

第32回 東海川崎病研究会

会 誌

(平成24年6月9日 愛知県医師会館)

事務局
あいち小児保健医療総合センター

目 次

一 般 演 題

- 1 ステロイドパルスが有効であったが、PSL漸減中に、若年性特発性関節炎類似症状で再発した川崎病の1例
岡崎市民病院 小児科 西田大恭、増田野里花、江見美杉
細川洋輔、谷口顕信、松沢麻衣子
渡邊由香利、辻 健史、林 誠司
加藤 徹、長井典子、早川文雄
- 2 当院における川崎病年長例の臨床的検討
大垣市民病院 小児循環器新生児科 郷 清貴、太田宇哉、西原榮起
倉石建治、田内宣生
同小児科 福富 久、前田剛志、伊藤貴美子
鹿野博明、岩田晶子、藤井秀比古
中嶋義記
- 3 当院における乳児早期川崎病の経験例
愛知医科大学病院 小児科 早川朋人、竹綱庸仁、宮崎良樹
下村保人、堀 壽成、鶴澤正仁
あいち小児保健医療総合センター 循環器科 馬場礼三
総合大雄会病院 小児科 山本 創
藤掛病院 小児科 高田 聡
- 4 関節炎を合併した川崎病5症例の検討
あいち小児保健医療総合センター 感染免疫科 中瀬古春奈、阿部直記、河邊慎司
北川好郎、岩田直美
- 5 CRP値の変化率によるIVIG単回投与の有効性の検討
トヨタ記念病院 小児科 山本英範、加藤耕治、新井紗記子
音羽奈保美、北瀬悠磨、山本ひかる
牛田 肇、原 紳也、木戸真二、奥村直哉
- 6 川崎病におけるガンマグロブリン再投与不応例のリスクファクターについての検討
名古屋大学医学部附属病院 小児科 鬼頭真知子(1)、加藤太一(1)、岸本泰明(1)
徳永博秀(2)、牛田 肇(3)、篠原 修(4)
杉山裕一朗(5)、長谷川正幸(6)
沼口 敦(1)、深澤佳絵(1)、馬場礼三(7)

(1)名古屋大学医学部附属病院 小児科
(2)名古屋記念病院 小児科
(3)トヨタ記念病院 小児科
(4)半田市立病院 小児科
(5)中津川市民病院 小児科
(6)名古屋掖済会病院 小児科
(7)あいち小児保健医療総合センター 循環器科
- 7 川崎病血漿交換療法の検討
名古屋第二赤十字病院 小児科 岩佐充二、畔柳佳幸、横山岳彦
後藤芳充

特別講演 「重症川崎病に対する新たな治療戦略」

横浜市立大学附属市民総合医療センター
小児総合医療センター

部長 森 雅亮 先生

演題-1

**ステロイドパルスが有効であったが、PSL漸減中に、
若年性特発性関節炎類似症状で再発した川崎病の1例**

岡崎市民病院 小児科

西田大恭、増田野里花、江見美杉、細川洋輔
谷口顕信、松沢麻衣子、渡邊由香利、辻 健史
林 誠司、加藤 徹、長井典子、早川文雄**【はじめに】**

川崎病と全身型JIAは疾患特異マーカーがなく、川崎病に関節炎を合併した場合、全身型JIAとの鑑別が困難となる場合がある。今回我々は川崎病の回復期に関節炎とブドウ膜炎を伴ってJIA類似症状で再発した川崎病の1例を経験したので報告する。

【症例】

6歳男児

【既往歴】

特記事項なし

【家族歴】

母親の伯父と伯母が関節リウマチ

【現病歴】

来院4日前(第1病日)に発熱と頸部痛が出現した。抗生剤を投与されたが、その後も症状の改善がないため第5病日に開業医より当院に紹介受診となった。

【身体所見】

体温38.5度で発熱5日目、眼球結膜充血(+)、苺舌・口唇発赤(+)、頸部リンパ節腫脹(+)、体幹中心に不定形発疹(+)、指の末梢性浮腫(+)
で川崎病の診断基準を全て満たした。心エコー検査では冠動脈の輝度の上昇を認めたが、拡張は認めなかった。

