

原 著

重症川崎病における持続的血液濾過透析併用緩徐血漿交換療法の有効性と安全性について

小泉 敬一^{1,2)}, 勝又 庸行¹⁾, 星合 美奈子^{1,2)}, 戸田 孝子^{1,2)}, 喜瀬 広亮^{1,2)},
長谷部 洋平¹⁾, 森口 武史³⁾, 松田 兼一³⁾, 杉田 完爾¹⁾

¹⁾ 山梨大学医学部小児科

²⁾ 山梨大学医学部附属病院新生児集中治療部

³⁾ 山梨大学医学部救急集中治療医学講座

The Efficacy and Safety of Slow Plasma Exchange Plus Continuous Hemodiafiltration for Severe Kawasaki Disease

Keiichi Koizumi^{1,2)}, Nobuyuki Katsumata¹⁾, Minako Hoshiai^{1,2)}, Takako Toda^{1,2)}, Hiroaki Kise^{1,2)},
Yuuhei Hasebe¹⁾, Takeshi Moriguchi³⁾, Kenichi Matsuda³⁾, and Kanji Sugita¹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan

²⁾ Department of Neonatal Intensive Care Unit, University of Yamanashi Hospital, Yamanashi, Japan

³⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan

Background: Intravenous immunoglobulin (IVIG) is an effective treatment for Kawasaki disease. However, severe Kawasaki disease can be refractory to IVIG. The aim of the present study was to investigate the efficacy and safety of slow plasma exchange plus continuous hemodiafiltration (SPE+CHDF) for severe Kawasaki disease.

Materials and Methods: Since September 2007, we have performed SPE+CHDF for severe Kawasaki disease in 12 cases at our facility.

Results: With respect to cardiac function before SPE+CHDF, atrial natriuretic peptide (ANP) values (222.4 ± 172.9 pg/mL), brain natriuretic peptide (BNP) values (425.8 ± 605 pg/mL) and cardiothoracic ratio ($56.3 \pm 5.6\%$) were high in all patients. There were no significant changes in heart rate or systolic blood pressure at 1 h and 3 h after SPE+CHDF compared with results before therapy. There were no cases of intravascular catheter infection, ventilator-associated pneumonia cases or requirement for inotropic agents. All patients became afebrile 1–4 days (median, 1 day) after SPE+CHDF. However, we performed additional treatment in two cases due to recurrence. Seven cases with a coronary artery lesion before SPE+CHDF regressed within 1 year.

Conclusion: Plasma exchange is effective for the treatment of severe Kawasaki disease. However, many cases of severe Kawasaki disease involve hemodynamic failure. Our data suggest that SPE+CHDF can be used to safely perform plasma exchange in these cases.

背景: 当施設で施行した重症川崎病に対する持続的血液濾過透析併用緩徐血漿交換療法 (SPE+CHDF) の有用性と安全性について報告する。

方法: 当施設で IVIG 不応性重症川崎病に対して SPE+CHDF を施行した 12 例を後方視的に検討する。

結果: SPE+CHDF を 12 例 13 コース施行した。SPE+CHDF 施行前の心機能検査所見は、ANP 値、BNP 値、心胸郭比がすべて高値であった。SPE+CHDF 施行前と比較した施行 1 時間後、3 時間後の心拍数の変化率、収縮期血圧の変化率は共に有意差はなかった。SPE+CHDF を施行中に、強心剤の使用例や血管内カテーテル感染、人工呼吸器関連肺炎合併例はなかった。全例で SPE+CHDF 開始後

2014 年 12 月 20 日受付, 2015 年 7 月 31 日受理

別刷り請求先: 〒409-3898 山梨県中央市下河東 1110 番地 山梨大学医学部小児科 小泉敬一

doi: 10.9794/jspccs.31.246

1～4日（中央値1日）で解熱した．SPE+CHDF 施行前に冠動脈病変を認めた7例は，1年以内に全例で退縮した．

結論：重症川崎病には血漿交換療法（PE）が有効である．しかし，重症川崎病は循環動態不良例が多く含まれている．このため，重症川崎病に対して安全に PE を行うためには，SPE+CHDF が有用な方法の一つである．

Keywords: Kawasaki disease, plasma exchange, plasmapheresis, hemodiafiltration, safety

背 景

川崎病は，乳幼児に好発する全身の中小動脈血管炎で冠動脈病変を合併するため，速やかな炎症の抑制が必要である．川崎病の治療には免疫グロブリン療法（intravenous immunoglobulin: IVIG）が有効であるが，IVIG 抵抗性の重症例も存在する¹⁾．

2012年4月，川崎病はIVIG・ステロイドパルス療法・好中球エラスターゼ阻害薬が無効な場合または適応とならない場合，血漿交換療法（plasma exchange: PE）が保険適用となった．今後，重症川崎病の治療としてPEが全国的に普及していくと考えられる．しかし，PEは侵襲的治療で，循環動態不良例や乳児例へ施行する際には安全管理面の配慮が重要である．

