

川崎病に対するガンマ・グロブリン療法

100mg/kg/日×5日間と400mg/kg/日×5日間の比較

(分担研究：川崎病の治療法に関する研究)

原田研介¹⁾、山口英夫¹⁾、長谷直樹²⁾、佐藤哲雄³⁾、浅井利夫⁴⁾、多田羅勝義⁵⁾、
藺部友良⁶⁾、関 一郎⁷⁾、山田兼雄⁸⁾、尾内善四郎⁹⁾、長嶋正実¹⁰⁾、清沢伸幸¹¹⁾、
播磨良一¹²⁾、岡崎富男¹³⁾、西林洋平¹⁴⁾、佐藤雄一¹⁵⁾、柳川 洋¹⁶⁾、川崎富作⁶⁾

要約 川崎病に対する妥当な γ -グロブリンの投与量を予測するために、本研究を行った。1987年2月より、1988年3月までの間、4歳以下の川崎病の症例で、発症7日以内に治療を開始できる症例を対象とし、 γ -グロブリン100mg/kg/日連日5日間投与と、400mg/kg/日連日5日間投与を行い、両群間の冠動脈障害発生頻度を検討した。両群ともにアスピリンの経口投与を併用した。100mg群、125例、400mg群118例の合計247例が集積された。一部除外され、100mg群125例、400mg群117例が解析対象となった。途中脱落があり、60病日まで追跡されたものは100mg群121例、400mg群115例である。入院時に冠動脈拡大を認めた例を100mg群で6例、400mg群で2例に認めた。冠動脈の拡大、瘤は100mg群で拡大16.6%、瘤6.6%、計23.0%、400mg群で拡大8.7%、瘤1.7%計10.4%に認めた。30病日、60病日においても、冠動脈障害の残存は400mg群の方が少なかった。入院時に冠動脈が正常であったものみに限定すると、拡大・瘤を合わせて、100mg群19.7%、400mg群9.6%であった。

見出し語：川崎病

γ -グロブリン療法

研究目的 1984年、古庄ら⁽¹⁾によって、 γ -グロブリン療法が川崎病の冠動脈病変の発生頻度を低下させるとの報告がなされた。この報告に基づき、厚生省川崎病に関する研究班では、川崎病に対する γ -グロブリン少量療法⁽²⁾⁽³⁾についての検討を行った。その結果、完全分子型 γ -グロブリン100mg/kg/日連日5日間の投与はアスピリン単

独治療に比較して、冠動脈障害の発生が有意に少ないという結果が得られた。今回の研究は、過去の研究結果に基づき、 γ -グロブリンの妥当な投与量を予測するべく、100mg/kg/日連日5日間投与と、400mg/kg/日連日5日間投与との比較を行い、冠動脈障害の発生に関して差があるかどうかを検討したものである。

1) 日本大学小児科 2) 北海道大学小児科 3) 山形大学小児科 4) 金沢医科大学小児科(現、東京女子医大第二病院) 5) 東京女子医大第二病院小児科 6) 日赤医療センター小児科 7) 都立墨東病院小児科 8) 聖マリアンナ医科大学小児科 9) 愛知医科大学小児科(現、京都府立医科大学) 10) 名古屋大学小児科 11) 京都第二日赤小児科 12) 明和病院小児科 13) 広島市民病院小児科 14) 松山日赤小児科 15) 県立宮崎病院小児科 16) 自治医科大学公衆衛生

対象・研究方法

(1) 対象

次の条件に適應するものを対象とした。

①川崎病の診断の手引により、川崎病と診断されたもの、及び、確定診断は得られなくても、川崎病が強く疑われたもの。但し、再発例はのぞく。

②年齢4歳以下(5歳未満)のもの。

③性別は問わない。

④ステロイド剤、インドメタシン、 γ -グロブリンが使われていないもの。

⑤発症より7日以内に本療法が開始できるもの。

(2) γ -グロブリンの投与

γ -グロブリンは完全分子型を用いた。 γ -グロブリンの投与は、①100mg/kg/日連日5日間投与(100mg群) ②400mg/kg/日連日5日間投与(400mg群)とし、両群ともにアスピリンを併用した。アスピリンの投与は、50mg/kg/日(分3内服)を解熱まで投与し、その後、30mg/kg/日(分3内服)を継続した。GOT、GPTが200IU以上になった例では10mg/kg/日に減量することとした。

