

## 臨床研究と疫学

公益社団法人地域医療振興協会ヘルスプロモーション研究センター 柳川 洋

### 臨床研究と疫学

疾病異常の原因とリスク要因、臨床検査所見、治療効果、予後など、臨床医学の現場で遭遇するさまざまな疑問を明らかにすることを目的とする研究を臨床疫学と言う。臨床疫学は、患者の集団を対象に疫学方法論を応用して実施する研究なので、まず、疫学研究の基本的な方法論について述べた後に、臨床の現場で実施する調査・研究計画の策定について考えたい。

### 疫学研究方法の種類

疫学研究方法には大きく観察研究と介入研究の2つがあり、さらに細かく表1のように分類することができる。これらの方法のうち、観察研究では症例対照研究、コホート研究、介入研究では無作為化比較研究およびその他の研究デザインにも触れ、さらに、疫学研究を計画する前にこれまでに行われた研究を概観し、これまでに得られた研究成果を評価することを目的として実施するシステムティック・レビューとメタアナリシスについても触れたい。

表1 疫学研究方法の分類

#### 1. 観察研究

観察集団の健康状態、疾病発生状態、生活習慣、社会環境などを観察して、疾病の発生、予後に関与する要因を解明

- (1) 記述的研究
- (2) 生態学的研究
- (3) 横断的研究
- (4) 症例対照研究
- (5) コホート研究

#### 2. 介入研究

人為的に曝露要因を操作して、疾病の発生や予後に影響があるかどうかを観察し、曝露要因の意義を明らかにする

- (1) 無作為化比較研究
- (2) 前後比較研究
- (3) クロス・オーバー研究ほか
- (4) 野外研究
- (5) 地域介入研究

#### 3. 過去の研究成果の総括

- (1) システムティック・レビュー
- (2) メタアナリシス

## 1. 症例対照研究

症例対照研究は、目的とする疾病にかかった者(症例群)とかかかっていない者(対照群)について、仮説に立てられた因子への曝露状況を比較する方法である。

### (1) 症例の選定

まず、研究対象となる疾病異常または病像を明確に定義することから始まる。その上でどこから症例を得るかを定める。特定の医療機関にかかった症例で定義に合致する者を選ぶ方法、あらかじめ調査すべき地域集団を設定し、決められた期間内にその集団から発生した症例を選定する方法など、いろいろな方法がある。調査対象に選ばれる症例は、必ずしも定義された地域または集団の全症例を代表していなくても、症例の母集団に応じて適切に対照を選定するならば、症例対照研究の妥当性は侵されない。

### (2) 対照の選定

症例対照研究では対照の選定が研究の成否を決める重要な鍵になることが多い。不適切な対照の選定により、しばしば誤った結論が導かれる。一般的には、症例が所属する母集団と対照が所属する母集団が同じであることが求められるが、その点の判断が難しい。

対照の選定方法として、患者と同一の医療機関受診者から選ぶ方法(病院または診療所対照群)、その病気にかかかっていない一般住民から選ぶ方法(健康者対照群)が考えられる。医療機関受診者については受診者名簿、入退院者名簿などを利用すれば容易に選定することができ、協力も得やすい。健康者対照群は症例と同一住所地の住民台帳、選挙人名簿、電話帳などから選ぶことができる。一般に関係市町村の協力を得なければならず、その上母集団の規模が大きいため、選定に困難を伴うことが多い。特殊な対照として、症例の親族、隣人・知人、職場の同僚なども考えられるが、集団の種類によっては、偏りが生ずるために正しい判断ができないこともあるので、研究目的と研究をとりまく環境に応じて慎重に対照の選定方法を考えなければならぬ。

### (3) 情報の収集

症例の選定に当たっては、入退院記録、外来受診記録、疾病登録、届出情報、死亡診断書、病理組織検査記録、病理剖検記録など、多くの情報源が考えられる。対象とする疾病の種類、研究目的に応じて、適切な情報源を選ばなければならない。必要な情報は症例群、対照群ともに同じ基準で収集し、症例群だけ特に詳しく調べるようなことがあってはならない。