川崎病の急性期合併症は，冠動脈病変以外に急性心筋炎や心原性ショック症例が報告されている²⁻¹⁰⁾．川崎病に合併する心原性ショックの頻度は3.3～7.0%⁷⁻⁹⁾，急性心筋炎の頻度は無症候性を含めると50%以上で²⁾，死亡に至る重症症例も報告されている^{4,5)}．さらに，川崎病治療は，IVIGをはじめとする静注薬を多量に投与する必要があるため，体液量が過剰となり心不全発症や増悪には注意が必要である¹⁾．また，急性期に多臓器不全へ陥った重症川崎病症例も報告されている¹⁰⁾．このことから，急性期川崎病は循環動態が不安定な病態であると考えられる．一般的なPEは，患者血漿を短時間で交換するため，急激な血圧変化や膠質浸透圧，電解質変化が影響し，循環動態を不安定にさせる可能性がある¹¹⁻¹⁴⁾．

当施設では2007年9月以降，IVIG 不応性重症川崎病に対してPEによる治療を開始した．重症川崎病は循環動態が不安定であると考えられるため，PEを行う際には，全例で持続的血液濾過透析（continuous hemodiafiltration: CHDF）を併用し緩徐にPEを行う持続的血液濾過透析併用緩徐血漿交換療法（slow plasma exchange plus continuous hemodiafiltration: SPE+CHDF）を選択し，PEの治療効果を報告してきた^{15,16)}．

今回，重症川崎病に対し当施設で施行してきたSPE

+CHDFの有効性をまとめ，さらにSPE+CHDFの施行方法と施行する際の安全管理について後方視的に検討し報告する．

目 的

重症川崎病に対し当施設で施行したSPE+CHDFの有効性と安全性について検討することを目的とする．

対 象

2007年9月から2014年8月までに，山梨川崎病プロトコルを用いて676例に川崎病治療を行った．このうち，IVIG 不応性重症川崎病であった全12例（1.8%）に対してSPE+CHDFを山梨大学医学部附属病院で13コース施行した．

12例の内訳は，年齢4ヶ月～5歳7ヶ月（中央値2歳1ヶ月），男女比8:4，体重5.9～27kg（中央値10.9kg）であった．初回IVIG投与病日は，3～7病日（中央値5病日）．SPE+CHDF 施行前に行われた治療は，1回のIVIG投与が1例，1回のIVIG投与後にinfliximab（IFX）投与が1例，2回のIVIG投与が2例，2回のIVIG投与後にIFX投与が7例，1回のIVIG投与後に心原性ショックを起こし心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support: PCPS）を装着した症例が1例であった（Table 1）．

方 法

川崎病の診断は，厚生労働省川崎病研究班作成改訂5版「川崎病診断の手引き」に基づいて行った¹⁷⁾．山梨川崎病プロトコルを作成し，血漿交換療法の治療適応を決定した．山梨川崎病プロトコルによる治療法は，第5病日からアスピリン内服（30mg/kg/day）を開始しIVIG 2g/kgを24時間で投与する．治療終了後24時間の時点で解熱（体温37.5℃以下）またはCRP値の低下（最高値の50%以下）がない場合

Table 1 Patient Characteristics

Patient	Gender	Age at onset	Body weight (kg)	Start of IVIG (day)	Treatment before PE
1	Female	4m	5.9	5	IVIG 2+ASA
2	Male	6m	6.1	5	IVIG 1+ASA
3	Male	6m	7.6	5	IVIG 1+IFX+ASA
4	Male	6m	8.6	3	IVIG 2+ASA
5	Male	7m	6.8	5	IVIG 2+IFX+ASA
6	Male	1y3m	10.0	7	IVIG 2+IFX+ASA
7	Male	2y1m	12.6	5	IVIG 2+IFX+ASA
8	Male	2y5m	13.4	4	IVIG 2+IFX+ASA
9	Female	3y0m	12.8	6	IVIG 2+IFX+ASA
10	Female	3y2m	10.9	4	IVIG 2+IFX+ASA
11	Female	3y4m	15.6	3	IVIG 2+IFX+ASA
12	Male	5y7m	27.0	6	IVIG 1+ASA+PCPS

ASA, aspirin; IFX, infliximab; IVIG, intravenous immunoglobulin; PCPS, percutaneous cardio pulmonary support.

