

ガンマグロブリン無効例（巨大冠動脈瘤合併例）の 予測における原田スコアの応用

（分担研究：川崎病サーベイランスとその解析に関する研究）

分担研究報告書

分担研究者

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】 γ -globulin 療法（IVGG）後に巨大冠動脈瘤（巨大瘤）を合併したIVGG無効例の臨床的特徴を検討するため、第12回全国調査を母集団として抽出された無効例52例について、年齢、性をマッチさせた対照例とともに臨床データを検討した。IVGG前に無効例を予測する方法は、鋭敏度が83.3%、特異度が59.0%であり、ともに目標よりも低値であった。IVGG後に予測する方法は、特異度は79.6%で良好であったが、鋭敏度83.7%でやや低値であった。いっぽう、IVGG終了直後の原田スコアが陽性、あるいは体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ の場合に無効例を予測する方法は、鋭敏度93.9%、特異度68.1%で、ほぼ満足されるスコアと思われた。今後これをもとに重症例に対する追加治療に関する prospective study が必要であるが、安全性と医療経済的な面で適切な方法でなくてはならない。

見出し語：川崎病、巨大冠動脈瘤、ガンマグロブリン、原田のスコア

【研究目的】 既報¹⁾のように、第12回川崎病全国調査（1991年1月～1992年12月）から抽出された無効例および対照例各52例について検討し、IVGG後のデータによる無効例の予測法を報告した。しかし偽陰性率が17.3%で実用に際して不安が残るうえ、IVGGの適応基準²⁾である原田スコアと類似し、混乱しやすいと思われた。そのため、今回は内部相関があると考え省略した

項目を詳細に再検討し、IVGG前後の予測法を再考するとともに、IVGG後に原田スコアを応用して無効例を予測する方法を検討した。

【研究方法】 対象とした無効例（急性期第9病日以内に γ -globulin (GG) 総量1.0 g/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）および対照例（総量1.0 g/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）各52例について、IVGG前と後で両群間に有意差のある検査項目を組み合わせスコア化した。さらに、IVGG後に原田スコアとIVGG開始後6日目の発熱の持続（ 37.5°C 以上）を

* 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

組み合わせ、両者のいずれかで予測する方法、両者を合わせた8項目でのスコアにより予測する方法を検討し、上述の方法での結果と比較した。

目標とした予測法は、予測と結果の一致する該当率が70%以上で、鋭敏度を90%以上すなわち偽陰性を少なくし、特異度を70%以上にする（無効例になる可能性が高いと考え、追加治療をする例を30%以下におさえる）方法を求めた。

【結果】 無効例、対照例各52例を調査した結果、性別と年齢は、男児と6ヵ月未満が危険因子であった¹⁾。無効例において、GGの最大1日投与量は2.0g/kg/day、平均総投与量は1.93g/kgであった。無効群のIVGG平均開始病日は4.7病日で、対照群の5.5病日に比べて早期に開始されていた。

臨床検査項目について無効群と対照群でt検定を行い、IVGG前には、好中球、GPT、総ビリルビンの3項目で危険率1%以下で両群間に有意差を認めた。一方、IVGG後には、体温（IVGG開始後6日目）、白血球数、好中球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、CRP、赤沈、アルブミンの8項目で、両群間に有意差を認めた。

これらを組み合わせ、IVGG前に無効例を予測する方法（予測法1）としては、(1)好中球 $\geq 70\%$ 、(2)総ビリルビン $\geq 0.7\text{mg/dl}$ 、(3)GPT $\geq 40\text{ iU/l}$ 、(4)男、(5)6ヵ月未満 の5項目中3項目以上で予測した場合に図1のように集計され、該当率が73.9%、鋭敏度83.3%、特異度59.0%であった。

いっぽうIVGG後のデータを用いて無効例を予測する方法（予測法2）は、前回省略したヘモグロビンや好中球数を考慮して再検討した結果、(1)IVGG開始6日目の体温 $\geq 37.5^\circ\text{C}$ 、(2)好中球数 $\geq 7,000/\text{mm}^3$ 、(3)ヘモグロビン $< 10.5\text{g/dL}$ 、(4)CRP $\geq 4.0\text{mg/dL}$ 、(5)Albumin $< 3.5\text{g/dL}$ 、(6)男、(7)6ヵ月未満 の7項目中3項目以上で予測し

