

川崎病に対するステロイド療法の試み ガンマグロブリン療法とのコントロールスタディ (中間報告)

前川喜平、野中善治、久保政勝

要約：冠動脈合併症をできるだけ残さない川崎病治療の方法として著者らはプレドニン療法(以下P群)を行って来たが平成2年1月より当研究班の企画としてガンマグロブリン療法(以下G群)とのコントロールスタディを開始した。自治医大公衆衛生学教室にコントローラーをお願いし、今回は5施設で計35例の小児を対象に治療研究を行った。**結果：**冠動脈障害の発生頻度は30病日でP群23%、G群で15%、3カ月で各々0%、8%であり、有意差は無かった。

見出し語：川崎病、ステロイド療法、ガンマグロブリン療法、冠動脈障害

【目的と対象・方法】

著者らはステロイド療法(プレドニゾン・アスピリン併用)がガンマグロブリン療法と遜色ない結果を示すことを発表してきたが今回、2つの治療法のコントロールスタディを計画し2群の間に有意差が出るかどうかを検討する。対象は慈恵医大小児科の関連病院でプロトコルに従った治療が可能な検査機器などのレベルを備えた登録施設に治療初期から入院した小児を対象とした。

方法は表1に示すプロトコルに従った治療が出来た症例のデータを集計しP群とG群の両群で種々の比較検討を行ない両治療群間に有意差があるかどうかを評価する。

【結果】

参加施設別の登録症例数は表の通り(表2)。患者登録数は総計35例。脱落除外例が8例(23%)あった。解析対象となった症例数は27例(P群13例、G群14例)。性別と年齢の分布と平均値をみるとP群がG群に比べ男児の比率が高く、男女比3.3対1.1)月齢がやや低い結果(21±19、30±19)であった(表3)。治療開始病日は平均ではP群5.8±1.4、G群6.2±1.4であり、両群の間には差は認めない(表4)。両群で入院時の種々の検査所見を比較。白血球数と血小板数はP群でやや多く、ヘモグロビン値には差がなく、CRP値はG群が高値。総蛋白値、アルブミン値には両群間に差はなく赤沈

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

値はP群でやや低値。全体として白血球数や血小板数はP群で高値だがCPR、アルブミン値、赤沈値からはP群がやや軽症傾向(表5)。つぎに厚生省川崎病院研究班の「ガンマグロブリン治療適応決定のためのスコア」で両群を評価。平均値ではP、G群それぞれ 3.14 ± 0.86 と 3.21 ± 1.08 で有意差を認めなかったが、4点以上の例数ではG群が多い傾向を示し、男女比、白血球数、血小板数、アルブミン値などでは両群間に差を認めた(表7)。

発熱に対する作用を両群間で比較したところ、全有熱期間はP群が短く、また治療開始後解熱までの日数もP群で短い傾向がみられ、P群では治療開始1日で92%が解熱。G群では64%のみ(表6)。

解析対象27症例の冠動脈障害の発生状況。P群では30病日で拡大が3例(23%)見られたが冠動脈瘤の発生なし。G群では拡大は1例であったが冠動脈瘤が1例に発生(計15%)。3カ月時の評価ではP群の拡大所見は全例で消失(0%)、G群の1例の拡大所見は消失したが冠動脈瘤は残存(8%)。症例数が少ないため有意差の検討はできなかった(表7)。なお全体で2例の重症冠動脈合併を経験したがいずれも除外例。1例はプレドニンの静注から経口投与への切り替え時に、1日間投与が中断し39度台の発熱とその後巨大冠動脈瘤の形成を見た。G群の1例は重症タイプでありプロトコルで3日間治療したが殆ど反応なくプロトコルから離脱してガンマグロブリンの追加投与を行ったが冠動脈瘤を形成(表8)。除外脱落例の理由と冠動脈所見を示す。初年度のためプロトコルの運用に不慣れな点が見られ、脱落除外例(3例38%)が多少出たが、主として主治医の判断で重症例という判断からガンマグロブリンの追加投与を行った例が目だった(3例38%)。またG群の1例(G群全体の5%)は軽いショック症状を来したため、副作用と判定し、P群と同様の治療を行った。