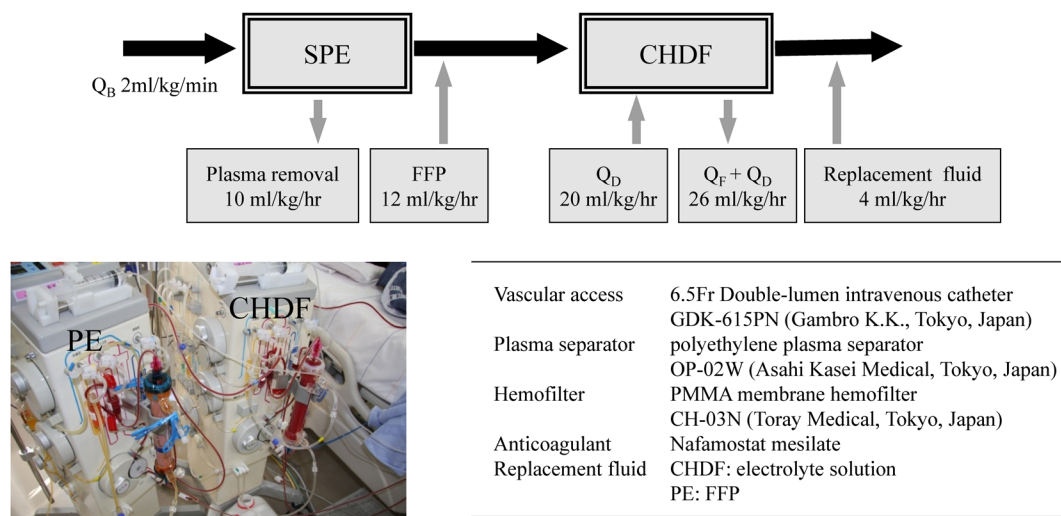


Fig. 1 Operating conditions of SPE+CHDF

SPE was performed over 8h, using 80mL/kg of fresh frozen plasma (FFP), approximately 1-fold the circulating blood volume. One course: SPE+CHDF was performed daily for 3 consecutive days. Slow plasma exchange in combination with CHDF could reduce the side effects of FFP such as hypernatremia, hypocalcemia, metabolic alkalosis and a sharp decrease in colloid osmotic pressure. CHDF, continuous hemodiafiltration; FFP, fresh frozen plasma; PMMA, polymethyl methacrylate; Q_B , blood flow rate; Q_D , dialysate rate; Q_F , filtration rate; SPE, slow plasma exchange.

は、IVIG による追加治療を行う。さらに治療終了後 24 時間の時点で解熱または CRP 値の低下がない場合は、infliximab (IFX) 投与を行う。IFX 投与が適応外症例 (1 歳未満、活動性感染症合併例) または IFX 不応例を重症川崎病とし、SPE+CHDF を施行した。

SPE+CHDF の治療中止基準は、川崎病診断基準に含まれる主要 6 症状の改善、冠動脈拡大の抑制とした。

当施設における SPE+CHDF の施行方法を示す (Fig. 1)。

侵襲的な治療に対する安全面での対策として、1) 小児集中治療、小児血液浄化療法の治療経験を有する

集中治療室で施行する。2) バスキュラーアクセスカテーテル留置は、気管挿管・鎮静を行い、エコーガイド下で施行する。3) SPE+CHDF を施行中は、鎮静と人工呼吸管理を行い、観血的動脈圧・中心静脈圧モニタリングを行う。4) SPE において、凝固因子の喪失を予防するために新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) で置換する。

次に、循環動態変化に対する配慮として、1) SPE は 8 時間以上かけて緩徐に行う。2) 乳児は循環血液量が少ないため、SPE と CHDF の回路内を合成血液 (赤血球濃厚液 2U, FFP 2U, 7%炭酸水素ナトリウム水溶液 20mL, ヘパリン 2mL) でプライミングす

る. 3) 回路内の合成血液は, SPE と CHDF の回路を直列に接続し濾過透析 (Q_B 30 mL/min, Q_F 300 mL/h, Q_D 3000 mL/h, 施行時間 30 分) することで, 患者の Ht 値, K 値と一致させる. 4) 大量 FFP 輸注に伴うアルカローシス, 低アルブミン血症, 高 Na 血症, 低 Ca 血症を改善させるために CHDF を併用する.

1 回あたりの血漿処理量は 1 循環血液量分とする. 大量 FFP 輸注に伴う低 Alb 血症を予防するために, FFP 置換量は血漿処理量の 1.2 倍とし, 過剰水分量を CHDF で濾過し除水する. SPE で使用する FFP は, 5U 製剤を用いることで使用する FFP 製剤数を減らす. SPE+CHDF は, このような方法で連日 3 回を目安に行う.

SPE+CHDF の有効性と安全性の評価項目は, 臨床所見 (体温, 心拍数, 血圧), 血液検査 (末梢血, 血清アルブミン・ナトリウム・カルシウム・ANP・BNP 値, 凝固系), 心エコー検査 (左室駆出分画, 左室拡張末期径), 心胸郭比とした. 治療前後に冠動脈径を計測し, Z score 2.0 以上を拡大と定義した. 測定項目の値は, 平均値±標準偏差で表し, 統計学的検討は, Mann-Whitney 検定で行い, $p < 0.05$ の場合を有意差ありとした.

