

“川崎病急性期治療ガイドライン(2012年版)下における
近畿地区の川崎病急性期治療実態と冠動脈病変発症状況”
(2016年1月1日～12月31日における検討)

近畿川崎病研究会

土橋智弥 垣本信幸 北野尚美 末永智浩

池田和幸 泉井雅史 小林奈歩 吉村 健

鈴木啓之、近畿川崎病運営委員会

関係各病院担当医師

自治医科大学 公衆衛生部門教室

中村好一

背景と目的

背景

川崎病は本邦で年間約15,000人が罹患し、約2.5%に冠動脈瘤の後遺障害を残す疾患である。冠動脈後遺症の発症を抑えるため、強化療法を含む急性期治療ガイドラインが平成24年(2012年)に改訂された。現状では様々な強化療法を施行する施設が混在しているが、治療内容と川崎病冠動脈病変の発症頻度に関するリアルワールドデータの比較検討は十分になされていない。

目的

今回、川崎病急性期治療ガイドライン改訂(2012年版)後の臨床現場の状況を評価するため、2016年1月1日～12月31日までに近畿地区で発症した川崎病症例について、

- ①川崎病急性期治療の実態
- ②初期強化治療および追加治療と冠動脈病変発症との関連
- ③冠動脈病変発症の予測因子

の3点について調査を行った。

(和歌山県立医科大学倫理審査委員会の承認を得て実施 受付番号:2245)

対象と方法

対象

第24回川崎病全国調査に報告された2016年度発症の川崎病症例15,272例のうち、近畿川崎病研究会が関係する2府5県(大阪府、京都府、滋賀県、奈良県、兵庫県、三重県、和歌山県)の医療機関から報告があった2,618例を対象とした。

方法

- ・記述的研究(2次調査協力依頼文書と調査票を各病院に送付)
- ・第24回川崎病全国調査の個票データ

出生年月日、性別、初診時年齢、初診時病日、再発の有無、同胞例の有無、親子例の有無、免疫グロブリン超大量静注(IVIG)投与、その他の治療、心障害、その他の合併症等

- ・2次調査票で得られる診療情報

発症日、初回IVIG施行日、IVIG投与方法、初回IVIGの併用療法の内容、追加治療内容、心臓超音波所見(冠動脈径)、血液生化学検査値等

解析対象の特徴 (論文: Table 1)

