

川崎病 γ -グロブリン療法に関する小委員会

小委員長 大国 真彦 (日大小児科)
 委員 柳川 洋 (自治医大公衆衛生)
 原田 研介 (日大小児科)
 菌部 友良 (日赤医療センター小児科)
 幹事 山口 英夫 (日大小児科)

研究目的

川崎病はその後遺症として冠動脈障害を遺すので問題となる疾患であり、川崎病後遺症の発生予防は大きな課題の一つである。

近年 γ -グロブリン大量点滴療法が川崎病に対して有効であるとする報告がかなりなされているが、川崎病の病因についても明らかになされていない現在においては、 γ -グロブリンが真に有効であるか、もし有効とすればメカニズムは何か、冠動脈障害の予防効果があるのか、治療効果があるのかを明らかにする必要があると考えられ、また γ -グロブリンの投与方法、投与量についても統一見解を示すことが必要と考えられている。本研究は γ -グロブリン大量療法の有効性、投与方法を検討することを目的として行われた。

方法

厚生省川崎病研究班員が所属する施設のうち15施設が本研究に参加した。施設名と対象症例数は表1のごとくである。

表1 施設別症例数

| 施設名 | 症例数 | 除外 | アスピリン | 100mg/Kg×1日群 S. 60.2.14.登録まで | | |
|-------------|-----|----|-------|---------------------------------|---------------------|----|
| | | | | ベプシン処理 ガンマ・ベニン 静注 | 完全分子 グロブリン-1 ベニン | |
| 北 大 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | |
| 山 形 大 | 8 | 3 | 3 | 2 | 1 | |
| 川 鉄 千 葉 大 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | |
| 日 赤 医 療 大 | 75 | 3 | 24 ①* | 24 | 23 | |
| 東 女 医 大 第 二 | 19 | 1 | 6 | 6 | 6 | |
| 日 大 | 16 | 0 | 5 | 6 | 5 | |
| 聖マリアンナ医大 | 25 | 5 | 4 ① | 5 ① | 9 | |
| 愛 知 医 大 | 13 | 1 | 4 | 5 | 3 | |
| 金 沢 医 大 | 9 | 2 | 4 | 1 | 2 | |
| 京 都 府 医 大 | 8 | 2 | 1 | 4 | 1 | |
| 明 和 | 8 | 1 | 2 | 4 | 1 | |
| 広 島 市 民 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| 松 山 赤 十 字 | 21 | 0 | 7 | 1 | 6 ① | |
| 久 留 米 大 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | |
| 県 立 宮 崎 | 24 | 0 | 8 | 8 | 8 | |
| 計 | 236 | 19 | 74 ② | 23 | 50 ① 32 ① | 34 |

* 1例は途中経過まで解析対象とした。○：脱落症例

各施設に表2に示す検討計画書とプロトコルを配布し、プロトコルを回収して集計した。この際委員の一人柳川がコントローラーとして各治療群、各製剤が平等に割当てられるよう計画した。

表2 川崎病に対する免疫グロブリン療法検討計画

1. 目的

川崎病の原因が不明の現在、冠動脈瘤等心合併症の発生を抑制させる治療法の開発が急務である。川崎病の治療剤として免疫グロブリンが用いられ、少数例ではあるが有効であったとする報告が見られる。そこで、免疫グロブリンの治療効果をアスピリン単投与群と比較したControlled Studyを実施し、心合併症の出現に着目し、その有効性を検討する。

2. 対象

- 1) MCLS研究班作成による改訂3版の基準に合致したもの（不全型及び再発例は除く）
- 2) 年齢4歳以下のもの
- 3) 性別は問わない
- 4) 本療法計画の治療開始までにステロイド薬、インドメタシンを用いていないもの
- 5) 発症より7日以内にこの治療法を開始できるもの

3. 治療、研究の方法

1) 治療法の選択

対象例が来院した時、直ちにコントローラーに連絡しコントローラーより治療法 a) アスピリン単投与、b) intact型免疫グロブリン投与、c) ペプシン処理免疫グロブリン投与のいずれかの指示をうける。（患者家族へ説明し、了解を得ることが必要である。）

2) 治療法

a) アスピリン単投与

50mg/Kg/日（3分、内服）にて解熱するまで投与し、その後30mg/Kg/日（3分、内服）にて投与する。なお、GOT、GPT 200 iu以上の例は10mg/Kg/日（分1、内服）に減量する。

b) intact型免疫グロブリン投与

intact型グロブリン（ベニロン、ヴェノグロブリン-I）を100mg/Kg 1回投与する。アスピリンはa）と同様とし併用する。

c) ペプシン処理免疫グロブリン投与

ペプシン処理免疫グロブリン（ガンマ・ベニン、静注グロブリン）を100mg/Kg 1回投与する。アスピリンはa）と同様とし併用する。

3) 経過中使用してはならない薬剤

インドメタシン ステロイド薬

4) 中止条項

経過中以下の状態が生じた時はコントローラーに連絡し中止することができる。

副作用、心筋梗塞などを起こし、どうしても臨床上他の抗炎症剤、抗凝血剤などの薬品を併用せざるを得ない場合

5) 研究期間及び例数

原則として3年間とし、第一段階とし各群50例集計できた時点で続行するかどうか再度検討する。

6) コントローラー

柳川 洋 教授 (自治医科大学公衆衛生学)
連絡先 9～17時 自治医科大学公衆衛生学教室
TEL 02854-4-2111
17時～翌9時 日赤医療センター 小児科
(日、祭は終日) TEL 03-400-1311