【考 察】

川崎病の治療のなかで現在、日本と米国ではガンマグロブリン療法が中心となりつつある。本来、日本の保険診療では重症例を適応にしているが事実上は200 mg/kg以上のガンマグロブリン製剤を無差別に使用できる状況にある。世界でも同一疾患にこれだけのガンマグロブリン製剤を保険診療で使用している例は無いと思われる。川崎病の治療研究の目標は今や重症例の評価基準とそれらへの選択的治療法の確立であるが現時点ではステロイド療法の再評価を放置して前進することは不可能と考えられる。

著者らは慈恵医大小児科と埼玉県立小児医療センター循環器科を中心に昭和56年7月からプレドニンをを用いた川崎病のステロイド療法を行い1983年から89年まで延べ5回にわたり日本小児科学会学術総会などで発表してきた。昭和61年7月までに既に255例を対象にステロイド療法を施行し3カ月時での冠合併症発生率は6.3%、同12カ月後3.5%と良好な成績であった。今回の研究の目的はコントロールスタディとしてガンマグロブリン療法とステロイド療法を比較検討することにある。プロトコルとしては以前、著者らが独自に行っていた比較研究の用いていたステロイド療法を静注に切り替え、ガンマグロブリン療法は400 mg/kg 5日間を厚生省の保険診療基準及び文献的な考察から400 mg/kgとした点が大きな変更点である。最初の1年目の結果として流行年度でないため症例数が少なく母集団が小さくなったが冠動脈障害の発生率は従来の結果と同様であった。今後症例数を増やし検討を続ける予定である。

【結 語】

1. 川崎病の小児36例を対象としP群とG群とのコントロールスタディを行った。
2. 症例数は少ないが両群に有意な差は認めなかった。

3. 川崎病に対するP群はG群と同等の効果を期待できる可能性がある。

表 1 入院患者の退院理由別内訳表

施設名	P群		G群		計
	解析対象	脱落除外	解析対象	脱落除外	
慈恵医大豊戸病院	4	2	4	2	12
慈恵医大柏病院	5	0	3	3	11
慈恵医大第三病院	2	0	1	0	3
県立厚木病院	2	0	4	0	6
富士市立中央病院	0	0	2	1	3
計 (脱落除外率)	13 (13%)	2	14 (30%)	6 (22%)	35

表 2 性別別 年齢別

治療群 症例数 (男女比)	月齢 (平均 ± SD)				
	~5	6~11	12~23	24~47	48~
P群 13 (10:3)	1	4	4	3	1
(21 ± 19)					
G群 14 (7:7)	1	1	5	3	4
(30 ± 19)					
計 27 (17:10)	2	6	8	6	5
(25 ± 20)					

表 3 治療開始日

治療群 (症例数)	治療開始日 (± SD)					
	3	4	5	6	7	8
P群 (13)	1	0	5	3	2	2
(5.8 ± 1.4)						
G群 (14)	1	1	1	5	3	3
(6.2 ± 1.4)						
計 27例	2	1	6	8	5	5
(6.0 ± 1.4)						

表 4 発熱期に炎症反応が持続した患者 (解析対象のみ)

治療群 (症例数)	最大発熱時		30日目		3か月時	
	正常	拡大	正常	拡大	正常	拡大
P群 (13例)	11	2	10	3	13	0
15%		23%		0%		
G群 (14例)	13	0	12	1	13	0
8%		15%		8%		

