

川崎病に用いる免疫グロブリン製剤のウイルス抗体値について

(分担研究：川崎病のサーバランスとその解析に関する研究)

浅井利夫, 鈴木葉子, 伊藤けい子, 松永 保

要約：川崎病の治療に用いられる献血型免疫グロブリン製剤と輸入血型免疫グロブリン製剤のポリオ1型・2型・3型, コクサッキーB2型・B3型・B4型・B5型ウイルス抗体を中和(N T)試験で測定した。結果, 優位ではなかったが測定したウイルス抗体の範囲でも輸入血型免疫グロブリン製剤の方が抗体価の高い傾向があり, 免疫グロブリン製剤間に若干の差があり, 大量を用いると若干の差でなくなる可能性があることが確認出来た。今後, 大量免疫グロブリン点滴静注療法不応例の検討にあたり, 性, 年齢, 免疫グロブリン製剤投与開始病日, 投与量, 投与開始前後の検査成績などに加え, 使用する免疫グロブリン製剤についても検討する必要があることが判明した。

見出し語 川崎病, 免疫グロブリン製剤, ウイルス抗体, 免疫グロブリン製剤不応例。

〔目的〕

川崎病に対する大量免疫グロブリン点滴静注療法の確立により, 冠状動脈瘤後遺症の発生頻度が著しく減少したことは周知のことである。しかし, 大量免疫グロブリン点滴静注療法を行っても冠状動脈瘤後遺症を残してしまう患児がいる。所謂, 大量免疫グロブリン点滴静注療法不応児である。大量免疫グロブリン点滴静注療法不応児についてはこれまで性, 年齢, 免疫グロブリン製剤投与開始病日, 投与量, 投与開始前後の検査成績などが検討されている。しかし, 免疫グロブリン製剤自身について検討されたことは少ない。私どもはこれまで免疫グロブリン製剤の観点から治療効果を検討し, 献血型免

疫グロブリン製剤と輸入血型免疫グロブリン製剤では輸入血型免疫グロブリン製剤の方が有効ではないかと報告した。今回は輸入血型免疫グロブリン製剤の有効性の背景を検討する目的で献血型免疫グロブリン製剤と輸入血型免疫グロブリン製剤のウイルス抗体を中和(N T)試験で測定し, 免疫グロブリン製剤の違いを検討したので報告する。

〔対象および方法〕

対象はスルホ化免疫グロブリン製剤10検体(ロット)である。内訳は5検体(ロット)が献血型免疫グロブリン製剤で, 5検体(ロット)が輸入血型免疫グロブリン製剤であった。献血型免疫グロブリン製剤の5検体(ロット)は川

崎病患児13例に投与された。

測定したウイルス抗体はポリオ1型、ポリオ2型、ポリオ3型、コクサッキーB2型・コクサッキーB3型・コクサッキーB4型・コクサッキーB5型の7種類で、中和（NT）試験で測定した。

〔結果〕

1) 使用効果とウイルス抗体について

今回のウイルス抗体測定対象の内、献血型免疫グロブリン製剤の5検体（ロット）は、川崎病患児13例に投与された（表1）。単一ロットが投与された例は2例しかなく、その他11例は複数ロットが投与された。献血型免疫グロブリン製剤の投与は厚生省川崎病研究班：免疫グロブリン使用適応基準に準じ、投与量は200mg/kg × 5日間点滴静注投与、投与開始病日は全例第7病日以内であった。

単一ロットが投与された2例中1例（症例T.R. 9カ月児）に冠状動脈後遺症が残った。症例T.R. 9カ月児に用いた献血型免疫グロブリン製剤（SS035-A）のウイルス抗体は特徴的な所見は認められなかった。尚、献血型免疫グロブリン製剤（SS035-A）を用いたその他の2例は、複数ロットの献血型免疫グロブリン製剤が用いられていた。

表1：免疫グロブリン製剤のロットと効果

症例	年齢	性	後遺症	SS035-A	SS042-A	SS045-A	SS038	SS039
T.R.	9m	M	有	●				
A.R.	9m	M	無	●	●			
U.A.	1y7m	F	無	●	●			
Y.T.	3y3m	M	無		●		●	
I.T.	1y3m	M	無		●			
S.K.	1y5m	M	無					●
W.R.	8m	F	無		●			
S.K.	4m	M	無		●			
N.S.	11m	M	無		●			
O.M.	1y5m	F	無		●	●		
A.Y.	6y0m	F	無		●	●		●
K.T.	8m	M	無		●	●		
K.M.	1y2m	F	無			●		

