

ニゾロン初期併用投与のランダム化比較試験 (RAISE Study) において、平成20年度に行ってきた取り組みについて報告する。

B. 研究方法

医学的に高度な臨床研究が実施できる体制の要件として、臨床研究を計画・実施できる専門的医療スタッフを配置することが必要である。生物統計、データマネジメント、中央 IRB 等の機能を強化し、また共同して臨床研究を実施する医療機関のスタッフに各種の養成プログラムを提供することなども求められる。データマネージャーをこれらの役割を担う中心的な人材と位置付けて、業務内容を検討した。

データマネージャーの役割はセントラルデータマネージャーとローカルデータマネージャーに大別される。セントラルデータマネージャーとしての業務はプロトコル作成支援、症例報告書の設計、データベース構築・管理、データ入力、品質管理等などがある。ローカルデータマネージャーとしては、プロトコル管理や被験者スクリーニング、症例登録時の適格性確認、データ収集管理、症例報告書の作成支援等が業務として考えられる。データマネージャー業務手順書を作成して、これに基づいて業務を遂行することにした。

C. 研究結果

セントラルデータマネージャーの業務として、研究の進行に応じて、次のような段階を設定した。

1. 研究者の依頼によって業務を遂行 (データセンターやモニタリングなど)

2. 研究準備段階の業務 (データマネジメント計画書・プロトコルやCRF・CRF 記入手引きの作成支援、データベースのセットアップ)

3. 研究実施段階の業務 (CRF の回収、データ点検、データ入力、データセットの作成、データマネジメント報告書の作成)

川崎病に関する多施設共同無作為化比較試験 (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免疫グロブリンと免疫グロブリン・ブレドニゾロン初期併用投与のランダム化比較試験 実施予定期間:2008年9月~2011年10月 予定症例数:392例) のデータセンターを担当することとなり、セントラルデータマネージャー業務の確立とデータセンターの体制作り、具体的に取り組むことができた。

D. 考案

わが国の強みである新薬・新医療機器開発能力を生かし、世界の保健医療の水準の向上に更なる貢献をするためにも、治験・臨床研究を巡る諸課題を、効率的に解決することが必要である。また、国際的な共同研究への積極的な参加を可能とするなど、より活力のある治験・臨床研究の実施体制を確保し、日本発のイノベーションを世界に発信するということを目指さなければならない。

データマネージャー業務の確立に向けた取り組みは始まったばかりである。これまでの成果と問題点をさらに検討して業務手順書を整備し、大学病院でのデータマネージャーの位置づけを確固としたものにする

べく、取り組みを続けていかなければならない。

表1. RAISE Study データセンターとして担当した業務 (研究準備段階)

| | |
|-------------------------|--|
| プロトコル立案への参画 | 記載事項の確認・修正作業を通して、研究に関するルール整備に参画。特にデータマネジメント業務に関わるルール整備を担当。 |
| ホームページ作成支援・研究に関するガイドの作成 | 全ての参加施設から同じ質のデータを得られるよう、HPやガイドを作成し、研究に関する規定の周知徹底を図った。 |
| 症例報告書(データシート)の設計・作成支援 | プロトコルで規定されたデータを確実に収集することが可能なデータシートを作成。記入者の視点やデータマネジメント業務を考慮した設計を行った。 |
| データマネジメント業務に必要な書式の作成 | データマネジメント計画書やデータチェックリストなどを作成し、データマネジメント業務に関するルール整備を実施。 |
| データ入力システムの設計 | 研究の内容にフィットしたデータ入力システムを作成。 |
| 研究参加施設・医師の登録、管理 | 参加施設情報・参加医師の属性等のPCへの入力、管理を担当。 |

(研究実施段階) ※今後実施予定の業務

| | |
|--------------------|---|
| モニタリング | 中央モニタリングとして年2回、問題のある症例などの抽出、進捗状況を調べ、報告する |
| データ回収後のデータマネジメント業務 | データの回収、データクリーニング、データ入力、データセットの作成 |
| 統括報告 | データマネジメント報告書を作成し、研究におけるデータマネジメント業務が問題なく遂行したことを文書化する |

E. 結論

川崎病に関する多施設共同無作為化比較試験(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免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用投与のランダム化比較試験)のデータセンターを担当することとなり、セントラルデータマネージャー業務の確立とデータセンターの体制作り、具体的に取り組むことができた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

