

超大量ガンマグロブリン1回投与法の無効例の検討
(分担研究：小児慢性特定疾患等の易学に関する研究)

研究協力者：馬場國藏

共同研究者：浅井俊夫¹⁾、古川漸²⁾、岩佐充二³⁾、富田安彦⁴⁾

<要旨>①3施設で1995.1.1から1996.12.31までの2年間に γ -G1超大量1回投与療法が施行された104例の症例についてアンケート調査し、追加投与をした症例の因子を検討した。

②男児で発症3病日以内に入院してくるもの、つまり、早くから症状が出そろう男児例が要注意である。もし、川崎病に対する γ -G1の効果に薬量依存性があるとすれば、これらの症例にはできるだけ大量の γ -G1の1ショット投与が勧められる(2g/Kg以上)。そうでない例には医療コスト面からまず1g/Kgが勧められる。

③初回超大量投与(1g/Kg、できれば2g)後に解熱効果が十分でないものは白血球数、好中球数、CRP値などの炎症反応の減少を参考に追加投与をしたほうがよい。

④1回超大量投与は総 γ -G1投与量が多いとはいえず、入院期間が短くなることから、総医療費や平均在院日数の削減につながり、コストベネフィットがあるといえた。

見出し語： γ -G1超大量1回投与療法、追加投与、 γ -G1療法の無効の因子

<研究目的> γ -G1療法の無効の因子については本研究班ではこれまで原田や柳川らによって巨大冠動脈瘤や冠動脈瘤の症例で検討が行なわれた。しかし、現状 γ -G1療法の無効の因子を冠動脈瘤形成例から検討することはその症例数が少ないことから困難が大きい。そこで川崎病の急性期症状に対する γ -G1の反応が冠動脈瘤の形成を防止することに密接に関与すると仮定して、 γ -G1の効果が最も顕著に早く反映される超大量1回投与法の症例で1回の投与ですんだものより、2回以上の投与を行わねばならなかった症例のほうが γ -G1療法の無効の因子が大きい・多いのではないかと検討を加えた。

<研究方法>これまで本邦においても超大量1回投与法は数カ所の施設で試みられその有用性

は報告されている。今回は異なる3カ所の施設から期間をかぎって平成7年度に示したアンケート調査によって104例の症例を集め検討した。これら3施設では γ -G1の投与で効果不十分と判断すれば躊躇なく γ -G1の追加投与を行っている。初回調査内容は前年度に報告したが表1に示す。104例中2例に冠動脈瘤をきたしたが、この頻度は現行の400mg/Kg \times 5日間分割投与法に比べ差があるといえず、どのような γ -G1療法を行っても冠動脈瘤の発生は皆無にはしえない。しかし、筆者は分割して投与するよりも超大量に一括投与するほうが臨床的にはより効果的であるとの印象をもっている。なお、有意差の検定にはStudentのT検定で行った。今回はとくに γ -G1製剤による検討はおこなっていない。

西神戸医療センター小児科、東京女子医大第2病院小児科¹⁾、山口大学小児科²⁾、名古屋第2日赤小児科³⁾、神戸中央市民病院小児科⁴⁾

表1

1 回超大量 γ -G1 投与療法の調査内容

- 患者属性 (生年月日, 性別, 発症日時, 体重)
- 入院年月日
- 初回 γ -G1 投与病日と投与量
- 追加 γ -G1 投与病日と投与量 (複数回も)
- 入院時の原田のスコア
- 冠動脈瘤形成の有無
- 初回 γ -G1 投与前と後 (追加投与があればその前) の検査データ
- 最高発熱, 白血球数, 好中球とその単核球, Ht, 血小板数, CRP, ESR (1時間値), TP, Alb, IgG, GPT

