

原 著

免疫グロブリン大量療法に不応の難治性川崎病に対するインフリキシマブ療法
—4例の症例検討，血漿交換療法との比較—¹東京女子医科大学医学部小児科学²東京女子医科大学循環器小児科

キシ	タカユキ	サカウチ	マサコ	ヨシイ	ケイスケ	カラキ	カツジ	ニシカワ	アイコ
岸	崇之 ¹	坂内	優子 ¹	吉井	啓介 ¹	唐木	克二 ¹	西川	愛子 ¹
オダ	エリ	ハヤシ	ノリコ	イナイ	ケイ	オオサワ	マキコ		
小田	絵里 ¹	林	典子 ¹	稲井	慶 ²	大澤	眞木子 ¹		

(受理 平成24年12月18日)

Infliximab Treatment for Intravenous Immunoglobulin Therapy-Resistant Kawasaki Disease

Takayuki KISHI¹, Masako SAKAUCHI¹, Keisuke YOSHII¹,
Katsuji KARAKI¹, Aiko NISHIKAWA¹, Eri ODA¹,
Noriko HAYASHI¹, Kei INAI² and Makiko OSAWA¹

¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University

Objective: The risk of developing coronary artery aneurysms is higher in Kawasaki disease (KD) patients that do not respond to high-dose intravenous immunoglobulin therapy. Therefore, a suitable and safe alternative treatment is needed. We used infliximab (IFX) for patients with refractory KD and evaluated its efficacy and safety, while comparing IFX treatment to plasma exchange therapy (PEX).

Method: IFX was administered to an 18-month-old patient with refractory KD within 10 days of disease onset. After obtaining the guardian's consent, IFX 5 mg/kg was administered intravenously.

Result: Four children (mean age at onset 4.8 years, 2 boys and 2 girls) with IVIG-resistant KD were enrolled between July 2010 and June 2012. Infection and cardiac evaluations were performed and all 4 patients were treated with IFX. The fever, white blood cell count, and C-reactive protein all improved within 3 days after IFX treatment in all patients. Two patients showed transient dilation of the coronary arteries but no giant aneurysms or sequelae were observed. There were no adverse events associated with IFX treatment. Compared to PEX, the time from the start of treatment until symptom improvement was shortened, and the time until hospital discharge was also slightly shorter, in patients treated with IFX.

Conclusion: IFX therapy for patients with refractory KD was successful. However, IFX treatment is not recommended for patients with decreased cardiac function, infectious diseases, or age less than one year. IFX therapy for KD was found to have effectiveness and safety equivalent to those of PEX and is therefore considered to be a good therapeutic alternative.

Key Words: Kawasaki disease, intravenous immunoglobulin therapy, infliximab, plasma exchange, TNF- α

緒 言

川崎病の治療として大量ガンマグロブリン療法 (intravenous immunoglobulin: IVIG) が一般に行われ、冠動脈瘤の発症を抑えることが確認されている。しかしながら IVIG によっても発熱や炎症の改善が

できない患者が 15~20% 存在し、このような IVIG 不応例は冠動脈病変の発症頻度が高くなるため¹⁾、適切で確実な治療法が必要である。

一方、川崎病では急性期に腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor- α : TNF- α) やインターロイキン (in-

terleukin : IL)-6などの炎症性サイトカインが血清中に増加していることが証明されており、本疾患の炎症病態に重要な要素として考えられている⁹⁾。このため、これら炎症性サイトカインを遮断することにより川崎病の炎症病態が改善され、最終的に冠動脈病変の発症を阻止可能であると考えられる。

また、炎症性サイトカインの上昇が病態に関わっている関節リウマチやクローン病に対して抗TNF- α モノクローナル抗体であるIFXによるサイトカイン遮断療法がなされており、抗炎症効果とともに安全性の確認が報告されている。さらに国内外において難治性川崎病に対してIFX投与がなされ、良好な抗炎症効果と冠動脈病変阻止効果が確認されている^{2)~6)}。

