

## 川崎病に対するPentoxifylline療法

(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)

田代紀陸, 古川 漸

**要約** 川崎病の急性期に $\gamma$ グロブリン大量療法(IVGG)の補助療法としてPentoxifylline(PTX)の経口投与を行った。冠動脈病変の併発は、IVGGのみの群は17例中4例(23.5%)、PTX併用群は12例中1例(8.3%)であった。川崎病4例とインスリン依存性糖尿病1例にPTXを20~30mg/kg/day3日間経口投与し、内服後2時間の血中濃度を測定した。PTXの血中濃度は感度以下(10未満)~129ng/ml、PTXの代謝産物であるBL194の血中濃度は61~601ng/mlであり、症例により大きく異なった。

**見出し語**：川崎病，冠動脈病変，Pentoxifylline療法，血中濃度

### 1.冠動脈病変に対する有用性

**研究方法** 川崎病(KD)の冠動脈病変予防のために $\gamma$ グロブリン大量療法(IVGG)が行われているが、200mg/kg/day5日間投与では約10%に冠動脈病変の合併をみる。報告者は、KDの冠動脈病変の病変と密接な関係にあるのはTNF- $\alpha$ を中心としたサイトカインであると考え<sup>(1)</sup>、TNF- $\alpha$ 産生抑制作用を有するPentoxifylline(PTX)<sup>(2)</sup>を補助的薬剤として試用した。

対象は、平成5年1月から平成7年12月までに山口大学小児科に入院した生後1カ月から3歳までの男児25名、女児4名の計29名である。IVGGのみの群とIVGGに加えPTXを投与した群の2群に分けた(表1)。IVGGの初期投与量は原

則として200mg/kg/dayの5日間、PTXの投与はトレンタール® 100mgの錠剤を破碎して粉末とし、15~30mg/kg/day(平均17.8mg/kg/day)を1日3回毎食後に3~21日間(平均7.6日間)経口投与した。PTXの投与に際しては保護者から同意を得て行った。両群ともアスピリン30mg/kg/dayの経口投与を併用した。肝機能障害のあった症例はアスピリンに変えてフルピロフェン5mg/kg/dayの投与を併用した。冠動脈病変については入院中週1~2回断層心エコー検査を行い、厚生省班会議の基準にそって冠動脈病変の有無を判定した。

**結果** 両治療群の有熱期間と冠動脈病変併発率を表2に示す。有熱期間には差がなく、冠動脈

山口大学医学部小児科(Dep.of Pediatrics, Yamaguchi Univ.School of Medicine)

病変の併発はIVGGのみの群で17例中4例(23.5%)、PTX併用群は12例中1例(8.3%)だった。ま

たPTX投与による副作用は認めなかった。

表1 対象と治療前検査所見

Variable	IVGG	IVGG+PTX
n	17	12
Sex (M/F)	14/3	11/1
Age (months)	16.1	22.7
Days of onset of fever	4.4±1.5	4.4±1.5
WBC count ( $\times 10^{-9}/l$ )	16.5±7.8	15.2±7.2
Albumin (g/dl)	2.9±0.8	3.0±1.0
CRP (mg/dl)	12.9±7.9	10.4±7.7

値はmean±SD

表2 結果

Variable	IVGG	IVGG+PTX
n	17	12
Total duration of fever (days)	7.8±4.6	7.3±4.6
Number of patients with CAL (%)	4 (23.5)	1 (8.3)

値はmean±SD

CAL：冠動脈病変

## 2 Pentoxifylline血中濃度測定

**研究方法** KDに対するPTXの投与量については、10mg/kg/dayでは効果がみられず、20mg/kg/dayが必要であることを報告した<sup>(3)</sup>。しかしながらPTXの血中濃度については成人に錠剤を投与した場合のデータがあるのみで、小児でしかも錠剤を破碎して粉末として投与したデータはない。

そこでKDB例とインスリン依存性糖尿病(DDM)1例の合計4例(表3)についてPTX20~30mg/kg/dayを1日3回毎食後に経口投与し、3日目の朝内服後2時間に採血し、PTXとその代謝産物であるBL194の血中濃度を測定した。

**結果** 測定結果を表4に示す。PTXの血中濃度は最高が129ng/mlで最低は測定感度以下すな

わち10ng/ml未満だった。BL194の血中濃度は最高が601 ng/mlで最低が61ng/mlで、PIXと

BL194の濃度は相関した。

表3 PTX血中濃度測定患者

Case	Age (months)	Sex	Diagnosis
1	96	M	IDDM
2	34	F	KD
3	52	M	KD
4	18	M	KD

表4 PTXおよびBL194血中濃度

Case	血漿中濃度(ng/ml)	
	PTX	BL194
1	129	601
2	<10	61
3	69	236
4	97	378

**考察** PIXはメチルキサンチン製剤で、細胞内cAMP濃度を上昇させることにより、TNF- $\alpha$ をはじめとする種々のサイトカインの産生抑制作用を有する<sup>(4)</sup>。病態にTNF- $\alpha$ が密接に関わっていると考えられているseptic shock<sup>(5)</sup>や malaria<sup>(6)</sup>などでPIXの有効性が報告されている。またHIV感染症およびその合併症でもPIXの効果が報告されている。これは抗AIDS薬であるAZIがTNF- $\alpha$ により不活化されるのを防ぐ間接的効果とHIVウイルス自体の増殖を抑える直接作用によると考えられている<sup>(7)</sup>。さらに骨

