

2007170071

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討する
前方視的無作為化比較試験の計画に関する研究

(H19 - 臨床試験 - 一般 - 002)

平成19年度 研究報告書

平成20年4月

主任研究者：佐地 勉

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業

平成 19 年度研究報告書

研究課題

「重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討する
前方視的無作為化比較試験の計画に関する研究」

(H19-臨床試験-一般-002)

主任研究者 佐地 勉 (東邦大学医療センター大森病院 小児科教授)

目 次

I. 総括研究報告

重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討する

前方視的無作為化比較試験の計画に関する研究 1

佐地 勉

II. 分担研究報告

1. 重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討する

前方視的無作為化比較試験の計画に関する研究

—施設リクルート— 7

藺部 友良

2. 第 18 回川崎病全国調査成績から見た主要症状数 4 項目以下の例の

冠動脈障害出現率の検討 11

藺部 友良

3. 重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討する

前方視的無作為化比較試験の計画に関する研究

—研究計画書作成— 15

森川 昭廣

4. 免疫グロブリン不応の川崎病に対するステロイドパルス療法の研究 19

三浦 大

5. 免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用投与の

ランダム化比較試験の同意説明文書 21

三浦 大

6. 川崎病治療のエビデンスに関する研究—プレドニン治療のエビデンス— 22

井上 佳也

7. 重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討する 前方視的無作為化比較試験の計画に関する研究 －研究デザイン（基礎データ収集解析）－	29
小林 徹	
（資料1）川崎病（MCLS、小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）診断の手引き （厚生労働省川崎病研究班作成改訂5版）	34
（資料2）本研究で使用する各薬剤の副作用（添付文書より抜粋）	35
（資料3）重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・ プレドニゾン初期併用投与のランダム化比較試験に関する研究の説明	38
（資料4）同意書	44
（資料5）RAISE Study の研究概略－総論－	45
Ⅲ. 研究プロトコール	51
Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表	117
（添付） 刊行物一覧表記載文献	123

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討する
前方視的無作為化比較試験の計画に関する研究

主任研究者 佐地 勉 東邦大学医療センター大森病院 小児科 教授

分担研究者 菌部友良 日本赤十字医療センター 小児科 部長
森川昭廣 群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学 教授
小川俊一 日本医科大学付属病院 小児科 教授
竹内一夫 埼玉大学教育学部 教授
三浦 大 東京都立清瀬小児病院 循環器科 医長
井上佳也 群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学 講師
小林 徹 群馬県立小児医療センター循環器科 医長

研究協力者 大谷哲也 群馬大学大学院医学系研究科社会環境医療学講座
生態情報学分野 助教

研究要旨：

重症川崎病患者で免疫グロブリン（IVIG）に不応な、治療抵抗例に対するステロイド初期投与の効果を検討するために計画された、前方視的無作為化比較試験（RAISE Study）を遂行するため、まず基礎データを収集し解析を行った。低リスク患者では臨床経過、冠動脈予後共に治療群間で統計学的有意差がなかったのに対し、高リスク患者では IVIG 療法に比べ IVIG+PSL 療法では有意に治療抵抗例（51.7% vs. 20.8%, $P<0.001$ ）と、一ヶ月までの冠動脈病変合併頻度（18.1% vs. 6.3%, $P=0.04$ ）が低頻度であった。これらの結果から primary endpoint を一ヶ月までの冠動脈病変合併頻度とし、予定登録数を各群 196 例、両群計 392 例とした。その結果、RAISE Study を行うために必要となる総 KD 症例数は 50%のエントリー率と仮定すると 2400 症例と計算された。このような背景の元、重症 KD 患者に対する IVIG と IVIG・プレドニゾン初期併用投与のランダム化比較試験、(略称 RAISE Study)の研究の方向性を立案した。

本年度の、研究テーマである「研究デザイン、基礎データ収集・解析の計画立案」、に関しては以下の準備が可能であった。

この1年間で、4回の合同研究会議を開催し、分担研究の成果を発表・討議した結果、研究開始に必要なデータ収集、管理の方法、解析法が完成した。すなわち、リスク因子の設定、治療プロトコルの作成、患者割付の方法、ランダム割付法、primary endpoint の設定、中間解析の時期と方法、中止基準、有害事象の評価、患者への説明・同意書の作成、モニタリング方法、データセンター・データマネージャーの設定、外部評価委員の選定、KD 研究センター長川崎富作先生および親の会からの推薦状入手、心エコーデータの記録・保存方法と解析用機器設定、冠動脈検査結果の評価法、などに関してほぼ満足できる準備が完成した。