表 5 発熱に対する作用

治療群 (症例数)	発熱期間 (平均 ± SD)						投与後発熱日数 (平均 ± SD)						
	5	6	7	8	9	10~12	~1	2	3	4	5	6	~
P群 (13)	2	7	4	0	0		12	1					
(6.6 ± 1.3)													
G群 (14)	1	6	6	0	1		9	3	0	0	0	2	
(7.6 ± 2.2)													

表 6 除外脱落症例の理由と冠動脈所見

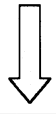
項目	治療	年齢	性別	理由	理由冠動脈所見 (コホ)
除外	P群	2y3m	F	指示違反	正常 (P1回→Gへ)
除外	P群	2y7m	M	指示違反	正常 (CHDあり) P+Gへ
除外	P群	1y3m	M	指示違反	GIANT ANEURYSM (P→Gへ)
脱落	G群	8m	M	指示違反	正常 (299日目治療開始)
脱落	G群	8m	M	過量投与	LARGE ANEURYSM (重症化)
脱落	G群	4y0m	M	過量投与	正常
脱落	G群	3y11m	F	副作用	正常 (G→P群方式へ)
脱落	G群	5m	M	過量投与	一過性拡張

表 7 <各群の所見>

所見	P群	G群	全体
WBC	1690 ± 420	1214 ± 350	1330 ± 400
Plat.	45.1 ± 13.0	37.0 ± 9.1	38.5 ± 11.2
Hb	11.1 ± 1.0	11.5 ± 0.8	11.3 ± 0.93
-CRP (濃度)	6.12 ± 3.0	8.1 ± 5.5	7.8 ± 4.1
T.P.	6.37 ± 0.59	6.49 ± 0.45	6.46 ± 0.53
Alb.	3.30 ± 0.44	3.06 ± 0.45	3.00 ± 0.48
E.S.R	58 ± 15	70 ± 25	73 ± 25
Risk Score	3.15 ± 0.65	3.21 ± 1.00	
Risk Score > 4	3/13	4/14	3/7
男女比 (男)	3/10	5/9	1/7
12か月未満 (1)	3/13	1/14	2/11
WBC > 11000	5/13	4/14	4/8
Plat < 35%	1/13	3/14	2/11
Ht < 35%	1/13	0/14	1/11
CRP濃度 > 4	5/13	5/14	5/11
Alb < 3.5g	0/13	4/14	2/11

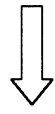
表 8 <プロトコール>

- 1) プレドニゾン・アスピリン併用療法 (P群)
入院後心エコー図にて明かな冠動脈病変のないことを確認。
プレドニゾン2mg/Kgを点滴静注で5日間、
1日3回に分注、以後、同量を経口投与。
同時にアスピリン50mg/Kg、
ジビリダモール5mg/Kgの経口投与を開始。
抗生物質の投与は原則的に行わない。
CRPが陰性化し、かつ赤沈値が29mm/80分以下で
プレドニゾンは1週間後漸減中止。
アスピリンは30mg/Kgに減量し
ジビリダモールは5mg/Kgで、この時点から1か月間投与。
超音波検査上冠動脈病変がないことを確認。
さらにアスピリン5mg/Kgを発症後3か月間投与中止。
- 2) ジビリダモールの用法 (G群)
ジビリダモール (ベニロン) は400mg/Kgを3日間、
1日1回2時間以上かけて静注。
同時にアスピリン50mg/Kg、
ジビリダモール5mg/Kgの経口投与を開始。
以下、P群と同様。



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:冠動脈合併症をできるだけ残さない川崎病治療の方法として著者らはプレドニン療法(以下P群)を行って来たが平成2年1月より当研究班の企画としてガンマグロブリン療法(以下G群)とのコントロールスタディを開始した。自治医大公衆衛生学教室にコントローラーをお願いし、今回は5施設で計35例の小児を対象に治療研究を行った。結果:冠動脈障害の発生頻度は30病日でP群23%、G群で15%、3カ月で各々0%、8%であり、有意差は無かった。