

## 原著

川崎病における免疫グロブリン療法後の  
リバウンド熱に対する管理指針の提案灘 大志<sup>1)</sup> 佐藤厚夫<sup>1)</sup> 津久井理絵<sup>1)</sup> 城裕之<sup>1)</sup>

**要旨** 免疫グロブリン大量療法 (IVIG) を施行した川崎病症例において、一度解熱した後に再発熱する、いわゆるリバウンド熱 (以下、リ熱) を認める例をときに経験するが、それを検討した報告は少ない。今回、リ熱の特徴と再発熱症例の管理について検討する目的で、過去5年間に初回 IVIG 療法後 24 時間以上の解熱が得られた初発川崎病症例 178 例を後方視的に解析した。リ熱は 34 例 (19%) に認め、平均 13 時間で自然解熱した。リ熱あり群と再発熱なし群では、診断から IVIG 終了までの症状や検査所見、使用した IVIG 製剤の種類に有意差を認めなかった。リ熱あり群の全例で冠動脈後遺症を認めなかった。本研究から、初回 IVIG 療法終了後から 72 時間以内に発熱をきたした症例において、感染症が否定され、発熱以外の川崎病再燃を示唆する臨床症状や血液学的炎症反応の悪化がない場合は、リ熱疑いとして 24 時間程度経過観察する管理指針案を提案する。

## はじめに

川崎病において免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin therapy : IVIG 療法) を施行した後も解熱を得られない IVIG 不応例が 15~20% 存在 (第 22 回川崎病全国調査では 17.0%)<sup>1)</sup> し、冠動脈後遺症のリスクが高いとされている<sup>2)</sup>。一方で IVIG 療法施行後、一度 24 時間以上の解熱が得られた後に再発熱するものの、その後 IVIG 追加を必要とすることなく解熱する例をときに経験する。廣田らはこれらの症例を「リバウンド熱 (以下、リ熱)」と定義し、リ熱 22 例の解析において全例 IVIG 追加を必要とせず、冠動脈後遺症を残さなかったと報告している<sup>3)</sup>。

IVIG 療法後のリ熱については、この他にまとまった報告はなく、IVIG 療法後の再発熱をみた際にどう管理すべきかについて明確な指針はない。今回、われわれは、①リ熱を認める症例の特徴を明らかにすること、②IVIG 療法後の再発熱に対する管理指針を提案することを目的に、自験例の後方視的検討を行った。

## 1. 対象と方法

2010 年 1 月~2014 年 12 月までに、厚生労働省川崎病研究班作成の診断の手引き改訂第 5 版により川崎病確実例と診断され、当院にて入院加療した初発の急性期川崎病症例を研究対象とした。IVIG 製剤は全例 2 g/kg を 24 時間かけて投与し

**Key words** : 川崎病, 小児, 炎症, リバウンド熱, 免疫グロブリン療法

1) 労働者健康安全機構横浜労災病院こどもセンター小児科  
〔〒 222-0036 横浜市港北区小机町 3211〕

た。

リ熱の定義は、「IVIG療法後、24時間以上解熱(37.5°C未満)した後に、38°C以上または6時間以上持続する37.5°C以上38.0°C未満の再発熱を認めること(ただし、再発熱の原因が川崎病または感染症と診断された場合を除く)」とした。廣田ら<sup>3)</sup>は「37.5°C以上の再発熱」と定義していたが、この定義では環境温による偶発的な一過性体温上昇をも含んでしまう可能性があるため、前記のように定義した。

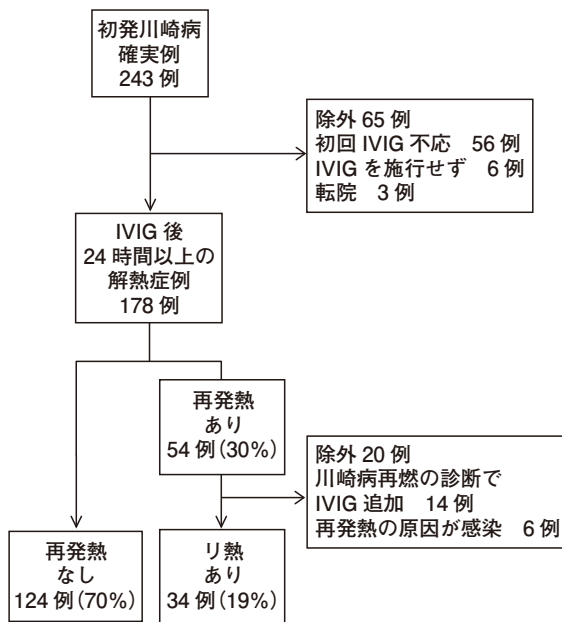
症例をリ熱群と再発熱なし群の2群に分け、電子診療録を用い後方視的に比較検討を行った。検討項目は患者背景、使用したIVIG製剤、リ熱の熱型、主要症状、原田のスコア(IVIG適応スコア)、小林および江上のスコア(IVIG不応予測スコア)、IVIG療法前後の血液検査、IVIG追加の有無、冠動脈後遺症の有無とした。IVIG療法前後の白血球数とCRP値の変化率については、Moriらの報告<sup>4)</sup>したfractional change(FC)を用いた。IgG上昇率は、二瓶らの報告<sup>5)</sup>に基づき算出した。統計学的解析方法は、2群間の差の検定には $\chi^2$ 検定またはFischerの直接確率検定およびt検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

