

川崎病早期診断例における免疫グロブリン静注療法開始の タイミングに関する検討

長谷川 里 奈 呉 宗 憲 大 野 幸 子
鈴木 慎 二 山 崎 崇 志 柏 木 保 代
 山 中 岳

東京医科大学小児科・思春期科学分野

【要旨】 **【はじめに】** 川崎病 (KD) は乳幼児に好発する系統的血管炎症候群の一種であり、中型血管の炎症が主な病態である。冠動脈瘤 (CAA) 形成が重大な合併症であり、CAA 発生抑制を目標として免疫グロブリン静注療法 (IVIG) が確立されている。2019年にKDの診断基準から「5日以上続く発熱」が外れ早期診断が可能となった一方で、その際のIVIG開始の至適タイミングについての指針はない。至適タイミングを探るため当科におけるKD早期診断例を後方視的に検討した。

【方法】 2015年9月から2020年12月に当科でIVIG療法を行ったKD早期診断例を早期投与群と待機投与群の2群に分け検討を行った。

【結果】 CAA形成例は両群で認めずIVIG不応率に有意差は認めなかった。早期投与群において有意に有熱日数が短かった (4.0 [4.0-5.0] 日 vs 5.0 [5.0-6.8] 日、 $p=0.002$)。

【結論】 KD早期診断例に対するIVIG早期開始は有益な可能性が示唆されたが、本研究は後方視的観察研究で限界があり、今後多施設におけるランダム化比較試験が必要と考えられる。

はじめに

川崎病 (Kawasaki disease : KD) は乳幼児に好発する系統的血管炎症候群の一種であり、発熱、両側眼球結膜の充血、口唇の紅潮やいちご舌等の口唇・口腔所見、BCG接種痕の発赤を含む発疹、四肢末端の変化、非化膿性頸部リンパ節腫脹の臨床症状を中心に診断される。中型血管の炎症が主な病態であり特に冠動脈への影響が大きく、冠動脈の拡大、瘤、狭窄、閉塞の合併を引き起こす。単球/マクロファージが重要な役割を果たしていると考えられており、KDの末梢血中に単球/マクロファージが多いという

報告は多数見られている¹⁻³⁾。単球/マクロファージが冠動脈の血管壁に浸潤し⁴⁾⁵⁾、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- α ⁶⁾ やインターロイキン (interleukin : IL)-6⁷⁾ などの炎症性サイトカインが産生される。それらの影響で内弾性板の断裂や中膜の障害が生じ冠動脈瘤 (coronary artery aneurysm : CAA) が形成されると言われている⁸⁾⁹⁾。

KDにおけるCAAは右冠動脈、左冠動脈ともに遠位部と比較して近位部の方に発症することが多い。Suzukiらの報告¹⁰⁾によると1981年から1985年にKDの既往がありカテーテル検査を施行した1100人に対するCAA発症割合の検討では、右冠動

令和5年8月17日受付、令和5年10月2日受理

キーワード：川崎病、免疫グロブリン静注療法、IVIG、早期投与

(連絡先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学小児科・思春期科学分野 長谷川里奈)

TEL : 03-3342-6111 (内線 63977) FAX : 03-3344-0643

E-mail : rinadesu1211@yahoo.co.jp

脈 (RCA) に 20%、左冠動脈主幹部 (LMT) に 24%、左冠動脈前下行枝 (LAD) に 7%、左冠動脈回旋枝 (LCx) に 20% とされている。

KD はほとんどの症例で無治療でも症状が自然軽快する self-limiting な疾患であるが、無治療の場合には 20-30% の割合で CAA を合併する¹¹⁾。急性期の治療目標は早期の炎症鎮静化による CAA を含めた心臓後遺症の予防である。一般的に汎動脈炎が始まる前に炎症を終息させることが CAA の発生抑制につながると考えられているため、第 7 病日までに免疫グロブリン静注 (intravenous immunoglobulin : IVIG) を開始することが推奨されており、IVIG 不応で発熱が持続・再燃する場合でも一般に冠動脈拡大が始まる前の第 9 病日までに治療が奏功することを目指す、とされている¹²⁾。

そのため CAA 発症予防を目的とした治療が模索されてきた。1967 年に川崎富作博士により報告され¹³⁾、当初はステロイドやアスピリン、抗菌薬で治療が行われていた。しかしステロイドは CAA 形成を促進し、心筋梗塞や CAA 破裂の発症リスクを増加させるという後方視的観察研究の結果に基づき長らく禁忌とされた¹⁴⁻¹⁶⁾。1980 年代に入り Furusho ら¹¹⁾ と Newburger¹⁷⁾ らによって IVIG が KD の CAA 発生抑制に対して効果が有ると報告され、現在も急性期における治療の中心となっている。当初、IVIG は 200 mg/kg または 400 mg/kg を 4-5 日間使用する方法であった。1991 年に Newburger ら¹⁸⁾ が 2 g/kg を 8-12 時間で単回投与する方法が 400 mg/kg×5 日間の分割投与を比較して CAA 発症予防に効果的であると報告した。本邦においても 2002 年の急性期治療ガイドライン¹⁹⁾ 作成によって IVIG 2 g/kg を 12-24 時間かけて投与する方法が一般的になった。アメリカ心臓協会の KD の治療の指針でも IVIG 2g/kg の単回投与が推奨されており²⁰⁾ 世界的にも IVIG が川崎病における標準治療となっている。

