

ガンマグロブリン療法を行なった川崎病 の2症例における血小板凝集能の検討

遠州総合病院小児科 桜井 迪朗、土生 裕司、南川 逸雄、秦 堅佐工
東京大学小児科 五十嵐 隆、岩田 力、小林 登、太神 和広*
(*分担研究者)

最近、川崎病の治療にガンマグロブリン投与が有効であるとの報告が散見されるようになり、本研究班においても治療研究としてガンマグロブリン療法を施行中である。しかしガンマグロブリン療法が川崎病に真に有効であるか否かは未だ確立しておらず、また川崎病の病態においてどのような機序で作用するかについての基礎研究は殆んどみられない。そのみならず、ガンマグロブリンが、川崎病急性期血管炎の大きな特徴であり同時に心筋梗塞などの発症に密接に関与していると考えられる血栓形成傾向に対して、いかなる影響を与えるかについても全く検討されていない。

われわれは臨床的に川崎病患児にガンマグロブリン療法を施行する以前に検討すべきこととして、*in vitro*でのガンマグロブリンの血小板凝集能に及ぼす影響、および他疾患でのガンマグロブリン投与時の血小板凝集能の変化を調べ、この面からみる限りガンマグロブリンが川崎病血管炎の増悪因子になる可能性は少ないと考え⁽¹⁾、今回川崎病患児においてガンマグロブリンを投与し、その際の血小板機能の変化を検討したので報告する。

〈方法〉

ガンマグロブリンはポリエチレングリコール処理インタクトガンマグロブリン(ヴェノグロブリンIーミドリ十字)を静注にて投与し、その前後において血小板凝集能および血小板粒度分布を測定した。

血小板凝集能はクエン酸採血、遠心分離により血小板リッチ血漿(PPP)を作製し、凝集メーターにより、コラーゲン 0.5 nmole/ml 、 2.0 nmole/ml 、ADP $1.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $3.0 \mu\text{g/ml}$ 添加による凝集曲線、最大凝集率をみた。血小板粒度はCoulter全自動血球算定機により計測した。血小板トロンボキサン A_2 産生は 37°C 、1時間静置による血清トロンボキサン B_2 量をradioimmunoassayにより測定した。⁽²⁾

〈結果〉

症例 1

6ヶ月、男児。図1に示すごとく、古庄らの方法⁽³⁾に準じてヴェノグロブリンIを、 400 mg/Kg 、3日間連続投与した。投与終了時より解熱し、冠状動脈瘤の発生は超音波エコー検査上、経過中いずれの時期にもみられなかった。

血小板凝集能はガンマグロブリン投与前には図2-1にみられるように、コラーゲン 2.0 nmole/ml にて

最大凝集 90.2 % と亢進していたが、2 回目投与直後には 6.0 % と著明に抑制された (図 2 - 2)。コラーゲン 0.5 nmole / ml でも同様に抑制されており、ADP 1.0 μ g / ml では、投与前 43.8 % が、2 回目投与直後 0 % 3 回目投与直後 0 % と著明に抑制され、3.0 μ g / ml でも同様であった。ガンマグロブリン投与前後の血小板トロンボキサン産生能は、前 165 ng / ml、後 135 ng / ml と著明な変化は認めなかった。

症例 2

4 ヶ月、男児。図 3 に示すごとく、本症例ではヴェノグロブリン 200 mg / Kg を 3 日間連続投与した。投与後解熱、発疹の消退をみており、経過中冠状動脈瘤の合併はみられていない。

本症例においてはガンマグロブリン投与前、2 回目投与前 (1 回目投与後 24 時間)、3 回目投与前 (2 回目投与後 24 時間) に血小板凝集能、血小板粒度分布を測定した。血小板凝集能は第 1 回投与後 24 時間では ADP 1.0 μ g / ml にて 43.3 %、コラーゲン 0.5 μ mole / ml にて 17.8 % と軽度の抑制を認めたが、第 2 回投与後 24 時間においてはいずれも抑制を認めなかった (図 3、図 4 - 1、2、3)。

血小板粒度分布においては投与前では、13 μ^3 および 7 μ^3 の部位に異常ピークを認めたが、ガンマグロブリン投与後は 13 μ^3 のピークは殆んど存在せず、全体の曲線が小容積部へ偏位している (図 5 - 1、2、3)。

