

## 川崎病に対する免疫グロブリン療法の製剤に 関しての検討

清 沢 伸 幸

要約：川崎病における免疫グロブリン療法に関して文献的に製剤の面から有効性と投与量について検討を行なった。①完全分子型免疫グロブリン製剤は冠動脈障害の発生を抑制しうるだけでなく程度を軽くしていた。②用法用量として、200 mg/kg 5日ないし 400 mg/kg 3日以上投与が冠動脈障害の発生予防に適量であった。③免疫グロブリン製剤の投与によって副作用を発現する場合がみられた。④免疫グロブリン製剤の作用メカニズムについては諸説がみられ、今後の課題である。

見出し語：川崎病，冠動脈障害，免疫グロブリン，心エコー検査，Fc活性，スルホ化処理，PEG処理

### 【研究方法】

川崎病における免疫グロブリン療法に関する論文を海外は Med line, 国内は J-Medicine によ

表1 川崎病に対する免疫グロブリン療法に関する、臨床成績、解析対象応用した論文数

製 剤	解析対象論文数 (有効性解析分)
筋注用免疫グロブリン	1 (1)
酵素処理免疫グロブリン	
ペプシン処理	4 (3)
プラスミン処理	2 (0)
完全分子型免疫グロブリン	
スルホ化	16 (9)
PEG処理	21 (18)
アルキル化	1 (1)
製 剤 不 明	18 (7)
合 計	63 (39)

る文献検索で調べた。発表数は1972年以後1989年8月までに国内外で339あった。この中から免疫グロブリン療法に関する臨床成績や解析対象に利用できたのは重複発表を除くと63あり、さらに、免疫グロブリン剤が無作為に使用され冠動脈障害に対する治療効果について検討してある論文を89抽出した(表1)。それらの論文内容の一つ一つから冠動脈障害の発生頻度および1カ月時点での冠動脈障害の残存率について、できるだけ同一基準になるように集計し、統計処理を行なった。

### 【結 果】

#### 1. 免疫グロブリン製剤別にみた冠動脈障害発生

京都第二赤十字病院小児科

Department of Pediatrics, Kyoto Second Red Cross Hospital

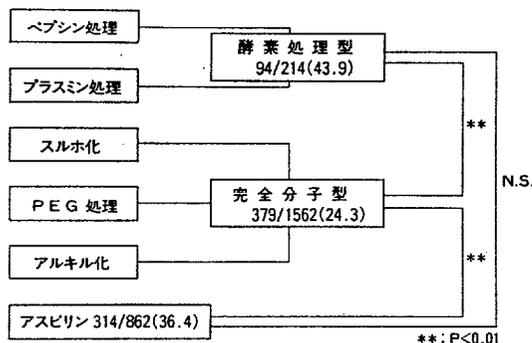


図 1. 免疫グロブリン製剤別冠動脈障害発生率の比較

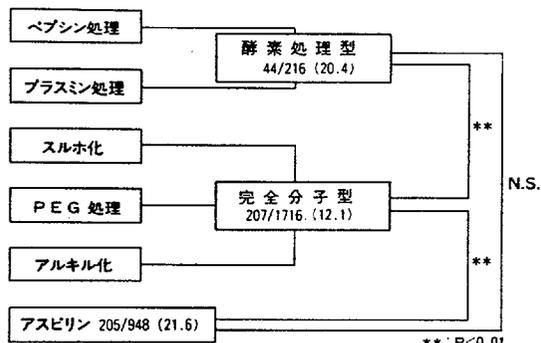


図 2. 免疫グロブリン製剤別の発症 1 カ月後の冠動脈障害残存率の比較

率の比較 (図 1)。

治療開始時点で異常のあった症例を含め、用法や用量を考慮せずに製剤別に冠動脈障害の発生率をみると、酵素処理群では 214 例中 94 例 (43.9%) に、完全分子群では 1562 例中 379 例 (24.3%) に異常がみられた。アスピリン群では 862 例中 314 例 (36.4%) に異常がみられ、完全分子群との間で有意差がみられた。処理別にみると、完全分子群のスルホ化が 586 例中 127 例 (21.7%) に、PEG 処理群が 421 例中 104 例 (24.7%) に異常がみられ、アスピリン群だけでなく他の治療群に比較しても良好な結果が得られた。

2. 免疫グロブリン製剤別の発症 1 ヶ月時点での冠動脈障害の残存率の比較 (図 2)。

発症 1 カ月時点での冠動脈障害の残存率は酵素処理群では 216 例中 44 例 (20.4%) に、完全分子群では 1716 例中 207 例 (12.1%) に、アスピリン群では 948 例中 205 例 (21.6%) に異常がみられた。完全分子群が冠動脈障害の発生率と同様にアスピリン群だけでなく他の群に比較し有意に低い値であった。処理別に比較すると、完全分子群のスルホ化が 587 例中 60 例 (10.2%) に、PEG 処理群が 522 例中 55 例 (10.5%) と他の治療群に比較しより