現在、不応例に対して行われている血漿交換療法(plasma exchange therapy : PEX)と比較し、IFXの効果、安全性について検討する。

対 象

対象は川崎病の診断基準を満たす年齢1歳6ヵ月以上で、BCG接種後1年以上経過している発症後10病日前後までのIVIG不応例である。ここで、不応例とは、IVIGを行い総投与量が3~4g/kg以上に達しても、投与終了の24~48時間後に38℃以上の発熱が持続している例、もしくはIVIG後の白血球数、好中球数、CRPのいずれか1つが増加している例とした。除外例は、冠動脈瘤形成を認める例、心筋逸脱酵素CKが上昇している例、肺炎、結核を疑わせる胸部異常陰影を認める例、心超音波検査にて左室内径短絡率(fractional shortening : FS) 0.27以下の心不全徴候を認める例とした。

血漿交換の対象は、発症後10病日前後のIVIG不応例で、ダブルルーメン・カテーテルを挿入可能な体重3kg以上の児、重度の出血傾向、心不全徴候を認めない例とした。

方 法

投与前に血液検査、心臓超音波、心電図、胸部X線検査と肺炎、結核の否定のため胸部CT検査を行い、上記の適応基準を満たしているかを確認した。投与方法は、インフリキシマブ(5mg/kg)を生理食塩水50mLもしくは100mLに溶解希釈して点滴静注した。投与開始後10分間は10mL/hrで緩徐に投与し、アレルギー反応や全身状態に変化がないことを確認した上で徐々に投与速度を上げ、2時間程度で点滴投与を行った。投与前、10分後、30分後、1時間後、終了時にバイタルサインの確認を行い、副

作用出現時には速やかに処置を行うとともに、症状が重篤な場合には投与中止とした。

投与後に行う検査として、効果判定のために血液検査、心臓超音波検査(冠動脈径および心機能評価)を投与翌日、投与3~4日後、投与1週後、2週後、退院時にそれぞれ施行した。炎症所見が陰性化し、血小板数が頂値を越えた後に退院とし、発症後約30日で心臓超音波検査を行い後遺症の有無を確認した。

PEXは、外頸静脈か大腿静脈にダブルルーメン・カテーテルを挿入し、1回あたりの交換量は循環血漿量の1~1.5倍を持続濾過し、5%アルブミンで置換した。抗凝固療法としてヘパリンを使用しactivated clotting time (ACT)は180~250秒を維持するようにした。体温を含めた川崎病症状と炎症反応の推移を確認しながら、3~5日間続けた⁷⁾⁸⁾。

このIFX治療は東京女子医科大学の倫理委員会の承認を受けた臨床研究であり、患者および代諾者に文書で説明し署名による同意を得た。

結 果

1. IFX治療効果

2010年7月~2012年6月に4例(男2例、女2例)がIFX投与の候補症例となった。4例の平均発症年齢は4.9歳(1.6~8.8歳)だった。家族歴、既往歴は4例とも特記することはなかった。川崎病の診断基準は4/6から6/6を満たし、IVIG投与量は全例で4g/kgだった。併用薬は、アスピリン(ASA)30mg/kg内服とプレドニゾロン(PSL)2mg/kg静注が2例、フルルビプロフェン(FRP)4mg/kg内服が2例だった。PSL静注は2例とも第4病日から開始し、IFX投与時に内服へ変更した。以降漸減し、16病日、18病日に終了した。IFX投与前の4例の平均値は、体温39.1℃(38.0~40.5℃)、白血球数22,540/ μ L(15,770~33,200/ μ L)、好中球78.6%(61.5~94.0%)、CRP10.8mg/dL(5.2~18.7mg/dL)、アルブミン2.2g/dL(1.9~2.5g/dL)だった(Fig.1~3)。冠動脈病変は2例で冠動脈のエコー輝度亢進、軽度拡張を認めたが、心不全徴候は認めなかった。胸部CT検査では下気道感染は認めなかった。全例でIVIG不応であり、IFX適応条件を満たしたためIFXを投与した。IFX投与は第7~10病日(平均8.8病日)であった(Table 1)。