A. 研究目的:

川崎病 (KD) は、小児期に後発する小動脈を主病変とする血管炎症候群で、先進国における後天性心疾患最大の原因疾患である。後遺症の特徴である瘤状にふくれあがった冠状動脈は、時に血栓形成や内膜増殖によって狭窄や閉塞を生じ、虚血性心疾患、特に心筋梗塞による突然死を誘発する。2005～2006年の行われた、第 19 回全国調査の疫学データによれば、KD 新規患者数と罹患率は年々増加しており、2006 年度は 10,434 人の新規患者と、約 1200 名の冠動脈病変合併患者が報告された。この新規発症者数は 10 万人対 188 名であり、この数は成人の虚血性心疾患発症数をやや上回る数である。

KD の急性期治療として免疫グロブリン (IVIG) 超大量療法が標準治療として行われている。IVIG は血液製剤であり、重篤な合併症が約 1%、軽症の合併症が約 6% に出現する。そして、約 20% が IVIG に反応しない IVIG 不応例であり、冠動脈瘤を合併する患者の大部分は IVIG 不応例 (抵抗例) である。そのため KD による冠動脈瘤を更に減少させるためには、IVIG 抵抗例の重症患者に対する新たな治療戦略の確立が必要となってきた。

我々は治療開始前に重症患者である IVIG 不応例を高い感度と特異度で予測する事が可能なリスクスコアを作成した。このリスクスコアを使用して、IVIG 抵抗例であることが予想される重症患者にのみ、より強力な初期治療を行う治療戦略によって、最小限のリスクと最大限の利益で冠動脈病変を合併する患者を減らすことができる可能性がある。

一方、KD に対する新たな治療法としてス

テロイド投与が近年再評価されつつある。群馬大学からは IVIG 療法に比べ IVIG・プレドニゾロン療法は冠動脈病変と治療抵抗例の頻度を減らすことが報告された。一方米国の Pediatric Heart Network は IVIG 療法に比べて IVIG・メチルプレドニゾロンパルス療法は冠動脈病変を抑制しないが、サブグループ解析では重症例に有効である可能性があると報告した。

B. 研究方法:

このような背景の元、重症 KD 患者に対する IVIG と IVIG・プレドニゾロン初期併用投与のランダム化比較試験、略称 RAISE Study の研究方針を小児科医、臨床試験や疫学・生物統計の専門家、患者家族会と共に計画した。

標準治療は IVIG 療法に加えてプレドニゾロンを 2mg/kg/day で投与し、CRP が 0.5mg/dL 以下となった時点から 15 日間かけて漸減中止するプロトコールとした。必要症例数を予想するため、先行研究を後方視的に解析した結果、リスクスコア 4 点以下の低リスク患者では有意差はないのに対し、リスクスコア 5 点以上の高リスク患者では、IVIG+プレドニゾロン療法で治療抵抗例が約 2/5 に、冠動脈病変合併症が約 1/3 に減少した。

これらの結果を参考にして、対象患者、プライマリーエンドポイント、症例数の設定を行った。

C. 研究結果:

RAISE Study の対象患者をリスクスコア 5 点以上の重症 KD 患者とする。Primary endpoint は治療開始後一ヶ月までの冠動脈病変合併頻度とし、PROBE 法を用いて解析

する。冠動脈病変合併頻度は IVIG 療法で 18%、IVIG+PSL 療法で 8%と予想し、必要症例数は 392 症例と設定した。

RAISE Study を行うために必要となる総 KD 症例数は 50%のエントリー率と仮定すると 2400 症例と計算された。既に現時点で関東を中心とした 30 施設、年間 700 症例を持つ施設から RAISE Study への参加が表明されたので、現実的に実施可能であると考えている。また、UMIN-CTR への臨床試験登録を行い、群馬大学医学部附属病院 IRB の承認をいただき、現在他施設の IRB 審査を申請している。

D. 評価:

1) 達成度

この1年間で、4回の合同研究会議を開催し、各委員が分担研究成果を発表し、それを討議・検討して改善を繰り返してきた。

リスク因子の設定、治療プロトコルの作成、患者割付の方法、ランダム割付法、Primary Endpoint の設定、中間解析の時期と方法、中止基準、有害事象の評価、患者への説明・同意書の作成、モニタリング方法、データセンター、データマネージャーの設定、外部評価委員の選定、KD 研究センター長川崎と富作先生および親の会からの、推薦状入手、心エコーデータの記録保存方法と機器設定、冠動脈検査結果の評価法、などに関したほぼ完全な準備が完成した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究によって期待される成果は、冠動脈瘤の発生患者が約半数に減少し、KD 患者と家族の QOL が向上し、遠隔期 KD 治療に関連する医療費が削減されると予想される。さら