【経過】

第5病日にγグロブリン大量静中療法施行したが解熱しなかったため第7病日にステロイドパルスを施行した。その後解熱が得られたためPSLを漸減したところ、減量に伴って37度前後の微熱が出現した。全身状態は良好だったため第19病日に退院となったが、退院後に37-38度の発熱と、両膝関節痛が出現したため再入院となった。またJIA様のブドウ膜炎も認めた。PSL0.75mg/kg/dとアスピリン30mg/kg/dの内服を開始したところ速やかに解熱し、関節症状、眼球結膜症状も改善した。その後はJIAに準じてPSLを2週間ごとにゆっくと漸減し、第74病日に退院、現在PSLは0.1mg/kg/dまで減量したが再発はない。

【考察】

本症例では川崎病回復期に新たに関節症状とブドウ膜炎が出現しており、全身型JIAの初発である可能性も否定できない。当院では、過去にも関節症状を伴う川崎病の治癒の数年後にJIAを発症した症例があり、本症例でも今後JIAへ移行する可能性も考え、慎重に経過観察を行う予定である。本症例では関節リウマチの家族歴があったが、Onouchiらは、川崎病の発症に関わる3つの遺伝子領域を新たに発見し、その内2つの遺伝子は、関節リウマチや、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性疾患とも関連がある遺伝子であったと報告している。今後川崎病とその他の自己免疫性疾患との関連が明らかになるかもしれない。

演題-2

当院における川崎病年長例の臨床的検討

大垣市民病院 小児循環器新生児科

郷 清貴、太田宇哉、西原栄起、倉石建治
田内宣生

同小児科

福富 久、前田剛志、伊藤貴美子、鹿野博明
岩田晶子、藤井秀比古、中嶋義記

【背景】

川崎病において5歳以上の年長例は10%余りと稀であり、心血管後遺症の危険因子ともされるが、その臨床像について検討した報告は少ない。

【方法】

2006年から2011年の間に、当院で川崎病と診断、加療された233例を、5歳以上の年長群と対照群に分け、後方視的に検討した。

【結果】

年長群は23例(9.8%)、最年長例は11歳であった。入院時に川崎病を疑われた例は30%に留まり、その他の診断は頸部リンパ節炎・無菌性髄膜炎・薬疹など多彩であり、咽後膿瘍の診断で緊急ドレナージを施行した後に川崎病と診断された症例が1例あった。治療開始病日は年長群:7.2±4.6日 vs 対照群:5.5±1.3日と年長群で有意に遅かった。(P<0.01) 主要症状では発疹、四肢末端の変化の出現頻度がそれぞれ69.5%、60.8%と対照群に比し有意に低かったのに対し(P<0.05)、頸部リンパ節腫脹の出現頻度は91.3%と高い傾向にあった。血液検査では、好中球比率(79.0±12.6 vs 69.3±14.6%) およびHt値(35.0±2.7 vs 32.6±2.8%)が年長群で有意に高く、血小板数(30.8±9.6 vs 37.4±11.8万/μl)は有意に低かった。(P<0.01) 年長群全例にIVIGが施行され、過粘血症候群などの有害事象を認めなかった。3例に対し2nd IVIGが行われ、全例解熱していた。経過中に一過性拡張を含めた冠動脈病変を21.7%に認め、対照群に比し有意に頻度が高かった。(オッズ比:5.09 P<0.05) 心血管後遺症は2例に認めたが、両者とも治療開始が第14病日以降となった症例であった。年長群のうち、1st IVIG 不応もしくは冠動脈病変を認めた症例では、血小板数が有意に低く(25.8±8.6万 vs 34.0±9.0万/μl P<0.05)、好中球比率、CRPおよびトランスアミナーゼ値が高い傾向にあった。