2005 年, 川崎病に対する CHDF を併用した血漿交換療法は, 山梨大学医学部倫理委員会の承認を得た. 当施設では, 2007 年から重症川崎病に対して SPE+CHDF を施行してきた. その際は, 全例でご両親への説明と同意を得て施行した.

結 果

1. 重症川崎病患者の心機能について

SPE+CHDF 施行前の心機能検査所見を示す. 左室駆出分画は $61.5 \pm 16.8\%$, 左室拡張末期は対正常値比 $111 \pm 13\%$ であった. しかし, ANP 値 (正常値 $< 3 \text{ pg/mL}$) は 10 例中 9 例 ($222 \pm 173 \text{ pg/mL}$), BNP 値 (正常値 $< 18 \text{ pg/mL}$) は 11 例中 10 例 ($426 \pm 605 \text{ pg/mL}$) で共に高値, 心胸郭比 (正常値 $< 55\%$) は 12 例中 8 例 ($56.3 \pm 5.6\%$) で高値であった (Table 2).

また, Ht 値 (正常値 $33 \sim 41\%$) は全例 ($27.1 \pm 3.5\%$), Alb 値 (正常値 $3.9 \sim 5.0 \text{ g/dL}$) は全例 ($2.2 \pm 0.4 \text{ g/dL}$), 血清 Na 値 (正常値 $138 \sim 145 \text{ mEq/L}$) は 12 例中 9 例 ($134.4 \pm 3.0 \text{ mEq/L}$) で低値であった (Fig. 2).

2. SPE+CHDF の施行条件について

バスキュラーアクセスカテーテルは, 内径静脈に 9 例, 大腿静脈に 2 例留置した. 1 例は, PCPS 回路に SPE+CHDF 回路を直接接続した. 血漿処理量は $86.5 \pm 15.1 \text{ mL/kg}$, 循環血漿量に対する血漿処理量の比は 1.60 ± 0.30 , 血漿交換療法施行時間は 8.0 ± 1.7 時間であった. SPE に併用した CHDF の血液浄化量 ($Q_D + Q_F$) は, $29.1 \pm 6.1 \text{ mL/kg/h}$ であった (Table 3).

3. SPE+CHDF の安全性について

SPE+CHDF 施行前後でのヘマトクリット値, 血清電解質, 凝固因子の変化を示す (Fig. 2). ヘマトクリット値, 血清 Na 値, 血清総 Ca 値は変化がなかった. また, アルブミン, フィブリノーゲン, プロトロンビン時間は正常化した.

Table 2 The cardiac function before SPE+CHDF in these cases

Patient	LVEF (%)	LVDD (% of normal)	ANP (pg/mL)	BNP (pg/mL)	CTR (%)
1	73	98	34	36	49
2	63	123	349	1402	62
3	69	92	393	201	49
4	71	93	104	43	51
5	69	128	1290	159	55
6	70	122	NA	196	50
7	61	117	NA	NA	59
8	65	118	564	775	62
9	66	107	70	14	58
10	60	106	89	72	60
11	60	104	113	62	56
12	10	129	218	1725	65
Mean±SD	61.5 ± 16.8	111 ± 13	222 ± 173	426 ± 605	56.3 ± 5.6

ANP, atrial natriuretic peptide; BNP, brain natriuretic peptide; CTR, cardiathoracic ratio; LVEF, left ventricular ejection fraction, LVDD, left ventricular end-diastolic diameter; NA, not available.