本研究の実施にあたっては、横浜労災病院倫理委員会の承認を受けた。インフォームドコンセントとしては、2015年4月に病院ホームページ上で研究概要について告示し、研究対象者からのデータ使用拒否の申し出を受け付けた。その結果、データ使用拒否の申し出がなかったため、全データを解析対象とした。

## II. 結 果

### 1. 対象症例(図)

調査期間に当科で入院加療した初発の川崎病確実例243例のうち、初回IVIG療法終了後24時間以上の解熱が得られなかった56例、IVIG療法を施行せず加療した6例、急性期に転院した3例を除いた178例において、初回IVIG療法終了後に24時間以上の解熱が得られた。これら178例中、24時間以上解熱した後に再発熱した症例は54例(30%)であった。この54例のなかから担当医が川崎病の再燃と判断しIVIG追加を施行した14



IVIG : intravenous immunoglobulin  
リ熱 : リバウンド熱

図 対象症例

例と、再発熱の原因が感染と証明された6例を除くと、リ熱症例は34例(19%)となった。124例(70%)は解熱後の再発熱を認めなかった。なお感染による再発熱6例は、ウイルス抗原迅速検査で陽性となった症例と切開排膿を要した中耳炎症例であった。

初回IVIG療法に使用したIVIG製剤の内訳は、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン(献血グロベニン-I<sup>®</sup>)69例、乾燥スルホ化人免疫グロブリン(献血ベニコロン-I<sup>®</sup>)48例、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン(献血ヴェノグロブリンIH<sup>®</sup>)41例であった。

### 2. リ熱症例の概要(表1)

リ熱を認めた34例において、リ熱は解熱から平均44時間後、IVIG療法終了から平均31時間後に出現し、平均13時間持続した。リ熱出現時に発熱以外の主要症状悪化例、あるいは白血球数再上昇例はそれぞれ1例ずつしかなく、CRP値再上昇例は1例もなかった。リ熱出現率は、使用したIVIG製剤間で有意差を認めなかった( $p=0.32$ )。

表1 リ熱症例の概要 (n=34)

解熱からリ熱出現まで (時間)	44.2±19.9
IVIG 療法終了からリ熱出現まで (時間)	31.4±20.5
リ熱持続時間 (時間)	13.3±5.4
発熱以外の主要症状悪化例, n (%)	1 (3)
白血球数再上昇例, n (%)	1 (3)
CRP 値再上昇例, n (%)	0 (0)
IVIG 製剤別リ熱出現頻度 (%)	
乾燥ポリエチレングリコール処理製剤	26
乾燥スルホ化製剤	15
ポリエチレングリコール処理製剤	22

IVIG : intravenous immunoglobulin, リ熱 : リバウンド熱

### 3. リ熱群 (34 例) と再発熱なし群 (124 例) の比較 (表 2)

月齢, 性比, IVIG 療法施行病日, 診断時血液検査所見, 各種スコア, IVIG 療法施行前後の FC と IgG 上昇率は 2 群間で有意差を認めなかった。診断時主要 6 症状と BCG 接種部位発赤の陽性率も, 2 群間で有意差を認めなかった。両群で冠動脈後遺症を認めた例はなかった。

## III. 考 察

本研究では以下の 4 つのことが明らかとなった。すなわち, 当科で治療された初発の急性期川崎病確実例において, ① IVIG 療法により解熱した症例の 19% にリ熱を認め, 平均持続時間は 13 時間であった, ② リ熱の出現は使用した IVIG 製剤の種類によらなかった, ③ リ熱群と再発熱なし群では, 診断から IVIG 療法終了までの症状や検査所見に有意差を認めなかった, ④ リ熱は IVIG を追加せずに自然解熱し, 冠動脈後遺症を認めなかった。

