

研 究

川崎病治療開始時におけるガンマグロブリン療法に対する 反応性の予測

浜松赤十字病院 小児科
中村幸介, 佐田佳美, 西村 甲

要 旨

川崎病治療開始時のガンマグロブリン療法に対する反応性の良否について、発病早期の臨床症状および検査所見で予測しうるか検討した。対象は当科で入院加療を行った川崎病患児の内、標準的ガンマグロブリン療法あるいは無投与で症状が軽快した28例（反応良好群）、およびガンマグロブリン追加投与や他剤による治療を要した4例（反応不良群）である。両群において、治療開始時の一般検査所見および川崎病の臨床症状について比較検討した。検査所見では、反応不良群のCRPは反応良好群に比し有意に高値であった。臨床症状では、反応不良群は治療開始時に主要症状を5項目以上満たさない例が多かったが、有意差を認めなかった。以上よりガンマグロブリン療法に対する反応不良を予測する上で、CRPの高値は有用であるが、川崎病特有の臨床症状の出現度による判別は困難といえる。臨床症状については各症状の重症度を比較することが必要と思われる。

Key words

川崎病, ガンマグロブリン, CRP, 冠動脈病変

I. 緒 言

現在、急性期川崎病に対する治療としてはガンマグロブリン（以下、 γ -glと略す）療法の有用性が確立しているが、同療法によっても下熱せず、全身状態が改善しない例（反応不良群）も少なくない。反応不良群では、冠動脈瘤の合併が多いことが知られており、早期に適切な治療を行い、冠動脈瘤の出現を予防することが望まれる。当科で経験した急性期川崎病の γ -gl療法に対する反応性について、発病早期の臨床症状・検査所見から予測しうるか検討した。

II. 対象と方法

平成4年1月から平成13年5月までに当科で入院加療を行った川崎病患児は35例で、このうち急性期の治療を行ったのは34例（男児21例、女児13例うち再発1例を含む）であった。対象を γ -gl

療法に対する反応性を基に、反応良好群（通常の γ -gl療法によりあるいは無投与で軽快した例）および反応不良群（ γ -gl投与終了後も下熱せず全身状態が改善しないもの、 γ -gl追加投与を行った例、ウリナスタチン療法を行った例および重篤な合併症を発症した例）の2群に分類した。 γ -gl投与法は200mg/kg/日5日間投与、400mg/kg/日5日間投与、および1000mg/kg/日2日間投与と様々であったが、現在では総量2g/kgの投与となるものが標準的な治療法と考えられるため、本研究においては通常の γ -gl療法を投与法にかかわらず総量が2g/kgになるものとした。これにより、200mg/kg/日5日間（総量1g/kg）投与で反応が不良であった2例は対象から除外された。同投与で反応良好であったものは、総量2g/kg投与でも反応は良好と推定し、反応良好群とした。以上より、対象は32例（男児19例、女児13例うち再発1例を含む）で、反応良好群は28例、不良群は4例となった。

臨床症状の検討では、治療開始時の反応良好群・

表1 反応良好群と反応不良群における臨床所見の比較

臨床所見	反応良好群		反応不良群		p値
		(症例数)		(症例数)	
冠動脈病変	14	(28)	4	(4)	0.113
結膜充血	28	(28)	4	(4)	>0.999
いちご舌、口唇発赤	27	(28)	4	(4)	>0.999
不定形発疹	24	(28)	4	(4)	>0.999
頸部リンパ節腫脹	22	(28)	4	(4)	0.566
四肢末端の硬性浮腫	19	(28)	1	(4)	0.136
発熱5日以上	20	(28)	1	(4)	0.106
典型例数	22	(28)	1	(4)	0.058
治療開始時の病日	5.2±0.3	(26)	4.3±0.3	(4)	0.148
γ-gI投与後の発熱期間	0.3±0.1	(26)	2.3±1.5	(3)	0.032
有熱期間	7.1±0.5	(28)	7.7±1.8	(3)	0.813
男児例	17	(28)	2	(4)	>0.999
年齢	2.3±0.4	(28)	0.6±0.2	(4)	0.099