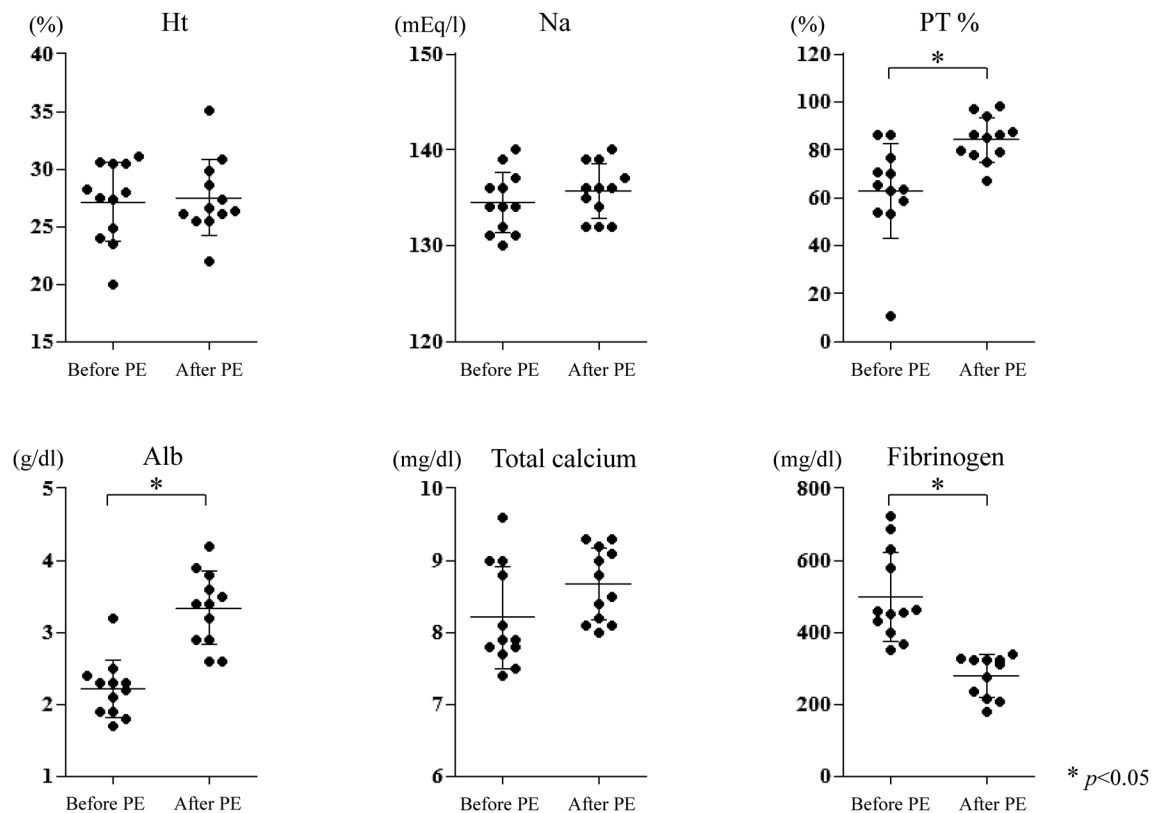


Fig. 2 Effects on hematocrit, biochemistry and coagulation factor in SPE+CHDF

Alb, albumen; CHDF, continuous hemodiafiltration; Ht, hematocrit; PT, prothrombin time; SPE, slow plasma exchange.

Table 3 Summary of the operating conditions of SPE+CHDF in these cases

Patient	Vascular access		Volume of plasma removed (mL/kg)	CHDF QD+QF (mL/kg/h)	Operating time of PE (h)	Total volume of plasma removed/ patient's circulating volume
	Catheter	Puncture site				
1	6.5Fr	IJV	86.4	33.9	9	1.58
2	6.5Fr	IJV	60.0	41.0	6.5	1.12
3	6.5Fr	FV	82.6	37.2	10	1.37
4	6.5Fr	FV	88.2	27.6	5.5	1.53
5	6.5Fr	IJV	82.4	26.5	8	1.58
6	6.5Fr	IJV	110.0	32.0	9	2.03
7	6.5Fr	IJV	77.0	22.2	6.5	1.45
8	6.5Fr	IJV	84.0	23.9	8.5	1.60
9-1	6.5Fr	IJV	57.0	20.3	5	1.17
9-2	6.5Fr	IJV	87.5	20.3	7.5	1.79
10	8Fr	IJV	104.0	26.6	7.5	2.15
11	8Fr	IJV	97.0	28.8	9	1.93
12	Connected to PCPS		74.1	29.7	10	1.49
Mean±SD			86.5±15.1	29.1±6.1	8.0±1.7	1.60±0.30

CHDF, continuous hemodiafiltration; FV, femoral vein; IJV, internal jugular vein; PCPS: percutaneous cardiopulmonary support; PE, plasma exchange; Q_D, dialysate rate; Q_F, filtration rate.

SPE+CHDF 施行前後での心拍数の変化を示す。施行前と比較した施行 1 時間後, 3 時間後の心拍数変化率は, それぞれ $-0.74 \pm 9.48\%$, $2.27 \pm 10.48\%$ で共に有意差はなかった。また, 施行前と比較した施行 1 時

間後, 3 時間後の収縮期血圧の変化率は, それぞれ $-0.93 \pm 8.47\%$, $7.80 \pm 11.00\%$ で共に有意差はなかった。

ICU 入室期間は 4~16 (中央値 4) 日間, 人工呼

吸管理期間は2～13（中央値4）日間、SPE+CHDF終了から人工呼吸離脱までの期間は0～8（中央値1）日間であった。

SPE+CHDFを施行中に、強心剤を使用した症例や血管内カテーテル感染合併例、人工呼吸器関連肺炎合併例はなかった。また、FFP輸注に伴う輸血後感染症発症例はなかった。