【考察・結論】

川崎病年長例は、臨床的特徴が好発年齢例と異なり、診断が遅れる傾向にあった。心血管後遺症は治療開始病日と関連しており、早期に診断しえれば予後良好である可能性が示唆された。

当院における乳児早期川崎病の経験例

愛知医科大学病院 小児科

早川朋人、竹綱庸仁、宮崎良樹、下村保人
堀 壽成、鶴澤正仁

あいち小児保健医療総合センター 循環器科

馬場礼三

総合大雄会病院 小児科

山本 創

藤掛病院 小児科

高田 聡

【はじめに】

川崎病は主に4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の全身性血管炎で、乳児早期川崎病はまれである。厚生労働省川崎病研究班による第21回川崎病全国調査によれば年齢別の患者数のピークは1歳台にあり、3ヶ月未満の乳幼児の罹患率は2.12%と非常に少なく、海外のデータも1.68%程度である。

乳児早期における川崎病の特徴として、①非典型例である、②診断に苦慮し、重症の経過をとる、③冠動脈後遺症を高頻度に合併すると一般にいわれている。しかしながら、乳児早期川崎病の経過や予後に関するまとまった報告が少なく、当院で経験した乳児早期川崎病9例について検討したのでここに報告する。

【対象と方法】

2005年1月から2012年1月までの7年間に当院で入院加療を行った急性期川崎病230例中、生後4ヶ月未満に発症した9例(3.91%)について臨床症状および血液検査所見について比較検討を行った。

診断は厚生労働省川崎病研究班作成、川崎病診断の手引き改訂5版に基づいて行い、治療はアスピリンは30mg/kg/dayで投与、γグロブリンは2g/kg/dayの1回投与を行い、γグロブリン不応例についてはメチルプレドニゾロンパルス療法は30mg/kg/dayの3日間投与、および、ウリナスタチン5,000単位/kg/回の1日3回で投与を行った。

【結果】

臨床像として9例の内訳は男児3例、女児6例。発症生日は平均96.0生日(77~115生日)であり、発熱出現日を1病日として平均2.2病日(1~4病日)に入院していた。診断病日は4.8病日(3~7病日)であり、満たした主要症状は4.7項目(4~5項目)であった。主要症状のうち欠損症状は頸部リンパ節腫脹が最も多く4例、次いで四肢末端の変化が3例、眼球結膜の充血が2例であった。有熱期間は6.9日間(4~17日間)、入院期間は11日間(6~26日間)であった。原田スコアは5.1項目(4~6項目)であった。

どの症例もほぼ発症3病日までに不定形発疹が見られ、その他四肢末端の変化やリンパ節腫脹は現われにくいため、当科の入院時診断は上気道疾患に伴う発疹症と診断されたものが9例中5例であった。

治療について、アスピリンの投与は全例で行い、投与開始日は4.8病日(3~7病日)であった。ガンマグロブリンも2g/kg/dayで全例投与され、投与開始日は4.8病日(3~7病日)であった。9例中2例でガンマグロブリン終了24時間以内に発熱の再燃を認め、再度2g/kg/dayで投与を行ったが、その他はガンマグロブリン投与により速やかに解熱を認めた。経過中冠動脈病変を認めたものは1例のみで、一過性の冠動脈拡大であった。その他重篤な合併症は認めなかった。

【考察】

乳児早期発症の川崎病は発生頻度が低く、主要症状が揃いにくい特徴がある。適切な治療時期を逃さないために症状の変化を注意深く観察し、心エコーを含め積極的な評価が必要と考えられる。

