

— 原 著 —

川崎病の初回免疫グロブリン (IVIG) 療法不応例における 血清 IgG 上昇量と IVIG 追加投与量の検討

新 田 恩, 村 田 祐 二, 藤 原 幾 磨

要旨: 【緒言】 川崎病は原因不明の血管炎であり, 冠動脈瘤の合併が最も問題になる。川崎病の標準的治療である初回免疫グロブリン (IVIG) 療法の不応例は少なからず存在し, 冠動脈瘤を来たすリスクが上がる。不応例に対し IVIG 追加投与が一般的だが, 川崎病急性期ガイドライン²⁾ に追加投与量は明記されていない。そこで初回治療前後の血清 IgG 上昇量から追加 IVIG 投与量を検討できないかと考えた。【方法】 川崎病において初回 IVIG 不応 22 例の血清 IgG 値の上昇量と追加治療の有無を後方視的に検討した。追加治療 2nd ラインまでの群 (2nd 群) と追加治療 3rd ラインを要した群 (3rd 群) で比較検討した。【結果】 初回治療前後の IgG 上昇量で 3rd 群では有意に低かった。【結論】 追加治療 3rd ラインを要する場合は初回 IVIG 投与での IgG 上昇量が不十分であり, 初回 IVIG 不応例における IVIG 追加投与量は血清 IgG 上昇量を踏まえて検討するべきである。

はじめに

川崎病は乳幼児に好発する原因不明の血管炎であり, 冠動脈瘤の合併症を来たしうる。川崎病急性期の初回治療に免疫グロブリン療法 (Intravenous Immunoglobulin: IVIG) 2 g/kg 投与は 2003 年から保険診療として行われており, 第 25 回川崎病全国調査成績¹⁾ でも 2 g/kg 投与は 95.7% の症例で実施され標準的な治療となっている。IVIG 療法により, 早期に炎症をおさえ冠動脈瘤発生を抑制することが大切である。しかし, 初回 IVIG 治療群不応例は少なくはなく, 全国調査にて 19.7% 存在する。不応例に対する追加治療として IVIG 追加投与はその内 91.1% で行われている。しかし, 川崎病急性期ガイドラインでは IVIG 追加投与量について明記されていない。

当院では IVIG 不応予測スコア²⁾ にかかわらず, 初回 IVIG 療法 2 g/kg 投与とアスピリン内服治療 (冬季はフルルピプロフェンに変更) を行っている。初回 IVIG 不応例に対して基本的に IVIG 追加投与, プレドニン (PSL) 投与の併用などを選

択しているが, IVIG 追加投与量は個々の症例で主治医判断としている。

今回我々は当院における初回 IVIG 不応例における血清 IgG 上昇量から IVIG 追加投与量を検討できないかと考えた。

対象と方法

2017 年 1 月から 2019 年 6 月に当院に入院した川崎病 178 例中, 初回 IVIG 不応 33 例のうち, IgG 値検査未施行例を除く 22 症例を解析対象とした。IVIG 不応の判断は IVIG 投与終了後 24 時間の時点で発熱があるものや症状や血液検査から判断した。さらに追加治療 2nd ライン不応の判断は, 2 回目の IVIG 投与終了後に発熱を認めるか, 症状や血液検査より判断した。初回治療前後の IgG 値の上昇量と追加治療の内容を検討した (図 1)。

不応例のうち追加治療 2nd ラインを施行し追加治療 3rd ラインが不要だった症例 15 例を 2nd 群, 追加治療 3rd ラインまで要した 7 例を 3rd 群とした。検討項目は, 年齢, 川崎病症状数 (2019 年 5 月の改訂前の診断基準で行った²⁾), 初回治療開始病日, 追加治療 2nd ライン開始病日, 追加治療