2) ポリオウイルス抗体について

ポリオウイルス1型では献血型免疫グロブリン製剤は32倍が1検体（ロット）、64倍が2検体（ロット）、128倍が2検体（ロット）で、輸入血型免疫グロブリン製剤は全例128倍であった。

ポリオウイルス2型では献血型免疫グロブリン製剤は全例128倍で、輸入血型免疫グロブリン製剤は4検体（ロット）が128倍、1検体（ロット）が256倍であった。

ポリオウイルス3型では献血型免疫グロブリン製剤は16倍が2検体（ロット）、32倍が3検体（ロット）で、輸入血型免疫グロブリン製剤は32倍が2検体（ロット）、64倍が3検体（ロット）であった。

表2：各種ウイルス抗体測定値

検体	〈抗体価：倍〉						
	P-1	P-2	P-3	CB-2	CB-3	CB-4	CB-5
SS035-A	64	128	32	32	256	512	64
SS038/042	64	128	16	32	256	256	64
SS039	32	128	16	32	256	512	128
SS042-A	128	128	32	64	256	256	64
SS045-A	128	128	32	32	256	512	128
S691	128	128	32	64	256	512	128
S702	128	128	64	64	512	1024	128
S707	128	128	64	128	512	512	64
S709	128	128	32	128	256	512	128
ST18-A	128	256	64	64	512	512	128

P-1, 2, 3：ポリオ1, 2, 3型

CB-2, 3, 4, 5：コクサッキーB2, 3, 4, 5型

上段：献血型免疫グロブリン製剤

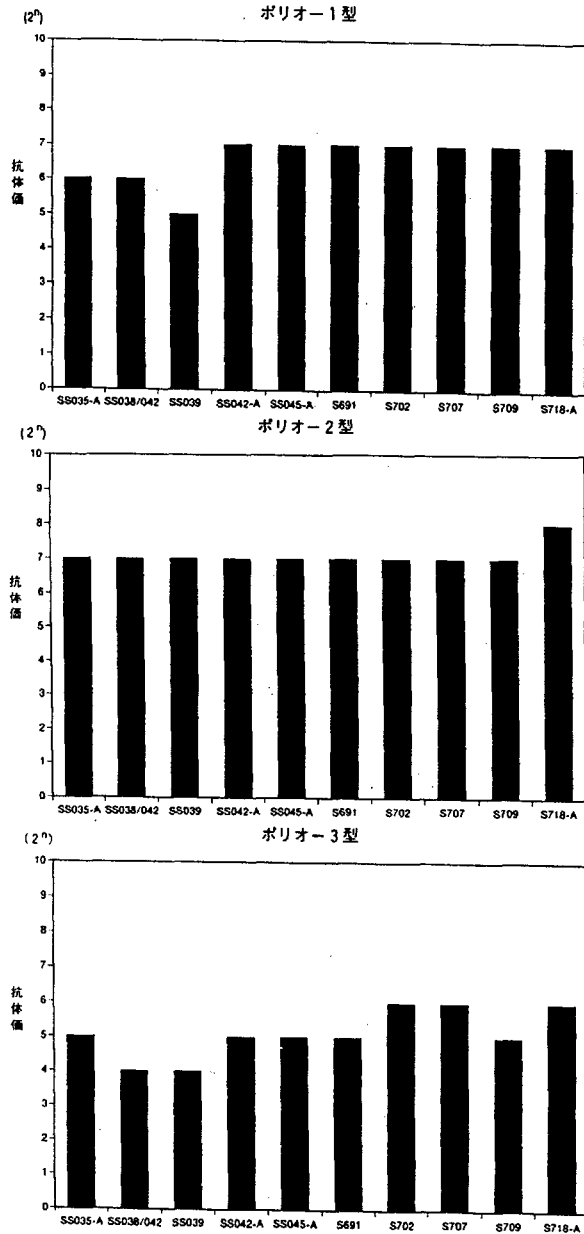
下段：輸入血型免疫グロブリン製剤

どの型でも献血型免疫グロブリン製剤と輸入血型免疫グロブリン製剤では有為差はなかったが、輸入血型免疫グロブリン製剤のポリオウイルス抗体の高い傾向があった（表2・図1）。

