

## 総 説 (平成20年度横浜市立大学医学会賞受賞研究)

## 川崎病の病因検索および難治例に対する治療戦略

森 雅 亮

横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター

**要 旨：**川崎病は病理組織学的には系統的血管炎症候群の範疇に属し、中型血管である冠状動脈に最も高頻度に病変を形成し、小児期の虚血性心疾患を惹起する原因不明の疾患である。4歳以下の乳幼児に多くみられ、本邦年間発症数は約14,000例にも上る。無治療で経過すると発症後7～14日に約25%に冠動脈拡張・瘤などの冠動脈病変を引き起こし、不幸にもこの冠動脈病変 (coronary artery lesions: CALs) を併発した場合、一生涯にわたって定期的な受診、カテーテル検査、抗凝固薬の服用を余儀なくされ、それでもなお血栓症や動脈硬化症などによる突然死の危険性を孕んでいる。

これまで我々は、川崎病の原因検索および CALs を完全阻止する治療法の確立について長年研究してきた。以前には、原因検索として川崎病に特徴的な BCG 接種痕部の発赤に注目し、本症の病因としてストレス蛋白 (熱ショック蛋白: HSP) が大きく関与している知見を得た。種々の解析結果から、本症では細菌由来の HSP65 と自己のストレス蛋白 P1 に対する免疫反応が起こっており、病態に自己免疫的機構が関与している可能性を示した。最近では、最新技術であるプロテオーム法を用いて本疾患の病因蛋白質を同定する研究を進めており、引き続き原因検索を追究していく所存である。

治療面では、最初に CALs を予測する因子をベッドサイドの簡便な検査データから推測し、治療抵抗性症例を選出することを目的とした研究をおこなった。この結果、白血球数、好中球数、CRP 値の変化率が陽性であることが CALs の形成に関連することが判明した。また、大量ガンマグロブリン (IVIg) 療法の効果を評価するため、これまでの公表データをすべて包含した IVIg 療法のメタアナリシス解析をおこなった。この結果、川崎病に対する IVIg は用量依存的に効果を示し、かつ単回投与の方が CALs の発症阻止に有効性を発揮することが実証された。

次に、IVIg 療法に抵抗性を示す「IVIg 不応例」の治療法を検討した。川崎病の炎症病態の形成に炎症性サイトカインが関与していることも判明しているため、炎症性サイトカインの除去を目的に、約140例の IVIg 不応例に血漿交換療法を施行し、CALs 発生率を約1/25に減少させることに成功した。また最近、抗リウマチ薬として開発された TNF $\alpha$  遮断薬 (インフリキシマブ) が、IVIg 不応の川崎病症例に有効と報告され、当施設でも難治例に使用し良好な成績を収めている。このことから我々は IVIg 不応例にインフリキシマブを適用し、さらに不応な例には血漿交換療法を行うという「段階的治療法」が、川崎病 CALs の併発を防止する最善の方法と考えている。今後は、この「段階的治療法」を推進し、川崎病における CALs 形成を完全阻止できるよう十分に検討を行っていきたい。