

総 説

重症川崎病におけるアフェリシス～血漿交換療法の有用性～

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

Apheresis for Severe Kawasaki Disease—Effectiveness of Plasma Exchange Therapy—

Masaaki Mori

Department of Pediatrics, Yokohama City University Medical Center

Summary In Kawasaki disease, it is important that treatment is effective before the tenth day of illness when a coronary lesion can occur, and it is a well-known fact that early disappearance of inflammation leads directly to the onset restraint of the coronary lesions. Plasma exchange (PE) removes inflammatory cytokines and chemokines in the blood for Kawasaki disease directly and suppresses the inflammation early. The treatment result of the PE for the IVIG-resistant Kawasaki disease is excellent, and if it can be started particularly before coronary lesions develop, we will expect an extremely big effect.

In conclusion, when immunoglobulin therapy, steroid pulse therapy or neutrophilic elastase inhibitor therapy is invalid, we can perform PE therapy under health insurance coverage in Japan.

Key words : coronary artery lesions, cytokine, early intervention, IVIG-resistant, plasma exchange

1. は じ め に

血液浄化法のうちのひとつである血漿交換療法 (plasma exchange: PE) は、血液を血球成分と血漿成分に分離し、等量の新鮮凍結血漿 (FFP) やアルブミンなどで置換する治療法である。病的物質 (自己抗体, 免疫複合体, アルブミン結合性毒素, 炎症性サイトカイン, ケモカインなど) は血漿に含まれ、それを除去することを目標としている。また、劇症肝不全のように、凝固因子が欠乏し FFP 輸血でも補充が間に合わない場合に大量補充する目的で使用することもある。PE は川崎病に対しては循環血液中の炎症性サイトカインやケモカイン, 炎症惹起物質を直接除去し、炎症を早期に鎮静化させる目的で行われる。

ここでは、初期治療不応例に対する追加治療としての PE 療法について、概説する。

2. 川 崎 病 と は

川崎病は冠動脈病変 (coronary artery lesions, 以下 CALs) を高頻度に発症する血管炎症候群である¹⁾。本疾患は年々増加の一途をたどり、第 22 回全国調査成績では 2012 年には 0~4 歳人口 10 万対 264.8 人と過去最高の罹患率を示し、2005 年から 8 年続けて毎

年 1 万人を超える患者の発症がみられている²⁾。川崎病の治療では、世界的にすでに大量ガンマグロブリン (intravenous immunoglobulin, 以下 IVIG) 療法の有用性が明確にされており、第一選択の治療法として確立している^{3,4)}。しかし、患児の 5~10% はこの IVIG 療法に不応で、川崎病の後遺症である CALs 併発例は依然として年間 500~800 例にのぼり、本症の治療上の最大の問題になっている。本疾患では、炎症性サイトカインが高値および持続することにより生じる CALs を抑制するために発病後 10 日以内に炎症を鎮静化する必要がある、早期の炎症鎮静化こそが CALs の発症抑制に有効な手段に他ならない。

ここでは、川崎病の病態と、本疾患の leading cytokine と考えられる TNF- α を中心としたサイトカイン阻止を標的とした治療法である血漿交換療法について述べる。

3. 川崎病における PE 療法の実際 (表 1)

PE の基本原理は、膜型血漿分離器を使用し、膜間圧力差 (transmembrane pressure) により濾過を行う。バスキュラーアクセス (vascular access: VA) から脱血し膜型血漿分離器を通すことで血球成分と血漿成分に分離され、血漿成分はそのまま破棄される。

表 1 PE の方法と手順

方式	： 静脈-静脈方式（場合によって動脈-静脈方式）
使用機器	： JNN-55X（JUNKEN MEDICAL）
使用回路	： JCH-12s（JUNKEN MEDICAL）
血漿分離器	： プラズマフロー TM OP-02W（旭化成クラレメディカル）
カテーテル	： 6～7 Fr 小児用 6 Fr ベビーフロー（ユニチカ） 6.5 Fr GamCath（ガンプロ） 7 Fr トルネードフロー（日本シャーウッド） 主に大腿静脈に留置（または内頸静脈、鎖骨下静脈）
置換液	： 5% アルブミン 貧血がある場合は RCC，DIC 合併の場合は FFP も考慮
交換量	： 1～1.5 循環血漿量 循環血漿量（mL）＝BW/13×（100－Ht）×100
抗凝固療法	： ヘパリン（開始時 15～30 U/kg volus，15～30 U/kg/h 持続） またはナファモスタット（初回投与なしで 0.3 mg/kg/h 持続） ACT（activated clotting time）を 180～250 sec で維持