関節炎を合併した川崎病5症例の検討

あいち小児保健医療総合センター 感染免疫科
中瀬古春奈、阿部直記、河邊慎司、北川好郎
岩田直美

【はじめに】

川崎病に合併する関節炎は、関節予後は良好だが、一部関節炎が遷延する症例がある。今回は、当院で経験した関節炎を合併した川崎病について検討した。

【対象】

平成22-24年に当院を受診した関節炎を合併した川崎病確診例5名を対象とした。

【結果】

1. 症例のまとめ(表1)

年齢は2~7歳と、川崎病の好発年齢よりもやや高かった。4例で、初回IVIG (intravenous immunoglobulin) が無効であり、3例でステロイドパルス療法(以後MPT)が施行されていた。

冠動脈合併症は2例でみられた。どちらも最大径3mmの軽度拡張であり、自然に消失していた。

2. 合併した関節炎のまとめ(表2)

川崎病第10病日以内に関節炎が発症した急性期発症が2例(症例1、2)、亜急性期の発症が3例(症例3-5)であった。

急性期に関節炎を認めた2例は、川崎病の病勢とともに関節炎も消失した。

亜急性期に関節炎が出現した3例は川崎病発症第14~30病日に出現し、3~4週間持続した。2例に関節炎出現時に発熱がみられ、2例でCRPが上昇していた。症例3は、フルビプロフェン(以後FBP)増量とIVIGで関節炎が改善し、症例4はFBP内服のみで改善した。症例5は関節炎出現時に発熱と眼球結膜充血も出現し、前医で川崎病の再燃と判断されてMPTが施行されていた。しかし、MPT後川崎病主要症状は改善したものの、関節炎は残存した。FBPを増量したところ、関節炎の改善が見られた。

【考察】

IVIGが標準的治療になった後は、関節炎合併率は1-8%と報告されている。

当院の症例と過去の報告を比較するため、医中誌・Medlineで検索し得た2000年以降の川崎病に合併した関節炎の症例報告をまとめた。(表3 論文数8/症例数17)。

IVIGへの治療反応性と関節炎については、関連を否定する報告もあるが、今回検索した17例中10例が初回IVIG不応であり、8例でステロイドが追加されていた。急性期に関節炎を認めた症例は、当院と同様に、IVIG不応だが、関節炎は川崎病の病勢とともに軽快していた。亜急性期発症の関節炎は、川崎病発症2-4週間で出現していた。15例中7例に発熱を伴い、多くに関節炎出現時にCRPが0上昇していた。関節炎発症後、1例を除いてNSAIDの追加もしくは増量されていた。15例中6例でPSL内服の追加もしくは投与中のPSLを継続しており、1例でMPTを行われていた。

当院では、症例数は少ないものの、関節炎に対してはステロイドを使用せずに対応した。症例5は、関節炎の出現時に川崎病再燃としてMPTを施行されていたが、関節炎の改善はなく、NSAIDを増量したところ、関節炎は改善した。川崎病の関節炎は、数か月間遷延することもあるが、予後良好だと言われている。川崎病に合併した関節炎に対処する場合、適切な評価と治療を選択する必要がある。

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
年齢	7歳	4歳	4歳	4歳	2歳
性別	男	女	女	男	男
原田スコア	4	4	3	4	4
治療開始	第8病日	第4病日	第4病日	第5病日	第7病日
有熱期間	9	13	9	13	12
治療	IVIg2g/kg アスピリン	IVIg5g/kg アスピリン	IVIg4g/kg FBP MPT	IVIg5g/kg アスピリン MPT	IVIg4g/kg アスピリン MPT
冠動脈病変	-	-	一過性 小動脈瘤	一過性 軽度拡張	-

表1
症例のまとめ

■FBP = フルルビプロフェン
 ■IVIg = intravenous immunogloblin
 ■MPT = methylprednisolon plus therapy

