当科における川崎病免疫グロブリン療法時代の冠動脈障害発生率と原田のスコアの検討

（分担研究：川崎病のサーベイランスに関する研究）

研究協力者：薗部友良
共同研究者：小嶋靖子、稲毛章郎、土屋恵司、
麻生誠二郎、今田義夫、大川澄男

要旨：当科の症例で、最近の免疫グロブリン（ＩＧ）療法時代の急性期及び３０病日（後遺症判定日）の冠動脈障害（冠動脈拡大と瘤）発生率を、非選択的にアスピリン療法を受けた以前の症例のそれと比較した。今回の検討では、ＩＧ療法時代の急性期冠動脈障害発生率はあまり減少していなかったが、内径４mm以上の冠動脈瘤発生率は大きく減少しており、冠動脈瘤内径の減少も著明であった。３０病日では冠動脈障害発生率を含めてその差がより明確になり、ＩＧ療法の有用性が認められた。また、ＩＧ療法の適応決定に使用される原田のスコアの有用性も認められた。

見出し語：川崎病、冠動脈障害発生率、免疫グロブリン療法、原田のスコア

研究目的：川崎病に対する免疫グロブリン（以下ＩＧと略す）療法は数多くの研究により冠動脈障害発生を減少させることが証明され、最終的には健康保険の適応にもなっている。そして第１３回川崎病全国調査でも全症例の約８５％にＩＧ療法が利用されており、その有用性は経験的に認められている。しかし同全国調査による冠動脈後遺症は約１３％で、ＩＧ療法が行われなかった時代と比較すると、後遺症発生率は予想よりは減少していないとの指摘もある。そのため今回当科でのＩＧ療法時代の冠動脈障害発生率をＩＧ療法が行われていなかったアスピリン治療時代と比較した。また、当科ではＩＧ療法の適応基準として原田のスコアを利用しているので、原田のスコアの有用性も検討した。

研究方法と対象：対象は１９９１年から１９９６年までの９病日以内入院の典型例で、重症を理由に転院してきた例などは除外した１７５例である。年別入院数は、９１年３０例、９２年２５例、９３年３０例、９４年２５例、９５年３７例、９６年２８例であった。性別には男児９５例、女児８０例で、男女比は１．１８：１であった。発症月齢は２８.０±２５.６ヶ月（１ＳＤ）で、平均入院日は4.7±1.5病日（１

日赤医療センター小児科

ＳＤ）であった。治療法はＩＧ群１１５例、アスピリン群（発熱期３０ｍｇ/ｋｇ/日）６０例で、ＩＧ使用率は６６％であった。使用ＩＧ及び使用法、は主としてベニロン４００ｍｇ/ｋｇ×５日とアスピリン３０ｍｇ/ｋｇ/日の併用であり、アルブミン、ミラクリッドなどの特別の他の急性期療法は施行していない。治療法の選択は原田のスコアを参考に決定した。冠動脈障害の比較対象は１９９０年以前の７病日以内入院の典型例で、アスピリン治療が非選択的に使用された３１２例である。冠動脈障害は、冠動脈内径４mm未満の拡大を拡大（冠動脈瘤小）、４mm以上を冠動脈瘤としてその中で８mm以上の内径を冠動脈瘤大、それ未満を冠動脈瘤中とした。

研究結果：今回の対象１７５例（ＩＧ時代群）の冠動脈障害発生率は急性期４１.８％（拡大３４.９％、冠動脈瘤６.９％）であった。後遺症の判定日である３０病日での冠動脈障害発生率は１２.０％（拡大９.７％、冠動脈瘤２.３％）であった。これに対してコントロールの非選択的アスピリン治療群（コントロール群）３１２例の冠動脈障害発生率は急性期４２.３％（拡大３０.１％、冠動脈瘤１２.２％）、３０病日２１.８％（拡大１２.５％、冠動脈瘤９.３％）であり、急性期の冠動脈障害の発生率は差が無いものの、後遺症発生率は大幅に減少していた。また急性期、３０病日ともに冠動脈瘤の発生率は大幅に低下していた。また急性期冠動脈瘤の最大内径を両群で比較するとＩＧ時代群では総例１２例中４mm台が９例、５mm台が２例，７mm台が１例であった。これに対してコントロール群３１２例中の冠動脈瘤症例３７例の最大内径は、４mm台１０例、５mm台１３例，６mm台８例、７mm台４例、８mm以上２例であった。これを比率で表すと、最大径４mm台のものは、ＩＧ時代群７５％に対してコントロール群では２７％であり、できあがった冠動脈瘤の最大内径が５－６mm以上になる確率は有意に低下していた。

次に今回の１７５例の原田のスコアの分布であるが、０点２例、１点６例、２点１１例、３点３１例で、原田のスコアでＩＧ療法の適応の無い３点以下が５０例であった。ＩＧ療法適応になる４点以上は１２５例で、４点７６例、５点３５例、６点１２例、７点２例であった。原田スコア３点以下の５０例中でＩＧ療法を受けたものは１０例で、２０％に当たった。逆に４点以上にもかかわらずＩＧ療法を受けなかったものは１２５例中の２０例で、１６％であった。原田のスコアで問題になるスコア３点以下の適応外例での冠動脈瘤発生率は、５０例中２例で、４％（ＩＧ療法を受けた１０例を除外すると５％）にあたった。この２例の内の１例は病初期には軽症型で、９病日すぎたあたりから重症型になってきた例であった。またこの２例とも内径４mmの冠動脈瘤が３０病日の時点では拡大に改善した。

