

当院における川崎病急性期症例の 群馬スコアの検討

Kobayashi Naho
小林 奈歩
Yoneda Kensuke
米田 堅佑
Toudou Kimito
東道 公人

Kiyosawa Nobuyuki
清沢 伸幸
Kubo Hiroshi
久保 裕
Fuji Noriko
藤井 法子

Kimura Manabu
木村 学
Kawabe Yasuhiro
河辺 泰宏
Omae Tadaki
大前 禎毅

Inoue Satoshi
井上 聡
Hirao Taeko
平尾多恵子
Osamura Toshio
長村 敏生*

*京都第二赤十字病院小児科

背景

川崎病急性期治療の目標は、冠状動脈病変(CAL)の発症頻度を最小限にすることであり¹⁾、現時点で最も信頼できる抗炎症療法は、急性期に大量の免疫グロブリン療法(IVIG)を開始することである^{2,3)}。しかし、IVIG投与後に解熱効果が十分でない不応例が概ね15~20%に認められることから、不応例予測スコアに基づき高リスク例を層別化して、初期治療を強化することも行われている¹⁾。

当院では全例にIVIG単独治療を徹底しており、当院での治療方針は以下の7点に基づいている¹⁾。①川崎病発症後第5病日まではIVIGを投与しない。②IVIGの1回投与量は2 g/kgとする。③IVIGの投与時間は32~36時間かける。④IVIGの再投与は原則1回とする。⑤第10病日を過ぎてIVIGは投与しない。⑥アスピリンはIVIG投与中は使用しない。⑦IVIG再投与でも効果がない場合は経過をみる。

当院では層別化治療を行わないため、予測スコアは利用していないが、全国調査と比較してCALの発症が少ないことを以前に報告した¹⁾。当院入院患者の重症度、IVIG不応例、冠動脈後遺症を比較するため、今回群馬スコアを後方視的に検討した。

対象

対象は2004年1月から2014年11月に、当院でIVIG治

療を施行した川崎病急性期の524症例(男児219例, 女児305例)。再発症例は除外した。

方法

IVIG治療開始病日における群馬スコアを算出し、IVIG不応例、CALの発症について、診療録を用いて後方視的に検討した。群馬スコアは4点以下を低リスク、5点以上を高リスクと現した。

当院では治療開始が全例第5病日以降となるために、第4病日以前の治療開始である2点が全例に加算されていない。そこで、第3病日までの早期に入院した症例に2点を加算した点数を「仮スコア」として算出し、重症例についてIVIG不応例、CAL発症率を検討した。

冠動脈病変の定義は、急性期に冠動脈の4 mm未満の拡大を認めたが1カ月後には消退していたものを一過性拡大、1カ月以降も病変が残存したものを拡大、4 mm以上の病変を瘤、8 mm以上を巨大瘤とした。

結果

対象症例の年齢は平均 1.8 ± 1.8 歳、中央値1歳(0~11歳)、2歳未満が全体の50.1%、3歳未満が70.6%を占めた。入院病日は平均 4.0 ± 1.5 病日(中央値4病日)で、1~3病日の入院が37.4%、4病日が30.2%であった。IVIG開始病日は平均 5.5 ± 0.9 病日で、第5病日が71.0%、第6病日が19.2%と全体の90%を占めた。第11病

表1 群馬スコア別症例数

群馬スコア	IVIG開始時		仮スコア	
	症例数(人)	割合(%)	症例数(人)	割合(%)
0	99	18.9	78	14.9
1	112	21.4	78	14.9
2	74	14.1	64	12.2
3	92	17.6	86	16.4
4	54	10.3	67	12.8
5	50	9.5	67	12.8
6	19	3.6	27	5.2
7	12	2.3	24	4.6
8	11	2.1	14	2.7
9	1	0.2	11	2.1
10	0	0.0	7	1.3
11	0	0.0	1	0.2
総計	524	100.0	524	100.0

