

川崎病における冠動脈病変と
初回大量ガンマグロブリン療法
不応例の増加

氏名 木畑 鉄弘

所属 山口大学大学院医学研究科
情報医科学分野専攻(小児科学分野)

平成 27 年 1 月

1. 要旨	1
2. 研究の背景	2
3. 目的	3
4. 方法	4
(1) 対象	4
(2) 方法	5
(3) 解析	6
5. 結果	7
6. 考察	8
7. 結語	9
8. 謝辞	10
9. 参考文献	11

1.要旨

川崎病(以下、KD)は小児の全身性の血管炎で冠動脈病変を併発する。治療抵抗例で冠動脈病変(以下、CAL)のリスクが高い。2003年から2014年にかけて、日本の山口県内の14施設の記録から、川崎病と診断された患児1487名(男児873名、女児614名)の臨床経過を解析し、初回大量ガンマグロブリン療法(以下、IVIG)抵抗例のKDが増加しているかどうか、CALの原因となる因子を探った。

この約10年間で、初回大量ガンマグロブリン療法に不応だった患児の割合は7%から23%に増加していた。治療経過中にステロイド投与を受けた患児27名中、10名(27.0%)がCALの形成を認め、これはステロイドを投与されなかった群(CAL形成は1450名中14名、0.97%)よりも有意に多かった($p=2.0 \times 10^{-35}$)。ステロイド投与例のうち9例は初回IVIGに反応しており、CALを形成した例はなかった。その一方、初回IVIG不応例でステロイドを投与した症例では、28例中10例(35.7%)でCALを形成し、ステロイドを投与していない症例では、194例中5例(2.6%)しかCALを形成しておらず、ステロイド投与群で有意にCALを形成していた($p=8.9 \times 10^{-10}$)。

多変量解析の結果、発症1か月後のCAL形成に関連した因子は、ステロイドの投与($P<0.0001$)、高ビリルビン血症($p=0.0010$)、発症から治療までに経過した日数が長いこと($p=0.0005$)、が挙げられた。ステロイド投与のオッズ比は、初回IVIG不応例と、ステロイドを使用していない初回IVIGに反応例に限定することで、18.3から43.5に上昇した。

IVIG不応例は近年増加している。ステロイドを使用している不応例でCALの形成が増えている。冠動脈病変リスクの減少のためには、IVIG不応例への治療としてステロイドは適切ではないかもしれない。

2.研究の背景

川崎病は、主に乳幼児が罹患する全身の血管炎を伴った急性の発熱性疾患である[1,2]。KDの致命的合併症はCALであり、発症10日以内に発生することが多い。IVIGとアスピリンが川崎病に対する治療の第一選択であり、CAL形成リスクを減少させる[4-7]。その一方で、川崎病の10-20%で、IVIG投与終了後36-48時間以内で解熱が得られない、あるいは再発熱をきたす[8,9]。そういった初回IVIG不応例は反応例よりもCAL形成のリスクが高い。近年の研究で、IVIG不応例を予測する因子が注目されており[10,11]、IVIGにステロイドを併用するのがCAL形成の防止に有用であるとする報告がある[14,15]。その一方で、ステロイドの使用が疾患のコントロールと冠動脈病変の予後に有用とする根拠はない、とするものもある[8,16]。

3.目的

KDの統計学的傾向の調査と、CALを形成するリスク因子を探るために、川崎病調査データベースから山口県内の患児をピックアップし、県内の病院から臨床データを回収・解

析した。

4.方法

(1)対象

2003年1月から2014年12月にかけて、日本の山口県内の14病院で川崎病と診断・治療された1487名の患児を対象としている。日本の川崎病調査データベース(1968-2012)から引用した[19]。各病院から回収した臨床記録は2003-2014年のものである。データベースから重複例と詳細不明な症例は除外してある。川崎病の診断は川崎病ガイドライン第5版[22]に沿っている。2回以上罹患した患児は、最初の症例を分析している。臨床的な変数として、年齢、性別、診断病日、川崎病の病型、治療不応予測スコア、CAL形成の有無と治療内容、その予後を含んでいる。冠動脈病変は、血管造影ないし2D心臓超音波検査で同定されている。CALは川崎病発症1か月後の時点で、心臓超音波検査で冠動脈の拡張ないし冠動脈瘤の形成を認めているものと規定している。患児はアスピリン内服(30mg/kg/day)、IVIg(1-2g/kg)、ステロイド、インフリキシマブ、血漿交換、免疫抑制剤を投与されていた。IVIg不応は、初回治療終了後36時間を経過した後に発熱($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)が続いているか、再発熱を認めたものと規定している[8]。この後方視的多施設観察研究は、山口大学のInstitutional Review Boardにより承認されている。

(2)方法

データの回収

川崎病調査データベースから各施設ごとに患児をリストアップした。各施設へ必要なデータを記載できるよう、項目を記入したExcelシートを送付・回収した。

(3)解析

2群間の差異については、Mann-WhitneyのU検定かFisherの確かさ検定を行った。相関の計算にはSpearman検定を使用した。多変量解析はCALの形成を目的変数とし、従属変数として、性別、年齢、病型(完全型か不全型か)、発症から診断されるまでの日数、IVIgの回数、初療までの日数、ステロイド、インフリキシマブ、シクロスポリンA、血漿交換の有無、予測スコア:久留米スコア[23]、群馬スコア[24]、大阪スコア[25]、血液検査:血算、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、CRP、血清ナトリウム値を使用している。有意水準は $P<0.05$ とした。これらの統計解析にはStatistical Package for Social Science(SPSS)ver 12.0(米国SPSS社)を使用している。

5.結果

オリジナルのデータベースには、1968年から2014年にかけて、山口県内の川崎病患者3828例が明らかになっている(Fig.1)。うち2227名が男児、1601名が女児、年齢中央値が