IFX投与後、全例で3日以内に37.5℃以下へ解熱し、主要症状の改善、血液検査で炎症所見の改善を認めた。投与開始日より解熱するまでの平均期間は

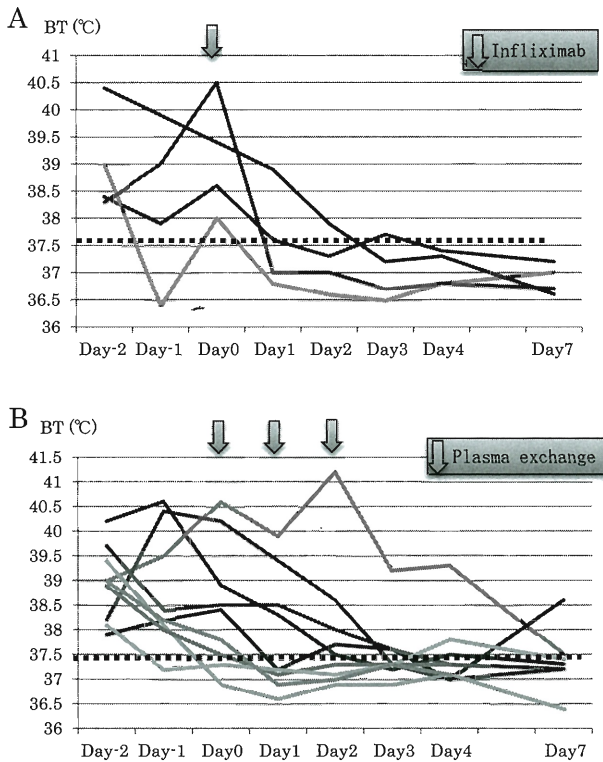


Fig. 1 Patients' body temperatures (BT)

All patients showed rapid decreases in fever within 72 hours after infliximab treatment. Arrow indicates the time of infliximab treatment.

1.5 日で、退院までの平均期間は 15.8 日であった。4 例とも追加治療は必要なかった。血液検査所見では投与 24 時間後に白血球数 $20,227/\mu\text{L}$ ($15,510\sim 22,790/\mu\text{L}$), 好中球 73.8% ($61.5\sim 83.0\%$), CRP 9.4 mg/dL ($3.1\sim 14.1\text{ mg/dL}$) と低下傾向を示し, 72 時間後には白血球数 $14,515/\mu\text{L}$ ($9,520\sim 25,380/\mu\text{L}$), 好中球 57.5% ($27.5\sim 85.5\%$), CRP 3.2 mg/dL ($0.5\sim 6.3\text{ mg/dL}$) とさらに改善を示した (Fig. 2, 3)。冠動脈病変は IFX 投与前にエコー輝度亢進, 軽度拡張を認めた 2 例で, 一過性の拡張を認めたのみで冠動脈瘤は認めず後遺症は残さなかった。発症約 1 ヶ月後に関節炎を 1 例に認めたが, 経過観察のみで速やかに軽快した。IFX の副作用として, 急性期のアナフィラキシーや投与時反応は認めなかった。投与後の平均観察期間 16.8 ヶ月 (3~24 ヶ月) で, BCG 接種後の結核菌の再活性化, 感染症の発症や易感染性も認めなかった。

2. PEX 例との比較

東京女子医科大学病院小児科では 2003 年 1 月~2006 年 12 月の 4 年間に 9 例 (男 7 例, 女 2 例) に PEX を施行した。9 例の発症時平均年齢は 2.7 歳 ($0.2\sim 5.1$ 歳) だった。IVIG 投与量は 3 g/kg が 1 例,