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
出現	第3病日	第9病日	第14病日	第26病日	第30病日
消失	第13病日	第14病日	第37病日	40数日	第60病日
関節炎出現時の発熱の有無	+	+	+	-	+
CRP(mg/dl)	9.07	5.3	4.7	4.5	0.8
罹患部位					
関節炎出現後の治療	川崎病の治療のみで軽快	川崎病の治療のみで軽快	FBP内服 IVIg	FBP内服	7x2 ^リ 増量 mPSLpulse ⇒FBP内服

表2
合併した関節炎のまとめ

	急性期		亜急性期	
		発熱あり	発熱あり	発熱なし
年齢	2例	7例	7例	8例
初回IVIg不応例	2/2名	4/7名	4/7名	4/8名
初回IVIg不応例への追加治療	MPT2名	IVIg追加 1名 MPT 2名 PSL内服 1名	IVIg追加 1名 MPT 3名	
発症	第9-10病日	第14-21病日	第14-21病日	第13-28病日
関節炎出現時のCRP(mg/dl)	記載なし	1.7-6.6 (平均5.0) (6名)	1.7-6.6 (平均5.0) (6名)	0-6.4 (平均2.5) (4名)
関節炎発症後の治療	川崎病の治療を継続	NSAID追加or増量 7名 PSL追加or内服中 3名	NSAID追加or増量 7名 MPT1名 PSL追加or内服中 3名	
冠動脈病変	0/2名	0/6名	0/6名	1/4名

表3
文献報告のまとめ

CRP値の変化率によるIVIG単回投与の有効性の検討

トヨタ記念病院 小児科

山本英範、加藤耕治、新井紗記子、音羽奈保美
北瀬悠磨、山本ひかる、牛田 肇 原 紳也
木戸真二、奥村直哉

【緒言】

川崎病の標準的な治療法である免疫グロブリン超大量療法(以下IVIG)2g/kgの不应例が約15~20%存在し、冠動脈瘤の多くはこれらの症例から発症することが知られている。不应例をいかに早期に判別し、適切な治療戦略を立てていくかが今日の課題となっており、近年IVIG不应例を予測するために様々な多変量解析を用いたスコアが提唱されている。今回我々はIVIG単回投与の前後2時点のCRP値を用いた単変量解析にて、不应例および冠動脈病変(以下CALs)発症の予測が可能かを検討した。

【対象】

2009年1月から2012年5月に当院にて入院治療した川崎病患者116人の内、原田の基準7項目中の4項目以上を満たし、IVIG2g/kgを施行した69例を対象とした。

【方法】

「IVIG直前」、「IVIG終了の翌日」の2時点でCRP値を測定し、その変化率をIVIG単回投与反応例群、不应例群において後方視的に比較検討した。またCALsあり群、CALsなし群においても同様に検討した。本検討における「不应例」とは、「IVIG終了時に解熱傾向を認めない」「IVIG終了から24時間後に解熱を得られない」「解熱後に再発熱し他の発熱性疾患が否定的である」症例と定義した。またCALsは「5歳未満で冠動脈径が3mm以上」「5歳以上で冠動脈径が4mm以上」と定義した。

【結果】

69例の内、IVIG反応例は48例、不应例は21例であった。両群間にIVIG施行前後の1日あたりのCRP値の変化率は有意差を認めなかったが、IVIG施行前のCRP値が6以上の症例(反応例34例、不应例10例)に限定すると、変化率は反応例群では23.0%/日、不应例群で9.0%/日と、反応例群で有意に高かった。また、CRP値が6以上の症例では、1日あたりの変化率が15%/日以上の場合、有意にIVIGに反応する可能性が高いという結果であった。

一方、CALsありは17例、CALsなしは52例であり、変化率はCALsあり群で12.5%/日、CALsなし群で21.9%/日と、CALsなし群で有意に低かった。また、変化率が10%/日以上の場合、有意にCALs発症率が低いという結果となった。

【考察】

本検討では、CRP変化率による単変量解析により、IVIG直前のCRP値が高値の症例に限り不应例の予測が、またCRP値に限らずCALs発症の予測が可能であると考えられた。症例を集積して再検討すること、また他検査の変化率に関しても検討することでさらに精度が上昇すると考えられる。