第 1 に, IVIG 療法により解熱した症例の 19% にリ熱を認め, 平均持続時間は 13 時間であった (表 1)。廣田ら<sup>3)</sup>は, 初回 IVIG 療法施行後のリ熱を 25% (22/87 例) に認め, 平均持続時間は 18.2 ± 8.3 時間と報告している。本研究ではリ熱の出現頻度はより少なく, 持続時間はより短い印象があった。廣田らの研究における患者背景や使用した IVIG 製剤の種類・投与方法が不明なため, その原因は解析できないが, IVIG 投与時間の違い (当

院 : 24 時間に統一, 廣田ら : 12~24 時間) が影響しているかもしれない。また本研究では, リ熱は 91% が IVIG 療法終了後から 72 時間以内に出現していた。それ以後に出現する再発熱はリ熱としては非典型的であり, 川崎病の再燃や感染症の併発, 薬剤熱などの可能性も考慮して慎重に対応するべきであると考ええる。

第 2 に, リ熱の出現は使用した IVIG 製剤の種類によらなかった (表 1)。リ熱の機序は不明であるが, 上記のことはこれが特定の IVIG 製剤の製法上, あるいは構造上の特徴に関係づけられるものではないことを示している。リ熱の機序は, サイトカインストームを背景にもつ川崎病特有の機序と IVIG 製剤の副作用としての機序の両者の可能性があり得る。IVIG 製剤の infusion reaction としての発熱はよく知られているが, 通常は投与開始数時間以内に起こることが多く<sup>6)</sup>, 本研究におけるリ熱の出現時間とは隔たりが大きい。今後, リ熱におけるサイトカインの動きや他疾患における IVIG 製剤投与後の発熱について検討することが, リ熱の機序の解明につながるかもしれない。

第 3 に, リ熱群と再発熱なし群では, 診断から IVIG 療法終了までの所見に有意差を認めなかった (表 2)。このことから, 臨床症状や検査所見からリ熱出現を予測することは困難であると考えられた。廣田ら<sup>3)</sup>は, リ熱群のほうが再発熱なし群よりも小林のスコア・江上のスコアが高い傾向にあったことから, 前者は後者より臨床的重症度が高いと考察しているが, 本研究ではリ熱の有無と重症度との関連性は明らかでなかった。

第 4 に, リ熱の症例は自然解熱し, 冠動脈後遺症を認めなかった (表 2)。このことは, 廣田ら<sup>3)</sup>も同様の結果を示している。発熱以外の主要症状の悪化例, IVIG 療法前後で白血球数や CRP 値が上昇した症例がほとんどなかったことから, リ熱は川崎病の再燃を反映するものではない場合が多いと考えられる。急性期川崎病の治療においては, 汎冠動脈炎に至る第 10 病日までに炎症を鎮静化することが冠動脈後遺症予防の観点から重要であるが, 24 時間以上解熱後の再発熱例における IVIG 追加の必要性については, 慎重に検討するべきだろう。

表 2 リ熱群と再発熱なし群の比較

	リ熱群 (n=34)	再発熱なし群 (n=124)	p 値
男児 n, (%)	21 (62)	62 (50)	0.22
月齢	33.6±24.6	30.9±26.6	0.61
IVIG 療法施行病日	4.6±0.9	4.9±1.3	0.29
診断時検査所見			
白血球数 (/μl)	14,000±3,100	14,900±5,300	0.21
好中球 (%)	64±16	65±15	0.55
ヘマトクリット (%)	34.2±2.0	33.9±2.7	0.58
血小板 (万/μl)	31.7±6.5	34.0±9.9	0.11
AST (IU/l)	64±69	71±106	0.63
ALT (IU/l)	64±92	74±112	0.61
総ビリルビン (mg/dl)	0.78±0.78	0.55±0.33	0.13
アルブミン (g/dl)	3.7±0.4	3.6±0.3	0.13
Na (mEq/l)	134±2.7	134±2.9	0.97
CRP (mg/dl)	6.02±3.95	6.99±4.59	0.26
HDL-コレステロール (mg/dl)	33±10	32±10	0.48
尿中白血球陽性率 (%)	53	53	0.99
原田のスコア	3.6±1.2	3.7±1.4	0.81
小林のスコア	3.3±2.3	3.1±1.9	0.71
江上のスコア	1.8±1.8	1.8±1.2	0.90
FC			
白血球数	-0.45±0.18	-0.49±0.22	0.31
CRP 値	-0.47±0.23	-0.51±0.24	0.40
IgG 上昇率 (%)	89±23	81±17	0.10
冠動脈後遺症, n (%)	0 (0)	0 (0)	1.00