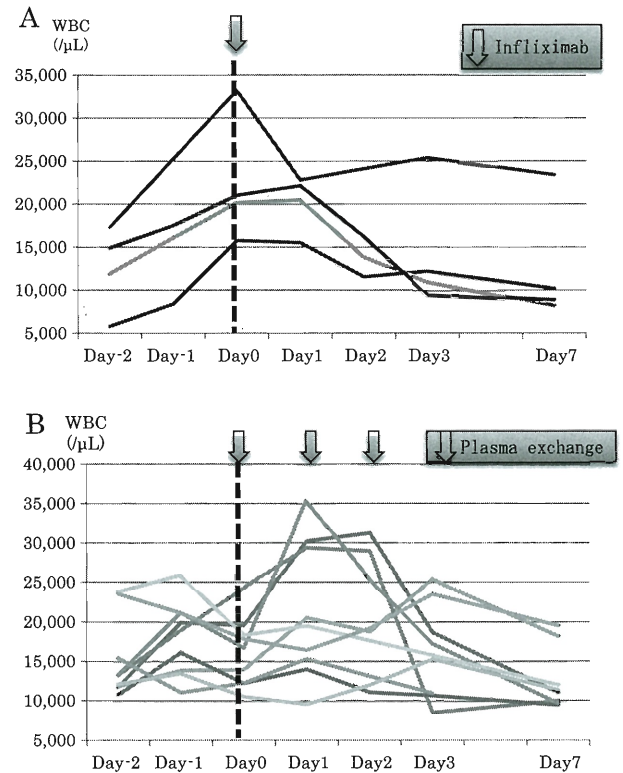


Fig. 2 White blood cell count (WBC) data around the time of treatment

A: The courses of white blood cell counts in patients treated with infliximab. The data showed gradual improvement 2 to 3 days after infliximab treatment. B: The courses of white blood cell counts in patients treated with plasma exchange.

4 g/kg が 6 例, 5 g/kg が 2 例だった。併用薬は, ASA 30 mg/kg 内服が 4 例, FRP 4 mg/kg 内服が 5 例, ウリナスタチンを 6 例, FOY を 3 例で使用していた。ステロイド併用例はなかった。PEX 開始日より解熱するまでの平均期間は 2.0 日で, 退院までの平均期間は 17.2 日だった。血液検査所見は開始日より徐々に改善傾向をしめした (Fig. 1~3)。冠動脈病変は一過性拡張を 3 例に認め, 1 例に冠動脈瘤を合併した。IFX との比較では, PEX 9 例の平均より発症年齢は約 2 歳高く, IFX もしくは PEX 治療開始病日, 治療から解熱までの期間, 治療から退院までの期間が IFX 例でやや短かった (Table 2)。

考 察

川崎病は乳幼児に多くみられる原因不明の全身性の中小動脈の血管炎であり, 重大な合併症として冠動脈瘤を生じることがあり, この冠動脈瘤発症を最小にするため炎症を早期に鎮静化することが求められる⁹⁾。急性期治療は IVIG が標準的で効果的な治療であるが, 投与後も発熱や炎症反応が持続または再