治療開始時の病日, γ-gI投与後の発熱期間, 有熱期間, 年齢については, mean±SEで表現した。

不良群間で厚生省川崎病研究班作成改訂第4版(1984年)川崎病診断の手引きにおける川崎病の主要症状(結膜充血, 苺舌・口唇発赤, 不定形発疹, 頸部リンパ節腫脹, 四肢末端の硬性浮腫, 5日以上の発熱)の出現率, 発熱期間, 性差, 年齢, γ-gI投与終了後の発熱期間, 最終的な有熱期間, 冠動脈病変(一過性の冠動脈拡張を含む)の合併の有無, さらに川崎病の主要症状の満たし方を基に, 典型例を治療開始時に主要症状を5項目以上満たすもの, 非典型例を4項目しか満たさないものと定義した上で, 典型例と非典型例の割合を比較した。

検査所見の検討では, これまでにγ-gI不応例や冠動脈瘤合併例において有意差を認めるとの報告があるものを中心に, 当科で入院時一般検査としてできるものを選択し, 反応良好群・不良群間で比較した。検査結果は, γ-gI投与開始前後3日間で, 治療による影響を受けない範囲で最も不良な値を採用した。比較検討した項目は以下のとおりである。血清生化学では総蛋白(TP)最低値, アルブミン(Alb)最低値, 総ビリルビン(T-Bil)最高値, トランスアミナーゼ(AST, ALT)最高値, 乳酸脱水素酵素(LDH)最高値, クレアチンキナーゼ(CK)最高値, 免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM), C反応性蛋白(CRP)最高値, 末梢血検査では白血球数(WBC)最高値,

ヘモグロビン(Hb)最低値, ヘマトクリット(Ht)最低値, 血小板数(Plt)最低値, その他赤血球沈降速度(ESR)1時間値・2時間値である。

検査結果および治療開始時の病日, 有熱期間, γ-gI投与後の発熱期間, 年齢にはMann-WhitneyのU検定を, その他の臨床所見についてはFisherの直接法を用いた。p値5%未満で有意差ありと判定した。

III. 結 果

①臨床症状の比較(表1)

今回の対象症例における冠動脈病変は全て一過性の冠動脈拡張であった。反応不良群では全例に一過性の冠動脈拡張を認めた。

主要症状の出現率を両群で個々に比較すると, 全てにおいて有意差を認めなかった。発熱5日前にγ-gI療法を始めた率は, 反応不良群で高く, γ-gI投与後の発熱期間は, 反応不良群で有意に長かった。治療開始時の非典型例の占める割合は, 反応不良群で75%と高率であった。非典型例では, 5日以上の発熱, 硬性浮腫の2項目を満たさないものが多く認められた。

②検査所見の比較(表2)

検査所見では, 反応不良群のCRPは反応良好群に対し有意に高値であった。有意差はないものの,

表2 反応良好群と反応不良群における一般検査結果の比較

検査項目	(単位)	反応良好群		反応不良群		p値
		(症例数)		(症例数)		
TP	(g/dl)	6.3±0.2	(28)	5.8±0.3	(4)	0.081
Alb	(g/dl)	3.5±0.1	(26)	3.5±0.3	(4)	0.854
T-Bil	(mg/dl)	0.9±0.4	(14)	0.7±0.2	(3)	0.222
AST	(IU/l)	62±18	(28)	51±15	(4)	0.144
ALT	(IU/l)	61±24	(28)	46±10	(4)	0.11
LDH	(IU/l)	540±26	(28)	590±29	(4)	0.19
CK	(IU/l)	66±27	(15)	185±116	(4)	0.057
IgG	(mg/dl)	694±67	(17)	623±158	(3)	0.634
IgA	(mg/dl)	56±8	(16)	50±17	(3)	0.867
IgM	(mg/dl)	181±38	(16)	114±74	(3)	0.219
CRP	(mg/dl)	9.0±1.0	(28)	18.0±5.0	(4)	0.049
ESR1h	(mm)	62±5	(28)	54±9	(4)	0.608
ESR2h	(mm)	91±4	(28)	92±6	(3)	0.841
WBC	(/μl)	15300±1050	(28)	16520±1290	(4)	0.512
Hb	(g/dl)	10.0±0.2	(28)	9.9±0.7	(4)	0.711
Ht	(%)	29±0.6	(28)	29±1.4	(4)	0.648
Plt	(x10 ⁴ /l)	31.5±1.6	(28)	29±8.3	(4)	0.362

