

沖縄県医師会報 生涯教育コーナー

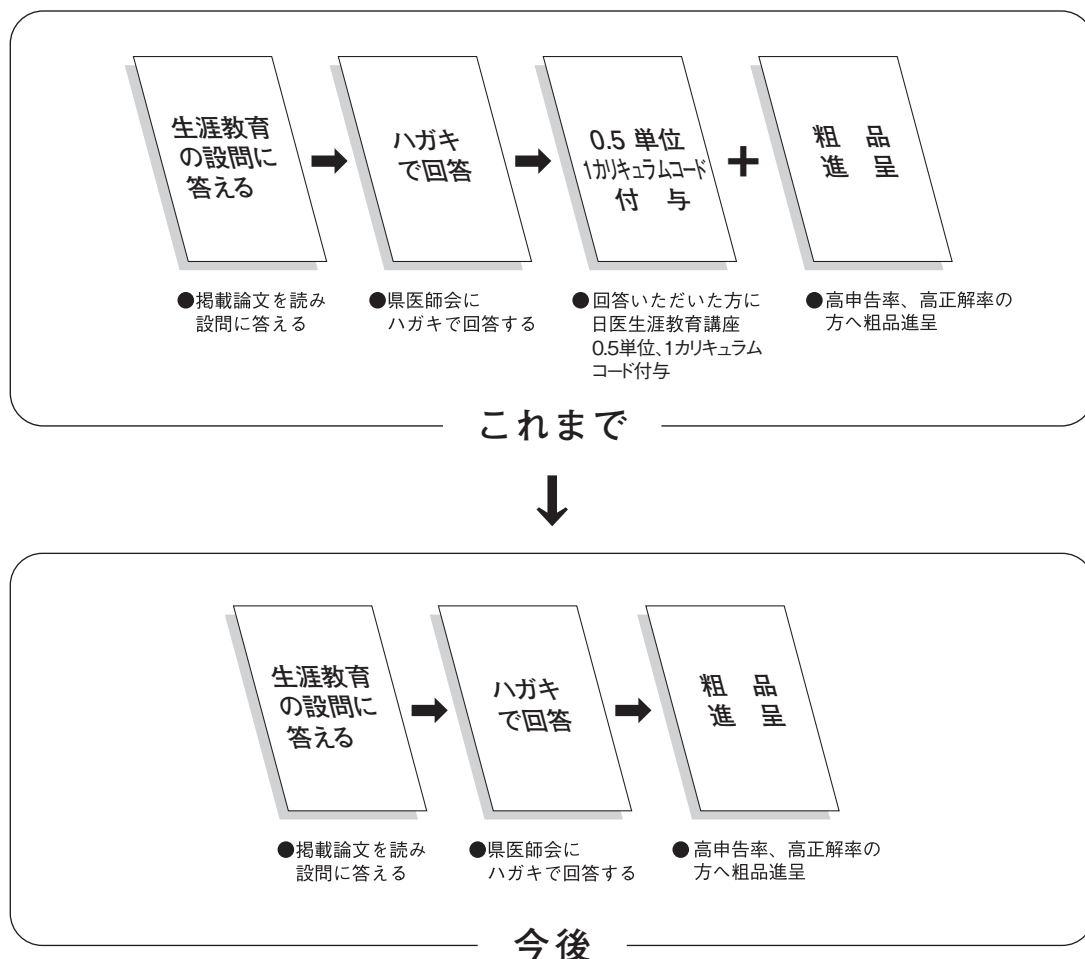
日本医師会生涯教育制度ハガキによる単位取得の中止について（お知らせ）

これまで、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座 0.5 単位等を付与いたしておりましたが、日本医師会生涯教育制度が改訂されたことにより、平成 29 年 4 月から本誌の生涯教育の設問について単位とカリキュラムコードを付与することができなくなりました。何卒ご了承賜りますようお願い致します。

