

原 著

当院での川崎病治療における大量ガンマグロブリン療法の 投与速度に関する検討

小野瀬 祐 太, 涌 井 直 人, 長 崎 翔, 早 川 達 也,
横 田 望 美, 玉 那 覇 瑛 太, 窪 田 祥 平, 和 田 芳 雅,
早 野 聡 子, 只 木 弘 美, 粟 生 耕 太

大和市立病院 小児科

要 旨：現在，川崎病の標準治療は大量ガンマグロブリン静注（IVIG; intravenous immune globulin）療法とされている。2018年2月にポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンの添付文書が改訂され，最大投与速度が0.03 ml/kg/minから0.06 ml/kg/minに変更された。当院においても2018年4月から最大投与速度をこれまでの0.03 ml/kg/minから0.06 ml/kg/minへ変更した。投与速度上昇に伴い1回あたりのIVIG投与時間が短縮され，解熱までの病日が短縮されることやIVIG不応例に対しより早い追加治療ができる可能性が考えられた。今回，診療録をもとに最大投与速度0.03 ml/kg/min群（A群）43例と0.06 ml/kg/min群（B群）17例について後方視的に比較検討した。両群間で性別，月齢，重症度に差はなかった。1回のIVIG療法で解熱が得られたのは，A群28例，B群15例，2回のIVIG療法を要したのはA群7例，B群2例であった。IVIG療法のみでは解熱せず追加治療のため高次医療機関に転院となった例はA群では8例あったものの，B群では1例も認めなかった。いずれの項目も統計学上の有意差はなかった。今回の検討では，症例数が少ないため有意差が得られなかった可能性があり，今後症例数を重ねて再検討する余地があると考えられた。

Key words: 川崎病 (Kawasaki disease), ガンマグロブリン療法 (gamma-globulin therapy), ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (polyethylene glycol treated human normal immunoglobulin), 投与速度 (administration rate)

緒 言

川崎病は1967年に小児科医の川崎富作が初めて報告¹⁾した原因不明の全身性血管炎症候群である。川崎病による血管炎は特に冠動脈に強く炎症が惹起され，無治療では約25%に冠動脈瘤を生じることが知られている。現在，大量ガンマグロブリン静注（IVIG; intravenous immune globulin）療法とアスピリン（ASA; acetylsalicylic acid）の併用が標準的治療として広く用いられており，当院でも川崎病患児に対しIVIG療法2 g/kg単回投与＋ASA療法を行っている。

2018年2月にポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンの添付文書が改訂され，最大投与速度が0.03 ml/kg/minから0.06 ml/kg/minに変更された。当院においても2018年4月から最大投与速度をこれまでの0.03 ml/kg/minから0.06 ml/kg/minへ変更した。最大投与速度が上昇することにより1回あたりのIVIG投与時間が短縮され，解熱までの病日が短縮されることやIVIG不応例に対し，より早い追加治療ができる可能性が考えられた。そこで今回，診療録をもとに当院での川崎病治療におけるIVIG投与速度による差異を後方視的に検討することとした。

小野瀬祐太, 神奈川県大和市深見西8-3-6 (〒242-8602) 大和市立病院 小児科
(原稿受付 2019年2月13日/改訂原稿受付 2019年3月4日/受理 2019年3月22日)

表1 患者背景

	A群	B群	P値
男/女	23/20	10/7	0.779
入院時月齢*	30(6~70)	28(9~60)	0.73
Na(mmol/l)*	135(131~140)	134(130~139)	0.39
AST(U/l)*	38(19~579)	45(20~2119)	0.203
ALT(U/l)*	24(5~331)	20(9~1084)	0.56
総ビリルビン(mg/dl)*	0.65(0.2~4.7)	0.80(0.3~3.6)	0.926
CRP(mg/dl)*	6.05(0.63~20.43)	7.20(0.10~14.25)	0.203
血小板数($\times 10^4/\mu\text{l}$)*	34.4(12.9~71.1)	35.6(19.3~55.1)	0.611
収縮期血圧(mmHg)*	104(90~138)	108(92~146)	0.396

