

川崎病に対する免疫グロブリン療法 100mg/kg/日 連日5日間投与の成績

原田 研介 (日大小児科)
大国 真彦 (日大小児科)
柳川 洋 (自治医大公衆衛生)
藺部 友良 (日赤医療センター)
川崎 富作 (日赤医療センター)
幹事 山口 英夫 (日大小児科)

研究目的

1984年に、古庄ら⁽¹⁾により、 γ -グロブリンの大量経静脈的投与が、川崎病の冠動脈病変の発生頻度を低下させるとの報告がなされた。

我々のこの研究班においては、古庄らの報告に基づき、 γ -グロブリンが真に有効であるが、大量投与が必要であるのか、冠動脈障害の予防効果があるのか、治療効果があるのか、 γ -グロブリンの種類による差があるのか、などの問題を検討するために本研究を行った。

先に本研究班が行った γ -グロブリン100mg/kg 1回投与方法⁽²⁾においては、アスピリン単独投与群との間に差が認められないという事実から、本研究においては γ -グロブリン100mg/kg/日連日5日間投与を行った。今回はこの結果について報告する。

対象及び方法

厚生省川崎病研究班員が所属する15施設が本研究に参加した。参加施設名は表1に示すごとくである。

対象は①川崎病研究班作成による改訂第4版の基準に合致するもの(不全型、再発例を除く)②年齢4才以下のもの③性別は問わない④ステロイド薬、インドメタシン等が用いられていないもの⑤発症7日以内に治療を開始できるもの、等の条件を満足したものである。

γ -グロブリン製剤としては完全分子型(ベニロン、ヴェノグロブリンI)及び、ペプシン処理型(ガンマ・ベニン、静注グロブリン)を使用した。 γ -グロブリンの投与量は、100mg/kg/日連日5日間投与で、アスピリンを併用した。アスピリンの投与は50mg/kg/日(分3、内服)を解熱するまで投与し、その後は30mg/kg/日(分3、内服)を継続した。コントロールとして、アスピリン単独投与群を設定した。アスピリン単独投与群に対するアスピリンの投与量は上記と同様である。

上記のいずれの治療方法を行うかはコントローラー(自治医科大学公衆衛生学教室、柳川洋教授)によって決定された。

心合併症は入院時(治療開始前)およびその後最低週1回以上の断層心エコー法による検査で30病日まで追跡した。経過中に異常を認めた症例においては60病日における断層心エコー法による検査も施行した。心エコー図はポラロイド写真に記録し、集計時に委員によって再検討された。冠動脈障害の判定は本研究班の判定基準⁽³⁾に従った。

心電図、胸部X線写真は週1回以上記録し、その異常を検討した。

主要症状（発熱、発疹、口唇口腔所見、頸部リンパ節所見、四肢末端の変化、結膜充血）の推移およびその他の合併症についても検討を行った。37.4℃以下が2日以上続いた時点を解熱とした。

治療開始前および治療開始後、少くとも週1回の割合で臨床検査（赤血球数、白血球数、好中球％、CRP、血沈、検尿、GOT、GPT、総蛋白、アルブミン）を施行した。

結 果

昭和60年2月15日から昭和61年3月31日までの間に計309例の症例が集められた。施設別の症例数は表1のごとくである。

対象となった症例の各治療群の症例数を表2に示す。

研究期間中に種々の理由により対象から脱落したものは合計18例で、その脱落理由は表3のごとくである。

研究の対象となったものは合計295例で、その性別、年齢分布、投与開始病日をそれぞれ表4、表5に示す。

有熱期間は表6に示すごとく、3群間に有意の差を認めなかった。

冠動脈障害の発生数及び発生率を表7に示す。この中には入院時にすでに冠動脈障害を伴っていたものも含まれている。途中経過において、完全分子型免疫グロブリン群と、アスピリン群との間に有意差（ $P<0.05$ ）を認めた。特に瘤に関しては $P<0.01$ での有意差が認められた。また、30病日において、アスピリン群とペプシン処理免疫グロブリン群との間に、またアスピリン群と完全分子型免疫グロブリン群との間に有意差（ $P<0.05$ ）を認めた。60病日においては、アスピリン群と完全分子型免疫グロブリン群との間に有意差（ $P<0.05$ ）を認めた。