に、治療抵抗例が減少することによって IVIG 使用量が減り、関連する医療費が削減されることも予想される。国際的には、川崎病発見以後始めての大々的な全日本的な治療 Trial であり、画期的である、世界にもこの手の多施設 RTC 試験は無い。KD は世界的に観察される疾患であり、この成果を世界に発信できるとことは、国際的なデータとなる事は必至であろう。

E. 結論:

川崎病の急性期治療では、IVIG 不応例を他の方法を駆使して速やかに治療し、炎症反応を早期に沈静化させることが必要である、そのために、今年度は IVIG+プレドニン療法を用いたランダム化比較試験を計画した。この臨床試験計画には、KD 症例に特異的な様々な課題を正確にまた詳細に計画することが必要であり、これによって今後の大規模臨床試験の基盤になりうると期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakayama T, Shimada H, Takatsuki S, Hoshida H, Ishikita T, Matsuura H, Saji T: Abnormal Tissue Doppler Images are Associated With Elevated Plasma Brain Natriuretic Peptide and Increased Oxidative Stress in Acute Kawasaki Disease. *Circ J.* 71: 357-362, 2007

2. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu

- C, Newburger W, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Wakui K, Fukushima Y, Kishi F, Hamamoto K, Terai M, Sato Y, Ouchi K, Saji T, Nariai A, Kaburagi Y, Yoshikawa T, Suzuki K, Tanaka T, Nagai T, Cho H, Fujino A, Sekine A, Nakamichi R, Tsunoda T, Kawasaki T, Nakamura Y, Hata A: ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nature Genetics*. 40(1):35-42, 2008
2. 市田 藤子、佐地 勉：平成18年度稀少疾患サーベイランス調査結果。日本小児循環器学会雑誌。3(6):559-561、2007
 3. 佐地 勉：蛋白合成酵素阻害薬ウリナスタチン療法。日本臨床6(2) :343-348,2008
 4. 監物靖、佐地 勉：こどもの発熱 薬物療法とホームケア 「発熱」に対する薬物療法。薬局.58(1) :78-79,2007
 5. 市田 藤子、佐地 勉：平成17年度稀少疾患サーベイランス調査結果（委員会報告）。日本小児循環器学会雑誌.23(2) .144-147,2007
 6. 佐地 勉：(序文) 小児用医薬品承認の新しい流れ -Off-label薬を安全に正しく使用するために-。小児科臨床.60,12,2227,日本小児医事出版社.2007
2. 学会発表
 - 1.佐地 勉：急性期川崎病の不応例・重症例への新規治療法の展望（教育セミナー）。第110回日本小児科学会総会・学術集会。2007.4 京都
 2. 佐地 勉：レミケードの使用実態調査結果.第27回日本川崎病研究会.2007.10、東京
 3. 佐地 勉：IVIGの市販後調査からみた有用性と安全性.第27回日本川崎病研究会。2007.10、東京
 4. 佐地 勉：急性期川崎病のIVIG抵抗例に対する治療 Option -抗サイトカイン療法の有用性・安全性を含めて-モニタリングセミナー。第17回日本小児リウマチ学会.2007.9、横浜
 5. 佐地 勉：川崎病に罹った子どもをどう管理するか（ランチョンセミナー）。第54回日本小児保健学会総会.2007.9、前橋
 6. 直井和之、佐地 勉：メチルプレドニゾン15mg/kgパルス療法は初回IVIG不応急性期川崎病に対し有効である.第110回日本小児科学会総会・学術集会。2007.4 京都
 7. 監物靖、嶋田博光、高月晋一、中山智孝、松裏裕行、佐地 勉、楠夏子、川合眞一、石黒精、幸田恭子:急性期川崎病における血中アディポサイトカインの変化.第27回日本川崎病研究会.2007.10、東京