7) 免疫グロブリン製剤の補充

免疫グロブリン製剤を投与した場合、所定のハガキにて製造元へ投与した旨を連絡する。

連絡先

| | | |
|------------|------------------------|------------------|
| ベニロン | 帝人医薬(株) 第一学術部 | TEL 03-506-4181 |
| ヴェノグロブリン-I | ミドリ十字(株) 開発本部開発第2部 | TEL 06-932-1201 |
| ガンマ・ベニン | ヘキストジャパン(株) 医薬学術部免疫製剤課 | TEL 03-479-5111 |
| 静注グロブリン | (株)化学及血清療法研究所 学術課 | TEL 0963-45-6500 |

8) 経過観察(別紙調査表に記入する)

a) 主要症状の推移

発熱、発疹、結膜充血、口唇口腔所見、頸部リンパ節所見、四肢末端の変化(掌蹠紅斑、硬性浮腫、落屑)及びその他の合併症

b) 心合併症の検策

2DEにて拡大、瘤形成等を週1回以上観察する。(急性期は頻回の検策が望ましい。)

2DEの写真の貼付 ① 正常例は30病日の1枚

② 異常例は病初期、最大期、30病日前後の3枚

③ 30病日で異常のある例は60病日の分を含む4枚

胸部X線、ECGは週1回以上実施する。

なお、30病日、60病日で異常の認められるものは心カテ、アンジオの検査が望ましい。

c) 臨床検査所見

血液(赤血球数、白血球数、好中球%, CRP, 赤沈(1時間値))

血清(GOT,* GPT,* 総蛋白, Albumin)

尿(蛋白, 沈渣)

について投与前、投与後毎週1回以上検査する。

また、以下の項目については投与前(急性期)、投与後(回復期)について最低2回出来れば18病日頃も含め、3回検査する。

血清(IgG, IgA, IgE,** C3, C4, CH₅₀)

血清 (Na, K, Cl, BUN, 総ビリルビン, ケームス間/直, 免疫複合体^{***}) とリンパ球サブセット^{****} (OKT4, OKT8, OKIa1)。

* GOT, GPTは国際単位にて表記する。

** IgEはPRIST法にて実施し, SRLに依頼可。

*** 免疫複合体はC1q法にて実施し, SRLに依頼可。

**** リンパ球サブセットはフローサイトメトリー法にて実施し, SRLに依頼可。

特殊検査依頼の件…… IgE, I.C., リンパ球サブセットの検査の際は本スタディ用の所定の申し込み用紙を使用すること。採血量, 検体の提出法等は後日別紙にて連絡する。

4. 評価

主要症状, 心合併症等に対する効果, 副作用等を総合して委員会にて評価する。

昭和58年10月7日～昭和60年2月14日の間は intact 型またはペプシン処理免疫グロブリン 100 mg/Kg 1回点滴静注による治療研究を行った。昭和60年2月15日以後は上記2種の免疫グロブリン 100 mg/kg/日×5日間の治療を行うこととし, その他の検討計画は表2と同様に行った。

表3

データ集計基準

なお, 免疫グロブリン療法の治療効果の集計にあたっては, 表3に示すような基準を作って集計した。表3の2, 3項目については, 免疫グロブリン 100 mg/Kg/日×5日群も同様に集計した。

1. 対象

昭和58年10月7日～昭和60年2月14日までに登録されたもの

2. 有熱期間の判定

37.4℃以下が2日以上続いた時を解熱とし, 有熱期間は37.5℃以上の発熱のあった最後の日までとした。

3. 心断層エコー上の冠動脈病変

調査票への記載をそのまま採用し, 正常, 拡大, 瘤の3群に分け, 入院時, 途中経過, 30病日, 60病日, 6ヶ月の時点での検討を行った。但し, 調査票に記載のない場合は不明として扱った。

研究成績

1) 免疫グロブリン 100 mg/Kg

1回群

研究対象は表4のごとくである。

その年齢分布を表5に, 性別を表6

に, 投与開始病日を表7に示す。

アスピリン群の投与開始がやゝ早い, いずれも3群の間に有意の差を認めない。脱落症例とその期間を表8に示す。

有熱期間は表9のごとくで3群の間に有意差を認めない。また赤沈, CRP, 白血球数の改善状況も3群の間に有意差を認めなかった。

冠動脈障害発生数および発生率を表10, 11に示す。3群の間に有意差を認めなかった。また入院時に冠動脈が拡大を示した例の経過は表12のごとく, あとに冠動脈障害をのこしやすいので, これを除外した成績を表12, 13に示す。3群の間に有意差を認めなかった。

表4

対 象 (100mg/kg×1)

| | |
|------------|-----------|
| 回収総症例数 | 236例 |
| 除外症例数 | 19例(脱落2例) |
| アスピリン群 | 76例(脱落1例) |
| ペブシン処理群 | 75例 |
| ガンマ・ベニン | 23例(脱落1例) |
| 静注グロブリン | 51例(脱落1例) |
| 完全分子群 | 67例(脱落1例) |
| ヴェノグロブリン-I | 33例 |
| ベニロン | 34例 |