しかし、IVIG 療法に不応な症例は一定の割合で報告されており第 26 回川崎病全国調査²¹⁾ では初回 IVIG 治療を受けた患者のうち 20.4% が不応例であったとの報告がある。以前より IVIG 治療の反応性を予測する方法が検討されてきた。Kobayashi (群馬) スコア²²⁾ は 2000-2004 年に 13 の施設で KD と診断され治療を行った 756 例を後方視的に検討して作成され、2004-2006 年に KD と診断された 204 例を対象に前向きに検討され感度が 76%、特異度が

80% とされている。Egami (久留米) スコア²³⁾ は 1998-2004 年に KD と診断された 320 例を対象に後方視的研究が行われ感度が 78%、特異度が 76% と報告されており、Sano (大阪) スコア²⁴⁾ は 1999-2000 年に 7 施設で KD と診断され治療を行った 112 例に対し後方視的に検討が行われ感度 77%、特異度 86% と報告された。いずれも初期治療前に年齢、診断日、血液検査結果を用いて不応リスクを予測している。また当科においても 2004-2010 年に KD と診断し IVIG 治療を行った 105 例に対して後方視的に検討を行い IL-6、CRP、好中球比率を用いて IVIG 不応リスクを予測できるスコアリングを報告している²⁵⁾。

続いて、初期治療の IVIG 前に不応と予測された症例に対する強化治療について様々な検討がされてきた。RAISE study²⁶⁾ によって IVIG 不応が予測される群に対して、IVIG にステロイドを併用したところ CAA 発症率が有意に減少し、ステロイドを併用する初期強化療法の有用性が認知されるようになった。川崎病急性期治療のガイドライン (2020 年改訂版)¹²⁾ において IVIG 不応予測例に対しプレドニゾロン併用を推奨している。また、IVIG 不応予測例に対しシクロスポリン併用を検討した KAICA trial²⁷⁾ やインフリキシマブの臨床試験²⁸⁾、また 2nd line 以降の治療でインフリキシマブを投与する臨床試験²⁹⁾ も行われ、それぞれが CAA 発症率の低下に効果があると判断されている。その他にもウリナスタチン³⁰⁾ や血漿交換が治療の選択肢として挙げられ現在、後遺症としての CAA 発生率は 2-3% に減少している²¹⁾。このように IVIG 療法の不応予測と併用療法の報告は多数されており KD の治療における研究の主流と考えられる。

2019 年より本邦では KD の診断基準の発熱に関して「5 日間以上続く発熱」から「5 日以上続く」のしぼりが外れ³¹⁾、発熱のみで診断基準の一項目になり、そのため KD の早期診断が可能となったことに加え早期に治療が行えるようになった。前述のように汎動脈炎を起こし冠動脈拡大が始まる前に治療を奏功させることが目標とされており、できる限りの早期治療が望ましいのではないかと考えられる。既知の報告では第 5 病日以内の IVIG 療法は発症 1 年後の CAA 形成の症例が少なかった³²⁾ という報告や、第 4 病日以内に IVIG 療法が開始された群は第 5 病日以降に開始された群と比較すると追加の

IVIG 投与例は有意に多かったが急性期及び1ヶ月以降の心血管障害については有意差がみられなかった³³⁾ という報告があり IVIG 早期投与に肯定的な報告が散見される。しかし一方で第3病日以内の IVIG 療法開始は CAA の発生頻度が高く、第7病日での IVIG 療法は CAA の発生頻度が最も低かった³⁴⁾ という報告や、第1～4病日に IVIG 療法を行った児の方が第5～9病日に IVIG 療法を行った児より不応例が多かった³⁵⁾ という報告、また IVIG 療法の開始は少なくとも第5病日まで待つべき³⁶⁾ という報告もあり IVIG 早期投与に否定的な報告もみられる。IVIG 投与タイミングにおける既知の報告を表1にまとめる。

KD の早期診断が可能となった現在も IVIG 投与の至適タイミングに関する指針はない。既知の報告からも KD 早期診断例に対して IVIG の早期投与を行うべきかの是非は不明であり臨床現場では混乱している状況にある。そこで本研究では診断基準が変更された2019年を含めた2015年から2020年の間に KD と診断され IVIG 治療を行った症例を対象に後方視的に検討し、KD の早期診断例に対する IVIG 療法の至適タイミングを検討する。