〈 考 察 〉

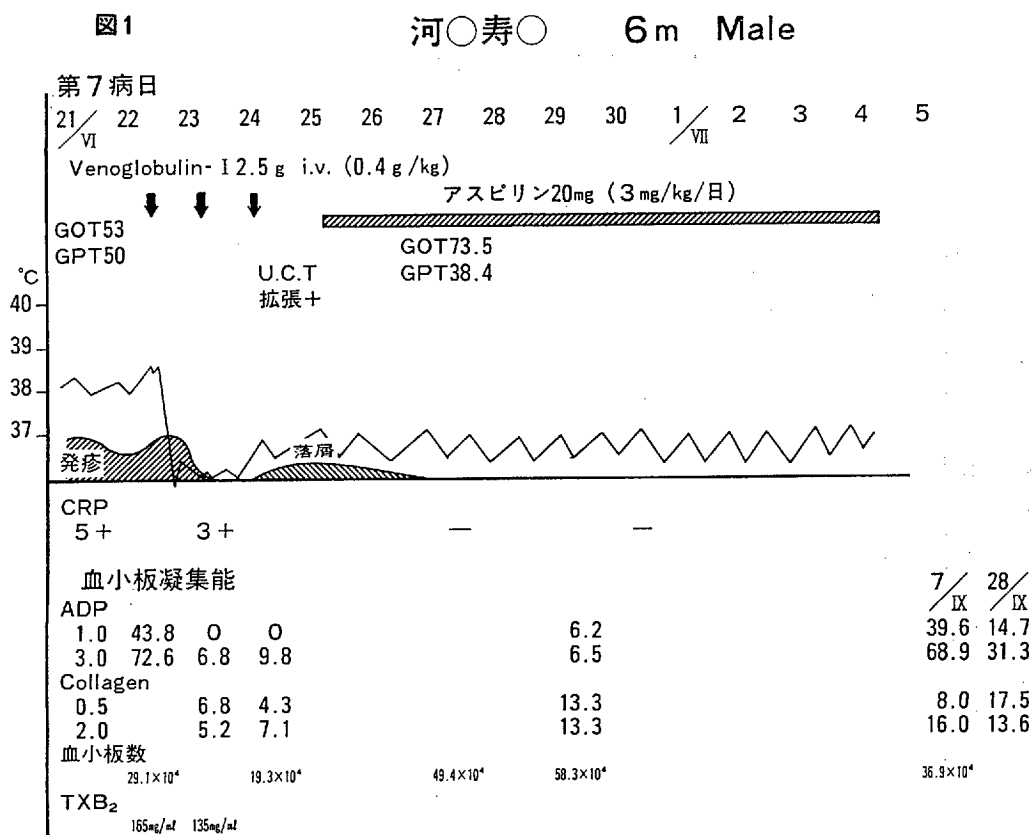
インタクトガンマグロブリンによって血小板凝集能が in vitro において抑制されることや、in vivo では低ガンマグロブリン血症におけるガンマグロブリン補充療法においても一過性の凝集抑制がおきることなどはわれわれが他に報告したが、川崎病におけるガンマグロブリン投与時に血小板機能がどのように変化するかは知られていない。

われわれは昨今行なわれている川崎病に対するガンマグロブリン療法が免疫学的機序以外の因子により川崎病の血管炎、特に血小板機能に対し何らかの悪影響を与える可能性を危惧し本研究を行なったが、幸いに in vitro での結果あるいは低ガンマグロブリン血症での結果と同様に、川崎病患児においてもガンマグロブリン投与はむしろ血小板凝集抑制作用を呈することを見出し、この面におけるガンマグロブリン療法の危惧は取り除かれたと考えてもよいと思われる。また血小板粒度の分析では、病初期の異常ピークがガンマグロブリン投与によって消失したことは、川崎病での血小板の役割と血小板の容積との関連について何らかのヒントを与える可能性があるかも知れない。またガンマグロブリンの投与量に関しては 200 mg / kg 投与では 24 時間後には軽度の凝集能抑制しかみられなかったことは、ガンマグロブリンの血小板凝集能に対する効果が一過性であることを示すとともに投与量依存性である可能性を示唆している。

