

第8回

# 東京川崎病連絡会レポート

日時 平成13年6月16日(土) 会場 日本赤十字社医療センター

開会の辞 代表 日本赤十字社医療センター小児科 菌部友良 先生

教育講演

座長 日本赤十字社医療センター小児科 菌部友良 先生

## 全国調査からみた免疫グロブリン療法と 川崎病心後遺症の実態

自治医科大学公衆衛生学 中村好一 先生

## 川崎病治療における「うそ」と「ほんと」

京都第二赤十字病院小児科 清澤伸幸 先生

〔教育講演〕.....

**全国調査からみた免疫グロブリン療法と  
川崎病心後遺症の実態**  
自治医科大学公衆衛生学  
中村 好一 先生



座長 園部友良先生



演者 中村好一先生

1. 医療機関の特性から見た心後遺症

川崎病による心後遺症は、免疫グロブリン療法によって減少しつつある。しかし免疫グロブリンを使用したにもかかわらず心後遺症、中でも特に重篤な巨大冠動脈瘤を残す例もあり、問題は解決したわけではない。これに対して一部の小児科医からは、「医療機関や治療する小児科医の特性によって、巨大冠動脈瘤の出現頻度が異なるのではないか?」という疑問が出されている。また別の小児科医の中には「免疫グロブリンを第1病日、第2病日などの極めて早期に使用し、炎症が最も強い第4～6病日頃に既に使用し終わっていると、心後遺症を残しやすくなるのではないか」とも考えている者もいる。そこで川崎病全国調査結果、およびこれに付随する調査結果を用いて、医療機関の特性と心後遺症発生頻度の関連を検討した。

第12回～第14回川崎病全国調査(1991年～1996年の患者を対象)を用いた。患者が受診した1,453の医療機関を次の3種類の方法で区分けした。(1)日本川崎病研究会会員が所属する施設かどうか、(2)第1～2病日に川崎病と診断された(疑われた)患者に対して、すぐに免疫グロブリン療法を開始するか、(3)受診した川崎病患者の患者数。以上の特性ごとに区分された医療機関ごとに、川崎病患者に占める心後遺症を持つ者の割合、および巨大冠動脈瘤を残した者の割合を観察した。

川崎病研究会会員の所属する医療機関では心後遺症の発生割合はやや低かったが、巨大冠動脈瘤の発生割合はやや高い傾向が観察された。初期の免疫グロブリン使用方針については、診断がつき次第第1～2病日で投与する医療機関と比べて、第4～5病日まで経過観察するところの方が心後遺症および巨大冠動脈瘤の発生割合が男でやや低い傾向が見られたが、女では違いは観察されなかった。患者数の多い医療機関の方が心後遺症及び巨大冠動脈瘤発生割合が高い傾向が、特に年齢調整した割合において見られた。

全ての項目の相互影響を除去したロジスティックモデルによる解析結果を表1に示す。性(男)、年齢(1～2歳に対する0歳)、免疫グロブリン使用の有無(なしに対するあり、ただし心後遺症のみ)で有意にリスクの上昇を認めたと、その他の項目では有意な関連は認められなかった。しかしながら、免疫グロブリン使用は、統計学的には有意ではないものの、巨大冠動脈瘤のリスクを上昇させていた。また、会員の所属する医療機関や、患者数の多い医療機関では、心後遺症の出現頻度にはほとんど影響を与えないか、あるいはややそのリスクを低下させていたが、巨大冠動脈瘤のリスクは上昇させていた。これは専門医療機関に重症例が集中するためと考えられた。

表1 医療機関の特性と川崎病心後遺症・ロジスティック回帰分析結果(オッズ比と95%信頼区間)

		心後遺症	巨大冠動脈瘤
性	男	1.00	1.00
	女	0.70 (0.60-0.82)	0.46 (0.25-0.87)
年齢	0歳	1.00	1.00
	1-2歳	0.74 (0.62-0.88)	0.40 (0.19-0.87)
	3-4歳	0.88 (0.71-1.09)	1.28 (0.64-2.58)
	5歳以上	1.04 (0.81-1.34)	1.33 (0.58-3.0)
免疫グロブリン使用の有無	なし	1.00	1.00
	あり	1.27 (1.03-1.57)	1.56 (0.66-3.67)
日本川崎病研究会会員の所属の有無	所属しない	1.00	1.00
	所属する	0.92 (0.78-1.09)	1.61 (0.90-2.90)
初期の免疫グロブリン投与方針	第1～2病日で使用	1.00	1.00
	第4～5病日まで観察	0.99 (0.85-1.15)	0.93 (0.53-1.65)
患者数(第1回～第15回全国調査)	49人以上	1.00	1.00
	48人以下	0.93 (0.73-1.19)	1.01 (0.39-2.61)

