

r-グロブリン療法の作用機序に関する考察

—川崎病とITPでの白血球数の変動—

(分担研究：川崎病のサーベイランスとその解析に関する研究)

分担研究者 京都大学医学部小児科

古庄巻史、今井 剛

【要約】川崎病患者にr-グロブリン療法を行うと急激な白血球（好中球）数の減少がみられる。この現象が明らかでない症例に冠動脈障害が発生しやすい。この白血球減少効果はITP患児においても認められ、本療法の作用機序として白血球減少効果も考察すべきであろう。

【見出し語】川崎病、ITP、r-グロブリン療法

### 1. はじめに

川崎病の冠動脈障害（CAL）の発生を少なくするために、われわれは1983年にr-グロブリン大量療法（IVGG療法）が極めて有効であることを報告した<sup>1)</sup>。その後、国内外の追試を見て、現在では本法が川崎病急性期の治療法として確立している。1983年当時は本症の病因として免疫複合体によるものが疑われていたが、IVGG療法を適用した理由として、(1)注入した大量のr-グロブリンのFc部分が免疫複合体と標的器官（血管内皮細胞）で競合する、(2)原因抗原に対するB細胞の抗体産生にnegative feed backをかける、などをあげた<sup>2)</sup>。またわれわれは川崎病患者に本療法を行うと急激に白血球（好中球）数が減少し、白血球減少効果の悪いものがCALを作りやすいという現象を見出した<sup>3)</sup>。IVGG療法の白血球数減少効果は川崎病に特有な現象なのかどうかを知る目的で、IVGG療法を行っている特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患児における白血球（好中球）数の変動を観察した。

### 2. 方 法

#### (1) ITP患児にIVGG療法を行った際の白血球（好中球）数の変動

1988年1月より1996年1月までの8年間に京都大学小児科にITPの診断にて入院し、IVGG療法をうけた23症例について検討した。しかしうちIVGG療法にステロイドパルス療法を併用したもの6例、プレドニン内服を併用したもの6例、検査所見不備なもの2例、計14例は除外した。従ってIVGG療法のみをうけた患児9例を対象とした。これらの症例のうち1例のみ10才の年長児であったが8例は2ヶ月から2歳10ヶ月の乳幼児であった。

使用したr-グロブリンは完全分子型r-グロブリンであり、用量は約400mg/kg・5日間5例、約400mg/kg・3日間が3例、1000mg/kg・1日が1人であった（図1）。

IVGG療法前、中、後の白血球（好中球）数の変動を観察した。

#### (2) 川崎病患児にIVGG療法を行った際の白血球数の変動

1983年4月から1986年4月まで国立循環器病センター小児科、静岡県立こども病院循環器科、京都府立医科大学小児科、京都大学小児科、国立京都病院小児科、大阪府立母子保健総合医療センター、耳原総合病院小児科、和歌山赤十字病院小児科、近畿大学医学部心臓小児科、天理よろづ相談所病院循環器科、島根医科大学小児科、神戸市立中央市民病院小児科、倉敷中央病院小児科、九州厚生年金病院小児科、公立甲賀病院小児科、小倉記念病院小児科の16施設に川崎病を発症して入院した急性期の川崎病381例を対象とした。

うちアスピリン療法(ASA療法)のみをうけたもの84例、IVGG療法をうけたもので100mg/kg・5日間は39例、200mg/kg・5日間は142例、400mg/kg・5日間は94例であった。

IVGG療法の治療効果の評価は断層心エコー法(2DE)によるCALの出現頻度の検索によった。CALが29病日以内に消失したものは一過性拡大、30病日以上CALが認められたものは持続性拡大とした。