* 中央値 (範囲)

表2 A群(最大投与速度0.03ml/kg/min)と、B群(最大投与速度0.06ml/kg/min)の比較

	A群	B群	P値
最大収縮期血圧(mmHg)*	110(94~142)	108(98~166)	0.276
初回IVIGから解熱までの病日*	2(1~13)	1(1~5)	0.101
冠動脈瘤を形成した例	0	0	

* 中央値 (範囲)

IVIG: ガンマグロブリン療法

方 法

2017年4月から2018年12月までに川崎病の診断に至り、当院でIVIG療法を施行された当時6か月から6歳までの児を対象とした。当院での川崎病治療におけるIVIG療法は、2018年3月までは0.01 ml/kg/minで投与を開始し、1時間後までに有害事象がみられなければ0.03 ml/kg/minまで投与速度を速め、投与完了まで24時間としていた。2018年4月以降は、0.01 ml/kg/minで投与を開始し、1時間後までに有害事象がみられなければ0.03 ml/kg/minまで投与速度を速め、さらにその1時間後まで問題なければ0.06 ml/kg/minで投与し、投与完了まで12時間程度に投与時間が短縮された。

今回の検討では、入院診療録からの後方視的研究とし、IVIG投与速度が最大0.03 ml/kg/minの群(A群)と0.06 ml/kg/minの群(B群)に分け、2群間での比較を行うこととした。

検討項目は、性別、入院時月齢、また両群の重症度として、群馬スコア²⁾、久留米スコア³⁾、大阪スコア⁴⁾を参考に入院時の血清ナトリウム、AST、ALT、総ビリルビン、CRP、血小板数とした。また投与中の変化として、容量負荷による血圧上昇が考えられたので、投与前の収縮期血圧と投与中の最高収縮期血圧も比較した。転帰としては、IVIG投与開始から解熱までの日数、IVIG療法施行回数またはさらなる追加治療の必要性の有無、冠動脈瘤形成の有無について検討した。

また、24時間以上37.5°C未満を維持できたときを解熱とした。IVIG不応の判断は、投与終了から24時間を経過しても解熱が得られない場合とした。当院ではインフリキシマブ投与などは行っておらず、2回のIVIGで解熱が得られない場合は、転院としている。転院した症例(不応例)についての解熱までの日数に関しては、転院先からの報告書を参考に決定した。なお、川崎病治療においてステロイド投与は施行していない。

統計学的解析はEZR⁵⁾を使用した。性別、IVIG療法施行回数またはさらなる追加治療の必要性の有無に関してはFisherの正確検定を、その他の項目についてはマンホイットニーU検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

A群43例、B群17例について解析を行った。患者背景として、両群間で性別、入院時月齢、血液検査値、投与前の収縮期血圧に差はみられなかった(表1)。

投与中の最高収縮期血圧は2群間で有意差は生じなかった。初回のIVIG療法開始から解熱までの日数も検討したが、こちらも2群間で有意差は生じなかった。また両群とも冠動脈瘤を形成した症例はみられなかった(表2)。

各群でIVIG施行回数と解熱の関係に関しては、1回のIVIG療法で解熱が得られたのは、A群では28例(65.1%)、B群では15例(88.2%)、2回のIVIG療法を要したのはA

表3 A群とB群におけるIVIG施行回数と症例数

	A群	B群
IVIG 1回で解熱が得られた例	28 (65.1%)	15 (88.2%)
IVIG 2回で解熱が得られた例	7 (16.3%)	2 (11.8%)
IVIG 2回で解熱しなかった例	8 (18.6%)	0 (0%)

