド非使用例の冠動脈病変の転帰を検討した。

対象および方法

対象は1991年1月～2005年12月に発症し、当科でGを受けた川崎病症例で、治療開始前にすでに冠動脈瘤を合併していた症例も含め、再発例は新たな1例として扱った。これらの症例を後方視的に検討した。

G療法不応例の定義は、初回G終了後72時間以内に体

平成18年12月15日受付

平成19年4月23日受理

別刷請求先：〒030-8553 青森市東造道2-1-1

青森県立中央病院小児科 中田 利正

Table 1 Prevalence of coronary arterial lesion

Stage of illness	total patients n = 136	non-responder n = 14	responder n = 122	
Acute stage	31 (23%)	7 (50%)	24 (20%)	p = 0.010
30th day of illness	13 (10%)	4 (29%)	9 (7%)	p = 0.030
Conv. stage	4 (3%)	2 (14%)	2 (2%)	p = 0.053

Conv. stage means the point in time last selective coronary angiography was performed: last angiography was performed a mean 5 years and 5 months after the onset of Kawasaki disease. P-value was calculated between non-responder and responder.

温が37.5°C未満となり、それが24時間以上持続した症例を反応例とし、反応例以外を不反応例とした。冠動脈病変の有無は問わなかった。

Gはできるだけ5~7病日に開始し、総量1~2g/kgを投与することとして、1991年から1998年までは200~400mg/kg/日×3~5日間で、1999年からは1~2g/kg/日×1~2日間で投与する方法が基本的投与方法として用いられた。追加投与も同様の方法で行われたが、冠動脈内径が4mm以上の症例に対しては1日最大量を1g/kgまでとした。ウリナスタチンはミラクリッドとして5,000単位/kg×3回/日×4~6日間投与を基本的投与方法とした。

統計学的検討はFisherの直接確率計算法、 χ^2 検定、Mann-Whitney検定を適宜用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1991年1月~2005年12月に発症し、当科で急性期治療を受けた川崎病症例は163例で、136例(83%)にGが施行された。

163例のうち川崎病に対してステロイド治療を受けた症例は0例で、急性期から遠隔期に死亡例、症候性心筋梗塞発症例はなかった。

G不反応例は14例でG施行例の10%であった。G不反応後の治療としてはG追加が10例、ウリナスタチン投与が5例に施行された。ステロイド投与、血漿交換療法、免疫抑制剤投与が行われた症例はなかった。

一過性拡大を含む急性期冠動脈拡大性病変合併例は136例中31例(23%)であった。不反応例は14例中7例(50%)、反応例は122例中24例(20%)で、不反応例は反応例に比較して有意($p = 0.010$)に病変合併率が高値であった(Table 1, Fig. 1)。急性期最大冠動脈内径の内訳は不反応例では3mmが4例、5mmが1例、6mmが2例であった。反応例では3mmが16例、4mmが6例、5mmが2例であった。内径8mm以上の巨大冠動脈瘤合併例はなかった。冠動脈病変部位の内訳は不反応例では両側が4例、左側が3例、右側が0例であり、反応例では両側

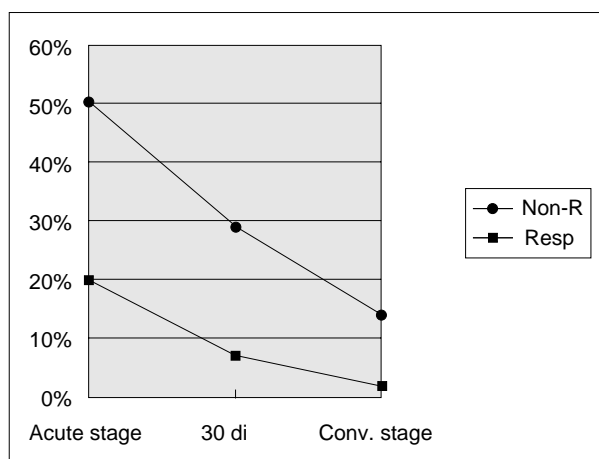


Fig. 1 Prevalence rate of coronary arterial lesion.

Prevalence rate (%) of coronary arterial lesions in non-responder was significantly ($p < 0.05$) higher than that of responder in the acute stage and at the 30th day of illness. At the convalescent stage, the difference in the prevalence rate between these two groups was not significant ($p = 0.053$).

7例、左側12例、右側5例であった。

冠動脈病変の30病日における残存例は136例中13例(10%)で、不反応例では14例中4例(29%)、反応例では122例中9例(7%)で、30病日における残存率は不反応例が反応例よりも有意($p = 0.030$)に高値であった(Table 1, Fig. 1)。

30病日における残存例13例のうち12例に選択的冠動脈造影(CAG)が行われた。この12例の最終CAG施行時およびCAGが施行できなかった反応例1例の最終心エコー図施行時における冠動脈病変残存率を検討した。発症からの期間は平均5年5カ月(中央値4年7カ月、6カ月~11年8カ月)であった。不反応例と反応例の間で発症からの期間に有意差はなかった。冠動脈病変残存率は全体で3%(4例/136例)、不反応例14%(2例/14例)、反応例2%(2例/122例)で、不反応例と反応例の間に有意差はなかった($p = 0.053$) (Table 1, Fig. 1)。