22 か月(範囲 0-198 か月)であった。3665 名のうち再発例が 91 名(2.5%、2 回が 87 名、3 回が 4 名)。9 名(0.25%)が死亡している。患者数は 1982-83 年、1986-1987 年の 2 つのアウトブレイクの際に増加している。山口県の疫学報告によると、1970-2000 年には、年間の川崎病発生数は年間 1000 出生あたり 3.7 人だったのが、2003-2014 年には年間 1000 出生あたり 10.8 名に増えている。

2003-2014 年の患児 1487 名の臨床経過について研究した。この研究の人口統計は Table 1 に見られるように、Group A が 1487 名(男児 873 名、女児 614 名)、1158 名が完全型(77.9%)で 329 名(22.1%)が不全型である。中央値は 24 か月(1-198 か月)。アスピリン、IVIG、ステロイド、インフリキシマブ、血漿交換はそれぞれ 100%、88.0%、2.5%、2.3%、0.4%で投与されている。2003 年から 2014 年の間、川崎病での死亡者はいなかった。24 名(1.6%)で、川崎病発症の 1 か月後に CAL の形成を認めた。

2003 年から 2014 年にかけての初回 IVIG 不応患者の数の傾向を Fig.2 に提示する。2011-2014 年の初回 IVIG 不応例は 123 名($n=123$)で、2007-2010 年の 67 名(15.6%、 $p=0.030$)、2003-2006 年の 32 名(11.0%、 $p=2.5 \times 10^{-4}$)よりも有意に多かった。2003 年から 2014 年の間、IVIG 不応例は 6.7%から 23.2%に増加した(共分散解析 ●[r]:0.85, $p=0.0046$ Fig.3)。この期間において、完全型の川崎病の割合は約 80%で安定していた(□ $r:-0.097$, $p=0.74$)。IVIG 投与なしで軽快した患者は減少した($\Delta r:-0.79$, $p=0.087$)。初回 IVIG 不応例の線の傾きは、完全型の割合の傾きよりも有意に大きく($p=0.0027$)、IVIG 非使用例の割合の傾きよりも有意に大きかった($p<0.0001$)。完全型の割合と IVIG 非使用例の割合の間では傾きに有意差がなかった。IVIG 使用例の方が、非使用例よりも完全型 KD の割合が有意に多かった($p=6.18 \times 10^{-41}$)。

1487 名の臨床経過と結果を Fig.4 に示す。経過中にステロイドを投与された患児で CAL を形成する割合(10/37;27.0%)は、ステロイドを投与しなかった患児(14/1450;0.97%)よりも有意に多かった($p=2.0 \times 10^{-35}$)。初回 IVIG に反応した 1087 名のうち 9 名で初回 IVIG と同時に、あるいは IVIG 投与前にステロイドを投与されており(うち RAISE プロトコルを用いた症例が 4 例)、それらの症例では CAL を形成しなかった。逆に、初回 IVIG 不応例 222 名(うち RAISE 症例を 2 例含む)のうち、ステロイドを使用していた患児 28 名のうち 10 名で CAL を形成しており(10/28;35.7%)、そうでない患児(CAL 形成が 5/194;2.6%)よりも有意に CAL を形成していた($p=8.9 \times 10^{-10}$)。追加 IVIG 投与を受けた 217 名のうち 27 名がステロイドを投与されており、ステロイドを投与されていない患児よりも有意に CAL を形成していた(10/27;37.0%vs5/190;2.6% $p=6.0 \times 10^{-10}$)。24 名の CAL 形成例の臨床プロフィールと治療内容を Table.2 に示す。CAL 形成例のうち 9 名は 3 年以上 CAL が残存しており、4 名はステロイド使用例で、2 例はアスピリンのみで治療されていた。巨大瘤($\geq 8\text{mm}$)を形成した患児はいなかった。

初回 IVIG 不応例は、完全型が有意に多く($p=0.001$)、CAL を形成しやすいが($p=6.8 \times 10^{-10}$)、診断時のプロフィールで有意なものはなかった(Table.3)。完全型の KD は高い IVIG 抵抗性

を示した(p=0.001)。冠動脈の予後を調べるために、診断時の詳細なデータが得られている220例を3施設から収集した(Group B, Fig.1, Table 1)。診断時の統計では Group A と B に差異はないが、Group B の方が IVIG 抵抗例と CAL 形成の割合が多い。Group A および B において、診断時のプロフィールに差はなかった。

多変量解析では CAL を形成した患児に関連した因子を解析した。Group A では(Table 4a)、ステロイドの使用(オッズ比 17.5, p<0.0001)、追加 IVIG(オッズ比 3.74, p=0.0078)が CAL 陽性の患児を予測する有力な要素となった。臨床的・検査的データが全てそろっている Group B の解析では(Table 4a)、ステロイドの使用が CAL 形成に最も関与している因子だった(オッズ比 18.3, p<0.0001)。治療までの日数(p=0.0005)、総ビリルビン値(p=0.0010)も CAL 形成に関与する因子であったが、他に有意なものはない。

次に、Group B からステロイドを投与していた、5例の IVIG 反応例を除外して解析を行った。これにより、オッズ比が 18.3 から 43.5 に上昇した(Table 4b)。これらの事は IVIG 不応例でのステロイド投与は CAL 形成の危険性を増大させることを示している。ステロイドを除いて解析した結果、AST と初療までの日数が独立した要因であるが、ステロイドの使用ほどは CAL の形成に関与していないと考えられる。

Table 1. Demographics, treatments and outcomes of Kawasaki disease patients 2003-2014