目的とする疾病の発生に関与する曝露要因や本人の背景に関する情報は、面接法、質問紙法、直接の測定などにより、本人または近親者から収集する。本人の過去の医学情報については、受診医療機関の診療録や自治体が実施する健診記録などの既存資料を利用することができる。

疾病の発生に関与する情報を収集することを目的としているので、発病以前の情報を収集しなければならない。発病以前といっても、発病直前か、5年前か、10年前かといった判断は、対象とする疾病の潜伏期(または誘導期)の長さ、過去のできごとをどの程度正しく記憶しているかなどを配慮して慎重に決めなければならない。

### (4) 偏り(バイアス)

症例対照研究では、研究対象に選ばれた症例、対照に偏りが生ずることがある。例えば、入院患者には軽症例が含まれないことがあり(例:リウマチ性関節炎)、逆に心筋梗塞や脳卒中で最も重症例と考えられる致命例は、発病後短時間内に死亡してしまい研究対象となり得ない。患者の全体像ではなく、選ばれた一部の患者の特徴が表面に現れるために誤った結論を得るおそれがある。対象の選定に伴って生ずる偏りを選択の偏りと言う。

長期にわたる慢性疾患の患者を研究対象として選んだ場合、発病前のことを正しく想起することが困難である。また、対照に比べて患者の方が、曝露事実を想起しやすいこともある。このように症例群と対照群の間に情報の正確さが異なる場合、やはり間違った判断をする可能性がある。このような偏りのことを情報の偏りという。

表2 症例対照研究の分析

1. 症例群と対照群について、過去に振り返って容疑要因への曝露の有無を観察
2. 両群についてオッズ(曝露を受ける確率と受けない確率の比)を計算
3. 両群のオッズ比(ORと略)を求める (両群の罹患率比の推定)
$\text{症例群のオッズ } P1 = \frac{X1}{N1-X1} \quad \text{対照群のオッズ } P0 = \frac{X0}{N0-X0}$
$\text{相対危険の推定値 オッズ比 } OR = \frac{P1}{P0}$
<p>N: 観察者数 X: 曝露者数 (添字 1: 症例群 0: 対照群)</p>

表3 喫煙および飲酒の潰瘍性大腸炎罹病に対するオッズ比と統計学的信頼限界

曝露水準(対照集団)	曝露者の割合(%)		オッズ比	95%信頼限界
	患者群	対照群		
<b>喫煙習慣</b>				
現喫煙者(非喫煙者)	13	31	0.30	0.16-0.56
前喫煙者(非喫煙者)	22	10	1.44	0.73-2.85
25歳時喫煙者 (25歳時非喫煙者)	8	31	0.15	0.07-0.29
<b>飲酒習慣</b>				
5日以上(5日未満)/週	12	19	0.40	0.30-0.81
1日以上(1日未満)/週	36	49	0.57	0.38-0.84

(5)分析

症例群と対照群の両群について、要因への曝露ありの者の曝露なしの者に対する比(オッズ)を計算し、さらに両者の比(オッズ比)を求める。これは両群の罹患率の比(相対危険)の推定値である(表2)。

(6)症例対照研究の例

実例として、中村らが厚生労働省(当時厚生省)難病の疫学調査研究班の事業として取り上げた多施設共同研究を示す。この研究は、喫煙およびアルコール飲用は、潰瘍性大腸炎発生のリスクを下げるという報告があり、日本人の集団でもこの点が当てはまるかどうかを明らかにするために実施したものである。