中村哲也 特集/治験の新しい潮流 1. 拠点病院と中核病院 臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 39 (2): 39-43, 2008

2. 学会発表

国際会議 該当なし

国内会議

第29回日本臨床薬理学会 岡田真実、

徳田史恵、廣岡和美、関口光子、中村哲也
「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」

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む）

1. 特許取得
 該当なし
2. 実用新案登録
 該当なし
3. その他

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

分担研究者 市田 落子 富山大学医学部小児科 准教授
研究協力者 廣野 恵一 富山大学医学部小児科 助教

研究要旨：難治性川崎病において血管内皮細胞に特異的なサイトカインは抑制されない

A. 研究目的

これまで我々は、血管内皮から血栓形成および炎症反応を誘導する S100 蛋白に着目し、川崎病の病態解明の研究を進めた。

1. S100A12 は、発症 2 週をピークに好中球から大量に遊離し、Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) を介して血管内皮細胞に作用することで、冠動脈病変の進行の一因となり、IVIg に対する好中球の反応性を反映している可能性を指摘した (Lancet 2003, Am J Cardiol 2004, Blood 2005)。
2. Myeloid-related protein (MRP) 8/ MRP14 の川崎病における動態解析では、顆粒球が主体となり産生された MRP8/ MRP14 が、血管内皮細胞に結合し、血管炎が生じることを示唆した。流血中血管内皮細胞の増加は、MRP8/ MRP14 の冠動脈病変の進展に深い関与の可能性を示唆した (J Am Coll Cardiol 2006)。
3. RAGE は急性期に低値を示し、回復期に正常値に回復し、この傾向は S100A12 とは逆相関の関係にあり、炎症にさいして、RAGE が抗炎症の役割を果たしていることが示された (Arthritis Rheum 2008)。

B. 研究方法

対象は、同意が得られた患者のうち、診断基準を満たした川崎病患者とする。

ステロイド投与群と非投与群の 2 群に分類し、さらに、治療反応群と不応群、冠動脈病変群と非冠動脈病変群に分ける。

本研究では、ステロイド治療による、川崎病の冠動脈形成における MRP8/ MRP14、S100A12、RAGE、VEGF の病態生理学的役割を明らかにするために、①川崎病急性期における血清中 MRP8/ MRP14、S100A12、RAGE、VEGF 濃度、②MRP8/ MRP14、S100A12、RAGE、VEGF の遺伝子発現、および③MRP8/ MRP14、S100A12、RAGE、VEGF と結合した流血中血管内皮細胞の動態、④遺伝子異常の検索を検討する。

B. 研究結果

現在計画中であるが、予想される結果としては、ステロイド投与群は IVIg 反応群に近い反応を示し、局所の血管炎は早期の消滅を示すことが考えられる。

C. 考案

現在計画中である。

E. 結論

現在計画中である。

- F. 健康危険情報 なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
1. Hirono K, Ichida F et al. Infliximab reduce the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2009. in press
2. 市田 蒔子, 廣野 恵一: 「インフリキシマブ療法」アクチュアル小児科診療、⑦『川崎病のすべて』2009. in press
2. 学会発表
1. Hirono K, Ichida F: The efficacy of infliximab treatment and dynamic changes of inflammatory cytokines in patients with refractory Kawasaki disease. 9th International Kawasaki disease Symposium. 2008.4, Taipei
2. 廣野 恵一, 市田 蒔子: インフリキシマブ治療を行った難治性川崎病におけるサイトカインの動態. 第28回日本川崎病研究会. 2008年10月、札幌
- 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

川崎病の急性期における冠動脈病変、心筋・心膜病変、弁膜病変および心血行動態の評価法の確立

分担研究者 小川俊一 日本医科大学小児科 教授

研究要旨：心エコー・ドップラー法を用いて川崎病の急性期に於ける冠動脈病変、心筋・心膜病変、弁膜病変および心血行動態を評価する方法を確立した。本法は簡易でかつ十分な評価結果が得られ、また出された結果の信頼性および再現性の高いことが確認された。

A. 研究目的

川崎病は1967年に川崎富作博士により報告されて以来約40年が経過し、最近では年間1万人の患者発症があり、罹患頻度も約100人に1人と決して稀な疾患ではなくなったのが現状である。