S. 60.2.14登録まで

表5

年 齢 (月 齢) 別

(100mg/kg×1)

| 投与群 | 症例数 | 年 齢 (月 齢) | | | | | 平均月齢(月齢) |
|------------|-----|-----------|-------|-------|-------|-----|-----------|
| | | 0~11 | 12~23 | 24~35 | 36~47 | 48~ | |
| アスピリン群 | 75 | 25 | 19 | 16 | 7 | 8 | 22.1±15.0 |
| ペブシン処理群 | 73 | 21 | 25 | 14 | 7 | 6 | 21.6±14.7 |
| ガンマ・ベニン | 23 | 9 | 4 | 5 | 4 | 1 | 21.4±16.2 |
| 静注グロブリン | 50 | 12 | 21 | 9 | 3 | 5 | 21.6±14.1 |
| 完全分子群 | 66 | 22 | 23 | 11 | 7 | 3 | 19.2±15.4 |
| ヴェノグロブリン-I | 32 | 13 | 9 | 5 | 3 | 2 | 18.7±17.2 |
| ベニロン | 34 | 9 | 14 | 6 | 4 | 1 | 19.8±13.7 |
| 計 | 214 | 68 | 67 | 41 | 21 | 17 | 21.0±15.0 |

S. 60.2.14登録まで

表6

| 投与群 | 症例数 | 性別 | |
|------------|-----|-----------------|----|
| | | (100 mg/kg × 1) | |
| | | 男 | 女 |
| アスピリン群 | 75 | 47 | 28 |
| ペプシン処理群 | 73 | 40 | 33 |
| ガンマ・ベニン | 23 | 13 | 10 |
| 静注グロブリン | 50 | 27 | 23 |
| 完全分子群 | 66 | 36 | 30 |
| ヴェノグロブリン-I | 32 | 14 | 18 |
| ベニロン | 34 | 22 | 12 |
| 計 | 214 | 123 | 91 |

S. 60.2.14 登録まで

表7

| 投与群 | 症例数 | 投与開始日 (日) | | | | | | | |
|------------|-----|-----------------|---|----|----|----|----|----|-----------|
| | | (100 mg/kg × 1) | | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 平均 |
| アスピリン群 | 75 | 1 | 2 | 7 | 19 | 24 | 12 | 10 | 4.9 ± 1.3 |
| ペプシン処理群 | 73 | 0 | 1 | 3 | 12 | 15 | 23 | 19 | 5.5 ± 1.2 |
| ガンマ・ベニン | 23 | 0 | 0 | 1 | 5 | 1 | 10 | 6 | 5.7 ± 1.2 |
| 静注グロブリン | 50 | 0 | 1 | 2 | 7 | 14 | 13 | 13 | 5.5 ± 1.2 |
| 完全分子群 | 66 | 0 | 1 | 0 | 14 | 18 | 14 | 19 | 5.5 ± 1.2 |
| ヴェノグロブリン-I | 32 | 0 | 0 | 0 | 9 | 8 | 6 | 9 | 5.5 ± 1.2 |
| ベニロン | 34 | 0 | 1 | 0 | 5 | 10 | 8 | 10 | 5.6 ± 1.2 |
| 計 | 214 | 1 | 4 | 10 | 45 | 57 | 49 | 48 | 5.3 ± 1.3 |

S. 60.2.14 登録まで

表8

脱落症例及びその理由

(100 mg/kg × 1)

| № | 年齢 | 性 | 投与群 | 脱落理由 |
|---|------|---|------------|------------------------------------|
| 1 | 2y8M | 女 | ヴェノグロブリン-1 | 薬剤不足のためヴェノグロブリン-I投与 |
| 2 | 3y6M | 女 | 静注グロブリン | 指示不徹底のためヴェノグロブリン-I投与 |
| 3 | 5M | 女 | アスピリン | 麻疹と接触したため10病日より ペニロン, GV523の投与 |
| 4 | 1y4M | 男 | アスピリン | 途中からγ-g I 製剤の投与 途中経過まで解析対象例とした。 |

S. 60.2.14 登録まで

表9

有熱期間

(100 mg/kg × 1)

| 投与群 | 症例数 | 有熱期間 (日) | | | | | | 平均 |
|------------|-----|----------|-----|------|-------|-----|----|-----------|
| | | 1~5 | 6~7 | 8~10 | 11~15 | 16~ | 不明 | |
| アスピリン群 | 75 | 6 | 18 | 36 | 10 | 3 | 2 | 89 ± 2.9 |
| ペプシン処理群 | 73 | 7 | 17 | 30 | 15 | 5 | 0 | 98 ± 5.7 |
| ガンマ・ベニン | 23 | 2 | 3 | 11 | 5 | 2 | 0 | 9.7 ± 3.4 |
| 静注グロブリン | 50 | 4 | 14 | 19 | 10 | 3 | 0 | 9.8 ± 6.5 |
| 完全分子群 | 66 | 6 | 17 | 24 | 16 | 3 | 0 | 9.3 ± 3.5 |
| ヴェノグロブリン-I | 32 | 2 | 9 | 13 | 8 | 0 | 0 | 8.9 ± 2.6 |
| ペニロン | 34 | 4 | 8 | 11 | 8 | 3 | 0 | 9.6 ± 4.3 |
| 計 | 214 | 18 | 52 | 90 | 41 | 11 | 2 | 9.3 ± 4.3 |