以上少数例の検討ではあるが、ガンマグロブリンが川崎病血小板機能に抑制的に働くことを報告したが、このことはガンマグロブリンが川崎病治癒過程に有効か否かの判断とは別に、川崎病血管病変に対しガンマグロブリンが何らかの役割を果たしていることを示唆しているとも考えられ、興味の持たれる所見であり今後の検討が必要と思われる。

文 献

1. 五十嵐隆、岩田力、小林登. *in vivo*, *in vitro* における高濃度ヒトガンマグロブリン製剤の血小板凝集能に対する影響、文部省川崎病の本態解明に関する研究班、昭和58年度報告書。
2. Patrono, C. et al. Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B₂ production in healthy subjects. *Thrombosis research*, 17, 317, 1980.
3. 古庄巻史、佐藤克子、添田健、岡部貴裕、広田常夫、神谷哲郎、鈴木淳子.
川崎病におけるγ-グロブリンの大量点滴療法、基礎と臨床、17, 659, 1983.



DATE 06-22 NO.03

CH PRP MAX.AGGREGATION
4 0.581 90.2% 4.35

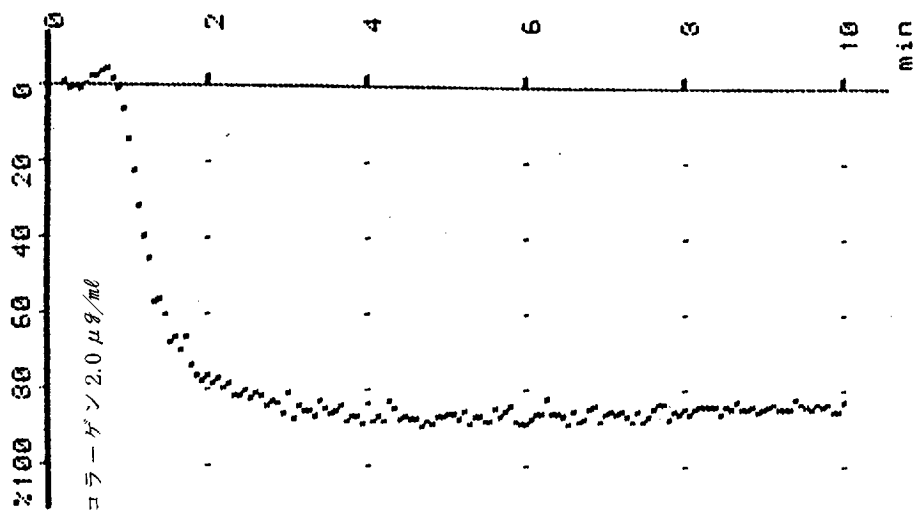


図2-1 症例1の血小板凝集曲線
(投与前)