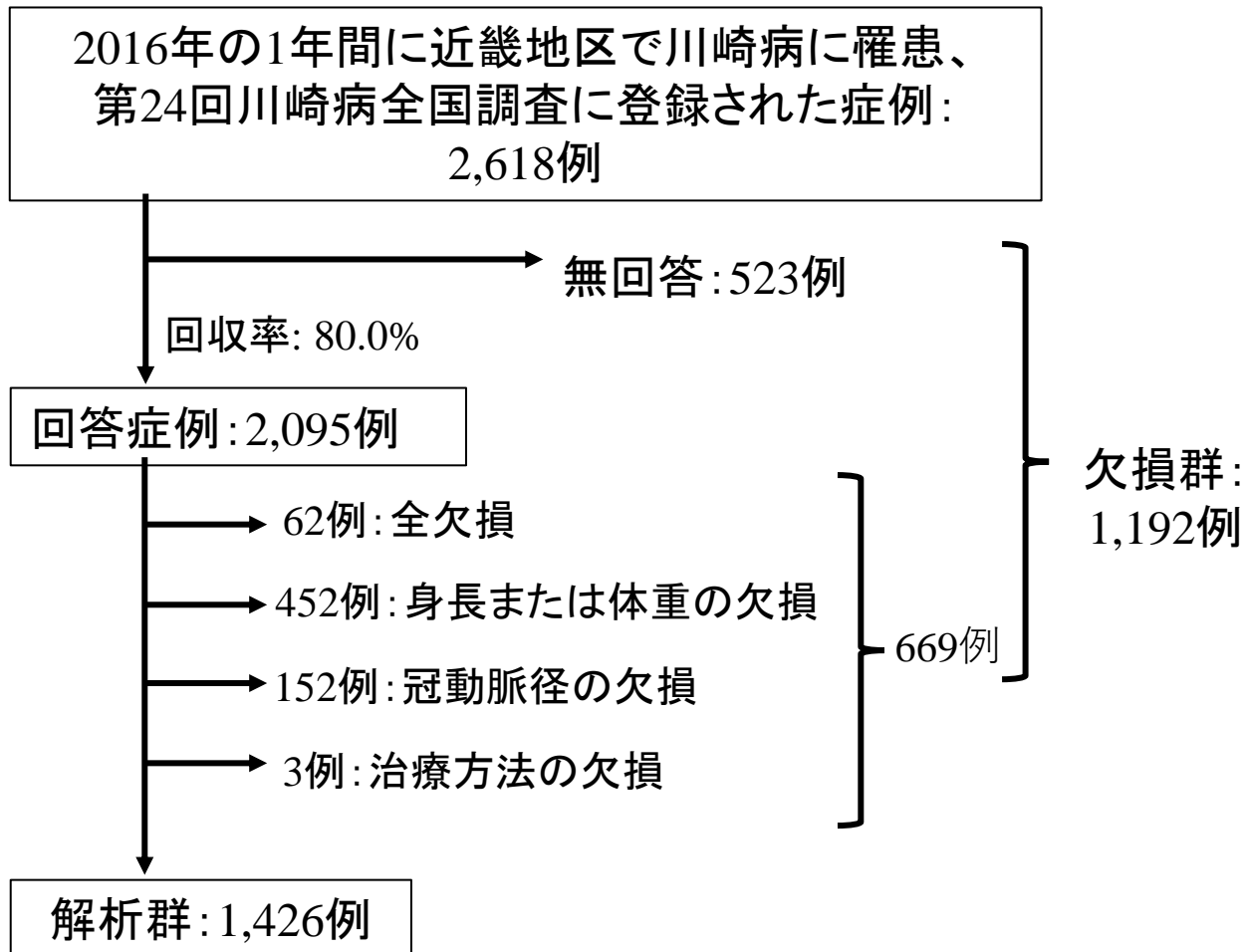
中央値[四分位範囲]もしくはn(%)で記載、統計解析は χ^2 test もしくは Fisher's exact testを使用

※ 冠動脈病変の基準: 厚生省班会議基準 (1983年報告)

背景	解析群 n = 1,426	欠損群 n = 1,192	P値
年齢, (月齢)	27 [13-45]	25 [13-44]	0.1916
<12	299 (20.97)	255 (21.39)	0.8102
12-23	333 (23.35)	297 (24.92)	0.3588
24-35	258 (18.09)	231 (19.38)	0.4205
36-47	205 (14.38)	160 (13.26)	0.4269
48-59	140 (9.82)	101 (8.47)	0.2489
≥60	191 (13.39)	150 (12.58)	0.5601
性別			
男	775 (54.35)	690 (57.89)	0.0753
女	651 (45.65)	502 (42.11)	
川崎病主要症状			
典型例	1116 (78.26)	878 (73.66)	0.0066
非典型例	49 (3.44)	36 (3.02)	0.5812
不全型	261 (18.0)	278 (23.32)	0.0016
診断病日			
1-3	545 (38.22)	476 (39.93)	0.3763
4-6	786 (55.12)	649 (54.45)	0.7525
7-9	83 (5.82)	58 (4.87)	0.2976
≥10	12 (0.84)	9 (0.76)	0.8302
初期治療			
無治療	78	80	0.1883
IVIG単独投与	1166	946	0.1236
IVIG +ステロイド治療	182	166	0.3865
初回IVIG投与病日	4 [3-5]	4 [3-5]	0.8108
初期治療不応例	297 (20.83)	199 (16.69)	0.0079
IVIG単独群	251 (21.52)	158 (16.70)	0.0024
IVIG +ステロイド治療群	42 (23.08)	41 (24.70)	0.5025
追加治療			
追加IVIG	291 (20.41)	208 (17.45)	0.0577
ステロイド	82 (5.75)	83 (6.96)	0.2258
インフリキシマブ	18 (1.26)	12 (1.01)	0.5846
免疫抑制薬	47 (3.30)	16 (1.34)	0.0012
血漿交換	14 (0.98)	10 (0.84)	0.8376
冠動脈病変*	43 (3.02)	36 (3.02)	1.000
拡大病変*	32 (2.24)	27 (2.27)	1.000
瘤病変*	9 (0.63)	8 (0.67)	1.000
巨大瘤病変*	2 (0.14)	1 (0.08)	1.000