図1 IVGG前のデータによる方法（予測法1）

	無効群	対照群
3項目以上	36	16
3項目未満	7	29

図2 IVGG後のデータによる方法（予測法2）

	無効群	対照群
3項目以上	41	2
3項目未満	8	46

た場合に図2のように集計され、該当率89.7%で前回の報告より高く、鋭敏度83.7%、特異度95.8%であった。

さらに原田スコアを応用して、図3、4に示す方法を検討した。図3は、IVGG終了直後の原田スコア陽性（4項目以上）であるか、または発熱 37.5°C 以上が持続する場合に予測する方法（予測法3）で、該当率81.3%、鋭敏度93.9%、特異度68.1%でほぼ目標とした条件を満たした。

もう一つは図4に示すように、原田スコア7項目に発熱 37.5°C 以上を1項目加えて8項目とし、うち4項目以上を満たす例が無効例になると予測する方法（予測法4）で、該当率83.9%で、鋭敏度89.4%、特異度78.3%であった。

これらの4つの予測法の該当率、鋭敏度、特異度を比較して図5に示した。

【考察】 IVGGを行っても冠動脈瘤を合併する無効例が存在することは、現在大きな問題点である。軽度の冠動脈病変は褪縮することが多いため、本研究では、予後に不安を残す径8mm以上の巨大瘤を合併した例を無効例として、その臨床的特徴を検討した。対象とした無効例は、IVGGを平均4.7病日と十分早期に開始され、保険適応量以上の量を投与されており、現在のIVGGの限界を示す共通点を持っていると考えられた。

図3 原田スコアの応用1 (予測法3)

- (1)白血球 $\geq 12,000/\text{mm}^3$ (2)血小板 $< 35万/\text{mm}^3$
 (3)CRP $\geq 4.0\text{mg/dL}$ (4)ヘマトクリット $< 35\%$
 (5)Albumin $< 3.5\text{g/dL}$ (6)12か月以下 (7)男
 7項目中4項目以上を満たす(原田スコア陽性)
 または (IVGG開始6日目の体温 $\geq 37.5^\circ\text{C}$)

	無効群	対照群
どちらかを満たす	46	15
どちらも満たさない	3	32

図4 原田スコアの応用2 (予測法4)

- (1)~(7)原田スコア (図3参照)
 (8)IVGG開始6日目の体温 $\geq 37.5^\circ\text{C}$
 8項目中4項目以上で予測した場合

	無効群	対照群
4項目以上	42	10
4項目未満	5	32

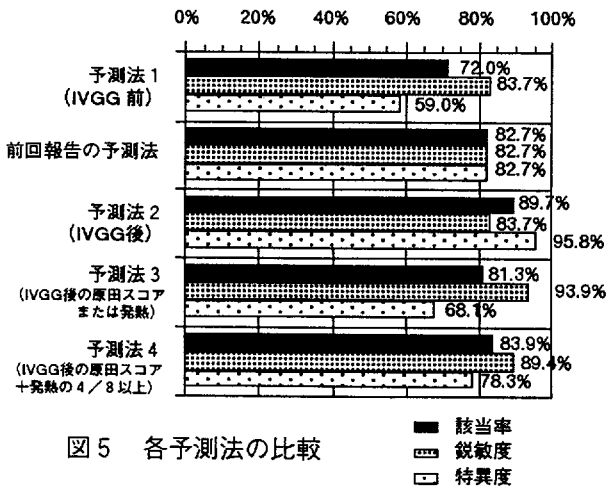


図5 各予測法の比較

予測法には、高い鋭敏度 (sensitivity) が要求されるが、GGの過剰投与を避けるためには特異度 (specificity) が高いことも必要であり、目標値を検討前に明確にしておく必要がある。本研究では目標として鋭敏度90%、特異度70%と設定した。

性別、年齢に関して、男児と生後6ヵ月未満の乳児の巨大瘤合併率が高いことは米国からも報告されている⁴⁾。IVGG前のデータからは、以前から^{5) 6)} 報告されているように、肝機能障害、好

中球比率の上昇が要注意な所見であると思われた。しかし、それらの項目で作成された予測法1では、前回の報告で満足できなかった該当率 (文献¹⁾ ではaccuracyと表現した) 70%を少し上回ったものの、鋭敏度、特異度とも目標値に達しなかった。これは、急性期最早期のデータからの予測の限界を数値的に示していると思われる。

IVGG後に予測する方法 (予測法2) では前回の方法を修正し、各指標を改善させたが、臨床の場で最も重視される鋭敏度は82.7% から83.7% になったのみで、実用的に不安が残ると思われる。