8. 高月晋一、岡松千都子、寺田江里、池原聡、嶋田博光、中山智孝、松裏裕行、盛田俊介、佐地 勉、石黒精、幸田恭子:急性期川崎病における酸化ストレスによる血管内皮障害～Reactive Oxygen Species の変動から～.第 27 回日本川崎病研究会.2007.10、東京
9. 直井和之、池原聡、監物靖、嶋田博光、高月晋一、中山智孝、松裏裕行、佐地 勉、我妻堅司、高橋宏:肺癌を疑われ精査で一部石灰化を伴う冠動脈瘤病変と判明した川崎病既往の 54 歳成人例.第 27 回日本川崎病研究会.2007.10、東京
10. 佐地 勉: 急性期川崎病に対する静注用ガンマグロブリン製剤の使用成績調査(PMS)の最終報告.第 27 回日本川崎病研究会.2007.10、東京
11. 佐地 勉:免疫グロブリン (IVIG)不応例への治療 options 一次の一手は何かー(特別講演). 第 3 回新潟川崎病研究会.2007.4、新潟
12. 佐地 勉: IVIG 不応の川崎病の治療方針指針. 川崎病臨床懇話会.2007.7、横浜
13. 佐地 勉: 急性期川崎病の難治例に対する抗サイトカイン療法～その有用性と安全性について～.第 11 回川崎病治療懇話会.2007.9、大阪
14. 佐地 勉: 川崎病不応例への新規治療法. 第 5 回栃木県川崎病研究会.2007.10、宇都宮
15. 佐地 勉: 急性期川崎病の IVIG 不応例・重症例への治療法の再考.第 4 回若葉小児科臨床研究会.2008.2、神戸
19. 佐地 勉:IVIG 不応の重症川崎病に対する治療薬の選択 ～抗サイトカイン療法の有用性と安全性～(特別講演).川崎病フォーラム in FUKUOKA.2008.2、福岡
20. 佐地 勉:川崎病治療におけるガンマグロブリン製剤の有効性と安全性. 第 32 回近畿川崎病研究会.2008.3、大阪
21. 小林徹、佐地 勉:重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討する前方視的無作為化比較試験の計画に関する研究.平成 19 年度厚生労働科学研究臨床試験推進研究成果発表会.2008.2、東京
22. 佐地 勉、高月晋一、嶋田博文、池原聡、直井和之、中山智孝、松裏裕行.急性期川崎病に対する静注用ガンマグロブリン超大量単回投与(2g/kg/日)の大規模市販後成績調査から見た有効性と安全性. International Conference regulation of Inflammatory Diseases Vasculitis and Asthema-2008 in Chiba. 2008.1、千葉
23. 佐地 勉:川崎病は今!ー急性期・遠隔期治療そして原因はー.第 26 回川崎病の子どもを持つ親の会総会記念講演会.2007.9、

東京

24. 佐地 勉: 急性期川崎病への IVIG の有用性再考 —市販後使用成績調査 (PMS) の結果の解析も含めて—. 愛知川崎病フォーラム.2007.11、名古屋

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討する

前方視的無作為化比較試験の計画に関する研究

- 施設リクルート -

分担研究者	菌部 友良	所属	日本赤十字社医療センター小児科 部長
研究協力者	佐地 勉		東邦大学医療センター大森病院小児科
	森川 昭廣		群馬大学大学院小児生体防御学分野
	小川 俊一		日本医科大学小児科
	竹内 一夫		埼玉大学教育学部
	三浦 大		東京都立清瀬小児病院循環器科
	井上 佳也		群馬大学大学院小児生体防御学分野
	小林 徹		群馬県立小児医療センター循環器科
	大谷 哲也		群馬大学大学院生態情報学分野

研究要旨：重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討するために計画された前方視的無作為化比較試験（RAISE Study）を遂行するための研究参加施設募集を行った。参加募集施設は（財）医療機能評価機構の認定を受けており（又は見込みがある）、川崎病診療の経験豊富な小児科医が常勤で勤務している病院とし、日本全国 55 の施設・団体に対して研究参加の打診を行った。その結果 30 施設の参加承諾を得ることができた。研究を確実に遂行するために、今後さらなる参加施設の募集が望まれる。

結論：RAISE Study 参加予定 30 施設をリクルートした。今後の確実な研究遂行のためにも、さらなる参加施設の募集が望まれる。

A. 研究目的

本研究は重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討するために計画された前方視的無作為化比較試験を立案するための研究である。無作為化比較試験（略称 RAISE Study：Randomized trial to Assess Immunoglobulin plus Steroid Efficacy for Kawasaki disease）を遂行するために必要とされる総川崎病患者数は、

エントリー率を 100%としても最低 1200 症例が必要であることが予想される。単一の施設で 1000 例を超える症例を集めることは不可能なため、RAISE Study を遂行するためには研究の趣旨に賛同した多くの小児科施設に協力していただく必要がある。そのため、分担研究として研究に賛同する施設を募り、研究組織の確立を行うことを目的とした。

B. 研究方法

参加リクルートを行う施設は（財）医療機能評価機構の認定を受けている、又は見込みであり、川崎病診療の経験豊富な小児科医が常勤で勤務している病院とした。

主任研究者、分担研究者が中心となって、学会・研究会・講演会での啓蒙活動を行った。それと平行して前述の施設に勤務する小児科医に連絡を取り RAISE Study の説明と研究参加への依頼を行った。その後研究参加希望施設に対する研究説明会を行い研究参加施設の確定ならびに登録を行った。