川崎病の急性期の診断および治療をする上において最も重要なことは心血管病変を正確に診断し、それに基づく治療戦略を立てることである。

川崎病に伴う冠動脈病変の出現は第12病日前後が多いとされている。ガンマグロブリン大量療法が普及した最近では急性期における冠動脈障害の出現率は拡大病変が10.09%、瘤が1.49%と減少傾向にあるが、巨大瘤は0.35%とこの数年間減少傾向にない。さらに、第12病日以後に瘤の出現や、冠動脈が拡大し続ける例もあるため引き続きの経過観察が必要である。

一方、川崎病では急性期に可逆性といわれている間質性心筋炎や、弁膜障害、心外膜炎に伴う心嚢液の貯留が認められる。心筋炎は20-30%に認められ、後遺症を残すこ

とはないといわれている。また弁膜病変は急性期に1.88%、後遺症として0.41%と報告されている。

これらの心血管病変を正確に評価するには、確立された評価法が必要となる。川崎病は小児循環器専門医ばかりでなく、一般の小児科医も診療に携わることが多く、心血行動態の評価に困難を来す場合もある。従って、比較的簡単で信頼性および再現性に富んだ方法を確立することが求められる。

心エコー・ドップラー法は簡便で、被爆することなく、繰り返し検査をすることが可能なため、急性期川崎病患者における心血管病変の有無を診断する際にもっとも有用で汎用される検査法であるとされている。本研究は、心エコー・ドップラー法を用い、これによる簡便で、正確な冠動脈病変、心筋・心膜病変、弁膜病変および心血行動態の評価法を確立することにある。

B. 研究方法

1. 急性期川崎病患者における心エコー・ドップラーを用いた検査施行時期

まず、川崎病の急性期において心エコー・ドップラー検査が必要と思われる時期を決定する。

2. 対象

急性期以降の川崎病罹患児で冠動脈病変を有しない者およびホランテイを対象とした。最も川崎病の罹患率の高い時期である1歳前後の児3名、3歳～5歳児3名、10歳～15歳児3名の合計9名である。

3. 施行方法

心エコー・ドップラー検査機械(機種は問わない)を用い、循環器専門医以外の2名を検者とし、9名の被検者に対し、心エコー・ドップラー法による正常冠動脈の描出方法、正常弁膜の描出及び機能評価方法、心機能評価方法を検討する。

4. 冠動脈病変の評価法

1) 右冠動脈の描出法の確立

AHA(米国心臓学会)分類の冠動脈セグメント1, 2, 3を比較的簡便にまた正確に描出する方法を確立する。

2) 左冠動脈の描出法の確立

AHA分類のセグメント5, 6, 11を確実にまた簡便に描出する方法を確立する。また、セグメント7, 9についても可能であれば描出できるように描出法を探る。

5. 冠動脈病変の評価

1) 急性期冠動脈瘤の分類は日本循環器学会循環器病の診断と治療に関するガイドライン「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」(Circulation Journal Vol. 67, Supplement IV)に準じて以下の通

りに規定する。

①小動脈瘤(ANs)または拡大(Dil): 内径4mm以下の局所性拡大所見を有するもの。

年長児(5歳以上)で周辺冠動脈内径の1.5倍未満のもの。

②中等瘤(ANm): $4\text{ mm} < \text{内径} \leq 8\text{ mm}$
年長児(5歳以上)で周辺冠動脈内径の1.5倍から4倍のもの。

③巨大瘤(ANL) $8\text{ mm} < \text{内径}$
年長児(5歳以上)で周辺冠動脈内径の4倍を越えるもの。

2) 冠動脈瘤以外の冠動脈病変

川崎病の発症初期には冠動脈の形態変化が起こる前に、血管壁組織の浮腫によるエコー輝度の増加が認められる場合があり、その評価法も確立する。

6. 心機能、左室壁運動の評価法

簡便に、また正確に左心室の収縮能および左室壁運動を評価する方法を確立する。

7. 弁障害および心嚢液に対する評価法

僧帽弁、三尖弁、大動脈弁を中心に、簡便に、また正確に弁機能異常の評価する方法を確立する。また、心嚢液の有無、その程度を正確に評価する方法を確立する。

8. これらの方法も用いた結果の信頼性、再現性を検討する。

心エコー・ドップラー検査を2名の施行者を用いて行い、それぞれの結果を検討し、結果の信頼性を評価する。さらに対象者に対し、少なくとも3回以上の検査を施行し、検査結果の再現性も検討する。

