

200818027A

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

臨床研究・予防・治療技術開発研究事業

重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与
の効果を検討する前方視的無作為化比較試験

(H20 - 臨床研究 - 一般 - 008)

平成20年度 研究報告書

平成21年4月

研究代表者：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
臨床研究・予防・治療技術開発研究事業

平成 20 年度研究報告書

研究課題

「重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の効果を
検討する前方視的無作為化比較試験」

(H20-臨床研究-一般-008)

研究代表者 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免疫グロブリン・ステロイド

初期併用投与の効果を検討する前方視的無作為化比較試験 1

佐地 勉

II. 分担研究報告

1. 重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド

初期併用投与の効果を検討する前方視的無作為化比較試験 7

－施設リクルート－

森川 昭廣

2. 重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド

初期併用投与の効果を検討する前方視的無作為化比較試験 12

－事務局運営－

小林 徹

(資料)

- ・重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の効果を検討する
前方視的無作為化比較試験 実施計画書
- ・RAISE Studyかんたんガイド
- ・患者さんへ 「重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の
効果を検討する前方視的無作為化比較試験」に関する研究の説明
- ・同意書
- ・FAX割付申込書
- ・経過記録用紙
- ・有害反応応急一次報告書

・有害反応報告書	
・RAISE Study心エコーガイド（検査のポイント機能取扱説明）	
・患者向け試験解説ビデオ	
RAISE Studyにご参加頂くために（構成案最終稿）	
・患者向けDVD「川崎病ってこんな病気」	
3. 大学病院におけるデータマネージャーの業務確立に向けた取り組み	116
中村 哲也	
4. 難治性川崎病における血管内皮細胞に特異的なサイトカインの動態	120
市田 路子・廣野 恵一	
5. 川崎病の急性期における冠動脈病変・心筋・心膜病変・弁膜病変 および心行動態の評価法の確立	122
小川 俊一	
6. 重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の効果を 検討する前方視的無作為化比較試験	128
竹内 一夫・大谷 哲也	
7. 重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の効果を 検討する前方視的無作為化比較試験	131
—臨床評価（血液・免疫）—	
荒川 浩一	
8. 川崎病の重症度評価	139
野村 裕一	
9. 免疫グロブリン不応の急性期川崎病に対するステロイドパルス療法の有用性と サイトカイン動態に与える影響の研究	151
三浦 大	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	155
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	157

I. 總括研究報告

重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与
の効果を検討する前方視的無作為化比較試験

研究代表者 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	森川昭廣	社会福祉法人希望の家附属北関東アレルギー研究所	所長
	小林 徹	群馬大学医学部附属病院小児科	助教
	中村哲也	群馬大学医学部附属病院臨床試験部	福部長
	市田藤子	富山大学医学部小児科	准教授
	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
	荒川浩一	群馬大学医学研究科小児科学	教授
	野村裕一	鹿児島大学小児発達病態分野	准教授
	三浦 大	東京都立清瀬小児病院循環器科	医長

研究要旨：

川崎病に対する新規治療法を開発するための多施設共同無作為化比較試験（RAISE Study）を立案した。施設リクルート用の患者用臨床試験説明用 DVD、疾患説明用 DVD が有用であった。また研究事務局・データセンターの役割と構築、中間解析の方法確立、施設および症例の Entry System は極めて有意義であり臨床試験には重要である事が再確認できた。また対象疾患である川崎病の重症度評価や IVIG 抵抗例（不応例）の解析を、免疫学的、バイオマーカーの側面、サイトカイン・ケモカイン・接着因子、内皮細胞機能マーカーの動態から先行い重症例が推定できた。また急性期における冠動脈病変の断層心エコー上の Standard と病的所見の評価法を確立した。

A. 研究目的

日本において大規模多施設共同臨床試験の実施には多くの困難を伴いこれまでその実施が足踏み状態であった。事実、発見後 40 年を迎えた川崎病も、免疫グロブリン（IVIG）療法が開発されて以来、25 年近くが経過したが、よくデザインされた臨床試