研究材料および方法

2015年9月から2020年12月に当科で KD と診断し 1st line の治療として IVIG 療法を行った症例のうち第4病日までに診断した早期診断例を対象として電子診療録より後方視的に集積し解析した。早期診断例のうち、診断から24時間未満かつ第4病日以内に IVIG 投与を行った症例を早期投与群に、診

断から24時間以降かつ第5病日以降に IVIG 投与を行った症例を待機投与群の2群に分け比較検討を行った。2019年5月以前の症例は「川崎病診断の手引き 改定第6版」³²⁾ に基づいて診断した。また 1st line の治療でステロイド等を併用した症例、KD 再発に対して治療を行った症例、後に他疾患と診断した症例は除外した。主要評価項目として CAA 発症率、IVIG 不応率 (IVIG 不応とは IVIG 投与終了後24-36時間の時点で発熱を認める場合、また24-36時間以内に再発熱を認める場合¹²⁾)、副次評価項目として発熱日数や入院日数、IVIG 投与における有害事象の有無、炎症性マーカーの IL-6、超音波検査による急性期と1年後における冠動脈径と設定した。冠動脈評価のための超音波検査は担当医師が行った。Fuse ら³⁷⁾ の方法を参考に RCA、LMT、LAD、LCx を確認した。本研究は東京医科大学医学倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号 T2023-0058)。統計解析には SPSS (ver.28.0) を用い Mann-Whitney の U 検定、Fisher の正確確率検定を行い、P 値が5%未満を統計学的に有意とした。

結 果

研究対象期間中に当科で KD と診断された症例は163例でこのうち非早期診断例が104例、1st line の治療でステロイドやウリナスタチンを併用した症例が22例、KD 再発に対して治療を行った症例が2例、後に他疾患と診断した症例が1例ありそれらを除外して KD 早期診断例は34例であった (図1)。KD 早期診断例のうち早期投与群が15例、待機投与群

Table 1

Outcome	Authors	Year	Study design	Comment
Incidence of CAAs (up to 1 year)	Shirley M et al. (32)	2001	Retrospective of 178 KD patients (1987-1999)	Early IVIG shows less CAA
Incidence of CAAs (up to 1 month)	Muta et al. (33)	2006	8751 KD patients 15, 16 th nationwide KD survey in Japan (1997-2000)	No difference in CAA
Incidence of CAAs	Ogino et al. (34)	1997	3159 KD patients Questionnaire survey (1989-1994)	Least CAA in patients given IVIG at day 7
IVIG response	Uehara et al. (35)	2007	15940 KD patients 18 th nationwide KD survey in Japan (2003-2004)	Early IVIG shows more nonresponse to IVIG
Incidence of CAAs	Kiyosawa et al. (36)	2014	Retrospective of 1109 KD patients (1978-2014)	IVIG was used after day 5 at author's hospital and no one had huge CAAs

Summary of findings. Early treatment of intravenous immunoglobulin (IVIG) compared to late IVIG.

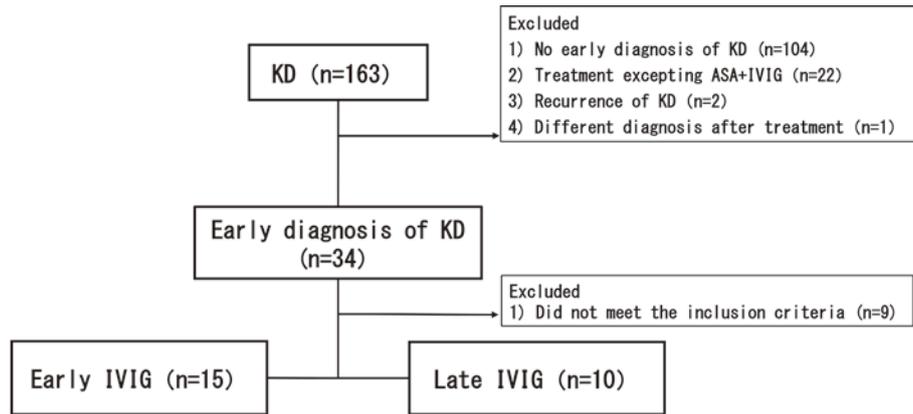


Fig. 1 Patient disposition

が10例であった。また早期投与群、待機投与群どちらにも定義できなかった症例が9例であった（第2病日に診断して第4病日にIVIG施行した症例など）。

背景

男児（9例 vs 4例、 $p=0.33$ ）、年齢（1.9 [1.2-2.7] 歳 vs 1.4 [1.0-3.1] 歳、 $p=0.77$ ）、診断病日（4.0 [2.5-4.0] 病日 vs 4.0 [4.0-4.0] 病日、 $p=0.18$ ）は2群間で有意差は認めなかった。