各症例とも白血球(好中球)数を治療前と治療後(治療開始後5~7日間)に測定した。

### 3. 結 果

#### (1) ITP患児にIVGG療法を行った際の白血球(好中球)数の変動

アグロブリンの総投量は1000mg/kg~2350mg/kgと症例によりまちまちであった。投与期間も1~5日とまちまちであった。白血球(好中球)数の変動をみると9例中8例でIVGG療法中に好中球が低下し、6例は前値の60%以下にまで低下した。1例のみがIVGG療法中に増加した(図1)。

#### (2) 川崎病患児にIVGG療法を行った際の白血

### 球(好中球)数の変動

#### (a) CALの有無と白血球数との関係

CALのないもの278例、一過性拡大のもの36例、持続性拡大のもの45例の3群についてASA療法、IVGGの別なく治療前後の白血球類の変動を検討した(図2)。治療前の白血球数は3群間に有意差はなかったが、治療後、持続性CAL(+)群ではむしろ、白血球数は増加した。これに比して一過性CAL(+)群、CAL(-)群では治療後に白血球数は低下し、ことにCAL(-)群ではCAL(+)群に比して有意に低下した( $p < 0.01$ )。

#### (b) 治療法別にみた白血球数の変動

ASA療法のみを受けた群(84例)とIVGG療法を受けた群(275例)とで、治療前後の白血球数の変動を検討した。両群を比較すると治療後に白血球数はIVGG療法群でASA療法群より有意( $p < 0.01$ )に低下した(図3)。

#### (c) CALの有無と好中球数の変動

とくに好中球数の変動をCAL(-)群(266例)、一過性CAL(+)群(34例)、持続性CAL(+)群(44例)について治療法の別なく治療前後で比較検討した(図4)。好中球数の変動は白血球数の変動とほぼ同様の変動を示し、CAL(+)群に比してCAL(-)群では治療後に有意に低下した。

### 4. 考 指

川崎病におけるIVGG療法がCALの発生を予防する有用な方法であることは明らかとなつたが、その作用機序は明確とはいえない。そこで過去の臨床検査成績をretrospectiveに再検討したところ治療開始後5~7日でCALの有無、治療別によって白血球(好中球)数の変動が本研究の結果に示すように明らかに相違すること

が判明した。しかしこの変化がIVGG療法による川崎病の急性期炎症症状の鎮静化に伴う二次的現象なのか、あるいはIVGG療法による直接効果なのか不明であった。

そこで川崎病とは無関係な疾患で、しかもIVGG療法が行われるITPをとりあげ、IVGG療法前後の白血球(好中球)数の変動を観察したところ、9例中1例を除きIVGG療法中に好中球数の減少(6例は60%以下にまで)がみられた。治療前にはほぼ正常範囲内にある好中球数が本療法により更に明らかに減少することは大量のr-グロブリンの注入が白血球(好中球)数を減少させる効果があることがうかがえる。

川崎病の血管炎の病態発生には多核白血球由来のライソゾーム酵素や活性酸素による組織障害の関与があることが報告されている<sup>4)</sup>。川崎病におけるIVGG療法後の白血球(好中球)数減少が不十分であれば組織障害は増強し、CALが発生しやすくなるであろうし、またIVGG療法が白血球数を有意に減少させていることは、とりもなおさずこのCAL発生機序を抑制して

いることになろう。IVGG療法が白血球減少効果を示すことが明らかになったので、川崎病にIVGG療法を行う際に白血球数が十分低下(好中球数が5000/mm<sup>3</sup>以下)するような症例ではIVGG療法の途中でr-グロブリンの投与量を少くしたり、または本療法を中止したりしてもよいと考える。

### 【文 献】

- 1) 古庄巻史ほか：川崎病におけるガンマグロブリン大量点滴療法.基礎と臨床16:659-672, 1983.
- 2) Furusho, K. et.al: High dose intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease. Lancet ii:1055-1058, 1984.
- 3) 古庄巻史：川崎病における治療法別にみた白血球数の動態. Prog. in Med., 8:85-90, 1988.
- 4) 宗官教壹ほか：川崎病に対するliposomal superoxide dimutase(L-SOD)の効果. Prog. in Med. 6: 121, 1986,

### Abstract

Mechanism of high dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease

— change of WBC count during gammaglobulin therapy in Kawasaki disease and ITP —

Department of Pediatrics, Kyoto University

K. Furusho, T. Imai.

High-dose intravenous gammaglobulin (IVGG) prevents coronary artery lesion (CAL) in Kawasaki disease (KD), however, its mechanism is not unknown. During IVGG therapy, WBC count in the children with KD who did not develop CAL decreased abruptly, but the count did not change or rather increased in the children who developed CAL.

