

## 原著

川崎病の初回静注用免疫グロブリン大量療法の  
不応リスクについての検討

藤川 皓基<sup>1)</sup> 佐藤 友紀<sup>1)</sup> 船木 慎太郎<sup>1)</sup>  
下 蘭 広行<sup>1)</sup> 松原 啓太<sup>1)</sup>

**要旨** 背景：川崎病に対する静注用免疫グロブリン（IVIG）大量療法の有効性は確立しているが、一定の割合で不応例が存在する。本邦で用いられている小林スコアは不応予測に有用であるが、IVIGの投与方法が1.0 g/kg×2日間と現在の主流とは異なっている。また、低Na血症は小林スコアの項目の1つとして挙げられている一方で、IVIGは製法の違いからNa濃度に大きな差がある。

目的：製剤選択を調整した上で、現在の主流であるIVIG 2.0g/kg単回投与における小林スコアの各項目の不応の寄与度を評価すること。

対象と方法：2013年4月から2017年12月までの期間に当院に入院した川崎病患儿473名中、解析可能であった343名を対象とした。初回IVIG投与には現在川崎病への適応のある4剤の内、当院で採用している3剤のいずれかを使用し、小林スコアの各項目およびIVIG製剤を説明変数とし、ロジスティック回帰分析を行った。

結果：各説明変数のうちオッズ比が最も高かったのは血清Na（オッズ比[OR] 4.31, 95%信頼区間[CI] 2.19～8.49）で、以下好中球比率（OR 3.88, 95%CI 2.00～7.50）、AST（OR 2.77, 95%CI 1.48～5.17）と続いた。その他の項目の寄与は $p \geq 0.05$ と有意でなかった。また、製剤間でIVIG不応の頻度に差は認めなかった（ $p=0.16$ ）。

結論：小林スコアの項目中、低Na血症が最も不応に寄与していたが、Na含有量の異なる製剤間においてIVIG不応の頻度は変わらなかった。

## はじめに

川崎病急性期治療のゴールは、冠動脈病変（coronary artery lesion；CAL）の発症頻度を最小限にするために、“急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させる”ことであり、静注用免疫グロブリン（IVIG）大量投与の有効性は確立している<sup>1)</sup>。しかし、初回IVIG使用の割合は93.5%に上るが、そのうち17.8%が初回IVIG大量療法に不応であり<sup>2)</sup>、IVIG単独の治療では限界がある。IVIG不応例は

CAL発症のリスクが高いとされており<sup>3)</sup>、重症度に  
応じた層別的な治療が望まれている。本邦ではその  
ようなIVIG不応例の予測に小林スコア<sup>4)</sup>が用いら  
れることが多い。小林スコアの評価項目は①血清  
Na、②治療開始病日、③AST、④好中球比率、⑤  
CRP、⑥血小板数、⑦月齢の7項目であり、この  
うち①～④を2点、⑤～⑦を1点で算出し、合計5点  
以上であれば不応となる可能性が高いとしている（感  
度76%、特異度80%）。小林スコアは不応予測に有  
用性は高いが、IVIGの投与方法が現在の主流であ

**Key words**：川崎病、IVIG不応、IVIG製剤、低Na血症、小林スコア

1) 地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立舟入市民病院

連絡先：藤川皓基 〒734-8530 広島市南区宇品神田1丁目5-54 県立広島病院新生児科

る 2.0 g/kg 単回投与とは異なり, 1.0 g/kg/day を 2 日連続投与する単回投与変法が選択されており, またスコア自体が有用でなかったという海外からの報告もある<sup>5,6)</sup>. また, 小林スコアでは血清 Na を含めた前者 4 項目の点数は後者に比べて比重が高く設定されているが, 本邦では IVIG は製法の違いから Na 濃度が大きく異なる製剤が販売されており, 低 Na 血症を認める症例に対して Na 含有量の低い IVIG が与える影響は明らかでない. 今回我々は 2g/kg 単回投与で IVIG 投与を行った際に小林スコアの評価項目がそれぞれどの程度不応に寄与しているか, さらに Na 含有量の異なる製剤により IVIG 不応の頻度に差があるのかの 2 点について明らかにするために後方視的に検討した.