S. 60.2.14 登録まで

表10

冠動脈障害発生数

(100 mg/kg × 1)

| 投与群 症例 | 入院時 | 途中経過 | 30病日 | 60病日 | 6ヶ月 |
|---------------|----------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| | 正常拡大不明 | 正常拡大 瘤 不明 | 正常拡大 瘤 脱落 | 正常拡大 瘤 脱落 | 正常拡大 瘤 不明 脱落 |
| アスピリン群 75 | 68 7 00 | 46 22 7 0 | 59 9 6 1 | 63 8 2 1 1 | 66 6 1 1 1 |
| ペプシン処理群 73 | 65 8 0 | 39 26 7 1 | 56 11 6 0 | 59 9 5 0 0 | 64 6 2 1 0 |
| ガンマ・ベニン 23 | 22 1 0 | 15 6 2 0 | 19 2 2 0 | 20 1 2 0 0 | 21 0 1 1 0 |
| 静注グロブリン 50 | 43 7 0 | 24 20 5 1 | 37 9 4 0 | 39 8 3 0 0 | 43 6 1 0 0 |
| 完全分子群 66 | 60 5 1 | 42 18 4 2 | 52 10 4 0 | 56 7 2 1 0 | 60 5 0 1 0 |
| ヴェノグロブリン-I 32 | 28 3 1 | 20 8 2 2 | 24 6 2 0 | 26 5 0 1 0 | 28 3 0 1 0 |
| ベニロン 34 | 32 2 0 | 22 10 2 0 | 28 4 2 0 | 30 2 2 0 0 | 32 2 0 0 0 |
| 計 214 | 193 20 1 | 127 66 18 3 | 167 30 16 1 | 178 24 9 2 1 | 190 17 3 3 1 |

S. 60.2.14 登録まで

表11

冠動脈障害発生率

(100 mg/kg × 1)

| 投与群 症例数 | 入院時(%) | | 途中経過(%) | | 30病日(%) | | 60病日(%) | | 6ヶ月(%) | |
|---------------|--------|------|---------|------|---------|------|---------|------|--------|---|
| | 拡大 | 瘤 | 拡大 | 瘤 | 拡大 | 瘤 | 拡大 | 瘤 | 拡大 | 瘤 |
| アスピリン群 75 | 9.3 | 29.3 | 9.3 | 12.0 | 8.0 | 10.8 | 2.7 | 8.1 | 1.4 | |
| ペプシン処理群 73 | 11.0 | 35.6 | 9.6 | 15.1 | 8.2 | 12.3 | 6.8 | 8.2 | 2.7 | |
| ガンマ・ベニン 23 | 4.3 | 26.1 | 8.7 | 18.7 | 8.7 | 4.3 | 8.7 | 0. | 4.3 | |
| 静注グロブリン 50 | 14.0 | 40.0 | 10.0 | 18.0 | 8.0 | 16.0 | 6.0 | 12.0 | 2.0 | |
| 完全分子群 66 | 7.6 | 27.3 | 6.1 | 15.2 | 6.1 | 10.6 | 3.0 | 7.6 | 0 | |
| ヴェノグロブリン-I 32 | 9.4 | 25.0 | 6.3 | 18.8 | 6.3 | 15.6 | 0 | 9.4 | 0 | |
| ベニロン 34 | 5.9 | 29.4 | 5.9 | 11.8 | 5.9 | 5.9 | 5.9 | 5.9 | 0 | |
| 計 214 | 9.3 | 30.8 | 8.4 | 14.1 | 7.5 | 11.3 | 4.2 | 8.0 | 1.4 | |

表 12

入院時冠動脈拡大症例の経過

(100 mg/kg × 1)

| 投与群 | 症例数 | 入院時 | | | 途中経過 | | | 30病日 | | | 60病日 | | | 6ヶ月 | | | |
|------------|-----|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--|--|
| | | 拡大 | 拡大 | 瘤 | 正常 | 拡大 | 瘤 | 正常 | 拡大 | 瘤 | 不明 | 正常 | 拡大 | 瘤 | 不明 | | |
| アスピリン群 | 7 | 7 (100) | 4 (57.1) | 3 (42.9) | 1 (14.3) | 4 (57.1) | 2 (28.6) | 3 (42.9) | 3 (42.9) | 0 | 1 (14.3) | 3 (42.9) | 3 (42.9) | 0 | 1 (14.3) | | |
| ペブシン処理群 | 8 | 8 (100) | 6 (75.0) | 2 (25.0) | 4 (50.0) | 2 (25.0) | 2 (25.0) | 4 (50.0) | 3 (37.5) | 1 (12.5) | 0 | 5 (62.5) | 2 (25.0) | 1 (12.5) | 0 | | |
| ガンマ・ベニン | 1 | 1 (100) | 1 (100) | 0 | 1 (100) | 0 | 0 | 1 (100) | 0 | 0 | 0 | 1 (100) | 0 | 0 | 0 | | |
| 静注グロブリン | 7 | 7 (100) | 5 (71.4) | 2 (28.6) | 3 (42.9) | 2 (28.6) | 2 (28.6) | 3 (42.9) | 3 (42.9) | 1 (14.3) | 0 | 4 (57.1) | 2 (28.6) | 1 (14.3) | 0 | | |
| 完全分子群 | 5 | 5 (100) | 4 (80.0) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 3 (60.0) | 1 (20.0) | 3 (60.0) | 2 (40.0) | 0 | 0 | 3 (60.0) | 2 (40.0) | 0 | 0 | | |
| ヴェノグロブリン-I | 3 | 3 (100) | 2 (56.7) | 1 (33.0) | 0 | 2 (56.7) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 2 (56.7) | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 0 | 0 | | |
| ベニロン | 2 | 2 (100) | 2 (100) | 0 | 1 (50.0) | 1 (50.0) | 0 | 2 (100) | 0 | 0 | 0 | 2 (100) | 0 | 0 | 0 | | |
| 計 | 20 | 20 (100) | 14 (70.0) | 6 (30.0) | 6 (30.0) | 9 (45.0) | 5 (25.0) | 10 (50.0) | 8 (40.0) | 1 (5) | 1 (5) | 11 (55.0) | 7 (36.0) | 1 (5) | 1 (5) | | |