研究対象の選択と除外

(論文 Figure 1)

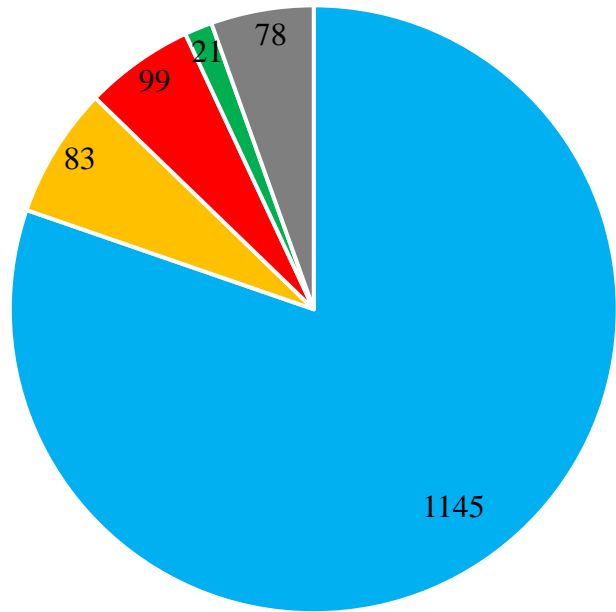


急性期の治療法について

(論文: Figure 2)

1st-line (初期治療)

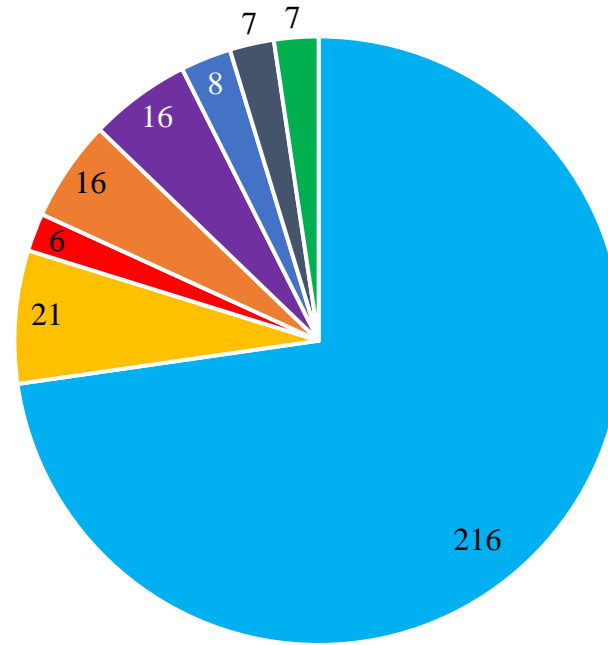
n = 1,426 (100%)



■ IVIG単独 ■ IVIG+PSL ■ IVIG+IVMP ■ 其他 ■ 無治療

2nd-line (追加治療)

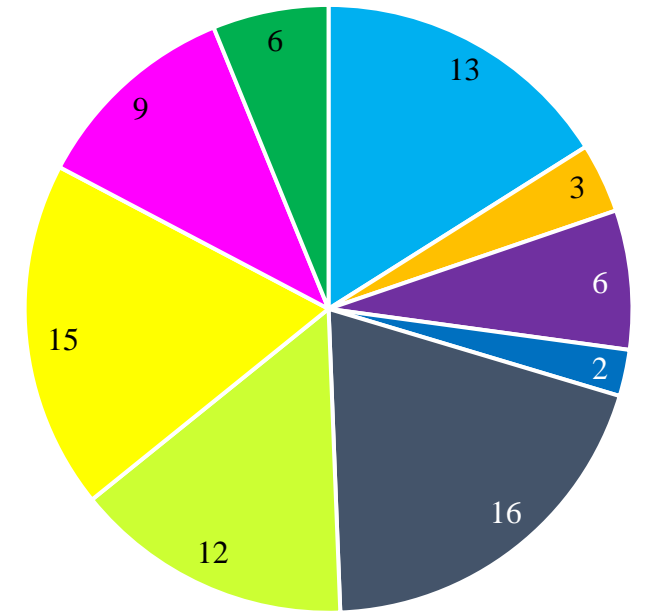
n = 297 (20.8%)