## I. 対象と方法

### 1. 対象

当院で 2013 年 4 月から 2017 年 12 月までの期間に入院加療した川崎病患児 473 名を対象とした. 川崎病の診断は「川崎病の診断の手引き (第 5 版)」に則って行った<sup>7)</sup>. また, 治療開始前の希望による転院, 診断時に主要症状が 3 項目以下であった不全型川崎病, 発症 1 か月未満の再燃, 診断時から既に CAL を認めた症例は除外した. 治療は IVIG 2.0 g/kg 単回投与に, アスピリン 30 ~ 50 mg/kg/day もしくはフルルピロフェン 3 ~ 5 mg/kg/day の内服を併用したものを初期治療とし, それ以外の初期治療を受けた症例は除外した. また, 項目に欠損が存在し, 小林スコアが評価できない症例も除外した. 473 名のうち, 上記を除外した計 343 名で解析を行った.

### 2. 方法

本研究は後方視的研究として行った. IVIG 製剤は, 現在国内で承認されている 4 製剤のうち, 当院で採用されている乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (献血グロベニン<sup>®</sup>-I 静注用 5000mg, 日本製薬株式会社, 東京; 以下 A 剤とする, Na 154mEq/L), 乾燥スルホ化人免疫グロブリン (献血ベニロン<sup>®</sup>-I 静注用 2500mg, 帝人ファーマ株式会社, 東京; 以下 B 剤とする, Na 171 mEq/L), ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (献血ヴェノグロブリン<sup>®</sup> IH 5% 静注

2.5g/50mL, 日本血液製剤機構, 東京; 以下 C 剤とする, Na 2.6mEq/L) の 3 製剤から主治医が選択したが, 選択基準は設定しなかった. IVIG 不応の定義は, IVIG 投与終了後 24 時間経過した時点で 37.5 °C 未満に解熱しなかった場合<sup>1)</sup>, もしくは 1 週間以内に発熱が再燃し, 2nd line の治療が行われた場合とした. 断層心エコー法を用いた冠動脈病変の検索は, 入院中は IVIG 投与前後および退院時の最低 3 回は行うこととし, 追加は適宜主治医の判断で行った. 高次医療機関に転院とならなかつた症例に関しては退院後 1 か月, 2 か月, 3 か月の時点で外来でフォローし, 冠動脈病変の評価を行った. なお, 冠動脈病変の重症度を含む諸定義は「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン (2013 年改訂版)」に準拠して, 小動脈瘤または拡大を内径 4mm 以下の局所性拡大所見もしくは 5 歳以上で周辺冠動脈内径の 1.5 倍未満のものとし, 中等瘤は内径が 4 ~ 8mm もしくは 5 歳以上で周辺冠動脈内径の 1.5 ~ 4 倍のものとし, 巨大瘤は内径 8mm 以上もしくは 5 歳以上で周辺冠動脈内径の 4 倍を超えるものとした<sup>8)</sup>. また, 一過性拡大についてもガイドラインに準拠し, 第 30 病日までに正常化する拡大所見を認めた症例とした<sup>8)</sup>. 追加治療はガイドラインに準拠して行った<sup>8)</sup>. 2nd line の治療として IVIG 再投与, もしくは静注用メチルプレドニゾロンパルス (IVMP) 療法を行った. それでも炎症が抑制できない場合は 3rd line の治療として 2nd line の治療を再度行うか, インフリキシマブ投与もしくは血漿交換を行った. これらの追加治療は炎症が抑制されるまで行い, その選択基準に関しては主治医判断とした.