(3) 治療法の選択

該当すると思われた症例が入院後、直ちにコントローラーに電話し、100mg群か400mg群かに振り分けられて、治療方法が決定された。

(4) 経過観察

主要症状の推移、体温、胸部X線、心電図、臨床検査所見(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、好中球 $\%$ 、血小板数、赤沈、GOT、GPT、LDH、ALP、IgG、CRP、血清総蛋白、Alb、 α_1 -antitripsin)を各施設に配られた個人調査表に記入し、後日分析した。

(5) 冠動脈障害の検査

断層心エコー法によって冠動脈の変化を追跡した。入院後直ちに心エコー検査を行い、入院中は最低週1回の観察を継続した。また30病日でも

心エコー検査を行い、30病日で異常を認めた場合は60病日での検査を行った。

心エコー検査の結果は、ポラロイド写真を記録するとともに、全例、全検査をすべてビデオテープに記録し、後日、複数の判定者によって検討した。

結果

(1) 期間、症例数

1987年2月より1988年3月の14カ月間に、100mg群125例、400mg群、117例の合計242例が集積された。そのうち、除外側が100mg群で4例、400mg群で1例あり、また、途中脱落症例が100mg群で4例、400mg群で2例あった。結果として、60病日まで追跡可能であったものは100mg群121例、400mg群115例であった。表1に各施設別の症例数を示す。

(2) 性別、年齢、治療開始病日

表2に各群の男女比、症例の治療開始時における月齢を示した。

表3は、治療開始病日を示したものである。

(3) 冠動脈障害の発生頻度

入院時に冠動脈の異常を認めたものは100mg群で6例、400mg群で2例あった。

表4は、入院時に冠動脈の異常を認めた例をも含めた全解析対象に対する冠動脈障害の発生数及び頻度を示したものである。経過中、冠動脈の最大拡大時において、冠動脈の瘤、拡大を合わせて、100mg群で23.0%、400mg群で10.4%に異常が確認され、これは両群間に有意差を認めている。瘤だけに限定すると、100mg群で6.6%、400mg群で1.7%に認められ、推計学的有意差はないが、400mg群で少ない傾向が認められた。30病日、60病日においても、同様の結果であった。

表5は、入院時に冠動脈の異常を認めた例を除いたもの、つまり、入院時に冠動脈が正常であったものみの結果である。経過中の冠動脈の最大拡

表 1 施設別登録症例数

施設	100mg/kg×5日			400mg/kg×5日			計
	解析対象	脱落 (脱落病日)	除外	解析対象	脱落 (脱落病日)	除外	
北海道大学	0	0	0	1	0	0	1
山形大学	6	0	0	3	0	0	9
日赤医療センター	17	1(7)	0	16	0	1	35
日本大学	14	1(28)	0	15	0	0	30
東京女子医科大学 第2病院	10	0	1	11	0	0	22
都立墨東病院	9	0	2	11	0	0	22
聖マリアンナ医科大学	10	0	0	6	1(4)	0	17
名古屋大学	2	0	0	3	0	0	5
愛知医科大学	3	0	0	4	0	0	7
金沢医科大学	5	0	0	6	0	0	11
明和病院	4	0	0	3	0	0	7
広島市民病院	6	0	0	5	0	0	11
松山日赤病院	9	1(7)	0	9	1(10)	0	20
京都第二赤十字病院	4	1(6)	1	5	0	0	11
県立宮崎病院	16	0	0	12	0	0	29
埼玉医科大学	6	0	0	5	0	0	11
計	121	4	4	115	2	1	247

表 2 性，年齢

投与群	症例数 (男:女)	月 齢 (平均±SD)				
		~5	6~11	12~23	24~47	48~
100mg/kg×5日	125 (76:49)	18	25	26 (22.4±15.0)	46	10
400mg/kg×5日	117 (57:60)	16	25	39 (19.8±13.7)	30	7
計	242 (133:109)	34	50	65 (21.1±14.4)	76	17

表 3 治療開始病日

投与群	治療開始病日 (平均±SD)						
	1	2	3	4	5	6	7
100mg/kg×5日 125例	1	2	6	23	41	34	18
	(5.2±1.2)						
400mg/kg×5日 117例	0	2	8	20	38	31	18
	(5.2±1.2)						
計 242例	1	4	14	43	79	65	36
	(5.2±1.2)						