CH PRP MAX.AGGREGATION
4 0.675H 6.0% 0.12

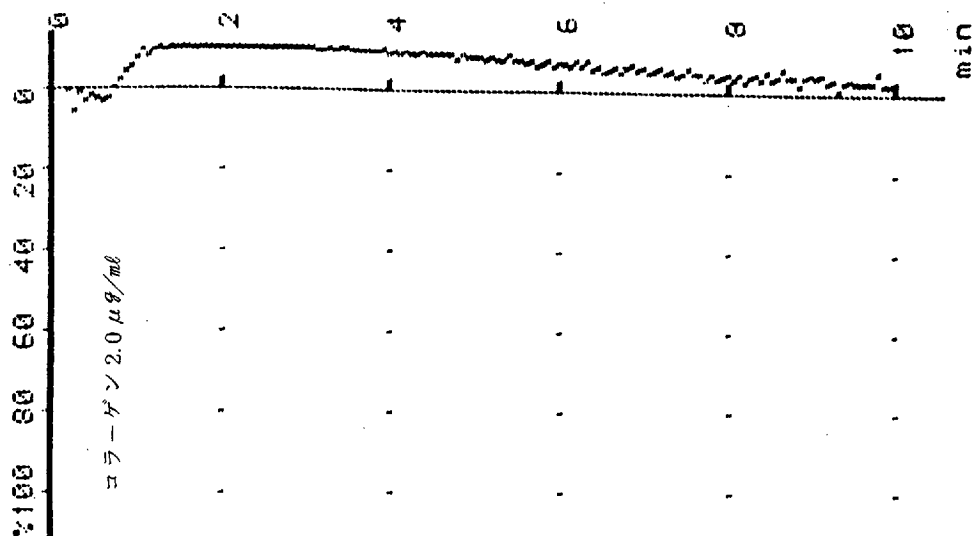
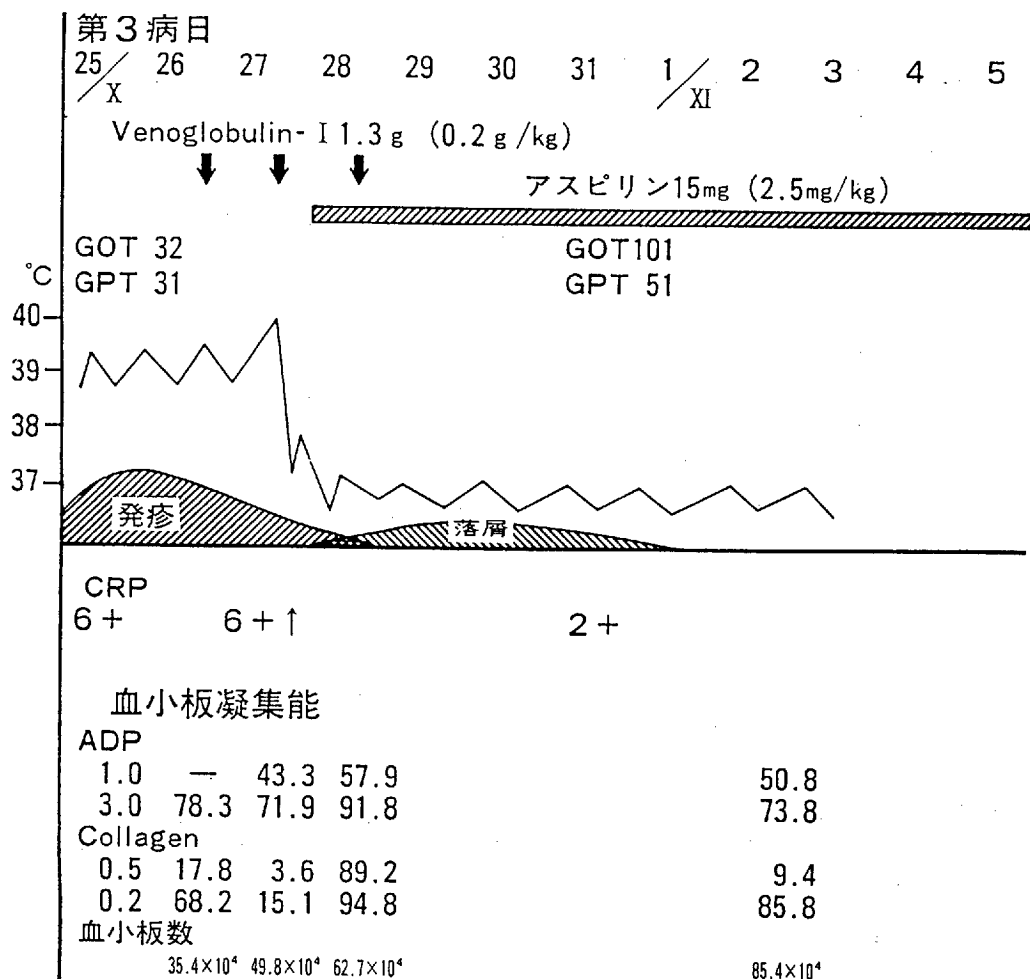


図2-2 症例1の血小板凝集曲線
(第2回投与直後)