2. 巨大冠動脈瘤の症例対照研究

第15回川崎病全国調査(1997、1998年の2年間の患者を対象)で報告された巨大冠動脈瘤を合併する患者の検討を行い、危険因子を明らかにした。この調査では69人の巨大瘤例が報告されたが、このうち56人は第9病日までに報告医療機関を受診していた。これら

表2 巨大冠動脈瘤の危険因子（オッズ比と95%信頼区間，多変量解析）

	odds ratio (95% CI)
性（男/女）	0.34 (0.12-1.01)
年齢（/1-2歳）	
0歳	2.06 (0.81-5.24)
3-4歳	1.08 (0.30-3.88)
5歳以上	0.60 (0.13-2.76)
再発例（+/-）	1.09 (0.20-5.82)
同胞例（+/-）	1.26 (0.13-12.0)
ヘマトクリット（10%上昇）	0.82 (0.19-3.63)
白血球数（1000mm <sup>3</sup> 上昇）	1.06 (0.97-1.15)
好中球（10%上昇）	1.39 (1.00-1.93)
免疫グロブリン療法	
開始病日（1日遅れ）	1.06 (0.82-1.36)
開始病日（/第4-7病日）	
第1-3病日	0.61 (0.14-2.68)
第8病日以降	3.48 (0.65-18.6)
投与期間（1-2日/3日以上）	0.12 (0.02-0.85)
総投与量（1500-2499mg/kg体重）	
1500mg/kg未満	0.30 (0.08-1.16)
2500mg/kg以上	0.52 (0.06-4.99)
追加投与（+/-）	43.6 (14.4-131)

第9病日までに受診した患者のみを解析

の患者が受診した医療機関から報告された巨大冠動脈瘤を有しない川崎病患者を対象として、条件付きロジスティックモデルでオッズ比を求めた。

56例のうち43例が男であった。0歳児、5歳以上の年長児が多い傾向が見られた。再発例、同胞例、死亡例がそれぞれ3例ずつ含まれていた。

すべての項目を調整したオッズ比を表2に示す。男、乳児例、好中球割合上昇、第8病日以降の免疫グロブリン投与開始、免疫グロブリンの追加投与が巨大冠動脈瘤の危険因子として観察され、逆に免疫グロブリン超大量1回投与を示唆する1-2日間の投与で巨大瘤の発生確率が低くなっていた。

（文責：自治医科大公衆衛生学 中村好一）

### 川崎病治療における「うそ」と「ほんと」

京都第二赤十字病院小児科  
清澤 伸幸 先生



演者 清澤伸幸先生

「うそ」と「ほんと」という表題をつけたのは、現時点で正しいと思ってもそれが将来大きな誤りであったり、逆に間違っていると思ってもそれが真実であることは珍しいことではない。川崎病の治療においても時代と共に変遷がみ

られる。川崎病の症状や合併症に心炎がみられることから、溶連菌感染後に起こるリウマチ熱と同様に副腎皮質ホルモンが初期治療に使われるのは当然のことであった。私も昭和50年前後、副腎皮質ホルモン剤を何の疑いもなく使用していた。しかし、後から振り返ってみると瘤例や心筋梗塞例を作っていたという事実は歪められない。昭和58年に古庄らが大量免疫グロブリン療法の有効性を発表した後、厚生省の班会議でも取り上げられ議論がなされた。作用機序が不明なこと、乳幼児に大量の免疫グロブリンを投与することによる免疫系に与える危険などから少量投与から検討がなされ、平成2年になってスルホ化製剤が200mg/kg・5日間を限度とし適宜増減するとしてようやく健康保険で承認された。以後、免疫グロブリン療法が川崎病治療の中心となっている。

### 当院における治療方針と治療成績

免疫グロブリンの話をする前に当院における治療方針と治療成績を示す。当院における昨年までの治療方針は 確定診断ができれば原則として全例免疫グロブリンを使用。第5病日より治療を開始する。

400mg/kgを5日間投与する。病初期はアスピリンを併用しない。発熱が続いても追加投与はしない。である。なお、今年度からの1日用量は2g/kgの超大量療法他施設共同研究に参加中である。平成元年から12年末までの治療成績を表1に示す。急性期治療を行った198例中、冠動脈障害例は一過性拡大が3例、瘤が3例の6例(3.0%)にすぎず、平成7年4月以降100例以上異常を残した症例は経験していない。

表1 当院における発症年度別冠動脈障害の頻度

発症年度	異常なし	一過性	瘤	合計
1	15 (88.2%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	17
2	16 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16
3	10 (90.9%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	11
4	14 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14
5	19 (95.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	20
6	11 (91.7%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	12
7	12 (92.3%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	13
8	19 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	19
9	15 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	15
10	17 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17
11	25 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	25
12	19 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	19
合計	192 (97.0%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	198