表 4 冠動脈障害発生数，頻度（全症例）

投与群	入院時		最大拡大時				30 病日				60 病日			
	正常	拡大	正常	拡大	瘤	脱落	正常	拡大	瘤	脱落	正常	拡大	瘤	脱落
100mg/kg/日×5日 (125)	119 (95.2)	6 (4.8)	94 (77.0)	20 (16.4)	8 (6.6)	3	105 (86.1)	10 (8.2)	7 (5.7)	3	107 (88.4)	8 (6.6)	6 (5.0)	4
	(23.0)				(13.9)				(11.6)					
400mg/kg/日×5日 (117)	115 (98.3)	2 (1.7)	103 (89.6)	10 (8.7)	2 (1.7)	2	107 (93.0)	6 (5.2)	2 (1.7)	2	110 (95.7)	3 (2.6)	2 (1.7)	2
	(10.4)*				(7.0)				(4.3) ⁺					

* P<0.05, + P<0.1

表 5 冠動脈障害発生数，頻度（除，入院時異常）

投与群	入院時		最大拡大時				30 病日				60 病日			
	正常	拡大	正常	拡大	瘤	脱落	正常	拡大	瘤	脱落	正常	拡大	瘤	脱落
100mg/kg/日×5日 (119)	—	—	94 (80.3)	16 (13.7)	7 (6.0)	2	103 (88.0)	8 (6.8)	6 (5.1)	2	104 (89.7)	7 (6.0)	5 (4.3)	3
	(19.7)				(12.0)				(10.3)					
400mg/kg/日×5日 (115)	—	—	103 (90.4)	9 (7.9)	2 (1.8)	1	107 (93.9)	5 (4.4)	2 (1.8)	1	110 (96.5)	2 (1.8)	2 (1.8)	1
	(9.6)*				(6.1)				(3.5) ⁺					

* P<0.05, + P<0.1

表 6 発熱に対する作用

投 与 群	有熱期間 (平均±SD)					投与後解熱日数 (平均±SD)						
	~5	6~7	8~10	11~15	16~	~1	2	3	4	5	6~9	10~
100mg/kg×5日 121例	15	40	36	21	9	24	15	19	16	15	18	14
	(9.2±4.7)					(5.0±4.9)						
400mg/kg×5日 115例	30	46	26	7	6	44	24	11	11	10	7	8
	(7.6±4.0)**					(3.3±3.9)**						
計 236例	45	86	62	28	15	68	39	30	27	25	25	22
	(8.4±4.4)					(4.2±4.5)						

**P<0.01

表 7 各種臨床症状の推移

病 状	100mg×5日		400mg/kg×5日	
	消失病日	投与後病日	消失病日	投与後病日
発熱	10.2±4.7	5.0±4.9	7.6±4.0**	3.3±3.9**
発疹	8.3±2.6	3.6±2.5	8.2±2.2	3.0±2.2 ⁺
結膜充血	10.6±4.3	5.9±6.4	9.2±3.1**	4.0±3.1**
口腔, 口唇所見	12.5±4.4	7.3±4.4	12.1±6.7	6.5±5.2
頸部リンパ節所見	11.7±4.8	7.0±5.1	10.6±3.8	5.6±3.6*
掌蹠紅斑, 硬性浮腫	9.6±3.1	4.5±3.0	8.7±3.1*	3.9±2.9
落屑 ^{a)}	11.4±2.8	6.2±3.1	10.6±2.5*	5.4±2.5*

a) 始まった病日を示す ** P<0.01 *P<0.05 +P<0.1

大時において、瘤、拡大を合わせて、100mg群で19.7%、400mg群で9.6%に異常が認められた。これも両群間に有意差を認めた。瘤のみに限定すると、100mgで6.0%、400mg群で1.8%で、これも推計学的有意差は認められないが、400mg群で少ない傾向が認められた。30病日、60病日においても同様の結果が得られた。

(4) 臨床症状

表6は発熱に対する作用を示したものである。有熱期間は100mg群で9.2±4.7日、400mg群で7.6±4.0日で両群間に有意差を認めた。また、

γ-グロブリン投与開始から解熱までの期間は100mg群で5.0±4.9日、400mg群で3.3±3.9日、これも両群間に有意差を認め、400mg群の方が、解熱が早いという結果であった。

