

川崎病のプレドニゾン療法について — ガンマグロブリン療法とのコントロールスタ ディ —

前川喜平, 野中善治, 久保正勝

要約：川崎病の治療法としては従来のアスピリン療法に比べガンマグロブリン大量療法（GG療法）が冠動脈合併症の予防について優れていることが内外で認められてきた。一方、我々が発表してきたプレドニゾン、アスピリン併用療法はGG療法に比べ遜色のない結果であったが他施設での追試は行われていない。今回ドイツのCremer等からの要請もきっかけとなりGG療法とコントロールスタディを企画したのでプロトコルの概要と途中経過について報告する。

見出し語：川崎病、ステロイド療法、冠動脈合併症、ガンマグロブリン療法

〔対象と方法〕（プロトコール3：以下P-3）

A. 対象は慈恵医科大学小児科と関連病院に病初期から入院した症例で以下の条件を満たすものとした。

- (1) 厚生省川崎病研究班作成による改訂4の診断基準に合致したもので再発例を除く。
 - (2) 治療開始までに抗生剤・解熱薬以外の投与を受けていないこと。
 - (3) 川崎病発症後第8病日までに治療が開始できたもの。
 - (4) 治療開始時に冠動脈病変を認めていないこと。
- B. 治療の選択はコントローラー（自治医科大学公衆衛生学教室）の指示にしたがう。

C. プレドニゾン療法（以下P群：プレドニゾン・アスピリン併用療法群）

投与方法：2.0 mg / Kgの静注用プレドニゾンを等量分3で各1時間（ないしはONE SHOT）で静注。投与は5日間。その後、経口で2 mg / kgのプレドニゾンをCRP検査が2回（1～2日間あけて測定）の陰性（各病院の基準による）を確認後、1週間かけて漸減中止とする。

治療開始時の併用薬はアスピリン（原末）50mg / kg、ジピリダモール5mg / kg分3。なおアスピリンによる肝障害があった場合はフルルビプロフェン（Froben）5mg / kgを代用する。ステロイド中止と同時にアスピリン30mg / kg、ジピリダモール5

東京慈恵会医科大学小児科学教室；Department of Pediatrics, Jikei University School of Medicine

mg/kgに減量し、赤沈値 20 mm / 1 時間以下となるまで続行。

以後は超音波所見上で合併所見のないものはアスピリン 5 mg/kgを発症後 3 カ月間投与する。

冠合併のある例では正常化あるいは冠動脈造影にて正常所見確認まではアスピリン 5 mg/kg、ジピリダモール 5 mg/kgの併用療法を続ける。

巨大冠動脈瘤に対してはパナルジンなどその他の抗血栓薬の併用を考慮する。

D. ガンマグロブリン療法（以下G群：ガンマグロブリン・アスピリン併用療法群）

投与方法は 400 mg/kgのガンマグロブリン製剤（ベニコソ）を 2 時間以上かけ、点滴静注で 3 日間投与。治療開始時の併用薬はアスピリン（原末）50 mg/kg、ジピリダモール 5 mg/kg分 3。CRP陰転化を 2 回確認後はアスピリン 30mg/kg、ジピリダモール 5 mg/kgを赤沈値が 20 mm / 1 時間以下となるまで続行。以後は P 群と同様。

E. 心臓・冠動脈障害の検査

心電図は入院時から治療開始までに 1 回と急性期初期（CRP陽性期）には週 2 回。以後は入院中は週 1 回施行。退院後は 3 カ月まで月 1 回とする。胸部レントゲン撮影は入院時 1 回、急性期初期には週 1 - 2 回、以後は 2 週に 1 回。退院後、発症後 3 カ月時に 1 回行う。

超音波検査は入院時から治療開始日までに 1 回。

以後、急性期初期（有熱期）には週 1 - 2 回、以後は 1 - 2 週に 1 回。退院後 3 カ月時に 1 回検査する。冠動脈所見や心外膜炎、心不全などの心合併が出現した場合は適宜、回数を増やす。

F. 研究対象からの除外

再発例、治療途中で転院、転入した例は除外。非定型例は冠動脈病変が出現した場合も除外。

P 群で重症細菌感染症の合併が疑われたら速やかに状況を検討し最善の対策をたてる（P による治療の中止も考慮）。

冠動脈合併が早期から重度の場合は主治医の判断により臨機応変に対応する。

〔成績〕（P-3）による研究は平成 2 年 12 月からスタートしたため現在 10 例ほどであり両群共に重度の冠動脈合併はみしていない。

プロトコール 2（P-2）も 1 関連病院で進行中であり全症例数は 65 例ほどで冠動脈合併の頻度では現時点で有意差は出ていない。以前、我々の報告した結果とはほぼ同様である。なお両群で重症の冠合併症は現在まで認めていない。

〔考案〕我々は 1982 年よりステロイドの持つ強力な抗炎症作用に着目しその有効性を検討し 1984 年から 3 回にわたり日本小児科学会で報告した。症例数の増加に伴い多少の変動はあるが、現在総数 250 例ほどに達し、おおむね良好な治療成績と再現性であり、急性期炎症所見の経過が軽く、期間も短いという結果を得ている（資料 2）。

経口ステロイド療法でのレトロスペクティブな厚生省班研究と最近のドイツでの報告があるが大きな母集団によるプロスペクティブな検討は我々のグループ以外からは報告されていない^{6,7)}。