C. 研究結果

以下の施設・団体に対して研究参加の依頼を行った。

1. 自治医科大学小児科
2. 群馬大学小児科
3. 群馬県立小児医療センター循環器科
4. 群馬中央総合病院小児科
5. 前橋赤十字病院小児科
6. 済生会前橋病院小児科
7. 藤岡総合病院小児科
8. 桐生厚生総合病院小児科
9. 伊勢崎市民病院小児科
10. 館林厚生病院小児科
11. 利根中央病院小児科
12. 深谷赤十字病院小児科
13. 戸田中央総合病院小児科
14. 東邦大学医療センター大森病院小児科
15. 東京臨海病院小児科
16. 日本赤十字社医療センター小児科
17. 日本医科大学附属病院小児科
18. 日本医科大学多摩永山病院小児科
19. 日本医科大学武蔵小杉病院小児科
20. 日本医科大学千葉北総病院小児科
21. 慶應義塾大学小児科
22. 東京都立清瀬小児病院循環器科
23. 東京都立墨東病院小児科
24. 東京医科歯科大学小児科
25. 日本大学小児科
26. 聖路加国際病院小児科
27. 武蔵野赤十字病院小児科
28. 高知大学小児科
29. 高知医療センター小児科
30. 鹿児島大学小児科
31. 北海道川崎病研究会参加施設
32. 弘前大学
33. 山形大学小児科
34. 宮城県立こども病院循環器科
35. 福島県立医科大学小児科
36. 獨協医科大学小児科
37. 高崎病院小児科
38. 土浦協同病院小児科
39. 茨城県立こども病院循環器科
40. 東京都立広尾病院小児科
41. 東京女子医大八千代病院小児科
42. 帝京大学小児科
43. 千葉大学小児科
44. 千葉市立海浜病院小児科
45. 北里大学小児科
46. 横浜市立大学小児科
47. 昭和大学小児科
48. 成育医療センター循環器科
49. 山梨大学小児科
50. 信州大学小児科
51. 富山大学小児科
52. 新潟大学小児科
53. 福井大学小児科
54. 静岡川崎病研究会参加施設
55. 近畿川崎病研究会参加施設
56. 京都府立医科大学小児科

これら55の施設ならびに団体に対して

参加リクルート活動を行い、1~30の施設より RAISE Study 参加承諾を得た。

D. 考案

本分担研究では RAISE Study に参加する施設募集を行った。55 施設と団体に研究参加申し込みをした結果、30 施設に研究参加の承諾を得た。これら 30 施設の年間総川崎病患者数は約 700 症例である。RAISE Study の研究予定期間は 3 年であるため、エントリー率を 70%とすると予定期間内で研究終了することが可能である。しかし、先行研究である群馬で行われた前方視的無作為化比較試験では約 30%のエントリー率であった。また、試験薬が医師と患者共にオープンとなっていたためなのか、研究期間後半では前半に比べて非常に低いエントリー率となってしまった。RAISE Study では 3 年間研究期間で 392 例の重症川崎病患者を集積する予定であるが、先行研究の経験からは現時点での参加施設では研究期間内に終了できない可能性も十分考える。そのため、現時点の研究参加施設のエントリー率向上のための手段を検討すると共に、さらなる参加施設の募集が必要であると考えられた。

E. 結論

RAISE Study 参加予定 30 施設をリクルートした。今後の確実な研究遂行のためにも、さらなる参加施設の募集が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inoue Y, Kobayashi T, Morikawa A. Treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med.*;356:2746-2747. 2007

2. Kobayashi T, Inoue Y, Tamura K, Morikawa A, Kobayashi T. External validation of a scoring system to predict resistance to intravenous immunoglobulin. *J Pediatr.*; 150:e37, 2007 1.

3. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, Aso S, Imada Y, Imai Y, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H : Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr. Int.* 49;421-426, 2007

4. Suzuki A, Takemura A, Sonobe T, Tsuchiya K, Korenaga T: Magnetic resonance coronary angiography to evaluate coronary arterial lesions in patients with Kawasaki disease. *Cardiol Young.* 16:563-571, 2006

5. Takemura A, Inaba R, Sonobe T, Tsuchiya K, Omuro M, Korenaga T: Utility of coronary MR angiography in children with Kawasaki disease. *AJR* 188:W534-W539, 2007