験は全く行われずに経過してきたのが現状である。

そこで、我々は急性期の重症患者を層別化し、冠動脈瘤発症の減少を主な目的とした我国で最初の大規模臨床研究を計画した。

B. 研究方法

方法には多施設共同前方視的無作為化比較試験を選択した。対象はこれまでの経験例から算出した Risk Score を用いて重症例を層別化した所謂 IVIG 抵抗例（無反応例）とした。この重症群に通常の治療薬である IVIG に加え、IVIG+プレドニゾン（PSL）初期併用療法の2群を設定し、その際、割付のばらつきを少なくするように「最小化法」を用いて動的無作為割付を行い、新規治療法の優越性を検証することとした。

Primary endpoint は1ヵ月後の冠動脈病変合併頻度とし、PROBE 法を用いて endpoint の盲検化を行う。検定に必要な目標症例数を重症川崎病症例 392 症例と設定し、entry 率を 40%と仮定すると研究期間3年として年間症例数は約 1000 例が必要と推測した。

この無作為割付には UMIN INDICE を利用した。また研究者むけ HP, ML の構築を行い一般用 HP も作成した。また患者説明用 DVD、心エコー撮影者用検査マニュアルの DVD、疾患の説明用 DVD も作成し、entry 率の向上と研究自体の理解度の向上を目指した。各施設には画像処理用の PC と DVD ライター、試験薬を送付した。また川崎病研究センター：川崎富作博士と川崎病の子供をもつ親の会にも研究の参加に関して協力を要請した。

C. 研究結果

全ての計画された準備が順調に施行された。研究開始は、計画設定後5ヶ月の9月末より可能であった。現時点で全国の小児科研修施設で46以上が参加し、これまでに22施設から37症例が既に entry された。順調に症例数が増加している。中間解析は、1年後で概ね症例数が約300を越えた時点

で行うと計画した。

D. 考案

これまで、臨床試験に参加した経験がない施設においても施設内 IRB、CRC の審査については、主任研究者またはデータセンターの作成した倫理委員会申請書が有用であった。臨床試験の entry には、上記の必要条件が整備されれば概ね順調に開始する事が可能であると思われた。また重症例、不応例の層別化には、サイトカイン・ケモカイン・接着因子、内皮細胞関連マーカーの動態が、一般臨床データに加えて今後はさらに重要であると推測された。またこれまで、統一化されていなかった冠動脈病変の重症度の基準を設定できたことは、今後の研究に極めて有用である。

E. 結論

RAISE Study は1年間の研究準備期間を経て順調に計画され、また計画にほぼ準ずる形で実際の臨床試験を開始する事が可能であった。このような大規模無作為化比較試験はこれまでに小児領域、とくに乳幼児を対象とした状況では困難と考えられていたが、比較的問題なく継続できると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Muro T, Maruyama Y, Onishi K, Saze M, Okada E, Matsuura H, Saji T: Mimicking Kawasaki disease in burned children: Report of four cases. Burns. Jun. 6, 2008 (In press)