表7は主な臨床症状の推移を示したものである。400mg群において、結膜充血の消退が早いという結果であった。

(5) 臨床検査成績

臨床検査においては両群間に差は認められなかった。

(6) 除外, 脱落症例, 副反応

表8は除外, 脱落症例を示したものである。脱落症例のうち3例が γ -グロブリンによると思われる副反応によるものであった。そのうち2例は γ -グロブリンの初回投与時に, 顔色不良, 四肢冷感, チアノーゼ等が出現し, プレシヨックの状態に陥っている。1例は, γ -グロブリン3回目

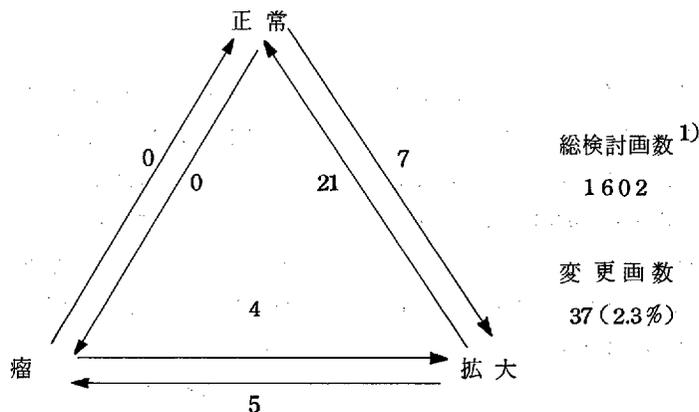
の投与時に, 蕁麻疹が出現したものである。

(7) ビデオテープによる冠動脈障害の判定

合計1602の画像が記録され, それらすべての検討を行った。主治医の判定と変更したものは合計37画で, 全体の2.3%であった。変更の内分けを図1に示した。正常から瘤, あるいは瘤から正常へ変更されたものはなかった。

表8 除外, 脱落症例の理由及び冠動脈所見

項目	投与群	病 例		理 由 (脱落日)	冠動脈所見
		年齢(月)	性		
除 外	100mg/kg×5日	12	♂	指示違反	正常
	100mg/kg×5日	9	♂	川崎病に該当せず	正常
	100mg/kg×5日	6	♂	指示違反	正常
	100mg/kg×5日	13	♀	指示違反	拡大→正常
	400mg/kg×5日	18	♀	指示違反	正常
脱 落	100mg/kg×5日	47	♀	副作用 (7)	瘤持続
	100mg/kg×5日	12	♀	再投与 (28)	瘤→拡大
	100mg/kg×5日	7	♂	副作用 (6)	正常
	100mg/kg×5日	9	♂	過量投与 (7)	瘤持続
	400mg/kg×5日	5	♀	副作用 (4)	拡大持続
	400mg/kg×5日	30	♂	投与量不足(10)	正常



左右は区別せず, 30病日に正常と判定されたものは60病日の対象から除く。

図1 心エコー判定

考察 厚生省川崎病研究班では、過去2回にわたって γ -グロブリン療法のコントロールスタディーを行っている⁽²⁾⁽³⁾。これらの研究で明らかにされたことは、① γ -グロブリン $100\text{mg}/\text{kg}$ 1回投与はアスピリン単独治療と差がない、② γ -グロブリン $100\text{mg}/\text{kg}$ /日連日5日間投与は、アスピリン単独治療より冠動脈障害の発生頻度を低下させる。③完全分子型 γ -グロブリンはペプシー処理型 γ -グロブリンよりも有効である、ということであった。これらの事実に基づいて、今回、ある程度の γ -グロブリンの至適投与量を決定する目的でこの研究を行ったものである。 γ -グロブリン $400\text{mg}/\text{kg}$ /日連日5日間投与の方が $100\text{mg}/\text{kg}$ /日連日5日間投与より、冠動脈障害の発生頻度が低いという結果及び、以前の研究において、 $100\text{mg}/\text{kg}$ 1回投与が有効でなかったことから判断して冠動脈障害予防に関する γ -グロブリンの効果は、投与量に関係すると言えるであろう。 $400\text{mg}/\text{kg}$ /日連日5日間投与とほぼ同等の効果を有する投与量が $100\text{mg}/\text{kg}$ /日連日5日間投与と $400\text{mg}/\text{kg}$ /日連日5日間投与との間に存在するであろうと思われるが、その点を明らかにすることはできなかった。古庄は $200\text{mg}/\text{kg}$ /日連日5日間投与が、 $400\text{mg}/\text{kg}$ /日連日5日間投与とほぼ同等の効果を示すと述べている。多分この程度の投与量で十分ではないかと予想されるが、正確な研究による追試が必要であろう。