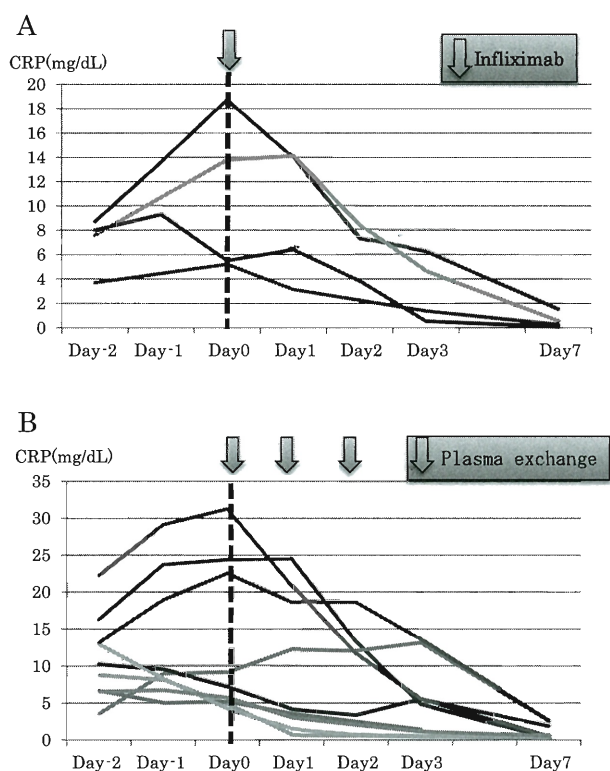


Fig. 3 C-reactive protein (CRP) level data around the time of treatment

A: The courses of CRP levels in patients treated with infliximab. These levels showed gradual improvement after infliximab treatment. B: The courses of CRP levels in patients treated with plasma exchange.

燃する不応例が約 15~20% 存在する。冠動脈瘤を含めた心障害後遺症は 2009~2010 年の全国調査で 3.0%¹⁰⁾と年々減少傾向ではあるが、冠動脈病変合併例は IVIG 不応例に多いため¹⁾、不応例に対し、IVIG 追加、ステロイドパルス療法、シクロスポリン療法、ウリナスタチン療法や PEX などが行われている^{9)11)~13)}。急性期の炎症を早く鎮静化するために不応例に対してそれぞれの治療法の有効性、安全性を検討し、どの治療法を選択するかが重要である。

2004 年に Weiss が川崎病患者に抗 TNF- α 抗体である IFX を最初に使用した報告³⁾をしてから、2005 年には Burns らが IVIG 不応の 17 例に対する IFX の有効性を報告した⁴⁾。川崎病の急性期には TNF- α 、IL-6、IL-1 β といった炎症性サイトカインが増加し、血管内皮障害を起こした結果、冠状動脈拡張、動脈瘤を起こすとされており、TNF- α の血中濃度と川崎病の冠動脈病変の発症との相関が報告されている²⁾。IFX は 25% がマウス、75% がヒト由来のキメラ型抗 TNF- α 抗体であり、TNF- α と特異的に結合し生物活性を中和、TNF- α 産生細胞に作用して発現細胞を障害、TNF 受容体に結合した TNF- α を解離させるという 3 点が作用機序として考えられている。関節リウマチやクローン病などにおいてサイトカイン遮断療法として認可されており、その抗炎症作用、安全性が確認されている。川崎病 IVIG 不応例においても IFX は様々な炎症性サイトカインを低下さ

Table 1 Clinical baseline characteristics and outcomes of infliximab-treated patients

Age, years	Sex	Fulfillment of KD criteria	Total IVIG (g/kg)	Day receiving initial IVIG	Day receiving second IVIG	Other medications	Day receiving IFX	Coronary complication	Other complication
1	4.7	Male	6/6	4	4	FRP	7	—	Arthritis
2	4.4	Female	6/6	4	4	FRP	9	—	—
3	8.8	Female	6/6	4	6	ASA + PSL	9	Transient dilatation	—
4	1.6	Male	4/6	4	7	ASA + PSL	10	Transient dilatation	—

ASA: acetylsalicylic acid, FRP: flurbiprofen, IFX: infliximab, IVIG: intravenous immune globulin, KD: Kawasaki disease, PSL: prednisolone

Table 2 Comparison between infliximab and plasma exchange patients

	Infliximab (IFX)	Plasma exchange (PEX)
N	4	9
Average onset age	4.9 year (1 y 7 m-8 y10 m)	2.7 year (0 y 2 m-5 y1 m)
Day receiving treatment	8.8 (7-10)	10.0 (9-11)
Mean duration from treatment to decline of fever	15 days	2.0 days
Mean duration from treatment to discharge	15.8 days	17.2 days
Transient coronary dilatation	2	3
Giant coronary aneurysm	0	1