なお、生涯教育の趣旨から当コーナーは継続させて頂き、併せて本誌の生涯教育の設問高率正解上位者に、粗品（年に 1 回）を引き続き進呈いたします。

会員各位におかれましては、ご理解をいただき、今後とも多くの方々にご参加くださるようお願い申し上げます。

広報委員



「川崎病急性期治療と当院の現況」

中頭病院 小児科

栗田愛里 砂川 信 比嘉利恵子 木川和英 下地 圭 宮里善次 玉那覇榮一

【要旨】

現在、川崎病の急性期標準治療として免疫グロブリン超大量療法（IVIG）とアスピリンの併用が広く用いられている。しかし、約2割の患者が標準治療で解熱せず、さらに、冠動脈病変を合併する患者の多くが、これらIVIG不応例である。IVIG不応例に対する追加治療に関してさまざまな検討が行われているが、いまだ確立されていない。近年、IVIG不応を予測するスコアが開発され、ハイリスク症例に対して初期強化療法を行う治療戦略の有用性が明らかとなってきた。今回、当院過去16年間の川崎病症例の治療成績、スコアリングシステムを用いた当院症例でのIVIG不応予測層別化モデルにおける検討を行った。不応予測スコアによる層別化は必ずしも十分ではない可能性もあり、今後もその更なる精度向上と、初期強化療法の統一したプロトコルの確立が期待される。

【はじめに】

川崎病（Kawasaki disease：KD）は1967年に小児科医の川崎富作が初めて報告した小児期に好発する全身性血管炎症候群である。（表1）川崎病による血管炎は特に冠動脈に強く炎症が惹起され、無治療では約1/4に冠状動脈瘤（CAA：coronary artery aneurysm）が生じることが知られている。第一例目の報告以来50年が経過したが、未だ原因は不明である¹⁾。

急性期川崎病治療の目標は、“急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させ結果として合併症である冠状動脈病変（CAL：coronary artery lesion）の発症頻度を最小限にすること”である。治療は特に冠動脈拡張病変が始まるとされる第9病日以前に奏効することが重要であり、第7病日以前に開始されることが望ましい^{3) 5)}。

現在、免疫グロブリン超大量療法（intravenous immunoglobulin therapy：IVIG）が世界的にも

表1

<川崎病診断基準>	
川崎病(MCLS、小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群)診断の手引き (厚生労働省川崎病研究班作成改訂5版)	
以下に示す6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴うものを川崎病とする。 1) 5日以上続く発熱(ただし、治療により5日未滿で解熱した場合も含む)	
2) 両側眼球結膜の充血	
3) 口唇、口腔所見:口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤	
4) 不定形発疹	
5) 四肢末端の変化: (急性期)手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑 (回復期)指先からの膜様落屑	
6) 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹	
ただし、上記6主要症状のうち、4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは、心血管造影法で、冠状動脈瘤(いわゆる拡大を含む)が確認され、ほかの疾患が除外されれば川崎病と診断する。 主要症状を満たさなくても、ほかの疾患が否定され、本症が疑われる不全型KD症例が15～20%前後存在する。	

最も確立された標準的治療法となっている。IVIGの導入はCAL発症率を劇的に減少させ、その開発は川崎病急性期治療における大きな転帰となった。しかし、川崎病患者の約15～20%が初回IVIGに不応を示し、これらの患者にCAL発症を高率に認めることが問題となっている^{2) 5)}。

【川崎病の現況】

1970 年以来、2 年毎に川崎病全国調査が行われているが、1982 年と 1986 年の流行期を除いて患者数、罹患率ともに右肩上がりに推移してきた¹⁾。2013～2014 年に行われた最新の第 23 回全国調査の結果（回収率 74.9%）によると、患者数は 2013 年 15,696 名、2014 年 15,979 名、罹患率（0～4 歳人口 10 万対）は 2013 年 302.5 名、2014 年 308.0 名であり、ともに過去最高値を記録した。心障害発症率は右肩下がりで、発病 1 ヶ月以内に出現した急性期の異常は 8.5%、1 ヶ月以上も残存する後遺症は 2.6% と過去最低値であった⁴⁾。