検査結果は、すべてmean±SEで表現した。

反応不良群のTP, CKは反応良好群に比しそれぞれ低値, 高値であった。

IV. 考 察

今回の検討で以下の成績を得た。①冠動脈瘤を形成したものはなかったが、反応不良群では全例に一過性の冠動脈拡張を認めた。②川崎病に特徴的とされる個々の臨床症状の出現率には両群で有意差を認めなかったが、反応不良群では非典型例が75%を占めた。③検査所見では、反応不良群のCRPは反応良好群に比し有意に高値であった。

今回の対象症例で、反応不良群において全例に冠動脈拡張が出現したことから、反応不良群においてより表在的な冠動脈炎が存在し瘤形成をきたしやすい可能性について考慮する必要がある。川崎病は全身性の血管炎を基本病態とするため、全例に発病早期から冠動脈炎の合併があると考えられる¹⁾。炎症が強い場合には、第10～12病日に病理組織変化を伴った冠動脈瘤が完成される。有熱期間と冠動脈病変の合併には密接な関係があり、10日以上発熱が持続すれば冠動脈瘤発生のリスクが有意に高まるとされている²⁾。そのため、早期に十分な治療を行い下熱を図ることが重要である。

冠動脈の拡張を単なる拡張所見として一律にみるのではなく、炎症の程度に応じて段階的に区別することが可能であれば、γ-gI療法に対する反応性の良否について厳密な判断が期待できると思われる。このような厳密な判断は、川崎病の病状の程度に応じた適切な治療法を確立する上で重要である。現在、冠動脈拡張所見を細分類して検討した報告は調べ得た範囲では認められない。今後超音波検査で血管壁の肥厚の程度、内腔の広さなどについて検討することが望まれる。

反応不良群では非典型例が多い傾向を認め、四肢末端の硬性浮腫、発熱5日以上を満たさない例が多い原因として、反応不良群では他の臨床症状から川崎病が疑われるとともに、全身状態が不良のため、早期にγ-gI療法が導入された可能性が考えられる。これまでも、冠動脈瘤合併例、あるいはγ-gI療法反応不良例で臨床症状の出現に特徴が見られるか、さまざまな検討がなされてきた。浅井らの報告³⁾では、冠動脈病変を有する群では主要症状が比較的短期間に同時的に出現する傾向を示すとされ、斎藤らの報告⁴⁾でもγ-gI追加投与群で主要症状はそろいやすい傾向があるとしている。反応不良群では非典型例が多いという今回の成績自体は、γ-gIの治療開始時の症

状に注目した点でこれらの報告とは厳密には一致しないが、反応不良群の病態としては同様と考えられる。今回の検討においては、四肢末端の硬性浮腫は陽性率が低いが、全例経過中に四肢末端の落屑を認め、それ以前の浮腫の存在を示唆していることから、硬性浮腫は診断が困難であることが陽性率の低い原因と考えられる。また、第3病日以前に治療を開始した症例では心後遺症発生頻度が高く、第7病日に治療を開始した症例で最も低いという報告⁵⁾がある一方で、石井らの報告⁶⁾では、4病日以内に γ -gl療法を開始した群では総有熱期間を有意に短縮できたとしている。今回の検討で、両群で有熱期間に有意差を認めなかったことは、発熱期間が長くなる傾向にある不良群の発熱期間を短縮させたともいえる。今回対象とした不良群には早期にウリナスタチンの投与や、 γ -glの追加投与を行った影響を考慮する必要がある。このため、不良群の早期の γ -gl療法が有効である可能性については今後の検討すべき課題といえる。