せることが報告されており¹⁴⁾、本邦でも重篤な合併症なく使用されてきている⁵⁾⁶⁾今回の4例ではIVIG合計4g/kgを投与しても症状が再燃もしくは持続した不応例において、IFX投与後全例で速やかに解熱しており、白血球数、CRP値といった炎症反応も速やかに改善した。IFXは過去の報告と同様に有効であった。

径8mm以上の巨大瘤を含めた冠動脈病変に関しては、IFX投与後に解熱したものの冠動脈病変を合併した報告があり¹⁴⁾、全国調査においても投与開始日が遅くなるにつれ巨大瘤の合併例が増加している¹⁵⁾。川崎病の冠動脈病変は、病理学的には発症後8日目に中膜の平滑筋層が侵され、12日目頃には炎症が動脈全周に波及すると考えられている¹⁶⁾。このため、遅くとも第10病日までの早期に炎症を鎮静化する必要があり、IFXの投与時期もこの変化が出始める以前が望ましいと考えられる。今回のプロトコルは投与時期を10日前後までとしており、結果4例とも心臓の後遺症は認めず、適切な時期に投与することで後遺症を予防できると考えられた。

IFXの副作用として、投与時反応、細菌や真菌感染、抗dsDNA抗体陽性を伴うループス様症候群、脱髄性疾患の増悪、うっ血性心不全の増悪、間質性肺炎、肝障害、悪性腫瘍の発症、悪性リンパ腫の発生などがあげられる。TNF- α は感染制御に必須であるため、IFX投与によって生体の免疫防御反応が減弱するため、特に感染症には注意が必要である。生後6ヵ月未満の免疫機能が未熟な時期に投与する安全性は不明であり、また、生ワクチン接種後にも注意が必要である。成人の報告では結核はIFX投与後6~12週目に最初の発症のピークがあり、ほとんどの症例は再燃と考えられる。川崎病に対する単回投与での重篤な副作用の報告はないが、結核感染を含めた感染症や心不全徴候が基礎にある場合には禁忌と考えられ、投与前に心機能、BCG接種時期や結核の既往を確認し、必要に応じてツベルクリン判定、クウォンティフェロンをチェックしておく必要はある。我々の経験した4例では、アナフィラキシーや投与時反応、BCG接種後の結核菌の再活性化、心不全徴候は認めなかった。感染症の発症や易感染性も認めなかった。発症1ヵ月後に関節炎を1例に認めた。川崎病の回復期に合併する関節炎は膝や股関節といった大関節に認めることが多く、炎症反応が強かった場合に合併しやすいとされている¹⁷⁾¹⁸⁾。今症例は大関節(股関節)に化膿性ではない炎症を認めて

おり、またIFX投与が必要な難治性の川崎病であり、急性期の炎症反応も強く持続的であった。一方、IFXでは関節リウマチとクローン病の全例調査で0.4~0.6%に関節炎、関節痛を認めており、2回目以降のIFX投与時に投与後3日以上経過した後の遅発性過敏症と考えられている。川崎病に対するIFXは単回投与であり、過去に関節炎の合併症の報告はない。今回の症例では副作用の可能性は低く、川崎病回復期の関節炎と判断した。

PEXは川崎病IVIG不応例に対する追加治療として、有害事象はなく3回目のIVIGよりも有意に冠動脈病変の頻度を抑制できると報告されており¹¹⁾、2012年4月より保険適応が認可された治療法である。当科においてもIVIG不応症例に対し2003年1月~2006年12月の4年間で9例にPEXを行い、その効果、安全性を報告してきた⁷⁾⁸⁾。今回のIFXと当科のPEXとの比較では、発症年齢はIFX例が約2歳高く、IFXもしくはPEX治療開始病日、治療から解熱までの期間、治療から退院までの期間がIFX例でやや短かった。IFXは結核感染の危険からBCG接種後1年以上かつ1歳6ヵ月以上の症例に限っており、低月齢児に使用していないため、発症年齢が高くなったと考えられた。治療開始病日、解熱までの期間、退院までの期間に関しては症例数が少ないため有意差はないが、IFXとPEXの効果に差はないことを示唆している。PEXは技術的にも高度な医療であり、年少児であれば集中治療室での全身管理が必要である。3~5日と治療に時間がかかり、高額な医療費がかかる。IFXは投与時期、副作用に留意して使用することでIVIG不応例に対して、より利便性の高い治療になりうると考える。安全性の確認など、今後さらなる症例の蓄積と検討が必要である。