2. 佐地勉: ガンマグロブリン不応例に対する治療戦略. 小児内科 41 (1) : 94-97, 2009

3. Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, Saji T, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, Arakawa H. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy for Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 (in Press).
2. 学会発表
国際会議
1. Saji T: The Efficacy and Safety of IVIG for Acute Kawasaki Disease – Re-assessed by Large Scale Post Marketing Surveillance – “From Failure to Success” (Invited lecture). Ninth International Kawasaki Disease Symposium, Taipei, 2008.4
 2. Saji T, Ogino K, Hamaoka K, Sonobe T: EFFICACY AND SAFETY OF INFLIXIMAB FOR IVIG RESISTANT KAWASAKI DISEASE – RESULTS FROM JAPANESE NATIONWIDE SURVEY OF REMICADE – . Ninth International Kawasaki Disease Symposium, Taipei, 2008.4
 3. Hirono K, Saito K, Watanabe S, Higuchi O, Ibuki K, Uese K, Ichida F, Kanegane H, Miyawaki T, Kemmotsu Y, Saji T: THE EFFICACY OF INFLIXIMAB TREATMENT AND DYNAMIC CHANGE OF INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH REFRACTORY KAWASAKI DISEASE. Ninth International Kawasaki Disease Symposium, Taipei, 2008.4
 4. Kemmotsu Y, Takatsuki S, Shimada H, Ikehara S, Nakayama T, Matsuura H, Saji T, Kusunoki N, Kawai S: ADIPOCYTOKINE LEVELS IN KAWASAKI SYNDROME. Ninth International Kawasaki Disease Symposium, Taipei, 2008.4
 5. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, Yamada H, Naoe S, Saji T: EFFECT OF ANTI-HUMAN TNF-ALPHA MONOCLONAL ANTIBODY IN MICE VASCULITIS MODEL CAUSED BY CANDIDA ALBICANS WATER SOLUBLE FRACTION. Ninth International Kawasaki Disease Symposium, Taipei, 2008.4
 6. Morita T, Terada E, Saji T: SERUM CARBON MONOXIDE IS A NEW MARKER FOR NON RESPONSIVENESS TO IVIG TREATMENT FOR ACUTE KAWASAKI DISEASE. Ninth International Kawasaki Disease Symposium, Taipei, 2008.4
 7. Takatsuki S, Ikehara S, Shimada H, Nakayama T, Matsuura H, Saji T: Quantitative Analysis of Lung Perfusion Volume in Patients with Idiopathic Pulmonary Artery Hypertension. American Thoracic Society International Conference 2008, Toronto, 2008.5
 8. Nakayama T, Ikehara S, Shimada H, Takatsuki S, Matsuura H, Saji T: Dramatically Improved Appearances of

Pulmonary Wedge Angiography after Long-Term Vasodilator Therapy in Severe Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). American Thoracic Society International Conference 2008, Toronto, 2008.5

9. Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Kobayashi T, Takeuchi T, Saji T, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, Seki M, Ikeda K, Ishii Y, Suzuki T, Shimoyama S, Morikawa A: Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. Pediatric Academic Society 2008, Honolulu, Hawaii, USA, 4 May, 2008

国内会議

1. 佐地勉、菌部友良、濱岡建城、荻野廣太郎、大田八千雄、大島美保、長谷山圭司、大久保淳、梶野真弓、監物靖、高月晋一、秋元かつみ、松原知代、今川智之、石井正浩、喜瀬広亮、渡部綾佳、廣野恵一、吉林宗夫、白石泰資、市山高志、岸本小百合、城尾邦隆、宗内淳：川崎病の急性期治療としての **Infliximab** の安全性と有効性—3 回のアンケート調査の結果から—。第 28 回日本川崎病研究会。2008.10、札幌
2. 大原関利章、横内幸、若山恵、伊原文恵、山田仁美、佐地勉、直江史郎、高橋啓：川崎病動脈炎モデルにおける抗 TNF- α 療法の血管炎抑制効果の検討。第 28 回日本川崎病研究会。2008.10、札幌
3. 原田涼子、内野由美子、鳥羽崇仁、佐

藤真理、松裏裕行、小原明、佐地勉、陳怡如、関東裕美：大量免疫グロブリン療法が奏功した全身性重症 TEN 型薬疹の男児例。第 561 回日本小児科学会東京都地方会講話会。2008.12、東京

4. 小林徹、佐地勉、森川昭廣、市田露子、小川俊一、中村哲也、野村裕一、竹内一夫、三浦大、荒川浩一：川崎病に対する新規治療法を開発するための多施設共同無作為化比較試験（RAISE study）第 35 回日本小児臨床薬理学会学術集会。2008.12、東京
5. 佐地勉：急性期川崎病・治療の再考—IVIG 不応例への対応—。第 1 回岐阜免疫・感染・川崎病研究会。2008.5、岐阜
6. 佐地勉：急性期川崎病の難治例・IVIG 不応例に対する新規治療選択。第 11 回みなど川崎病研究会。東京、2008.6
7. 佐地勉、盛田俊介、高月晋一、監物靖、池原聡、中山智孝、松裏裕行：急性期川崎病に対する超大量単回免疫グロブリン療法の酸化ストレス抑制効果—特に carbon monoxide への影響について—。厚生労働省科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業 政策創薬総合研究事業国際炎症治療フォーラム「血管炎治療のための人工ポリクローナルグロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究」平成 20 年度第 2 回班会議。2009.1、東京
8. 佐地勉：日本人川崎病小児例における Remicade の治療成績。田辺三菱製薬 Special Seminar。2008.4、東京
- H. 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