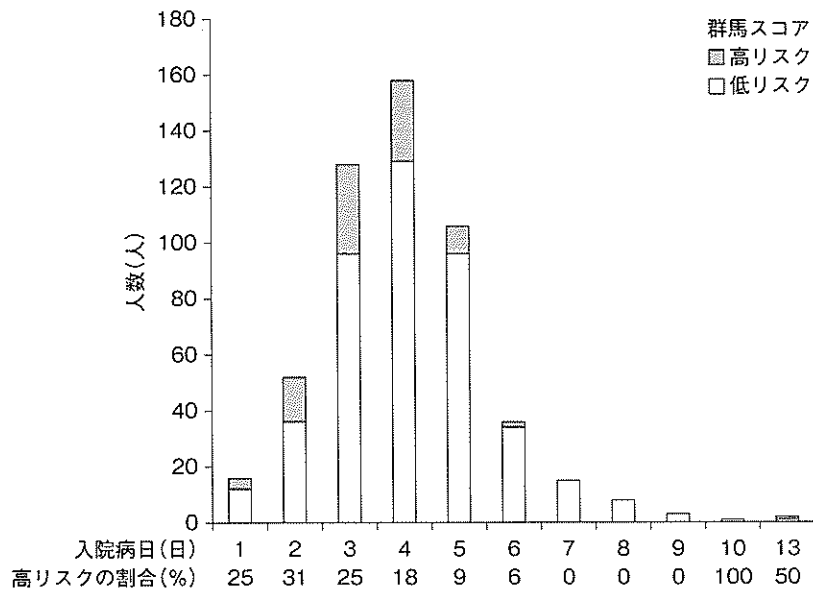


図1 入院病日と群馬スコアの関係

日以降にIVIGを例外的に開始したのは1例で、他院でフォローされており第13病日に発熱が持続し川崎病と診断され紹介入院となった症例であった。

有熱日数は平均 6.6 ± 2.8 日(中央値6日)で、11病日以降も発熱が続いた症例は5.5%に認められた。IVIG投与後の有熱日数は平均1.2日で、全体の60%は24時間以内に解熱が得られたが、2日以上発熱が続いた症例は33%認められた。

IVIG治療開始病日における群馬スコアは平均 2.5 ± 2.0 点、中央値が2点であった(表1)。低リスクが82.3%、高リスクが17.7%であり、IVIG治療を全例第5病日以降に開始しているため、スコアの最高は9点で

あった。入院病日別の高リスクの占める割合(図1)は、1～3病日が25%以上、4病日が18%と多いのに対し、第5病日以降は10%以下で第7病日以降は0%であった。第10病日、第13病日の入院症例はそれぞれ1例重症であった。

IVIG再投与率(図2、表2)は全体で10.9%(57例)であり、低リスクでは5.8%、高リスクでは34.4%であった。当院の症例におけるIVIG不応予測は、感度34.4%、特異度83.6%であった。

CAL(図3、表3)は12例(2.3%)に認め、内訳は一過性拡大6例(1.1%)、拡大4例(0.8%)、冠動脈瘤2例(0.4%)であり、巨大瘤および心筋梗塞症例は認めな

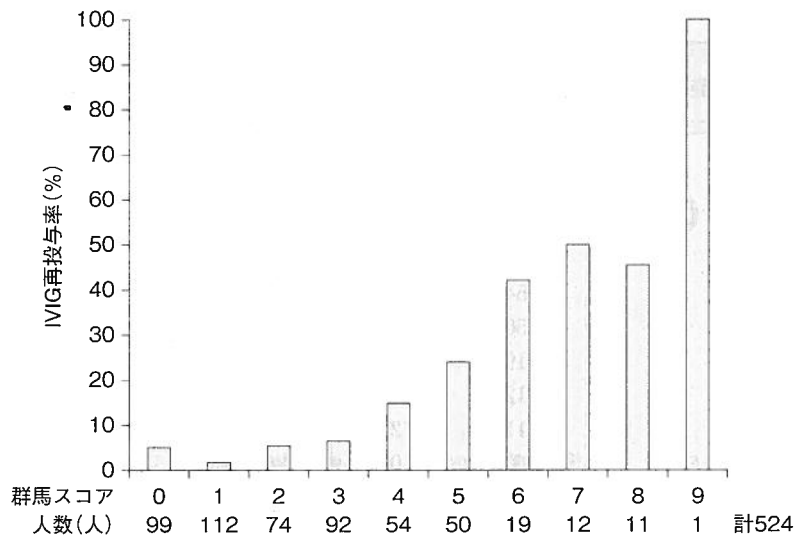


図2 群馬スコア別IVIG再投与率

表2 IVIG再投与率

		IVIG再投与なし	IVIG再投与あり	計
IVIG 開始時	低リスク	406(92.4%)	25(5.8%)	431
	高リスク	61(65.6%)	32(34.4%)	93
仮スコア	低リスク	352(94.4%)	21(5.6%)	373
	高リスク	115(76.2%)	36(23.8%)	151
計		467(89.1%)	57(10.9%)	524