<結果> (1) 症例は1995年1月1日から1996年12月31日までの2年間に名古屋第二日赤病院、神戸中央市民病院、西神戸医療センターの3病院に入院し、 γ -G1超大量1回投与療法を行なった104例である。なお、冠動脈瘤をきたした2症例はいずれも男児例で発症年齢は3か月と23か月で γ -G1が3回ずつ投与されていた。

(2) 1回投与ですんだ群と2回以上の投与をした群の背景を表2に示す。

①77例 (74%) では1回投与のみですんだが、27例で2回以上の γ -G1の投与が行われていた。この2群間で検討した。初回 γ -G1投与量が2g/Kgの63例中16例 (25%) に追加投与が行われ、初回 γ -G1投与量が1g/Kg 41例には追加投与が9例 (21%) に行われており、この2群間には追加投与率の上では差がなかった。全体の総 γ -G1投与量は 2.1 ± 1.2 g/Kgで、77例の1回投与のみ群では平均1.6g/Kgの投与ですんでいる。

②性別では1回投与群では本症の発生頻度並 (男児が1.5倍) であるが、2回以上投与群では男児が5.6倍と有意に多く、男児であることが γ -G1への反応に関与する1つの因子であると推察された。

③投与回数上は発症年齢では差がなかった。なお、6か月未満例は13例であったが、2回以上の投与群は4例ととくに多くはなかったが、初回投与量は2g/Kgが11例とより大量の γ -G1が投与されていた。6歳以上の例は6例で2回以上の投与は2例、半数が初回2g/Kgの投与例であった。

④2回以上投与群のほうが入院病日 (3.7日:4.7日) と初回投与病日 (4.4日:6.6日) が早かった。

⑤入院期間は1回投与のほうが短く (8.6日:15.1日)、全体では 10.3 ± 5.2 日であった。

表2

1回と2回以上投与群の背景

差のあるもの

	性別	入院病日	入院期間	初回投与病日
1回 (77)	M:46, F:31	4.7	8.6	6.0
2回以上 (27)	M:23, F:4	3.7	15.1	4.4
P		< 0.01	< 0.01	< 0.01

差のないもの

	発症月齢	体重	原田のスコア
1回 (77)	29.9	12.2	4.1
2回以上 (27)	29.8	12.0	4.2

(3) 投与前のデータ (表3)

①投与前の原田のスコアには差がなかった (表2)。

②投与前のデータでは唯一2回以上投与例で最高発熱が高かったが、そのライン引きはできない。

(4) 投与後のデータ (表4)

①1回投与後のデータでは、2回以上投与群で最高発熱、白血球数、好中球、好中球単核、CRP値が高く、血小板数が低かった。これらは意図的に追加投与がなされた結果とも考えられるが、臨床医としての判断が反映されているものと推測された。

②初回投与後 (次回投与前) のデータではESR, Ht, TP, Alb, IgG, GPTなどの値には両群間には有意差はなかった。

表3
投与前のデータ

差のあったもの		
	最高発熱 (°C)	白血球数
1回 (77)	39.3	13943
2回以上 (27)	39.7	11604
P	0.035	0.024

差のなかったもの

CRP, 好中球%, 単核球%, Ht%, Plt,
ESR, TP, Aib, IgG, GPT

表4
投与後のデータ

差のあったもの					
	最高発熱	WBC	CRP	好中球%	血小板数(万)
1回 (77)	37.3	8681	5.7	40.8	41.1
2回以上 (27)	38.9	11227	10.4	56.7	33.1
P	< 0.01	0.01	< 0.01	< 0.01	0.02

好中球単核も P < 0.01 で 2回以上投与群で高値

差のなかったもの

ESR, Ht%, TP, Aib, IgG, GPT

(5) γ -G1の投与が1g/Kg1回のみですんだ群(29例)と2回以上の投与を行った群(27例)を比べてみると(表5、6、7)、上述した結果がより明確にでた、つまり、

