

ガンマグロブリン追加療法の適応とその投与量に関する検討

尾内善四郎、周藤文明

要約；ポリグロビン-N (C-425) 臨床試験後期第2相133 (治療開始時に冠動脈病変を認めなかった症例124、認めた症例9) 例のデータをもとにγグロブリン投与終了翌日の検査所見から、その後の冠動脈病変出現の予測を試み、γグロブリン追加療法の適応について検討した。好中球増多とCRP高値または発熱の内2つ以上を認めた症例では、冠動脈に病変を生じる例が多く、冠動脈病変出現の予測値は好中球増多とCRP高値、好中球増多と発熱、CRP高値と発熱それぞれ79%、71%、65%であった。また、治療開始時に冠動脈病変をすでに認めていた症例の場合も、γグロブリン投与終了翌日に、好中球増多とCRP高値を認める例では全例、冠動脈病変は60病日の時点でまだ残存しており、そうでない例では全例は、冠動脈病変は心臓超音波検査上、消失していた。

見出し語；川崎病、γグロブリン大量療法、γグロブリン追加療法、適応

【目的】γグロブリンは容量依存的に冠動脈障害を抑制するとされているが川崎病の急性期にγグロブリンの大量療法を行ったにもかかわらず、病状の改善が得られず、その後に冠動脈病変を生じる症例も多い。投与終了時にγグロブリンが必要量に到達しているのかどうかを、その後の冠動脈病変形成を指標に検討した。

【対象と方法】ポリグロビン-N (C-425) 臨床試験後期第2相の対象となった133例 (治療開始時に冠動脈病変を有していなかった症例124例、有していた症例9例) について、γグロブリン投与終了翌日のCRP値、総蛋白量、好中球数、ヘマトクリット値、血小板数、年齢、川崎病症状数 (発熱を除く)、体温の8項目と、その後の冠動脈病変出現 (心臓超音波検査にて15、30、60病日に計測) との関連について retrospective に検討した。

【結果】まず、治療開始時には冠動脈に異常を認めなかった124例を、その後冠動脈病変が出現した25例と出現しなかった99例の2群にわけγグロブリン投与終了翌日のCRP値、総蛋白量、好中球数、ヘマトクリット値、血小板数、年齢、川崎病症状数 (発熱を除く)、体温 (発熱) の8項目について2群間の有意差を検討した。体温 (発熱)、CRP値、好中球数、総蛋白量、川崎病症状数については2群間に有意差を認めたが、ヘマトクリット値、血小板数、年齢については有意差を認めなかった (表1)。

対象；治療開始時に冠動脈病変を認めなかった124症例。
方法；γグロブリン100~400mg/kg/dayを5日間投与し、投与終了翌日における体温、CRP、好中球数、総蛋白、川崎病症状、ヘマトクリット、年齢、血小板数が冠動脈病変出現の有無によって、有意差を持つかどうかを検討。
(ポリグロビンNのグループスタディのデータを使用)

(表1)

	CAL(+)	CAL(-)	P value
BT	37.9±1.0	37.1±0.57	<0.001
CRP	8.33±8.48	1.83±3.92	<0.001
Neutrophile	8703.9±4562.1	3829.0±2522.3	<0.001
TP	6.7±0.78	7.5±0.67	<0.001
Sign	2.120±1.740	1.010±1.176	0.0002
Ht	32.55±2.76	33.75±3.45	0.1009
age	1.02±0.98	1.23±1.03	0.1412
Plt	60.1±17.8	60.9±19.5	0.8495

次に、これらの項目が、出現する冠動脈病変の重症度と相関を持つかどうかを検討した。表2に示すように冠動脈病変に重みを与え、各項目との相関をスピアマン順位相関係数を求める事により評価した。γグロブ

出現する冠動脈病変の程度とγグロブリン投与終了翌日のBT、CRP、Neutrophile、TP、Sign、Ht、age、Pltの相関についての検討。
(スピアマン順位相関係数を検討)

(表2)

	相関係数
BT	0.366
CRP	0.322
Neutrophile	0.316
TP	0.230
Sign	0.204
Ht	0.173
age	0.144
Plt	0.104

冠動脈病変の程度に応じ以下のような重みを与え、各変数との相関の有無について検討した。
一過性に冠動脈拡張を認めた場合 ; 1
一過性に冠動脈瘤を認めた場合 ; 2
60病日まで冠動脈拡張を認めた場合 ; 3
60病日まで冠動脈瘤を認めた場合 ; 4

リン投与終了翌日の体温（発熱）、CRP値、好中球数と冠動脈病変の重症度の間には弱い相関を認めたと総蛋白量、川崎病症状数、ヘマトクリット値、血小板数、年齢との間には相関を認めなかった。

冠動脈病変の出現と相関を認めた3項目について、3項目のうち1項目、または3項目のうち2項目、そして3項目とも認める場合の冠動脈病変出現にたいする感度、特異性、予測値を検討した。治療開始時に冠動脈病変を認めなかった例では（表3）、2項目を組み合わせた特異性、予測値ともに高くなり、特にCRP高値、好

第60病日までに冠動脈病変を認めたものをCAL(+)、認めなかったものをCAL(-)とし感度、特異性、予測値について検討した。

(表3)