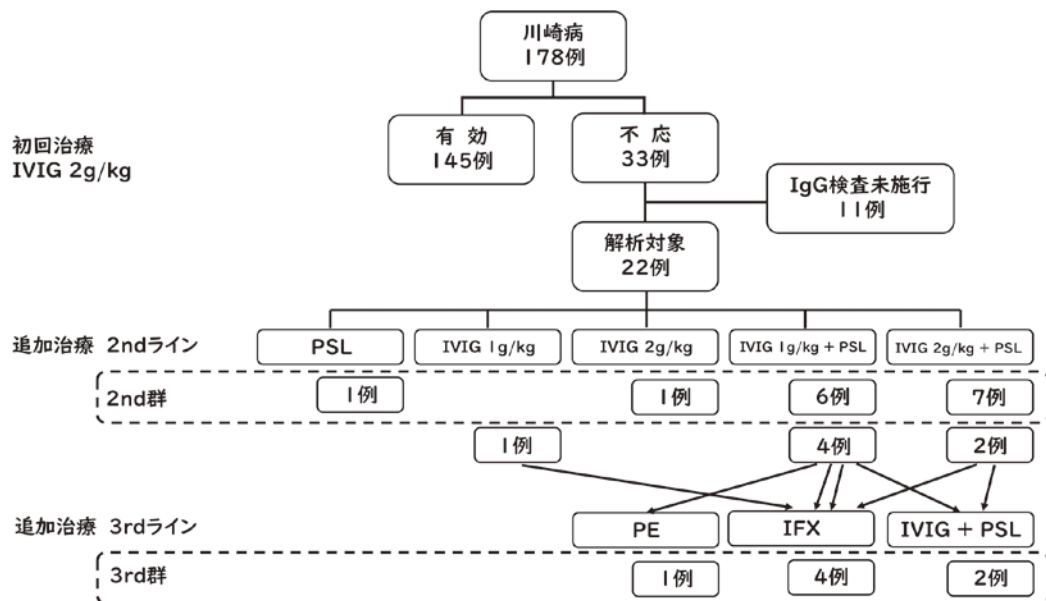


図 1. 当院での川崎病治療フローチャート
 IVIG : Intravenous immunoglobulin
 PSL : Prednisolone
 PE : Plasmaexchange
 IFX : Infliximab

2nd・3rd ライン内容, 初回 IVIG 投与前と投与後 (IVIG 投与終了後 24 時間程度) の IgG 値上昇量, 冠動脈病変の有無とした.

解析は 2 群間の検定は Excel 統計で Mann-Whitney U test で行い, P 値の有意水準を 0.05 に設定した. ROC (receiver operating characteristic) 曲線は BellCurve for Excel (version3.0) を用いて作成した.

結 果

2nd 群, 3rd 群において年齢, 川崎病主症状数で有意差はなかった. IVIG 不応予測スコア (群馬大スコアを使用) でも有意差はなかった. 初回 IVIG 投与開始病日, 2nd ライン治療開始病日でも有意差は認めなかった (表 1).

冠動脈病変は 2nd 群で 2 例であった. 一過性拡張が 1 例と, 左冠動脈 4 mm と右冠動脈 4 mm の拡張を認めたが 6 か月で退縮した 1 例であった. 3rd 群では 2 例で, 一過性拡張が 1 例と, 第 50 病日で心臓カテーテル検査を施行し左 4.8 mm の

表 1 対象の臨床像

	2nd 群 15 例	3rd 群 7 例	p 値
年齢 (歳)	2 (0-5)	2 (0-8)	ns
不全型 (例)	3 例	1 例	-
IVIG 不応予測スコア (群馬大スコア) (点)	4 (1-10)	5 (4-10)	ns
初回 IVIG 投与日 (日)	4 (3-6)	5 (3-6)	ns
追加治療 2nd ライン 開始 (日)	7 (5-9)	8 (5-8)	ns
冠動脈病変 (例)	2 例	2 例	-

中央値 (最小値-最大値) で記載した. 両群において有意差は認めなかった.

冠動脈瘤形成と右 3.6 mm の拡張を認めた 1 例だった (表 1).