主要評価項目として小林スコアの各項目の寄与度を明らかにすることとし, 背景因子を調整するためロジスティック回帰分析を採用した. すなわち, 目的変数を初回 IVIG 療法に不応であったこととし, 小林スコアの各項目 (血清 Na, 治療開始病日, AST, 好中球比率, CRP, 血小板数, 月齢) および IVIG 製剤を説明変数に置いて解析した. カットオフ値はそれぞれ血清 Na 133mEq/L 以下, 治療開始病日が第 4 病日以前, AST 100 IU/L 以上, 好中球比率 80% 以上, CRP 10mg/dL 以上, 血小板数 30 万/ $\mu$ L 以下, 月齢 12 か月以下と

した。初回 IVIG 投与前に採血が複数回行われていた場合は、AST、好中球比率、CRP に関しては最も高い値を、血清 Na、血小板数に関しては最も低い値を採用した。また、副次的評価項目として各製剤間の IVIG 不応の頻度の差の有無を明らかにすることとした。製剤ごとの背景を明らかにするために行った単変量解析では、小林スコアの各項目および小林スコアの点数、IVIG 投与後の血清 Na、白血球数、Hct、アルブミン、入院中に行った断層心エコー法の回数にはクラスカル・ウォリス検定を、副作用および CAL を有した症例の追加治療の内訳にはピアソンのカイ二乗検定をそれぞれ用いた。IVIG 投与前後の血清 Na の変化量の検討にはクラスカル・ウォリス検定を用いた。統計解析ソフトは R version 3.4.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を使用し、 $p < 0.05$  を有意とした。

本研究は当院の倫理委員会において承認を得て実施した (研究課題名「川崎病の初回免疫グロブリン大量療法の不応因子の検討」, 承認番号 30-1)。

## II. 結 果

### 1. 患者背景

対象となった川崎病患児 473 名のうち、治療開始前の転院 11 名、不全型川崎病 13 名、再燃 13 名、診断時から既に CAL を認めた症例 1 名、方法で定める初期治療以外の治療を受けた症例 49 名 (IVIG 不使用 36 名、ステロイド併用 2 名、その他 11 名)、項目に欠損が存在した症例 39 名、初回 IVIG で副作用を認め製剤変更した症例 4 名を除外し、計 343 名で解析を行った。なお、副作用により除外した症例は製剤を変更して投与したため解析には含めなかったが、副作用の検討には含めた。全患児の内訳は、男性 202 名、女性 141 名 (1.4:1)、月齢の中央値 27 日 [15 ~ 43.5]、治療開始病日の中央値は第 5 病日 [4 ~ 6] であった。

### 2. 小林スコアにおける不応因子の寄与度の評価

表 1 にロジスティック回帰分析を行った結果を示す。このうち有意差を認めたのは低 Na 血症 ( $p < 0.001$ , オッズ比 [OR] 4.31, 95% 信頼区間 [CI] 2.19 ~ 8.49), 好中球比率 ( $p < 0.001$ , OR 3.88, 95%CI 2.00 ~ 7.50), AST ( $p < 0.01$ , OR 2.77,

表 1 川崎病の免疫グロブリン療法不応例の小林スコアの各項目の寄与度

	p 値	オッズ比	95%信頼区間	
			下限	上限
IVIG 製剤	0.16	1.33	0.89	1.97
血清 Na	<0.001	4.31	2.19	8.49
好中球比率	<0.001	3.88	2.00	7.50
AST	<0.01	2.77	1.48	5.17
治療開始病日	0.07	1.79	0.96	3.37
CRP	0.20	1.51	0.80	2.84
血小板数	0.27	1.40	0.77	2.55
月齢	0.68	1.19	0.51	2.76

IVIG: intravenous immunoglobulin (静注用免疫グロブリン)

背景因子および製剤選択を調整したロジスティック回帰分析において、小林スコアの各項目の中で有意差を認めたのは血清 Na, 好中球比率, AST であった。IVIG 製剤は有意差を認めなかった。

95%CI 1.48 ~ 5.17) の 3 項目であった。また、残りの 4 項目はオッズ比は 1 以上であったが、統計上の有意差を認めるには至らなかった。一方で、製剤間で IVIG 不応の頻度に有意差は認めなかった ( $p = 0.16$ )。