* RCC：濃厚赤血球，FFP：新鮮凍結血漿，BW：体重，Ht：ヘマトクリット。

その後、同量の置換液で補充を行い、体内へ返血する。

体格が小さく、循環血液量が少ない小児において PE を施行する場合には、確実な VA の確保、体外循環ボリューム（priming volume：PV）の低減、低体温の防止、抗凝固薬の使用、安全な鎮静、などに注意する必要がある⁵⁾。PE の施行にあたっては ICU もしくは PICU での管理を基本とし、血漿交換量は約 1～1.5 循環血漿量（循環血液量（mL）＝体重（kg）/13×（100－ヘマトクリット値（%）/100）×1,000）を 1 回の目標量とした。標準的には 3 日間施行するが、解熱、炎症反応の改善が得られなければ最大 5 日まで延長する。

なお、PE は当院および附属病院両者の倫理委員会での承認を経て、全例患者家族に説明と同意を得た上で行った。また理解のできる患児には十分に予め説明を行うように努めている。

3.1 回路の選択、装置の設定

PV は低容量の血液回路を使用したとしても循環血液量と比べて相対的に大きくなるため、体外循環開始時にはパラメータの低下やバイタルサインの変化に細心の注意が必要になる。一般的には PV が循環血液量の 10%（8 mL/kg）以下になるように血漿交換装置や血液回路を選択、準備するが、新生児・乳児では実現することが難しいため、PV が 8 mL/kg 以上になる場合には治療開始時に回路内を RCC，FFP などの血液製剤で充填し、血液希釈による初期のパラメータの変化やバイタルサインの変化（initial drop）を予防する必要がある。血漿分離器は日本国内ではプラズマフローTMOP-02W のみが使用可能であり、これを用い

た PE 施行時の PV は血漿側を含めて約 60 mL 弱となる。

PE 施行にあたっては、 Q_B は 20～30 mL/min で設定する。必要以上に Q_B を上げる必要はないが、あまり少なすぎても血液の回路通過時間の延長を招くので好ましくない。PE は操作原理に濾過を用いた治療であるため、 Q_B 低下による治療効率の低下は理論的に少ない。そのことから、回路内凝固を来たさない最低の Q_B （20～30 mL/kg）で治療を行い、循環動態の安定に配慮する。血漿流量（ Q_P ）は Q_B の 20% を最大とし、膜間圧力差（transmembrane pressure：TMP）の上昇に注意する。

3.2 低体温対策

小児は体重に比べて体表面積が大きいこと、呼吸数が多く体重あたりの分時換気量が大きいこと、皮下脂肪が少ないこと、皮膚が薄く未熟なため経皮的蒸散が多いことなどの理由から、もともと低体温をきたしやすい。さらに体外循環中には循環血液量に比べて体外循環量の割合が多くなるため、より低体温に陥りやすい。血漿交換装置の加温機能のみでは体温低下を防げないことも多く、回路そのものを温める、インフュージョナーで患児を暖めるなどの対応が必要になることがある。

3.3 抗凝固薬

小児の場合、小さい体格で体外循環血液量が十分に確保できないこと、体格に比して回路・膜面積の容量が大きいことから、成人より抗凝固薬が多く必要になることがある。通常はヘパリンナトリウムを使用するが、出血傾向や血小板減少がある場合などはメシル酸

ナファモスタットを使用する。抗凝固薬のモニタリングは、ベッドサイドで簡便かつ短時間で行える ACT (activated clotting time) を測定し、回路内凝固が起らないように細やかな調整を行う。目標 ACT 値は 180~250 秒とする。

3.4 PE 施行中の鎮静

血液流量や体外循環血液量は非常に多く、カテーテルの屈曲や抜去は非常に危険であるため、乳児・幼児期の患者では安全に PE を施行するために確実な鎮静が必要である。場合によっては気管挿管・人工呼吸管理下での施行も考慮する必要がある。体外循環中もバイタルサインなどの急激な変化に速やかに対応することが重要であるため、可能な限り ICU・PICU での管理が望ましい。