追加治療 2nd・3rd ラインの内容は図 1 の通りである. 追加治療 2nd ラインにおいて IVIG 1g/kg の 1 例, IVIG 1g/kg+PSL 併用の 10 例中 4 例, IVIG 2g/kg + PSL 併用の 9 例中 2 例で追加治療

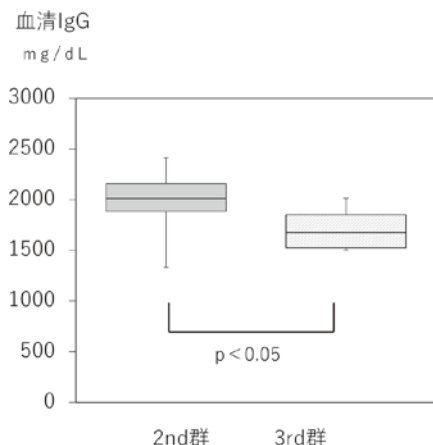


図2. 初回 IVIG 投与前後の IgG 上昇量
箱ひげ図 (箱中央線が中央値, 最小値-最大値)
縦軸: 血清 IgG 値 (mg/dL)
横軸: 左 2nd 群, 右 3rd 群
3rd 群が有意に低値となった。

3rd ラインが必要となった。追加治療 3rd ラインは、インフリキシマブ (IFX) 投与が 4 例、血漿交換 (PE) が 1 例、追加治療 2nd ライン後の PSL 減量または中止後の再燃による 2 症例が IVIG 1-2 g/kg 追加投与と PSL 2 mg/kg/day 併用となった (図 1)。

追加治療 3rd ラインを要した 7 例のうち、追加治療 2nd ラインで IVIG の追加投与量が 1 g/kg だった症例が 5 例 (71%) であった。

初回 IVIG 治療前後の IgG 値上昇量は、2nd 群 2,013 (1,658-2,393) mg/dL, 3rd 群 1,676 (1,499-2,014) mg/dL と有意差を認め、3rd 群で有意に低かった (図 2)。

IgG 上昇量と追加治療 3rd ラインの有無における ROC 曲線を作成し 1,704 mg/dL をカットオフ値とすると感度 0.7143, 特異度 0.8667, Area Under curve: AUC 0.79 であった (図 3)。

考 察

今回の検討において、初回 IVIG 不応例のうち追加治療 3rd ラインが必要になる症例では、初回 IVIG 療法前後の IgG 上昇量が低値である可能性が示唆された。また、追加治療 3rd ラインが必要になった症例では追加治療 2nd ラインにおいて

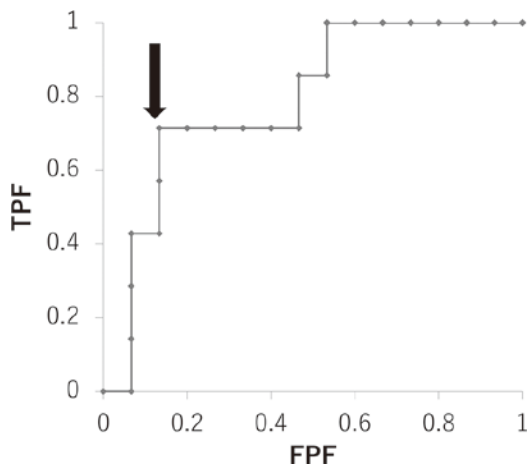


図3. 両群における IgG 上昇量と 3rd ライン治療有無における ROC 曲線
横軸: False Positive Fraction (FPF)
縦軸 True Positive Fraction (TPF)
矢印: カットオフ値 1,704 mg/dL
感度 0.7143, 特異度 0.8667, Area Under curve: AUC 0.79

IVIG 投与量が 1 g/kg の症例が多く含まれていた。

初回 IVIG 投与後の IgG 値上昇量が低くなった原因について推察する。IVIG の川崎病に対する作用機序は完全には解明されていない。作用機序として、ガンマグロブリンの Fc 部分がマクロファージなどの細胞上の Fc 受容体と結合することで免疫担当細胞の活性が抑制され、血管内皮細胞への間接的な作用が働いているとされており、炎症が強く炎症性サイトカインが高ければ免疫グロブリンが消費される。他には、血管透過性亢進により血管外漏出するなどにより IgG が低値となるため IVIG 投与量もより多く必要である可能性が考えられる^{3,4)}。

