

# 巨大冠動脈瘤合併例（ $\gamma$ -globulin 不応例）の

## 発症予測に関する検討

(分担研究：川崎病のサーベイランスに関する研究)

原田研介、鮎沢 衛、唐澤賢祐、能登信孝、山口英夫、  
加藤裕久\*

**要約**：1991～92年の全国調査から抽出された  $\gamma$ -globulin (以下GG) の投与にもかかわらず巨大冠動脈瘤を合併した例 (GG 不応例) 52例について、その臨床的特徴を検討した。男女比は、45：7 で圧倒的に男児に多く、年齢分布では、1歳未満が25例 (48.1%) を占め、特に6か月未満が18例 (34.6%) と多く、母集団の年齢分布に比べそれぞれ有意に多かった。GG 投与後の白血球数、CRP、血清アルブミン、発熱は不応群と対照群を鑑別する accuracy が高かった。これらと性、年齢を用いて、不応例の予測性を検討した結果、最も accuracy が高かった予測方式では、不応群の82.7% がこれらのうち3項目以上を満たしていた。偽陰性率は17.3%であった。今回の方法では、完全に不応例を予測することは困難であったが、男児であること、1歳未満特に6か月未満であること、GG 投与開始後6日目の時点で発熱や炎症反応が持続することは巨大瘤を合併する危険因子であると考えられた。

**見出し語**：川崎病、巨大冠動脈瘤、ガンマグロブリン

**【目的】** 川崎病に対してGG療法が一般化した現在も、冠動脈瘤を残す患者は約10%にみられる。これを防止するために、通常量以上のGGを投与したにもかかわらず巨大冠動脈瘤を発生した例 (GG 不応例) について、急性期早期にそれを予測しうる臨床的特徴を調べることを目的とした。

**【対象と方法】** 第12回川崎病全国調査 (1991年1月～1992年12月) に報告された症例からGG 不応群として、急性期第9病日以内にGG 200mg/kg×5日または総量1.0g/kg以上の投与を開始したにもかかわらず、直径8mm以上の巨大瘤を発生した例 (投与前には冠動脈病変を認めていないもの) を抽出した。

抽出された不応例を報告した施設に、各不応例に年齢、性をマッチさせた対照例として、GG 200mg/kg×5日または総量1.0g/kgあるいはそれ以下を投与して、冠動脈病変を合併しなかった例 (それ以上の投与により発生を抑えた例は含めない) の抽出と、それぞれの臨床経過について調査票への記載と報告を依頼した。その結果から、対照群との比較において不応群の性別、年齢分布、臨床検査値についてそれぞれの特徴的な所見の有無を検討した。

日本大学医学部小児科：Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine

\* 久留米大学医学部小児科：Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine

表1  $\gamma$ -globulin 不応例の疫学的特徴

	不応例 (巨大瘤)	母集団 (川崎病全体)
性比 (男：女)	45：7 (6.4)	6,604：4,617 (1.4)
6か月未満が占める割合	18/52 (34.6%)	1,116/11,221 (9.9%)
6～11か月が占める割合	7/52 (13.5%)	2,111/11,221 (18.8%)
1歳未満が占める割合	25/52 (48.1%)	3,227/11,221 (28.8%)
6か月未満における発生率	18/1,116 (1.61%)	約100/10万
6～11か月における発生率	7/2,111 (0.33%)	約180/10万
1歳未満における発生率	25/3,227 (0.77%)	約150/10万

下線部は母集団の割合に対して  $\chi^2$  検定で有意 ( $p < 0.01$ ) に高値

**【結果】** 男79例、女22例で計101例 (0.97%) の不応例が抽出された。それらに対して調査票を送し、返答は78例 (77.2%) に得られた。条件を満たさない23例を除外し、52例を不応群として検討した。

表1に疫学的特徴を示す。不応群52例の性別は、男女比は45：7 (6.4) で母集団の男女比より有意に高かった。年齢は1歳未満が25例 (48.1%) で特に6か月未満が18例 (34.6%) と多く、母集団での各年齢の割合に比べ有意に高かった。1歳以上の各年齢層 (最高10歳) では、母集団の年齢分布と比べて明らかな差を認めなかった。