6. 深澤隆治、菌部友良、他 : MCP-1、CCR2 遺伝子多型が川崎病の核病対に及ぼす影響について。日本小児循環器学会雑誌、23:120-125,2007

7. 土屋恵司、今田義雄、麻生誠二郎、菌部友良 : 不全型の診断、日本臨床 66:321-325,2008

2. 学会発表

1. 小林徹、井上佳也、岡田恭典、友政剛、田村一志、小林富男、篠原真、森川昭廣. リスクスコアを用いた川崎病患者の層別化とステロイド初期投与の有用性. 第 110 回日本小児科学会学術集会 2007. 4、京都

2. 小林徹、井上佳也、岡田恭典、小林富男、池田健太郎、渡邊正之、関満、鈴木尊裕、下山伸哉、石井陽一郎. リスクスコア

は免疫グロブリン 2g/kg 単回療法に適用可能か？ 第43回日本小児循環器学会総会・学術集会 2007.7、東京

3. 小林徹 川崎病初期治療の層別化と免疫グロブリン・ステロイド併用療法 第11回川崎病治療懇話会 2007.9、大阪

4. 小林徹、小林富男、池田健太郎、井上佳也、岡田恭典、篠原 真、田村一志、関 満、森川昭廣 ミニシンポジウム 川崎病患者の層別化と初期治療としての免疫グロブリン+プレドニゾロン療法の効果 第27回日本川崎病研究会 2007.10、東京

5. Misumi K, Iiduka D, Kadota K, Yamamoto M, Ohuchi K, Araki Y, Tanibuchi Y, Simizu S, Hirose M, Tone K, Itakura Y, Kubo T, Iiduka M, Yoshiwara, Nitta M, Shibayama H, Kanoh H, Kuramochi T, Saeki K, **Sonobe T**: New trends for calcified and/or thrombotic coronary lesions in Kawasaki disease, Cypher DES, Excima Laser, Rotablator. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2007.3. Kobe,

6. 勝又庸行、鈴木淳子、北爪 勉、稲葉利佳子、菌部友良、土屋恵司：MRC AおよびMR心筋造影における川崎病後冠動脈のセグメント狭窄の評価。第43回日本小児循環器学会学術集会、2007.7. 東京

7. 深澤隆治、菌部友良、他：川崎病の病態と tumor necrosis factor receptor polymorphism との関係。第43回日本小児循環器学会学術集会 2007.7、東京

8. 菌部友良：川崎病の免疫グロブリン療法。第31回日本血液事業学会、2007.10、高松

6. 勝又庸行、鈴木淳子、北爪 勉、稲葉

利佳子、菌部友良、土屋恵司：MRC AおよびMR心筋造影における川崎病後冠動脈のセグメント狭窄の評価。第43回日本小児循環器学会学術集会、2007.7. 東京

7. 深澤隆治、菌部友良、他：川崎病の病態と tumor necrosis factor receptor polymorphism との関係。第43回日本小児循環器学会学術集会 2007.7、東京

8. 菌部友良：川崎病の免疫グロブリン療法。第31回日本血液事業学会、2007.10、高松

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

第18回川崎病全国調査成績から見た主要症状数4項目以下の例の冠動脈障害出現率の検討

分担研究者	菌部友良	所属	日本赤十字社医療センター小児科	部長
研究協力者	今井庸子		日本赤十字社医療センター小児科	
	苛原 香		日本赤十字社医療センター小児科	
	土屋恵司		日本赤十字社医療センター小児科	
	高田展行		日本赤十字社医療センター小児科	
	今田義雄		日本赤十字社医療センター小児科	
	麻生誠二郎		日本赤十字社医療センター小児科	
	本間 順		千葉県子ども病院循環器科	
	清沢伸幸		京都第2赤十字病院小児科	
	屋代真弓		自治医大公衆衛生学教室	
	中村好一		自治医大公衆衛生学教室	

研究要旨：

川崎病のいわゆる不全型の冠動脈障害出現率に関心が高まっている。今までの川崎病全国調査成績の解析では主要症状数が4項目以下の例の冠動脈障害（拡大性病変）出現率は、5－6主要症状例の冠動脈障害出現率よりも高かった。今回、第18回調査の分析を施行したが、主要症状数4項目以下の例の冠動脈障害出現率は16.0%で、5－6主要症状数の例の出現率11.4%よりも高く、同様の結果が得られた。また、冠動脈障害者に占める4主要症状以下の例は21.6%を占めていた。また主要症状数が4項目の例の推定冠動脈障害出現率は14.9%で、5－6主要症状例の出現率11.4%よりも高かった。全国調査成績の解析に当たり、非報告例の特性も考慮する必要があるが、少なくとも4主要症状数例の冠動脈障害出現率は、5－6主要症状例の冠動脈障害出現率とほぼ同等であろうと推定される。