### 3. 免疫グロブリン製剤間での臨床的背景の比較

3 製剤の患者数や不応症例数などを表 2 に示す。A 剤は 183 名が使用し、41 名 (22.4%) が不応であった。B 剤は 97 名が使用し、25 名 (25.8%) が不応であった。C 剤は 63 名が使用し、15 名 (23.8%) が不応であった。3 製剤全体での IVIG 不応の頻度は 23.6% であった。製剤毎の CAL 発生率については A 剤が 3.3% (一過性拡大 4 名, 小動脈瘤形成・拡大 2 名), B 剤が 8.2% (一過性拡大 5 名, 小動脈瘤形成 3 名), C 剤が 7.9% (一過性拡大 3 名, 拡大 2 名) であった。入院中に行った断層心エコー法の回数の中央値 [四分位範囲] は、それぞれ A 剤 3 [3 ~ 4] 回, B 剤 3 [3 ~ 4] 回, C 剤 3 [3 ~ 4] 回であり、製剤間で有意差を認めなかった ( $p = 0.35$ )。単変量解析では月齢および好中球比率に有意差を認めたが、その他の項目では製剤間での差は認められなかった。IVIG 投与前後の血清 Na の変化量に製剤間で有意差を認めなかった ( $p = 0.26$ )。また、今回の検討では低 Na 血症に起因する症状を認めた症例はなかった。

表2 IVIG 製剤ごとの患者背景と臨床的転帰

	全体	A剤	B剤	C剤	p値
患者数 (名)	343	183	97	63	-
性別 (男:女)	1.4:1	1.8:1	1.1:1	1.2:1	-
不応例 (名)	81 (23.6%)	41 (22.4%)	25 (25.8%)	15 (23.8%)	-
小林スコアの各項目*					
血清 Na (mEq/L)	136 [134 ~ 138]	136 [135 ~ 138]	136 [134 ~ 138]	136 [135 ~ 138]	0.62
治療開始病日 (日)	5 [4 ~ 6]	5 [4 ~ 6]	5 [4 ~ 6]	5 [4 ~ 6]	0.97
AST (IU/L)	39 [28 ~ 102]	37 [27 ~ 105]	41 [28 ~ 107]	36 [30 ~ 89]	0.92
好中球比率 (%)	71.0 [60.4 ~ 80.5]	73.5 [61.8 ~ 82.1]	69.5 [62.1 ~ 79.5]	64.0 [55.2 ~ 76.8]	<0.05
CRP (mg/dL)	7.0 [5.0 ~ 11.1]	7.2 [5.1 ~ 10.9]	7.4 [5.4 ~ 11.3]	6.5 [4.5 ~ 11.3]	0.62
血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	32.7 [27.2 ~ 39.1]	32.2 [27.0 ~ 37.9]	33.6 [28.2 ~ 40.5]	33.3 [28.6 ~ 41.5]	0.16
月齢 (月)	27 [15 ~ 45]	32 [21 ~ 48]	23 [10 ~ 34]	20 [10 ~ 34]	<0.05
小林スコア (点)*	3 [1 ~ 4]	3 [1 ~ 5]	3 [1 ~ 5]	2 [1 ~ 4]	0.56
その他の検査データ*					
IVIG 投与後 血清 Na (mEq/L)	139 [137 ~ 141]	139 [137 ~ 141]	139 [137 ~ 141]	138 [137 ~ 140]	0.25
白血球数 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	15.3 [12.3 ~ 18.8]	15.3 [12.1 ~ 19.5]	15.3 [12.3 ~ 18.7]	15.5 [13.0 ~ 18.4]	0.89
Hct (%)	32.9 [31.2 ~ 34.7]	33.2 [31.2 ~ 34.9]	32.5 [31.1 ~ 33.9]	33 [31.4 ~ 34.6]	0.21
Alb (g/dL)	3.4 [3.2 ~ 3.7]	3.5 [3.2 ~ 3.7]	3.4 [3.2 ~ 3.6]	3.5 [3.2 ~ 3.7]	0.52
冠動脈病変 (CAL) (名)					
一過性拡大	12	4	5	3	-
小動脈瘤・拡大	7	2	3	2	-
副作用 (名)**					
皮疹	5	4	1	0	-
頭痛・嘔吐	4	3	1	0	0.43
その他	2	1	0	1	-
CAL 症例の追加治療の内訳 (名)**					
追加治療なし	6	2	3	1	0.48
IVIG 再投与	4	0	2	2	0.08
IVMP 療法	8	3	3	2	0.66
血漿交換	1	1	0	0	0.65

\* クラスカル・ウォリス検定, \*\* ピアソンのカイ二乗検定

IVIG: intravenous immunoglobulin (静注用免疫グロブリン), CAL: coronary artery lesion (冠動脈病変), IVMP: intravenous methylprednisolone (静注用メチルプレドニゾロンパルス)

小林スコアの各項目および小林スコアの点数, その他の検査データは中央値を, []内は四分位範囲を示す. 3製剤の背景因子, 副作用, 追加治療の内訳において単変量解析を行った. 背景因子で有意差を認めたのは月齢と好中球比率であった. 副作用, 追加治療の内訳に関してはそれぞれ有意差を認めなかった.