	Group A	Group B	p-value
Number of patients	1487	220	
Sex male : female	873 (58.7%) : 614 (41.3%)	137 (62.3%) : 83 (37.7%)	0.32
Months of age at diagnosis, median (range)	24 (1-198)	24 (1-162)	0.50
Febrile days until diagnosis, median (range)	4 (1-16)	4 (1-19)	0.39
Disease type: complete : incomplete	1158 (77.9%) : 329 (22.1%)	174 (79.1%) : 46 (20.9%)	0.68
<i>Treatments</i>			
Intravenous immunoglobulin (IVIG)*	1309 (88.0%)	199 (90.5%)	0.30
The response rate of initial IVIG	1087 (83.0%)	127 (63.8%)	1.8×10^{-10}
Corticosteroids	37 (2.5%)	20 (9.1%)	3.6×10^{-7}
Infliximab**	34 (2.3%)	28 (12.7%)	1.1×10^{-14}
Plasma exchange	6 (0.4%)	6 (2.7%)	6.3×10^{-4}
<i>Clinical outcomes</i>			
Coronary artery lesions (CALs)***	24 (1.6%)	24 (10.9%)	7.0×10^{-15}

* 1984年に IVIG の臨床的効果が報告され、日本では 1990年より川崎病に対する治療として認められている。

** インフリキシマブは川崎病の治療として認可されていないが、臨床試験で時折使用されている。

*** CAL は発症 1 か月以降に冠動脈の拡張ないし冠動脈瘤を認めたものとする。

Table 2. All patients suffering from CAL for more than one month after the onset of Kawasaki disease

Pt No.	Sex	Age (mo.)	Days of 1st Tx	Type	Predicting scores ^a Gunma Kurume	Times of IVIG	CS use as 1 st or ≥2 nd	Treatment courses until the resolution of KD	Coronary outcome ^b	
1	M	39	3	com.	7	2	2	1st	IVIG/PSL ^c →IVIG→IFX	CAL, 9 mo
2	M	60	4	com.	8	4	2	1st	IVIG/PSL ^c →IVIG/UTI→IFX	CAL, 9 mo
3	M	35	4	com.	9	4	3	>2nd	IVIG→IVIG→mPSL pulse→IVIG	CAL, 5 yrs
4	M	41	3	com.	10	5	2	>2nd	IVIG→IVIG→CS	CAL, 8 yrs
5	F	25	4	com.	5	4	2	>2nd	IVIG→IVIG→CS	CAL, 5 yrs
6	M	77	5	com.	6	2	2	>2nd	IVIG→IVIG→PE→CS	CAL, 5 yrs
7	F	10	11	com.	4	n.a.	3	no	IVIG→IVIG→IVIG→UTI→IFX	CAL, 5 yrs
8	M	47	4	com.	6	5	2	no	IVIG→IVIG→IFX→PE	CAL, 3 yrs
9	M	6	6	com.	2	2	1	no	IVIG	CAL, 5 yrs
10	F	13	14	incom.	0	0	2	1st	PSL/IVIG→IVIG	reg, 4 yrs
11	M	4	2	com.	3	2	2	>2nd	IVIG→IVIG→CS→IVIG/CS	reg, 10 yrs
12	M	4	4	com.	6	3	2	>2nd	IVIG→IVIG→mPSL pulse	reg, 4 yrs
13	M	11	4	com.	9	5	2	>2nd	IVIG→IVIG→DEX	reg, 3 yrs
14	M	108	5	com.	6	4	3	no	IVIG→IVIG→IVIG	reg, 4 yrs
15	F	48	6	com.	4	3	2	no	IVIG→IVIG	reg, 3 yrs
16	M	27	4	com.	2	1	2	no	IVIG→IVIG	reg, 4 mo
17	F	78	5	com.	6	4	1	no	IVIG	reg, 2 yrs
18	M	73	5	com.	4	1	1	no	IVIG	reg, 8 yrs
19	F	70	4	com.	5	4	1	no	IVIG	reg, 5 yrs
20	M	40	3	com.	6	2	1	no	IVIG	reg, 1 yrs
21	M	29	4	com.	2	1	1	no	IVIG/UTI	reg, 1 yrs
22	M	6	19	incom.	2	2	1	no	IVIG	reg, 4 yrs
23	M	107	19	com.	3	1	0	no	aspirin only	CAL, 12 yrs
24	M	43	n.a.	com.	3	3	0	no	aspirin only	CAL, 5 yrs

a. 群馬スコアが5点以上/久留米スコアが2点以上のものは初回 IVIG 不応が予測される。

b. 川崎病発症後に経過した期間を示す。c. は RAISE 症例

com.: complete, incom.: incomplete, IVIG: intravenous immunoglobulin,

CS: corticosteroids, PSL: prednisolone, mPSL: methyl-PSL, DEX: dexamethasone,

UTI: ulinastatin, n.a.: not assessed, reg: regression

Table 3. Demographics, treatments and outcomes of 1st IVIG responders and non-responders 2003-2014

	Responders	Non-responders	<i>p</i> -value
Number of patients	1087	222	
Sex difference: male to female %	58.2%	64.4%	0.09
Months of age at diagnosis, median (range)	24 (1-198)	25 (1-163)	0.37
Febrile days until diagnosis, median (range)	4 (1-12)	4 (1-16)	0.51
Disease type: complete / incomplete	888 / 199	201 / 21	0.001
<i>Additional or further treatments</i>			
IVIG	-	217 (97.7%)	
Corticosteroids	9 (0.8%)	28 (12.6%)	4.0×10 ⁻²¹
Infliximab	-	34 (15.3%)	
Plasma exchange	-	6 (2.7%)	
<i>Clinical outcomes</i>			
CALs	7 (0.6%)	15 (6.8%)	6.8×10 ⁻¹⁰

Table 4. Multivariate analysis for association variables discriminating CAL-positive patients from CAL-negative patients

Study population	Variables	Odds ratio	95% confidence interval, lower – upper limit	<i>p</i> -value
a) Total analysis				
Group A (n=1423)	Use of corticosteroids	17.5	6.25 – 48.8	<0.0001
	Additional IVIG	3.74	1.41 – 9.89	0.0078
Group B (n=216)	Use of corticosteroids	18.3	5.56 – 60.4	<0.0001
	Days until 1 st treatment	1.48	1.19 – 1.85	0.0005
	Total bilirubin*	3.95	1.75 – 8.94	0.0010
b) Analysis after the exclusion of patients who responded to initial IVIG plus corticosteroid				
Group B (n=211)	Use of corticosteroids	43.5	10.5 – 180	<0.0001
	Days until 1 st treatment	1.53	1.19 – 1.95	0.0007
	Total bilirubin*	4.22	1.79 – 9.98	0.0011
c) Analysis after the exclusion of all patients who received corticosteroid therapy				
Group B (n=199)	AST	1.51	1.17 – 1.93	0.0109
	Days until 1 st treatment	3.04	1.29 – 7.17	0.0013