この研究では、全国93ヵ所の保健所に公費負担医療の申請をした潰瘍性大腸炎患者384人(症例群)と性、年齢、受診医療機関をマッチさせ

た同数の他疾病患者(対照群)について、喫煙歴、飲酒歴およびその他の生活習慣の状況を調べた。解析の結果、表3に示すように、潰瘍性大腸炎罹病のリスクは、非喫煙者に比べて喫煙者は低く(0.30)、前喫煙者(何らかの理由で喫煙をやめた者)で高い(1.44)。また、アルコールの飲酒習慣に関しては、週5日以上の飲酒者は5日未満の者に比べて低く(0.49)、1日以上の者も、1日未満または非飲酒者に比べて低い(0.57)<sup>1)</sup>。多くの外国の研究でも同様の結果が得られているが、喫煙と潰瘍性大腸炎発病の因果関係が明らかになっているわけではないこと、喫煙はがん、循環器疾患、呼吸器疾患など多くの慢性疾患に共通の強いリスクを有すること、などを考慮して喫煙の位置付けを考えなければならない。

表4 コホート研究の概要

1. 曝露群と非曝露群について、観察期間中の罹患の有無を観察
2. 両群からの罹患状況を罹患率の比(相対危険)および罹患率の差(寄与危険)で比較する

$$\begin{array}{l}
 \text{罹患率} \\
 \text{曝露群} \quad P1 = \frac{D1}{N1} \quad \text{対照群} \quad P0 = \frac{D0}{N0} \\
 \\
 \text{相対危険} \quad RR = \frac{P1}{P0} \\
 \\
 \text{寄与危険} \quad AR = P1 - P0
 \end{array}$$

## 2. コホート研究

コホート研究は、目的とする疾病にかかっていない者を対象として、あらかじめ仮説にたてられた因子に曝露した者の集団(例えば喫煙者)と曝露しない者(例えば非喫煙者)の両集団を設定して将来に向かって追跡し、両集団からの該当疾病の発生状況を比較する方法である。表4に示すように、両群からの疾病発生状況の差異は罹患率の比、罹患率の差によって求められる。

コホート研究では曝露群と非曝露群から発生する疾病の頻度を直接測定することができるので、疾病の原因や発生要因の追求には症例対照研究より優れた方法であると言われてきたが、両研究方法の妥当性に優劣はつけられないという意見もある。

### (1) 調査計画の作成

コホート研究は長期間にわたり大規模な人口集団を追跡する場合が多いので、協力体制、経費、マンパワー、対象者の転入・転出などの見通しをたてた上で研究を開始しなければならない。症例対照研究と同じように、まず研究目的を明確にして調査のための組織づくりを行い、調査内容を決める。

### (2) コホート研究のタイプ

コホート研究は、調査を計画した時点の曝露情報に基づいて将来に向かって疾病の発生を追跡する方法と、過去のある時点までさかのぼって曝露情報を調べ、その時点を出発点として疾

病の発生を追跡しようとする方法がある。前者を前向きコホート研究、後者を後ろ向きコホート研究と言う。

前向きコホート研究は観察開始時点の曝露情報を使用するので、曝露情報の精度、質、内容をあらかじめ決めることができるが、長時間の観察期間を要する。一方後ろ向きコホート研究では、すでに記録されている曝露情報に限られる。しかし、過去にさかのぼった出発点から現在までの疾病の発生状況が把握されている場合が多いので、結果を得るまでの時間は短い。

前向きコホート研究では大規模な集団から情報を収集する必要があり多額の費用を要するが、追跡の過程で観察された罹病または死亡とコホート全体から抽出した対照を用いて症例対照研究を実施することにより費用を節約することができ、調査の精度も維持できる。このような手順で実施する症例対照研究のことをコホート内症例対照研究と言う。コホート研究が発足して数年経過して新たに発生した問題を早急に検証する必要があるときにこの方法を用いることがある。

### (3) コホートの設定

コホートを設定するときは、あらかじめ目的とする要因に曝露した者の頻度、対象疾病の罹患率または死亡率を考慮した上で、コホートの規模、観察期間、曝露情報および症例発生・死亡情報の収集方法を決める。前向きコホート研