C. 研究結果

1. 評価時期の設定

心エコー・ドップラー検査を施行する時期は、治療開始前、治療開始1週後、2週後、4週後の4点が望ましい。この4ポイントで急性期の冠動脈病変および心機能の評価、弁膜疾患、心嚢液の評価が可能である。

2. 冠動脈病変の描出方法

1) 右冠動脈セグメント1の描出方法

右冠動脈セグメント1を描出するためには、傍胸骨大動脈基部短軸断面から探触子を少し反時計方向に回転させ、右冠動脈近位部を長軸に描出させる。描出が困難な場合は、胸骨傍左室長軸断面像にてアプローチし、大動脈基部前方に描出される右冠動脈起始部を記録する。

2) 右冠動脈セグメント2の描出方法

右冠動脈セグメント2を描出するには、傍胸骨短軸像の位置からプローブを下外側にずらし、大動脈基部を描出、右冠動脈を描出するようにプローブを胸壁側に振るとセグメント2が描出される。描出が困難な場合は、心尖部四腔断面像より右房室間溝を描出するセグメント2の短軸像が認められることがある。

3) 右冠動脈セグメント3の描出方法

右冠動脈セグメント3は剣状突起下前額断面より四腔断面を描出し、さらに三尖弁輪を描出し、若干の反時計回転を加えながら探触子を下方に向けると右房室間溝にセグメント3の長軸像を描出することが可能である。

4) 左冠動脈セグメント5の描出方法

左冠動脈主幹部セグメント5は、第3～第4肋間胸骨左縁の水平断面より大動脈基部短軸断面を描出し、プローブを少し時計回転すると2時から3時の方向に左冠動脈主幹部(セグメント5)が長軸に描出される。

5) 左冠動脈セグメント6, 7, 9の描出方法

左冠動脈前下行枝セグメント6、7、9は、左冠動脈主幹部の長軸像を描出後、プローブを若干反時計方向にローテーションを加えながら主幹部を先端方向に追っていくと、時計の1～2時の方向に前下行枝(セグメント6-7)が描出される。さらに対角枝(セグメント9)が描出される場合がある。見にくい場合は1肋間上げて同様にスキャンするとより鮮明な像が描出可能な場合がある。

6) 左冠動脈セグメント11の描出方法

左冠動脈回旋枝セグメント11は、左冠動脈主幹部の長軸像を描出後、プローブに若干のローテーションを加えながら主幹部を先端方向に追っていくと、時計の4時～5時の方向に左冠動脈主幹部(セグメント5)と回旋枝(セグメント11)との分岐部およびその遠位部(セグメント11)を描出することができる。

3. 心機能(左室収縮能)の評価法

左心機能はまず、第3肋間胸骨左縁の水辺断面より乳頭筋レベルの左室短軸像を描出する。正常での左心室の曲率半径はほぼ一手であり、左心室の短軸像は正円に近い形で描出される。Mモード法を用いて左室拡張末期径、左室収縮末期径を計測し、Teichholz法を用いた計算式より駆出率が算出される。左室駆出率は60%以上を正常とする。

4. 弁膜病変の評価法

1) 僧帽弁の評価

川崎病では時に僧帽弁閉鎖不全が出現する場合がある。第3肋間胸骨左縁の左室長軸像を描出して、カラーモードにすると僧帽弁閉鎖不全の有無が観察可能である。また心尖部より四腔断面像を出すことによって僧帽弁

閉鎖不全を評価することもできる。

2) その他の弁の評価

僧帽弁以外でも三尖弁、また大動脈弁にも炎症に伴い逆流が生じることがある。三尖弁逆流の評価法はカラードプラーを用い心尖部からの四腔断面像にて容易に評価が可能である。一方、大動脈弁逆流の評価は第3肋間胸骨左縁の左室長軸像を描出してカラーモードにすれば十分に評価が出来る。

5. 心嚢液の評価法

心嚢液の有無およびその程度を評価するには、第3肋間胸骨左縁の水辺断面を描出し、乳頭筋から心尖部にかけてプローブを振ると心嚢液が貯留している場合には左心室背側にエコーフリースペースを認める。収縮期に心嚢液を認めることは正常の心臓でもあるが、拡張期に1mm以上の心嚢液の貯留を認めた場合を有意な心嚢液貯留とする。この方法で心嚢液の評価が可能である。