表 13

冠動脈障害発生数

(100 mg/kg × 1)

(入院時冠動脈拡大症例を除く)

| 症例数 | 入院時 | | 途中経過 | | | | 30病日 | | | | 60病日 | | | | 6ヶ月 | | | | | |
|------------|-----|----|------|----|----|----|------|----|----|----|------|----|---|----|-----|-----|----|---|----|----|
| | 正常 | 不明 | 正常 | 拡大 | 瘤 | 不明 | 正常 | 拡大 | 瘤 | 脱落 | 正常 | 拡大 | 瘤 | 不明 | 脱落 | 正常 | 拡大 | 瘤 | 不明 | 脱落 |
| アスピリン群 | 68 | 0 | 46 | 18 | 4 | 0 | 58 | 5 | 4 | 1 | 60 | 5 | 2 | 0 | 1 | 63 | 3 | 1 | 0 | 1 |
| ペブシン処理群 | 65 | 0 | 39 | 20 | 5 | 1 | 52 | 9 | 4 | 0 | 55 | 6 | 4 | 0 | 0 | 59 | 4 | 1 | 1 | 0 |
| ガンマ・ベニン | 22 | 0 | 15 | 5 | 2 | 0 | 18 | 2 | 2 | 0 | 19 | 1 | 2 | 0 | 0 | 20 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 静注グロブリン | 43 | 0 | 24 | 15 | 3 | 1 | 34 | 7 | 2 | 0 | 36 | 5 | 2 | 0 | 0 | 39 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| 完全分子群 | 61 | 1 | 42 | 14 | 3 | 2 | 51 | 7 | 3 | 0 | 53 | 5 | 2 | 1 | 0 | 57 | 3 | 0 | 1 | 0 |
| ヴェノグロブリン-I | 29 | 1 | 20 | 6 | 1 | 2 | 24 | 4 | 1 | 0 | 25 | 3 | 0 | 1 | 0 | 27 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| ベニロン | 32 | 0 | 22 | 8 | 2 | 0 | 27 | 3 | 2 | 0 | 28 | 2 | 2 | 0 | 0 | 30 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 計 | 194 | 1 | 127 | 52 | 12 | 3 | 161 | 21 | 11 | 1 | 168 | 16 | 8 | 1 | 1 | 179 | 10 | 2 | 2 | 1 |

表14

冠動脈障害発生率 (100mg/kg×1)

(入院時冠動脈拡大症例を除く)

| 投与群 | 症例数 | 入院時(%) | | 途中経過(%) | | 30病日(%) | | 60病日(%) | | 6ヶ月(%) | |
|------------|-----|--------|------|---------|------|---------|------|---------|-----|--------|--|
| | | 拡大 | 拡大 | 瘤 | 拡大 | 瘤 | 拡大 | 瘤 | 拡大 | 瘤 | |
| アスピリン群 | 68 | 0 | 26.5 | 5.9 | 7.5 | 6.0 | 7.5 | 3.0 | 4.5 | 1.5 | |
| ペプシン処理群 | 65 | 0 | 30.8 | 7.7 | 13.8 | 6.2 | 9.2 | 6.2 | 6.2 | 1.5 | |
| ガンマ・ベニン | 22 | 0 | 22.7 | 9.1 | 9.1 | 9.1 | 4.5 | 9.1 | 0 | 4.5 | |
| 静注グロブリン | 43 | 0 | 34.9 | 7.0 | 16.3 | 4.7 | 1.6 | 4.7 | 9.3 | 0 | |
| 完全分子群 | 61 | 0 | 23.0 | 4.9 | 11.5 | 4.9 | 8.2 | 3.3 | 4.9 | 0 | |
| ヴェノグロブリン-I | 29 | 0 | 20.7 | 3.4 | 13.8 | 3.4 | 10.3 | 0 | 3.4 | 0 | |
| ベニロン | 32 | 0 | 25.0 | 6.3 | 9.4 | 6.3 | 6.3 | 6.3 | 6.3 | 0 | |
| 計 | 194 | 0 | 26.8 | 6.2 | 10.9 | 5.7 | 8.3 | 4.1 | 5.2 | 1.0 | |

S. 60.2.14 登録まで

なお副作用についても検討したが、GOTが100単位以上に上昇した例がいずれの群にも認められなかったが、アスピリン群にやや多かった。

2) 免疫グロブリン100mg/kg/日×5日法

上記の方法に有意差が認められなかったため昭和60年2月15日以降は免疫グロブリン100mg/kg/日×5日法を試みた。ここでは昭和60年11月30日までに登録された症例について検討した。施設名および夫々の症例は表15のごとくである。また対象を表16に示す。性別はペプシン処理群にやや男児が多く、年齢ではペプシン処理群の月齢がやや高かった(表17, 18)。投与開始病日はアスピリン群がやや早い有意差は認められない(表19)。

有熱期間はアスピリン群がやや長い有意差は認められない(表20)。赤沈およびCPRの改善度も3群の間に有意差を認めず、白血球数、血小板数の変動にも有意差を認めなかった。