On the other hand, during IVGG therapy in the children with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) the count also decreased. These facts showed that IVGG therapy is

capable to decrease WBC (neutrophil count), which is seemed to be responsible for CAL in KD, in any condition.

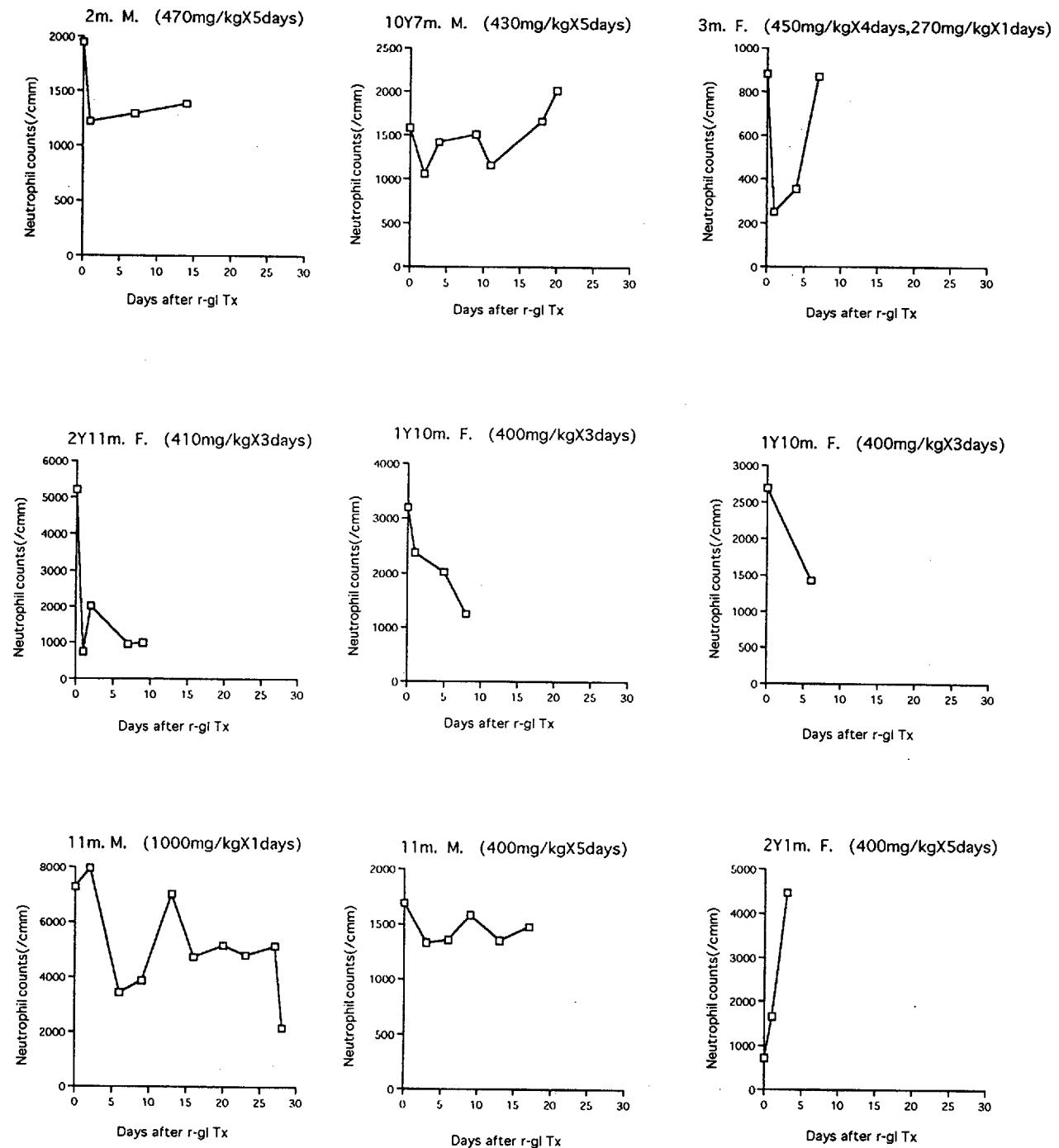


図 1. ITP 患児に  $\gamma$ -グロブリン療法を行った際の好中球数の変動

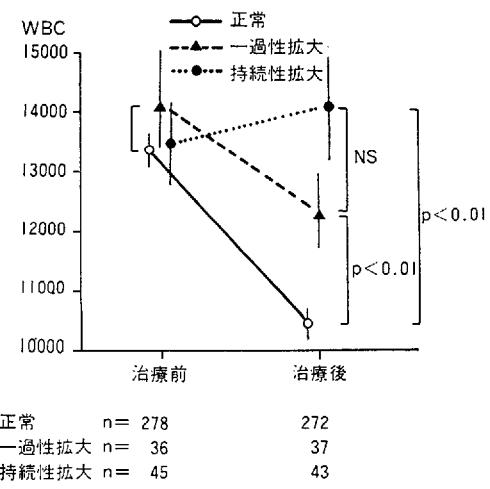