- ①男児例でより回数多く投与されている。
- ②入院期間が前者でより短い。
- ③2回以上の投与群のほうが γ -G1の投与がより早い病日で行われている。

④初回 γ -G1投与後のデータでは2回以上投与群のほうが解熱効果が悪く、それに付随して白血球数, 好中球, 好中球単核, CRP値が高かった。

⑤また、全体では有意差のなかった投与前の原田のスコアが2回以上投与群で少し高い傾向にあり、初回 γ -G1投与後のデータで血清アルブミン値が低かった。

表5
1回1g/kのみの投与ですんだ群(29例)と
2回以上投与した群(27例)との比較(属性)

差のあったもの				初回	初回	原田
	性別	入院病日	入院期間	投与病日	投与量	スコア
1gのみ	M14, F15	5.2	7.6	6.1	1.0	3.6
2回以上	M23, F4	3.7	15.1	4.4	1.6	4.2
P		0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.02

差のなかったもの: 発症年齢, 体重

表6
1回1g/kのみの投与ですんだ群(29例)と
2回以上投与した群(27例)との比較(投与前データ)
差のあったもの

	発熱	好中球単核
1gのみ	39.2	26%
2回以上	39.7	36%
P	0.009	0.05

差のなかったもの: WBC, 好中球, Ht, Plt, CRP,
ESR, TP, Aib, IgG, GPT

表7
1回1g/kのみの投与ですんだ群(29例)と
2回以上投与した群(27例)との比較(投与後データ)

差のあったもの						
	発熱	WBC	好中球	Ht	CRP	Aib
1gのみ	37.3	8290	42%	34%	5.7	3.1
2回以上	38.9	11230	57%	32%	10.4	2.8
P	< 0.001	0.004	0.02	0.03	0.002	0.001

差のなかったもの: 好中球単核, Plt, ESR, TP, IgG, GPT

<考案>川崎病に対する γ -G1療法の無効性に対する検討はこれまで行われてきたが、それらはレトロスペクティブに入院時とその経過中のデータを検討したものであり、新たなる患児が入院してきた当初にどういふ γ -G1投与を行えばよいかの指針とななり難い面があった。そこで超大量 γ -G11回投与前後の諸因子の検討を行い、なんらかの指針の手助けにならないかをめざした。今回の超大量1回投与療法の

検討は本邦のこれまでの報告が1施設内であったものと異なり3施設の症例の検討である。

1. γ -G1の投与量と入院期間

70%以上の症例は1回投与ですんでおり、これらの症例は γ -G1の投与により入院早期に病状の軽快化をみ、入院期間の短縮(9日)につながっている。つまり、平成5年度の筆者の報告では分割投与では平均入院日数が14日であり、今回の結果では平均10日となり、富田の報告では7日とその短縮がされている。また、 γ -G1総投与量も全体平均で $2.1 \pm 1.2 \text{ g/Kg}$ であり、1回だけの投与群では平均 1.6 g/Kg ですんでおり、 $400 \text{ mg/Kg} \times 5$ 日間の分割投与方法でも症例によっては追加投与がなされていることから、超大量1回投与方法が γ -G1の総投与量でとくに多いとはいえなかった。この入院期間が短いということと、総 γ -G1投与量が多くないということは医療費のコスト削減につながるものといえた。

2. 性別・年齢

原田らの γ -G1療法によっても巨大冠動脈瘤をきたした症例の検討と同じく男児であることは γ -G1への反応がよくない因子と考えられた。しかし、これまでの報告では年齢も1つの危険因子とされているが、今回はとくに有意な結果を示しえなかった。

3. γ -G1の投与病日

発症後早期に入院してくる症例や発症病日の早い時期に γ -G1の初回投与が行われた症例ほど2回以上の投与がされていることは、発症早期に川崎病の症状が出揃う症例ほど γ -G1が効き難い因子があるものと考えられた。つまり、3病日以内に入院してくる例は要注意といえた。