### 免疫グロブリンの1日用量

第15回全国調査をもとに免疫グロブリンの1日用量と後遺症との関係について検討した。施設によって免

疫グロブリンは重症例にはより多くの量が、軽い例には少ない量が使用されるという傾向があり、そのバイアスを避けるために調査期間中、同一用量で使用されていた施設に限って検討対象とした。全国調査では心後遺症は急性期と後遺症期に分けて集計されているが、今回は一過性と後遺症の持続という観点から急性期のみ異常があった例は一過性として集計し直した(表2)。治療群では2g/kg群が最も成績が良く、あっても障害の程度は軽く巨大瘤や心筋梗塞例は認めなかった。すでに米国ではNewburgerの報告以来2g/kgが標準治療となっており本邦においても2g/kgの超大量療法を健康保険で早急に承認すべきである。

表2 1日用量別に見た冠動脈後遺症

1日用量	対象例	なし	一過性	後遺症あり	拡大	瘤	巨大瘤
400mg/kg	1,572	1,274 81.0%	194 12.3%	104 6.6%	74 4.7%	21 1.3%	9 0.6%
1g/kg	762	626 82.2%	90 11.8%	46 6.0%	28 3.7%	15 2.0%	3 0.4%
2g/kg	293	242 82.6%	40 13.7%	11 3.8%	9 3.1%	2 0.7%	0 0.0%

\*第15回全国調査より抽出  
\*\*心筋梗塞例や狭心症例は巨大瘤に含める

### 免疫グロブリンの投与開始病日について

過去の全国調査や近畿地区の調査から治療開始病日が第3病日以内と第8病日以降に開始された症例に冠動脈障害の発生率が高くなっている。治療が遅れた理由として主治医の認識不足というよりも症例によって症状がそろわないのに時間がかかり、その結果として診断が遅れることが多い。乳幼児で発熱が続く場合は症状がそろわなくても川崎病を疑って心エコー検査を行うべきである。一方、第3病日以内に治療開始した症例にも発生頻度が高い。これは早く見つかるほどそれだけ重症といえるのかあるいは別の要因があるのか検討してみる必要がある。先の全国調査の結果を治療開始病日別に分けてみた(表3)。重症度によるとすればいずれの治療群でも早期投与が群が悪くならなければならない。しかし、1g/kg群では第4病日以内での成績が最も良く、第5～7病日では最も悪く、かえって悪くなっている。2g/kg群は第5～7病日で際立って良くなっている。以上の結果から早期治療群が重症度によって成績が悪くなっていると考えられるよりも投与時期が関係していると考えた方が合理的である。

表3 投与開始病日別にみた冠動脈後遺症

第4病日以内に治療開始				
1日用量	対象例	なし	一過性	後遺症あり
400mg/kg	508	401 78.9%	67 13.2%	40 7.9%
1g/kg	282	226 80.1%	41 14.5%	15 5.3%
2g/kg	109	84 77.1%	19 17.4%	6 5.5%
第5-7病日に治療開始				
1日用量	対象例	なし	一過性	後遺症あり
400mg/kg	1,064	873 82.0%	127 11.9%	64 6.0%
1g/kg	480	400 83.3%	49 10.2%	31 6.5%
2g/kg	184	158 85.9%	21 11.4%	5 2.7%

### アスピリンの併用

ほとんどの症例でアスピリンが併用されている。肝障害がみられる場合にフルルビプロフェンが使用される。アスピリンは抗炎症、解熱鎮痛効果と抗血小板作用などを期待して用いられている。果たして、免疫グロブリン療法に併用が必要であろうか。病初期はアスピリンの消化管の吸収が悪く血中濃度が上がりにくいとされており、冠動脈の拡張もまだみられない。免疫グロブリンの効果があればすみやかに解熱し、冠動脈障害を残すこともない。それゆえ、当院では病初期にアスピリンの併用を行っていない。400mg/kgを5日間投与した群でその間アスピリンを併用した群としない群で有熱期間をみたところ使用しない群の方が有熱期間が短かった。症例数がまだ少ないので結論は出せないが今後とも検討する必要がある。

以上、川崎病における免疫グロブリンを含めた治療法のありかたについて自分の考えをふまえて概説した。しかし、表題でも触れたように、今、正しいと思っても後になって否定されることがあり、常に決めつけることなくよりよい医療の充実を目指して何をすべきか切磋琢磨していかなければならない。

最後に講演機会を与えてくださった東京川崎病連絡会の先生方に厚くお礼申し上げます。

(文責：京都第二赤十字病院小児科 清澤伸幸)

## かけがえのない「いのち」、守り続けたい。そして、人々の健やかさに貢献——

日本製薬株式会社は、人々の健やかさに貢献する企業として、一段の努力と研鑽を重ねユーザーの信頼に応えていきます。

日本製薬株式会社  
東京都千代田区東神田一丁目9番8号  
TEL 03-3864-8411