■ IVIG単独 ■ IVIG+PSL ■ IVIG+IVMP
 ■ IVIG+IVMP+UTI ■ IVIG+CsA ■ IVIG+UTI
 ■ PSL ■ 其他

3rd-line 治療

n = 82 (5.8%)



■ IVIG単独 ■ IVIG+PSL ■ IVIG+CsA
 ■ IVIG+UTI ■ PSL ■ CsA
 ■ IFX ■ PE ■ 其他

初期治療ではIVIG単独は1,145/1,426例(80.3%)、IVIG+ステロイド併用は182/1,426例 (12.8%)。

2nd-lineではIVIG単独が216/297例(72.7%)、ステロイドが50/297例(16.8%)に使用された。

3rd-lineではステロイド:19/82例(23.2%)、シクロスポリン:18/82例(22.0%)、インフリキシマブ:15/82例(18.3%)、血漿交換:9/82例(11.0%)であった。

冠動脈病変(CAA)判定基準の変更によるCAA発症患児数(比率)の変化

論文: Table 2

	旧基準 (厚生省班会議基準)	新基準 (Zscore基準)
冠動脈病変	43 (3.0)	126 (8.8)
小瘤	32 (2.2)	114 (8.0)
中等瘤	9 (0.6)	10 (0.6)
巨大瘤	2 (0.1)	2 (0.1)

n(%)で記載

旧基準(厚生省班会議基準)

- ・小瘤 : 血管内径 3~4mm (<5歳以下)
- ・中等瘤: 血管内径 4~8mm
- ・巨大瘤: 血管内径 >8mm

新基準(Zスコア基準)

- ・小瘤 : Z score 2.5 ~ 5.0
- ・中等瘤: Z score 5.0 ~ 10.0
- ・巨大瘤: Z score ≥10.0

旧基準(厚生省班会議基準)ではCAA発症患児数は43/1,426例(3.0%)であったが、新基準(Z score基準)ではCAA患者数は126/1,426例(8.8%)で、旧基準の約3倍となった。内訳では、特に小瘤(Z score 2.5~5.0)と診断されたCAA患者の割合増加が最も高かった。

冠動脈病変(CAA)発症予測因子の解析

単変量解析結果 (論文: Table 3)

	CAA群	No CAA群	P値
年齢 <1歳	48 (38.7)	249 (19.2)	<0.0001
性別 男	65 (51.6)	710 (54.6)	0.5140
Pre-Z-max* ≥1.9	77 (61.1)	290 (22.3)	<0.0001
WBCs, /μL	15,465 [11,845–19,685]	14,700 [12,100–18,753]	0.2642
Neut, %	64.9 [50.1–76.8]	68.0 [55.5–79.0]	0.0568
Neut, /μL	9,715 [6,900–13,499]	9,821 [7,154–13,455]	0.7859
Minimum Plt, /μL	30.5 [24.1–36.5]	30.6 [25.2–36.8]	0.7104
AST, IU/L	59 [39–114]	48 [37–93]	0.0525
ALT, IU/L	56 [22–145]	36 [17–110]	0.0174
TB, mg/dL	0.6 [0.5–1.1]	0.6 [0.4–0.9]	0.0248
Na, mEq/L	134 [132–136]	134 [132–136]	0.2208
CRP, mg/dL	7.90 [4.74–11.79]	7.38 [4.43–11.54]	0.5394
初回IVIG 抵抗	34 (27.0)	263 (20.2)	0.0844

中央値[四分位範囲]もしくはn(%)で記載

多変量解析結果 (論文: Table 4)