結論：

川崎病の不完全型の診断は大変難しい点があり、総ての症例を適切な時期に治療を開始できるわけではないが、少なくとも4主要症状があれば川崎病確実例に準じた検査と治療が必要と思われた。主要症状数が3項目以下でも冠動脈障害の出現に留意する必要がある。

また、これらの成績から診断の手引きの改正か、あるいは疫学調査の継続性を考慮して手引きの改正はしないで、別に診断開始症状数などの川崎病急性期管理上の臨床ガイドライン作成が必要と思われる。

A. 研究目的

川崎病容疑例、特に主要症状数と冠動脈障害の発生率に関して関心が高まっている。今までの川崎病全国調査成績の解析では4主要症状例の冠動脈障害出現率は、5-6主要症状例の冠動脈障害出現率より多いか、同程度とされている。今回第18回川崎病全国調査成績を解析して最近の傾向を知る。

B. 研究方法

第18回川崎病全国調査は、2003-2004年の患者調査である。報告例は19,138例であるが、その中から、重複例、報告不備例、再発例を除外した18,039例を解析した。冠動脈障害は拡大性病変のみを、その最悪値を用いて処理した。今回は5-6主要症状例を完全型とし、4主要症状以下例を不完全型（不全型）と定義した。すなわち、全国調査の分類である确实A群が完全型になり、确实B群と容疑例群を合わせたものが不全型になる。各群の出現率、免疫グロブリン使用率、急性期及び濃い正気別の冠動脈障害出現率、総ての冠動脈障害例に占める不完全型の割合と4主要症状の推定冠動脈障害出現率を検討した。

C. 研究結果

総数18,039例中、完全型は83.6%、不完全型は16.4%であった。IVI G療法の使用率は完全型で92%、不完全型で59%であった。急性期冠動脈障害出現率は、完全型は11.4%（拡大：9.4%、瘤：1.6%、巨大瘤：0.4%）で、不完全型は16.0%（拡大：13.6%、瘤：2.1%、巨大瘤：0.2%）であった。後遺症期冠動脈障害発生率は、完全型は3.7%、不完全型は4.4%で

あった。また、全ての急性期冠動脈障害例中に不完全型の占める割合は21.6%（4主要症状例が15.2%、4主要症状未満例が6.4%）であった。4主要症状数例の推定冠動脈障害出現率は、第17回調査における容疑例における4主要症状例が約70%であったのでこれを用いると、14.9%で、完全型の冠動脈障害頻度（11.4%）よりも高かった。

D. 考案

今回の結果はあくまでも全国調査による多数例の解析であり、種々の限界がある。特に、全国調査に報告されない川崎病容疑例などの特性の問題が重要である。すなわち、主要症状数が少ない例の場合に、冠動脈瘤を伴えば報告される確率が大変高まり、逆にエコー検査をしても冠動脈瘤がない場合は報告されない確率が高まる。この点を考慮するが、今回の解析結果は第15回から第17回調査までの解析結果と同様であった。すなわち、主要症状数が5項目よりも少ない川崎病が疑われる例はこの事実をふまえて、最大限冠動脈障害出現防止のために、検査や治療方法などを考慮すべきと思われた。特に主要症状数が4項目ある例は完全型と同様の取り扱いが必要であると思われた。

E. 結論

川崎病の不完全型の診断は大変難しい点があり、総ての症例を適切な時期に治療を開始できるわけではないが、少なくとも4主要症状があれば川崎病确实例に準じた検査と治療が必要と思われた。主要症状数が3項目以下でも冠動脈障害の出現に留意する必要がある。

また、これらの成績から診断の手引きの

改正か、あるいは、疫学調査の継続性を考慮して手引きの改正はしないで、別に診断開始症状数などの川崎病急性期管理上の臨床ガイドライン作成が必要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, Aso S, Imada Y, Imai Y, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H : Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr. Int.* 49:421-426, 2007

2. Suzuki A, Takemura A, Sonobe T, Tsuchiya K, Korenaga T: Magnetic resonance coronary angiography to evaluate coronary arterial Lesions in patients with Kawasaki disease. *Cardiol Young.* 16:563-571, 2006

3. Takemura A, Inaba R, Sonobe T, Tsuchiya K, Omuro M, Korenaga T: Utility of coronary MR angiography in children with Kawasaki disease. *AJR* 188:W534-W539, 2007

4. 深澤隆治、菌部友良、濱本邦洋、濱岡建城、渡邊美紀、池上 英、初鹿野見春、上砂光裕、勝部康弘、小川俊一 : M C P - 1、C C R 2 遺伝子多型が川崎病の核病対に及ぼす影響について。日本小児循環器学会雑誌、23:120-125,2007