3.5 PE の合併症

バスキュラーアクセス確保による合併症（気胸、血管損傷、カテーテル感染）、抗凝固薬や置換液に対する反応（アナフィラキシー、出血傾向、低 Ca 血症）、体外循環そのものに起因する合併症（低血圧、低容量性ショック、低体温）などが起きる可能性がある。特に体外循環開始時のバイタルサインの変動には十分留意する必要がある。

4. PE 療法の適応

我々の施設では、インフリキシマブ (infliximab: IFX) の登場前には、川崎病と診断した後、速やかに標準治療である IVIG 療法を開始し、初回 IVIG 無効例には IVIG 追加投与を行い、それでも改善が見込めない場合に、「IVIG 不応例」として PE を選択してきた。

IVIG 不応例の判定は、IVIG 投与終了後 48 時間以内に以下の項目を満たす場合とした。

① 1 日のうちで少なくとも 1 回は 38 度以上の発熱を示す場合。

② 血液検査における炎症のマーカー（白血球数、好中球数、CRP の 3 項目）の fractional change (FC) が少なくとも、1 項目以上改善が得られない場合。

重症度評価に用いた FC とは、我々が提唱した IVIG 不応および冠動脈病変合併のリスク群を予測する重症度判定法である⁶⁾。IVIG 治療を施行した 193 例の川崎病患者の臨床データを元に後方視的に検討したものであり、特に IVIG 前後の血液生化学的検査データの変動に着目している。各検査値の変化率を fractional change: FC として以下のように定義した。

表 2 冠動脈合併症の有無と Fractional change の関係（文献 6 より引用）

	CAL (-) 169	CAL (+) 24	Specificity
WBC	3 (1.8%)	21 (87.5%)	98.2%
Neutrophil	6 (3.6%)	19 (79.1%)	97.0%
CRP	8 (4.7%)	16 (66.7%)	95.3%

FC = (IVIG 投与後 48 時間での検査値)

– (IVIG 投与前の検査値)

/ (IVIG 投与前の検査値)

193 症例を冠動脈正常群 ($n=169$) と冠動脈病変合併群 ($n=24$) に分け、白血球数、好中球数、血小板数、CRP、アルブミンの FC を検討したところ、白血球数、好中球数、CRP 値の FC で有意な差を認めた。冠動脈正常群で FC が正の値（増悪傾向）を示した症例がそれぞれ 1.8%、3.6%、4.7% であったのに対し、冠動脈病変合併群では 87.5%、79.1%、66.7% と高率であった。血小板数、アルブミンでは有意な差を認めなかった（表 2）。白血球数、好中球数、CRP 値のいずれかの FC が正の値をとる症例では冠動脈合併症のリスクが高い重症例であることが示唆され、IVIG 不応例に冠動脈合併症が明らかに多いことから、追加治療を導入する基準としても有用であると結論付けている。

5. 追加治療としての PE の有用性

図 1 に PE による典型的な経過を示した IVIG 不応症例を示す。発熱も速やかに消失し、種々の臨床症状も検査所見も経過とともに正常化できることは明白である。

我々は 2004 年の報告で、IVIG 不応患者に対する PE の安全性と冠動脈病変の予防効果について検討を行った^{7,8)}。2 回の IVIG に不応な症例 105 例のうち PE 療法を施行した群 (PE (+) 群: 46 例) と IVIG の追加投与を重ねた群 (PE (-) 群: 59 例) に分けて、それぞれの急性期の冠動脈病変発生状況について比較検討した。冠動脈拡大を認めたものの発症 30 日以内に正常化した一過性拡張群 (transient dilatation: TD)、30 日を越えて拡大が残存した群 (persistent dilatation: PD)、さらに内径 8 mm 以上の巨大冠動脈瘤を残した群 (giant aneurysms: GA) に大別した。PE (-) 群では 59 例中 TD 13 例、PD 9 例、GA 2 例