	Odds ratio	95% Confidence interval	P値
年齢 <1歳	2.427	1.602–3.677	<0.0001
性別 男	0.927	0.626–1.374	0.7061
Pre-Z-max* ≥1.9	5.138	3.469–7.610	<0.0001
ALT, IU/L	1.973	0.306–12.721	0.4850
TB, mg/dL	3.333	0.333–33.369	0.3247
初回IVIG 抵抗	1.495	0.953–2.345	0.0799

*Pre-Z-max :川崎病診断日の冠動脈枝 (C1、C5、C6、C11) Zscoreの最大値

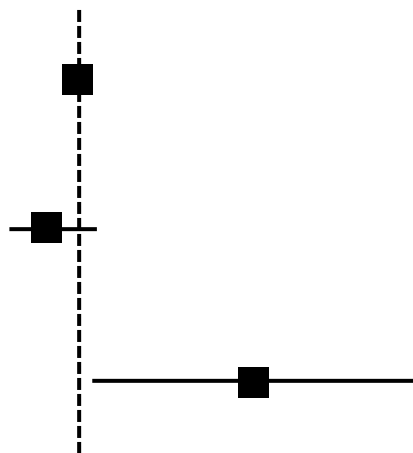
単変量解析で統計学的に有意であったリスク因子は年齢<1歳、Pre-Z-max≥1.9、血清ALT値、血清TB値。

上記4項目に加えて性別と初回IVIG抵抗の有無を調整した多変量解析の結果、年齢1歳未満とPre-Z-max≥1.9がCAA発症のリスク因子であった。

ステロイドの使用時期と冠動脈病変(CAA)発症について

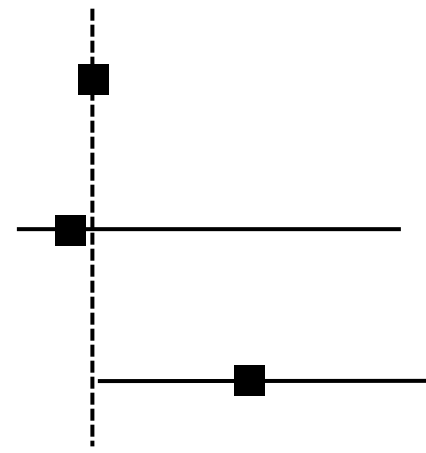
(論文: Figure 4)

全KD患者 (n = 1,426)



ステロイド治療の有無	CAA有/CAA無 患者数	OR (95% CI)
ステロイド無	103/1,088	1.00 (reference)
初期治療でのみステロイド有	10/154	0.69 (0.35–1.34)
初期+追加治療、もしくは追加治療でのみステロイド有	13/58	2.37 (1.26–4.47)

初期治療不応群KD患者 (n = 297)



ステロイド治療の有無	CAA有/CAA無 患者数	OR (95% CI)
ステロイド無	19/183	1.00 (reference)
初期治療でのみステロイド有	2/22	0.88 (0.19–4.01)
初期+追加治療、もしくは追加治療でのみステロイド有	13/58	2.16 (1.00–4.64)

ステロイド使用時期別にCAA発症状況を調べた。

ステロイド使用なし群を基準とした場合に、①初期治療のみでステロイドを使用した群ではCAA発症割合に統計学的に有意差は認めなかったが、②追加治療でステロイドを使用した群ではCAA発症割合が有意に高かった。

感度分析として初期治療不応群に限って解析した場合も同様に、①と②の結果が得られた。

Summary

1. 約20%の患児で身長が未測定であった。
2016年の時点で Z score による冠動脈病変(CAA)評価の浸透率は低かったと推測された。
2. CAAの判定基準が厚生省班会議基準から Z score基準に変更されることによって、冠動脈後遺症発症割合が増加することが示唆された。
3. 初期併用薬としてステロイドが多かったが、3rd 治療ではシクロスポリンやインフリキシマブなど様々な治療が混在していた。
→ 不応例に対する追加治療法の選択には、更なるデータの集積が必要である。
4. 初期治療でのみステロイド併用群は、CAA発症割合がステロイド併用なし群と有意差を認めなかった。追加治療でステロイドを使用した群では、使用なし群に比してCAA発症割合が高かった。
→ 病日が進んだ時点でのステロイド治療の適否は慎重な判断が必要である。
5. 年齢1歳未満とPre-Z-max \geq 1.9が、CAA発症のリスク因子であった。