	CAL(+)	CAL(-)	
Neutrophilia(+)	13	6	感度 =52% 特異性=94% 予測値=68%
Neutrophilia (-)	12	93	
CRP(+)	18	14	感度 =72% 特異性=86% 予測値=56%
CRP(-)	7	85	
fever(+)	16	16	感度 =64% 特異性=84% 予測値=50%
fever(-)	9	83	
Neutrophilia+CRP (+)	11	3	感度 =44% 特異性=97% 予測値=79%
Neutrophilia+CRP (-)	14	96	
Neutrophilia+fever (+)	10	4	感度 =40% 特異性=96% 予測値=71%
Neutrophilia+fever (-)	15	95	
CRP+fever (+)	13	7	感度 =52% 特異性=93% 予測値=65%
CRP+fever (-)	12	92	
CRP+fever +Neutrophilia (+)	8	2	感度 =32% 特異性=98% 予測値=72%
CRP+fever +Neutrophilia(-)	17	97	

Neutrophilia(+): Neutrophile $\geq 8000/\mu l$
CRP(+): CRP $\geq 2+$ or CRP $\geq 2mg/dl$
fever(+): BT $\geq 37.5^{\circ}C$

中球増多を同時に認める場合、特異性（96%）、予測値（79%）ともに最高値をとった。しかし3項目を同時に認める場合の感度、特異性、予測値はともに低下した。

また、治療開始時にすでに冠動脈病変を認めていた例においても（表4）、2項目を組み合わせた特異性、予測値ともに高くなり、特にCRP高値、好中球増多を同時に認める場合、特異性（100%）、予測値（100%）ともに最高値をとった。しかし3項目を同時に認める場合の感度、特異性、予測値はともに低下した

【考察】本研究は、 γ グロブリンを追加投与すべき対象を抽出する事を目的としており、すでに γ グロブリン大量療法を終えた症例に対し行う治療であるので対象者を絞り込む必要があると考え、擬陽性を減らすことに留意した。検討項目は原田のスコアの対象となった項目を参考にした。

治療開始時にすでに冠動脈病変を認めた9症例のうち、第60病日において冠動脈病変を認めたものをCAL(+++)、第60病日には冠動脈病変を認めなかったものをCAL(++-)とした。

(表4)

	CAL(+++)	CAL(++-)	
Neutrophilia(+)	4	1	感度 =100% 特異性=80% 予測値=80%
Neutrophilia (-)	0	4	
CRP(+)	4	1	感度 =100% 特異性=80% 予測値=80%
CRP(-)	0	4	
fever(+)	2	2	感度 =50% 特異性=60% 予測値=50%
fever(-)	2	3	
Neutrophilia+CRP (+)	4	0	感度 =100% 特異性=100% 予測値=100%
Neutrophilia+CRP (-)	0	5	
Neutrophilia+fever (+)	2	1	感度 =50% 特異性=80% 予測値=33%
Neutrophilia+fever (-)	2	4	
CRP+fever (+)	2	1	感度 =50% 特異性=80% 予測値=33%
CRP+fever (-)	2	4	
CRP+fever +Neutrophilia (+)	2	0	感度 =50% 特異性=100% 予測値=100%
CRP+fever +Neutrophilia(-)	2	5	

治療開始時に冠動脈病変を認めなかった例では、 γ グロブリン投与終了翌日までに冠動脈病変を認めていなくとも、その後、強い炎症が長引けば冠動脈に病変を形成する可能性が高くなる。 γ グロブリン投与終了翌日にCRP高値、好中球増多を同時に認める場合は γ グロブリン投与が炎症の抑制に十分な量にまで達していなかったと考えられる。 γ グロブリン投与終了翌日にCRP高値、好中球増多を同時に認めた14例中11例にその後冠動脈病変を認め、擬陽性者数は3名と最も少なく、予測値も79%と最高値であった。このような例は、冠動脈に病変を形成する可能性が高いので、 γ グロブリンを追加投与し速やかに炎症を終息させる必要があると考えた。

また、治療開始時にすでに冠動脈病変を認めていた例では、 γ グロブリン投与終了後も炎症が長引けば、すでに損傷を負った冠動脈がさらに傷つき、より重度の冠動脈病変を生じる可能性が高いと考えられる。今回の検討では、 γ グロブリン投与終了翌日にCRP高値、好中球増多を同時に認める場合、冠動脈病変重症化についての特異性、予測値はともに100%で、擬陽性はなかった。このような場合、冠動脈病変を認めなかった例よりもさらに速やかに大量の γ グロブリンを追加投与する必要があると考えた。

以上より、 γ グロブリン投与終了翌日にCRP高値（定量2.0mg/dl以上または定性2+以上）、好中球増多（8000/ μl 以上）、発熱（37.5 $^{\circ}C$ 以上）のうち2項目以上の陽性の場合、 γ グロブリンの追加適応と考えた。

投与量については、速やかに且つ確実に必要血中濃度を確保する為に1.0~2.0g/kg/

dayx1dayの超大量投与が適当であると考えた。



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; ポリグロビン-N(C-425)臨床試験後期第2相 133(治療開始時に冠動脈病変を認めなかった症例 124、認めた症例 9)例のデータをもとに グロブリン投与終了翌日の検査所見から、その後の冠動脈病変出現の予測を試み、 グロブリン追加療法の適応について検討した。好中球増多とCRP 高値または発熱の内2つ以上を認めた症例では、冠動脈に病変を生じる例が多く、冠動脈病変出現の予測値は好中球増多とCRP 高値、好中球増多と発熱、CRP 高値と発熱それぞれ 79%、71%、65%であった。また、治療開始時に冠動脈病変をすでに認めていた症例の場合も、 グロブリン投与終了翌日に、好中球増多とCRP 高値を認める例では全例、冠動脈病変は 60 病日の時点でまだ残存しており、そうでない例では全例は、冠動脈病変は心臓超音波検査上、消失していた。