* オッズ比は総ビリルビンが 0.5mg/dl から 1.5mg/dl に上昇した際の数値

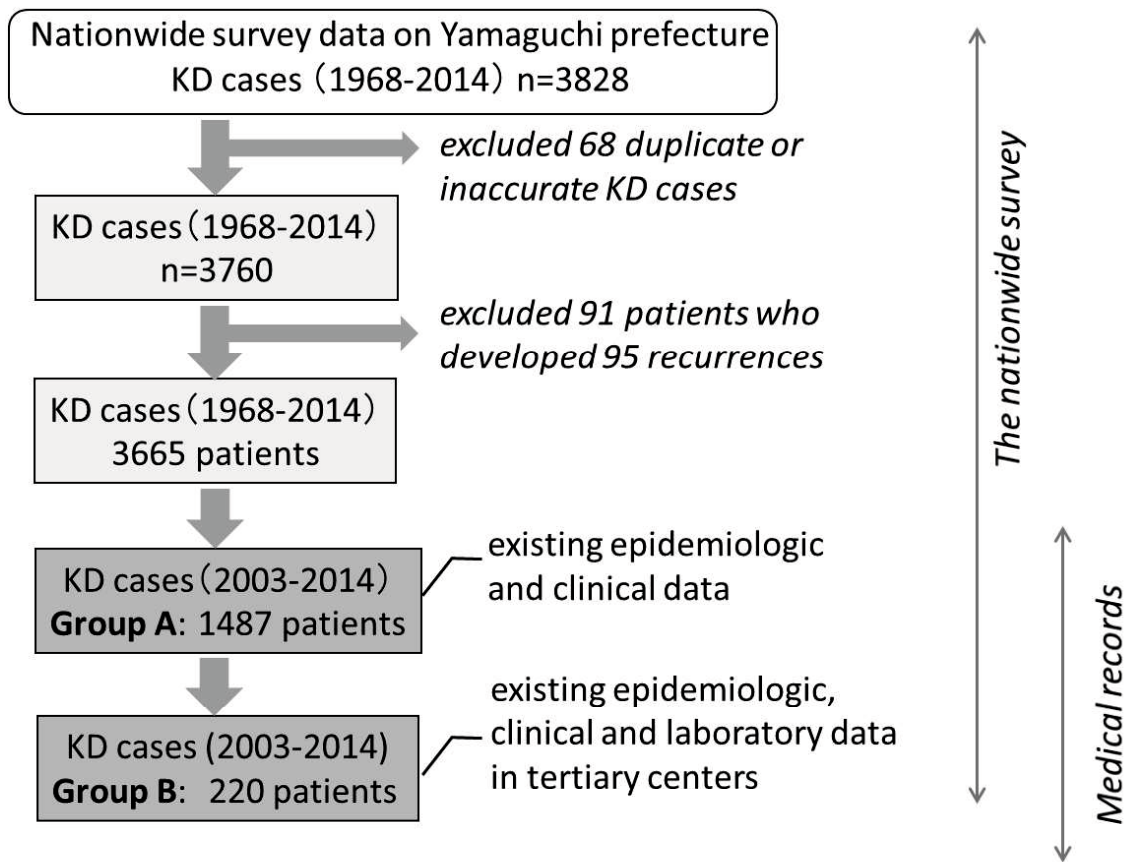


Figure.1 日本の山口県の統計学的および臨床的研究のフローチャート

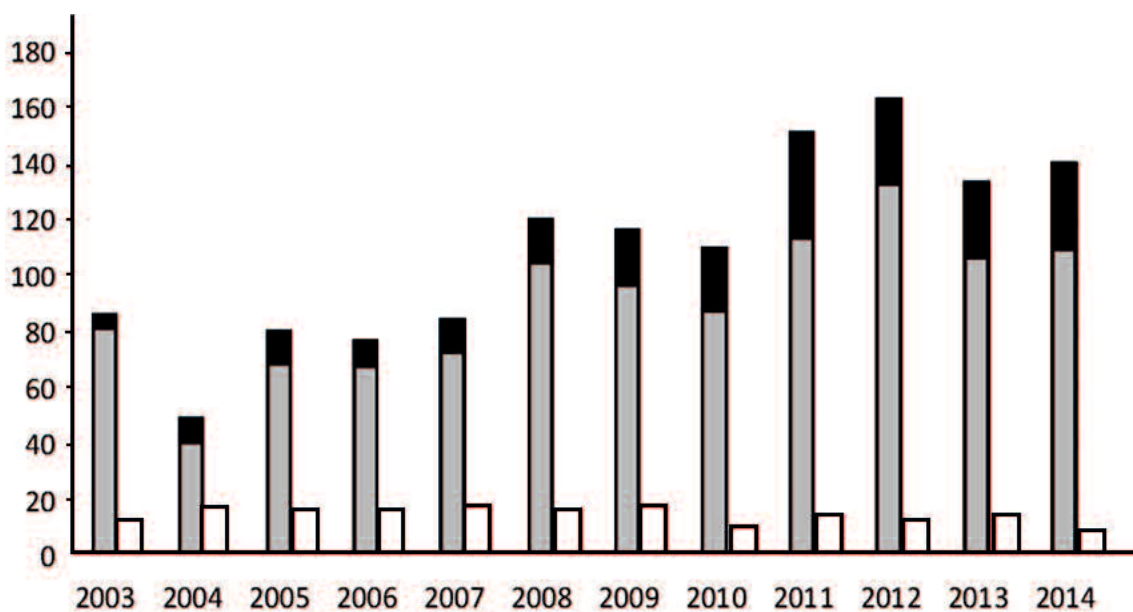


Figure.2 2003-2014 年初回 IVIG 不応の川崎病患児数の推移

■ : IVIG 不応例 灰色 : IVIG 反応例 □ : IVIG 不使用例

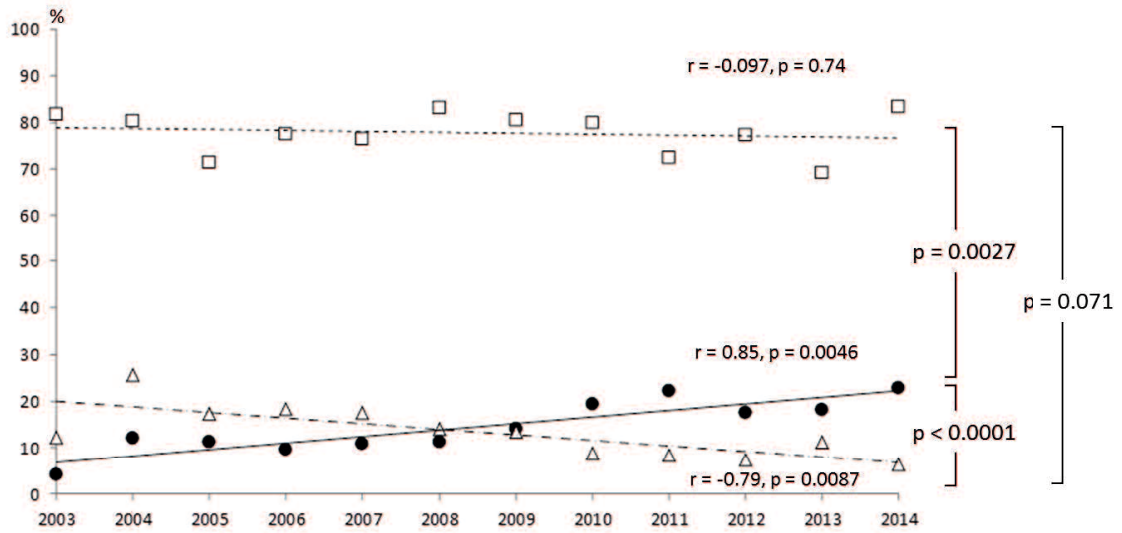


Figure.3 2003-2014年のIVIG不応例、完全型KD、IVIG不使用者の数の変動

● : IVIG不応例 □ : 完全型KD △ : IVIG不使用者

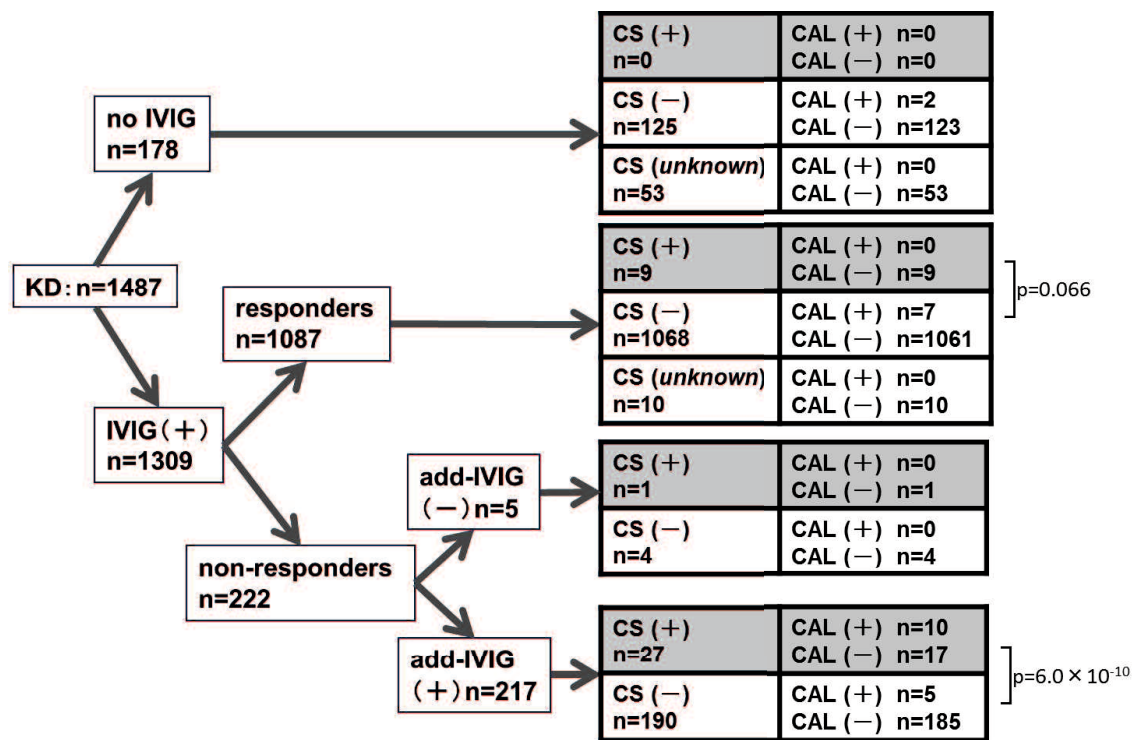


Figure.4

2003-2014年の川崎病における、ステロイドおよび冠動脈病変の有無で分けた治療経過

6. 考察

この研究は、川崎病患児の増加に伴い、日本の西の地域で初回 IVIG 抵抗例が増加していることを示した。IVIG 不応例では、反応例よりも発症 1 か月後の CAL 形成リスクが高い。初回 IVIG 不応例でステロイドを投与されると、そうでない場合よりも遷延する CAL が発生しやすかった。逆に、IVIG 反応例でステロイドを投与されていた 9 例では CAL を形成しなかった。これらの結果から、IVIG 抵抗性の川崎病患児に対し、最初にステロイドを投与しているかどうかは関係なく、ステロイドは二次的な治療として積極的には勧められないかもしれない。山口県での川崎病患児数の経時的变化は、全国のそれを反映しており [19]、この 5 年間で新たに診断されたよりも患児が発生した、1982 年と 1985 年の患児の発生についても同様である。これらのことから、日本の川崎病の発生において地域的な違いはないことが確認された。IVIG 不応症例の増加は、不応症例数の増大以上に不応症例の割合が増加していることを示していた。現在、川崎病患児の殆どは IVIG(2g/kg)の単回投与を受けている。この 10 年ほどで IVIG 非使用例は減少しており、完全型と不全型の割合は変わっていない(Fig.3)。これらの所見は、不全型 KD と思われる IVIG 不応例から若年性特発性関節炎、自己炎症性疾患、重度敗血症を除外し、川崎病を適切に診断していることを保証している。あるいは、もし IVIG 非使用例の KD が重症度の低い KD や感染症を含んでいるとするならば、IVIG 不応例から過剰診断の数を減らしていることになる。この設定だと、IVIG 不応例の真の増加を過小評価しているのかもしれない。