6. 心エコードプラーによる評価方法再現性の信頼性、再現性

2名の検査施行者の冠動脈の描出および心血行動態の評価結果に有意な差異は認められなかった。また、年齢層の違うそれぞれ3名ずつ、合計9名の対象者に対し、少なくとも3回以上の検査を施行したが、その結果にも有意な差は認められず、再現性も良好であることが確認された。

D. 考案

川崎病の血管炎に伴う血管病変は冠動脈を中心としたほとんどの中小の動脈に認められる。今までの報告では、発症第5病日前後に程度の差はあるが、冠動脈壁のエコー

輝度の増強がほぼ全例で観察されている。組織学的にはエコー輝度の増強時期に血管炎が中膜外層から始まり内膜に及ぶのが認められている。その後、炎症が進行し内弾性板が破綻し内膜の炎症細胞が中膜に入り込み、外側からの炎症細胞と合流し汎血管炎とり、さらに細胞浸潤が進行し、内・外弾性板が断片状となり動脈圧に耐えられなくなって破綻し、瘤の形成に至るとされている。瘤の形成時期はガンマグロブリン治療を受けていても第12病日前後に多いとされており、最近の急性期における冠動脈障害の出現率は拡大病変が10.09%、瘤が1.49%と減少傾向にあるが、巨大瘤は0.35%とこの数年間減少傾向にない。

一方、川崎病で認められる心病変は間質性心筋炎、心膜炎および弁膜障害であり、心筋炎は第1から4病週に高頻度にみられ、7病週以後では減少することが報告されている。心膜炎は殆どの症例で認められ遷延することもあるが、ほとんどが軽症である。時に多量の心膜液が貯留することもあります。遠隔期に慢性心膜炎や収縮性心膜炎に移行した症例の報告は無い。弁膜障害は、僧帽弁、三尖弁、大動脈弁、肺動脈弁に急性期に一過性の逆流が認められ、これらの病態は急性期の心筋炎、心膜炎に由来する。弁膜病変としては急性期に1.88%、後遺症として0.41%と報告されている。

この様な川崎病の冠動脈病変、心筋・心膜病変、弁膜病変および心血行動態を正確にまた再現性を持って評価することが、病態を考え治療戦略を構築する上で極めて重要である。さらに、川崎病の診断、治療に携わる医師は循環器の専門医とは限らず、一般小児科医である場合も多い。従ってそ

の様な循環器に不慣れな検査者にとっても施行可能な簡便な検査法を用いることが重要となる。

今回確立した方法は簡便に、正確に、また高い再現性を有しており、今後の川崎病の急性期の診断に有用であると思われる。

E. 結論

川崎病の急性期の冠動脈病変、心筋・心膜病変、弁膜病変、心機能血行動態を簡便に、正確に、高い再現性を持った方法を確立した。この確立した方法を用い、川崎病急性期の病態を把握し、次なる治療戦略の構築に有用であると思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小川俊一: 川崎病後の冠動脈の血流動態特性. Annual Review 循環器 127-135, 2008
- 2) 小川俊一: 特集 川崎病: 最近の進歩と課題 不全型の診断と治療. 小児内科 Vol.41 57-61, 2009

2. 学会発表

国際会議

- 1) Abe M, Suzuki N, Katsube Y, Fukazawa R, Kamisago M, Ohkubo T, Ikegami E, Watanabe M, Hajikano M, Ochi M, Ogawa S: Evaluation of down-sizing operation for coronary giant aneurysm after Kawasaki disease. The 9th International Kawasaki Disease-Symposium, Taipei, Taiwan 2008.

