

Effective infliximab therapy for the early regression of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease

長友, 雄作

<https://doi.org/10.15017/4060260>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 論文博士
バージョン :
権利関係 : (C) 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

氏 名： 長友 雄作

論 文 名 : Effective infliximab therapy for the early regression of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease

(川崎病冠動脈瘤の早期退縮におけるインフリキシマブの効果)

区 分 : 乙

論 文 内 容 の 要 旨

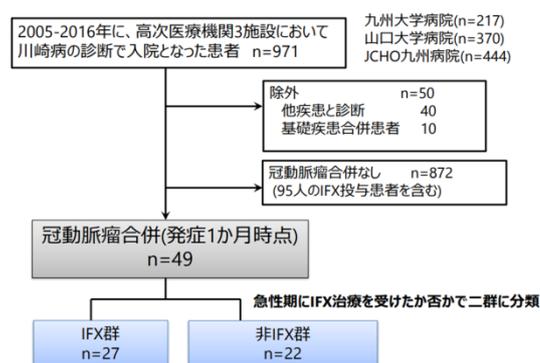
【背景】川崎病(KD)急性期に使われるインフリキシマブ(IFX)が回復期に及ぼす影響については不明である。川崎病急性期に合併した冠動脈瘤(CAA)の回復期の退縮に、急性期に投与したIFXがどのように関連するかを研究した。

【方法】2005年から2016年の間に、3つの高次医療機関(九州大学病院、山口大学病院、JCHO九州病院)において入院した急性期KD患者連続971例中、CAAを合併した49症例(5%)を対象とした。IFX治療を受けた27例(IFX群)と受けなかった22例(非IFX群)に分類し、両群間におけるCAA累積残持続率を比較し、IFXがCAA退縮に及ぼす影響について検討した。

CAAは発症1か月の時点での冠動脈の拡張または瘤形成として定義し、1か月以内に限った一過性冠動脈病変は除外した。経過を通して最大に拡張した部分の血管径をCAAの最大径とし、本邦小児における基準を用いてZスコアに変換し、小瘤=Zスコア<5、中等瘤=Zスコア≥5、<10、大瘤=Zスコア≥10の3つの重症度に分類した。回復期においては、すべてのCAA合併患者で発症後3か月以内に心臓カテーテルによる冠動脈造影検査を行い、それ以降はCAAが退縮するまで1年毎に行った。血管壁の不整なく正常内径になったときCAA退縮と判定した。CAA罹病期間は発症からCAA退縮までの期間とした。

【結果】年齢、性別、および発熱期間は、両群間で差はなかった。経過中の最高CRP値は非IFX群よりもIFX群の方が高く(16.2 vs. 9.8 mg/dL、中央値、p=0.04)、IVIG総投与量も非IFX群よりもIFX群

【研究対象患者】



【冠動脈瘤合併患者の臨床像】

	IFX群 (n=27)	非IFX群 (n=22)	Median, range	P-value
川崎病発症年齢, 月	24.0, 3-118	36.0, 1-167		0.29
乳児例<6か月 (%)	3 (11)	6 (27)		0.16
男児 (%)	23 (89)	14 (64)		0.08
最大CRP値, mg/dl	16.2, 3.0-34.5	9.8, 6.4-32.0		0.04
治療開始病日, 日	4.0, 2-11	4.0, 3-10		0.34
治療前群マリススコア	6.5, 1.0-9.0	6.0, 3.0-10.0		0.85
発熱持続期間, 日	11.0, 9.0-22.0	12.0, 6.0-27.0		0.11
フォローアップ期間, 年 その他の治療内容	4.1, 1.1-10.6	6.5, 0.6-11.0		0.21
IVIG投与症例数 (%)	27 (100)	21 (95)		0.20
総IVIG投与量, g/kg	4.0, 3.0-8.0	3.0, 0.0-10.0		0.01
IVMP投与症例数 (%)	7 (26)	10 (45)		0.15
PE投与症例数 (%)	5 (19)	3 (14)		0.64

