

免疫グロブリン大量投与を4回実施した，4歳男児川崎病の一例

及川裕之 近藤 徹 大河原 一郎
西田光宏 西澤 和倫

静岡赤十字病院 小児科

要旨：川崎病の急性期治療で実施される免疫グロブリン大量投与の平均投与回数は1-2回程度である。今回、合計4回免疫グロブリン大量投与を行った4歳男児、川崎病不応例を経験した。2回目、3回目の免疫グロブリン大量投与ではステロイド投与を併用したが、血清IgG値の減少を伴ったため、4回目ではステロイドを併用せずに軽快に至った。ステロイド併用療法と血清IgG値の推移に関して、若干の文献的考察も含めて報告する。

Key word：川崎病，免疫グロブリン大量投与，血清IgG濃度，ステロイド併用療法

I. はじめに

川崎病は無治療では高頻度に冠動脈病変を合併することが知られており、急性期の炎症の沈静化が冠動脈瘤形成の予防に重要と考えられている。急性期の治療としては免疫グロブリン大量投与(intravenous immunoglobulin:IVIG)が主流となっているが、一部不応例が存在する。今回、我々はIVIGを行うも再発を繰り返し、合計4回IVIG投与を行った4歳男児、川崎病不応例を経験したので報告する。

II. 症 例

【患者】4歳男児

【主訴】発熱・体幹部の発疹

【現病歴】入院5日前から発熱を認め、入院4日前から体幹部の発疹が出現した。近医受診し、抗生剤の処方を受けたが、発熱が持続した。川崎病の疑いで当院紹介受診、入院した。

【出生歴】41週4日 2539g 経膈分娩で出生

【既往歴】なし

【家族歴】なし

【来院時現症】

体重15.1kg，身長98.7cm

体温39.0度，心拍120回/分，呼吸40回/分，血圧104/60mmHg

眼球充血あり，口唇発赤あり，咽頭発赤なし，イ

チゴ舌なし，頸部リンパ節腫脹あり，心雑音なし，肺雑音なし，腹部平坦・腸蠕動音正常・軟・圧痛なし，体幹部・四肢に不定形発疹あり，BCG接種部位発赤なし

【来院時検査所見】

WBC 20550 / μ l (stab 37.0 %，seg 53.0 %，Eosino 4.0 %，Lymph 3.0 %，Mono 3.0 %，異型リンパ 0.0 %)，Hb 11.6 g/dl，PLT 41.3 万/ μ l，TP 7.0 g/dl，Alb 3.4 g/dl，TB 0.4 mg/dl，AST 17 IU/L，ALT 12 IU/L，LDH 190 IU/L， γ -GTP 20 IU/L，BUN 10.8 mg/dl，CRE 0.18 mg/dl，Na 125.0 mEq/L，K 4.1 mEq/L，Cl 92.1 mEq/L， P カルシウム 6.320 ng/ml，CRP 17.31 mg/dl，IgA 265 mg/dl，IgM 80 mg/dl，IgG 957 mg/dl

胸腹部レントゲンでは肺野異常陰影・心拡大を認めなかった。心エコーでは冠動脈病変を認めなかった。

【入院後経過】(表1)

第5病日であり、川崎病主要症状6項目を満たした。原田のスコア5点であり、第5病日に乾燥スルホ化人免疫グロブリン(2g/kg/日)投与を行った。アセチルサリチル酸(30mg/kg/日)投与も開始した。投与後解熱したが、第9病日に発熱を認め、乾燥スルホ化人免疫グロブリン(2g/kg/日)投与(2回目)を行った。CRP 19.96と10以上であるため、プレドニゾロン(2mg/kg/日)併用投与を開始した。投与後解熱したが、

プレドニゾン漸減中、第24病日に発熱し、乾燥スルホ化人免疫グロブリン（2g/kg/日）投与（3回目）・プレドニゾン増量（2mg/kg/日）を行い、解熱した。第38病日に再び発熱あり、乾燥スルホ化人免疫グロブリン（2g/kg/日）投与（4回目）を行った。プレドニゾン併用は行わないこととした。第40病日に解熱し、退院した。経過中冠動脈病変は認めなかった。以降、川崎病症状の出現は現在まで認めず、冠動脈病変も認めていない。発熱時の血清IgG値は乾燥スルホ化人免疫グロブリン投与後の血清IgG値に比べ著明に低下していた。

Ⅲ. 考 察

本症例はIVIG投与後解熱するが、再度発熱を繰り返し、発熱時の血清IgG値はIVIG投与後の血清IgG値に比べ著明に低下していた。血清IgG濃度の低下速度はIVIG投与後の血清IgG濃度と低下した後の血清IgG濃度から図1の(1)の式で1日当たりの低下速度を計算できる。¹⁾ Vが1に近いほど消失速度は小さくなる。