結 論

IFX療法は、投与日時、感染症の除外、心機能評価を十分行ったうえで投与時反応に注意しながら慎重投与することが望まれる。PEXとの比較においても同等に有効かつ安全に使用出来る可能性があると言えた。安全性に留意し適応患者を十分に検討することで、より利便性の高い治療法となりうる。今後さらなる症例の検討が必要である。

この研究は一般社団法人至誠会の近内友子賞による学術研究助成を得て行った。なお、利益相反に関する開示事項はない。

文 献

- 1) Burns JC, Glodé MP: Kawasaki syndrome. *Lancet* **364**: 533-544, 2004
- 2) Saji T, Kemmotsu Y: Infliximab for Kawasaki syndrome. *J pediatr* **149**: 426, 2006
- 3) Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D et al: Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* **31**: 808-810, 2004
- 4) Burns JC, Mason WH, Hauger SB et al: Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* **146**: 662-667, 2005
- 5) 佐地 勉, 藺部友良, 長谷山圭司ほか: 冠動脈障害を減らすための治療戦略 新サイトカイン製剤の新知見 急性期川崎病の IVIG 不応例に対するレミケード使用の調査報告—その安全性と有用性. *Prog Med* **28**: 285-286, 2008
- 6) Mori M, Imagawa T, Hara R et al: Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series. *J Rheumatol* **39**: 864-867, 2012
- 7) 宮村正和, 金井孝裕, 三浦健一郎ほか: ガンマグロブリン療法不応川崎病に対する血漿交換療法の有効性. *ICUとCCU* **30**: S95-S97, 2006
- 8) 吉井啓介, 坂内優子, 村上てるみほか: 当院での血漿交換を施行した川崎病重症例の検討. *日小児会誌* **111**: 199, 2007
- 9) 佐地 勉, 藺部友良, 上村 茂ほか: 川崎病急性期治療のガイドライン. *日小児循環器会誌* **20**: 54-56, 2004
- 10) 屋代真弓, 上原里程, 中村好一ほか: 第 21 回川崎病全国調査成績. *小児科診療* **75**: 507-523, 2012
- 11) Mori M, Imagawa T, Katakura S et al: Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin. *Mod Rheumatol* **14**: 43-47, 2004
- 12) Miura M, Ohki H, Yoshida S et al: Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child* **90**: 1096-1097, 2005
- 13) Suzuki H, Terai M, Hamada H et al: Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* **30**: 871-876, 2011
- 14) Hirono K, Kenmotsu Y, Wittkowski H et al: Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res* **65**: 696-701, 2009
- 15) 荻野廣太郎: 川崎病第 34 回近畿川崎病研究会 近畿地区における IVIG 不応(予測)例に対する急性期川崎病治療研究の今後 Infliximab(レミケード)療法. *Prog Med* **30**: 1874-1878, 2010
- 16) 高橋 啓, 横内 幸, 大原関利章: 川崎病 川崎病を統合的に科学する 遠隔期管理 川崎病冠動脈炎後遺病変の病理. *小児科診療* **69**: 1017-1020, 2006
- 17) Gong GW, McCrindle BW, Ching JC et al: Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* **148**: 800-805, 2006
- 18) 武山 彩, 大原信一郎, 高野 恵ほか: 免疫グロブリン療法不応の川崎病で回復期に関節症状を呈した 3 例. *小児科診療* **50**: 2083-2089, 2009