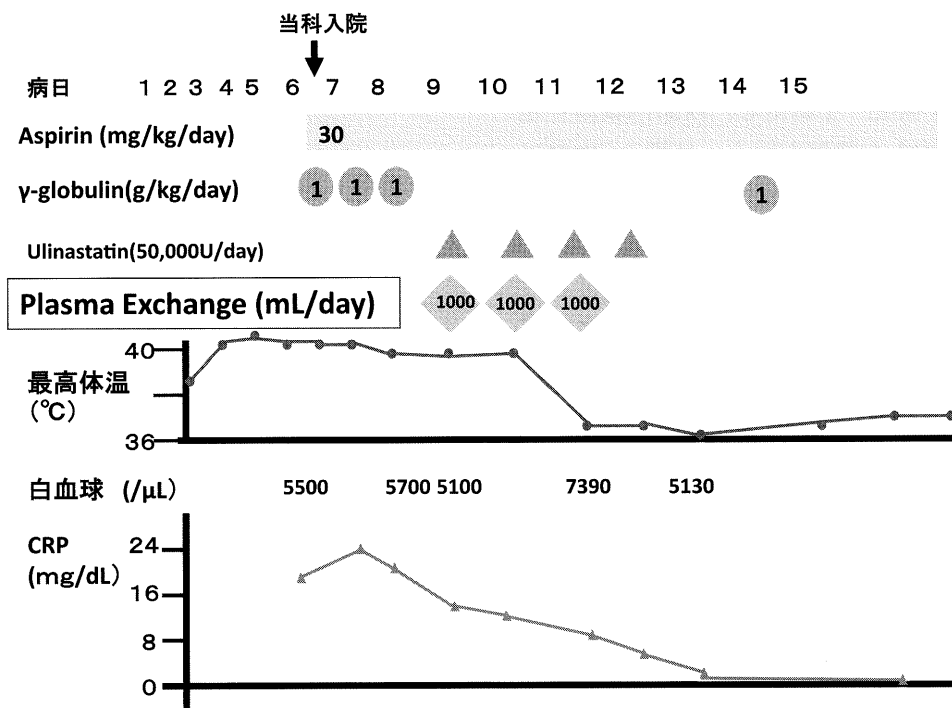


図1 PE治療症例の経過(2歳男児)

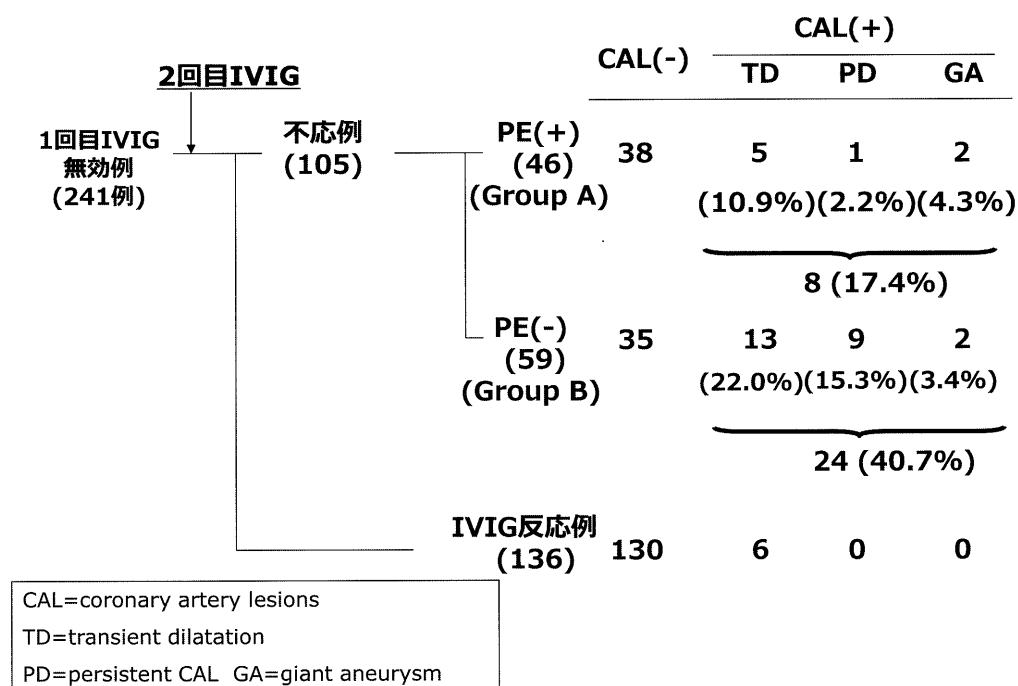


図2 IVIG 不応例に対する PE の効果 (文献 8 より引用)

の計 24 例 (40.7%) に冠動脈病変が認められたのに対し, PE (+) 群では 46 例中 TD 5 例, PD 1 例, GA 2 例の 8 例 (17.4%) に認められたに過ぎず, 十分な有意差を認めた ($P=0.022$) (図 2). 多変量解析の結果, PE 療法は IVIG 追加療法と比較してオッズ比 0.052 ($P=0.0012$) と冠動脈病変の発生頻度を有意に

低下させることが判明した (表 3).