有効という結果であった。

3. 用法用量別の冠動脈障害発生率の比較

免疫グロブリン製剤の中で他の群に比較してより有効であった完全分子群のスルホ化と PEG 処理群について用法用量別に冠動脈障害の発生率について検討した。200mg 5 日が 244 例中 52 例 (21.3%)、400mg 1 日が 59 例中 7 例 (11.9%)、400mg 3 日が 289 例中 57 例 (19.7%)、400mg 5 日が 331 例中 70 例 (21.2%) とアスピリン群の 862 例中 314 (36.4%) に比較して冠動脈障害の発生率を有意に低くするという結果をえた。

4. 用法用量別の発症 1 カ月時点での冠動脈障害残存率

同じく完全分子群のスルホ化と PEG 処理群について用法用量別に発症 1 カ月時点での冠動脈障害残存率について検討した。発生率と同様に 200mg 5 日は 276 例中 29 例 (10.5%) で、400mg 群では 1 日が 59 例中 3 例 (5.1%)、3 日が 303 例中 27 例 (8.9%)、5 日が 331 例中 32 例 (9.7%) とアスピリン群 948 例中 205 例 (21.6%) に比較して 1% 以下の危険率をもって有意に冠動脈障害を減らしうるという結果を得た (図 3)。

5. 免疫グロブリン療法の副作用 (表 2)

川崎病に対する免疫グロブリン療法における副作用についても検討した。対象症例 2037 例中 41 症例(約 2%)に62件の副作用報告があった。最も多いのが発熱23例(1.11%)で、つぎに悪寒戦慄19例(0.93%)、顔面蒼白、チアノーゼが6例(0.29%)にみられ、ショックが1例あったが死亡例はなかった。

表 2 川崎病に対する免疫グロブリン療法における副作用症状

副作用の症状	発現頻度 (%)
発熱	23 (1.11)
悪寒戦慄	19 (0.93)
顔面蒼白, チアノーゼ	6 (0.29)
頻脈	4 (0.20)
蕁麻疹, 皮疹, 紅斑	3 (0.15)
血圧低下	3 (0.15)
振戦	2 (0.10)
ショック	1 (0.05)
嘔吐	1 (0.05)

41症例(2.0%)62件の副作用報告について

### 【考案】

古庄, 古川らが1983年に免疫グロブリン大量療法が冠動脈病変の発症予防に有効であると報告して以後, 数多くの追試験がなされ, 冠動脈障害の発症予防にその有効性が定着しつつあるように思われる。今回, 私共は国内で発表された川崎病に対する免疫グロブリン療法の治療成績を収集し, 免疫グロブリンの製剤面からその有効性と投与量に関して文献的に検討した。

冠動脈障害の発生率や発症1カ月時点での冠動脈障害の残存率をみると完全分子群が酵素処理群やアスピリン群に比較してより有効という結果が得られた。次に完全分子群のスルホ化とPEG処理

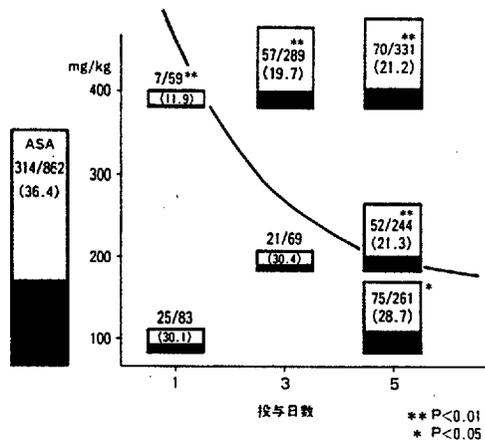


図 3 川崎病に対する免疫グロブリン療法の用法用量

群について用法用量別に冠動脈障害の発生率と発症1カ月時点での残存率を検討すると, 縦軸に1日体重当たりの用量, 横軸に使用日数として, 黒い部分に異常者の数と頻度を示すと, 有効無効の境界曲線を引くことができた(図3)。有意差の検定から200mg 5日ないし400mg 3日以上が最も適切な用法用量と考えられた。

### 【今後の問題点】

1. コントロールスタディを厳密に行ない, 対象の重症度評価を含め, 冠動脈病変の判定基準やその評価のあり方を事前に十分検討した上で, 治療研究を行なうべきである。
2. 免疫グロブリン療法については用法用量だけでなく, 適応症例の選択基準確立, 短期長期の副作用の追跡調査など検討すべき事項がいくつもあり, また, 作用機序の解明が原因究明とともに待ち望まれる。



**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：川崎病における免疫グロブリン療法に関して文献的に製剤の面から有効性と投与量について検討を行なった。

完全分子型免疫グロブリン製剤は冠動脈障害の発生を抑制しうるだけでなく程度を軽くしていた。

用法用量として、200mg/kg5 日ないし 400mg/kg3 日以上の投与が冠動脈障害の発生予防に適量であった。

免疫グロブリン製剤の投与によって副作用を発現する場合はみられた。

免疫グロブリン製剤の作用メカニズムについては諸説がみられ、今後の課題である。