表2は IVIG 4回投与したときのそれぞれの消失速度を計算したものである。IVIG投与1回目が最も消失速度が大きく、2回目、3回目と病日が経過すると消失速度は小さくなっていった。

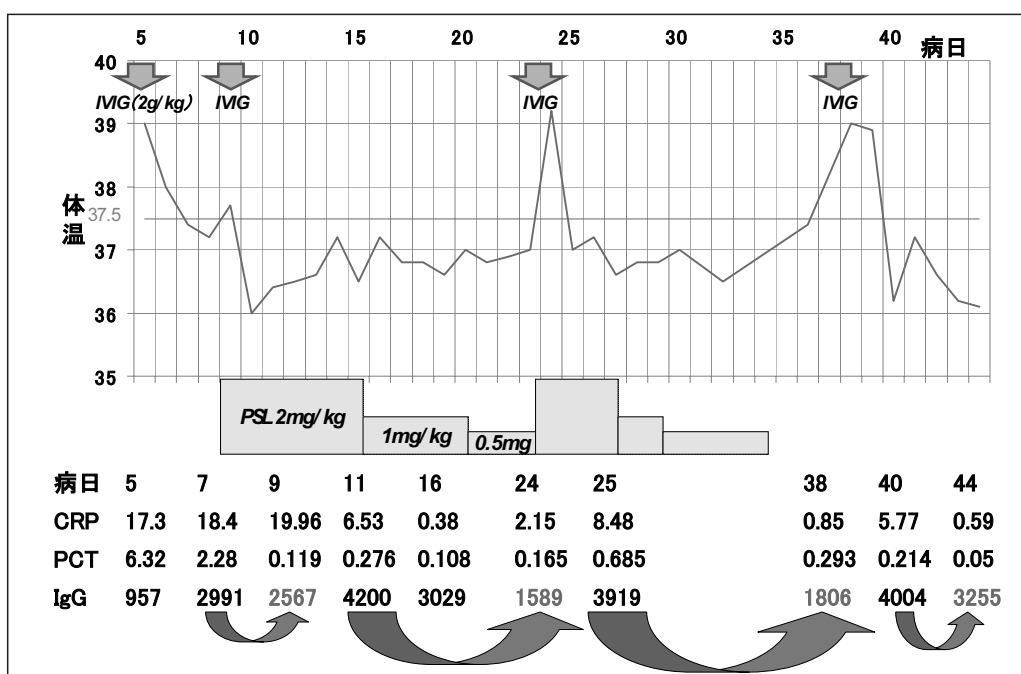


表1 入院後経過

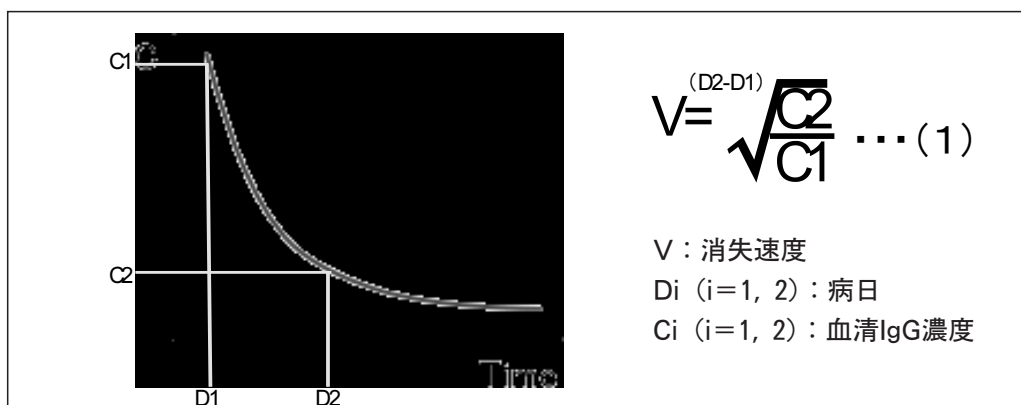


図1 血清IgG消失速度について

血清IgG消失速度は(1)の式で計算できる。Vが1に近いほど消失速度は小さくなる。

表3は当院での川崎病10例の初回IVIG投与後の消失速度をまとめたものである。平均0.9598(最大0.9877, 最小0.9171)であり, 本症例のIVI G投与1回目の消失速度は平均よりも大きいことがわかった。