各KD症状、IVIG不応リスクを予測する群馬スコア（3.0 [2.0-4.0] vs 1.5 [2.0-3.0]、 $p=0.29$ ）においても有意差は認めず両群の設定基準であるIVIG投与日（4.0 [3.0-4.0] 病日 vs 5.0 病日 [5.0-6.0 病日]、 $p<0.001$ ）は両群間で有意差を認めた（表2）。血液検査結果はALT（17.0 [12.0-28.5] IU/L vs 80.0 [20.0-183.0] IU/L（ $p=0.03$ ）と待機投与群で有意に高く、IL-6値は71.7 [59.2-97.9] pg/mL vs 48.7 [22.5-63.9] pg/mL（ $p=0.03$ ）と早期投与群で有意に高値を認めた（表3）。

主要評価項目

CAA形成は早期投与群、待機投与群ともに認めなかった。IVIG不応率（2例（13.3%） vs 1例（10.0%）、 $p=0.80$ ）は有意差を認めなかった。

副次評価項目

両群で入院日数に有意差を認めなかったが、有熱日数（4.0 [4.0-5.0] 日 vs 5.0 [5.0-6.8] 日、 $p=0.002$ ）は有意差を認めた。IVIG投与で有害事象を起こした症例は両群とも認めなかった。IL-6値の治療前後の差（59.4 [42.5-93.9] pg/mL vs 46.5 [20.5-53.1] pg/mL、 $p=0.10$ ）や低下率（92.1 [88.2-95.9] % vs 93.6 [80.2-96.4%]、 $p=1.0$ ）に有意差は認めなかった（表4）。超音波検査で測定した冠動脈径は急性期においてLAD（1.4 [1.3-1.5] mm vs 1.0 [1.0-1.2] mm、 $p=0.04$ ）に有意差を認めた他は、発症1年後の冠動脈径をも含めて統計学的な差は認めなかった（表5）。

Table 2 Patient Profile

	Early IVIG (n=15)	Late IVIG (n=10)	P value
Male n (%)	9 (60)	4 (40)	0.327
Age years	1.9 [1.2-2.7]	1.4 [1.0-3.1]	0.765
Day of diagnosis days	4.0 [2.5-4.0]	4.0 [4.0-4.0]	0.177
Day IVIg was given after fever onset days	4.0 [3.0-4.0]	5.0 [5.0-6.0]	<0.001
Conjunctivitis n (%)	13 (86.7)	10 (100.0)	0.500
Erythema of the lips and strawberry tongue n (%)	14 (93.3)	8 (80.0)	0.543
Rash n (%)	15 (100.0)	9 (90.0)	0.400
Change in extremities n (%)	12 (80.0)	9 (90.0)	0.626
Cervical lymphadenopathy n (%)	12 (80.0)	8 (80.0)	1.000

Data are median [IQR] or n (%), unless stated otherwise. P values were calculated by Wilcoxon rank sum test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. IVIG : intravenous immunoglobulin

Table 3 Patient Profile

		Early IVIG (n=15)	Late IVIG (n=10)	P value
Kobayashi score	points	3.0 [2.0-4.0]	1.5 [2.0-3.0]	0.285
Neutrophil	%	61.9 [50.5-71.1]	58.0 [49.2-68.3]	0.765
Hemoglobin	g/L	11.6 [10.9-12.1]	11.2 [11.0-11.7]	0.495
Platelets	×10 ⁴ /μL	33.8 [27.8-35.4]	36.0 [32.0-38.8]	0.495
AST	U/L	41 [28-47.5]	72 [31.5-170]	0.080
ALT	U/L	17 [12-28.5]	80 [20-183]	0.026
T-Bil	mg/dL	0.57 [0.38-0.65]	0.39 [0.32-0.54]	0.311
Na	mEq/L	135 [134-137]	136 [135-137]	0.338
CRP	mg/dL	4.8 [4.1-5.75]	4.9 [3.63-10.3]	0.643
IL-6	pg/mL	71.7 [59.2-97.9]	48.7 [22.5-63.9]	0.031

Data are median [IQR], unless stated otherwise. P values were calculated by Wilcoxon rank sum test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.

IL-6: interleukin-6

Table 4 Primary out comes and secondary out comes

		Early IVIG (n=15)	Late IVIG (n=10)	P value
CAA	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
IVIG resistant	n (%)	2 (13.3)	1 (10.0)	0.802
Hospital stay duration	days	9.0 [7.0-10.5]	9.5 [8.0-10.8]	0.605
Total fever duration	days	4.0 [4.0-5.0]	5.0 [5.0-6.8]	0.002
IVIG adverse event	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
IL-6: difference before and after IVIG	pg/mL	59.4 [42.5-93.9]	46.5 [20.5-53.1]	0.103
IL-6: decreasing rate before and after IVIG	%	92.1 (88.2-95.9)	93.6 (80.2-96.4)	1.000

Data are median [IQR] or n (%), unless stated otherwise. P values were calculated by Wilcoxon rank sum test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.