表8は入院時（治療前）に冠動脈障害を伴っていた症例を除いたものについての冠動脈障害の発生数を示したものである。途中経過において、アスピリン群と完全分子型免疫グロブリン群との間に有意差（ $P<0.05$ ）を認めた。特に冠動脈瘤に関しては $P<0.01$ での有意差を認めた。アスピリン群とペプシン処理免疫グロブリン群との間には有意差を認めなかった。図1は表7及び表8の結果を図に表わしたものである。

考 案

川崎病に対する免疫グロブリンの大量投与療法は冠動脈障害の発生頻度を低下させるということが古庄⁽¹⁾によって報告された。また、米国においても古庄らと同様の結果がNewbergerら⁽⁴⁾によって報告されている。厚生省川崎病に関する研究班としては、古庄らの報告に基づき、免疫グロブリンの効果に関する追試と、投与量の予測、免疫グロブリンの種類決定、冠動脈障害の予防効果及び治療効果の予測、等の問題の一部を解決すべく、このスタディーを行った。先に本研究班で行った免疫グロブリン100mg/kg1回投与という方法がアスピリン単独療法と比較して差がないという事実から判断して、100mg/kg/日連日5日間投与という方法を試みた訳である。

結果から判断すると、完全分子型免疫グロブリンは100mg/kg/日連日5日間投与でもアスピリン単独療法に比べて冠動脈障害の発生頻度を低下させるという成績が得られた。特に瘤の発生頻度に関し

ては更に良好な成績であった。この事実から、この程度の量の完全分子型免疫グロブリンの投与でもアスピリン単独治療よりは効果があるものと結論しても良いであろう。一方、ペプシン処理型免疫グロブリン使用群においては、アスピリン単独治療群との間に差を認めなかった。この事実から、ペプシン処理免疫グロブリンが無効であると結論することはまだ早計であると思う。過去に、ペプシン処理免疫グロブリンを使用したスタディーがなされていない。そして、このスタディーがある程度の症例を集めた最初のものだからである。今後の追試が必要である。

この投与量と、大量療法との間にいかなる差があるかどうかということも問題である。つまり、免疫グロブリン投与量と冠動脈障害発生頻度との間に **dose-dependent** の関係が存在するかどうかという問題である。この事に関しては更に検討が必要である。

次に問題となるのは治療開始前に冠動脈障害が存在していた症例に対して、免疫グロブリンがどの程度有効であるかという問題である。つまり、免疫グロブリンは単に冠動脈障害に対する予防効果のみなのであるか。あるいは治療効果も有しているのであるかという問題である。このスタディーに含まれている入院時冠動脈障害例は28例（アスピリン群11例、完全分子型群11例、ペプシン処理群6例）であるが、症例数が少ないがために検討はできていない。しかし、このことに関しても将来検討する必要があるだろう。

結 語

川崎病における冠動脈障害に対する免疫グロブリンの効果を検討した。免疫グロブリンは完全分子型、ペプシン処理型を用い、アスピリン単独療法と比較した。免疫グロブリンは100mg/kg/日を連日5日間投与した。

完全分子型群は、アスピリン単独治療群に比較して冠動脈病変の発生率が低かった。ペプシン処理型群とアスピリン群との間には有意な差を認めなかった。

この研究に参加した施設及び班員名

北 大	長 谷 直 樹
山 形 大	佐 藤 哲 雄
川鉄千葉病院	星 野 道 雄
日赤医療センター	藺 部 友 良
聖マリアンナ医大	山 田 兼 雄
東京女子医大第二病院	多田羅 勝 義
日 大	原 田 研 介
愛 知 医 大	尾 内 善 四 郎
金 沢 医 大	浅 井 利 夫
明 和 病 院	播 磨 良 一
広島市民病院	岡 崎 富 男
松山赤十字病院	西 林 洋 平
久留米大学	加 藤 裕 久
県立宮崎病院	佐 藤 雄 一

文 献

1. Furusho K. et al.: High-dose intravenous gamma globulin for Kawasaki disease. Lancet II:1054, 1984
2. 大国真彦他: 川崎病γ-グロブリン療法に関する小委員会
厚生省心身障害研究, 川崎病に関する研究, 昭和60年度研究報告書 P43
3. Diagnostic criteria of cardiovascular lesions in Kawasaki disease
厚生省心身障害研究, 川崎病に関する研究, 昭和59年度研究報告書 P57
4. Newberger JW, et al.: The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. The New Eng. J. Med. 315:341, 1986.

