

(7) 循環器分野

難治性川崎病

1. 概要

川崎病(KD)は年間約 10,000 から 12,000 人の小児に発症し、その内約 16%で、標準治療である初回超大量ガンマグロブリン(2g/kg/回)静注療法(IVIG)に不応である。この IVIG 不応 KD の約 25%に冠動脈拡大・瘤(CAL)が合併する。IVIG 不応 KD は難治で、その治療法は、標準化されておらず、世界的に病院、医師の間で混乱しているのが現状である。この初回 IVIG 不応 KD を難治性 KD (refractory KD:rKD)と定義する。2005 年にインフリキシマブ(IFX)の rKD への有効性が発表されてから、国内の rKD 治療はさらに混乱した。本研究では rKD に対する治療ガイドライン(冠動脈内血栓治療法含む)を策定することを目的とする。

2. 疫学

年間川崎病は約 10,000 から 12,000 人の小児(多くは3歳以下)に発症し、その内、初回 IVIG を受けるのは約 86%、不応例(難治性川崎病; rKD)は、全国川崎病調査結果から、初回投与群の 20%とされる。よって年間約 1700 ~ 2000 人がいわゆる難治性川崎病となる。

3. 原因

川崎病自体の原因については、Epstein-Barr ウイルス、ブドウ球菌を発端とするスーパー抗原、グラム陰性菌由来のエンドトキシン(LPS)などの単因子説や、個人的素因(遺伝子素因として ITPKC 遺伝子が提案されている)と惹起物質の総合関係からの考察もある。直近では腸内の複数の細菌の関与も提唱されているが KD の原因は不明のままである。初回 IVIG 不応の rKD でも、その不応の成因は全く不明で、我々研究班での基礎的データから、それに関しては不応例の IVIG 前予想が可能になりつつある段階である。なぜ、KD で冠動脈を中心に合併症がおこるのか、その機序の解明は不十分のままである。

4. 症状

KD の主要症状は、1) 5 日以上続く発熱、2) 両側眼球の充血、3) 口唇口腔発赤・充血、4) 体幹不定型発疹、5) 掌蹠紅斑と硬性浮腫、6) 非化膿性頸部リンパ節腫脹である。rKD では、初回の IVIG 後 24 時間以内に解熱せず、全身状態も悪化する。抗生物質の効果はない。

5. 合併症

rKD の約 25%に冠動脈拡大・瘤(CAL)を合併する。CAL の一部は巨大冠動脈瘤(径 > 8mm)となる。巨大冠動脈瘤の頻度は、IVIG が導入されてからも減少はしていない。CAL が成人期に冠イベントを起こすか否かはまで不明である。しかし、動脈硬化を起こしやすくするだろうと予想されている。また、30 歳前後で突然に発症した冠イベントの症例では、冠動脈拡大・瘤が見られる時があり、小児期に KD になっていた可能性が考えられている。rKD で合併した CAL は後遺症として残存し、一生涯、アスピリン、ワーファリンなどの抗凝固療法の継続が必要であるとともに、巨大冠動脈瘤では運動・生活制限が必要となる。

6. 治療法

rKD の治療として試みられているのは、IVIG 再投与(合計 4g/kg)、ステロイド、インフリキシマブ、シクロスポリン、ウリナスタチン

7. 研究班

難治性川崎病の治療ガイドライン作成