ROC 曲線において追加治療 3rd ラインを回避するカットオフ値が 1,704 mg/dL であった。このことから、初回 IVIG 投与前後の IgG 上昇量が 1,704 mg/dL 以下の場合には追加治療 2nd ラインにおいて IVIG 投与量を 2 g/kg にすることで IgG 上昇量が増え、侵襲性の高い血漿交換や副作用や合併症のある IFX 投与などの 3rd ラインの治療を回避できる可能性があると考えられる。

しかし、IgG 値によらず IgG 上昇量で IVIG 追

加投与量を決める場合には投与後の IgG 値が高値になり合併症を来たすリスクが考えられる。そのためガンマグロブリン投与量は、血栓などのリスクから、総蛋白 10 g/dL、IgG 値 5,000 mg/dL までとするべきである^{5,6)}。このように IgG 値には上限もあることから IVIG 療法に併用する治療法として PSL など積極的に検討する必要があると考える。

3rd 治療群の中には、追加治療 2nd ラインでの PSL の減量に伴う再燃例が存在し、その対応として PSL 再増量のみでなく IVIG 追加投与の併用が有効であると報告されている⁷⁾。その理由として、PSL の抗炎症作用や血管透過性抑制作用により IgG 上昇が大きくなる可能性が考えられる。

最新の川崎病急性期治療のガイドライン (2020 年改訂版)¹¹⁾ では、初回 IVIG 不応予測スコアの高リスクでは初回 IVIG 治療に PSL 併用やシクロスポリン併用が推奨されており、当院でも 2020 年 11 月から治療方針を変更し初回治療において高リスク群で IVIG 療法に PSL 併用治療としている。今後はそれにより初回 IVIG 前後での IgG 上昇量に変化が出るのか検討していきたい。また最新のガイドラインでも追加治療の IVIG 再投与の推奨は変わらないが、追加投与量の明記はなかった。今後は、初回 IVIG 不応例において、IgG 上昇量によって追加 IVIG 投与量を検討していきたいと考えている。

結 語

初回 IVIG 不応例における IVIG 追加投与量は、IgG 上昇量が 1,704 mg/dL 以下では 2 g/kg 投与を検討するべきである。

本論文の内容を 2020 年 8 月 21-23 日に第 123 回日本小児科学会 (神戸, ハイブリッド開催) で発表した。

本論文の発表にあたり開示すべき COI (利益相反) はありません。

文 献

- 1) 第 25 回川崎病全国調査成績
<https://www.jichi.ac.jp/dph/wp-dph/wp-content/uploads/2020/09/e2e27b17833a88e36bf2008d23c9e385.pdf>
- 2) 川崎病急性期治療のガイドライン 平成 24 年改訂版 日本小児循環器学会研究委員会研究課題
<http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/kawasaki/kawasakiguide2012.pdf>
- 3) Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada et al.: IgG levels in Kawasaki disease and its association with clinical outcomes. *Clinical Rheumatology* **38**: 749-754, 2019
- 4) 寺井 勝 他: γ -グロブリン治療の基礎, 臨床, 小児科診療 **69**(7): 989-993, 2006
- 5) 二瓶浩一 他: 川崎病患者における免疫グロブリン製剤投与前後の血清 IgG 値に関する検討. *日本小児科学会雑誌* **105**(11): 1207-1212, 2001
- 6) 岩佐充二 他: 川崎病のガンマ・グロブリン追加療法の検討. *日本小児科学会雑誌* **102**(1): 16-22, 1998 年
- 7) 岩佐充二: 追加免疫グロブリン療法. *小児内科* **46**(6): 751-754, 2014
- 8) 高橋 努 他: 体重 30 kg 以上の年長児川崎病患者に対する血清 IgG 値を指標にした新しいガンマグロブリン投与方法. *小児科臨床* **68**(6): 1270-1275, 2015
- 9) 村田浩章 他: ステロイド追加治療した川崎病患者のステロイド減量に伴う再燃への対応. *日本小児科学会雑誌* **111**(4): 556-561, 2007
- 10) Miyata K. et al.: Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* **2**(12): 858-862, 2018
- 11) 日本小児循環器学会川崎病急性期治療のガイドライン (2020 年改訂版). *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* **36**(S1): S1.1-S1.29, 2020