4. SPE+CHDFの有効性について

SPE+CHDFは、7～13病日（中央値10病日）に施行された。SPE+CHDFを行うことで、治療開始後1～4日（中央値1日）で解熱した。12例中10例で直ちに炎症を沈静化させ冠動脈瘤を形成させずに治療を終了できた。再燃のため追加治療を必要とした2例は施行前に冠動脈病変を認めたが、SPE+CHDFを行うことでいったんは解熱し冠動脈病変の拡大を抑制することができた。さらに、SPE+CHDF施行前に冠動脈病変を認めた7例は、1年以内に全例で冠動脈病変が退縮した（Table 4）。

川崎病に起因した急性心筋炎の症例12は、第6病日に川崎病と診断されIVIG療法が行われた。しかし、心原性ショック（左室駆出分画10%）を発症したため、第7病日にPCPSを装着し、第9病日からSPE+CHDFを連日3回施行した。SPE+CHDFを行うことで、左室収縮率は50%に改善し、第13病日にPCPSから離脱できた。

再燃したため追加治療を必要とした2症例の経過を示す。症例5は、第11病日にSPE+CHDFを連日2回施行することでいったん解熱した。しかし再

度発熱、発疹を認め川崎病が再燃したため、第27病日にステロイドパルス療法、第33病日からシクロスポリン投与を行った。症例9は、第11病日にSPE+CHDFを連日2回施行したことでいったん解熱した。しかし川崎病が再燃したためIFX投与を行ったが発熱が続いた。このため、第22病日に再度SPE+CHDFを行い解熱した。しかし再燃したためステロイドパルス療法を行った。

SPE+CHDF前後で測定できた炎症性サイトカイン血中濃度は、IL-6がそれぞれ 257 ± 248 pg/mL ($n=4$, range 12～499 pg/mL), 5.0 ± 4.8 pg/mL ($n=4$, range 1.3～4.6 pg/mL), TNF- α がそれぞれ 4.9 ± 2.4 pg/mL ($n=4$, range 2.3～7.7 pg/mL), 5.0 ± 3.5 pg/mL ($n=3$, range 1.7～8.7 pg/mL), IFN- γ がそれぞれ 0.24 ± 0.05 pg/mL ($n=5$, range 0.2～0.3 U/mL), 0.36 ± 0.5 ($n=5$, range 0.1～1.3 U/mL) で、治療前後での有意差はなかった。

考 察

当施設で施行した重症川崎病に対するSPE+CHDFは、炎症を直ちに沈静化させた。再燃し追加治療を必要とした症例においても、いったんは解熱し冠動脈病変の拡大を抑制することができた。さらに、SPE+CHDF施行前に冠動脈病変を認めた例は、1年以内に全例で冠動脈病変が退縮した。このことから、重症川崎病におけるSPE+CHDFは、炎症の沈静化と冠動脈病変の病状進行を抑制する効果が確認された。さらにSPE+CHDFはIVIGやIFX投与で改善しない重

Table 4 Efficacy of SPE+CHDF

Patient	Start of PE (day)	Duration for PE (days)	Maximum coronary artery size (Z score)		Defervescence from the start of PE (day)	Additional treatment after PE
			Acute period	Late period		
1	12	5	LMT 3.1 mm (4.9), RCA 3.3 mm (7.0)	Regression	4	IVIG
2	7	3	LMT 3.0 mm (4.6), RCA 2.6 mm (4.0)	Regression	1	IVIG
3	11	3	No dilatation		1	IVIG
4	8	3	LCX 3.3 mm (5.2)	Regression	1	IVIG
5	11	2	LMT 2.9 mm (4.1), RCA 3.1 mm (5.0)	Regression	1	mPSL, cyclosporin
6	11	3	No dilatation		1	IVIG
7	13	2	CX 2.6 mm (2.7), RCA 4.8 mm (6.6)	Regression	2	
8	9	3	No dilatation		1	IVIG
9-1	13	2	LMT 4.0 mm (4.9), RCA 3.9 mm (6.2)		1	IFX
9-2	22	3	LMT 4.1 mm (5.1), RCA 5.0 mm (8.7)	Regression	2	mPSL
10	9	3	No dilatation		3	IVIG
11	8	3	No dilatation		1	IVIG
12	9	3	LMT 3.6 mm (2.2)	Regression	2	

IFX, Infliximab; LAD, left anterior descending coronary artery; IVIG, intravenous immunoglobulin; LCX, Left circumflex coronary artery; LMT, Left main trunk; mPSL, methylprednisolone; RCA, Right coronary artery.