4. 初回 γ -G1投与前のデータ

最高発熱が2回以上投与群で高い傾向にあったが、とくにここでは γ -G1が効き難い因子として発熱にラインを引きえなかった。

5. 初回 γ -G1投与後のデータ

2回以上 γ -G1が投与される因子としては解熱効果が悪いことがまず第1に上げられ、それに引きずられて白血球数、好中球数、CRP値などがあげられた。このことから初回超大量投与後、白血球数、好中球数、CRP値などを参考に解熱効果を主たるめやすにして追加投与がなされているといえた。

<文献>1)原田研介、鮎沢衛、唐澤賢祐他：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。厚生省心身障害研究 小児の心身障害予防、治療システムに関する研究 平成6年度報告書 52~54

2)柳川洋、中村好一、小柳英喜：川崎病による巨大冠動脈瘤の危険因子に関する検討；心後遺症のない群との検討。厚生省心身障害研究 小児の心身障害予防、治療システムに関する研究 平成8年度報告書 73~77

3)富田安彦、深谷隆、馬場國藏他：川崎病のガンマグロブリン1回超大量療法の効果 —我々の投与方法と従来の5日間連続分割投与方法の比較— 日小学会誌 99:1953~1959 1995

4)岩佐充二、矢守信昭、安藤恒三郎他：川崎病のガンマグロブリン追加療法の検討 日小学会誌 102:16~22 1998

5)Y. Morikawa, K. Harada, K. Baba et al. A multicenter, randomized, controlled trial of intravenous gamma globulin therapy in children with acute Kawasaki disease. Acta Paed. Jap. 36: 347~354 1994

6)J. W. Newburger, M. Takahashi, A. S. Beiser et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. New Eng. Med. 324: 1633~1639 1991

<Abstract> 104 cases who were admitted to 3 hospitals from 1995.1.1 to 1996.12.31 are studied. They received intravenous 1 shot γ -globulin (γ -G1) therapy (IVG, 1g/Kg or 2g/Kg). 77 cases received IVG therapy once, but 27 cases received more than once. Hypothesizing that the latter group might have some factors that make γ -G1 therapy ineffective, we compare the data concerning the above two groups. From this study we could say as follows:

① Male cases who were admitted to the hospital within 3 disease days might have some risk factor. If the γ -G1 therapy in Kawasaki disease depends on the dose, it is recommended that the large dose of γ -G1 (more than 2g/Kg) be injected to these patients for the first time. But as to the other cases, 1g/Kg of γ -G1 could be injected and the following clinical findings might be observed.

② After the first IVG therapy, the second injection should be recommended according to the body temperature level. Upon such a decision, WBC count, % of Neutrophils, and CRP might become other points to be considered.

③ The 1 shot IVG therapy, which is common in many countries but is not covered by health insurance in Japan, has the merit of reducing the medical cost because the period of hospitalization is shortened by this therapy and also because the total dose of γ -G1 is not much larger than that of the conventional Japanese method (400mg/Kg for 5 days).



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



<要旨>(1)3施設で1995.1.1から1996.12.31までの2年間に -G1 超大量1回投与療法が施行された104例の症例についてアンケート調査し、追加投与をした症例の因子を検討した。

(2)男児で発症3病日以内に入院してくるもの、つまり、早くから症状が出そろう男児例が要注意である。もし、川崎病に対する -G1 の効果に薬量依存性があるとするれば、これらの症例にはできるだけ大量の -G1 の1ショット投与が勧められる(2g/Kg以上)。そうでない例には医療コスト面からまず1g/Kgが勧められる。

(3)初回超大量投与(1g/K,できれば2g)後に解熱効果が十分でないものは白血球数、好中球数、CRP値などの炎症反応の減少を参考に追加投与をしたほうがよい。

(4)1回超大量投与は総 G1 投与量が多いとはいえ、入院期間が短くなることから、総医療費や平均在院日数の削減につながり、コストベネフィットがあるといえた。