

免疫グロブリン療法による血液粘度の変化

(分担研究：小児慢性特定疾患等の疫学に関する研究)

研究協力者：古川 漸

共同研究者：市山高志、松原知代、西河美希、藤原元紀

要旨：川崎病において脳血管炎の有無を検討するため、single photon emission computed tomography (SPECT) を川崎病21名に施行した。21名中6名(29%)に急性期一過性局所脳血流低下を認めた。この一因として脳血管炎以外に免疫グロブリン療法による血液粘度上昇の可能性を考えて川崎病8名(SPECT異常3名、SPECT正常5名)、川崎病以外5名で免疫グロブリン療法前後で血液粘度を測定した。川崎病以外5名では有意に血液粘度は上昇した。川崎病ではSPECT異常の有無に関わらず一定の傾向は見られなかった。この要因としてヘマトクリットの低下や低アルブミン血症を考えた。一過性脳血流低下については長期にわたる社会性、行動面を含めたきめ細かい発達フォローを必要である。

見出し語：免疫グロブリン療法、血液粘度、SPECT、局所脳血流低下

研究目的：川崎病は全身の血管炎であり、様々な合併症を有する。心血管系合併症が代表的だが、神経系合併症も無菌性髄膜炎、脳炎、脳梗塞、顔面麻痺、感音性難聴、多発神経炎など数多く報告されている^{1) -6)}。そこで川崎病の急性期における脳循環動態をsingle photon emission computed tomography (SPECT) で評価し、川崎病が脳循環に影響を及ぼすかを検討した。また免疫グロブリン療法 (intravenous infusions of gamma globulin, IVGG) による血液粘度の変化を検討し、IVGGの脳循環への影響を考察した。

方法：川崎病の脳循環については、対象は1996年2月から1997年12月に当科に入院した

川崎病21名(男児11名、女児10名、3ヵ月-4歳0ヵ月、平均1.7歳)(表1)。全例IVGG400mg/kg/日5日間投与とアスピリンで治療した。方法は発熱出現日を第1病日として4-16病日(平均8.0病日)にトレーサーとして^{99mTc hexamethyl propylene amine oxime (HMPAO)}を用いたSPECTを撮像。異常例は約1ヵ月後の回復期に再検査を行った。

IVGGにおける血液粘度の変化については、対象として川崎病8名(症例4-6、17-21)。疾患コントロールとして川崎病以外でIVGGを行った5名(急性脳炎15歳男児、急性散在性脳脊髄炎2歳男児、ギラン・バレー症候群13歳女児、特発性血小板減少症4歳男児、インスリン

表1. SPECTを行った川崎病患児のプロフィール

症例	年齢・性別	有熱期間 (日)	最高CRP mg/dl (病日)	最高血小板数 ×10 ⁴ /μl (病日)	SPECT検査病日 (グロ ブリン療法との関係)	SPECT時 のHt(%)	SPECT 所見
1	5ヵ月・男	8	6.82 (7)	65.7 (12)	8 (治療後1日)	30.8	異常
2	3歳・男	9	22.20 (7)	85.6 (15)	9 (治療中5日)	32.0	異常
3	1歳6ヵ月・女	5	3.56 (4)	70.7 (12)	5 (治療中2日)	36.7	異常
4	4歳・女	9	12.50 (6)	58.5 (12)	1 5 (治療後6日)	36.0	異常
5	7ヵ月・女	7	10.70 (6)	59.8 (15)	7 (治療後1日)	28.0	異常
6	3ヵ月・女	7	16.50 (5)	61.2 (10)	5 (治療前日)	28.9	異常
7	10ヵ月・女	1 0	18.00 (9)	33.3 (11)	1 1 (治療中5日)	32.9	正常
8	1歳1ヵ月・男	6	4.75 (5)	59.8 (12)	5 (治療中初日)	34.5	正常
9	5ヵ月・男	5	6.02 (4)	47.1 (11)	4 (治療中初日)	32.8	正常
10	1歳6ヵ月・男	8	13.30 (9)	44.2 (13)	8 (治療前日)	33.2	正常
11	3歳・男	2 1	23.90 (10)	83.1 (16)	1 6 (治療後5日)	28.6	正常
12	1歳3ヵ月・女	9	23.10 (4)	57.4 (17)	4 (治療前日)	32.8	正常
13	6ヵ月・女	1 0	13.50 (4)	82.3 (15)	1 0 (治療後1日)	29.5	正常
14	2歳7ヵ月・女	9	11.38 (7)	63.5 (9)	1 2 (治療後1日)	38.1	正常
15	2歳3ヵ月・男	7	15.01 (4)	43.0 (15)	1 2 (治療後1日)	38.4	正常
16	1歳1ヵ月・女	5	13.90 (5)	28.1 (7)	5 (治療中初日)	27.8	正常
17	2歳2ヵ月・男	8	9.80 (7)	50.0 (13)	9 (治療中5日)	31.1	正常
18	1歳6ヵ月・男	6	19.30 (8)	64.1 (10)	4 (治療中2日)	30.2	正常
19	11ヵ月・男	6	13.00 (4)	73.8 (11)	4 (治療中2日)	30.7	正常
20	2歳2ヵ月・男	6	2.98 (4)	65.8 (12)	9 (治療後1日)	35.7	正常
21	1歳9ヵ月・女	7	11.00 (5)	68.7 (14)	5 (治療中初日)	31.6	正常