IVIG: ガンマグロブリン療法

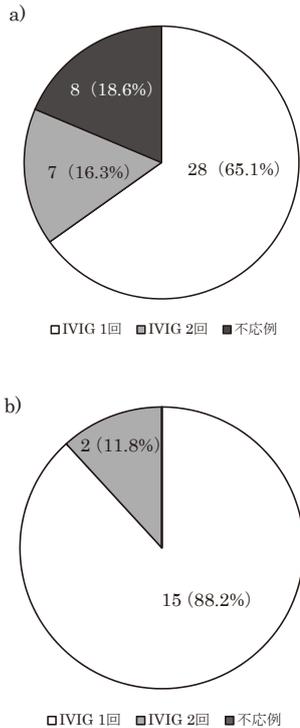


図1 IVIG施行回数と症例数の関係

a) は A 群43例の, b) は B 群17例の IVIG 施行回数と症例数の割合である。
IVIG: ガンマグロブリン療法

群では7例 (16.3%), B群では2例 (11.8%) であった。IVIG療法のみでは解熱せずに追加治療のために高次医療機関に転院となった例はA群では8例 (18.6%) だったものの, B群では1例もなかった (図1および表3)。両群間に統計学上の有意差はみられなかったが, A群において解熱に至るまでの日数, IVIG不応で高度医療機関へ転院する症例が多い傾向にあった (図2)。

考 察

川崎病急性期治療のガイドライン⁶⁾では, 現時点で最も信頼できる抗炎症療法は, 早期のIVIG療法の開始であるとされている。1984年に古庄ら⁷⁾が, 1986年にNewburgerら⁸⁾が当時標準的治療であったASA療法に比べ, 冠動脈病変合併率を有意に減少させることを明らかにし, さらに, 1991年にはNewburgerら⁹⁾がIVIG分割投

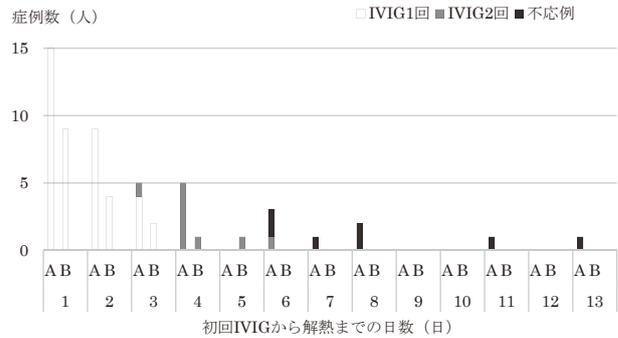


図2 IVIG施行回数別, 初回IVIGから解熱までの日数と症例数の関係
両群の初回IVIGから解熱までの日数と症例数をIVIG施行回数で分けて示した。
IVIG: ガンマグロブリン療法

与 (400mg/kg/day × 4 days) + ASA群とIVIG単回投与 (2g/kg/day × 1 day) + ASA群とでは後者の方が冠動脈病変合併率を有意に低いことを報告した。その後のメタ解析でもIVIGは容量依存性に冠動脈病変形成阻止効果があることが示され, IVIGの川崎病急性期治療エビデンスが確率されるに至った。第21回川崎病全国調査¹⁰⁾の結果では, 全症例の約89.5%がIVIGの投与を受けており, そのうち約85%が2g/kg単回投与であった。IVIGが川崎病における第一選択治療案であることは確立しているが, 1回目の投与では解熱効果が十分でない症例が存在し, その対応方法長く検討されている。第21回川崎病全国調査の結果では, 初回IVIG不応例への追加治療として約91.5%にIVIG再投与が選択されている。当院でも, 川崎病の診断に至った例に対し, IVIG 2g/kg単回投与+ASA 30mg/kg/dayで加療とし, 解熱効果が不十分の場合, IVIG 2g/kg再投与を行っている。それでも効果が不十分の場合は, 高次医療機関に転院とし, 追加の加療を依頼している。

一方で, 単回投与における投与時間に関して江上ら¹¹⁾はポリエチレングリコール処理免疫グロブリン12時間投与と24時間投与を検討し, 急性期冠動脈病変に有意差はないものの12時間投与でIVIG不応例が増加したと報告している。

今回, 投与時間の短縮を図ることで, 解熱までの病日を短縮することができる可能性や, 不応例をより早く判

定し, 2 回目の IVIG 療法を速やかに行うことで, 不応例を減らすことができるのではないかと考えた. 検討の結果, 従来通りの投与速度群では43例中 8 例が2 回の IVIG 投与に不応となり, 追加治療に至った. 投与速度を速めた群では不応例は 1 例もないという結果であったが, 統計学的有意差はみられなかった. 症例の重症度や IVIG 療法を開始する病日, 追加する病日などが異なった可能性がある. また, 両群とも冠動脈瘤を形成した例はなかったが, 今回治療を要さない冠動脈拡張などに関しては検討しておらず, 今後の課題となった.