図1 冠動脈障害発生頻度
(入院時冠動脈障害例を含む)

治療群	有熱期間 (日)	評価時期	冠動脈障害発生頻度				
			全 10	症 20	例 30	% 40 50	入院時拡大側を除く% 10 20 30 40 50
アスピリン (99)	11.2±5.7	入院時	11.1				
		途中経過	18.6	51.5		15.3	45.3
		30病日	14.7	31.6		11.8	24.7
		60病日	8.8	22.0		7.4	16.0
ベプシン処理 免疫グロブリン (96)	11.0±5.5	入院時	6.3				
		途中経過	10.6	44.7		10.2	40.9
		30病日	10.8	-19.4*		10.3	19.5
		60病日	9.7	-11.8		9.7	-11.5
完全分子型 免疫グロブリン (100)	10.0±4.6	入院時	11.0				
		途中経過	5.1**	36.7*		-3.4**	-28.7*
		30病日	4.2*	18.9*		2.4*	-11.9*
		60病日	3.2	-10.8*		2.4	-6.1

**P<0.01 *P<0.05

 : 縮  : 拡大

表1 施設別症例数とその内分け

施設	総症例	除外例	アスピリン群				ペプシン処理 免疫グロブリン群		完全分子型 免疫グロブリン群				
			ガンマ・ベニン		静注グロブリン		ヴェノ グロブリン-I		ベニロン				
			完全 症例	脱落 症例	完全 症例	脱落 症例	完全 症例	脱落 症例	完全 症例	脱落 症例	完全 症例	脱落 症例	
北海道大学	11	2	3		2							4	
山形大学	3	0		1			1						1
日赤医療センター	102	3	34				32						33
日大板橋病院	32	2	10	1	10				8	1			
東京女子医大	37	3	7	3	13	1			8	2			
聖マリアンナ医大	22	1	6				5	2	7	1			
愛知医科大学	11	0	3				4		4				
京都府立医大	8	1	3		2				1	1			
金沢医大	8	0	3	1	2								2
明和病院	22	0	7		7				8				
松山赤十字病院	31	2	8	2			8		9	2			
久留米大学	2	0	1										1
県立宮崎病院	20	0	6				7						7
計	309	14	91	8	36	1	57	2	45	7	48	0	

表2 対象とその症例数

回収総症例数	309例
除外症例数	14例
アスピリン群	99例 (8例脱落)
ペプシン処理 免疫グロブリン群	96例 (3例脱落)
完全分子型 免疫グロブリン群	100例 (7例脱落)

表 3 脱落症例及びその理由

観察期間中にアスピリンからフロベンに変更した	10例
アスピリン群	6例
完全分子型免疫グロブリン群	3例
ペプシン処理免疫グロブリン群	1例
観察期間中にアスピリンの投与量を減量したり中止した	2例
完全分子型免疫グロブリン群	1例
ペプシン処理免疫グロブリン群	1例
r-globulin の副作用のため以降の投与を中止した	2例
完全分子型免疫グロブリン群	2例
途中で投与薬剤を間違えた	1例
ペプシン処理免疫グロブリン群	1例
r-globulin を再投与した	3例
アスピリン群	2例
完全分子型免疫グロブリン群	1例
計	18例

表 4 各治療群の性、年齢分布、治療開始病日

治療群	症例数 (男:女)	年 齢 (月齢)					平均月齢	治療開始病日
		~11	12~ 23	24~ 35	36~ 47	48~		
アスピリン	99 (58:41)	37	31	21	8	2	18.5±12.1	4.4±1.4
ペプシン処理 免疫グロブリン	96 (63:33)	29	32	23	5	7	21.0±13.4	5.3±0.9
完全分子型 免疫グロブリン	100 (59:41)	42	31	8	7	2	17.7±11.3	5.4±1.1

表5 各治療群の治療開始病日

投 与 群	症例数	投 与 開 始 日(日)							平 均
		1	2	3	4	5	6	7	
アスピリン群	99	1	11	8	34	22	16	7	4.4 ± 1.4
ペプシン処理 免疫グロブリン群	96	0	0	3	13	41	30	9	5.3 ± 0.9
完全分子型 免疫グロブリン群	100	0	0	4	16	36	24	20	5.4 ± 1.1
計	295	1	11	15	63	99	70	36	5.0 ± 1.2