かった。低リスクでは急性期病変が0.7%、拡大が0.2%、
 瘤は0%であったが、高リスクでは急性期病変が9.7%、
 拡大および瘤は5.4%と高リスクの方が高率に認め、
 冠動脈瘤の2例は群馬スコア6点、9点と高リスクであ
 った。一方、低リスクの中でも群馬スコア1点で一過性
 拡大、2点で拡大1例および一過性拡大1例とスコア低
 値でもCALを認めた。この3例中2例(一過性拡大1例、
 拡大1例)は、IVIG後に解熱が認められた症例であ
 った。

一方、仮スコアでは低リスクが71.2%、高リスクが
 28.8%に分布した(表1)。IVIG再投与率は低リスクで
 5.6%、高リスクで23.8%であった(表2)。CAL残存率
 は低リスクで0.3%、高リスクで3.3%であった(表3)。

考 察

群馬スコアは、川崎病と診断後に速やかにIVIGを施行
 された患者群を基に作成されており、川崎病診断病日
 は同一であることが前提とされている^{5,6)}。したがって、
 第5病日までIVIG治療を待機する当院の治療方針
 では、群馬のスコアを用いて評価することはできない。

しかし、当院での治療成績やIVIG不応例を評価するた
 めに、今回は便宜的に群馬スコアを後方視的に検討し
 た。

川崎病急性期患者で高リスク患者の占める割合は、
 Kobayashiらの報告では32.4%に認められたのに対し⁵⁾、
 当科では17.8%と少なかった。これはIVIG開始病日の
 スコアが全例0点である影響が大きく、仮スコアでは
 28.8%と同程度となった。一方、今回のスコアでは治
 療開始病日が反映されないにもかかわらず、入院が1
 ~3病日の症例は1/4以上が高リスクであり、5病日
 以降の入院では1割以下に低下することから、入院病
 日早期の患者に高リスク症例が多いことがわかった。
 特に生後6カ月未満の乳児は発熱の精査加療が必要で
 1~2病日に多く入院しており、年長例は川崎病の主
 症状が早期にそろった症例、または肝機能異常や低Na
 血症を合併し、経口摂取不良のため輸液を含めた入院
 加療が必要と考えられた症例が、早期に入院する傾向
 にあった。

IVIG再投与率は症例全体で10.9%だが、低リスクで
 5.8%、高リスクで34.4%と高リスクで有意に高かった。
 高リスク症例でのIVIG不応例は、RAISE studyでの追