CAA: coronary artery aneurysm

Table 5 Coronary artery size

			Early IVIG (n=15)	Late IVIG (n=10)	P value
Acute	RCA	mm	1.6 [1.5-1.9]	1.1 [1.1-1.8]	0.238
	LMT	mm	1.5 [1.8-2.1]	1.8 [1.5-2.0]	0.347
	LAD	mm	1.4 [1.3-1.5]	1.0 [1.0-1.2]	0.042
	LCx	mm	1.1 [1.1-1.5]	1.0 [1.0-1.3]	0.354
1 year later	RCA	mm	1.8 [1.4-1.9]	1.8 [1.5-1.9]	1.000
	LMT	mm	2.1 [1.7-2.1]	2.0 [1.7-2.1]	0.825
	LAD	mm	1.5 [1.5-1.9]	1.6 [1.6-1.8]	0.905
	LCx	mm	1.6 [1.6-1.8]	1.2 [1.2-1.8]	0.686

Data are median [IQR], unless stated otherwise. P values were calculated by Wilcoxon rank sum test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.

RCA: right coronary artery, LMT: left main trunk, LAD: left anterior descending artery, LCx: left circumflex artery

考 察

KDは2019年に診断基準が改定され発熱においては日数を問わなくなり、早期診断ができるように

なった。従来の報告では、早期治療に肯定的な報告、否定的な報告のどちらも散見されKD治療の至適タイミングは定まっていない。従来の報告のlimitationとしては、IVIG早期投与群はIVIG不応リスク

群である可能性が高いことや IVIG 療法が標準化される以前の報告であり、現在の標準治療とは単純に比較できないことが挙げられる。そのため今回、IVIG 療法 至適タイミングを検討するために本研究を行った。

患者背景

両群において、性別、年齢、診断病日、各 KD 症状の有無、群馬スコアに有意差は認めなかった。第26回川崎病全国調査²¹⁾の報告によると KD 罹患者のうち男児は 56.9% で、年齢は 1 歳が最も多く 2 歳、0 歳がこれに次いだ。本検討でも男児例は 60%、平均年齢は 1.9 歳 vs 1.4 歳であり全国調査の報告とほぼ相違はなかった。

治療前 IL-6 値は 71.7 [59.2-97.9] pg/mL vs 48.7 [22.5-63.9] pg/mL ($p=0.03$) は早期投与群で有意に高値であった。血清 IL-6 は代表的な炎症性サイトカインの一つであり、KD の病態に大きく関与していると考えられている³⁸⁾。山室らは、KD 急性期は IL-6 上昇 (20-200 pg/mL) を認め、ウイルス感染疾患と比較しより高い傾向であったことを報告している³⁹⁾。また、当科の研究で IVIG 反応群と IVIG 抵抗群で治療前 IL-6 値に有意差を認め、抵抗群でより高値であることを報告しており⁴⁰⁾、また、低血圧や循環不全を合併する KD ショック症候群と KD 患者の血清 IL-6 値を比較すると KD ショック症候群の方が有意に高かったという報告⁴¹⁾ もみられる。IL-6 が高値である症例が IVIG 療法に不応を示したり KD ショック症候群を合併したり重症であることを考えると、IL-6 は KD の病勢を評価する上で非常に重要である。そのため当科における早期投与群は IL-6 高値という検査結果をもとに IVIG 早期投与を行った可能性が高く、選択バイアスが除去しきれなかったと考えた。

主要評価項目

両群の IVIG 不応率に有意差を認めず (表 4)、CAA 形成症例は両群ともに認めなかった。第26回川崎病全国調査²¹⁾では心障害を発症し後遺症として残った症例は 2.5% であったのに対し本研究では両群ともに CAA 発症症例はみられず集積した症例数が少なかった影響と考えられる。

本研究は超音波検査で冠動脈径を測定し冠動脈の評価を行った。冠動脈径は性別や体格に依存するため本来は Z スコア⁴²⁾ で比較を行うべきだが、1 年後の冠動脈評価の際に Z スコアを算出するために

必要な身長や体重の測定ができていなかったため Z スコアを算出できず冠動脈径で比較した。また、本研究では LMT の冠動脈径が両群で有意に差を認めたが、小動脈瘤とされる 4 mm よりはるかに小さい径であり正常範囲内での差と考えている。

副次評価項目

本研究では両群で有害事象の発生率に有意差を認めなかった。早期投与群では有意に有熱期間が短くこのことは患児や保護者の負担軽減となると考えられる。本研究では入院期間に有意差を認めなかったが早期投与群で有熱期間が短縮されたことは入院期間短縮につながると考えられる。KD 治療の中心が IVIG 単回投与に確立され、IVIG 不応予測例に対して初期から併用療法を行うようになった結果、医療経済にどう影響を与えたかをみた研究がある⁴³⁾。全国の DPC データを用いた後方視的観察研究であり 2010 年から 2014 年の 18 歳未満の KD 患者、24517 人が対象となった。算出された入院日数 (平均) は 2010 年は 11.0 日であったが 2014 年には 10.3 日まで短縮され、医療費 (平均) が 2010 年は 314,387 円だったが 2014 年には 288,056 円と低下がみられている。本研究の結果から IVIG 早期投与により入院日数の短縮も期待され、今後の医療費削減につながる可能性もある。