### III. 考 察

本研究において, 川崎病の初回 IVIG 療法の不応に最も寄与していたのは低 Na 血症であった. 川崎病の不応予測を行った研究は多数あり, 本邦では小林ら<sup>4)</sup>, 佐野ら<sup>9)</sup>, 江上ら<sup>10)</sup>の研究が代表的である. 小林スコアは前述した通りであるが, 佐野ス

コアは AST, T-Bil, CRP を, 江上スコアは治療開始病日, 月齢, 血小板数, ALT, CRP を評価項目に持つ. 本研究では, ロジスティック回帰分析に用いるパラメーター数と本邦で広く用いられている点を考慮し, 解析の対象として小林スコアを用いることとした. 小林らは IVIG 不応予測スコアに用いる項目の検討を行う際に, 最終的に 13 施設計 676 名

の川崎病患児に対し、IVIg (献血ベニロン<sup>®</sup>-I: 本研究のB剤) 1.0 g/kg/day を2日連続投与する単回投与変法を行い後方視的に検討した。そこで作成されたスコアリングモデルでは、低Na血症がOR4.34 (95%CI 2.75 ~ 6.87)と最も高値であった。この結果はわれわれの検討と一致する。一方で、佐野らはリスクスコアの検討項目にはじめからNaが入っておらず、江上らは単変量解析では低Na血症に有意差を認めたものの、多変量解析でステップワイズ法を用いた際に低Na血症が除外されている。川崎病において低Na血症を起こす機序は不明であるが、①低張性脱水、②腎尿細管のNa再吸収障害による腎性Na喪失<sup>11)</sup>、③抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone; SIADH) の3つが提唱されている。そのうち、現在はSIADHが原因であるとする説が支持されており、炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ やIL-6の増加がADH分泌刺激を促していると考えられている<sup>12,13)</sup>。これらのサイトカインの上昇は川崎病患児に一般的に認められるが、低Na血症を起こした患児で特に高値であり、なかでもSIADHを発症した患児はサイトカインの上昇およびADHの増加が相関すること明らかとなっている<sup>14)</sup>。つまり、低Na血症は川崎病において炎症の程度を強く反映する指標の1つであると考えられる。

なお、本研究においては低Na血症だけでなく好中球比率およびASTにおいても有意差が確認された。好中球数に関しては、Tremouletらは後ろ向きコホート研究で桿状好中球比率をリスク因子に挙げている<sup>15)</sup>。肝機能異常に関しては、佐野および江上のスコアでも肝機能異常(それぞれAST, ALT)は評価項目に含まれており<sup>9,10)</sup>、さらに2本のメタ解析ではASTを含む肝胆道系酵素の上昇がリスク因子となるとしている<sup>16,17)</sup>。このうち、Liuらは川崎病で肝機能障害を来す機序は明らかでないとしながらも、IVIg不応と関連していることから炎症の重症度を反映していると考察しており<sup>16)</sup>、本研究においても矛盾しない結果となった。また、今回有意差を認めた3項目および有意差は認めなかったもののORの高かった治療開始病日は、それぞれ小林スコアの配点が2点と高く設定されてい