【当院過去 16 年間の川崎病症例】

当院における川崎病診療患者は、当院にて診断または近隣の診療所からの紹介患者のみからなり、重症度を含めた診療患者母体は全国の川崎病患者を平均しているものと思われる。2001 年 1 月～2016 年 12 月の 16 年間に川崎病で入院したのは 301 例（男児 149 例、女児 152 例、男女比：0.98）であり、IVIG 療法を行ったのは 292 例（97%）であった。292 例中 222 例（76.0%）が初回 IVIG にて寛解に至り、52 例（17.8%）が IVIG 不応例、14 例（4.79%）が入院中再燃例（再燃：24 時間以上解熱後の再発熱）、4 例（1.37%）が退院後再燃例であった。初回 IVIG で寛解に至らなかった例において、2 回目の IVIG でその 78.6% が寛解し、結果として 2 回目の IVIG 投与までで寛解した症例は全体の 95% 程度であった。残りの 5%（再燃含む）も、幸いにも 3 回目の IVIG やステロイド療法（メチルプレドニゾロンパルス含む）で寛解し、当院においては、過去 16 年間で IVIG とステロイド療法以外の治療を必要とした症例はなかった。また、心障害は、発症後 1 ヶ月以内に出現する急性期の異常が 8.0%、発症後 1 ヶ月以上残存する後遺症が 2.0% であり、第 23 回全国調査成績と遜色ない結果であった。なお、現在まで長期的に CAL が残存しているのは 3 例

（1%）のみで、3 例とも拡大～中等瘤（直近で 3～4mm）である。

【急性期治療戦略】（図 1）

① 初期治療

IVIG 2g/kg + アスピリン（ASA）30～50mg/kg/日

② 初期治療不応例に対する追加治療

IVIG 投与後 24 時間でも解熱しない、または再発熱が認められた場合、いくつかの治療選択肢がある。これら初期治療不応例に対する治療法について現在さまざまな検討が行われているが、適切な無作為化比較試験が行われていないため、総じてエビデンスレベルは低い。これら初期治療不応例に対して追加 IVIG、静注用メチルプレドニゾロンパルス（IVMP）、プレドニゾロン（PSL）、生物学的製剤であるインフリキシマブ（IFX）、ウリナスタチン（UTI）、免疫抑制薬であるシクロスポリン（CsA）やメトトレキサート（MTX）、血漿交換（PE）などを個々の症例に応じて選択するが、現時点では IVIG 追加が最も多く行われている⁵⁾。初期治療不応例に対する追加治療について、American Heart Association のガイドラインでも追加 IVIG を第一選択としており⁶⁾、第 23 回全国調査結果では IVIG 再投与が 92.6% であった⁴⁾。

③ IVIG 不応が予想される症例への初期強化療法
近年、IVIG 不応例を予測するスコアが開発され、（表 2）川崎病急性期治療層別化の有用性が明らかとなってきた^{8) 9) 10)}。これらを用いて IVIG 治療開始前に治療反応性を予測し、IVIG 不応 high risk である川崎病患者に対しより強力な初期治療（IVIG ヘステロイド剤を付加する）を行う治療戦略は、IVIG 不応例および CAL の発症頻度を減少させる成果を得つつある^{1) 11) 12) 13)}。