本邦で早期診断できる理由

本邦では KD の診断基準の改訂により KD の早期診断かつ早期治療が可能となった。アメリカ心臓協会の KD の診断基準²⁰⁾には 5 日以上続く発熱が必須であり、これが大きな相違点となる。5 日以上の期間はその他の発熱疾患との鑑別の意義もあると考えられる。本邦で早期の診断ができる理由としては KD が日本発の疾患概念であり小児科医に広く知れ渡っていること、本邦における医療保険制度により医療アクセスが良いことが挙げられる。それに加え KD の患者数が多く小児科医が診察する機会が多いため KD 診断の質が高いこと、BCG 接種痕の発赤という BCG 接種地域特有の所見がみられることも影響していると考えられる。

本邦は KD の患者数が多く、アメリカでは年間で 4,000-5,000 人の新規患者がみられ 0-4 歳の人口 10 万人の患者数は 18.1 であることに対し⁴⁴⁾、日本では年間 17,000 ~ 18,000 人の新規患者で 2019 年の 0-4 歳の人口 10 万人あたりの患者数は 370.8 であった²¹⁾。本邦で KD が多い理由として韓国で 100、中国・

台湾で50-70とアジア人で多いことや親子例、同胞例の割合も多いことから遺伝的な要因もあるのではないかとされている⁴⁵⁾。

また、診断の手引きの改訂³¹⁾で以前までは参考所見であったBCG接種痕の発赤が診断基準の皮膚所見に含まれるようになった。Lohらは川崎病に対するBCG接種部位の発赤の陽性的中率は90.8%と報告しており⁴⁶⁾ KDに特異度の高い所見とされている。第26回川崎病全国調査²¹⁾ではBCG接種部位の発赤はBCG接種歴のある患者(全体の88.8%)のうち48.2%に認めていた。BCG接種部位の発赤が最もみられたのは6-11ヶ月で87.2%、次いで1歳で79.0%と、KD罹患率が高い乳児から1歳ではよく見られる所見である。BCG接種部位の発赤も諸外国のKDの診断基準と異なる点である。本邦では定期接種で管針法によるBCG接種を行っているが海外では皮下接種を行っており、米国の様に定期接種ではない国もあるためと考えられる。

このような理由から本邦ではKDの早期診断が可能であると考えられる。実際、KD診断の手引きが改訂されて以来、当科においても5日を待たずKDと診断された症例は多数見られる。

早期診断例に対するIVIG早期投与について

2019年に診断基準が改定され、KDの早期診断ができるようになったことから早期治療を行えるようになった。本研究の結果から早期治療は有熱期間短縮による患者負担、入院期間短縮による医療経済負担を減らすことができるかもしれない。IVIG早期投与によっても有害事象は増えず、有益な可能性が示唆されたが本研究は後方視的観察研究で症例数も少なく限界があり、IVIG至適開始タイミングを検討するためには今後多施設におけるランダム化比較試験も必要と考えられる。

結 論

KD早期診断例に対するIVIG投与の至適タイミングを検討した。早期投与群と待機投与群でIVIGによる有害事象およびCAA発症例は認めず、またCAA発症例は認めなかった。有熱日数が早期投与群で有意に短かったことと合わせて、IVIG早期投与が安全で有益である可能性が示唆された。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

参 考 文 献

- 1) Furukawa S, Matsubara T, Yabuta K : Mononuclear cell subsets and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* **67** : 706-708, 1992
- 2) Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S : Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* **141** : 381-387, 2005
- 3) Koga M, Ishihara T, Takahashi M, Umezawa Y, Furukawa S : Activation of peripheral blood monocytes and macrophages in Kawasaki disease : ultrastructural and immunocytochemical investigation. *Pathol Int* **48** : 512-517, 1998
- 4) 高橋 啓、大原関利章、横内 幸、原田真菜 : 川崎病心血管病変の病理。日本臨床 **71** : 109-112, 2013
- 5) Fujiwara H, Hamashima Y : Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics* **61** : 100-107, 1978.
- 6) Furukawa S, Matsubara T, Jujoh K, Yone K, Sugawara T, Sasai K, Kato H, Yabuta K : *Clin Immunol Immunopathol* **48** : 247-251, 1988
- 7) Ueno Y, Takano N, Kanegane H, Yokoi T, Yachie A, Miyawaki T, Taniguchi N : The acute phase nature of interleukin 6 : studies in Kawasaki disease and other febrile illnesses. *Clin exp Immunol* **76** ; 337-342, 1989
- 8) 増田弘毅、直江史郎、田中 昇 : 川崎病 (MCLS) における冠動脈の病理学的検討—特に冠動脈炎と動脈瘤の形態発生の関連について。脈管学 **21** : 899-912, 1981
- 9) Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S, Wakayama M, Yokouchi Y : Neutrophilic involvement in the damage to coronary arteries in acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Int* **47** : 305-310, 2005
- 10) Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, Kohata T, Takahashi O, Kimura K, Takamiya M : Coronary arterial lesions of Kawasaki disease : cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol* **7** : 3-9, 1986.
- 11) Furusho K, Nakano H, Shinomiya K, Tamura T, Manabe Y, Kawarano M, Baba K, Kamiya T, Kiyosawa N, Hayashidera T, Hirose O, Yokoyama T, Baba K, Mori C : High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* **10** : 1055-1058, 1984
- 12) 日本小児循環器学会 : 川崎病急性期治療のガイドライン (2020年改訂版)
- 13) 川崎富作 : 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴结候群 (自験例50例の臨床的観察)。アレルギー **16** : 178-222, 1967
- 14) 大川澄男、川崎富作、神前章雄、柳川 洋、志毛ただ子、重松逸造 : 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群 (MCLS) 死亡例の検討。小児科診療 **38** : 608-614, 1975