図3

青○孝○

4m Male



DATE 10-26 NO.05
 CH PRP MAX. AGGREGATION
 4 0.743H 68.2% 1.36

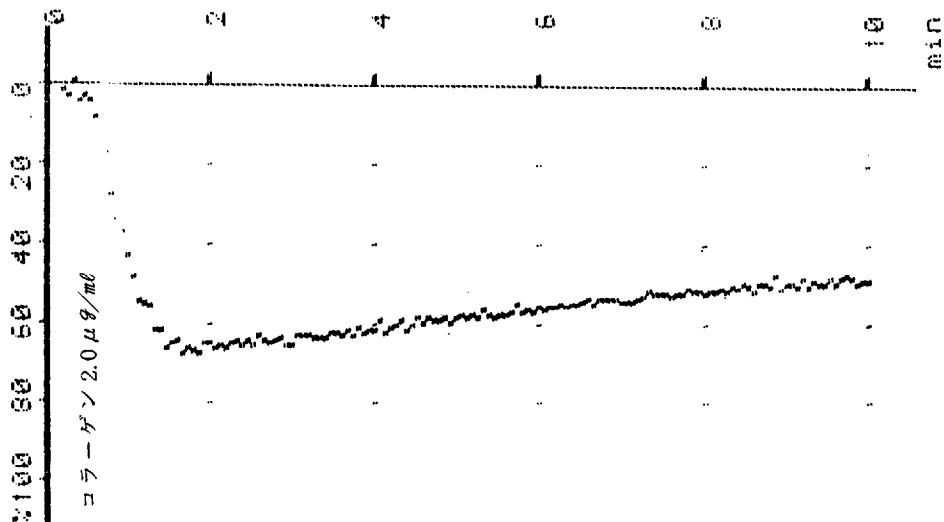


図4-1 症例2の血小板凝集曲線
 (投与前)

DATE 10-27 NO.04
 CH PRP MAX. AGGREGATION
 4 0.781H 15.1% 1.40

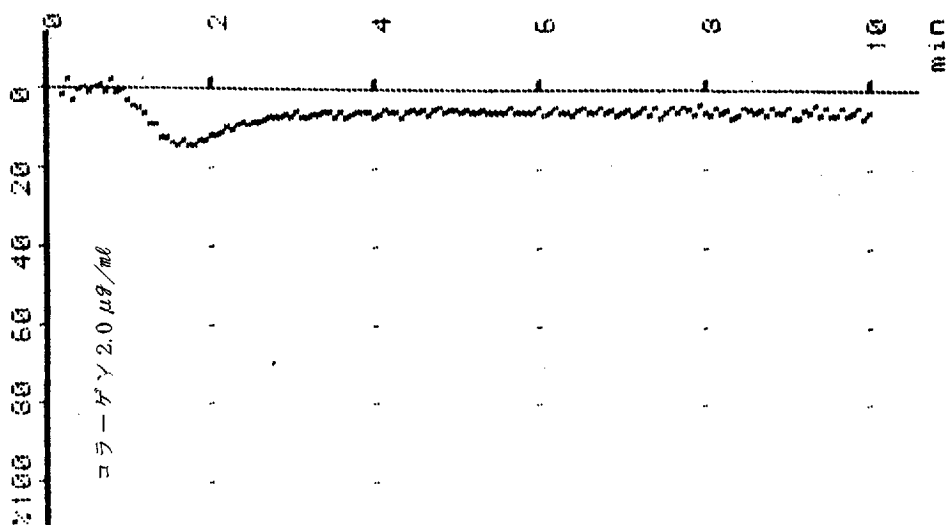


図4-2 症例2の血小板凝集曲線
 (第1回投与後24時間)

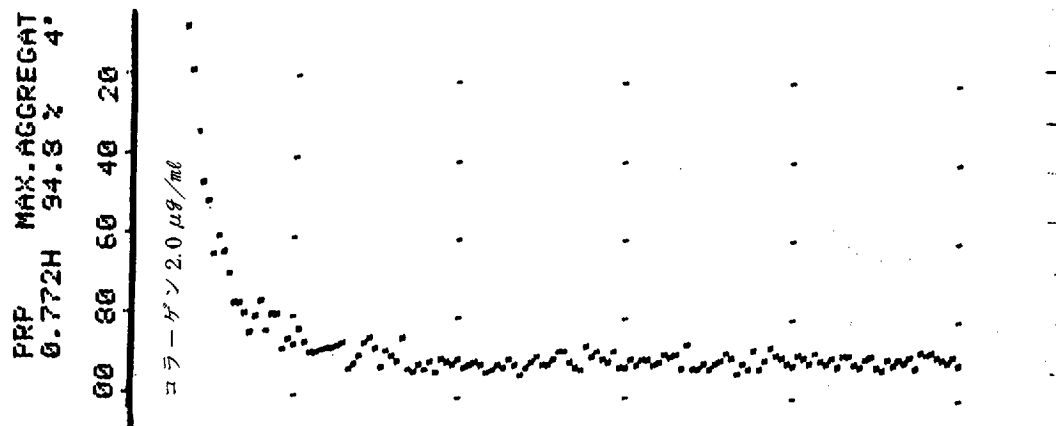


図4-3 症例2の血小板凝集曲線
(第2回投与後24時間)