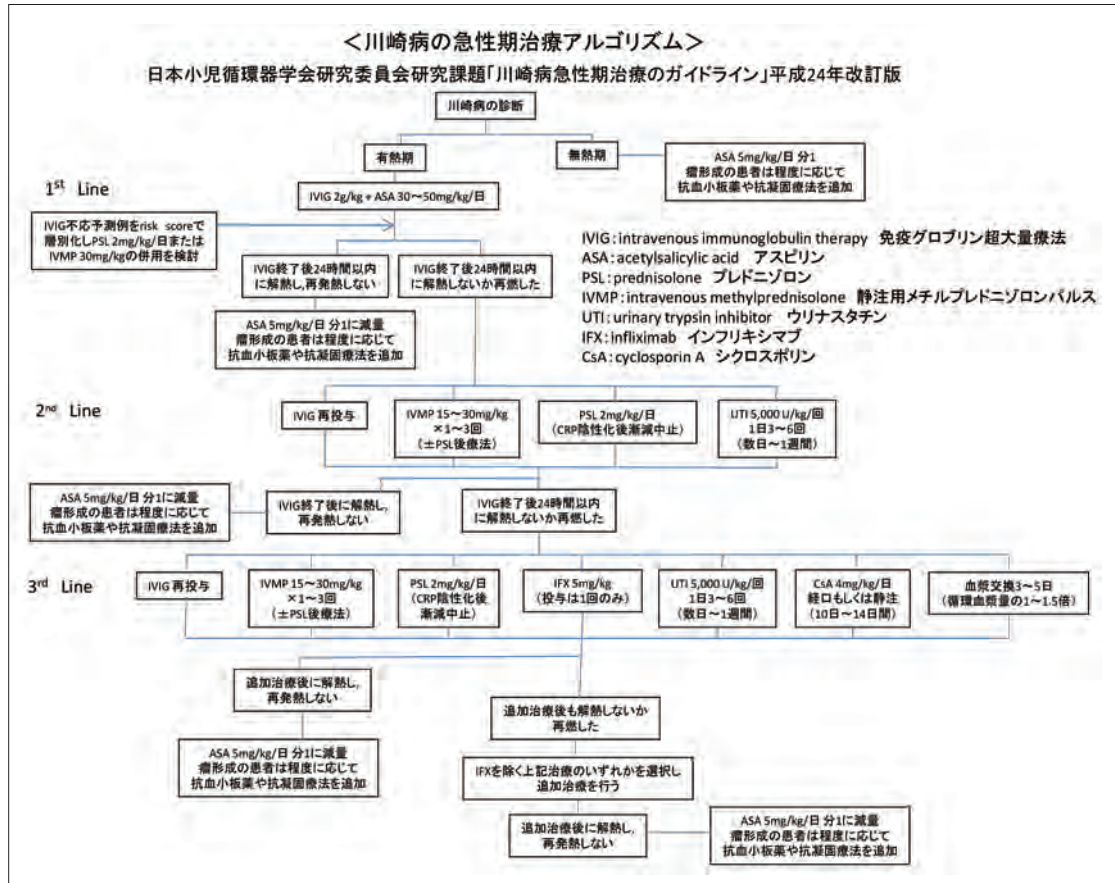


図 1

表 2

γ-グロブリン不応例を予測するスコア

＜群馬のリスクスコア: 5点以上＞ ⁸⁾		
Na	133mmol/L以下	2点
AST	100IU/L以上	2点
治療開始(診断)病日	4病日以前	2点
好中球	80%以上	2点
CRP	10mg/dL以上	1点
血小板数	300,000/μL以下	1点
月齢	12ヶ月以下	1点
＜久留米のリスクスコア: 3点以上＞ ⁹⁾		
AST	80IU/L以上	2点
治療開始(診断)病日	4病日以前	1点
CRP	8mg/dL以上	1点
血小板数	300,000/μL以下	1点
月齢	6ヶ月以下	1点
＜大阪のリスクスコア: 2点以上＞ ¹⁰⁾		
AST	200IU/L以上	2点
総ビリルビン	0.9mg/dL以上	1点
CRP	7mg/dL以上	1点

【当院症例での IVIG 不応予測層別化モデルにおける検討】

国内から報告された IVIG 不応を予測する 3 スコアは、当院において特異度は良好であったものの、感度は 35 ~ 49% であった。(表 3) 海外からの最近の報告でも同様な指摘があった⁷⁾。

しかし、当院の検討においても IVIG 不応を

予測する国内からの 3 スコアリングシステムで用いられている因子の多くが IVIG 反応例と有意差を認めた。(表 4)

当施設では、IVIG 不応が予測される症例に対して標準治療にステロイド剤を付加する初期強化療法は行っていないが、病日が進んだ初期治療不応例に対しては、これらのスコアリ

表 3

当院川崎病症例のIVIG不応予測層別化モデルにおける検討				
	感度	特異度	陽性予測値	陰性予測値
小林(群馬)のリスクスコア ⁸⁾				
	76%	80%	51%	93%
当院				
	49%	84%	42%	88%
Sleeper LA ⁷⁾				
	22%	94%	40%	88%
江上(久留米)のリスクスコア ⁹⁾				
	76%	76%	32%	96%
当院				
	40%	80%	32%	85%
Sleeper LA ⁷⁾				
	42%	85%	33%	89%
佐野(大阪)のリスクスコア ¹⁰⁾				
	77%	86%	59%	94%
当院				
	35%	87%	40%	84%
Sleeper LA ⁷⁾				
	40%	85%	36%	87%