重大な関心事は IVIG 抵抗性の原因である。T 細胞から単球への特異的活性化が、内皮の活性化と全身性の血管の炎症を伴う [26-28]。IVIG の治療効果が、Fc γ R II B を介した免疫制御 [29] と制御性 T 細胞の機能 [30,31] を抑制しうる。急性期において、Fc γ R II B は貪食細胞と血管傷害を制御する [32]。IVIG には微生物の毒素を中和し、免疫応答を抑制すること効果もある。楠田ら [33] は、合成 MAMPs (microbe-associated molecular patterns) が川崎病を引き起こすと報告しており、IVIG の生物学的活性が川崎病に特異的な MAMPs の中和について、部分的に説明可能であることを示唆している。単球の活性化とは逆に、T 細胞は川崎病の急性期には抑制されていることが知られている。初回 IVIG 不応例では、反応例よりも HLA-DR⁺CD4⁺T 細胞と HLA-DR⁺CD8⁺T 細胞の両方共が高値である [34]。世界中で、川崎病の新規患者数は増えている [9,18,21,35-38]。一方で、IVIG 不応症例の発生については、小児病院間や治療のパターンによって異なっている [39]。IVIG 不応の KD 患児は、サンディエゴにおいて多様な人種で増加しているとの報告がある [9]。疾患への感受性がある遺伝子が、IVIG への反応と同様に KD の発生にも関与している可能性がある [40,41]。しかしながら、遺伝子的背景は、この 20 年で変わるものではない。中国からの季節風が日本での KD のアウトブレイクと増加に関与しているのかもしれない [21]。その仮説なら、アウトブレイク後の KD および IVIG 抵抗例の増加の両方の説明がつく。他にも、免疫グロブリンの材料となる血漿に変化があり、IVIG が KD に特異的な MAMPs を中和するのであれば、臨床的に影響しているのかもしれない [33]。IVIG 不応例が増加している原因を評価するた

めには、KD の全身性の炎症の事も含め、微生物と個々の遺伝的素因の関係に注目した、追加の研究を要する[42]。