冠動脈障害発生数を表21に、発生率を表22に示すが、アスピリン群にやや発生率が高い有意差ではなかった。

そこで入院時に冠動脈拡大のある例を除いた成績を表23, 24に示すが、途中経過および30病日の成績でアスピリン群に最も高く、ペプシン処理がやや低く、完全分子群が最も低かったが、有意差を示さなかった。ただし表14に示したアスピリン群の30病日の冠動脈障害発生率が合計13.5%であるのに対し、表24の時には28.9%を示しており、この2つの時期の重症度にかかなりの差があることが示されている。

表15

施設別症例数 (100mg/kg/日×5)

S. 60.11.30登録まで

| 施設名 | 症例数 | 除外 | アスピリン | ペプシン処理 | | 完全分子 | |
|--------|-----|----|-------|---------|---------|------------|------|
| | | | | ガンマ・ベニン | 静注グロブリン | ヴェノグロブリン-I | ベニロン |
| 北山 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | 1 |
| 山形 | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 |
| 川鉄 | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 |
| 日赤 | 39 | 1 | 13 | | 13 | | 11 |
| 東女 | 18 | 3 | 5 | 6 | | 4 | |
| 日大 | 15 | 1 | 4 ①* | 4 | | 5 | |
| 聖マリアンナ | 12 | 0 | 4 | | 4 | 4 | |
| 愛知 | 1 | 0 | 0 | | 0 | 1 | |
| 金沢 | 5 | 0 | 2 | 1 | | | 2 |
| 京都府 | 2 | 0 | 0 | 2 | | 0 | |
| 明和 | 6 | 0 | 2 | 2 | | 2 | |
| 広島市 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| 松山 | 16 | 2 | 5 ①* | | 2 | 6 | |
| 久留米 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | 0 |
| 立宮 | 13 | 0 | 4 | | 4 | | 5 |
| 計 | 128 | 8 | 39 ② | 15 | 23 | 22 | 19 |

*途中経過まで解析対象とした ○：脱落症例

表16

対 象 (100mg/kg/日×5)

| | |
|------------|------------|
| 回収総症例数 | 128例 |
| 除外症例数 | 8例 |
| アスピリン群 | 41例 (脱落2例) |
| ペプシン処理群 | 38例 |
| ガンマ・ベニン | 15例 |
| 静注グロブリン | 23例 |
| 完全分子群 | 41例 |
| ヴェノグロブリン-I | 22例 |
| ベニロン | 19例 |

S. 60.11.30登録まで

表17

| 投 与 群 | 症例数 | 性 別 | |
|------------|-----|-------------------|----|
| | | (100 mg/kg/日×5) | |
| | | 性 | |
| | | 男 | 女 |
| アスピリン群 | 41 | 22 | 19 |
| ペブシン処理群 | 38 | 26 | 12 |
| ガンマ・ベニン | 15 | 11 | 4 |
| 静注グロブリン | 23 | 15 | 8 |
| 完全分子群 | 41 | 24 | 17 |
| ヴェノグロブリン-I | 22 | 14 | 8 |
| ベニロン | 19 | 10 | 9 |
| 計 | 120 | 72 | 48 |

S. 60.11.30登録まで

表18

| 投 与 群 | 症例数 | 年 齢 (月 齢) 別 | | | | | 平均年齢(月齢) |
|------------|-----|-------------------|-------|-------|-------|-----|-----------|
| | | (100 mg/kg/日×5) | | | | | |
| | | 年 齢 (月 齢) | | | | | |
| | | 0~11 | 12~23 | 24~35 | 36~47 | 48~ | |
| アスピリン群 | 41 | 16 | 15 | 6 | 2 | 2 | 18.1±12.4 |
| ペブシン処理群 | 38 | 9 | 9 | 12 | 4 | 4 | 24.5±14.7 |
| ガンマ・ベニン | 15 | 2 | 3 | 7 | 2 | 1 | 25.4±12.1 |
| 静注グロブリン | 23 | 7 | 6 | 5 | 2 | 3 | 23.9±16.3 |
| 完全分子群 | 41 | 18 | 9 | 8 | 4 | 2 | 18.9±13.1 |
| ヴェノグロブリン-I | 22 | 8 | 4 | 5 | 4 | 1 | 21.7±14.1 |
| ベニロン | 19 | 10 | 5 | 3 | 0 | 1 | 15.7±11.2 |
| 計 | 120 | 43 | 33 | 26 | 10 | 8 | 20.4±13.6 |

S. 60.11.30登録まで

表19

投与開始病日

(100 mg/kg/日×5)

| 投与群 | | 投与開始病日(日) | | | | | | 平均 |
|------------|-----|-----------|---|----|----|----|----|---------|
| | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| アスピリン群 | 41 | 4 | 3 | 14 | 12 | 7 | 1 | 4.4±1.2 |
| ペブシン処理群 | 38 | 0 | 2 | 1 | 20 | 11 | 4 | 5.4±0.9 |
| ガンマ・ベニン | 15 | 0 | 0 | 0 | 6 | 6 | 3 | 5.8±0.8 |
| 静注グロブリン | 23 | 0 | 2 | 1 | 14 | 5 | 1 | 5.1±0.9 |
| 完全分子群 | 41 | 0 | 1 | 6 | 13 | 10 | 11 | 5.6±1.1 |
| ヴェノグロブリン-I | 22 | 0 | 1 | 4 | 7 | 5 | 5 | 5.4±1.2 |
| ベニロン | 19 | 0 | 0 | 2 | 6 | 5 | 6 | 5.8±1.0 |
| 計 | 120 | 4 | 6 | 21 | 45 | 28 | 16 | 5.2±1.1 |

