

ガンマグロブリン追加療法の適応判定  
(分担研究：川崎病サーベイランスとその解析に関する研究)

原田研介、鮎沢 衛、唐沢賢祐、能登信孝、山口英夫  
柳川 洋\*、中村好一\*、加藤裕久\*\*

【要約】

川崎病に対するガンマグロブリン療法終了直後の原田スコア<sup>2)</sup>が陽性、あるいは体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ の場合に無効例を予測する方法（以下「追加基準案」とする）について、第13回全国調査の巨大瘤症例66例による追加基準案の再評価を行ない、自験例におけるIgG上昇率の検討から、追加治療としてIVGGを再施行する場合の投与量に関する提案を行なった。第13回全国調査における追加基準案の成績は、該当率85.9%、鋭敏度97.0%、特異度72.7%で満足されるものであった。追加基準陽性で巨大冠動脈瘤を合併した64例中、60例が発熱の持続を認め、解熱した6例中4例が原田スコア陽性であった。今後prospective studyを計画するのに妥当な方法であると考えられる。自験例23例におけるガンマグロブリン投与量は平均 $1229 \pm 462 \text{mg/kg}$ 、血清IgG増加量は $936 \pm 264 \text{mg/dl}$ であった。各例について増加率を求めると平均 $41.5 \pm 13.7\%$ であった。Prospective studyに際して、追加療法の投与薬剤、投与量が問題であり、一回大量投与がよいと思われるが、その量を $1\text{g/kg}$ にするか $2\text{g/kg}$ にするか、早々に方針を確立する必要がある。

見出し語：川崎病、IVGG、ガンマグロブリン無効例、原田のスコア、追加治療

【研究目的】

既報<sup>1)</sup>のように、第12回川崎病全国調査（1991年1月～1992年12月）から抽出された無効例および対照例各52例について検討し、IVGG後のデータによる無効例の予測法を検討した。その結果、IVGG終了直後の原田スコア<sup>2)</sup>が陽性、あるいは体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ の場合に無効例を予測する方法（以下、「追加基準案」とする）

が、鋭敏度93.9%、特異度68.1%で、ほぼ満足されるスコアと思われた。今年度は、第13回全国調査の巨大瘤症例による追加基準案の再評価を行ない、自験例におけるIgG上昇率の検討から、追加治療としてIVGGを再施行する場合の投与量に関する提案を行なった。

日本大学医学部小児科：Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine

\* 自治医科大学公衆衛生学：Department of Public Health, Jichi Medical School

\*\* 久留米大学医学部小児科：Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine

【研究方法】

追加基準案の再評価：第13回全国調査から抽出した無効例（急性期第9病日以内に GG 200 mg/kg×5日または総量1.0 g/kg以上の投与を開始したにもかかわらず、直径8mm以上の巨大瘤を発生した例）および対照例（ガンマグロブリン 200mg/kg×5日 または 総量1.0 g/kgあるいはそれ以下を投与して、冠動脈病変を合併しなかった例）各66例について、追加基準案を適用させた。目標とした予測法は、予測と結果との一致する該当率が70%以上で、鋭敏度を90%以上すなわち偽陰性を少なくし、特異度を70%以上にする方法を求めた。

IVGG追加基準案

IVGG開始6日目の
(1)白血球数 $\geq 12,000/\text{mm}^3$
(2)血小板 $< 35\text{万}/\text{mm}^3$
(3)CRP $\geq 4.0\text{mg}/\text{dL}$ *
(4)ヘマトクリット $< 35\%$
(5)Albumin $< 3.5\text{g}/\text{dL}$
(6)12か月以下
(7)男
7項目中 4項目以上を満たす（原田スコア陽性）
または
体温 $\geq 37.5^\circ\text{C}$

\*原案では (3+) 以上であったが、定量法ではこの基準を用いている。

追加IVGGの投与量に関する検討：1995年1月から1996年6月に日大板橋病院に入院し、第9病日以内にIVGGを行なった23例（年齢3か月～6歳、男児16例、女児7例）を対象とした。IVGG施行前と解熱直後の血清IgGを測定し、投与量と血清IgGの増加量を調べた。循環血漿量を50ml/kgとして補正し、増加量/投与量として増加率を求めた。

【結果】

追加基準案の再評価：第13回全国調査におけ

る追加基準案の成績は、下表のようであった。

	巨大冠動脈瘤	正常対照
追加基準案陽性	64	15
追加基準案陰性	2	40

(対照例中7例はデータ欠落のため評価できず)

該当率は  $\{ (64+40)/(66+55) \} \times 100 = 85.9\%$ 、鋭敏度は  $(64/66) \times 100 = 97.0\%$ 、特異度は  $(40/55) \times 100 = 72.7\%$ であった。追加基準陽性で巨大冠動脈瘤を合併した64例中、60例が発熱の持続を認め、解熱した6例中4例が原田スコア陽性であった。

追加IVGGの投与量に関する検討：自験例23例におけるガンマグロブリン投与量は平均 $1,229 \pm 462\text{mg}/\text{kg}$ 、血清IgG増加量は $936 \pm 264\text{mg}/\text{dL}$ であった。循環血漿量を50ml/kgとして増加量を補正すると血清IgG増加量は $468 \pm 132\text{mg}/\text{kg}$ であり、各例について増加率を求めると $41.5 \pm 13.7\%$ であった。