究の場合、観察期間終了時まで追跡不能例がどの程度の数になるかの見通しをたてて、コホートを設定する。コホートを設定する集団には、地域住民、職場の従業員、特殊な集団(宗教集団、放射能被爆集団、保険加入者、退役軍人、同窓会員…)などがあり、目的に応じてできるだけ効率的なコホートの設定を行う。

コホートの構成員には観察開始時に目的とする疾病にかかっている者は含まれない。全員の健康状態を確認して、すでに目的とする疾病にかかっている者は追跡対象から除外する。慢性疾患で罹病初期の確認が困難な場合は、観察開始時に罹病していても見逃すことがある。そのような症例を除外するために、観察開始後まもない時期(例えば1年以内、2年以内)に見つかった症例も観察開始時以前に罹病していたとみなし、対象から除外することもある。

#### (4)情報の収集

曝露情報は観察開始時に質問票の自己記入、面接、既存資料(健康診断記録、医療機関受診記録)の転記などにより収集する。

コホート設定後、患者情報を把握する方法としては、医療機関からの通報、患者登録、死亡票の定期的な検索、定期的な検診、質問票の発送、面接、電話など、さまざまな方法が考えら

れる。調査計画の段階であらかじめ情報収集方法とそのタイムテーブルを決めておきたい。

#### (5)偏りの原因

対象集団の選定の仕方によりいろいろな偏りが生ずる。前向きのコホート研究では、観察開始時には曝露情報と罹病との関係が明らかになっていないので曝露情報の収集に伴う偏りは少ないと考えられる。しかし、生命保険加入者、職場の従業員などに設定したコホートでは、一般住民の集団より健康者の割合が高いことが多いので、曝露による健康影響を過小評価することが予想される。このような偏りを健康作業者効果という。

調査の途中で追跡不能になる者がいる。追跡不能が曝露水準や罹病と無関係の場合は、追跡不能の者を除外して評価すれば良いが、病気にかかった者や曝露を受けた者が選択的に追跡不能になる場合は、結果が大きく歪められる。できるだけ追跡不能者を出さないように努力をしなければならない。

同様のことがコホート設定時の不参加者についてもいえる。コホートを設定しようとした集団の中で不参加者が大勢出た場合は、結果の普遍化は困難である。

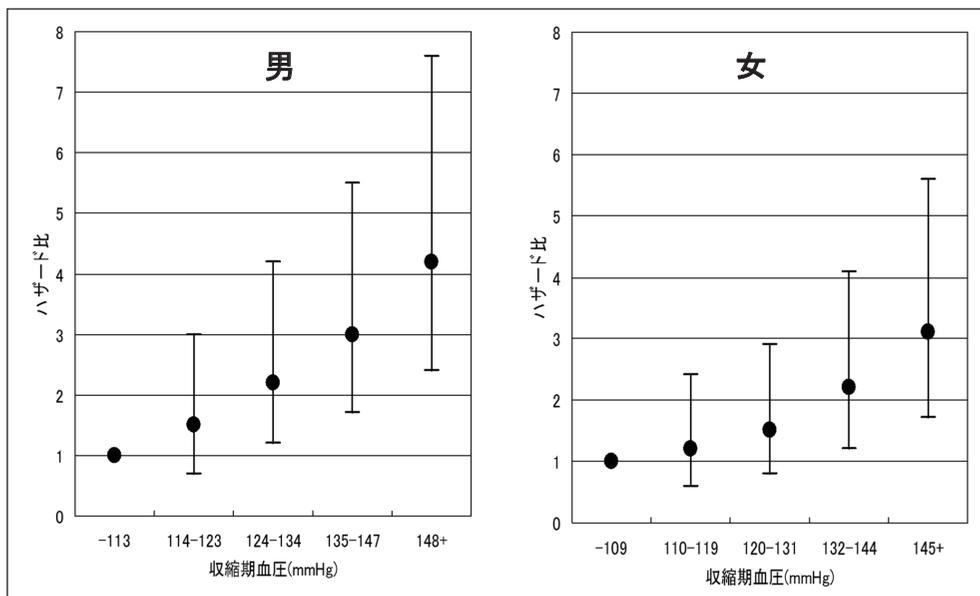


図1 血圧五分位別に見た脳卒中罹患のハザード比 JMSコホート研究11,097人の成績 (比例ハザード比と95%信頼限界を示す)