IVIG : intravenous immunoglobulin, FC : fractional change, リ熱 : リバウンド熱

本研究にはいくつかの限界がある。まず、単施設における少数例の観察研究であることである。リ熱の疫学を明らかにし、その病的意義の解明につなげるためには、より多くの症例数を基に検討する必要がある。次に、本研究は後方視的研究であり、再発熱時に川崎病再燃と判断され IVIG 追加を施行されたため、本研究の対象から除外された症例のなかにリ熱症例が含まれていた可能性がある。再発熱症例に対して一定の管理指針に基づく前方視的研究が望まれる。第3に、Kobayashiら<sup>7)</sup>による RAISE study の報告以降、わが国では一部の症例で IVIG と副腎皮質ステロイド薬の併用療法が行われるようになった<sup>1)</sup>が、当院では副腎皮質ステロイド薬の併用を行っていないため、同薬投与下におけるリ熱については検討できていない。

結論として、リ熱を認めた症例は診断から IVIG 療法終了までの症状や検査所見に特異的な

表 3 初回 IVIG 療法後の再発熱に対する管理指針案

- ① 局所的感染症状・徴候の有無やウイルス抗原迅速検査、検尿・画像検査などにより、感染症による再発熱を否定する。
- ② 発熱以外の主要症状や血液学的炎症反応の悪化がなければ、リ熱の疑いとして経過観察する。
- ③ 症状や検査所見に悪化がある場合、24 時間以上自然解熱が得られない場合、冠動脈病変を認める場合には積極的に IVIG 追加を考慮する。
- ④ IVIG 療法終了後から 72 時間以上経過してからの再発熱では、リ熱との判断は慎重に行う。

ものはなく、自然解熱が得られ冠動脈後遺症は認めなかった。本研究を踏まえて、急性期川崎病に対する初回 IVIG 療法後の再発熱に対する管理指針を表 3 のように提案する。今後、本管理指針によって、冠動脈後遺症を残すような再燃例を見逃すことなく、不要な IVIG 追加を回避できるかどうか、その妥当性を前方視的研究によって検証す

る予定である。

本論文の要旨は、第117回日本小児科学会学術集会（名古屋）で報告した。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) Makino M, et al : Descriptive epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-2012 : from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol* 25 : 239-245, 2015
- 2) Uehara R, et al : Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 27 : 155-160, 2008
- 3) 廣田篤史, 他 : いわゆるリバウンド熱を来した症例の検討. *Progress in Medicine* 29 : 1695-1700, 2009
- 4) Mori M, et al : Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 137 : 177-180, 2000
- 5) 二瓶浩一, 他 : 川崎病患児における免疫グロブリン製剤投与前後の血清IgG値に関する検討. *日小児会誌* 105 : 1207-1213, 2001
- 6) Stiehm ER : Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 27 : 171-178, 2013
- 7) Kobayashi T, et al : Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study) : a randomized, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 379 : 1613-1620, 2012

---

### An interim management strategy for rebound fever after intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease

Taishi NADA<sup>1)</sup>, Atsuo SATO<sup>1)</sup>, Rie TSUKUI<sup>1)</sup>, Hiroyuki SHIRO<sup>1)</sup>

1) *Department of Pediatrics, Children's center, Yokohama Rosai Hospital*

Refervescence after intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy for Kawasaki disease, also called rebound fever, is sometimes clinically perplexing. To determine an interim management strategy for rebound fever, 178 patients diagnosed as having Kawasaki disease were evaluated retrospectively after receiving IVIG therapy and remaining afebrile for 24 hours and longer after the therapy. Among these patients, 34 (19%) had presented with rebound fever, which persisted for an average duration of 13 hours. The incidence of rebound fever was not associated with the types of IVIG preparation. Symptoms and laboratory findings at the time of diagnosis and completion of IVIG therapy showed no statistically significant differences between the rebound fever group and non-refervescence group. The rebound fever group had no coronary artery sequelae. These findings indicate that an interim management strategy for rebound fever could rule out infectious diseases and exacerbation of Kawasaki disease through symptom and laboratory analysis, followed by a wait-and-see approach for approximately 24 hours for suspected rebound fever.

(受付 : 2016 年 3 月 2 日, 受理 : 2016 年 6 月 1 日)

\* \* \*