表2 調査した臨床検査項目

体温 (°C)	総ビリルビン (mg/dl)
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	GOT (IU/L)
好中球 (%)	GPT (IU/L)
ヘモグロビン (g/dl)	血清Na (mEq/L)
ヘマトクリット (%)	血清K (mEq/L)
血小板数 (/mm <sup>3</sup> )	血清Cl (mEq/L)
赤沈 (mm/1時間)	IgG (mg/dl)
CRP (mg/dl)	IgM (mg/dl)
血清総蛋白 (g/dl)	IgA (mg/dl)
アルブミン分画 (g/dl)	補体価C3 (mg/dl)
グロブリン分画 (g/dl)	補体価C4 (mg/dl)
総コレステロール (mg/dl)	補体価CH50 (U/ml)
HDLコレステロール (mg/dl)	併用薬剤名
	心エコー所見 (心膜液貯留、 弁逆流、左室収縮率)

表3 対照群との間に有意差 (t 検定: p<0.01) を認めた検査項目

γ-glb.投与前	γ-glb.投与前後の差 (変化量)	γ-glb.投与後
好中球% n=44	白血球数 n=52	投与6日目の体温 n=52
GPT n=52	ヘマトクリット n=49	白血球数 n=52
総ビリルビン n=36	赤沈 n=34	好中球% n=44
	アルブミン n=41	ヘマトクリット n=49
		赤沈 n=34
		CRP n=49
		アルブミン n=44

15病日までの不応例のGG総投与量は平均1.93(1.0~4.4)g/kgであった。1日投与量は200~299mg/kgで開始したものが20例で最も多かったが、そのうち6例は途中から増量していた。次いで400mg/kgで開始した例が19例と多く、最長10日間まで同量が使用されていた。途中で400mg/kgからさらに増量した例は2例のみであった。1日投与量が最大であった例は2,000mg/kg(1日のみ投与)、1,000mg/kg(4日間投与)がそれぞれ1例ずつであった。

臨床検査はGG投与前(第9病日以内)と投与後について、それぞれ表2に示す項目を調査した。その結果、表3に示すように、投与前の好中球の%数、GPT、総ビリルビンと、投与前後の白血球数、ヘマトクリット、赤沈、アルブミンの変化量および投与開始後6日目の体温、白血球数、好中球%、ヘマトクリット、赤沈、CRP、アルブミンが、不応群と対照群との間で有意差を認めた。

これらの検査項目の中で不応例を特徴づける項目を選別するために、各項目について考えられる範囲のcut-off値により精密度(accuracy)を算出したうえで、以下の①~⑤の点をGG不応例の予測に用いる検査としての必要条件とした。①すべての施設で検査可能である。②遅

表4 不応例予測のための各項目cut-off値

γ-globulin 200mg/kg×5日間(またはそれ以上)投与後の	
(1)白血球数 (/mm <sup>3</sup> ) :	10,000 / 12,000 2×
(2)CRP (mg/dl) :	3.0 / 4.0 / 5.0 3×
(3)血清アルブミン (g/dl) :	3.5 1×
(4)発熱の持続 :	37.5℃ 1×
に加え、	
(5)患者の疫学的因子: 男児and/or 1歳未満	2×
男児and/or 6か月未満	2×
陽性項目数: 2項目 / 3項目 / 4項目 3×	

72

表5 accuracyが最も高かった予測法

- 投与後の
- (1)白血球数 : 12,000/mm<sup>3</sup> 以上
  - (2)CRP : 4.0mg/dl 以上
  - (3)血清アルブミン : 3.5g/dl 以下
  - (4)発熱の持続 : 37.5℃ 以上
  - (5)患者の疫学的因子 : 男児または1歳未満

	3項目以上	3項目未満
不応群	43 (82.7%)	9 (17.3%)
対照群	9 (17.3%)	43 (82.7%)

accuracy=82.7% false negative=17.3%

くとも翌日には結果が得られる。③対象の70%(36例)以上でデータが得られた。④各項目単独でのaccuracyが70%(36例)以上ある。⑤検体の採取方法や測定法による誤差が小さい。