【考察】

現在のガンマグロブリン療法（以下IVGG）の大きな問題点は、IVGGを行っても冠動脈瘤を合併する無効例が存在することである。軽度の冠動脈病変は褪縮することが多いため、本研究では、予後に不安を残す径8mm以上の巨大冠動脈瘤（巨大瘤）を合併した例を無効例として、検討している。

前年度の報告<sup>1)</sup>のように、第12回全国調査における巨大瘤の52症例におけるIVGG後の原田スコアのみでは該当率80.9%、鋭敏度84.1%、特異度80.0%であった。追加投与基準案では、該当率81.3%、鋭敏度93.9%、特異度68.1%で、非常に高い鋭敏度をえたものの、特異度は目標とした70%をわずかに下回った。今回、第13回全国

調査における巨大瘤の66症例に適用したところ、該当率85.9%、鋭敏度は97.0%、特異度は72.7%といずれも良好であった。

原田スコアは、第9病日以内の急性期最早期におけるIVGGの適応を決定する予測法であるが、現在のところ複数の施設で妥当性を確認され、臨床的に実用されている。また、IVGG後にも発熱が持続している例では、臨床医は1～2日のうちにGGの追加投与の判断を迫られ、保険制度の制約の中で困惑しているのが現状である。発熱の持続は単独の項目として最も無効例の予測能が高く、該当率85.7%、鋭敏度89.8%、特異度81.6%であり、原田スコアと併用した追加基準案は容認されうると思われ、今後 prospective studyを計画するのに妥当な方法であると考えられる。問題点としては、項目中の血小板数はIVGG後には巨大瘤群と対照群で有意差はなくなっている項目であり、現段階では、煩雑になることを避けたため採用しているが削除すれば多少特異度が上昇する可能性があることである。また最近では本疾患の診断が早くされるようになったことや、初回治療法としてIVGGの1日大量静注法を行なう施設があることから、IVGG後のデータを判定する病日を投与開始後6日目で統一すると実用的に判断が遅くなる可能性が出てきている。本調査が第12回全国調査を対象とした段階では、当時の（現在もほぼ同じであるが）保険適応であった200mg/kg×5日間投与法での無効例を調査したため、判定を6日目としたのであるが、この点は今後Prospective studyを行なう際、明確にしておく必要がある。

Prospective studyに際してのもう一つの問題は、追加療法の投与薬剤、投与量である。米国でも、この点はまだ議論があり、現時点では一回目のIVGG終了後24時間以上を経過して38.0

℃以上の発熱が続く例は、1g/kgのIVGGを追加し、それでも効果がなければステロイドを考慮する方向である<sup>3)</sup>。自験例で、初回IVGGにおける解熱までのガンマグロブリン必要量は平均1,229mg/kgであった。投与量に対する血清中IgG濃度の増加率は平均41.5%であったが、この数字はアルブミンの補充によって改善される可能性がある<sup>4)</sup>。一回目のIVGG終了後に追加療法としてのIVGGを行う場合には、分割投与ではさらに日数を要してしまうため、一回大量投与がよいと思われるが、その量を1g/kgにするか2g/kgにするか、早々に方針を確立する必要がある。

御協力いただいた施設の先生方に感謝いたします。

#### 【参考文献】

- 1) 原田研介ほか：ガンマグロブリン無効例（巨大冠動脈瘤合併例）の予測における原田スコアの応用（分担研究：川崎病サーベイランスとその解析に関する研究）．厚生省心身障害研究 小児の心身障害・疾患の予防と治療に関する研究；平成7年度研究報告書 p.70 - 73. 1996
- 2) 原田研介：川崎病のガンマグロブリン療法—その適応について—．Prog Med. 10：23-27, 1990
- 3) Sundel RP et al：Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. J Pediatr; 123: 657-659, 1993
- 4) 河盛重造ほか：低アルブミン血症を呈した川崎病に対するアルブミン補充療法の効果．小児科臨床 44: 2875-2880, 1991



## 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



### 【要約】

川崎病に対するガンマグロブリン療法終了直後の原田スコアが陽性、あるいは体温 37.5 の場合に無効例を予測する方法(以下「追加基準案」とする)について、第 13 回全国調査の巨大瘤症例 66 例による追加基準案の再評価を行ない、自験例における IgG 上昇率の検討から、追加治療として IVGG を再施行する場合の投与量に関する提案を行なった。第 13 回全国調査における追加基準案の成績は、該当率 85.9%、鋭敏度 97.0%、特異度 72.7% で満足されるものであった。追加基準陽性で巨大冠動脈瘤を合併した 64 例中、60 例が発熱の持続を認め、解熱した 6 例中 4 例が原田スコア陽性であった。今後 prospective study を計画するのに妥当な方法であると考えられる。自験例 23 例におけるガンマグロブリン投与量は平均  $1229 \pm 462$ mg/kg、血清 IgG 増加量は  $936 \pm 264$ mg/dl であった。各例について増加率を求めると平均  $41.5 \pm 13.7\%$  であった。Prospective study に際して、追加療法の投与薬剤、投与量が問題であり、一回大量投与がよいと思われるが、その量を 1g/kg にするか 2g/kg にするか、早々に方針を確立する必要がある。