

川崎病治療におけるガンマグロブリン必要量の検討

(分担研究：小児慢性特定疾患等の疫学に関する研究)

研究協力者：原田研介

共同研究者：金丸 浩、鮎澤 衛、
唐澤賢祐、能登信孝

要旨：川崎病治療における解熱までのガンマグロブリン必要量について、ガンマグロブリン投与前、投与中のモニタリングから検討した。全例で冠動脈後遺症なく軽快した。ガンマグロブリン投与は30例に行われ、総投与量の平均は1.3g/kgであった。投与前および解熱時の原田スコア各項目の比較では、白血球数、ヘマトクリット値、CRP値、アルブミン値に有意な($p < 0.01$)減少を認めた。なお血小板数は有意な変化を認めなかった。血清IgG値は有意な($p = 0.0001$)増加を認めた。解熱の有無と各項目の変化量について投与後各病日で検討を行い、投与後2日で、白血球数減少量 $5000/\text{mm}^3$ ($p = 0.033$)かつIgG値増加量 700 mg/dl ($p = 0.012$)が解熱に関与する因子と推測された。これらの簡易検査項目を治療目標とし、これらを超えるガンマグロブリン投与が、解熱に必要なとなると推測された。

見出し語：川崎病、原田スコア、白血球数、IgG、ガンマグロブリン

研究目的：川崎病におけるガンマグロブリン(以下IVGGとする)投与をコストベネフィットの面から考えれば、各症例毎の投与必要量が問題となる。解熱までにどれだけのIVGGが必要か、簡易検査項目について検討を行ったので報告する。

研究方法：対象は、平成8年1月から平成9年9月までに川崎病の診断で日本大学附属板橋病院小児科に入院した34例中、9病日以内に原田スコア¹⁾4項目以上を満たしたためIVGG投与を施行した30例である。対象30例の平均年齢は 2.1 ± 0.3 歳、平均体重は 11.0 ± 0.7 kg、男女の内訳は男児19例、女児11例であった。IVGGの投与は400 mg/kgの5日間投与を原則とし、解熱を確認できた時点で投

与を中止とした。IVGGの再投与については、原則として400 mg/kg、5日間投与で解熱を得られなかった症例に対して施行した。IVGG投与前および解熱時の原田スコア各検査項目(白血球数；以下WBC、ヘマトクリット値；以下Ht、血小板数；以下Plt、アルブミン値；以下Alb、C-reactive protein値；以下CRP、血清IgG値；以下IgG)をモニタリングした。投与前と解熱時の各項目について、Wilcoxonの順位和検定を用いて統計学的検討を行った。また、解熱の有無と各項目の変化量について投与後各病日でカイ二乗検定を施行し、解熱に最も関与する因子について検討した。

結果：

1. IVGG 投与について

全例、心後遺症なく軽快した。IVGG投与開始病日は平均 4.9 ± 0.3 病日(2-9病日)であった。6例で解熱を得られず追加投与を施行した。IVGG総投与量は 1328 ± 136 mg/kg (400-3000 mg/kg、中央値1150 mg/kg)であった。IVGG投与後の有熱日数は平均 3.1 ± 0.5 日間(1-10日間)であった。

2. IVGG投与前、解熱時の原田スコア検査項目の検討(表1)

表1 IVGG投与前、解熱時の各項目の検討

平均±標準偏差	投与前	解熱後	p値
白血球数(/mm ³)	15451.6±759.7	11195.0±807.3	0.0004
ヘマトクリット値(%)	33.4±0.3	31.4±0.4	0.0007
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	33.7±1.8	34.6±2.2	N.S.
CRP値(mg/dl)	9.5±0.9	6.8±1.1	0.008
アルブミン値(mg/dl)	3.7±0.1	3.2±0.1	0.0022
IgG(mg/dl)	621.5±39.9	1439.1±73.8	0.0001

1) WBCは、投与前の平均 $15500 \pm 800/\text{mm}^3$ 、解熱時の平均 $11200 \pm 800/\text{mm}^3$ で $p=0.0004$ と有意に低下していた。2) Htは、投与前の平均 $33.4 \pm 0.3\%$ 、解熱時の平均 $31.4 \pm 0.4\%$ で $p=0.0007$ と有意に低下していた。3) Pltは、投与前の平均 $33.7 \pm 1.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、解熱時の平均 $34.6 \pm 2.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ で $p=0.7$ と有意差を認めなかった。4) CRPは、投与前の平均 9.5 ± 0.9 mg/dl、解熱時の平均 6.8 ± 1.1 mg/dlで $p=0.0080$ と有意に低下していた。5) Albは、投与前の平均 3.7 ± 0.1 mg/dl、解熱時の平均 3.2 ± 0.1 mg/dlで $p=0.0022$ と有意に低下していた。