今までの積み重ねの中からステロイド療法は現状の治療法の中では評価されうるものと考え、今回はガンマグロブリン療法とのコントロールスタディを開始した。

（プロトコール 1：以下 P-1）は初期の昭和 56-61 年の P 群とアスピリン群（A 群）との比較で、結果は P 群が良好な結果を得た^{1), 2), 4)}。

（プロトコール 1'）は多施設からのアンケート調査による臨床統計で P 群と A 群、G 群比較である。ただし、この研究では G 群の製剤、投与量は不統一であった。結果は他の 2 群に比しステロイド群がよい結果を示した⁵⁾。

（プロトコール 2：以下 P-2）は初めてガンマグロブリン療法との比較を目的に予備試験としてプランしたもので治療法の選択は無作為に行っている。

プレドニゾロンの初期投与法を静注にしたのは経口治療よりも確実な投与法であり、より強力な効果と早期評価の可能性とを期待した。1 関連病院にて約3年間の積み重ねがあり、現在総症例数65例ほどで進行中である。最終結論は出ていないが従来通りの傾向を示している(資料1)。

(P-3)でのガンマグロブリンの投与量については厚生省の認可した量を考慮しつつ総投与量を1200mg/kgと(P-2)にくらべ小さくしたが(早期の)短期大量療法の考えに基づいている。

(P-3)は将来、発症早期の重症度評価が確立した時点でいずれの治療法を選択する際にも有利と考えている。

川崎病の発見以来、約30年間に様々な治療の試みが冠動脈合併症を防ぐ観点からなされて来たがいまだに病因病態が不明な疾患だけにいずれも原因治療ではない。

今までの研究結果を評価する際に何れの例でも同一治療法での再現性、施設間の差(地域差や検査機能の差?)、年度差、母集団のサイズ、患者構成の差(性別、年齢別、治療開始日別など)などで統一基準が不明瞭であり研究デザインの欠陥を感じざるを得ないものが多い。

最近では発症早期の確実な重症度評価もないため軽症という評価でのアスピリン療法による冠合併も見られる一方、的確な適応もなくガンマグロブリン大量療法が多数の症例で行われている。しかしながらガンマグロブリン療法もあくまでも対症的な予防的治療法であり、評価は必ずしも確定したものとはいえない。また開発途上国などでは医療費の面での困難が大きく大流行がみられた場合にはかなりの混乱を引き起こすであろう。この点はドイツのCremmerらが指摘した通りである⁶⁾。

今後の川崎病治療研究のあるべき方向として治療法の確立の中に発症早期の重症度評価を加味する部分を盛り込むべきであり、リウマチ熱のようなプロトコルの確立が望まれよう。

文 献

- 1) 簡 瑞祥・他：日児誌 87：2010, 1983
- 2) 簡 瑞祥・他：小児科診療 47：1367, 1984
- 3) 簡 瑞祥・他：日児誌 89：968, 1985
- 4) 簡 瑞祥・他：日児誌 91：327, 1987
- 5) 簡 瑞祥・他：小児科臨床 42：1477, 1989
- 6) Cremmer他：THE THIRD INTERNATIONAL KAWASAKI DISEASE SYMPOSIUM(PROCEEDINGS)：297, 1988
- 7) 草川三治・他：川崎病心臓障害全国調査成績。昭和54年度小児慢性疾患(臓器系)に関する報告書、27-28, 1980

(資料1)〈プロトコル2：P2〉

1. プレドニゾロン療法

投与方法：2.0 mg/kgの静注用プレドニゾロンを等量分3で各1時間(ないしはONE SHOT)で静注。投与は5日間。

その後、経口で2 mg/kgのプレドニゾロンを投与。CRP検査が2回の陰性を確認後、1週間で漸減中止。

〈治療開始時の併用薬〉アスピリン50mg/kg、ジピリダモール5 mg/kg分3。(アスピリンによる肝障害→ブルフェンを代用)

〈ステロイド中止後〉

アスピリン30mg/kg、ジピリダモール5 mg/kgを赤沈値20mm/1時間となるまで続行。

2. ガンマグロブリン療法

投与方法：400mg/kgのガンマグロブリン製剤(ベニロン)を2時間以上かけ、点滴静注で5日間投与。この間の併用薬はP群と同様にアスピリン、ジピリダモールを併用。

(資料2)〈プロトコルの沿革〉

プロトコル	年代	ステロイド療法	非ステロイド療法	備考
P-1	1985-6	2mg/kg (PO)	アスピリン(70mg/kg)	多施設
P-(1)	1985-6	2mg/kg (PO)	IGG(100mg/kg〜)群、 とアスピリン群	統計研究
P-2	1987-	2mg/kg(IV-PO)	IGG(400mg/kgX5DAYS)	単一施設
P-3	1990-	2mg/kg(IV-PO)	IGG(400mg/kgX3DAYS)	多施設

注) ステロイド群ではIGG群と同様アスピリンとジピリダモールを併用。



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:川崎病の治療法としては従来のアスピリン療法に比べガンマグロブリン大量療法(GG療法)が冠動脈合併症の予防について優れていることが内外で認められてきた。一方、我々が発表してきたプレドニゾロン、アスピリン併用療法はGG療法に比べ遜色のない結果であったが他施設での追試は行われていない。今回ドイツのCremer等からの要請もきっかけとなりGG療法とコントロールスタディを企画したのでプロトコールの概要と途中経過について報告する。