症川崎病の急性期治療として有効な治療手段の一つであると考えられた。今回、SPE+CHDFを連日2回で終了した2症例(症例5, 症例9)は、共にいったんは解熱したが再燃し、追加治療を必要とした。このことから、川崎病におけるSPE+CHDFは、2回のPEでは不十分で少なくとも連日3回以上行う必要がある。十分量の血漿を交換することで、確実な治療効果が得られると考えられた。

当施設ではSPE+CHDFを施行する前に心機能評価を行った。心原性ショックを起こした症例以外は左室駆出分画が正常範囲であった。しかし、多くの症例で心胸郭比は高値、血清ANP値・BNP値は高値、Ht値・Alb値・Na値は低値であった。このことから、重症川崎病は、うっ血性心不全の病態が背景にあると考えられた。また、重症例では急性心筋炎や多臓器不全を併発する危険性がある²⁻¹⁰⁾。このため、川崎病に対するPEを施行するときは、急激な循環動態の悪化やPEの合併症に対する準備を十分に行うことが大切である。

PEを行う際にバスキュラーアクセスカテーテルを留置する必要がある。小児患者での中心静脈路確保で、特に頭頸部で処置が必要な場合、気管挿管による気道確保と呼吸の調節、麻酔鎮静による体動の制御は、安全に留置するための必要な措置である¹⁸⁾。次に、川崎病におけるPEは、十分量の血漿を交換する必要があるが、アルブミンで置換した場合、免疫グロブリン・凝固因子の喪失が大きい¹⁹⁾。一方で、PEをFFPで置換した場合、膠質浸透圧の低下、高Na血症、低Ca血症、アルカローシスを引き起こし、循環動態に影響することが考えられる。このような循環動態に不安定な症例にPEを行う際には、FFPを用いて緩徐に行い、CHDFを併用することでこれらの合併症を減らすことができると報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。

このような背景から当施設では、川崎病に対するPEを行う場合、全例でSPE+CHDFを選択し前述した方法で施行している。PEにおける血漿処理量と血漿中物質除去率の関係は、指数関数的な関連性を示している。1回の血漿交換で患者血漿量の1.5倍以上交換しても、除去率は大きく増加しない²⁰⁾。このことから当施設では、1回当たりの血漿処理量は循環血漿量の1.5倍量を目安とし、これとほぼ同等量となる1循環血液量分を血漿処理量と設定している。大量FFP輸注は輸血後感染症の危険性がある。このため、SPEで使用するFFPは、5U製剤を用いることで使用するFFP製剤数を減らした。

前述した方法でSPE+CHDFを施行したところ、

施行前後で心拍数・収縮期血圧に有意な変動はなかった。SPEはFFPで置換することで、フィブリノーゲンの喪失を防ぎ、凝固機能を改善させた。SEPにCHDFを併用することで、大量FFP輸注で起こる高ナトリウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症を防止した。血液回路を合成血液で置換したことで、ヘマトクリット値は変化が起きなかった。また、血管内カテーテル関連・人工呼吸器関連感染症、輸血後感染症の発症症例はなかった。人工呼吸管理期間、ICU滞在日数は長期化することがなく安全に施行することができた。当院では乳児拡張型心筋症による重症心不全症例への治療として、同様の方法でSPE+CHDFを安全に行うことができている^{21,22)}。このことから、当院で行っているSPE+CHDFの施行方法は、循環動態が著しく不安定な乳児重症心不全症例でも、安全で確実に血漿交換を行うことができる方法である。

しかし、今回の検討では重症川崎病に対してSPE単独と比較したSPE+CHDFの有効性は示していない。今後、より簡便で安全な血漿交換療法の施行方法を検討していく課題が残される。

川崎病に対するPEの作用機序は明らかにされていないが、サイトカイン関連疾患であるため、PEは炎症性サイトカイン量を減少させることに関与していると報告されている^{23,24)}。

当施設で炎症性サイトカインを測定できた重症川崎病症例の血中濃度は、IL-6、TNF- α 、IFN- γ が正常値より高い値を示した。一方で、炎症性サイトカインが高値となり血液浄化療法でサイトカイン除去が治療対象となるSeptic shockと比較して重症川崎病の炎症性サイトカインは比較的低値にとどまっている^{11,25)}。

近年、PEは、自己抗体、免疫複合体、炎症性サイトカインの除去による液性免疫への効果以外に細胞性免疫への効果が報告されている^{26,27)}。また、川崎病の末梢血では、急性期にCD14+単球/マクロファージおよびCD3+Tリンパ球のNF- κ Bの活性化がみられ、サイトカイン遺伝子を発現させサイトカイン産生に関与すると報告されている²⁸⁾。