表 4

当院における初回IVIG反応例 vs 不応例の比較			
	IVIG反応例(222例)	IVIG不応例(52例)	p [*]
月齢(6ヶ月以下)	12%	8%	0.47
月齢(12ヶ月以下)	36%	31%	0.74
IVIG開始病日	5.5±1.5	4.8±1.1	0.002
Na(mEq/l) (n=221/52)	135±3	133±3	<0.00001
好中球(%) (n=210/49)	63±14	70±15	0.001
Plt(10 ⁹ /l) (n=222/52)	35.8±10.9	30.8±8.7	0.0003
CRP(mg/dl) (n=222/52)	7.7±4.5	9.6±5.0	0.009
AST(U/l) (n=220/52)	77±111	120±193	0.11
ALT(U/l) (n=220/52)	76±109	100±141	0.54
T-Bil(mg/dl) (n=180/48)	0.6±0.6	1.1±1.3	0.02
ALB(g/dl) (n=201/50)	3.9±0.5	3.7±0.5	0.016
群馬のスコア ⁹⁾ (n=208/49)	2.6±0.6	4.2±2.0	<0.00001
久留米のスコア ¹⁰⁾ (n=220/52)	1.6±1.2	2.4±1.1	0.00008
大阪のスコア ¹⁰⁾ (n=180/46)	0.7±0.8	1.2±0.9	<0.00001

Value: mean±SD; * Mann-Whitney U検定, Fisher's exact testを用いて解析し、P<0.05を有意差ありとした。

ングシステムを考慮しながら 2nd line の治療としての追加 IVIG に積極的にステロイド剤を付加している。なお、この方法は、初回 IVIG 不応例に対して IVIG 単剤再投与より追加 IVIG ステロイドの併用が効果的であるとの報告などを参考にしているが¹⁴⁾、最近の AHA からの statement でも推奨されている¹⁵⁾。

【まとめ】

当院症例での IVIG 不応の危険因子は過去の報告と同様であり、初回 IVIG 不応例を、治療開始前の臨床像、検査成績よりある程度予測可能であることが確認出来た。しかし、最近国内から報告された IVIG 不応をリスクスコアにより層別化予測するモデルは、必ずしも十分ではない可能性もあり、今後もその更なる精度向上と初期強化療法の統一したプロトコールの確立が期待される。幸いにも、当院においては IVIG とステロイド療法以上の治療を必要とした症例の経験はなく、また巨大冠動脈瘤の経験もないが、川崎病には治療抵抗性で結果として巨大冠動脈瘤を合併する超重症例が存在するのも事実であり、特殊治療（生物学的製剤、免疫抑制剤、血漿交換など）の可能な施設との連携も含めた沖縄県における川崎病治療体制の構築も望まれる。

【参考文献】

- 1) 小林 徹：川崎病急性期の治療の進歩. 小児循環器学会雑誌 28: 241-249,2012
- 2) 緒方昌平：川崎病急性期治療のメカニズム. 呼と循 63 : 8-12, 2015
- 3) 牧野伸子：川崎病免疫グロブリン不応例の疫学. 小児科 Vol 56:995-1000,2015
- 4) 屋代真弓ら：第 23 回川崎病全国調査成績. 小児科診療 2 : 273-292,2016
- 5) 佐地 勉ら：日本小児循環器学会研究委員会研究課題「川崎病急性期治療のガイドライン」平成 24 年改訂版.
- 6) 牟田広実：典型例・重症例を免疫グロブリン療法で治療する. 小児科診療 78 : 347-351,2015
- 7) Sleeper LA ら：J Pediatr 158:831-5,2011
- 8) Kobayashi T,et al.Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease.Circulation.113: 2606-2612, 2006
- 9) Egami K,et al.Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease.J Pediatr.149: 237-240, 2006
- 10) Sano T,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: 131-137,2007
- 11) Okada K,et al; Osaka Kawasaki Disease Study Group. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. Eur J Pediatr.168: 181-185, 2009
- 12) Ogata S,et al:Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial.Pediatrics.129: e17-e23,2012
- 13) Kobayashi T,et al;RAISE study group investigators. 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
- 14) Kobayashi T,et al.Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease.JPediatr 163:521-526, 2013
- 15) Brain W.McCrandle,at al:Diagnosis,Treatment,and long-term management of Kawasaki disease,a scientific statement for health professionals from the American Heart Assciation.Circularation.135:e22-e23,2017