依存性糖尿病11歳男児)。正常コントロールはIVGGを行っていない2ヵ月以上5歳未満(平均2.2歳、男児109名、女児54名)の163名とした。IVGGは400mg/kg/日を5日間投与し、その前後で血液粘度を測定した。方法はEDTA入り全血1.2mlを用いて、brookfield社製microviscometerで37℃、30RPMの条件下で測定した。

成績：SPECTは21例中6名(29%)に局所脳血流低下を認めた(表1)。部位は、症例1が左側頭部、症例2が右前頭部、症例3が左前側頭部、症例4が左後頭部、症例5が左側頭部、症例6が左頭頂部だった。心血管系合併症としては症例11に冠動脈拡大を、症例21に僧帽弁逆流を認めたが、いずれも一過性だった。SPECT異

常の有無は有熱期間、最高CRPなど重症度とは関係なかった(表1)。SPECT異常のあった6名について約1ヵ月後の回復期の再検査では全例異常はなかった。

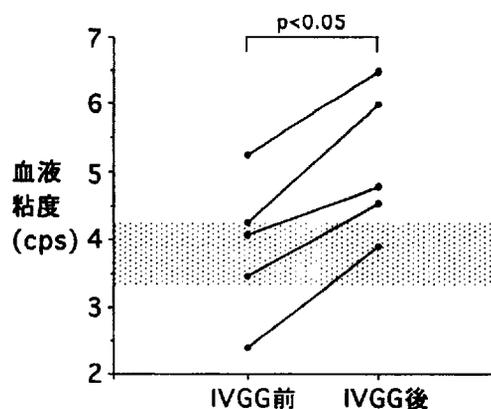


図1. 川崎病以外でのIVGGによる血液粘度の変化

：正常コントロール群(平均値±1SD)