今回は、IVGG後の原田スコアを無効例の予測法に適用することを検討した。その結果、IVGG後の原田スコアのみでは該当率80.9%、鋭敏度84.1%、特異度80.0%であったが、原田スコア陽性または発熱の持続で無効例を予測した方法 (予測法3) では、93.9%と非常に高い鋭敏度をえた。特異度は目標とした70%をわずかに下回った。予測法3の条件式を変化させた予測法4は、鋭敏度が90%をわずかに下回った。

原田スコアは、第9病日以内の急性期最早期におけるIVGGの適応を決定する予測法であるが、現在のところ複数の施設で妥当性を確認され⁷⁾、臨床的に実用されている。また、IVGG後にも発熱が持続している例では、臨床医は1~2日のうちにGGの追加投与の判断を迫られ、保険制度の制約の中で切実な思いをしているのが現状である。

今回の対象での検討では、発熱の持続は単独の項目として最も無効例の予測能が高く、該当率85.7%、鋭敏度89.8%、特異度81.6%であり、原田スコアと併用した予測法3は、現実の臨床の場において追加療法の基準として容認されうると思われ、今後prospective studyを計画するのに妥当な方法であると考えられる。

ただし、Case-control study では結果を母集団にフィードバックして考える必要があり、予測法3によってprospective studyを行った場合には、理論上、年間に約5人の偽陰性が発生する可能性と、偽陽性者を含めて約30%の患者が追加療法をうける可能性を考慮しなくてはならない。

御協力いただいた施設の先生方に深謝致します。

【参考文献】

- 1) 原田研介ほか：巨大冠動脈瘤合併例 (γ -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)。厚生省心身障害予防、治療システムに関する研究平成6年度研究報告書, p.52-54. 1995
- 2) 原田研介：川崎病のガンマグロブリン療法—その適応について—。Prog Med. 10 : 23-27, 1990
- 3) 古庄巻史ほか：川崎病における γ -グロブリン

大量点滴療法。基礎と臨床 17 : 659, 1983

4) Rosenfeld EA. et al : Kawasaki disease in infants less than one year of age. Kawasaki disease ed. by Hirohisa Kato : Proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium, p.315-320, Elsevier 1995

5) 香坂隆夫ほか：川崎病の予知因子の検討とそれに基づく γ -globulin製剤の有効性の検討。Prog Med. 10 : 49-56, 1990

6) 尾内善四朗ほか：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。厚生省心身障害予防、治療システムに関する研究平成6年度研究報告書, p.55-56. 1995

7) 佐藤 登ほか：川崎病における γ -グロブリン療法に対する患者の選択と投与量の検討：原田のスコアの妥当性およびsingle 2g法と400mg5日法との比較検討。第29回日本小児循環器学会総会 (抄録)

Abstract

Prediction with Harada's Score for Giant Coronary Aneurysms in Kawasaki Disease

Kensuke Harada, Mamoru Ayusawa, Kensuke Karasawa,

Nobutaka Noto, Hideo Yamaguchi, Hirohisa Kato*

We validated Harada's score and persistence of fever to predict giant coronary aneurysms (GCA) despite intravenous gammaglobulin (IVGG) therapy by case-controlled study. Clinical data of 52 cases complicated with GCA were compared with those of age-, and sex-matched control cases to reveal risk factors. Score systems were constructed with revealed risk factors pre-, and post-IVGG. Sensitivity and specificity of the score system constructed with pre-IVGG data were 83.3% and 59.0%, respectively. Sensitivity and specificity of the score system constructed with post-IVGG data were 87.8% and 59.0%, respectively. When Harada's score or persistence of fever post-IVGG is satisfied, sensitivity and specificity were 93.9% and 68.1%, respectively, and this situation is considered to be the most clinically useful to decide the indication of additional IVGG.



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】 -globulin 療法(IVGG)後に巨大冠動脈瘤(巨大瘤)を合併した IVGG 無効例の臨床的特徴を検討するため、第 12 回全国調査を母集団として抽出された無効例 52 例について、年齢、性をマッチさせた対照例とともに臨床データを検討した。IVGG 前に無効例を予測する方法は、鋭敏度が 83.3%、特異度が 59.0%であり、ともに目標よりも低値であった。IVGG 後に予測する方法は、特異度は 79.6%で良好であったが、鋭敏度 83.7%でやや低値であった。いっぽう、IVGG 終了直後の原田スコアが陽性、あるいは体温 37.5 の場合に無効例を予測する方法は、鋭敏度 93.9%、特異度 68.1%で、ほぼ満足されるスコアと思われた。今後これをもとに重症例に対する追加治療に関する prospective study が必要であるが、安全性と医療経済的な面で適切な方法でなくてはならない。