我々は, さらに長期的な冠動脈病変の経過 (発症 1 年以上) に関して, 対象症例数を大幅に増やして検討を行った⁹⁾. 10 年以上の長期にわたる症例の検討であることから, 初期治療としての IVIG の投与方法, 追加治療, PE 開始病日などの違いはあるものの, 冠動

脈拡大が始まる前に PE を開始することができれば後遺症残存率は 0% (0/105) という驚異的な成果を示した。PE 前にすでに拡大が始まっている症例では後遺症残存率 30% (6/20) であり、統計学的に有意な差異を認めた ($P<0.001$)。後遺症として巨大瘤を残した 5 例のうち 4 例は PE 前に明らかに瘤形成 (残りの 1 例も拡大あり) が認められており、追加治療として PE 以外を選択していても後遺症は免れなかったものと推測される。

また、最近では、IVIG 追加療法にも不応である川崎病に対してインフリキシマブ (IFX) と PE を組み合わせた段階的治療法を行うことで、より強力に CALs 形成を抑制できることが明らかになった¹⁰⁾。IVIG 不応例 76 例に対して IFX 治療を加え、さらに

IFX 不応例 6 例に対し救済的治療として PE を実施し、すべての症例において発熱および他の臨床症状は軽快し、検査値の上からも著しい炎症抑制が認められ、結果として全例で冠動脈障害の抑制および完治をみた。なお IFX 不応のみならず、診断病日が遅かったり、意識障害や心機能低下など重症な合併症を呈していたり、診断時にすでに冠動脈に変化が始まっている場合などには、IVIG 追加や INF 投与を行わずに早期に PE に移行した症例も存在する (表 4)。川崎病治療の最終目標は冠動脈病変形成を抑制することであるため、〈IVIG+IFX+PE〉という段階的かつ可及的な治療によりこの目的を十分に達成しうる可能性が示唆されている (図 3)。

6. PE 療法のエビデンス評価および保険適応

有効性に関する検討はそのほとんどが症例報告である。Joh が初めて川崎病への PE の可能性について言及し¹¹⁾、Takagi らは IVIG 不応である 4 歳の女兒に PE を 3 日間施行し、炎症の鎮静化に成功し冠動脈合併症もなかったと報告している¹²⁾。前方視的研究に基づいた報告はこれまで存在せず、後方視的研究も以前我々が報告したものも含めて、これまで 2 報告に限られる。Villain らは、発症後 15 日以内の 20 症例に対し PE 療法あるいは IVIG 療法を行い比較検討した¹³⁾。8 例で PE (実際には 7 例が exchange transfusion, 1 例のみが plasmapheresis), 12 例で IVIG 投与を行い、十分な統計学的処理はなされていないが、全症例で冠動脈病変の発症はみられず安全性についても問題はな

表 3 PE 施行の有無と冠動脈病変合併頻度との相関 (文献 8 より引用)

多重解析	オッズ比 (95% 信頼区間)	P 値
PE(-) (+)	1 0.052 (0.007~0.244)	0.0012

表 4 「段階的治療法」における PE の適応基準

- 1) IFX 投与後 24~36 時間で、体温 38℃ 以上が持続したり、臨床症状の改善が認められない場合、「IFX 無効」と判断。
- 2) IFX の適応基準に即さない、あるいは除外基準に当てはまる場合 (年齢制限や感染症の存在、等)。
- 3) 冠動脈に変化が始まっている場合や臨床症状の増悪が著しい場合には、IVIG 追加あるいは IFX 投与を行わずに早めに PE を導入する。