- 15) Kato H, Koike S, Takashi Y: Kawasaki disease : Effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* **63** : 175-179, 1979
- 16) 草川三治、多田羅勝義: 川崎病の急性期治療研究 (第2報) aspirin, flurbiprofen, prednisolone + dipyridamole の3治療群による prospective study, 発病後1年の時点での成績。日本小児科学会雑誌 **89** : 814-818, 1985
- 17) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, Glode MP, Mason WH, Reddy V, Sanders SP, Shulman ST, Wiggins JW, Hicks RV, Fulton DR, Lewis AB, Leung DYM, Colton T, Rosen FS, Melish ME : The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* **315** : 341-347, 1986
- 18) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP, Mason WH, Meissner HC, Rowley AH, Shulman ST, Reddy V, Sundel RP, Wiggins JW, Colton T, Melish ME : A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *The New England journal of medicine* **324** : 1633-1639, 1991
- 19) 日本小児循環器学会学術委員会: 川崎病急性期治療のガイドライン (制定2003年2月21日)。日本小児循環器学会雑誌 **20** : 54-62, 2004
- 20) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji TT, Pahl E : Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease : a scientific statement for health professionals From the American Heart Association. *Circulation* **135** : e927-e999, 2017
- 21) 川崎病全国調査担当グループ: 第26回川崎病全国調査成績。自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門。Retrieved from <https://www.jichi.ac.jp/dph/inprogress/kawasaki/>
- 22) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A : Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* **113** : 2606-2612, 2006
- 23) Egami K, Muta H, Ishii M, Sugahara Y, Iemura M, Matsuishi T : Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* **149** : 237-240, 2006
- 24) Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, Kogaki S, Hara J : 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** : 131-137, 2007
- 25) Sato S, Kawashima H, Kashiwagi Y, Hoshika A : Inflammatory cytokines as predictors of resistance to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease patients. *International Journal of Rheumatic Diseases* **16** : 168-172, 2013
- 26) Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, Hara T, Hamaoka K, Ogawa S, Miura M, Nomura Y, Fuse S, Ichida F, Seki M, Fukazawa R, Ogawa C, Furuno K, Tokunaga H, Takatsuki S, Hara S, Morikawa A : 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** : 1613-1620, 2012
- 27) Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S, Okajima Y, Kurotobi S, Hirai K, Soga T, Ishiguchi Y, Okuma Y, Takada N, Yanai M, Sato J, Nakayashiro M, Ayusawa M, Yamamoto E, Nomura Y, Hashimura Y, Ouchi K, Masuda H, Takatsuki S, Hirono K, Ariga T, Higaki T, Otsuki A, Terauchi M, Aoyagi R, Sato T, Fujii Y, Fujiwara T, Hanaoka H, Hata A : Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA) : a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet* **393** : 1128-1137, 2019
- 28) Mori M, Hara T, Kikuchi M, Shimizu H, Miyamoto T, Iwashima S, Oonishi T, Hashimoto K, Kobayashi N, Waki K, Suzuki Y, Otsubo Y, Yamada H, Ishikawa C, Kato T, Fuse S : Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease : a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Sci Rep* **8** : 1994, 2018
- 29) Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, He F, Printz BF, Ashouri N, Jain SS, Michalik DE, Sharma K, Truong DT, Wood JB, Kim KK, Jain S : Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE) : a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *Lancet Child Adolesc Health* **5** : 852-861, 2021
- 30) Kanai T, Ishiwata T, Kobayashi T, Sato H, Takizawa M, Kawamura Y, Tsujimoto H, Nakatani K, Ishibashi N, Nishiyama M, Hatai Y, Asano Y, Kobayashi T, Takeshita S, Nonoyama S : Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with kawasaki disease : A retrospective study. *Circulation* **124** : 2822-2828, 2011
- 31) 日本川崎病学会: 川崎病診断の手引き改定第6版。2019年5月
- 32) Tse SML, Silverman ED, McCrindle BW, Yeung RSM : Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* **140** : 450-455, 2002.
- 33) 牟田広実、上村 茂: 【川崎病】川崎病を総合的