謝辞(敬称略)

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
大阪大学医学部附属病院
大阪市立住吉市民病院
堺市立総合医療センター
市立池田病院
市立豊中病院
市立吹田市民病院
市立ひらかた病院
地方独立行政法人 市立東大阪医療センター
八尾市立病院
泉大津市立病院
市立岸和田市民病院
市立貝塚病院
りんくう総合医療センター
大阪赤十字病院
済生会 中津病院
大阪府済生会 茨木病院
独立行政法人地域医療機能推進機構大阪病院
松下記念病院
田附興風会 北野病院
住友病院
日本生命済生会付属日生病院
大阪府警察協会大阪警察病院
石井記念愛染園付属愛染橋病院
彰療会 大正病院
同仁会 耳原総合病院
宝生会 PL病院
大阪医科大学病院
淀川キリスト教病院
真美会 中野こども病院
寺西報恩会 長吉総合病院

大阪市立総合医療センター小児救急科
枚方公済病院
関西医科大学附属病院
松原徳洲会病院
市立柏原病院
大阪労災病院
国立循環器病研究センター
和泉市立病院
JCHO星ヶ丘医療センター
愛仁会 千船病院
岸和田徳洲会病院
愛仁会 高槻病院
近畿大学医学部附属病院
コープおおさか病院
信愛会 交野病院
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
河内友紘会 河内総合病院
徳洲会 八尾徳洲会総合病院
阪南市民病院

明石医療センター
神戸大学病院
関西労災病院
兵庫県立西宮病院
明石市立市民病院
公立豊岡病院
市立川西病院
市立伊丹病院
赤穂市民病院
市立西脇病院
市立芦屋病院
三田市民病院
姫路赤十字病院
済生会 兵庫県病院
JCHO神戸中央病院
公学共済 近畿中央病院
神戸掖済会病院
六甲アイランド甲南病院

兵庫医科大学ささやま医療センター
淡路平成会東浦平成病院
神戸市立医療センター西市民病院
神戸赤十字病院
兵庫県立こども病院
加東市民病院
兵庫医科大学病院
総合病院 姫路聖マリア病院
尼崎医療生協病院
(医療晋真会)ペリタス病院
兵庫県立丹波医療センター
独立行政法人国立病院機構神戸医療センター
医療法人社団純心会 パルモア病院

京都医療センター
市立福知山市民病院
独立行政法人国立病院機構舞鶴医療センター
京都府立医科大学付属北部医療センター
京都市立病院
公立南丹病院
京都第二赤十字病院
済生会 京都府病院
京都鞍馬口医療センター
総合病院 日本バプテスト病院
石鎚会田辺中央病院
亀岡市立病院
三菱京都病院
美杉会男山病院
(医療)医仁会 武田総合病院
宇治徳洲会病院
(医療)啓信会 京都きづ川病院
社団法人京都保健会京都民医連中央病院
京都府立医科大学小児疾患研究施設内科部門

三重県立総合医療センター
市立四日市病院
尾鷲総合病院
紀南病院

JCHO四日市羽津医療センター
桑名東医療センター
岡波総合病院
名張市立病院
国立病院機構三重病院

市立奈良病院
奈良県立医科大学病院
大和高田市立病院
済生会 奈良病院
地域医療機能推進機構大和郡山病院
天理よろづ相談所病院
土庫病院
国保中央病院
阪奈中央病院
奈良県立総合医療センター
済生会 中和病院

大津市民病院 小児循環器科
近江八幡市立総合医療センター
彦根市立病院
大津赤十字病院
長浜赤十字病院
済生会滋賀県病院
大津赤十字志賀病院
昂会湖東記念病院
滋賀医科大学病院
野洲病院

和歌山県立医科大学病院
公立那賀病院
橋本市民病院
国保日高総合病院
社会保険紀南病院
新宮市立医療センター
日本赤十字社和歌山医療センター
和歌山ろうさい病院

本研究遂行にあたり、その一部を、科学研究費補助金事業(課題番号:19H03904)として実施した。