Independent sample t-test, Mann-Whitney U test

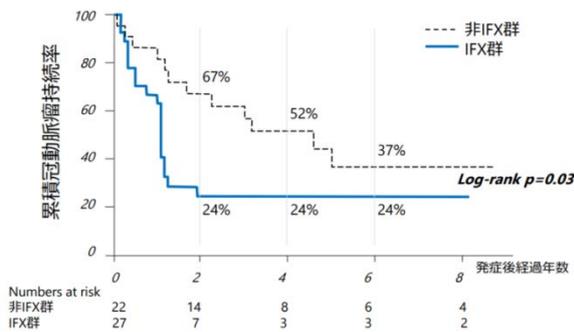
が多く(4.0 vs. 3.0 g/kg、中央値、 $p=0.005$)、重症度は IFX 群が非 IFX 群より高いことが示唆された。合併 CAA サイズの Z スコアに差はなかったが、IFX 群のほうが小流が多く CAA サイズが小さい傾向があった。最終調査時点(IFX 群で中央値 4.1 年、非 IFX 群で中央値 6.5 年)において CAA 退縮を認めた患者割合は両群間で有意差はなかった(74% vs. 55%, $p=0.26$)。しかし、 Kaplan-Meier 曲線による経時的退縮の解析では、発症から 2 年、4 年および 6 年での CAA 累積残存率は IFX 群でそれぞれ 24%、24%、24%、非 IFX 群で 67%、52%、37%であり、退縮までにかかる期間の中央値は IFX 群で 1.1 年、非 IFX 群で 4.6 年であった($p=0.03$)。さらに小瘤を除いた中等瘤以上の CAA 症例においても IFX 群が早期に退縮していた($p=0.047$)。

【合併冠動脈瘤の重症度と転帰】

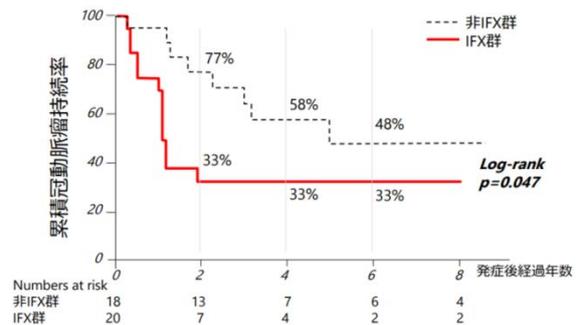
	IFX群 n=27	非IFX群 n=22	Median, range	P-value
冠動脈瘤の最大Zスコア	5.9, 3.9-13.4	7.5, 3.5-15.3		0.07
重症度 Zスコアによる分類				0.95
小瘤: <5	7 (26%)	4 (18%)		
中等瘤: 5 ≤, <10	16 (59%)	12 (55%)		
巨大瘤: 10 ≤	4 (15%)	6 (27%)		
カテーテル治療症例数	0	1, PTCA		
心イベント発症数	0	0		
冠動脈瘤の退縮割合				
発症2年後	14/19 (74%)	6/19 (32%)		0.02
発症4年後	10/13 (77%)	8/15 (54%)		0.36
発症6年後	8/10 (80%)	8/12 (67%)		0.48

Independent sample t-test, Mann-Whitney U test

【冠動脈瘤持続率の推移】



【中等瘤以上の冠動脈瘤持続率の推移】



多変量解析では、CAA の最大 Z スコア (ハザード比 0.72、 $p=0.001$) および IFX に対する反応性 (ハザード比 4.56、 $p=0.017$) が独立して CAA 早期退縮に関連していた。

【冠動脈の早期退縮に影響を与える因子】

	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95%信頼区間	P値	ハザード比	95%信頼区間	P値
最大冠動脈瘤Zスコア	0.73	0.60-0.87	<0.001	0.72	0.59-0.87	<0.001
IFXへの反応性	2.68	1.31-5.63	0.008	4.56	1.27-29.2	0.017
IFXの投与	2.16	1.05-4.64	0.036	1.96	0.52-12.74	0.35
発症年齢	0.88	0.75-1.02	0.11			
IVMP投与	0.60	0.26-1.17	0.18			
最大CRP値	1.01	0.96-1.06	0.68			
発熱期間	0.81	0.17-3.39	0.78			
IVIg総投与量	0.87	0.13-4.68	0.88			
性別(男児)	1.04	0.50-2.38	0.91			

: Cox回帰分析

【結論】IVIg 不応 KD 患者における IFX 治療は、CAA 早期退縮と関連していた。IFX 治療は、CAA 発症を引き起こす急性期の炎症抑制のみならず血管リモデリングを促し、CAA 早期退縮に寄与すると考えた。CAA 合併 KD 患者の管理において IFX 治療の有効性を明らかにするため更なる前向き研究が望まれる。