3) コクサッキーB型ウイルス抗体について

コクサッキーB2型では献血型免疫グロブリン製剤は32倍が4検体（ロット）、64倍が1検体（ロット）で、輸入血型免疫グロブリン製剤

図 1 : ポリオウイルス抗体



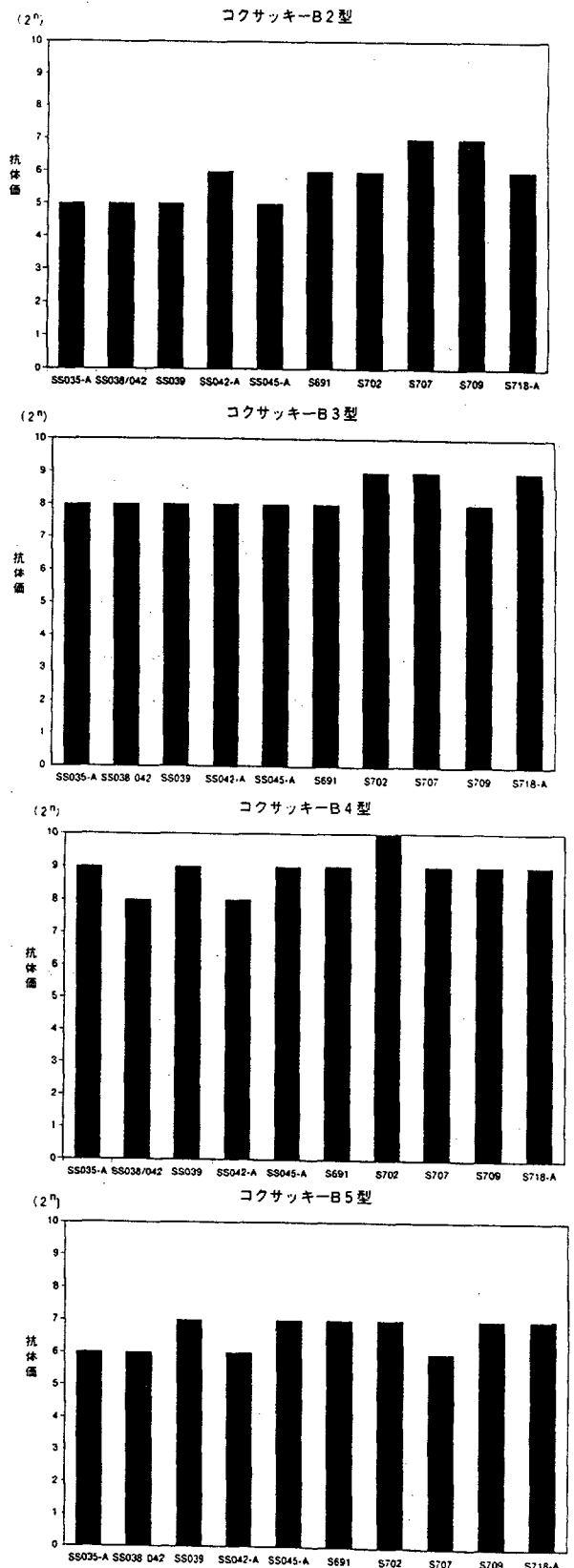
左半分：献血型免疫グロブリン製剤
右半分：輸入血型免疫グロブリン製剤

は64倍が3検体（ロット），128倍が2検体（ロット）であった。

コクサッキー B 3 型では献血型免疫グロブリン製剤は全例 256 倍で，輸入血型免疫グロブリン製剤は 256 倍が 2 検体（ロット），512 倍が 3 検体（ロット）であった。

