

論文審査の要旨

報告番号	総研第 323 号		学位申請者	柳元 孝介
審査委員	主査	西 順一郎	学位	博士 (医学)
	副査	橋口 照人	副査	井本 浩
	副査	宮田 昌明	副査	岡本 康裕

Immunoglobulin G values before treatment are correlated with the responsiveness to initial intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease

(川崎病患者において治療前の免疫グロブリン G 値は初回免疫グロブリン療法への反応性に相関する)

川崎病において治療前の血清免疫グロブリン G (IgG) が低値であることは、冠動脈後遺症 (coronary artery abnormalities; CAAs) のリスク因子として報告されている。その後、川崎病に対する免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin therapy; IVIG) の投与量は 0.2-0.4 g/kg の分割投与から 2g/kg の単回投与に変更され、リスク因子として治療前の血清 IgG について再評価が必要と考えられた。本研究では、IVIG 2g/kg 単回投与においても治療前の IgG 値が CAAs の高リスク群として知られている IVIG 不応例や CAAs のリスク因子であるかを検討した。2001 年から 2011 年に鹿児島市医師会病院および鹿児島大学病院の小児科に入院し、7 病日以内に IVIG 2g/kg 単回投与で治療され、かつ治療前に血清 IgG を測定された患者を対象として、診療録をもとに後方視的に検討した。川崎病における IgG の動態を調べる上で血管透過性亢進作用のある VEGF と IgG の関係も検討した。

その結果、本研究では以下の知見が明らかにされた。

- 1) 対象 197 名のうち、150 名 (76%) の患者が IgG z-score 値 0 以下 (中央値; -0.72, 25 /75 percentile; -1.4/-0.0) であり、川崎病患者の多くは治療前の IgG 値が低値だった。
- 2) 対象者のうち IVIG 不応例は 22 名 (11%)、CAAs は 16 名 (8%) だった。
- 3) CAAs の有無では IgG z-score 値に有意差は認めなかったが、IVIG 不応例では反応例よりも IgG z-score が有意に高値だった [-0.26 (-0.83/0.34) vs. -0.79 (-1.40/-0.03), $P=0.020$]。
- 4) ロジスティック回帰分析では IgG z-score 高値が IVIG 不応例のリスク因子として示された (Odds ratio 1.36, 95% confidential interval 1.002-1.849; $P=0.048$)。ROC 分析では IgG z-score 0 以上をカットオフ値とした場合に感度 41%、特異度 78% だった。
- 5) Platelet VEGF は病日が進行するにつれて増加し正の相関関係を認めた ($\rho=0.24$, $P<0.01$)。IgG z-score と platelet VEGF には相関関係を認めなかった。

本研究では治療前の血清 IgG 低値が CAAs のリスク因子とはならなかった。IVIG 投与量以外の既報の研究との違いは冠動脈径の比較に z-score を使用した点であり、年齢に応じた冠動脈径の比較が行われた点は評価できる。現在 CAAs の発生率は 5% 未満と低下しており、そのリスク因子の抽出は難しいが、川崎病では 20% 程度の IVIG 不応例があり、CAAs の高リスク群であるため、IVIG 不応例を予測し初期治療を強化することによって CAAs の発生をさらに減少させられると考えられる。本研究で治療前の血清 IgG 高値が IVIG 不応例の予測因子となる可能性が示されたことは興味深く、今後の川崎病の治療法の改善につながる意義があると考えられる。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。