る。このことから本研究においても小林スコアの妥当性が証明された。

また、本研究では比較した3つのIVIg製剤の間でIVIg不応の頻度に有意差は認めなかった。IVIg製剤間による川崎病治療の有効性に関する国内の報告では各製剤間にIVIg不応の頻度の差はないとされているが、報告ごとにIVIgの用法・用量が異なっており、現在一般的に行われている2.0 g/kg単回投与での臨床効果は明らかではなかった<sup>18-20)</sup>。また、日本で発売され、川崎病での適応が取得されている4製剤の市販後調査でも有効率に差がなかったとされているが、これも投与方法が統一されておらず、不応リスクを加味した検討ではなかった<sup>21)</sup>。海外の報告では過去4文献の検討から、 $\beta$ プロピオラクトン処理されたIVIg製剤では不応やCAL発症率が高いとしているが、本邦では使用されていない製剤である<sup>22)</sup>。このように、川崎病のIVIg不応の頻度に関して製剤間で統一された方法で比較した報告は少ない。本研究ではIVIgの投与量を現在の一般的な投与方法である2.0 g/kg単回投与で行い、また不応リスクを加味した上での検討を行ったが製剤間で有意差を認めなかった。

先に低Na血症が川崎病において炎症の強さを反映している可能性について言及した。本研究で用いたIVIg製剤は主に製造工程の違いによりそれぞれNa含有量が大きく異なる。すなわち、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン(A剤)と乾燥スルホ化人免疫グロブリン(B剤)は製造過程で行われる補体活性化試験の際に安定剤としてNaを加える必要があり、それぞれ154 mEq/L, 171 mEq/LのNaを含有するのに対し、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン(C剤)ではpHイオン化処理に加えてIVIg重合を防ぐためにイオン強度を低くする必要があり、Na含有量は2.6 mEq/Lと少ない<sup>23)</sup>。今回の検討では製剤間でIVIg不応の頻度に差がなかったことから、IVIg製剤のNa含有量の違いは不応に関連しないことが示された。また、金子らによる検討でも、Na含有量の低い製剤を使用しても低Na血症が進行しないことが示されている<sup>24)</sup>。本研究でもIVIg投与前後の血清Naの変化量は製剤間で

有意差を認めず、同様の結果を得た。脳浮腫など低 Na 血症に伴う合併症を来している場合に Na 含有量の低い製剤を使用することの可否は言及できないが、本研究では IVIG 投与後に低 Na 血症に起因する副作用は認めておらず、Na 含有量の低い製剤を忌避すべき妥当な見解は得られなかった。なお、本研究では IVIG 不応例の割合が全国調査成績よりも高いが、理由は不明である。

本研究ではいくつかの limitation がある。まず単施設での後方視的な検討であることが挙げられるが、当院は一次及び二次救急医療を兼ねた小児救急拠点医療施設であり、日時を問わず幅広く患者を受け入れていること、また単施設としては川崎病の入院症例が比較的多いことから患者の重症度における選択バイアスは比較的小さいと考えられる。さらに当院では A 剤は 5000mg 製剤が採用されており、他の 2 剤は 2500mg 製剤であるため、IVIG の総投与量が多くなる月齢の高い患児に A 剤を使用する傾向があり、今回の結果に影響している可能性がある。

本研究で、低 Na 血症が最も不応に寄与していたが、Na 含有量の低い製剤を使用しても IVIG 不応の頻度に差はないことが示された。少なくとも低 Na 血症による明らかな合併症がない場合は製剤ごとの配慮は不要であると考えられる。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 佐地 勉, 他 : 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雑誌 28 (Suppl 3) : 1-28, 2012
- 川崎病全国調査担当グループ (特定非営利活動法人日本川崎病研究センター) : “第 24 回川崎病全国調査成績”. 自治医科大学公衆衛生学. <http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyou/20170928/mcls24report.pdf>. (参照 2018/2/21).
- Uehara R, et al : Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 27 : 155-160, 2008
- Kobayashi T, et al : Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 113 : 2606-2612, 2006
- Sleeper LA, et al : Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 158 : 831-835, 2011
- Davies S, et al : Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 100 : 366-368, 2015
- Ayusawa M, et al : Kawasaki Disease Research Committee. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int* 47 : 232-234, 2005
- 小川俊一, 他 : “川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン (2013 年改訂版)”. 日本循環器学会. [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013\\_ogawas\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_ogawas_h.pdf). (参照 2018/2/21).
- Sano T, et al : Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* 166 : 131-137, 2007
- Egami K, et al : Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 149 : 237-240, 2006
- Watanabe T, et al : Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol* 21 : 778-781, 2006
- Ohta M, et al : Hyponatremia and inflammation. *Rinsho Byori* 47 : 408-416, 1999
- Mastorakos G, et al : Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 79 : 934-939, 1994
- Lim GW, et al : Hyponatremia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in Kawasaki disease. *Korean Circ J* 40 : 507-513, 2010
- Tremoulet AH, et al : Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 153 : 117-121, 2008
- Liu L, et al : The prognostic role of abnormal