コクサッキー B 4 型では献血型免疫グロブリン製剤は 256 倍が 2 検体（ロット），512 倍が 3 検体（ロット）で，輸入血型免疫グロブリン

図 2 : コクサッキーウイルス抗体



左半分：献血型免疫グロブリン製剤
右半分：輸入血型免疫グロブリン製剤

製剤は 512 倍が 4 検体（ロット），1024 倍が 1 検体（ロット）であった。

コクサッキー B 5 型では献血型免疫グロブリン製剤は64倍が3検体（ロット），128倍が2検体（ロット）で，輸入血型免疫グロブリン製剤は64倍が1検体（ロット），128倍が4検体（ロット）であった。

ポリオウイルス抗体同様に，有為差はなかったが，輸入血型免疫グロブリン製剤のコクサッキー B ウイルス抗体の高い傾向があった（表2・図2）。

〔考案〕

周知のように市販されている免疫グロブリン製剤には2種類ある。1つは献血型免疫グロブリン製剤であり，もう1つは輸入血型免疫グロブリン製剤である。私共は川崎病の治療に用いる免疫グロブリン製剤により効果が異なるのではないかと報告¹⁾した。具体的にはスルホ化免疫グロブリン製剤の献血型免疫グロブリン製剤では25例中3例（12.0%）に冠状動脈後遺症を残し，スルホ化免疫グロブリン製剤の輸入血型免疫グロブリン製剤では24例中1例（4.2%）に冠状動脈後遺症を残した経験から，献血型免疫グロブリン製剤より輸入血型免疫グロブリン製剤の方が有効ではないかと報告した。その後も，献血型免疫グロブリン製剤に不応な例で，輸入血型免疫グロブリン製剤を追加投与すると著効を示す例を経験している。

川崎病に対する大量免疫グロブリン点滴静注療法では早期使用（第10病日以内）・1g以上の総使用量が必要であることが確認されている。しかし，なぜ川崎病に大量免疫グロブリン製剤が有効かは不明である。もし，川崎病の原因にウイルス感染が関与するなら，ウイルス抗体が有効に働く可能性がある。さらに，私共は川崎

病の原因としてウイルス感染，特にポリオウイルス変異株などの関与を推論，報告²⁾している。

以上の背景から今回，スルホ化免疫グロブリン製剤の献血型免疫グロブリン製剤と輸入血型免疫グロブリン製剤のポリオウイルスなどのウイルス抗体を測定し，免疫グロブリン製剤の違いを検討した。結果，優位ではなかったが輸入血型免疫グロブリン製剤の方が抗体値の高い傾向があり，免疫グロブリン製剤間に若干の差があり，大量を用いると若干の差でなくなる可能性があることが確認出来た。特に，ポリオウイルス3型抗体では輸入血型免疫グロブリン製剤のウイルス抗体が高い傾向がみられた。この背景は予防接種回数に関与していることが推定された。

今後，大量免疫グロブリン点滴静注療法不応例の検討にあたり，性，年齢，免疫グロブリン製剤投与開始病日，投与量，投与開始前後の検査成績などに加え，使用する免疫グロブリン製剤についても検討する必要がある。同時に，献血型免疫グロブリン製剤と輸入血型免疫グロブリン製剤間で効果に差があり，免疫グロブリン製剤の成分差が明確になることは，川崎病になぜ免疫グロブリン製剤が有効かの謎を得く手掛かりになると考えられる。

文献

- 1) 鈴木葉子，他：免疫グロブリン製剤による川崎病冠状動脈後遺症の発生予防効果の差について。Progress in Medicine. 13:1851~1854. 1993.
- 2) 浅井利夫，他：川崎病の原因究明研究の現状。小児科，33:1715 ~ 1722. 1992.



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：川崎病の治療に用いられる献血型免疫グロブリン製剤と輸入血型免疫グロブリン製剤のポリオ1型・2型・3型，コクサッキーB2型・B3型・B4型・B5型ウイルス抗体を中和(NT)試験で測定した。結果，優位ではなかったが測定したウイルス抗体の範囲でも輸入血型免疫グロブリン剤の方が抗体価の高い傾向があり，免疫グロブリン製剤間に若干の差があり，大量を用いると若干の差でなくなる可能性があることが確認出来た。今後，大量免疫グロブリン点滴静注療法不応例の検討にあたり，性，年齢，免疫グロブリン製剤投与開始病日，投与量，投与開始前後の検査成績などに加え，使用する免疫グロブリン製剤についても検討する必要があることが判明した。