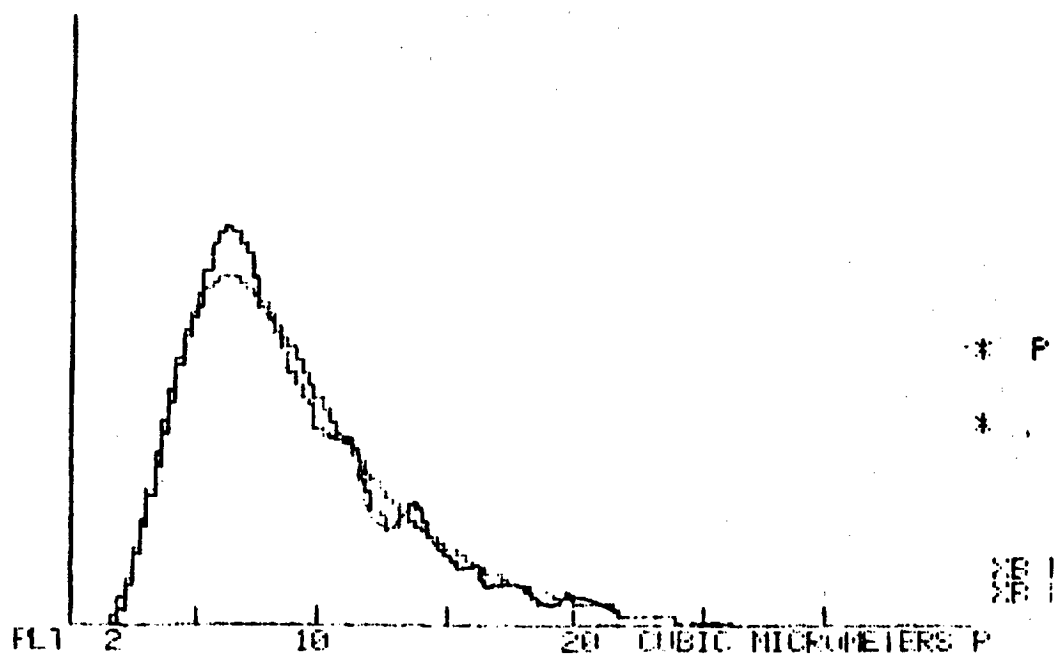


図5-1 症例2の血小板粒度分布
(投与前)