このことから、川崎病におけるPEの作用機序は、直接的なサイトカインを除去する機序に加えて、細胞性免疫へ関与し炎症を沈静化させる機序が示唆される。

結 語

2013年から従来の治療では効果が得られない重症川崎病に対するPEが保険適応となり、今後広く行われる可能性がある。しかし、重症川崎病は心機能低下例、うっ血性心不全例などの循環動態不良例や多臓器不全例が多く含まれている。また、乳幼児に対するPEは、循環血液量が小さく循環動態を変動させる可能性がある侵襲的な治療法である。このことから、重症川崎病に対するPEは、当院で施行しているSPE+CHDFが有用な方法の一つであると考えられる。さらに、循環動態が不安定な症例や乳児例へPEを行う際には、小児集中治療や小児血液浄化療法の経験がある施設へ集約化させ、集中治療室で気道確保・人工呼吸管理・循環動態のモニタリングを行い、安全性に対して十分配慮して治療を行うことが重要であると考えられる。

引用文献

- 川崎病急性期治療のガイドライン（平成24年改訂版）。日小循環誌 2012; **28** (Suppl. 3): s1-s28
- Rowley AH, Shulman ST: Kawasaki syndrome. Clin Microbiol Rev 1998; **11**: 405-414
- Takahashi M: Myocarditis in Kawasaki disease. A minor villain? Circulation 1989; **79**: 1398-1400
- Yoshikawa H, Nomura Y, Masuda K, et al: Four cases of Kawasaki syndrome complicated with myocarditis. Circ J 2006; **70**: 202-205
- Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, et al: Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: Mortality among males with cardiac sequelae is significantly higher than that of the general population. Circ J 2008; **72**: 134-138
- Dahdah N: Not just coronary arteritis, Kawasaki disease is a myocarditis, too. J Am Coll Cardiol 2010; **55**: 1507, author reply, 1507-1508
- Dominguez SR, Friedman K, Seewald R, et al: Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: A case-control study. Pediatrics 2008; **122**: e786-e790
- Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al: Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. Pediatrics 2009; **123**: e783-e789
- Thabet F, Bafaqih H, Al-Mohaimed S, et al: Shock: An unusual presentation of Kawasaki disease. Eur J Pediatr 2011; **170**: 941-943
- Gatterer P, Oualha M, Dupic L, et al: Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. Intensive Care Med 2012; **38**: 872-878
- Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al: Continuous hemofiltration/hemodiafiltration in critical care. Ther Apher 2002; **6**: 193-198
- Shinozaki K, Oda S, Abe R, et al: Blood purification in fulminant hepatic failure. Contrib Nephrol 2010; **166**: 64-72
- Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, et al: Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. Crit Care Med 2001; **29**: 1386-1392
- Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, et al: A case report of plasmapheresis in the treatment of acute disseminated encephalomyelitis. Ther Apher Dial 2008; **12**: 401-405
- 小泉敬一, 星合美奈子, 長谷部洋平, ほか: 川崎病における血漿交換療法の有用性. 日アフェリシス会誌 2012; **31** (Suppl.): 80
- 勝又庸行, 星合美奈子, 戸田孝子, ほか: 治療抵抗性川崎病症例に対する血漿交換療法の経験. 日小児会誌 2010; **144**: 169
- 柳川 洋, 原田研介, 藺部友良, ほか: 厚生労働省川崎病研究班報告 川崎病診断の手引き 改訂5版(解説). 日小児会誌 2002; **106**: 836-837
- Aehlert B, et al (宮坂勝之訳・編集): 日本語版 PALS スタディーガイド, 東京, エルゼビアジャパン, 2008, pp. 242-252
- 田口周馬, 馬場志郎, 平田拓也, ほか: アルブミン全置換血漿交換療法により凝固因子の一過性喪失を来した川崎病乳児例. Prog Med 2013; **33**: 1475-1478
- Ward DM: Conventional apheresis therapies: A review. J Clin Apher 2011; **26**: 230-238
- Sugiyama H, Hoshiai M, Sugita K, et al: Plasma exchange for removal of antibeta1-adrenergic receptor antibody in a small child with dilated cardiomyopathy. Pediatr Cardiol 2009; **30**: 374-376
- 星合美奈子, 喜瀬広亮, 杉山 央, ほか: 重症拡張型心筋症の幼児に対する血漿交換療法. 日アフェリシス会誌 2010; **29**: 209-212
- Harada T, Ito S, Shiga K, et al: A report of two cases of Kawasaki disease treated with plasma exchange. Ther Apher Dial 2008; **12**: 176-179
- 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
- Matsuda K, Hirasawa H, Oda S, et al: Current topics on cytokine removal technologies. Ther Apher 2001; **5**: 306-314
- Goto H, Matsuo H, Nakane S, et al: Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. Ther Apher 2001; **5**: 494-496
- Reeves HM, Winters JL: The mechanisms of action of plasma exchange. Br J Haematol 2014; **164**: 342-351
- Ichiyama T, Yoshitomi T, Nishikawa M, et al: NF-kappaB activation in peripheral blood monocytes/macrophages and T cells during acute Kawasaki disease. Clin Immunol 2001; **99**: 373-377