今回の検討では, 症例数が少ないため統計学上の有意差が得られなかった可能性があり, 今後症例数を重ねて再検討する余地があると考えられた.

本論文は後方視的検討とし, ヘルシンキ宣言に沿って倫理面に配慮し作成した.

文 献

- 1) 川崎富作: 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群. アレルギー, **16** (3): 178 - 222, 1967.
- 2) 小林 徹, 小林富男, 荒川浩一: 川崎病急性期治療の進歩. 循環器内科, **69**: 324 - 329, 2011.
- 3) Egami K, Muta H, Ishii M, et al: Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. J Pediatr, **149**: 237 - 240, 2006.
- 4) Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al: Prediction of nonresponsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. Eur J Pediatr, **166**: 131 - 137, 2007.
- 5) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation, **48**: 452 - 458, 2013.
- 6) 佐地 勉, 鮎澤 衛, 三浦 大ら: 川崎病急性期治療のガイドライン. 日本小児循環器学会雑誌, **28**: s 1 - 28, 2012.
- 7) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al: high-dose intravenous immunoglobulin for Kawasaki disease. Lancet, **324**: 1055 - 1058, 1984.
- 8) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al: The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. N Engl J Med, **315**: 341 - 347, 1986.
- 9) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. N Engl J Med, **324**: 1633 - 1639, 1991.
- 10) 特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ: 第21回川崎病全国調査成績. 2011 年 9 月 <http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyouto/20110915/mcls21report.pdf>
- 11) 江上公康, 牟田広実, 石井正浩: ポリエチレングリコール処理ガンマグロブリン製剤を用いた川崎病治療 投与方法の検討. Medical Postgraduates, **42**: 67 - 69, 2004.

Abstract

ANALYSIS OF THE RATE OF INTRAVENOUS IMMUNE GLOBULIN
ADMINISTRATION FOR KAWASAKI DISEASE

Yuta ONOSE, Naoto WAKUI, Sho NAGASAKI, Tatsuya HAYAKAWA, Nozomi YOKOTA, Eita TAMANAHA,
Shohei KUBOTA, Yoshimasa WADA, Sataoko HAYANO, Hiromi TADAKI, Kota AO

Department of Pediatrics, Yamato Municipal Hospital

In general, the standard treatment of Kawasaki disease has become intravenous immune globulin (IVIG) therapy in recent years. In February 2018, the package insert of polyethylene glycol-treated human normal immunoglobulin was revised, and the maximum administration rate was changed from 0.03 ml/kg/min to 0.06 ml/kg/min. In our hospital, the maximum administration rate of IVIG was changed from 0.03 ml/kg/min to 0.06 ml/kg/min in April 2018. We consider that patients can now have their temperature reduced earlier and they can receive the additional treatment earlier because the administration time of IVIG has been shortened. In this study, 43 patients with the maximum administration rate of 0.03 ml/kg/min group (group A) and 17 cases with the maximum administration rate 0.06 ml/kg/min group (group B) were retrospectively compared based on their medical records. There were no differences in sex, age, and severity between the two groups. Overall, 28 patients in group A and 15 patients in group B received IVIG therapy only once, and 7 patients in group A and 2 patients in group B required it twice. Eight patients in group A did not recover with only the IVIG therapy, so they needed additional treatment. All patients in group B were cured by the IVIG therapy alone once or twice. There were no significant differences between any of the items. There were probably no significant differences in this study because the number of cases was small, though significant differences might be found with a larger number of cases. This must be re-examined in the future when more cases become available for analysis.