冠動脈病変残存例は不反応例、反応例とも2例であっ

たがいずれも再発例で、実数としてはおのおの1例であった。不応例の1例は3歳0カ月時初発で左右冠動脈に6mmの瘤を合併し、いったん右冠動脈瘤は退縮したが、8歳10カ月時の再発時に右冠動脈の中等度瘤の再発を認めた⁴⁾。12歳3カ月時の最終CAG所見では左右中等度瘤が残存していたが、50%以上の狭窄性病変はなく、右冠動脈(segment 2)の30%狭窄を合併したのみであった。反応例の1例は4歳2カ月時に初発し、左右冠動脈に5mmの瘤を合併した。4歳10カ月時に再発したが、その後、左冠動脈瘤は退縮した。8歳1カ月時のCAG所見では右冠動脈中等度瘤残存を認めたものの、狭窄性病変合併はなかった。

考 察

川崎病に対するステロイド治療は冠動脈病変合併率を増加させることから³⁾敬遠されていた。しかし、Gと併用することにより発熱期間の短縮効果があること、明らかな冠動脈病変合併率増加が認められなかったことから再び注目されるようになり、現在、G不応例の一部に試みられている^{1, 2, 5)}。しかし、ステロイド治療には凝固能亢進に伴う心筋梗塞誘発リスク、コラーゲン合成抑制による冠動脈壁組織脆弱化リスク、冠動脈瘤破裂誘発リスク、線維芽細胞抑制による冠動脈内膜肥厚阻害リスク、高血圧・消化管出血とその対応のための緊急輸血リスク等の問題点がある^{1-3, 6, 7)}。特に冠動脈壁組織脆弱化リスク、線維芽細胞抑制による冠動脈内膜肥厚阻害リスクは冠動脈瘤の遠隔期における退縮にどのように影響するか、現在のところ不明である。

当科ではステロイドに前述した問題点があることから、その使用は慎重にすることとし、不応例にもできるだけ使用を控える治療方針で診療してきた。その結果、1991年以降、川崎病に対してステロイド治療を必要とした症例は0例であった。今回の結果からはステロイド非使用例の遠隔期冠動脈病変の転帰は良好であり、発症から約5年後におけるG不応例の冠動脈病変合併率はG反応例と有意差がなく、重症冠動脈病変残存もなかった。

不応例に対して積極的にステロイドパルス療法を施行した場合の不応例41例における冠動脈病変としてEgamiらは、一過性拡大1例、瘤11例、巨大瘤1例を報告している⁸⁾。この報告では遠隔期冠動脈病変の転帰は不明であるが、自験例において一過性拡大例の占める比率が高く、巨大瘤合併例がなかった点からはステロイド非使用例の成績のほうが良好であった可能性がある。

以上の結果から川崎病治療目標を急性期の死亡回避と遠隔期の重症冠動脈病変予防とするならば、急性期

にステロイドを使用せず、G追加、ウリナスタチンで対応することは不応例に対する治療選択肢の一つになると考えられた。

最近の川崎病死亡原因として、重症心筋炎、脳炎が指摘されている⁹⁾。今回の対象のなかにも心不全を伴った心筋炎が2例含まれているが、ステロイド治療なしで管理可能であった。脳炎はこの期間に経験がなく、このような症例に対してはステロイド治療が積極的適応となる可能性はある。

この研究の限界としては、1施設の経過観察所見で症例数が少ないこと、発症からの経過観察期間が平均5年5カ月と短いこと、ステロイド使用例のデータがなく、両者の比較検討ができていないこと等がある。現時点では、ステロイド使用例の冠動脈病変に関する経過観察成績が報告されておらず、急性期にステロイドを受けた症例と受けなかった症例の遠隔期の冠動脈病変の転帰の差異は不明である。今後、ステロイド治療例の転帰が発表されれば今回のデータとの比較が可能となり、急性期川崎病に対するステロイド治療の適応がより明らかになると考えられる。

結 語

ステロイド非使用例の遠隔期冠動脈病変の転帰は良好であり、遠隔期重症冠動脈病変予防という治療目標からはG不応例に対してG追加とウリナスタチンで対応することは一つの治療選択肢として妥当であると考えられた。

稿を終えるに当たり、診療に携わった方々に感謝します。

【参考文献】

- 1) Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, et al: Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003; 143: 363-367
- 2) 石北 隆, 野々田真, 関口恭子, ほか: ステロイドパルス療法が著効したγ-グロブリン大量療法不応川崎病の1例. *小児科臨床* 2003; 56: 2189-2193
- 3) Kato H, Koike S, Yokoyama T: Kawasaki disease :Effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; 63: 175-179
- 4) 中田利正: 川崎病再発例の検討. *小児科臨床* 2005; 58: 977-983
- 5) Wright DA, Newburger JW, Baker A, et al: Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996; 128: 146-149
- 6) Suzuki N, Seguchi M, Kouno C, et al: Rupture of coronary

- aneurysm in Kawasaki disease. *Pediatrics Int* 1999; 41: 318–320
- 7) 高橋 健, 工藤孝弘, 田和俊也, ほか: ステロイド療法後に消化管出血を認めたガンマグロブリン不応川崎病の1例. *小児科臨床* 2003; 56: 2194–2196
- 8) Egami K, Muta H, Ishii M, et al: Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006; 149: 237–240
- 9) 鮎沢 衛: 疫学調査と臨床: 川崎病死亡例の検討. *小児科診療* 2006; 69: 967–973