- liver function in IVIG unresponsiveness in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Inflamm Res* 65 : 161-168, 2016
- 17) Beak JY, et al : Meta-analysis of factors predicting resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 59 : 80-90, 2016
- 18) 牟田広美, 他 : 川崎病ガンマグロブリン療法における製剤間での治療効果の比較. *日本小児科学会雑誌* 106 : 742-746, 2002
- 19) 濱本邦洋, 他 : 川崎病におけるガンマグロブリン製剤の違いによる解熱時間とCRP改善度の比較. *日本小児科学会雑誌* 110 : 27-32, 2006
- 20) 齋藤光正, 他 : 川崎病における免疫グロブリン製剤の違いによる治療効果と安全性の比較. *小児科臨床* 60 : 2005-2008, 2007
- 21) Saji T, et al : Safety and effectiveness of intravenous immunoglobulin preparations for the treatment of Kawasaki disease—Results from post marketing surveillance of 4 different type of preparation in 7,529 pediatric patients—. *Prog Med* 32 : 1369-1375, 2012
- 22) Lin MC, et al : Comparative effectiveness of intravenous immunoglobulin for children with Kawasaki disease: a nationwide cohort study. *PLoS One* 8 : e63399, 2013
- 23) 上村八尋, 他 : 加熱処理静注用免疫グロブリン製剤の研究. *日本輸血学会雑誌* 5 : 350-356, 1989
- 24) Kaneko K, et al : Immunoglobulin preparations affect hyponatremia in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 169 : 957-960, 2010

---

**Resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment  
in patients with Kawasaki disease: A retrospective study**

Hiroki FUJIKAWA<sup>1)</sup>, Tomoki SATOU<sup>1)</sup>, Shintaro FUNAKI<sup>1)</sup>,  
Hiroyuki SHIMOZONO<sup>1)</sup>, Keita MATSUBARA<sup>1)</sup>

1) *Hiroshima City Funairi Citizens Hospital*

**Objective:** It is difficult to predict initial treatment resistance in Kawasaki disease (KD). There are 4 different sodium-containing intravenous immunoglobulin (IVIG) preparations in Japan while studies of effective IVIG products are still lacking. This study aimed to assess the predictive role of the Kobayashi score and evaluate the comparative effectiveness of 3 different types of IVIG preparations.

**Methods and Results:** This study retrospectively reviewed the clinical records of 473 KD patients between April 2013 and December 2017. A total of 343 patients, who had received IVIG for the first time under the main diagnosis of KD, were enrolled in this study. All of the patients were treated with high-dose IVIG (2g/kg), such as freeze-dried polyethylene glycol treated human normal immunoglobulin (Na 154 mEq/L), S-sulfonated human immunoglobulin (Na 171 mEq/L) or polyethylene glycol treated human normal immunoglobulin (Na 2.6 mEq/L). Multivariate logistic regression analysis identified serum sodium (odds ratio [OR] 4.31, 95% confidence interval [CI] 2.19-8.49), percentage of white blood cells representing neutrophils (OR 3.88, 95% CI 2.00-7.50) and aspartate aminotransferase (OR 2.77, 95% CI 1.48-5.17) as significant predictors in the Kobayashi score for resistance of IVIG. There was no significant difference in effectiveness among the IVIG preparations ( $p=0.16$ ).

**Conclusion:** Pre-IVIG treatment serum sodium levels are most useful predictor of IVIG resistance in patients with KD. IVIG preparation containing low sodium was not associated with unresponsive IVIG.

**Key words:** Kawasaki disease, IVIG resistance, IVIG preparations, hyponatremia, Kobayashi score

(受付 : 2018 年 7 月 5 日, 受理 : 2019 年 4 月 16 日)