- 2) Fukazawa R, Sonobe T, Hamaoka K, Hamamoto K, Abe M, Hajikano M, Kamisago M, Katsube Y, Ogawa S: The alpha receptor polymorphism is correlated with resistance to immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. The 9th International Kawasaki Disease-Symposium, Taipei, Taiwan 2008.
- 3) Ogawa S, Fukazawa R, Kamisago M, Ikegami E, Watanabe M, Hajikano M, Abe M, Katsube Y: Estimation of silent myocardial ischemia caused by coronary micro circulatory disturbance after Kawasaki disease. The 9th International Kawasaki Disease-Symposium, Taipei, Taiwan 2008.
- 4) Katsube, Y, Abe M, Kamisago M, Ogawa S: New marker for vasculitis, pentraxin 3, is elevated in patients with Kawasaki disease. European Society of Cardiology Congress 2008, Munich, Germany, 2008

国内会議

- 1) 浅井牧子、初鹿野見春、上砂光裕、勝部康弘、小川俊一: 川崎病心機能に対するガンマグロブリンの効果: speckle-tracking ならびにカラー組織トグラフィー心エコーによる評価. 第 111 回日本小児科学会学術集会、東京、2008
- 2) 勝部康弘、阿部正徳、上砂光裕、深澤隆治、小川俊一: 川崎病における血管炎バイオマーカー PTX# の γ グロブリン治療による変動. 第 44 回日本小児循環器学会学術集会、郡山、2008
- 3) 深澤隆治、藪部友良、濱岡建城、濱本邦洋、阿部正徳、上砂光裕、勝部康弘、小川俊一: TNF α 受容体遺伝子多型は川崎病免疫グロブリン療法の解熱効果と関係する. 第 44 回日本小児循環器学会学術集

会、郡山、2008

- 4) 浅井牧子、勝部康弘、上砂光裕、阿部正徳、小川俊一: 川崎病急性期における P^{a} トキシ N 3 (PTX3)値の変動. 日本循環器学会第 209 回関東甲信越地方会、東京、2008
- 5) 深澤隆治、菌部友良、濱岡建城、濱本邦洋、阿部正徳、池上英、上砂光裕、勝部康弘、小川俊一: Inositol 1,4,5-Triphosphate 3-kinase C (ITPKC)遺伝子多型(rs28493229)と川崎病との関係. 第 28 回日本川崎病学会、札幌、2008
- 6) 阿部正徳、勝部康弘、上砂光裕、大久保隆志、渡邊美紀、赤尾見春、渡邊誠、落雅美、小川俊一: 川崎病冠動脈障害者への冠動脈 P^{a} イ a ス術の成績と適応基準. 第 28 回日本川崎病学会、札幌、2008

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

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

分担研究者 竹内 一夫 埼玉大学教育学部 教授
研究協力者 大谷 哲也 国立成育医療センター研究所 共同研究員

研究要旨：中間解析について、以下のように計画を策定した。

目的と時期： 試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で1回の中間解析を行う。中間解析は研究期間中に症例登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で行い、試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。中間解析は臨床試験開始後1年経過した時点以降に問い合わせを行う最初のモニタリングのデータを用いて行う。1年経過時点で登録数が200症例に満たない場合は中間解析を200症例登録時点に行うこととする。また、原則として中間解析中も症例の登録は停止しない。

方法： 中間解析はデータセンターが行う。試験全体の α エラーを5%に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性をLan & DeMetsの α 消費関数を用いて調整し、群間の比率の差について統計学有意性を調べる。 α 消費関数として、O'Brien & Flemingタイプを用いる^(1,2)。中間解析の詳細について、データセンターの統計スタッフが研究代表者・研究事務局と協力して、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。中間解析においてIVIG+PSL療法の冠動脈病変合併頻度がIVIG療法のそれを下回り、Fisherの直接法のP値が上記方法によって規定された水準を下回った場合、統計学的に有意と判断し、原則として試験を中止する。

結果の報告と審査： 中間解析結果は中間解析レポートとしてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、運営委員会の場において試験継続の可否を検討し、試験結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。試験を中止または試験の一部を変更して継続する場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコル改正願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することが出来る。

試験治療群における巨大冠動脈瘤多発による試験中止： 川崎病治療の最終目標は永続的な治療が必要となる巨大冠動脈瘤の発生を抑制することである。そのため試験治療群において対象治療群における一般的な巨大冠動脈瘤発生頻度を上回った場合、試験治療は巨大冠動脈瘤を抑制する効果がないと判断し、試験を中止する。巨大冠動脈瘤発生頻度は川崎病全症例の0.35%であり

(3)、それらの症例がすべてリスクスコア 5 点以上の重症例に含まれると仮定すると、試験対象患者の 1.1% に巨大冠動脈瘤を合併すると予想される。これらのデータより、試験治療群において 4 例以上巨大冠動脈瘤患者が発生した場合、データセンターは研究代表者に対して効果・安全性評価委員会開催を勧告し、効果・安全性評価委員会は各症例の詳細を吟味した上で試験中止の可否を決定することとする。