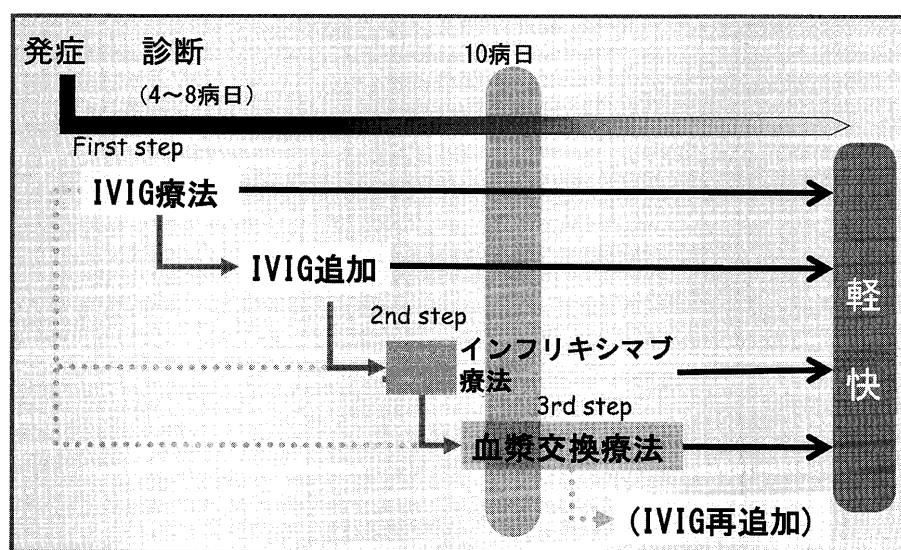


図 3 当科における急性期川崎病の「段階的治療」

表5 川崎病に対するPEの保険適用取得

当該療法の対象となる川崎病は、免疫グロブリン療法、ステロイドパルス療法又は好中球エラスターゼ阻害薬投与療法が無効な場合又は適応とならない場合に限り、一連につき6回を限度として算定する。

診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について（平成24年3月5日保医発0305第1号より）。ただし、DPC施設では、血漿交換療法は、技術料のみ算定可。材料、薬剤は包括（算定不可）。「小児入院医療管理料」算定の場合、処置（技術料、材料、薬剤）は別途算定不可。DPC施設の「小児入院医療管理料」では、技術料のみ算定可。「小児特定集中治療室管理料」（新設）算定の場合、処置（血漿交換療法）は別途算定可。ただし、小児特定集中治療室管理料を算定可能な病態の規定あり。

かったと報告している。

また、2012年4月から、川崎病に対するPEは保険適用を取得しており、免疫グロブリン療法、ステロイドパルス療法又は好中球エラスターゼ阻害薬投与療法が無効な場合又は適応とならない場合に、一連につき6回を限度として算定することが可能となっている（表5）。

7. お わ り に

川崎病では、冠動脈病変が生じうる第10病日以前に治療が奏効することが重要であり、早期の炎症鎮静化が冠動脈病変の発症抑制に直結していることは周知の事実である。IVIG不応川崎病に対するPEの治療成績は良好であり、特に冠動脈病変が出現する前に開始することができれば、極めて大きな効果が期待できる。今後も、強力な追加治療の一つとして、常に考慮する必要があると思われる。

著者の利益相反（conflict of interest: COI）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, et al: A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; **54**: 271-6
- 2) 日本川崎病研究センター川崎病全国調査担当グループ：第22回川崎病全国調査成績 <http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyou/20130909/mcls22report.pdf>
- 3) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; **2**(8411): 1055-8
- 4) Mori M, Miyamae T, Imagawa T, et al: Meta-analysis for the results of intravenous gamma-globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol* 2004; **14**: 361-6
- 5) 相馬 泉, 服部元史：小児に対する体外循環、アフエリスマニュアル改訂第3版, 日本アフエリシス学会編, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2010, pp. 184-91
- 6) Mori M, Imagawa T, Yasui K, et al: Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000; **137**: 177-80
- 7) Imagawa T, Mori M, Miyamae T, et al: Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004; **163**: 263-4
- 8) Mori M, Imagawa T, Katakura S, et al: Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin. *Mod Rheumatol* 2004; **14**: 43-7
- 9) Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, et al: Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2012; **54**: 99-103
- 10) Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S: Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2014; **164**: 1128-32
- 11) Joh K: Effects of plasma exchange in Kawasaki disease. In: Oda T, ed, *Therapeutic plasmapheresis (IV)*, Schattauer, New York, 1985, pp. 519-24
- 12) Takagi N, Kihara M, Yamaguchi S, et al: Plasma exchange in Kawasaki disease. *Lancet* 1995; **346**: 1307
- 13) Villain E, Kachaner J, Sidi D, et al: Trial of prevention of coronary aneurysm in Kawasaki's disease using plasma exchange or infusion of immunoglobulins. *Arch Fr Pediatr* 1987; **44**: 79-83