血液検査所見では、CRPの高値が γ -gl療法に対する反応不良の予測因子である可能性が考えられる。従来の報告では、反応不良群でCRP、白血球数、T-Bil、LDH、 γ -GTPが高値となり、Alb、ヘマトクリット、Pltが低値となる⁷⁾⁸⁾とされており、これと合致する結果が確認された。川崎病の病態として、GM-CSF、G-CSF、IL-1、IL-6、TNF- α などのサイトカインによる好中球の活性化が、活性酸素やリソゾーム酵素を放出させ、血管内皮の障害を引き起こすことが想定されている⁹⁾。反応不良群において炎症反応が強いことは、冠動脈の炎症度が強いことを反映する、すなわち冠動脈瘤形成のリスクが高いことを示唆していると考えられる。また、川崎病の病態として、全身性の血管炎により血管透過性が亢進すること、さらに炎症に伴う肝機能障害により肝臓の蛋白産生能が低下することがあげられる。この病態が浮腫を増強しやすい環境を形成し、冠動脈血管壁の浮腫性変化を起こしうることが推測される。今回の検討では、有意差を認めないものの、反応不良群でTPが低値であった。これまでに、反応不良群でTPが低値となるという報告はないが、反応不

良群が冠動脈瘤形成のハイリスク群と考えられることから、低TP血症を認めることは病態と矛盾しないといえる。これまでに報告されているAlbやヘマトクリットの低値も同様の病態を反映しているものと考えられるが、今回の検討ではこれらの値に有意差を認めなかった。また、有意差はないものの反応不良群でCKが高値であったことも、アインザイムの検討がされていないが、血管炎から誘発された心筋炎、もしくは炎症に伴う末梢循環不全などを原因とした横紋筋融解の存在によるものと考えれば、反応不良群の病態に矛盾しない所見といえる。

V. 結 語

臨床症状および検査所見から γ -gl療法に対する反応性を予測する指標として、CRPの高値が有用と考えられる。しかし、CRPを含め過去に検討された項目のみでは、適切な判断を行うことは困難と思われる。今後、冠動脈病変を単に拡張、瘤という分類で評価するのではなく、特に拡張所見について炎症の程度に応じた細分類を行うこと、全身の不良状態を臨床眼ともいうような主観的な判断ではなく、より客観的に把握する手段の確立について検討していくことが必要と考えられる。

文 献

- 1) 川崎富作, 重松逸造, 濱島義博ほか. 川崎病. 東京: 南江堂; 1988.
- 2) Ishihara H, Izumida N, Hosaki J. Criterion for early prediction of coronary artery involvement by clinical manifestations in patients with Kawasaki disease. The Bulletin of Tokyo Medical and Dental University 1985; 32: 77-89.
- 3) 浅井利夫, 豊田貢一, 世良憲正ほか. 臨床症状による川崎病の病初期重症判定の試み. Progress in Medicine 1988; 8: 41-47.
- 4) 斎藤潤, 富田安彦, 深谷隆ほか. 初回ガンマグロブリン不応例について. Progress in

- Medicine 2000 ; 20 : 1435-1439.
- 5) 荻野廣太郎, 清沢伸幸, 西岡研哉ほか. 川崎病におけるガンマグロブリン療法について: 近畿地区アンケート調査結果から. Progress in Medicine 1996 ; 16 : 1817-1825.
 - 6) 石井正浩, 牟田広実, 菅原洋子ほか. 免疫グロブリン療法のすべて. 小児科診療 2001 ; 8 : 1159-1164.
 - 7) Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose γ -globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. J Pediatr 2000 ; 137 : 172-176.
 - 8) Mori M, Imagawa T, Yasui K, et al. Predictors of coronary artery lesions after intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. J Pediatr 2000 ; 137 : 177-180.
 - 9) Niwa Y, Shomiya K. Enhanced neutrophilic functions in mucocutaneous lymph node syndrome with special reference to the possible role of increased oxygen intermediate generation in the pathogenesis of coronary thromboarteritis. J Pediatr 1984 ; 104 : 56-60.