1日当たりの血清IgG消失速度は治療反応例と不応例で有意差はなく, ほぼ病日のみに依存するという報告があり,²⁾ 本症例においても病日が経過するごとにVは小さくなっており, その報告と合致する。また, IVIGにステロイドパルスを併用するとIVIG単独投与に比べ, 投与1週間後の血清IgG値が有意に低下するという報告があった。³⁾ 本症例ではステロイドの投与方法はパルスではないが, IgG低下速度を抑える目的で4回目のステロイド併用は行なわないこととした。その

表2 IVIG 4回投与後のそれぞれの消失速度

IVIG投与1回目が最も消失速度が大きく, 2回目, 3回目と病日が経過すると消失速度は小さくなっていった。

	IVIG 1回目	IVIG 2回目	IVIG 3回目	IVIG 4回目
IgG 消失速度	0.926	0.933	0.942	0.949

表3 当院での川崎病10例の初回IVIG投与後の消失速度

平均0.9598(最大0.9877, 最小0.9171)であり, 本症例のIVI G投与1回目の消失速度は平均よりも大きいことがわかった。

	IVIG投与病日	血清IgG消失速度
症例1	6	0.9877
症例2	3	0.9470
症例3	7	0.9725
症例4	4	0.9277
症例5	3	0.9699
症例6	3	0.9807
症例7	4	0.9894
症例8	6	0.9679
症例9	7	0.9258
症例10	3	0.9717

結果, 4回目投与後は消失速度が小さく, 以降発熱は認めなかった。病日が経過したこともIgG低下速度が小さくなったことに影響を及ぼしていると思われるが, ステロイドを併用しなかったことも関与している可能性があり, 今後の更なる検討が必要であると考えられた。

また, IVIGを複数回投与することについてであるが, IVIG投与を繰り返すと脳梗塞の原因となる可能性があるという報告があり,⁴⁾ その機序としてはIVIG投与による血液粘調度の増加が血栓形成に関与すると考えられている。⁵⁾ 一方, 川崎病急性期患者ではIVIG投与において血液粘調度の増加は認められず, 脳梗塞の危険はないという報告もある。⁶⁾ 本症例ではヘマトクリット値, アルブミン値が低下しており, 発熱時の血清IgG濃度が低下していたこともあり, 血液粘調度の増加はないと判断し, IVIG複数回投与のリスクは高くないと考え, IVIG複数回投与を行った。

IV. 結 語

本症例ではIVIG投与後解熱するが, 血清IgG濃度の低下速度が速く, 発熱を繰り返した。血清IgGの低下速度とPSL投与の関係について今後の検討が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) 中野重行, 安原一, 中野眞汎ほか. 臨床薬理学第3版. (日本臨床薬理学). 東京: 医学書院; 2011. P 85-91.
- 2) 床枝康伸, 久保唯奈. 静注免疫グロブリン療法を施行した川崎病症例におけるIgGの動態. 小児臨2010; 63 (10): 2115-2118.
- 3) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et.al. Randomized Trial of Pulsed Corticosteroid Therapy for Primary Treatment of Kawasaki Disease. N Engl J Med. 2007; 356 (7): 663-675.
- 4) Wada Y, Kamei A, Fujii Y, et al. Cerebral infraction after high-dose intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki

- disease. *J Pediatr* 2006; 148 (3): 399-400.
- 5) Zaidan. R, Al Moallem M, Wani BA, et al. Thrombosis complicating high-dose intravenous immunoglobulin: report of three cases and review of the literature. *Eur J Neurol* 2003; 10 (4): 367-372.
- 6) Nishikawa M, Ichiyama T, Hasegawa M, et al. Safety from thromboembolism using intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease: Study of whole-blood viscosity. *Pediatr Int* 2003; 45 (2): 156-158

We report on the case of a 4-year-old boy with Kawasaki disease, resistant to the combination of three doses of intravenous immunoglobulins and two doses of corticosteroids, and treated with four doses of intravenous immunoglobulins.

Hiroyuki Oikawa, Toru Kondo, Ichiro Ohkawara,
Mitsuhiro Nishida, Kazumichi Nishizawa

Department of Pediatrics Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

Abstract : We usually give high dosage of intravenous immunoglobulin, once or twice to patients with the acute phase of Kawasaki disease. In this case, we treated a 4-year-old boy with refractory Kawasaki disease, who were given a total of four high dosages of intravenous immunoglobulins. Resistant to the combination of three doses of intravenous immunoglobulins and two doses of corticosteroids, and treated with four doses of intravenous immunoglobulins, due to the reduction of serum IgG level.

We reported on the relationship between steroid-combined therapy and the change of serum IgG level along with literal discussions.

Key word : Kawasaki Disease, intravenous immunoglobulin, Serum IgG Levels, steroid-combined therapy