川崎病におけるガンマグロブリン再投与不応例の リスクファクターについての検討

名古屋大学医学部附属病院 小児科

鬼頭真知子(1)、加藤太一(1)、岸本泰明(1)
徳永博秀(2)、牛田 肇(3)、篠原 修(4)
杉山裕一朗(5)、長谷川正幸(6)
沼口 敦(1)、深澤佳絵(1)、馬場礼三(7)

(1)名古屋大学医学部附属病院 小児科

(2)名古屋記念病院 小児科

(3)トヨタ記念病院 小児科

(4)半田市立病院 小児科

(5)中津川市民病院 小児科

(6)名古屋接済会病院 小児科

(7)あいち小児保健医療総合センター 循環器科

【はじめに】

川崎病急性期治療としてのガンマグロブリン療法(以下IVIG)は、治療例の10%以上が解熱せず、追加治療が必要とされ¹⁾²⁾、そのうち、IVIG再投与への不応例も多くみられている。近年、このようなIVIG不応例に対し、IVIG以外の追加治療の有効性が報告されている³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。IVIG再投与の不応例が予測できれば、初回IVIG投与の不応例に対する、より適切な治療戦略を立てるのに有用である。

一方で、IVIG再投与については、その安全性、有効性についての後方視的検討¹⁾⁷⁾はあるが、IVIG再投与不応例のリスクファクターについての報告はない。そこで、今回我々は、IVIG再投与不応例のリスクファクターを明らかにするために後方視的検討を行った。

【対象・方法】

2006年1月から2011年7月に、名古屋大学関連病院6施設に入院した川崎病症例888例を対象に、2回目のIVIG投与有効例と不応例について比較検討した。データは、中央値 ± SDで示し、統計学的検討はMann-WhitneyのU検定および多重ロジスティック解析を用いた。

【結果】

888例のうち、初回IVIG不応例は130例で、そのうちIVIG投与量が2g/kg×2回未満の症例を除く82例を今回の検討対象とし、2回目のIVIG有効例と不応例を比較した。

単変量解析結果では、初回IVIG投与前の低ナトリウム血症と低アルブミン血症、および、2回目IVIG投与前の低ナトリウム血症、低アルブミン血症、CRP高値、桿状好中球

の割合が高いことがIVIG再投与不応のリスクを有意に高めていた。さらに、多変量解析においては、2回目IVIG前の低ナトリウム血症、低アルブミン血症がIVIG再投与不応のリスクを有意に高めていた。

【考察】

これまで、初回IVIG不応例に対する有効な治療法を検討した前方視的検討は報告がない。今回の検討では、川崎病急性期治療において、IVIG再投与前の低ナトリウム血症、低アルブミン血症が、IVIG再投与不応のリスクファクターといえることが示され、このような症例ではIVIG再投与時に更なる追加治療を検討する余地があると考えられた。

一方で、川崎病の初回IVIG不応例に対する治療戦略は今のところ確立されておらず、今回のデータは、そのような症例に対する最適な治療法を今後検討する上で、リスク層別化の基礎データになると考えられた。今後、初回IVIG不応例に対する最適な治療法の確立のためには、追加治療についての前方視的検討が必要である。

【参考文献】

- 1) Burns et al. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:1144-8.
- 2) Hashino et al. *Pediatr Int.* 2001;43:211-7.
- 3) Burns et al. *J Pediatr.* 2008;153:833-8.
- 4) Burns et al. *J Pediatr.* 2005;146:662-7.
- 5) Suzuki et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:871-6.
- 6) Lee et al. *Yonsei Med J.* 2008;49:714-8.
- 7) Sundel et al. *J Pediatr.* 1993;123:657-9.
- 8) Kobayashi et al. *Circulation.* 2006;113:2606-12.