Ⅱ. 分担研究報告

重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与
の効果を検討する前方視的無作為化比較試験

- 施設リクルート -

分担研究者 森川 昭廣 希望の家療育病院附属北関東アレルギー研究所所長

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）を実行するための施設リクルートを行った。サンプルサイズからは年間 1000 症例（日本全国年間発症者数の約 10%）を超える研究組織を作る必要であると予想された。学会での広報活動や施設へ訪問しての説明会、講演会、ホームページからの情報発信を行うことによって 50 施設近い参加施設をリクルートすることができた。研究が確実に予定期間内に終了できるように、今後も施設リクルート活動を継続する。

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（略称 RAISE Study: Randomized trial to Assess Immunoglobulin plus Steroid Efficacy for Kawasaki disease）である。RAISE Study 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 40% と仮定すると年間 1000 症例を超える川崎病症例を持つ施設群が必要不可欠であると予想される。単一の施設で年間 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、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本研究の目的とした。

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か、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って、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

平成 19 年度に行われた「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」に引き続き、施設リクルートを行った。本研究開始時に研究参加施設として登録された施設は以下の 25 施設、川崎病総症例数 700 症例であった。

1. 東邦大学医療センター大森病院小児科
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. 群馬県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. 東京臨海病院小児科
15. 日本赤十字社医療センター小児科
16. 日本医科大学附属病院小児科
17. 日本医科大学多摩永山病院小児科
18. 慶應義塾大学小児科
19. 東京都立清瀬小児病院循環器科
20. 東京医科歯科大学小児科
21. 日本大学板橋病院小児科
22. 聖路加国際病院小児科
23. 武蔵野赤十字病院小児科
24. 高知大学小児科
25. 鹿児島大学小児科

これら前年度参加が決定していた参加施設に加え、参加施設の関連病院を含む新たな研究参加の打診を行った。

1. 富山大学
2. 近畿大学附属奈良病院
3. 獨協医大
4. 昭和大学
5. 名古屋大学（関連病院含む）
6. 藤田保健衛生大学（関連病院含む）
7. 京都府立医科大学（関連病院含む）
8. 九州大学（関連病院含む）
9. 香川大学（関連病院含む）
10. 金沢大学（関連病院含む）
11. 金沢医大（関連病院含む）
12. 福井大学（関連病院含む）
13. 弘前大学（関連病院含む）
14. 防衛医大（関連病院含む）
15. 自治医科大学（関連病院含む）
16. 奈良県立医大
17. 新潟大学
18. 岐阜大学
19. 山形大学
20. 国際医療センター
21. 高知医療センター
22. 成育医療センター
23. 広島市民病院

これらの施設に様々な手段を用いて研究の意義と重要性を説明し、研究への協力を依頼した。その結果多くの施設より協力を得ることができ、RAISE Study への参加施設数は増加していった。平成 21 年 1 月 31 日現在での研究参加施設は以下の 46 施設である。

1. 伊勢崎市民病院
2. 大垣市民病院
3. 岡崎市民病院
4. 鹿児島市医師会病院

5. 鹿児島大学
6. 鹿屋医療センター
7. 桐生厚生総合病院
8. 九州大学病院
9. 近畿大学医学部奈良病院
10. 群馬県済生会前橋病院
11. 群馬県立小児医療センター
12. 群馬大学医学部附属病院
13. 慶應義塾大学
14. 高知医療センター
15. 高知大学医学部附属病院
16. 公立藤岡総合病院
17. 国立国際医療センター
18. 社会保険群馬中央総合病院
19. 社会保険中京病院
20. 昭和大学病院
21. 聖隷佐倉市民病院
22. 聖路加国際病院
23. 館林厚生病院
24. 帝京大学医学部附属溝口病院
25. 東京医科歯科大学
26. 東京都立清瀬小児病院
27. 東京臨海病院
28. 東邦大学医療センター大森病院
29. 戸田中央総合病院
30. 獨協医科大学
31. 利根中央病院
32. 富山大学
33. トヨタ記念病院
34. 中津川市民病院
35. 名古屋記念病院
36. 名古屋大学医学部附属病院
37. 日本医科大学多摩永山病院
38. 日本医科大学附属病院
39. 日本赤十字社医療センター
40. 日本大学板橋病院