他の関心事としては、KD の治療におけるステロイド使用の位置づけがある。CAL を形成するリスクがあるにも関わらず、IVIG の導入前は、ステロイドが必然的に治療抵抗例に投与されていた[43]。しかし、疾患活動性のコントロールに有益な影響があり、CAL の形成を減少させるとする根拠が出てきた。これらの所見は KD の効果的な管理を行うために、早期投与に補助的な効果があることを示しているが、代替治療としては IVIG 抵抗例に効果的であるとはしていない。しかしながら、最新のガイドラインでステロイド投与は第二の治療の一つに挙げられている[44]。我々の調査で、RAISE 症例は 6 例しかないため、臨床上の有用性は評価困難である。しかし、Fig4 に見られるように、初回 IVIG 反応例と不応例における、遷延する CAL の発生はステロイドの有無に関して逆の傾向を見せている。2 例の RAISE 抵抗性だった患児の冠動脈流の評価には、より長期の観察を要する(Table 2)。診断時の群馬スコアと久留米スコアは初回 IVIG の効果の予測に効果的であった。その一方、CAL 陽性例と CAL 陰性例の間で、2 回目の IVIG 投与ではなく初回の IVIG 投与の奏効率が異なっていた。今回、重度の炎症を呈する症例が、常に複数回の IVIG 不応を伴った CAL 形成例とはならなかった。RAISE については、冠動脈病変に対する影響力は不十分であったし、治療抵抗例に対してステロイド追加投与を挙げることにはならなかったかもしれない[16]。まとめると、観察研究は、第一に初回 IVIG 抵抗例に、ステロイド投与に代わる実行可能な予防策を与えることとなった。

IVIG 不応例を予測する感受性の良いスコアリングは、人種や川崎病の層別化との統合を必要とする[17]。IVIG は初期の CAL の重症度を改善はするが、冠動脈瘤の長期予後の改善にはならない[3]。血管の繊維化と冠動脈のリモデリングにより、巨大瘤が形成される。遷延する有熱期間の間、単球と T 細胞、血管内皮の活性化の経時的変化が、どのように冠動脈の血管炎に影響しているのかはいまだ不明瞭である。多変量解析で、重症度の違う Group A と B において、ステロイドの使用が発症 1 か月後の CAL の形成を予測するのに、最も有力な因子であった。IVIG 反応例と不応例の間で、ステロイドを使ったか使わなかったかで、CAL の形成について真逆の結果が得られたことは、川崎病の急性期と発熱が遷延している期間とで、ステロイドが CAL に異なった影響を及ぼしていることを示唆している。最近の研究で、初回治療において IVIG 単独と IVIG+インフリキシマブの間で、差はないとされている[13]。早期のステロイドを併用した初回 IVIG は、CAL の発生を減少しうる。その一方で、部分的に反応した抵抗例の患児で、ステロイドを中止するかどうかは臨床上のジレンマである。治療経過中においては、IVIG 抵抗性よりも CAL の残存を予測する指標の方が必要である。