3. IVGG投与前、解熱時のIgGの検討(表1)

投与前の平均 622 ± 40 mg/dl、解熱時の平均 1439 ± 74 mg/dlで $p=0.0001$ と有意に上昇していた。

4. 解熱に関与する因子についての検討

以下の3項目が解熱に関与する因子と推測される。

1. IVGG投与後2日でWBC減少量 $5.0 \times 10^3/\text{mm}^3$

Fisher値 $p=0.033$ 。鋭敏度93%、特異度50%。

2. IVGG投与後2日でIgG増加量が700 mg/dl

Fisher値 $p=0.012$ 。鋭敏度100%、特異度50%。

3. IVGG投与後4日でAlb減少量が0.5 g/dl

Fisher値 $p=0.008$ 。鋭敏度100%、特異度100%。

なお、Alb減少量において投与後2日では統計学的に有意差を認めなかった。

考案：川崎病による心後遺症の割合は第14回厚生省川崎病全国調査の報告²⁾(以下全国調査とする)によれば12.1%、またHiroseら³⁾による本邦10年間のまとめでは15.3%であった。IVGG療法は心後遺症発生予防を中心に対症療法として行われている。ここで問題となるのは、IVGG療法を行うべき患児に対してどの程度が理想的な投与量であるかである。経験的にもIVGG療法に対する患児の治療効果は、症例により様々であり固定したものではない。また、これまでの検討よりIVGGの投与量と有効性との関係はある程度のdose dependencyがある^{4,5)}と考えてよい。IVGGの各症例毎の投与必要量がいかなるものか。我々はIVGG療法を行うべき症例について、IVGGの必要量を決定づけるための簡易検査項目を検討した。

IVGG投与前、解熱時の原田スコア検査項目の検討では、WBC、Ht、CRP、Albの4項目については有意差をもって解熱時に減少した。特にWBCについて、古庄ら⁶⁾はIVGG治療効果との関連性を指摘している。Ht、Albについては炎症による血管壁の透過性の亢進などの関与が推測された。

IVGG投与前、解熱時のIgGの検討では、IgGが1400から1500mg/dlで解熱が得られている例が多く、IgGから解熱の到達点が推測できる可能性が示唆された。また、IgG増加パターンは症例、IVGG投与方法ごとに異なることより、その点を考

慮した指標が必要である。

解熱に関与する因子については、今回重要と考えられた3項目を検討した。その結果、投与後早期の指標としてはIVGG投与後2日におけるWBC減少量 $5000/\mu\text{m}^3$ 、IgG増加量 700 mg/dl の2項目がより実用的と考えられた。現在の標準的IVGG投与は、第5病日から最多である。投与後2日の判定で第7病日となり、心後遺症が出現するであろう症例に対して、その出現前にIVGG投与方法についての再考が可能となる。冠動脈拡張を考慮した場合、第7病日は重要な時期⁷⁾であり、その意味でもIVGG投与後2日における判定の意義は大きいと考える。今回検討した30症例でIVGG投与後2日におけるWBC減少量 $5000/\mu\text{m}^3$ またはIgG増加量 700 mg/dl を指標にした場合に解熱が得られなかった偽陰性症例は2例であったが、同時に満たせば偽陰性症例は存在せず、IVGG投与後2日におけるWBC減少量 $5.0 \times 10^3/\mu\text{m}^3$ かつIgG増加量 700 mg/dl を満たすことが解熱の条件として有用と考えられた。Albに関しては、投与後4日における判定であり、前述したごとく急性期の判定基準としては時期が遅い。経験上低Alb血症の発生は冠動脈障害の発生時期と同時期と考えられ、むしろ第9病日前後とやや遅れた時期に変動が起こることが多い。Alb補正は冠動脈障害の予防となることを示唆した報告もあり、投与後4日のAlb減少量が 0.5 g/dl を越えないように、同時期を中心とした積極的なAlb補正も必要であると考えられる。

総括：川崎病のIVGG治療において、解熱に関与する簡易検査項目による治療目標としてはIVGG投与後2日のWBC減少量 $5000/\mu\text{m}^3$ 、IgG増加量 700 mg/dl を推奨する。

文献：

- 1) K. Harada. Intravenous γ -Globulin treatment in Kawasaki disease. Acta Ped Jpn 1991; 33: 805-810
- 2)厚生省川崎病研究班. 第14回川崎病全国調査成績
- 3)K.Hirose,Y.Nakamura,H.Yanagawa. Cardiac sequelae of Kawasaki disease in Japan over 10 years. Acta Pediatr Jap, 1995; 37: 667-671
- 4)原田研介、山口英夫、大國真彦、長谷直樹、佐藤哲雄、多田羅勝義、菌部友良、関一郎、山田兼雄、浅井利夫、長嶋正実、尾内善四郎、清沢伸幸、播磨良一、岡崎富男、西林洋平、佐藤雄一、加藤裕久、柳川洋、川崎富作. 川崎病に対する γ -グロブリン -有効性、種類、投与量の検討-. 日児誌 1989; 93 (11) : 2527-2534
- 5)古庄巻史. 川崎病. 小児医学 1990; 23 (5) : 693-710
- 6)古庄巻史. 川崎病における治療法別にみた白血球数の動態. Prog Med 1988; 8 : 86-90
- 7)R.P.Sundel,J.W.Newburger. Kawasaki disease and its cardiac sequelae. Hosp Pract, 1993; 15: 51-66



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



要旨:川崎病治療における解熱までのガンマグロブリン必要量について、ガンマグロブリン投与前、投与中のモニタリングから検討した。全例で冠動脈後遺症なく軽快した。ガンマグロブリン投与は30例に行われ、総投与量の平均は1.3g/kgであった。投与前および解熱時の原田スコア各項目の比較では、白血球数、ヘマトクリット値、CRP値、アルブミン値に有意な($p < 0.01$)減少を認めた。なお血小板数は有意な変化を認めなかった。血清IgG値は有意な($p = 0.0001$)増加を認めた。解熱の有無と各項目の変化量について投与後各病日で検討を行い、投与後2日で、白血球数減少量5000/mm³($p = 0.033$)かつIgG値増加量700mg/dl($p = 0.012$)が解熱に関与する因子と推測された。これらの簡易検査項目を治療目標とし、これらを超えるガンマグロブリン投与が、解熱に必要なると推測された。