血液粘度については正常コントロール群は 3.80 ± 0.45 cps だった。川崎病以外の5名では全例IVGGにより血液粘度が有意に上昇した(図

1) (Wilcoxonの符号付順位検定)。川崎病ではSPECTの異常の有無に関わらず一定の傾向は見られなかった(図2、3)。

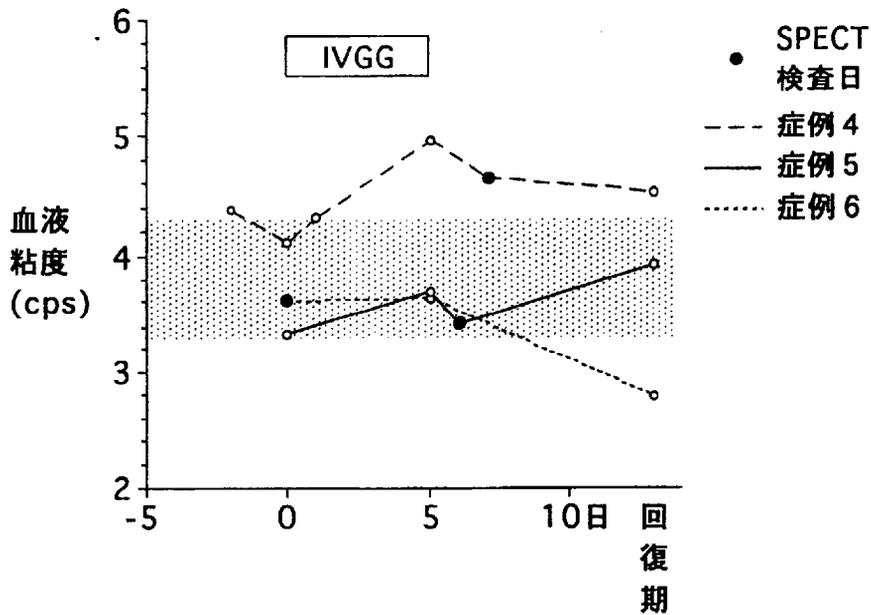


図2. SPECT異常を伴った川崎病でのIVGGによる血液粘度の変化

：正常コントロール群 (平均値±1SD)

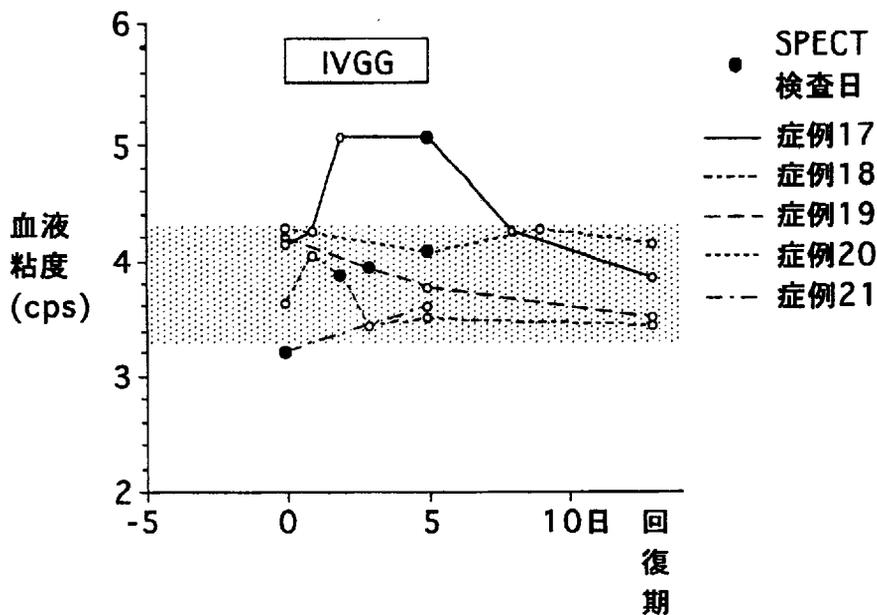


図3. SPECT異常のない川崎病でのIVGGによる血液粘度の変化

：正常コントロール群 (平均値±1SD)

考察：本研究で川崎病の急性期において約30%の患児でSPECT上一過性に局所脳血流低下が見られた。その原因として脳血管炎あるいは脳炎の併発もしくはヒト免疫グロブリン製剤の影響を考える必要がある。脳炎は川崎病の合併症として起こりうるが、今回SPECTで異常がみられた6名では、明らかな意識障害、けいれん、運動麻痺などの脳炎の一般的な症状はなく、また脳炎の急性期では、SPECT上局所脳血流は増加することが多く、血流低下を示す例は比較的少ない^{7) -9)}。一方全身性エリテマトーデス等の全身性血管炎疾患では、中枢神経症状の有無に関わらず、SPECT上局所脳血流低下が報告されている^{10) -12)}。

ヒト免疫グロブリンの大量投与中や治療後間もない時期に、脳梗塞や一過性脳虚血発作などの脳血栓塞栓症の合併が報告されている^{13) -17)}。本研究では川崎病以外の疾患では有意に血液粘度の上昇が見られた。血液粘度はヘマトクリット、血漿粘度、赤血球変形能などの影響を受ける。IVGGは血漿粘度を上昇させることで血液粘度を上昇させる可能性がある。川崎病ではSPECT異常の有無に関わらず一定の傾向が見られなかったのは、消耗性疾患によるヘマトクリットの減少や低アルブミン血症によるものと考えられる。SPECT検査日の血液粘度とSPECT異常の有無との間に一定の傾向はなく、川崎病のSPECT異常にIVGGの影響は考慮しなくてよさそうである。