髄移植におけるGVHDなどの抑制<sup>(8)(9)(10)</sup>、発症早期のIDDM患者に投与することでインスリンの必要量を減少できるなどの報告もあり、近年注目されている薬剤である。

KDにおいても冠動脈病変と密接な関係にあるのは、TNF- $\alpha$ を中心としたサイトカインであると考え、TNF- $\alpha$ 産生抑制作用を有するPIXを補助的薬剤として試用した。冠動脈病変の併発率はIVGG群で23.5%、PIX併用群は8.3%と対象数は少ないが、PIXのKDにおける冠動脈病変予防に対する有用性が示唆された。こ

の研究は山口大学でのレトロスペクティブスタ  
ディである。PIX療法のrandomized trialについ  
てはすでに報告した<sup>9</sup>。

しかしながら、PIXおよびその代謝産物であ  
るBL196の血中濃度は、個体差が大きいことが  
明らかになった。またKDの急性期には、下痢  
などの消化器症状を伴うことも考慮すべきで、  
PIXの至適投与量の決定には症例毎の血中濃度  
測定の必要性が示唆された。

### 文 献

- (1) Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Okumura K, Yabuta K. Serum levels of p60 soluble tumor necrosis factor receptor acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 124: 721-725, 1994
- (2) Dezube BJ, Fridorovich-Keil JL, Bouvard I, Lange RF, Pardee AB. Pentoxifylline and well-being in patients with cancer. *Lancet* 335: 1990
- (3) Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Motohashi T, Ino T, Yabuta K. Pentoxifylline and intravenous gamma globulin combination therapy for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 153: 663-667, 1994
- (4) Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 34: 50-97, 1987
- (5) Mackay J, Boyd OF, Henderson S, Bennet ED. Pentoxifylline causes a dose dependent reduction in mortality in patients with septic syndrome. *Clin Sci* 82: 1992
- (6) Graninger W, Thalhammer F, Locker G. Pentoxifylline prevents cerebral malaria. *J Infect Dis* 164: 829; 1991
- (7) Dezube BJ, Lederman MM. Pentoxifylline for the treatment of HIV infection and its complications. *J Cardiovasc Pharmacol* 25: s139-s142; 1995
- (8) Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J, et al. Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood* 78: 1205-1211; 1991
- (9) Attal M, Huguet F, Rubie H, et al. Prevention of regimen-related toxicities after bone marrow transplantation by pentoxifylline: a prospective, randomized trial. *Blood* 82: 732-736; 1993
- (10) Clift RA, Bianco JA, Appelbaum FR, et al. A randomized controlled trial of pentoxifylline for the prevention of regimen-related toxicities in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Blood* 82: 2025-2030; 1993

## Abstract

### Pentoxifylline Therapy for Acute Kawasaki Disease

Norimichi Tashiro, Susumu Furukawa

We compared the efficacy of oral administration of pentoxifylline (PTX) and intravenous infusion of gamma globulin (IVGG) combination therapy with that of IVGG in reducing the frequency of coronary-artery lesions (CAL) in children with Kawasaki disease (KD). We detected CAL in 4 of 17 patients (23.5%) in the IVGG therapy group, as compared with 1 of 12 patients (8.3%) in the PTX and IVGG combination therapy group.

We measured plasma levels of PTX in 3 patients with KD and 1 with IDDM. They received oral PTX at a dosage 20-30mg/kg per day, in three divided doses. Blood samples were taken 2 hours after oral administration of PTX. The plasma levels of PTX and BL194, a metabolite of PTX ranged from under 10 to 129ng/ml and 61 to 601ng/ml, respectively.

Despite the small number of patients, we believe that oral administration of PTX in combination with IVGG is safe and effective in reducing the prevalence of CAL. Further studies are required to determine the optimal dose of PTX by monitoring the plasma levels of PTX.



**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 川崎病の急性期に グロブリン大量療法 (IVGG) の補助療法として Pentoxifylline (PTX) の経口投与を行った。冠動脈病変の併発は、IVGG のみの群は 17 例中 4 例 (23.5%)、PTX 併用群は 12 例中 1 例 (8.3%) であった。川崎病 4 例とインスリン依存性糖尿病 1 例に円 X を 20 ~ 30t 川すル g/d み 3 日間経口投与し、内服後 2 時間の血中濃度を測定した。円 X の血中濃度は感度以下 (10 未満) ~ 129ng/ml、PTX の代謝産物である BL194 の血中濃度は 6l ~ 601mg/ml であり、症例により大きく異なった。