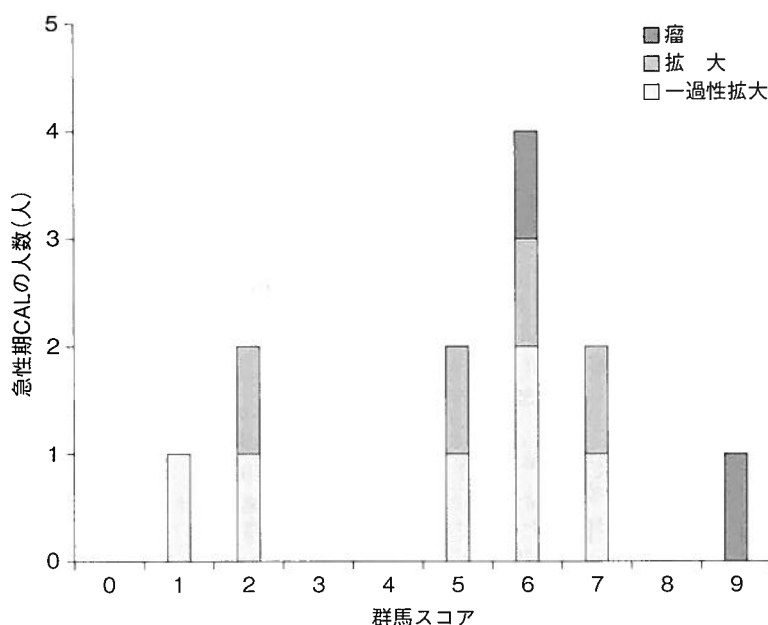


図3 群馬スコア別急性期冠動脈障害

表3 冠動脈障害率

		急性期CAL	1カ月後のCAL残存
IVIG 開始時	低リスク	3 (0.7%)	1 (0.2%)
	高リスク	9 (9.7%)	5 (5.4%)
仮スコア	低リスク	3 (0.8%)	1 (0.3%)
	高リスク	9 (6.0%)	5 (3.3%)
計		12 (2.3%)	6 (1.2%)

加治療を必要とした症例に当たり、治療方法別にIVIG群で40%、IVIG + prednisolone (PSL)群で13%であった⁷⁾。高リスク症例であってもPSLを併用することで解熱効果は早期に得られ、追加治療が必要な症例が減ることが示された。

CALについては、急性期、1カ月後のCAL残存ともに高リスクで頻度が高かった。しかしスコアが1～2点の低値の症例にも拡大1例、一過性拡大2例を認め、かつ3例中2例は初回IVIG投与後解熱が得られた症例であったことから、スコアが低値かつIVIG後の経過が良好であってもCALの可能性は念頭において冠動脈をこまめにフォローする必要があると考えられた。

RAISE studyでは高リスク症例におけるCALが、急性期はIVIG群で23%、IVIG + PSL群で3%、1カ月後の残存はIVIG群で13%、IVIG + PSL群で3%に認められた⁷⁾。当院では1カ月後のCAL残存は5.4%、仮スコアでは3.3%であり、RAISE studyにおけるIVIG + PSL群と比較しても遜色ない結果と考えられた。同じIVIG

単独投与でもCAL合併率に差が出たのは、IVIG投与方法が異なるためと推測される。われわれはIVIG投与方法として第5病日以降に開始すること、2 g/kgを32～36時間かけてゆっくり投与すること、第10病日を超えて投与しないこと、アスピリンを使用しないことがCALの出現を抑制し、または経過中に増悪させないために有効であると考えている⁴⁾。Guptaら⁸⁾は、IVIG投与の前後でIL-6値が正常値まで低下するものの、可溶性IL-6レセプターはむしろ高値となること、またTNF- α 値は変化がないが投与前に高値であった可溶性TNFレセプターは著明に減少することを報告しており、IVIGは過剰な炎症性サイトカインを均衡のとれた状態に調節する役割を担っていると考えられている⁹⁾。したがって、炎症がピークに達している時点からIVIGを開始し、さらに一定濃度を持続して与える続けることで有効にサイトカインを抑制することができ、CALの発症率を下げることに繋がると考えている。

結 語

当院で川崎病急性期にIVIG治療を行った524症例の、群馬スコアを検討した。IVIG再投与率は群馬スコア低リスクが5.8%、高リスクが34.4%と高リスクで不応例が多かった。高リスク症例であってもIVIG投与方法を工夫するだけで、CALの発症頻度を低く抑え、巨大瘤に至らない治療が行えることが示された。



文 献

- 1) 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(平成24年改訂版)．日小児循環器会誌 2012；28(Suppl 3)：4997-5028.
- 2) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al：High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. Lancet 1984；2：1055-1058.
- 3) Newburger JV, Takahashi M, Beiser AS, 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 1991；324：1633-1639.
- 4) 清澤伸幸, 小林奈歩, 木村 学ほか：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．京都第二赤十字病院医学雑誌 2014；35：2-11.
- 5) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al：Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. Circulation 2006；113：2606-2612.
- 6) 小林 徹, 小林富男, 荒川浩一：免疫グロブリン治療：抵抗例の子測スコア．小児科臨床ピクシス9川崎病のすべて 中山書店, 東京, 2009；pp. 116-119.
- 7) Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al：Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study)：a randomized, open-label, blinded-endpoints trial. Lancet 2012；379：1613-1620.
- 8) Gupta M, Noel GJ, Schaefer M, et al：Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment. J Clin Immunol 2001；21：193-199.
- 9) 森 雅亮：サイトカイン阻止による治療効果からみた炎症の考え方(1)―川崎病―．臨床とウイルス 2014；42：104-111.