

川崎病に対するペプシン処理ヒト免疫グロブリン療法

順天堂大学小児科 竹内 透、荻原 篤、前田正人、福田 豊、李 次男、
重城一仁、笹井敬子、岩原正純、西本 啓、井埜利博、
古川 漸、藪田敬二郎、加藤英夫
越谷市立病院小児科 浅古和弘
山梨県立中央病院小児科 鈴木正之

川崎病に対してペプシン処理製剤による免疫グロブリン療法を試み、臨床の有効性および作用機序について検討した。

対象および方法

対象は、昭和58年4月より60年1月までに順天堂大学、越谷市立病院および山梨県立中央病院の小児科を受診した川崎病患児29例である(表1)。男児13例、女児16例で、年齢は5ヶ月から5才10ヶ月まで、平均年齢は2才1ヶ月である。

本療法の開始病日は第4病日から第10病日までで、ペプシン処理ヒト免疫グロブリンは200~400 mg/kg/dayを点滴静注にて3~5日間連日投与した。なお、アスピリン30~50 mg/kg/dayおよびジピリダモール5 mg/kg/dayを全例に併用した。

臨床の有効性を検討するため、発熱などの臨床症状を観察し、末梢白血球数、血沈、CRPおよび血小板数などについて免疫グロブリン投与前、投与直后および投与1週間後に検査した。冠動脈病変の検索については2 dimensional echocardiography (2DE)を週2回行ない、本療法後1ヶ月後の時点で異常を認めたものについては、その後1ヶ月以内にcoronary angiography (CAG)を実施した。2DEによる判定は冠動脈の内径2~3.9 mmを拡大、4 mm以上を瘤とした。

また、川崎病に対するヒト免疫グロブリン療法の作用機序を検討するため、ペプシン処理ヒト免疫グロブリンとintact型免疫グロブリン製剤とで、投与前、投与直后、投与后1週間后および回復期における末梢血単核球亜型の変動を比較した。対象は本療法9例、スルホ化ヒト免疫グロブリン療法10例でどちらの製剤も400 mg/kg/day、3~5日間投与例である。末梢血単核球亜型の測定はLeuシリーズのモノクローナル抗体を用いて、fluorescence activated cell sorterで行った。

結果

1) 発熱に対する効果

ヒト免疫グロブリン投与后平均3.1 ± 2.1日で解熱した。

2) 検査所見

末梢白血球数、血沈およびCRPは投与直后あるいは投与1週間后より改善した。

3) 冠動脈病変に対する効果

本療法後1ヶ月後の回復期に2 DEあるいはCAGにて冠動脈瘤が認められた症例は29例中2例で、冠動脈瘤の発生率は6.9%であった(表1)。

4) 末梢血単核球亜型におよぼす影響

末梢血単核球亜型の変動を、本療法とスルホ化ヒト免疫グロブリン療法とで比較すると、両治療群とも投与直後にLeuM3陽性細胞、HLA-DR抗原陽性細胞の低下がみられたが、その他の単核球亜型の変動および数量的なTh/Ts比の変化には差がみられなかった。また、両治療群について投与直後の末梢血単核球亜型の変化率の比較を行ったが、両群で有意差はみられなかった(表2)。

まとめ

川崎病に対するペプシン処理ヒト免疫グロブリン療法は、発熱および末梢血白血球数などの検査所見に対する効果および本療法後1ヶ月後の回復期における冠動脈瘤の発生率の面から、従来の川崎病に対する他の治療法と比較して、臨床的に有効であると考えられた。また、川崎病に対する免疫グロブリン療法の作用機序については、本療法とスルホ化ヒト免疫グロブリン療法とで末梢血単核球亜型の変動に差がみられず、単核球亜型の面からは、グロブリン製剤のFc部分は必ずしも必要ではないと思われた。

今回の研究はcontrolled studyではなく症例数も少ないので、今後多施設でのcontrolled studyによる本療法の有効性の検討が必要であろう。

表1 川崎病の大量免疫グロブリン療法
(ペプシン処理ヒト免疫グロブリン)

No.	Case	Age	Sex	投与量 (mg/kg×days)	開始病日	解熱日数	心エコーの異常		冠動脈瘤 (CAG)	備考
							病初期	回復期		
1	R.A.	7m	F	400×3	6	1	+	-		
2	T.K.	2y6m	F	"×4	6	2	-	-		
3	S.S.	2y2m	M	"×3	7	1	-	-		
4	M.T.	5y8m	F	"×5	8	2	+	-		
5	F.H.	2y4m	M	"×3	7	2	-	-		
6	T.T.	4y10m	M	"×5	6	6	-	-		
7	M.I.	1y	F	"×5	5	6	+	-		
8	E.Y.	3y	F	"×5	4	6	-	-		
9	K.S.	2y9m	F	"×4	7	5	-	-		
10	Y.I.	11m	F	300×3	8	1	-	-		
11	T.S.	6m	M	"×4	6	1	+	-		
12	Y.H.	6m	F	"×5	10	1	+	-		
13	M.S.	5m	M	"×3	5	2	+	+	-	
14	I.S.	5y7m	F	"×3	6	4	-	-		
15	A.S.	4y10m	M	"×4	5	6	-	-		
16	Y.S.	2y3m	F	200×3	9	1	-	-		
17	M.K.	1y	F	"×3	7	1	-	-		
18	M.O.	3y	F	"×5	6	5	+	-		
19	A.T.	1y	F	"×5	10	3	-	-		
20	M.K.	11m	M	"×4	7	1	+	+	+	intact製グロブリン ステロイドパルス療法併用
21	M.O.	2y10m	M	"×3	5	4	-	-		
22	K.W.	1y10m	F	"×3	8	3	-	-		
23	K.I.	1y4m	M	"×3	5	5	+	-		
24	R.S.	11m	F	"×3	4	4	-	-		
25	S.E.	10m	M	"×4	8	2	-	-		
26	Y.S.	1y2m	M	"×3	6	2	-	-		
27	N.H.	5y10m	M	"×5	6	5	-	-		
28	K.A.	10m	M	"×4	4	1	-	-		
29	M.A.	2y	F	"×5	5	8	-	+	+	
平均 (n=29)	2y1m	M13 F16	総投与量 1100mg/kg	6.4±1.6	3.1±2.1	冠動脈瘤の発生率: 2/29 (6.9%)				

表2 スルホ化人免疫グロブリン(n=10)とペプシン処理人免疫グロブリン(n=9)使用前と直後での末梢血単核球亜型の変化率の比較

モノクローナル抗体	Leu 4	Leu 2	Leu 3	Th/Ts	Leu 7	Leu 10	Leu M3	HLA-DR
危険率	P>0.1	P>0.1	P>0.1	P>0.1	P>0.05	P>0.1	P>0.1	P>0.1



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



まとめ

川崎病に対するペプシン処理ヒト免疫グロブリン療法は、発熱および末梢血白血球数などの検査所見に対する効果および本療法後1ヶ月後の回復期における冠動脈瘤の発生率の面から、従来の川崎病に対する他の治療法と比較して、臨床的に有効であると考えられた。また、川崎病に対する免疫グロブリン療法の作用機序については、本療法とスルホ化ヒト免疫グロブリン療法とで末梢血単核球亜型の変動に差がみられず、単核球亜型の面からは、グロブリン製剤のFc部分は必ずしも必要ではないと思われた。

今回の研究はcontrolled studyではなく症例数も少ないので、今後多施設でのcontrolled studyによる本療法の有効性の検討が必要であろう。