5. 北爪 努、鈴木淳子、武村 濃、稲葉利佳子、土屋恵司、菌部友良、小川俊一 : 川崎病後のA C バイパス術後例のMR I による経過観察の有用性について。日本小児科学会誌 111:1282-1288,2007

6. 勝又庸行、鈴木淳子、北爪 勉、稲葉利佳子、菌部友良、土屋恵司 : MR coronary

angiography における再疎通血管の描出と心筋障害の評価、*Prog.Med.* 27:1574-1578,2007

7. 竹村 濃、是永健雄、鈴木淳子、北爪 勉、菌部友良、土屋恵司 : Soap Bubble M I P 画像再構成法による再疎通血管病出の検討、*Prog.Med.* 27:1579-1582,2007

8. 土屋恵司、今田義雄、麻生誠二郎、菌部友良 : 不全型の診断、日本臨床 66:321-325,2008

2. 学会発表

1. 本間 順、苛原 香、今井庸子、本間順 苛原香 今井庸子 土屋恵司 今田義夫 麻生誠二郎 菌部友良、清沢伸行、屋代真弓、仲村好一 : 第 18 回川崎病全国調査成績からみた容疑例、4 主要症状数以下例の冠動脈障害出現率。第 26 回日本川崎病研究会、06.10 大坂

2 . Misumi K, Iiduka D, Kadota K, Yamamoto M, Ohuchi K, Araki Y, Tanibuchi Y, Simizu S, Hirose M, Tone K Itakura Y, Kubo T, Iiduka M, Yoshiwara, Nitta M, Shibayama H, Kanoh H, Kuramochi T, Saeki K, Sonobe T: New trends for calcified and/or thrombotic coronary lesions in Kawasaki disease, Cypher DES, Excima Laser, Rotablator. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2007.3. Kobe,

3. 勝又庸行、鈴木淳子、北爪 勉、稲葉利佳子、菌部友良、土屋恵司 : M R C A およびMR心筋造影における川崎病後冠動脈のセグメント狭窄の評価。第 43 回日本小児循環器学会学術集会、2007.7. 東京

4. 深澤隆治、菌部友良、他 : 川崎病の病態と tumor necrosis factor receptor

polymorphism との関係. 第 43 回日本小児
循環器学会学術集会 2007.7、東京

5. 菌部友良 : 川崎病の免疫グロブリン療
法. 第 31 回日本血液事業学会、2007.10、
高松

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討する

前方視的無作為化比較試験の計画に関する研究

- 研究計画書作成 -

分担研究者	森川 昭廣	群馬大学大学院小児生体防御学分野	教授
研究協力者	小林 徹	群馬県立小児医療センター循環器科	医長
	大谷 哲也	群馬大学大学院生態情報学分野	助教
	井上 佳也	群馬大学大学院小児生体防御学分野	講師
	中村 哲也	群馬大学医学部附属病院臨床試験部	准教授

研究要旨：重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討するために計画された前方視的無作為化比較試験（RAISE Study）を実行するための研究計画書を作成した。前19項目からなる研究計画書と6種類の付随用紙に加え、2種類（一般向け、研究者向け）のホームページを作成した。今後は研究開始に向けた準備を進め、来年度なるべく早い時期での研究開始が望まれる。

A. 研究目的

臨床試験とは患者さんに参加していただき、新たな薬剤の効果や安全性などが効果を示すかどうかを科学的に調べるための研究である。したがって、患者さんに使用する薬剤は、対象疾患における安全性や効果がはっきりとは分かっていないという点で、通常の治療（今までに多くの患者さんに使われ、その効果や安全性についてよくわかっている）とは異なっている。そのため、臨床試験の指針を遵守し、病院の臨床試験委員会で十分に審査されて認められた「研究計画書」にもとづいて行わなければならない。

川崎病は小児期に好発する原因不明の血管炎症候群であり、無治療では高率に冠動

脈病変を合併することが知られている。

1960～70年代は他の血管炎でも頻用されているステロイドが川崎病に対しても広く投与された。しかし1968年に発表された後方視的非ランダム化比較試験の結果から川崎病に対するステロイド投与は禁忌であると長年考えられていた。その後免疫グロブリン超大量療法（IVIG）が臨床症状や炎症マーカーの改善、冠動脈病変合併の抑制に有効であると相次いで報告され、現在標準的な治療として川崎病患者に対し広く使用されている。IVIGは高い安全性と有効性を持つ優れた治療であるが10～20%はIVIGにより解熱しないIVIG抵抗例である。川崎病最大の問題である冠動脈病変合併例の大部分がIVIG抵抗例に含まれるため、これら重症