41. 半田市立半田病院
42. 深谷赤十字病院
43. 藤田保健衛生大学
44. 福岡こども病院・感染症センター
45. 前橋赤十字病院
46. 武蔵野赤十字病院 (50音順)

参加施設は関東以西1都14県におよび、参加施設の年間総川崎病症例数は約1200症例と、施設リクルートの目標である1000症例を超えることができた。

D. 考案

本分担研究ではRAISE Studyに参加する施設募集を行い、現時点で46施設に研究参加の承諾を得た。RAISE Studyは2008年9月29日より開始され、1月31日現在で33症例が登録された。対象患者のエントリー率はおよそ3割程度で、最新の月間登録患者数は14例であった。このペースで症例登録が進行すれば平成23年3月に予定登録数に到達する計算となる。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%のエントリー率とほぼ同等であった。しかし先行研究では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考えられる。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。

E. 結論

施設リクルートを行い、RAISE Study 参加施設を 46 施設まで増加させることができた。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

Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, Saji T, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, Arakawa H. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy for Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2009, in Press.

2. 学会発表

Tohru Kobayashi, Yoshinari Inoue, Kazuo Takeuchi, Yasunori Okada, Tomio Kobayashi, Kazushi Tamura, Takeshi Tomomasa, and Akihiro Morikawa. A simple risk score to predict intravenous immunoglobulin non-responders in patients with Kawasaki disease. 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan, 11 April, 2008.

Tohru Kobayashi, Yoshinari Inoue, Tetsuya Otani, Tomio Kobayashi, Kazuo

Takeuchi, Tsutomu Saji, Tomoyoshi Sonobe, Shunichi Ogawa, Masaru Miura, Mitsuru Seki, Kentaro Ikeda, Yoichiro Ishii, Takahiro Suzuki, Shinya Shimoyama, Akihiro Morikawa. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. *Pediatric Academic Society* 2008, Honolulu, Hawaii, USA, 4 May, 2008

Takahiro Suzuki, Tohru Kobayashi, Yoshinari Inoue, Tetsuya Otani, Tomio Kobayashi, Kazuo Takeuchi, Mitsuru Seki, Kentaro Ikeda, Yoichiro Ishii, Shinya Shimoyama, Morikawa Akihiro. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan, 12 April, 2008.

Shinya Shimoyama, Tohru Kobayashi, Yoshinari Inoue, Kazuo Takeuchi, Tomio Kobayashi, Yasunori Okada, Kazushi Tamura, Takeshi Tomomasa, Tetsuya Otani, Hirokazu Arakawa and Akihiro Morikawa. A new scoring system to predict intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. 14th World Congress on Heart Disease, The International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions

2008 Toronto, Canada, 28 July, 2008.

Mitsuru Seki, Tohru Kobayashi, Yoshinari Inoue, Mamoru Ayusawa, Takahiro Nakamura, Tomio Kobayashi, Kentaro Ikeda, Yoichiro Ishii, Takahiro Suzuki, Shinya Shimoyama and Akihiro Morikawa. External Validation Of A Risk Score To Predict Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness In Patients With Kawasaki Disease, Pediatric Academic Society 2008, Honolulu, Hawaii, USA, 4 May, 2008

小林徹、佐地勉、森川昭廣、小川俊一、市田蒨子、野村裕一、三浦大、荒川浩一 川崎病に対する新規治療法を開発するための多施設共同無作為化比較試験 (RAISE Study) 第 35 回日本小児臨床薬理学会 2008 年 12 月 6 日 東京

小林徹、井上佳也、岡田恭典、小林富男、田村一志、関満、池田健太郎、石井陽一郎、荒川浩一、森川昭廣 川崎病患者の層別化と免疫グロブリンブレドニゾロン初期併用療法の効果 第 111 回日本小児科学会総会・学術集会 2008 年 4 月 26 日、東京