表20

有熱期間

(100 mg/kg/日×5)

| 投与群 | 症例数 | 有熱期間(日) | | | | | 平均 |
|------------|-----|---------|-----|------|-------|-----|----------|
| | | 1~5 | 6~7 | 8~10 | 11~15 | 16~ | |
| アスピリン群 | 41 | 4 | 12 | 8 | 8 | 9 | 11.1±5.9 |
| ペブシン処理群 | 38 | 2 | 12 | 15 | 8 | 1 | 9.1±3.0 |
| ガンマ・ベニン | 15 | 1 | 5 | 5 | 3 | 1 | 9.1±3.4 |
| 静注グロブリン | 23 | 1 | 7 | 10 | 5 | 0 | 9.1±2.7 |
| 完全分子群 | 41 | 2 | 11 | 16 | 8 | 4 | 9.9±4.3 |
| ヴェノグロブリン-I | 22 | 0 | 5 | 9 | 6 | 2 | 10.1±3.1 |
| ベニロン | 19 | 2 | 6 | 7 | 2 | 2 | 9.6±5.5 |
| 計 | 120 | 8 | 35 | 39 | 24 | 14 | 10.1±4.7 |

S. 60.11.30登録まで

表21

冠動脈障害発生数

(100 mg/kg/日×5)

| 投与群 | 症例数 | 入院時 | | | 途中経過 | | | 30病日 | | | |
|------------|-----|-----|----|----|------|----|----|------|----|----|----|
| | | 正常 | 拡大 | 不明 | 正常 | 拡大 | 瘤 | 正常 | 拡大 | 瘤 | 脱落 |
| アスピリン群 | 41 | 39 | 2 | 0 | 22 | 11 | 8 | 27 | 7 | 5 | 2 |
| ペプシン処理群 | 38 | 36 | 2 | 0 | 21 | 12 | 5 | 30 | 3 | 5 | 0 |
| ガンマ・ベニン | 15 | 13 | 2 | 0 | 10 | 3 | 2 | 11 | 2 | 2 | 0 |
| 静注グロブリン | 23 | 23 | 0 | 0 | 11 | 9 | 3 | 19 | 1 | 3 | 0 |
| 完全分子群 | 41 | 35 | 5 | 1 | 27 | 11 | 3 | 32 | 6 | 3 | 0 |
| ヴェノグロブリン-I | 22 | 19 | 2 | 1 | 14 | 6 | 2 | 17 | 3 | 2 | 0 |
| ベニロン | 19 | 16 | 3 | 0 | 13 | 5 | 1 | 15 | 3 | 1 | 0 |
| 計 | 120 | 110 | 9 | 1 | 70 | 34 | 16 | 89 | 16 | 13 | 2 |

S. 60.11.30 登録まで

表22

冠動脈障害発生率

(100 mg/kg/日×5)

| 投与群 | 症例数 | 入院時(%) | 途中経過(%) | | 30病日(%) | |
|------------|-----|--------|---------|------|---------|------|
| | | 拡大 | 拡大 | 瘤 | 拡大 | 瘤 |
| アスピリン群 | 41 | 4.9 | 26.8 | 19.5 | 17.9 | 12.8 |
| ペプシン処理群 | 38 | 5.3 | 31.6 | 13.2 | 7.9 | 13.2 |
| ガンマ・ベニン | 15 | 13.3 | 20.0 | 13.3 | 13.3 | 13.3 |
| 静注グロブリン | 23 | 0 | 39.1 | 13.0 | 4.3 | 13.0 |
| 完全分子群 | 41 | 12.2 | 26.8 | 7.3 | 14.6 | 7.3 |
| ヴェノグロブリン-I | 22 | 9.1 | 27.3 | 9.1 | 13.6 | 9.1 |
| ベニロン | 19 | 15.8 | 26.3 | 5.3 | 15.8 | 5.3 |
| 計 | 120 | 7.5 | 28.3 | 13.3 | 13.6 | 11.0 |

S. 60.11.30 登録まで

表23

冠動脈障害発生数 (100mg/kg/日×5)

(入院時冠動脈拡大症例を除く)

| 投与群 | 症例数 | 入院時 | | 途中経過 | | | 30病日 | | | |
|------------|-----|-----|----|------|----|----|------|----|----|----|
| | | 正常 | 不明 | 正常 | 拡大 | 瘤 | 正常 | 拡大 | 瘤 | 脱落 |
| アスピリン群 | 39 | 39 | 0 | 22 | 10 | 7 | 27 | 7 | 4 | 1 |
| ペプシン処理群 | 36 | 36 | 0 | 21 | 11 | 4 | 29 | 3 | 4 | 0 |
| ガンマ・ベニン | 13 | 13 | 0 | 10 | 2 | 1 | 10 | 2 | 1 | 0 |
| 静注グロブリン | 23 | 23 | 0 | 11 | 9 | 3 | 19 | 1 | 3 | 0 |
| 完全分子群 | 36 | 35 | 1 | 27 | 7 | 2 | 31 | 3 | 2 | 0 |
| ヴェノグロブリン-I | 20 | 19 | 1 | 14 | 5 | 1 | 17 | 2 | 1 | 0 |
| ベニロン | 16 | 15 | 0 | 13 | 2 | 1 | 14 | 1 | 1 | 0 |
| 計 | 111 | 110 | 1 | 70 | 28 | 13 | 87 | 13 | 10 | 1 |

S. 60.11.30登録まで

表24

冠動脈障害発生率 (100mg/kg/日×5)