表6 有熱期間

投 与 群	症例数	有 熱 期 間 (日)						平 均
		1~5	6~7	8~10	11~15	16~	不明	
アスピリン群	99	12	22	20	25	20	0	11.2 ± 5.7
ペプシン処理 免疫グロブリン群	96	3	25	32	23	13	1	11.0 ± 5.5
完全分子型 免疫グロブリン群	100	3	33	34	17	13	0	10.1 ± 4.6
計	295	18	80	86	65	46	1	10.7 ± 5.3

表7 冠動脈障害発生数
(入院時冠動脈障害例を含む)

投与群	症例数	入院時		途中経過				30 病日				60 病日				
		正常	拡大	正常	拡大	瘤	脱落	正常	拡大	瘤	脱落	正常	拡大	瘤	不明	脱落
アスピリン群	99	88	11 (11.1)	47	32	18	2	65	16	14	4	70	12	8	1	8
				(33.0)	(18.6)			(16.8)	(14.7)			(13.2)	(8.8)	(1.1)		
				(51.5)				(31.6)				(22.0)	(1.1)			
ペプシン処理 免疫グロブリン群	96	90	6 (6.3)	52	32	10	2	75	8	10	3	82	2	9	0	3
				(34.0)	(10.6)			(8.6)	(10.8)			(2.2)	(9.7)			
				(44.7)				(19.4)*				(11.8)				
完全分子型 免疫グロブリン群	100	89	11 (11.0)	62	31	5	2	77	14	4	5	83	7	3	0	7
				(31.6)	(5.1)**			(14.7)	(4.2)*			(7.5)	(3.2)			
				(36.7)*				(18.9)*				(10.8)*				
計	295	267	28 (9.5)	161	95	33	6	217	38	28	12	235	21	20	1	18
				(32.9)	(11.4)			(13.4)	(9.9)			(7.6)	(7.2)	(0.4)		
				(44.3)				(23.3)				(14.8)	(0.4)			

***P<0.01

**P<0.05

()内: %

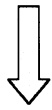
表8 冠動脈障害発生数
(入院時冠動脈障害例を除く)

投与群	症例数	入院時		途中経過				30 病日				60 病日				
		正常	拡大	正常	拡大	瘤	脱落	正常	拡大	瘤	脱落	正常	拡大	瘤	不明	脱落
アスピリン群	88	88	0	47	25	14	2	64	11	10	3	68	7	6	0	7
				(29.1)	(16.3)			(12.9)	(11.8)			(8.6)	(7.4)			
				(45.3)				(24.7)				(16.0)				
ペプシン処理 免疫グロブリン群	90	90	0	52	27	9	2	70	8	9	3	77	2	8	0	3
				(30.7)	(10.2)			(9.2)	(10.3)			(2.3)	(9.2)			
				(40.9)				(19.5)				(11.5)				
完全分子型 免疫グロブリン群	89	89	0	62	22	3	2	74	8	2	5	77	3	2	0	7
				(25.3)	(3.4)**			(9.5)	(2.4)*			(3.7)	(2.4)			
				(28.7)*				(11.9)*				(6.1)				
計	267	267	0	161	74	26	6	208	27	21	11	222	12	16	0	17
				(28.4)	(10.0)			(10.5)	(8.2)			(4.8)	(6.4)			
				(38.3)				(18.8)				(11.2)				

***P<0.01

**P<0.05

()内: %



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

1984年に、古庄らにより、
- グロブリンの大量経静脈的投与が、川崎病の冠動脈病変の発生頻度を低下させるとの報告がなされた。

我々のこの研究班においては、古庄らの報告に基づき、
- グロブリンが真に有効であるが、大量投与が必要であるのか、冠動脈障害の予防効果があるのか、治療効果があるのか、
- グロブリンの種類による差があるのか、などの問題を検討するために本研究を行った。

先に本研究班が行った
- グロブリン 100 mg/kg1 回投与法においては、アスピリン単独投与群との間に差が認められないという事実から、本研究においては
- グロブリン 100mg/kg/日連日5日間投与を行った。今回はこの結果について報告する。