表5 症例対照研究とコホート研究の比較

項目	症例対照研究	コホート研究
対象数	○小さくてよい	多人数必要
調査期間	○短い	長い
費用、労力	○少ない	多い
稀少疾患の研究	○実施可能	実施困難
人口移動の大きい集団	○実施可能	実施困難
曝露情報の信頼性	よくない	○よい
疾病発生情報の信頼性	○高い	情報収集の方法によっては低い
曝露と疾病発生の時間関係	明確でないことあり	○明確
罹患率・死亡率の計算	できない	○できる
対象の偏り	致命率が高く、医療機関受診の少ない疾患で偏りあり	曝露の有無が別の要因の影響を受けることあり
他疾患の評価	不可	○可
他要因の評価	○可	不可

### (6) コホート研究の例

血圧値の高い者ほど脳卒中罹患のリスクが高いかどうかを明らかにすることを目的として、自治医大(JMS)コホート研究では、全国12地区で11,000人以上の一般住民を、1992年から平均10.7年間追跡した。追跡開始時の収縮期血圧五分位別に観察期間中の脳卒中発生状況を観察した。その結果、第1五分位の罹患率を1としたときの各分位の相対的なリスク(年齢、喫煙、飲酒、血清コレステロール、BMI、糖尿病などの影響を除くための調整をして、比例ハザード比で表示)は、図1に示すように、男女とも血圧水準が高くなるにつれて脳卒中罹患率が高くなっている<sup>2)</sup>。

### 3. 症例対照研究とコホート研究の比較

症例対照研究とコホート研究の一般的な長所と短所を表5に要約する。○印の項目は有利な点、印のない項目は、もう一方の方法に比べて不利な点を示している。両項目とも印のない場合は、それぞれの方法に見られる欠点を示している。どちらの方法を採用すべきかの判断をするときに、この表を参考にすると良い。

### 4. 無作為化比較試験

無作為化比較試験は治療効果を明らかにする研究方法として最も有効といわれている。患者

の集団を無作為に複数の群に割り付け、一方には新しい治療法による介入を、他方には偽薬またはプラセボ(もしくは既存の治療法)による介入を行ってから一定期間観察し、治療効果や有害作用の有無を観察する方法である。

#### (1) 偏りの除去

厳密には二重盲検法が取られる。「参加者がどちらの群に属しているのか」を明らかにせず、治療者・治験参加者・観察者・統計解析者の四者のうち、少なくとも二者以上からは分からないようにする(外科手術では盲検が難しいためしばしば一者以上で十分とされる)。医師側の「この人は対照薬だから症状が改善しないはずだ」といった思いこみや、患者側の「この薬は本物のはずだから症状が良くなるはずだ」といった思いこみ(プラセボ効果)による偏りの排除がその主目的である。二重盲検法がとられていることはその臨床試験が全体として優れていることを保証するものではなく、研究の一側面として偏り対策が行われていることを意味している。無作為化比較試験は強力な研究デザインと言われているが、得られた結果はあくまでもその研究対象者の中でだけ正しい結論であるため、選択の偏りの影響まで排除できるものではなく、結果の外的妥当性に関しては慎重に判断する必要がある。