図2 川崎病における白血球数の推移と冠動脈障害

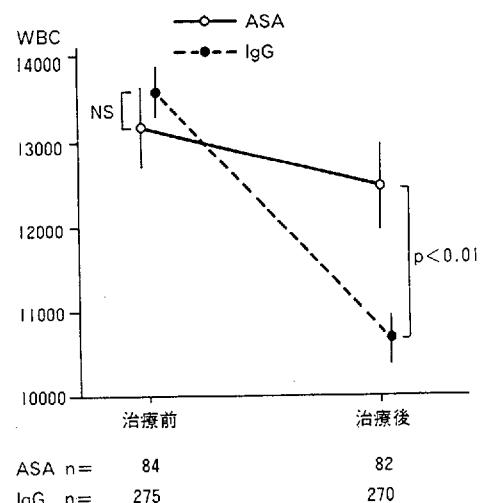


図3 川崎病における治療法別にみた白血球数の推移

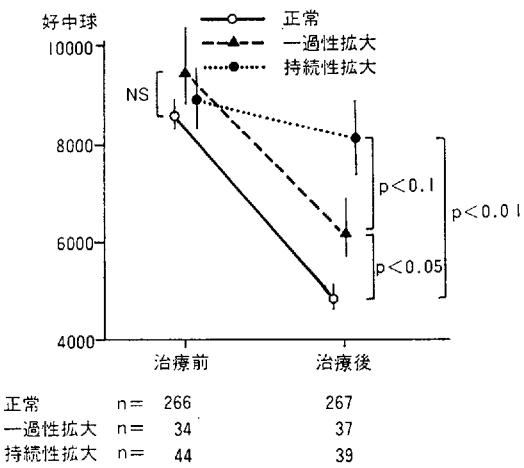
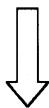
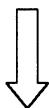


図4 川崎病における好中球数の推移と冠動脈障害



## 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】川崎病患者に - ゲロブリン療法を行うと急激な白血球(好中球)数の減少がみられる。この現象が明らかでない症例に冠動脈障害が発生しやすい。この白血球減少効果は ITP 患児においても認められ、本療法の作用機序として白血球減少効果も考察すべきであろう。