今回の研究にはいくつかの限界点がある。その大きな一つに、この研究は日本の一地方しか対象にしていない点がある。それでも、患児の数、観察機関、全国調査のスクリーニングを経た上で県内全ての病院をカバーしている点から、この研究の質は保証されている。

限界点の2つ目は、ステロイドを用いた IVIG 不応例の選択バイアスである。3つ目は発熱がくすぶっている川崎病への治療の開始である。そういった症例では、IVIG への反応性を判断するのに、より長い有熱期間を要している。追加の前向き研究が、IVIG 不応例の川崎病に対する、補助的なステロイド治療の最適な指標を決するかもしれない。

7. 結語

2003 年から 2014 年にかけて、日本の山口県で初回 IVIG 抵抗例の川崎病の割合が増加していた。地域の疫学は最新の全国調査を反映していた。川崎病発症 1 か月後の CAL の発生は、ステロイドを投与された患児の方が、そうでない患児よりも多かった。多変量解析の結果、ステロイドの投与、高ビリルビン血症、治療までの日数が長いこと、が CAL 発生に関連したリスク因子であった。日本で IVIG 不応例は増加しているのかもしれない。今回の観察研究は初回 IVIG 不応例への代替治療として、ステロイドにはリスクがあることを示唆した。

8. 謝辞

9. 参考文献

1. T. Kawasaki, F. Kosaki, S. Okawa, I. Shigematsu, H. Yanagawa, A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan, *Pediatrics* 54 (3) (1974) 271–276.
2. J. C. Burns, M.P. Glodé, Kawasaki syndrome, *Lancet* 364 (9433) (2004) 533–544.
3. M.T. Lin, L. C. Sun, E.T. Wu, J.K. Wang, H.C. Lue, M.H. Wu, Acute and late coronary outcomes in 1073 patients with Kawasaki disease with and without intravenous γ -immunoglobulin therapy, *Arch. Dis. Child.* 100 (6) (2015) 542–547.
4. K. Furusho, T. Kamiya, H. Nakano, T. Tamura, Y. Manabe, M. Kawarano, et al, High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease, *Lancet* 2 (8411) (1984) 1055–1058.
5. J.W. Newburger, M. Takahashi, A.S. Beiser, J.C. Burns, J. Bastian, K.J. Chung, 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.* 324 (23) (1991) 1633–1639.
6. C.L. Ho, Y. C. Fu, M. C. Lin, S.L. Jan, Early immunoglobulin therapy and outcomes in Kawasaki Disease: A nationwide cohort study, *Medicine (Baltimore)* 94 (39) (2015) e1544.
7. H. Muta, M. Ishii, M. Yashiro, R. Uehara, Y. Nakamura, Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease, *Pediatrics* 129 (2) (2012) e291–297.

8. S. Ogata, Y. Ogiwara, T. Honda, S. Kon, K. Akiyama, M. Ishii, Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial, *Pediatrics* 129 (1) (2012) e17-23.
9. A.H. Tremoulet, B.M. Best, S. Song, S. Wang, E. Corinaldesi, J.R. Eichenfield, et al., Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease, *J. Pediatr.* 153 (1) (2008) 117–21.
10. 9. Y. Wang, W. Wang, F. Gong, S. Fu, Q. Zhang, J. Hu, et al., Evaluation of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in relation to Th1/Th2 cytokine profiles in patients with Kawasaki disease. *Arthritis Rheum.* 65 (3) (2013) 805-814.
11. S. Davies, N. Sutton, S. Blackstock, S. Gormley, C.J. Hoggart, M. Levin, et al, Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease, *Arch. Dis. Child.* 100 (4) (2015) 366-368.
12. M.A. Portman, A. Olson, B. Soriano, N. Dahdah, R. Williams, E. Kirkpatrick, Etanercept as adjunctive treatment for acute Kawasaki disease: study design and rationale, *Am. Heart J.* 161 (3) (2011) 494-499.
13. A.H. Tremoulet, S. Jain, P. Jaggi, S. Jimenez-Fernandez, J.M. Pancheri, X. Sun, et al., Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 383 (9930) (2014) 1731-1738.
14. J.W. Newburger, L.A. Sleeper, B.W. McCrindle, L.L. Minich, W. Gersony, V.L. Vetter, et al., Pediatric Heart Network Investigators, Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N. Engl. J. Med.* 356 (7) (2007) 663–675.
15. S. Chen, Y. Dong, Y. Yin, M.W. Krucoff, Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis, *Heart* 99(2) (2013) 76-82.
16. T. Kobayashi, T. Saji, T. Otani, K. Takeuchi, T. Nakamura, H. Arakawa, et al., Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial, *Lancet* 379 (9826) (2012) 1613–1620.
17. R.S. Loomba, A. Raskin, T.M. Gudausky, E. Kirkpatrick, Role of the Egami score in predicting intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among different ethnicities, *Am. J. Ther.* Jan 21(2015) doi: 10.1097/MJT.000000000000045.
18. T. Heuclin, F. Dubos, V. Hue, F. Godart, C. Francart, P. Vincent, et al., Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography, *J. Pediatr.* 55 (5) (2009) 695-699.