#### (2) 無作為化比較試験の例

$\gamma$ グロブリンの大量投与が川崎病の心後遺症を予防しうるかどうかを明らかにする目的で、共同研究に参加した14施設を受診した川崎病患者を研究対象とした。介入の内容として、対象患者を $\gamma$ グロブリン(400mg/kg×5日)およびアスピリンの併用投与群(介入群)とこれまでの一般的な治療法であるアスピリン単独投与群(対照群)の2群に無作為に割り付けた。エンドポイントとしては、心エコー検査により、発病後29日以内および30~60日の冠状動脈拡張の有無とした。その結果、介入群40例、対照群45例が研究に参加し、両群の間に年齢、性、治療開始時病日、重症度に差は見られなかった。エンドポイントの所見の有無は心エコー検査により確認した。発病後29日以内の時点では、介入群6例(15%)、対照群19例(42%)に異常が見られた。発病後30~60日の時点では、それぞれ3例(8%)、14例(31%)に異常が見られた。この研究の結論は、 $\gamma$ グロブリン大量療法は冠状動脈異常の発生頻度を低減させる、ということであった<sup>3)</sup>。

この結果を受けて、米国の川崎病研究グループは、 $\gamma$ グロブリンの治療効果を評価するための多施設共同研究を実施した。この研究では、介入群(75例)に400mg/kg×4日、介入群と対照群(78例)に、アスピリンを14病日まで100g/kg、15病日以降3~5mg/kg投与した。冠状動脈の異常は心エコー検査によって確認した。投与後2週間の異常出現率は介入群8%、対照群23%、7週間後の異常出現率は、それぞれ4%、18%であり、心後遺症低減の効果が見られた<sup>4)</sup>。

その後さらに研究が進められ、 $\gamma$ グロブリン2g/kgの1回投与が炎症症状の消褪を早め、心後遺症の頻度を低減させることが明らかになった<sup>5)</sup>。

## 5. 前後比較研究

前後比較研究は、個人または集団を対象に介入前・介入後の2回以上の観察を行って比較する。例えば、転倒予防プログラムを開始する前と後で転倒率を比較する方法があるが、観察者の主観を排することが難しく、治療効果の判定

にはほとんど用いられない。

## 6. クロスオーバー研究

2種類の介入(例 A群:これまで使ってきた薬剤投与群 B群:新しく開発された薬剤投与群)による治療効果を評価する目的で、対象者を無作為に2群に分け、一方はA群→B群の順、他方はB群→A群の順に介入する。この方法は多くの参加者が得られない場合有用であるが、後の介入は、先の介入による影響が消失するのを待って行わなければならない。したがって介入による効果が長期間持続する場合は実施不可能であり、長期間持続しなくても研究の完結まで時間がかかる。

## 7. システマティック・レビューとメタアナリシス

システマティック・レビューとは、特定の課題に関して過去に学術論文として公表されたものを系統的・網羅的に検索し、集めた論文を分析し、現時点までに分かっていること、不明な点を評価する方法である。

メタアナリシスは、システマティック・レビューにより収集した複数の論文について、それぞれの結果を統計学的に結合し、要約する方法である。複数の研究結果が一定の方向性を示していない場合、標本数が少ないために個々の論文から有意な結果が得られない場合などに、複数の研究を統合することによってエビデンスレベルを高くすることができる。メタアナリシスを取り上げることにより、これまでに得られた研究成果の概要を把握することができるので、これから実施しようとする研究の計画策定に重要な情報を提供することができる。