(入院時冠動脈拡大症例を除く)

| 投与群 | 症例数 | 入院時(%) | | 途中経過(%) | | 30病日(%) | |
|------------|-----|--------|----|---------|------|---------|------|
| | | 拡大 | 不明 | 拡大 | 瘤 | 拡大 | 瘤 |
| アスピリン群 | 39 | 0 | | 25.6 | 17.9 | 18.4 | 10.5 |
| ペプシン処理群 | 36 | 0 | | 30.6 | 11.1 | 8.3 | 11.1 |
| ガンマ・ベニン | 13 | 0 | | 15.4 | 7.7 | 15.4 | 7.7 |
| 静注グロブリン | 23 | 0 | | 39.1 | 13.0 | 4.3 | 13.0 |
| 完全分子群 | 36 | 0 | | 19.4 | 5.6 | 8.3 | 5.6 |
| ヴェノグロブリン-I | 20 | 0 | | 25.0 | 5.0 | 10.0 | 5.0 |
| ベニロン | 16 | 0 | | 12.5 | 6.3 | 6.3 | 6.3 |
| 計 | 111 | 0 | | 25.2 | 11.7 | 11.8 | 9.1 |

S. 60.11.30登録まで

考 案

免疫グロブリン大量静注治療法は特発性血小板減少性紫斑病に有効であるところから川崎病にも試みられたものである。川崎病においても何らかの免疫学的プロセスが病態に関与していると考えられるところから始められたものであるが、川崎病の本態が不明である現在、その効果判定、あるいは適正投与方法を決定するのは必ずしも容易ではない。

免疫グロブリンの効果として期待されるのは、ウイルスあるいは毒素を中和する抗体としての効果、オプソニン効果の他に組織に沈着した免疫複合体の除去作用も期待され、また大量の免疫グロブリンの feedback メカニズムにより抗体の過剰発生を抑制する効果、あるいは補体効果など考えられる。しかし川崎病については免疫グロブリン大量療法がどのような作用をおこすのかは明らかではない。

古庄らは完全分子型免疫グロブリンを $400\text{mg}/\text{Kg}/\text{日} \times 5$ 日間点滴静注し、アスピリン群に比し有効であるとしたが、この研究では治療開始時に冠動脈に拡大のある症例を除いてある。このことは本療法が冠動脈瘤発生の予防に有効であっても、一旦生じた冠動脈拡張の進展を防止する効果がないことを示唆している。患者らの成績でも治療開始時に冠動脈に拡張がある例を除くと、冠動脈障害発生率がかなり低下している。

しかし一方では免疫グロブリン $400\text{mg}/\text{Kg}/\text{日} \times 5$ 日静注法は高額な経費を必要とし、しかも冠動脈障害の予防ということになると、冠動脈障害が起こるか起こらないかわからない全例にこの療法を実施しなければならないところに問題があり、この意味で免疫グロブリン療法が有効とすればどれくらいの量を与えればよいか新しい問題となる。また川崎病症例において将来の冠動脈障害の発生が何らかの方法で予知できれば、ハイリスクの症例にのみ免疫グロブリン療法を行うことができることになる。しかし現時点では短時間の間に冠動脈障害発生を予知できる理想的な方法は開発されていない。古庄らは免疫グロブリンを $400\text{mg}/\text{Kg}/\text{日}$ 、 $200\text{mg}/\text{Kg}/\text{日}$ 、 $100\text{mg}/\text{Kg}/\text{日}$ をそれぞれ5日間投与する比較研究を行っているが、この研究ではアスピリン群を対象群に置いていないところに問題がある。

研究班の成績では1回目の $100\text{mg}/\text{Kg}/\text{日}$ 1回の時と、 $100\text{mg}/\text{Kg}/\text{日} \times 5$ 日ときの対照においたアスピリン群における冠動脈障害発生率がかなり大きな差を示しており、このことは流行により重症度にかなり大きな差があり、時期の異なる研究成績は比較の対照となりえないことを示している。

本研究班における対照研究は $100\text{mg}/\text{Kg}/\text{日} \times 5$ 日群についてはなお追跡期間が短かく、今後なお追跡を続け、さらに次の段階の対照実験が必要か否かを決定する必要があると考えられる。

結 語

川崎病における冠動脈障害発生予防のための免疫グロブリン大量療法の対照研究を行った。

免疫グロブリンはペプシン処理製品、完全分子群について検討し、アスピリン治療群と比較した。

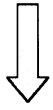
免疫グロブリン $100\text{mg}/\text{Kg}/\text{日}$ 1回法では3群の間に有意差を認めなかった。

免疫グロブリン $100\text{mg}/\text{Kg}/\text{日} \times 5$ 日法では完全分子群がやゝ発生率が少ないが有意差を示さず、今後なお追跡することが必要と考えられた。

文 献

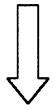
Furusho, K., et al: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease.

Lancet II: 1054~1057, 1984



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



研究目的

川崎病はその後遺症として冠動脈障害を遺すので問題となる疾患であり、川崎病後遺症の発生予防は大きな課題の一つである。

近年 γ -グロブリン大量点滴療法が川崎病に対して有効であるとする報告がかなりなされているが、川崎病の病因についても明らかになされていない現在においては、 γ -グロブリンが真に有効であるか、もし有効とすればメカニズムは何か、冠動脈障害の予防効果があるのか、治療効果があるのかを明らかにする必要があると考えられ、また γ -グロブリンの投与方法、投与量についても統一見解を示すことが必要と考えられている。本研究は γ -グロブリン大量療法の有効性、投与方法を検討することを目的として行われた。