- に科学する】疫学と病因・病態 疫学調査と臨床 早期治療、年齢、検査データ。小児科臨床 **69** : 962-966, 2006
- 34) 萩野廣太郎、清沢伸幸、西岡研哉、尾内善四郎、神谷哲郎：近畿地区における川崎病ガンマグロブリン療法について—第3病日以内投与開始症例検討—。Prog Med **17** : 1787-1795, 1997
- 35) Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Ogino H, Schonberger LB, Yanagawa H : Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. PIDJ **27** : 155-160, 2008
- 36) 清沢伸幸、小林奈歩、木村 学、東道公人、藤井法子、大前禎毅、長村敏生：京都第二赤十字病院小児科における川崎病急性期治療結果について。京二赤医誌 **35** : 2-11, 2014
- 37) Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, Ogawa S, Katoh H, Sakamoto N, Hamaoka K, Saji T : Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. Pediatr Int **52** : 876-882, 2010
- 38) Tan Z, Yuan Y, Chen S, Chen Y, Chen TX : Plasma Endothelial Microparticles, TNF- α and IL-6 in Kawasaki Disease. Indian Pediatr **50** : 501-503, 2013
- 39) 山室美穂、石川順一、外川正生、塩見正司：川崎病急性期における血清 CLEIA IL-6 の検討。Progress in Medicine **27** : 1565-1568, 2007
- 40) Suganami Y, Kawashima H, Hasegawa D, Sato S, Hoshika A : Clinical application of rapid assay of serum interleukin-6 in Kawasaki disease. Pediatrics International **50** : 264-266, 2008
- 41) Li Y, Zheng Q, Zou L, Wu J, Guo L, Teng L, Zheng R, Jung LKL, Lu M : Kawasaki disease shock syndrome : clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- γ as biomarkers for early recognition. Pediatr Rheumatol Online J **17** : 1, 2019
- 42) Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, Mikami M, Ogawa S, Hamaoka K, Arakaki Y, Nakamura T, Nagasawa H, Kato T, Jibiki T, Iwashima S, Yamakawa M, Ohkubo T, Shimoyama S, Aso K, Sato S, Saji T : A New Z Score Curve of the Coronary Arterial Internal Diameter Using the Lambda-Mu-Sigma Method in a Pediatric Population. J Am Soc Echocardiogr **29** : 794-801, 2016
- 43) Okubo Y, Miura M, Kobayashi T, Morisaki N, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H : The impact of changes in clinical guideline on practice patterns and healthcare utilizations for Kawasaki disease in Japan. Front Pediatr **8** : 114, 2020
- 44) Rife E, Gedalia A : Kawasaki disease : an Update. Curr Rheumatol Rep **22** : 75, 2020
- 45) 三浦 大：川崎病—原因・病態・概念の変遷—。心臓 **53** : 222-227, 2021
- 46) Loh A, Kua PHJ, Tan ZL : Erythema and induration of the Bacillus Calmette-Guérin site for diagnosing Kawasaki disease. Singapore Med J **60** : 89-93, 2019

Timing of intravenous immunoglobulin treatment in patients with early diagnosed Kawasaki disease

Rina HASEGAWA, Souken GO, Koko OHNO, Shinji SUZUKI,
Takashi YAMAZAKI, Gaku YAMANAKA

Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Tokyo Medical University

Abstract

Background : Kawasaki disease (KD) is a systemic vasculitis that occurs most frequently in infants, and involves medium vessel vasculitis. Intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment was established to prevent coronary artery aneurysm (CAA), which is the most severe problem in KD. In 2019, “the presence of fever for at least 5 days” was excluded from the diagnostic criteria of KD. Therefore, it is now possible to diagnose KD earlier than previously although there are still no guidelines for the most optimal timing to begin IVIG treatment in early diagnosed KD patients. Therefore, we retrospectively analyzed the timing of initiation of IVIG treatment in early diagnosed KD patients.

Methods : Patients with KD diagnosed between 2015 and 2020 were included in this study. The patients were divided into the early IVIG treatment group and the late IVIG treatment group.

Results : There were no patients with CAA in the 2 groups, and no statistically significant differences in IVIG unresponsiveness. In the early IVIG treatment group, the fever duration was significantly shorter than in the late IVIG treatment group.

Conclusion : Early initiation of IVIG treatment may be beneficial for patients with early diagnosed KD. There are limitations because of the retrospective nature of the study, and a multicenter randomized controlled trial is required in the future.

〈**Key words**〉 : Kawasaki disease, intravenous immunoglobulin (IVIG), early treatment
