

## 急性期川崎病のIVIG不応例に対する生物学的製剤infiximab(レミケード)使用の調査報告—その安全性と有用性について—

佐地 勉(日本小児循環器学会学術委員会薬事委員)  
 中川 雅生(日本小児循環器学会学術委員会薬事委員)  
 小川 俊一(日本小児循環器学会学術委員会委員長)  
 藺部 友良(日本川崎病研究会運営委員長)  
 濱岡 建城(日本川崎病研究会運営委員)  
 萩野廣太郎(日本川崎病研究会運営委員)

### 調査協力委員:

太田八千雄(豊平おおたこどもクリニック)  
 大島 美保(札幌徳州会病院)  
 長谷山圭司(札幌医科大学)  
 大久 保淳(旭川厚生病院)  
 梶野 真弓(旭川厚生病院)  
 喜瀬 広亮(山梨大学)  
 木村 光明(静岡県立こども病院)

渡辺 綾佳(富山大学)  
 吉林 宗夫(近畿大学奈良病院)  
 田村英一郎(埼玉県立小児医療センター)  
 白石 泰資(国立病院機構高知病院)  
 岸本小百合(九州厚生年金病院)  
 今川 智之(横浜市立大学)  
 監物 靖(東邦大学医療センター大森病院)  
 高月 晋一(東邦大学医療センター大森病院)

### 背景

IVIG不応の難治例に対してoff-labelとして生物学的製剤infiximab(レミケード: Rm)(キメラ型抗TNF- $\alpha$ 抗体)が使用されて3年が経過した。この間、2006、2007年に使用実態調査を行った。なお、現在3回目の調査を行っている。Rm使用に際しては、懸念される安全性に加えて、急性期川崎病(aKD)への有用性も検討課題である。この領域では世界的にも情報が少なく少数例を統合しpilot studyとしてひとまず結果を導き出すことが有用と考えられる。

### 対象

2005年5月から2007年9月までの約2年間に使用された症例をアンケートで確認し集計した。

### 結果

40例が12施設から報告された。年齢は、1カ月～10歳6カ月(1歳未満6例、1～4歳未満14例、4歳以上17例、不明3例)。男22例、女18例。使用病日は8～29病日であった。

Rm前の治療薬はIVIG 38(95%)、ステロイド 29(73%)、ウリナスタチン 16(40%)。用量は、全例5mg/kg、2時間静注であった。使用前の冠動脈瘤は20例に認められていたが、Rm使用後は14例で減少してい

た。1カ月時の冠動脈瘤の頻度は、 $> 8\text{mm}$  7例、 $4\sim 8\text{mm}$  4例、冠動脈瘤なしは26例であった。Rm使用後の冠動脈瘤の増悪は2例(5%)にのみ認められた。冠動脈瘤後遺症は、Rm使用病日が10日未満では1/16例、10～19病日では6/11例、20日以上では4/9例であった。担当医の判断では、Rmの著明な臨床的効果が32例(80%)で認められた。

Rm使用後の再発熱は6例(15%)に認められた。内訳は10病日未満が4例、20病日以後が2例であった。重篤ではない軽症の合併症は3例に認められていた。内訳は、軽症の感染症、infusion reaction、発疹であった。結核感染、悪性腫瘍、膠原病、重症感染症の報告はなかった。

### 考察

血液中のTNF- $\alpha$ はaKDにおいては疾患の重症度と冠動脈瘤の頻度に相関している。Rmの有用性はWeiss JE(J Rheumatol 2004; 31: 808-810)やBurns JC(J Pediatr 2005; 146: 662-667)によって報告されたが、欧米においてもまだ小児期のリウマチ性疾患では承認されていない。その理由の一つには多くの急性期・慢性期の合併症が報告されているためと思われる。しかし、難治例KDでは冠動脈瘤を残す危険性(risk)と副作用が懸念されるが炎症の鎮静効果が期待できる(benefit)というバランスを考えたときには、使用する場面が想定

される。

使用時期は、多くはIVIGの反応性を判定するため発症後2～3週と遅くなっているが、今回の検討から多くの症例で解熱効果が期待できる。特にRmが10日未満に使用されれば、冠動脈瘤の出現頻度は低い(1/16例)という結果が得られた。

今回の使用実態調査は、多施設で治療プロトコルもさまざまな状況における使用例の後方視的な集計である。使用症例数が少なく、まだ安全性についての結論は言及できないが、risk/benefitを考えるうえで、この結果は重要な指針になると思われた。