# 調査票と情報収集

## 1. 調査票の作成

調査を実施する場合、調査票の内容をどのようにするかということは、調査結果に影響を及ぼす重要な課題であり、時間をかけて慎重に検

表6 調査票作成上の基本事項

項目	注意事項	備考(質問の例、注意点など)	
タイトル	簡潔で調査目的と質問内容がイメージできる表現		
調査趣旨の説明	調査の目的、実施主体、問い合わせ先、個人情報の保護、結果の公表などについて簡潔に示す 記載位置: 比較的長文の場合は別添の文書として、短文の場合は調査票の表紙の部分を利用		
調査項目	項目数	必要十分な量(できるだけ少なく、余分な項目は加えない)	
	本人を特定するための基本項目	氏名、世帯主氏名、性、生年月日、住所、連絡先(電話番号、メールアドレスなど)	
	本人の属性に関する基本項目	性、年齢、居住地域(集計上必要な範囲)	
	調査項目作成上の注意	調査目的に合致した質問	
		質問内容が明確である	
		二重否定はしない	あなたは、朝食を摂らないことはありませんか。
		1つの質問に複数の項目を含めない	あなたは、朝食を抜いたり、昼食を抜いたりしますか。
		誘導質問は避ける	朝食は毎日摂ることが良いとされています。あなたは毎日朝食を摂りますか。
		定義の曖昧な言葉は使わない	あなたは肥満予備軍ですか。
		必要で十分な項目であること	
		複数の意味がある言葉を使わない	
		連続変数は連続量のまま記録する(例: 血圧値)	
		実際のな尺度である	
	離散変数は区分の内容をわかりやすく(相互に重複しない)	1. 0~5 2. 5~10 3. 10~15 (境界の数値がどちらに含まれるか不明) 1. しない 2. ときどきする 3. ときにはすることがある 4. だいたいする 5. する (2と3の区別がわかりにくい)	
多肢選択の質問は単一選択か複数選択かを明示			
単一選択の場合、いずれかに選択可能な選択肢を設ける			
類似項目の重複は避ける(精度チェックを目的とする場合は別)			

表7 調査情報の収集方法

方法	内容	特徴
郵送法	郵送により調査票の配布、回収	複雑な調査項目には向かない 広範囲の調査が可能 一般に回収率が低い (必要に応じて、再依頼、再々依頼が必要)
留め置き法	訪問により調査票を配布し、一定期間後に回収	回収率が高い 手間がかかる(地区組織などの協力が必要)
集合法	教室、講演、その他のイベント参加者に協力依頼	回収率が高い 偏った集団であることが多い 全体を知るための標本になり難い
面接法	面接により直接質問	記入漏れ(無効回答)を減らすことができる 複雑な質問でも実施可能 手間がかかる(経費、時間) 面接者による偏りが生じやすい トレーニング・研修による面接方法の標準化が必要
電話法	電話により直接質問	広範囲の調査が可能 質問数が限られる 対応者により聞き方に偏りがある 対象が電話登録者に限られる 一般に回収(回答)率が低い
電子媒体による方法	電子メールやウェブを通して情報を収集	一般に回収率が低い トレーニング・研修による聞き取り方法の標準化が必要

討する必要がある。表6は、調査票を設計するときに考えなければならない基本的な事項を要約したものである。

通常は、調査回答者の個人情報を保護するた

めに、本人が特定できるような項目は調査項目に加えない。しかし、個人に関するほかの情報とのリンケージをする場合は、表に掲げたように、本人を特定するための基本項目を加えるこ

とがある。そのような場合は、調査に先立って、レコードリンケージを実施すること、リンケージが必要な理由などをあらかじめ書面で示し、調査対象者の同意を得なければならない。

## 2. 調査情報の収集方法

調査情報の収集方法は調査対象の背景、調査内容、調査の規模、調査担当者数、予算規模などを考慮して決めることになる。表7はよく用いられる調査情報の収集方法とそれぞれの特徴を要約したものである。

### おわりに

臨床の現場で遭遇するさまざまな課題や疑問点を解決するための臨床研究を企画し、実践するための基礎的な事項として知っていただきたい「疫学」の基礎について解説をした。

一読の上、日常の診療活動と研究活動を有機的に結びつけていただき、現場の目線で気軽に研究計画を策定し、実践して、ご自身でエビデンスを明確にしていいただきたいと願っている。診療所など症例数の少ない場合でも、複数の施設の連携により、効率的に成果を上げることが期待できる。

## 文献

- 1) Nakamura Y, et al: A case-control study of ulcerative colitis in Japan. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 72-79.
- 2) Ishikawa S, et al: Linear relationship between blood pressure and stroke: The Jichi Medical School Cohort Study. *J Clin Hypert* 2007; 9: 677-683.
- 3) Furusho K, et al: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; ii: 1055-1058.
- 4) Newburger JW, et al: The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 315: 341-347.
- 5) Newburger JW, et al: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment in Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633-1639.