考察:ＩＧ療法はいまや川崎病治療になくてはならないものとして、世界中で認められている。しかし厚生省川崎病研究班の全国調査によると冠動脈後遺症の発生率はＩＧ療法の少なかった時代に比べて、ＩＧ療法が主流となった最近でも思ったより減少していないとの指摘がある。これは第７回全国調査（１９８１-８２年度症例）では、ＩＧ使用率が約３％で、心臓後遺症（主として冠動脈障害であり、この中には冠動脈拡大とそれ以上の冠動脈瘤中・大を含むもの

で、３０病日の時点で判定する。）の発生率が約１６．５％であり、ＩＧ使用率が約５４％の第１０回の時は心臓後遺症発生率は約１４．２％であった。そして、１９９３－４年度症例の調査である第１３回全国調査の時はＩＧ使用率が約８４％で、心臓後遺症の発生率は１２．８％であった。これらのデータからはＩＧ療法の有用性が疑われるのは当然のことと思われるので、今回の調査を施行した。

今回の調査に当たり、実際問題として同時期に非選択的にＩＧを使用しない群を用いることは不可能であるので、比較対照はＩＧ療法が行われなかった時代の、非選択的にアスピリンが使用された当科症例３２１例の冠動脈障害発生率を用いた。そして、冠動脈障害を検討するに当たってはその内容を検討する必要性がある。すなわち、一般的には冠動脈障害の重症度はその最大内径に比例し、最大内径８mm以上の群は狭窄、閉塞に移行しやすく、最大内径４mm未満のものでは狭窄や閉塞に移行するものはないかきわめて稀であるである。また断層心エコー検査による冠動脈拡大（冠動脈瘤小）の判定は検査者の主観が入りやすく難しい点があるが、冠動脈瘤中以上になるとその信頼度は多いに増すものと考えられている。

今回の結果をまとめると、急性期の冠動脈障害発生率はＩＧ時代群と非選択的なアスピリン使用のコントロール群との差は認められなかったが、その内容は大きく異なり、冠動脈瘤症例の大幅な減少がみられた。また形成された冠動脈瘤の最大内径も大幅に小さくなっていた。これを後遺症発生率の判定日である３０病日の時点でみると、なおその差は著明になった。

すなわち川崎病全国調査では、３０病日の時点での冠動脈拡大とそれ以上の冠動脈瘤中・大をまとめて心臓後遺症として集計していたので、ＩＧの使用頻度の低い時期との差が目立たなかったものと思われる。そして、今回第１４回川崎病全国調査の成績が発表になったが、今回からは後遺症を拡大と冠動脈瘤に分けて記載するようになった。それによるとＩＧ使用率は約８６．１％で、心臓後遺症の発生率は１２．１％であったが、その内容は拡大８．１％、冠動脈瘤中３．０％、冠動脈瘤大０．８％、残り弁膜障害、狭窄、急性心筋梗塞など０．６％（一部重複あり）であった。この値は、当科の成績とほとんど同じである。

これらのことから急性期の冠動脈障害発生率の全国調査は昔も今も行われていないが、ＩＧ療法が多く使用されるようになった現在は全国的にみても急性期、３０病日の冠動脈瘤発生率はともに大幅に減少していることが推察された。

次にＩＧ療法の適応の点であるが、いくら良い薬剤でもその適応が不的確であれば有用性は落ちてくる。米国では川崎病全例に使用することが勧告されているので、この点では問題がない。しかし日本でのＩＧの使用は、健康保険上重症例で冠動脈瘤の発生が予想される例とされているので、その予想に問題が残る。冠動脈瘤の発生予測にはいくつかの考えが提唱されてきたが、当科では当科の多くの症例も対象として検討された原田のスコアが、簡便性の上からも最適のものとして使用してきた。ただし、実際には冠動脈瘤の予測は原田のスコアを基本に、発熱の具合や臨床的重症度も加味して行っている。

今回のＩＧ時代群１７５例の原田のスコアの分布であるが、ＩＧ療法の適応の無い３点以下が５０例（２９％）であった。ＩＧ療法適応にな

る４点以上は１２５例（７１％）であった。原田スコア３点以下の５０例中でＩＧ療法を受けたものは１０例で、２０％に当たった。逆に４点以上にもかかわらずＩＧ療法を受けなかったものは１２５例中の２０例で、１６％であった。これらの中には患者の両親がＩＧが血液製剤であるとして拒否したものも少数含まれている。そのほかは、原田のスコアに比して臨床的重症度などが異なる例や時間がたってから点数が上がる例などがあった。

原田のスコアをはじめとした予測スコアの評価は、適応なしとされた症例の冠動脈瘤形成率が一番大切と思われる。今回の例では適応なしの５０例中２例の４％（３点以下でＩＧ療法を受けた１０例を除くと５％）に冠動脈瘤形成が急性期にみられている。またこの２例ともその冠動脈瘤の最大内径は４ｍｍと冠動脈瘤中の中では最軽症で、３０病日には拡大と軽減していた。これらの点を考慮すると、原田のスコアの実用性は十分あると思われた。

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:当科の症例で、最近の免疫グロブリン(IG)療法時代の急性期及び 30 病日(後遺症判定日) の冠動脈障害(冠動脈拡大と瘤)発生率を、非選択的にアスピリン療法を受けた以前の症例のそれと比較した。今回の検討では、 IG 療法時代の急性期冠動脈障害発生率はあまり減少していなかったが、内径 4㎜ 以上の冠動脈瘤発生率は大きく減少しており、冠動脈瘤内径の減少も著明であった。30 病日では冠動脈障害発生率を含めてその差がより明確になり、 IG 療法の有用性が認められた。また、IG 療法の適応決定に使用される原田のスコアの有用性も認められた。