臨床症状から判断すると、解熱までの期間が、 400mg 群で有意に短いという結果が得られた。このことは過去のいくつかの報告と一致した所見である。臨牀的に患者を診る場合、解熱が得られるということは意義の深いことである。患者自身、家族に対する安心感は当然のことながら、医師自身の精神に与える影響も大きい。このような意味でも、 γ -グロブリンの有効性は明らかで、かつ、その効果は投与量に依存していると言える。

副反応は少ないながら、3例に認められている。

プレシヨックの状態が認められたものである。これの正確な原因に不明であるが、一つの理由として、 γ -グロブリンの投与速度が関係していると思われる。急激な投与を避け、ゆっくり投与する必要がある。点滴で2~3時間かけて投与することが望ましい。

冠動脈障害の判定は、常に問題になるところである。各施設による判定の差があっては正確な判断を下せない。従って、今回のスタディーでは、判定の基準を一定にするために、すべての心エコー検査をビデオテープに記録し、同一の複数の判定者によって検討し、主治医の判定と比較した。結果として、極端な差は認められず、この研究グループに属している者はすべて、ほぼ統一された判断基準を有しているものと結論できる。

(埼玉医科大学の協力を得ました。感謝致します。)

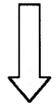
文 献

- (1) Furusho K. et al : High-dose intravenous gamma globulin for Kawasaki Disease. Lancet II : 1054, 1984.
- (2) 大国真彦, 柳川洋, 原田研介, 藪部友良, 山口英夫 : 川崎病 γ -グロブリン療法に関する小委員会報告。厚生省心身障害研究, 第2分冊, 川崎病に関する研究, 昭和60年度研究報告書 P.43.
- (3) 原田研介, 大国真彦, 柳川洋, 藪部友良, 川崎富作, 山口英夫 : 川崎病に対する免疫グロブリン療法, $100\text{mg}/\text{kg}$ /日連日5日間投与の成績。厚生省心身障害研究, 川崎病に関する研究, 昭和61年度研究報告書 P.105.
- (4) 古庄卷史 : γ -グロブリン療法. Prog. Med. 6 : 69, 1986
- (5) 高橋正人 : アメリカにおける γ -グロブリン治療, 臨床試行. Prog. Med. 7 : 49, 1987

(6) 松島正気, 長嶋正実, 松岡宏: コントロール
スタディーによる川崎療の大量免疫グロブリン療
法。Prog. Med. 7:55, 1987.

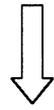
Abstract

In order to assess the optimal dose of gamma globulin for Kawasaki disease, an attempt was made to compare between high dose and low dose intravenous gamma globulin (IVGG) treatment in children with Kawasaki disease. The children randomly assigned to high dose gamma globulin group receiving IVGG 400mg/kg/day for 5 consecutive days and low dose gamma globulin group receiving IVGG 100mg/kg/day for 5 consecutive days. Both group received aspirin p.o. From Feb. 1987 to March 1988, 242 cases were enrolled in this study. The prevalence of coronary abnormality was less in high dose group than low dose group. High dose IVGG was more effective than low dose IVGG in reducing the prevalence of coronary abnormalities.



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



要約 川崎病に対する妥当な γ -グロブリンの投与量を予測するために、本研究を行った。1987年2月より、1988年3月までの間、4歳以下の川崎病の症例で、発症7日以内に治療を開始できる症例を対象とし、 γ -グロブリン100mg/kg/日連日5日間投与と、400mg/kg/日連日5日間投与を行い、両群間の冠動脈障害発生頻度を検討した。両群ともにアスピリンの経口投与を併用した。100mg群、125例、400mg群118例の合計247例が集積された。一部除外され、100mg群125例、400mg群117例が解析対象となった。途中脱落があり、60病日まで追跡されたものは100mg群121例、400mg群115例である。入院時に冠動脈拡大を認めた例を100mg群で6例、400mg群で2例に認めた。冠動脈の拡大、瘤は100mg群で拡大16.6%、瘤6.6%、計23.0%、400mg群で拡大8.7%、瘤1.7%計10.4%に認めた。30病日、60病日においても、冠動脈障害の残存は400mg群の方が少なかった。入院時に冠動脈が正常であったもののみに限定すると、拡大・瘤を合わせて、100mg群19.7%、400mg群9.6%であった。