問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 川崎病による血管炎はとくに冠動脈に強く炎症を起こす。
- 問 2. 川崎病の主要症状に「不定形発疹」が含まれる。
- 問 3. 川崎病の患者数・罹患率は減少傾向である。
- 問 4. 川崎病急性期標準治療は超大量免疫グロブリン療法とアスピリンの併用である。
- 問 5. 約 3%の患者が初回 IVIG に不応を示す。



5月号(Vol.53)
の正解

難聴医療の最前線

問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 人工内耳は伝音難聴に対する人工聴覚器医療である。
- 問 2. 人工中耳は伝音難聴や中等度混合難聴に対する人工聴覚器医療である。
- 問 3. 人工内耳術後は、体のいかなる部位でも電気メスの使用は禁忌である。
- 問 4. 親族に難聴者がいなければ遺伝性の難聴である可能性は無い。
- 問 5. 遺伝子診断は臨床遺伝専門医と連携をとって行うべきである。

正解 1.× 2.○ 3.× 4.× 5.○





沖縄県警からのお知らせ



医療機関の皆様へ

～犯罪被害者等カウンセリング公費支出制度への御協力をお願いします～

沖縄県警察では、犯罪被害者等(犯罪被害者又はその家族及び遺族)の精神的・経済的負担及び二次的被害の軽減並びに捜査協力の確保を図るため、カウンセリング等に要する経費の一部を公費でお支払いしています。

1 公費で支払うことができる医療費等の種別と期間

公費で支出できる医療費等の種別は、精神科医、臨床心理士等による診察又はカウンセリング経費並びにカウンセリングに付随した心理テスト等の費用及び投薬代を含みます。

支出する額は、原則として、通院にかかる保険診療による医療費の自己負担額となっていますが、被害者等が被害事実を知られることを懸念し、保険診療を望まない場合がありますので、保険の適用については、被害者の希望に応じていただくようお願いします。保険適用を望まない場合は、実費を公費で負担します。また、被害者等が自立支援医療制度を適用されているなど、自己負担額のない方は、公費支出の対象となりません。

公費支出の対象期間は、原則として初診日(被害に遭った後の初めての受診日。以下同じ。)より1年を上限としています。

2 請求手続きについて

警察で公費支出を決定した場合、事件等を担当する警察署長から医療機関に対して「カウンセリング費用等支出通知書」を交付させていただきますので、通知書に記載された初診日、受診者、期間を確認して下さい。

支払いは、医療機関の指定する銀行口座に振り込むこととしていますので、「カウンセリング費用等請求書」に必要事項を記載し、担当警察署に郵送等にて請求するようお願いします。

※ 債権者登録の手続きが必要となります(既に登録済みの医療機関等は除く。)

3 被害者等が警察への届出前に受診していた場合

犯罪被害に遭ったことを契機に、被害者等が警察への届出前に医療機関でカウンセリング等を受診していた場合は、当該被害者等から医療機関が発行する領収書の提出を受けて支出を行うことができます。

【参考】

カウンセリング費用等支出通知書

様式第3号(※必須欄)

警察署長 印

受診者
 姓 名
 住所
 電話番号

警察署長 印

カウンセリング費用等支出通知書

初診日
 年 月 日

受診期間
 年 月 日

受診者
 姓 名
 住所
 電話番号

警察署長 印

見本

カウンセリング費用等請求書

様式第3号(※必須欄)

警察署長 印

受診者
 姓 名
 住所
 電話番号
 代表者

警察署長 印

カウンセリング費用等請求書

年 月 日に記載したおの受診者に関する公費支出を請求します。

受診者、保護者及び高齢者の氏名

受診者	保護者	高齢者
姓 名	姓 名	姓 名
住所	住所	住所
電話番号	電話番号	電話番号
年 月 日	年 月 日	年 月 日

受診した医療機関(診療科目)

医療機関名	診療科目	診療日

請求する医療費(診療費)

医療機関名	診療科目	診療日	請求金額

請求書は、次の口印に記入してください。

振込先銀行名

振込種別 普通 当座

口座番号

口座名義人

請求金額

請求書1 請求する口印に印を付けてください。
 2 請求金額は、請求書1に記載の金額に、消費税を加えてください。
 3 請求金額は、請求書1に記載の金額に、消費税を加えてください。
 4 請求書1は、警察署長(警察・支署)事務室の事務室に提出してください。