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

重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与
の効果を検討する前方視的無作為化比較試験

- 研究事務局運営 -

分担研究者 小林 徹 群馬大学大学院小児科学分野 助教

研究要旨：重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の効果を検討する前方視的無作為化比較試験の研究事務局として、研究準備並びに研究の運営を行った。平成20年4月から9月までに研究準備（研究計画書を含む研究関連書類の確定、無作為割り付けシステム開発と登録シミュレーション、ホームページ作成、メーリングリスト作成、患者説明用DVD作成、研究関連資料の参加施設への納入、参加施設への研究内容説明会開催など）をおこなった。症例登録は平成20年9月29日より開始し、1月31日現在34症例が登録された。現在のペースで症例登録が進むと研究期間内に目標症例数に到達する予定である。

A. 研究目的

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。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が、10～20%はIVIGにより解熱しないIVIG抵抗例であり、冠動脈病変合併例の大部分がIVIG抵抗例に含まれる。そのため、IVIG抵抗例に対する新しい治療戦略が現在求められている。

我々はIVIG抵抗例を診断時に予測することが可能なリスクスコアを開発し、IVIG抵抗例であることが予想される重症川崎病患者に対し初期治療としてのIVIG+ブレド

ニゾロン（PSL）療法が臨床経過や冠動脈を改善する可能性をIVIG+PSL療法が冠動脈病変の抑制、有熱時間の短縮、CRPの早期陰性化に有用である可能性がある事を報告してきた。

これらの背景をふまえ、新たな多施設共同前方視的無作為化比較試験

（RAISE Study）を平成19年度厚生労働科学研究の支援をいただき計画立案した。本分担研究ではRAISE Studyを実施するための準備、並びに事務局運営を行った。

B. 研究方法

症例登録開始の準備として以下の課題に取り組んだ。

1. 研究計画書の確定
2. 研究関連書類（研究参加施設登録用紙、

説明同意文書、データシート、有害反応報告書、RAISE Study かんたんガイド RAISE Study かんたんガイド心エコー編、外来掲示用ポスター、患者説明用パンフレット)

3. 患者説明用 DVD
4. 研究者説明用 DVD
5. UMIN への研究参加施設登録と研究者登録、ID・パスワード発行
6. 割り付け方法の確定と症例登録システムの構築
7. 患者向けホームページ・研究者向けホームページの作成
8. メーリングリスト作成
9. 研究参加施設への研究実施説明会開催
10. 参加施設 IRB 申請補助
11. 研究関連資料の納入
12. 研究参加施設リクルート

本年度前半は研究準備作業に費やし、9/29 より症例登録を開始した。症例登録開始後は前半に作成した RAISE Study 運営システムを円滑に稼働させるため、関係各所と緊密な連絡を取って RAISE Study の運営を行った。

C. 研究結果

1.2. 研究計画書・関連書類

平成 19 年度に大枠を作成した研究計画書、並びに研究関連書類は本年度前半に新規研究関連書類の作成や様々な修正を行い、症例登録開始時には研究計画書・研究関連書類の大部分が確定でき、関連施設に PDF 版で配布することができた。かんたんガイド心エコー編は心エコー装置の脇で使用することを想定し、PDF 版を公開した後、参加施設に配布した。

3.4. 患者・研究者用 DVD

RAISE Study は非常に参加施設が多く、多忙な日常診療の合間に説明と参加同意を行わねばならない。そのような状況下では家族に十分な説明と理解をいただくための補助機材が必要と判断し、患者家族に病態(川崎病ってこんな病気)と RAISE Study (RAISE Study にご参加いただくために)について説明する DVD を作成した。これらの DVD 作成に当たっては川崎病の発見者である川崎富作先生と、川崎病の子供を持つ親の会代表である浅井満氏に監修していただき、患者家族へのメッセージもいただいた。また、Primary endpoint である心エコー画像解析は心エコー記録が最も重要な点である。そのため心エコー撮影方法の標準化と機材使用方法の周知徹底を目的とした研究者向け DVD (RAISE Study のための心エコー検査ポイント) も作成した。

5. ~8. UMIN の支援の元行われた Web システムの構築

RAISE Study は日本全国に参加施設が点在しており、また川崎病診断から速やかに患者家族の同意を取得して症例登録を行わなければならないため、研究事務局と参加施設の緊密な連携が必要不可欠である。また、先行研究で行われた電話による中央割り付けを行うことは登録間違いや電話不通などの不具合を生じる可能性が高く、非現実的と考えた。