19. N. Makino, Y. Nakamura, M. Yashiro, R. Ae, S. Tsuboi, Y. Aoyama, et al., Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey, *J. Epidemiol.* 25 (3) (2015) 239-245.
20. H.C. Lue, L.R. Chen, M.T. Lin, L.Y. Chang, J.K. Wang, C.Y. Lee, et al., Epidemiological features of Kawasaki disease in Taiwan, 1976-2007: results of five nationwide questionnaire hospital surveys, *Pediatr. Neonatol.* 55 (2) (2014) 92-96.
21. X. Rodó, R. Curcoll, M. Robinson, J. Ballester, J.C. Burns, D.R. Cayan, et al., Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111 (22) (2014) 7952-7957.
22. M. Ayusawa, T. Sonobe, S. Uemura, S. Ogawa, Y. Nakamura, N. Kiyosawa, et al., Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition), *Pediatr. Int.* 47 (2) (2005) 232-234.
23. K. Egami, H. Muta, M. Ishii, K. Suda, Y. Sugahara, M. Iemura, et al., Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease, *J. Pediatr.* 149 (2) (2006) 237-240.
24. T. Kobayashi, Y. Inoue, K. Takeuchi, Y. Okada, K. Tamura, T. Tomomasa, et al., Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease, *Circulation* 113 (22) (2006) 2606-2612.
25. T. Sano, S. Kurotobi, K. Matsuzaki, T. Yamamoto, I. Maki, K. Miki, et al., Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment, *Eur. J. Pediatr.* 166 (2) (2007) 131-137.
26. S. Furukawa, T. Matsubara, K. Jujoh, K. Yone, T. Sugawara, K. Sasai, et al., Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 48 (2) (1988) 247-251.
27. T. Matsubara, S. Furukawa, K. Yabuta, Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 56 (1) (1990) 29-36.
28. K. Ikeda, K. Yamaguchi, T. Tanaka, Y. Mizuno, A. Hijikata, O. Ohara, et al., Unique activation status of peripheral blood mononuclear cells at acute phase of Kawasaki disease, *Clin. Exp. Immunol.* 160 (2) (2010) 246-255.
29. A. Samuelsson, T.L. Towers, J.V. Ravetch, Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor, *Science* 291 (5503) (2001) 484-486.
30. M.M. Guo, W.N. Tseng, C.H. Ko, H.M. Pan, K.S. Hsieh, H.C. Kuo, Th17- and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease, *Allergy* 70 (3) (2015) 310-318.

31. J.C. Burns, R. Touma, Y. Song, R.L. Padilla, A.H. Tremoulet, J. Sidney, et al., Fine specificities of natural regulatory T cells after IVIG therapy in patients with Kawasaki disease, *Autoimmunity* 48 (3) (2015) 181-188.
32. J.E. Jang, A. Hidalgo, P.S. Frenette, Intravenous immunoglobulins modulate neutrophil activation and vascular injury through FcγRIII and SHP-1, *Circ. Res.* 110 (8) (2012) 1057-1066.
33. T. Kusuda, Y. Nakashima, K. Murata, S. Kanno, H. Nishio, M. Saito, et al., Kawasaki disease-specific molecules in the sera are linked to microbe-associated molecular patterns in the biofilms, *PLoS. One* 9 (11) (2014) e113054.
34. H. Wakiguchi, S. Hasegawa, Y. Suzuki, K. Kudo, T. Ichiyama, Relationship between T-cell HLA-DR expression and intravenous immunoglobulin treatment response in Kawasaki disease, *Pediatr. Res.* 77 (44) (2015) 536-540.
35. K. Kanecki, M. Mikołajczyk, P. Tyszko, Kawasaki disease: increasing incidence in Poland, *Scand. J. Rheumatol. Sep* 23 (2015) 1-2.
36. H. Zhu, S.F. Yu, Y.X. Bai, Y.Y. Liang, X.W. Su, J.Y. Pan, Kawasaki disease in children: Epidemiology, clinical symptoms and diagnostics of 231 cases in 10 years, *Exp. Ther. Med.* 10 (1) (2015) 357-361.
37. J.H. Piao, L.H. Jin, J. Lv, Y. Zhou, C.J. Jin, Z.Y. Jin, Epidemiological investigation of Kawasaki disease in Jilin province of China from 2000 to 2008, *Cardiol. Young* 20 (4) (2010) 426-432.
38. J.J. Chen, X.J. Ma, F. Liu, W.L. Yan, M.R. Huang, M. Huang, et al., Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2008 through 2012, *Pediatr. Infect. Dis. J.* Sep 12. (2015) doi: 10.1097/INF.0000000000000914.
39. B.S. Moffett, D. Syblik, S. Denfield, C. Altman, K. Tejtel-Sexson, Epidemiology of immunoglobulin resistant Kawasaki disease: results from a large, national database, *Pediatr. Cardiol.* 36 (2) (2015) 374-378.
40. Y. Onouchi, K. Ozaki, J.C. Burns, C. Shimizu, M. Terai, H. Hamada, et al., A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease, *Nat. Genet.* 44 (5) (2012) 517-521.
41. K.L. Yoon. Update of genetic susceptibility in patients with Kawasaki disease, *Korean J. Pediatr.* 58 (3) (2015) 84-88.
42. S.T. Shulman, A.H. Rowley, Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment, *Nat. Rev. Rheumatol.* 11 (8) (2015) 475-482.
43. H. Kato, S. Koike, T. Yokoyama, Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement, *Pediatrics* 63 (2) (1979) 175-179.
44. D. Eleftheriou, M. Levin, D. Shingadia, R. Tulloh, N.J. Klein, P.A. Brogan,

Management of Kawasaki disease, *Arch. Dis. Child.* **99** (1) (2014) 74-83.

45. F. Numano, C. Shimizu, S. Jimenez-Fernandez, M. Vejar, T. Oharaseki, K. Takahashi, et al., Galectin-3 is a marker of myocardial and vascular fibrosis in Kawasaki disease patients with giant aneurysms, *Int. J. Cardiol.* **201** (2015) 429-37. doi:10.1016/j.ijcard.2015.07.063. Epub 2015 Jul 27.

46. P. Jaggi, W. Wang, I. Dvorchik, B. Printz, E. Berry, J.P. Kovalchin, et al., Patterns of fever in children after primary treatment for Kawasaki Disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **34** (12) (2015) 1315-1318