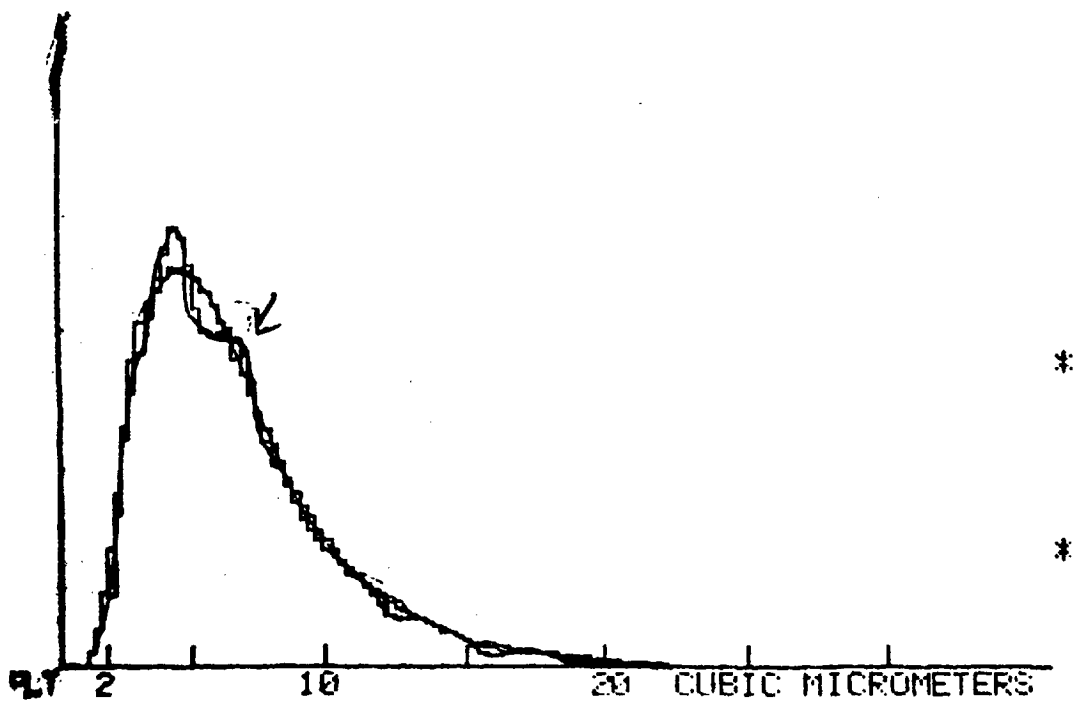


図 5-2 症例 2 の血小板粒度分布
(第 1 回投与後 24 時間)

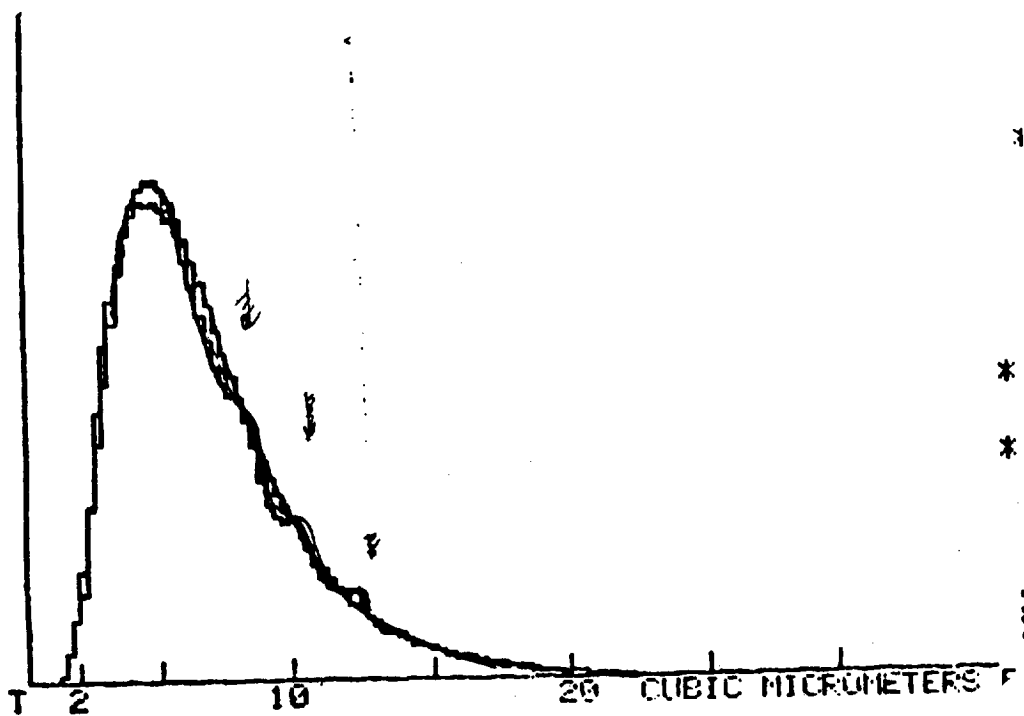


図 5-3 症例 2 の血小板粒度分布
(第 2 回投与後 24 時間)



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



最近、川崎病の治療にガンマグロブリン投与が有効であるとの報告が散見されるようになり、本研究班においても治療研究としてガンマグロブリン療法を施行中である。しかしガンマグロブリン療法が川崎病に真に有効であるか否かは未だ確立しておらず、また川崎病の病態においてどのような機序で作用するかについての基礎研究は殆んどみられない。そのみならず、ガンマグロブリンが、川崎病急性期血管炎の大きな特徴であり同時に心筋梗塞などの発症に密接に関与していると考えられる血栓形成傾向に対して、いかなる影響を与えるかについても全く検討されていない。

われわれは臨床的に川崎病患児にガンマグロブリン療法を施行する以前に検討すべきこととして、in-vitro でのガンマグロブリンの血小板凝集能に及ぼす影響、および他疾患でのガンマグロブリン投与時の血小板凝集能の変化を調べ、この面からみる限りガンマグロブリンが川崎病血管炎の増悪因子になる可能性は少ないと考え、今回川崎病患児においてガンマグロブリンを投与し、その際の血小板機能の変化を検討したので報告する。