そのため、UMIN INDICE の支援を頂き、インターネット上で全ての症例登録作業を行うための web 割り付けシステムを開発した。無作為割り付けの方法は年齢、性別、施設を割り付け調整因子とした最小化法を

用いた。Web 割り付けシステムにアクセスするためには、まず UMIN 一般用 ID とパスワード入力が必要な研究者向けサイトに入った後に症例登録サイトにアクセスすることとした。その際には別の UMIN INDICE ID とパスワード入力する必要があり、症例登録まで 2 重のパスワードで保護することにより患者個人情報の流出や誤登録さける工夫を行った。

また、研究情報を一般向けに発信するための患者家族向けサイト (<http://raise.umin.jp/>) を公開して研究情報の開示と川崎病に関する啓蒙活動を行った。研究者向けには研究者向けサイトを利用した情報発信に加え、研究参加者に向けて情報を発信するためのメーリングリスト整備も行った。

これら UMIN との共同作業は円滑に行うことができ、症例登録開始後のインターネットを通じた研究運営は順調に行うことができている。

9.10. 研究参加施設へのサポート

RAISE Study への理解と詳細な研究実施への手引きとして、参加施設への研究実施方法の説明会を全体として 2 回おこない、希望施設には個別に開催した。また、メールや電話での問い合わせにもその都度対応している。

IRB 補助として、IRB 申請書類や東邦大学 IRB 許可証を研究者向けサイトに掲載した。IRB 審査に研究事務局の直接支援を依頼した病院では事務局代表による研究計画の説明を行い、無事 IRB 承認に至った。

11. 研究関連資料の納入

RAISE Study 実施に必要な不可欠である研究資料の納入を平成 20 年 8 月よりおこなった。試験薬剤、DVD 記録装置、DVD メディア、書類、説明用 DVD 等多岐にわたる資料を関連施設全てに納入した。

12. 研究参加施設リクルート

RAISE Study の確実な実施を目指し、研究参加施設リクルート、説明会を日本全国で行った。

RAISE Study 立ち上げ時には関東を中心とした 25 施設が参加施設であったが、平成 21 年 2 月現在で東北・北海道をのぞく日本全国 46 施設が参加施設として登録されるに至った。また、数多くの施設が次年度以降の新規参加施設となるべく検討を行っていただいている。今後も参加施設のサポートとともに新規参加施設の募集を行っていく予定である。

D. 考案

RAISE Study を確実に実施するために様々な研究開始準備、並びに症例登録後の研究事務局運営を行った。

RAISE Study は小児循環器分野で行われる初めての大規模多施設共同無作為化比較試験である。多くの施設が無作為化比較試験を実施した経験がないことから、研究開始に至るまでには多く障害があることが予想された。それらの障害を少しでも取り除くべく、インターネットを利用した情報発信システム・症例登録システムの開発、研究支援グッズの作成、説明会の開催等の作業を研究事務局が中心になって行った。作業は困難を極めたが、多くの熱意ある施設に支えられ、何とか研究開始にこぎ着ける

ことができた。

このような研究開始準備と事務局の運営を行い、平成 20 年 9 月 29 日より症例登録を開始、平成 21 年 1 月 31 日現在で 34 症例が登録された。平成 21 年 1 月の月間症例登録数は 15 症例であった。現在ペースで症例登録が進めば予定期間内に目標症例数に到達することが可能である。今後 RAISE Study の円滑な研究運営のため、研究事務局として全力を尽くしていく。

E. 結論

重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の効果を検討する前方視的無作為比較試験の研究事務局として、研究準備並びに研究の運営を行った。症例登録は平成 20 年 9 月 29 日より開始し、1 月 31 日現在 34 症例が登録された。現在のペースで症例登録が進むと研究期間内に目標症例数に到達する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

小林徹、小林富男、荒川浩一. ガンマグロブリン不応例の予測と層別化 小児内科 2009. 41:69-72.

Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, Saji T, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, Arakawa H. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy for

Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2009, in Press.