結語：川崎病において急性期に一過性ではあるが、約30%の児で脳血流障害が認められた。今後長期にわたる社会性、行動面を含めたきめ細かい発達フォローが必要であろう。

文献：

- 1) Terasawa K, Ichinose E, Matsuishi T, Kato H. Neurological complications in Kawasaki disease. *Brain Dev* 1983; 5: 371-374
- 2) Lapointe JS, Nugent RA, Graeb DA, Robertson DA. Cerebral infarction and regression of widespread aneurysms in Kawasaki's disease: case report. *Pediatr Radiol* 1984; 14: 1-5
- 3) Laxer RM, Dunn HG, Flodmark O. Acute hemiplegia in Kawasaki disease and infantile polyarteritis nodosa. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 814-818
- 4) Sundel RP, Newburger JW, McGill T, et al. Sensorineural hearing loss associated with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1990; 117: 371-377
- 5) Gallagher PG. Facial nerve paralysis and Kawasaki disease. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 403-405
- 6) Fujiwara S, Yamano T, Hattori M, Fujiseki Y, Shimada M. Asymptomatic cerebral infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 235-236
- 7) Launes J, Nikkinen P, Lindroth L, Brownell A, LiewenDahl K, Iivanainen M. Diagnosis of acute herpes simplex encephalitis by brain perfusion single photon emission computed tomography. *Lancet* 1988; 1: 1188-1191
- 8) Kao C, Wang S, Mak S, Shien W, Chi C. Viral encephalitis in children: detection with Technesium-99m HMPAO brain single-photon emission CT and its value in prediction of outcome. *AJNR* 1994; 15: 1369-1373
- 9) Iivanainen M, Launes J, Pihko H, Nikkinen P, Lindroth L. Single-photon emission computed

tomography of brain perfusion : analysis of 60 pediatric cases. Dev Med Child Neurol 1990; 32: 63-68

10) Rubbert A, Marienhagen J, Pirner K, et al. Single-photon-emission computed tomography analysis of cerebral blood flow in the evaluation of central nervous system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1993; 36: 1253-1262

11) Emmi L, Bramati M, De Cristofaro MT, et al. MRI and SPECT investigations of the CNS in SLE patients. Clin Exp Rheumatol 1993; 11: 13-20

12) Meusser S, Rubbert A, Manger B, et al. 99m-Tc-HMPAO-SPECT in diagnosis of early cerebral vasculitis. Rheumatol Int 1996; 16: 37-42

13) Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of

precipitating thromboembolic events. Neurology 1994; 44: 223-226

14) Reinhart WH, Berchtold PE. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. Lancet 1992; 339: 662-664

15) Hague RA, Eden OB, Yap PL, Mok JY, Rae P. Hyperviscosity in HIV infected children - a potential hazard during intravenous immunoglobulin therapy. Blut 1990; 61: 66-67

16) Steg RE, Lefkowitz DM. Cerebral infarction following intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. Neurology 1994; 44: 1180-1181

17) Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Lancet 1986; II: 217-218



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:川崎病において脳血管炎の有無を検討するため、single photon emission computed tomography (SPECT)を川崎病 21 名に施行した。21 名中 6 名(29%)に急性期一過性局所脳血流低下を認めた。この一因として脳血管炎以外に免疫グロブリン療法による血液粘度上昇の可能性を考えて川崎病 8 名(SPECT 異常 3 名、SPECT 正常 5 名)、川崎病以外 5 名で免疫グロブリン療法前後で血液粘度を測定した。川崎病以外 5 名では有意に血液粘度は上昇した。川崎病では SPECT 異常の有無に関わらず一定の傾向は見られなかった。この要因としてヘマトクリットの低下や低アルブミン血症を考えた。一過性脳血流低下については長期にわたる社会性、行動面を含めたきめ細かい発達フォローを必要である。