この条件から例数が足りない赤沈と、accuracyが70%に満たない投与前の好中球%、GPT、T. Bilは用いないこととした。残る検査項目によってGG不応例の予測を試みるための条件として、以下の点を考慮した。①同一時点で行われた検査で評価できる。②各項目には比重をつけず、複雑な数式にしない。③内部相関のある項目を統一する。④accuracyをできるだけ高くする。⑤偽陰性率をできるだけ低くする。⑥これまでの臨床的経験(重症感)と矛盾しない。

これらの点を考慮した結果、内部相関のある項目中、accuracyは好中球%より白血球数、ヘマトクリットよりアルブミンが良好なため、それぞれ後者に統一することとした。最終的に表4に示すような検討項目とそれぞれのcut-off値の組合せによる72通りの方式にしたがって不応群と対照群を検討した。

72通りの方式の中でaccuracyが最も高かった組合せは、

表5に示したものでこれら5項目のうち3項目以上を満たすものが不応例になる可能性が高いと予想された。この予測法から逆に判断すると今回の調査対象の82.7%が一致していたが、偽陰性率は17.3%であった。

【考察】今回の調査の結果、巨大瘤を伴うGG不応例は川崎病の診療を行う各施設において2年間でせいぜい1、2例であった。各施設の協力により52例について調査しえたが、巨大瘤に関する調査としては最大規模のものである。

不応例のGGの平均総投与量は、約2g/kg(1.93g/kg)であった。これは現在の健康保険適用量の約2倍の使用量である。1日2.0g/kgの超大量投与法や1.0g/kgを4回繰り返すなどの方法を行った例も不応例の中にあり、これらの症例ではどのような投与方法を用いても冠動脈障害の発生を防ぐことは不可能だったのではないかと考えられる。

疫学的分析では、男児であること、1歳未満で特に6か月未満であることは巨大瘤を発生しやすい危険因子であると考えられた。臨床検査値に関する検討からは、GG投与前(急性期最早期)に70%以上のaccuracyで不応群と対照群とを鑑別できる指標はなく、GG投与後にaccuracy

の高い項目がみられてくることが判明した。このことは我々が現実臨床で感じているように、GGの投与による解熱や炎症反応の改善効果は投与前には予測が難しいということを実証したと考えられる。年齢、性別の特徴に加え、投与後に有意差を認めた発熱の持続、白血球数、CRP、アルブミンなどの検査項目は、“原田スコア”に似たものになった。その組合せでは最高で82.7%のaccuracyをえたものの、偽陰性を完全になくすことは難しかった。このことは、我々が解熱効果や炎症反応の改善などから感じる川崎病の重症感がかなり正確であるものの、まれに軽症と思われた例に巨大冠動脈瘤が発生するという事実を、数値的に示したものと考えられる。結果として絶対的な指標は作成できなかったが、どのような症例がGGに反応しないことが多いかという問題について、これまであまり明確にされなかったことに対して、本研究で可能な限り大きな規模で調査したことにより、一つの解答が得られたと考える。

(調査に協力していただいた多くの施設の皆様に感謝致します。また自治医大公衆衛生学教室の皆様に感謝致します。)



## 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:1991~92年の全国調査から抽出された r-globulin(以下 GG)の投与にもかかわらず巨大冠動脈瘤を合併した例(GG 不応例)52例について、その臨床的特徴を検討した。男女比は、45:7で圧倒的に男児に多く、年齢分布では、1歳未満が25例(48.1%)を占め、特に6か月未満が18例(34.6%)と多く、母集団の年齢分布に比べそれぞれ有意に多かった。GG投与後の白血球数、CRP、血清アルブミン、発熱は不応群と対照群を鑑別する accuracy が高かった。これらと性、年齢を用いて、不応例の予測性を検討した結果、最も accuracy が高かった予測方式では、不応群の82.7%がこれらのうち3項目以上を満たしていた。偽陰性率は17.3%であった。今回の方法では、完全に不応例を予測することは困難であったが、男児であること、1歳未満特に6か月未満であること、GG投与開始後6日目の時点で発熱や炎症反応が持続することは巨大瘤を合併する危険因子であると考えられた。