2. 学会発表

Tomio Kobayashi, Tohru Kobayashi, Makoto Shinohara, Katsuhiko Sone, Kentaro Ikeda, Takahiro Suzuki, Shinya Shimoyama, Mitsuru Seki, Yasunori Okada. Adverse effects from corticosteroids therapy for acute phase Kawasaki disease. 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan, 12 April, 2008.

Tohru Kobayashi, Yoshinari Inoue, Kazuo Takeuchi, Yasunori Okada, Tomio Kobayashi, Kazushi Tamura, Takeshi Tomomasa, and Akihiro Morikawa. A simple risk score to predict intravenous immunoglobulin non-responders in patients with Kawasaki disease. 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan, 11 April, 2008.

Tohru Kobayashi, Yoshinari Inoue, Tetsuya Otani, Tomio Kobayashi, Kazuo Takeuchi, Tsutomu Saji, Tomoyoshi Sonobe, Shunichi Ogawa, Masaru Miura, Mitsuru Seki, Kentaro Ikeda, Yoichiro Ishii, Takahiro Suzuki, Shinya Shimoyama, Akihiro Morikawa. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease.

Pediatric Academic Society 2008,
Honolulu, Hawaii, USA, 4 May, 2008

Takahiro Suzuki, Tohru Kobayashi,
Yoshinari Inoue, Tetsuya Otani, Tomio
Kobayashi, Kazuo Takeuchi, Mitsuru Seki,
Kentaro Ikeda, Yoichiro Ishii, Shinya
Shimoyama, Morikawa Akihiro. Risk
stratification in the decision to
include prednisolone with intravenous
immunoglobulin in primary therapy of
Kawasaki disease. 9th International
Kawasaki Disease Symposium. Taipei,
Taiwan, 12 April, 2008.

Shinya Shimoyama, Tohru Kobayashi,
Yoshinari Inoue, Kazuo Takeuchi, Tomio
Kobayashi, Yasunori Okada, Kazushi
Tamura, Takeshi Tomomasa, Tetuya Otani,
Hirokazu Arakawa and Akihiro Morikawa.
A new scoring system to predict
intravenous immunoglobulin
unresponsiveness in patients with
Kawasaki disease. 14th World Congress on
Heart Disease, The International Academy
of Cardiology Annual Scientific Sessions
2008 Toronto, Canada, 28 July, 2008.

Kentaro Ikeda, Tohru Kobayashi, Yoichiro
Ishii, Tomio Kobayashi, Percutaneous
hydrodynamic thrombectomy for
congenital deep vein thrombosis in a
neonate; 21st European Congress of
Perinatal Medicine 2008.9.13.
Isutanbul, Turkey

Mitsuru Seki, Tohru Kobayashi, Yoshinari
Inoue, Mamoru Ayusawa, Takahiro Nakamura,
Tomio Kobayashi, Kentaro Ikeda, Yoichiro
Ishii, Takahiro Suzuki, Shinya Shimoyama
and Akihiro Morikawa. External
Validation Of A Risk Score To Predict
Intravenous Immunoglobulin
Unresponsiveness In Patients With
Kawasaki Disease, Pediatric Academic
Society 2008, Honolulu, Hawaii, USA, 4
May, 2008

小林徹、佐地勉、森川昭廣、小川俊一、市
田 露子、野村裕一、三浦大、荒川浩一 川
崎病に対する新規治療法を開発するための
多施設共同無作為比較試験 (RAISE
Study) 第 35 回日本小児臨床薬理学会
2008 年 12 月 6 日 東京都新宿区

小林徹、小林富男、池田健太郎、石井陽一
郎、鈴木尊裕、下山伸哉、岡田恭典、渡邊
正之、荒川浩一 IVIG 抵抗例に対する追加
治療としてのプレドニゾロン投与は予後を
改善するか。第 179 回日本小児科学会群
馬地方会 2008 年 12 月 7 日 群馬県前橋
市

小林徹、井上佳也、岡田恭典、小林富男、
田村一志、関満、池田健太郎、石井陽一
郎、荒川浩一、森川昭廣 川崎病患者の層別化と
免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用療
法の効果 第 111 回日本小児科学会総会・
学術集会 2008 年 4 月 26 日、東京都中央
区

池田健太郎、石井陽一郎、小林富男、小林