A. 研究目的

ランダム化比較試験は、倫理性が担保された上での、実験的研究デザインである。倫理的であるためには、患者および家族のインフォームド・コンセントが必須であると同時に、できうる限り少ない対象で、明らかな結論が導かれることが重要である。したがって、試験の途中で、新しい治療法が従来の治療法よりも明らかに勝っていることが判明すれば、その時点で試験を中止することができ、そのほうがより倫理的な試験と言える。そのため、ランダム化比較試験実施に際して、事前に中間解析を実施予定しておくことは重要である。

本中間解析を行う目的は、(1) 免疫グロブリン (IVIG) + プレドニゾン療法 (PSL) の優越性が疑いなく立証された場合、または (2) 許容できない有害作用として、本試験では、IVIG+PSL 群における巨大冠動脈瘤多発が明らかになった場合に、試験を早期に中止することである。

(1) の場合、患者にとってのメリットは、よりよい治療をより早く享受することができる点である。(2) の場合、被験者にとってのメリットは、薬剤を投与されることによって生ずる危険にさらされる機会が減ることである。

B. 研究方法

以下は、上記 (1) の方法である。(2) については【研究要旨】に示すとおりである。本試験の予定登録数は 392 例である。予定登録期間は 3 年を見込んでいる。約半数の 200 例時点での中間解析を予定してい

るが、進行状況その他の理由により、登録開始後 1 年など早める可能性もある。200 例目の追跡が終了し、データ入力が終了した時点で、データクリーニングを行い、プロトコル違反やエンドポイント測定不適切などの不適格症例を除く。

まず、参加施設の医師の冠動脈病変ありの判断を暫定的なエンドポイントとして解析する。1 症例につき 4 時点 (登録前、1 週後、2 週後、4 週後) のエコー検査が実施され、そのいずれかで冠動脈病変があった場合をエンドポイント陽性とする。試験参加者の IVIG 群 (G 群: 対照群) と IVIG+PSL (P 群: 試験群) の情報と、エンドポイントの有無の情報をもとに 2×2 の分割表にまとめ、Fisher の正確確率検定を実施し、有意確率を得る。

中間解析時の有意水準は、Lan & DeMets の α 消費関数を用いて求める。中間解析までの情報量として、症例数を用いる。全必要サンプルサイズ 352 例に対する解析時点の適格症例の割合を用いて、O'Brien-Fleming タイプでその時点の有意水準を求める^(1,2)。200 例集積したところで、適格症例が 180 例だったとすると (必要サンプル 352 例に対して、不適格症例を見積もり 392 例とした比と同じ) 180/352 が情報量となり、その時点の有意水準は、0.0034 である。その時点で、対照群 (G 群) 90 例中冠動脈病変が 18% つまり 16 例だとすると、治療群 (P 群) 90 例中病変ありが 3% つまり 3 例であれば、Fisher の正確確率検定により有意確率 0.0027 が得られ、上記有

意水準より小さい。よって、この場合は、治療群が対照群に対して有意に病変割合が小さいと判断する。その結果が得られたところで、主任研究者および研究事務局へ試験中止の可能性を知らせ、エコー所見の中央解析を勧奨する。中央解析結果が得られた時点で再び同様の解析を行う。中間解析結果は、中間解析レポートとしてまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。以降の手順は、上記【研究要旨】の通りである。

C. 研究結果

本年度は上記のような中間解析の計画策定を行った。すでに調査本体が進行しており、この計画案に沿って、次年度の解析を行う。

D. 考案

中間解析の方法として、古典的な Pocock の方法（どの解析時点も同じように有意水準を設け、全体で 5%の有意水準を保つ方法）や O'Brien-Fleming の方法（開始直後の解析時点は、小さな有意水準とし、徐々に有意水準を上げていき、最終的に全体で 5%の有意水準を保つ方法）があるが、これらは、解析時点を事前に決定する必要があり、自由度が低い。近年一般的に用いられる方法は α 消費関数を用いる方法である。この方法は、事前に解析時点を決定しておかなくてもよい点で、自由度が高い。 α 消費関数を用いる方法にも Pocock 型の方法と O'Brien-Fleming 型の方法があるが、O'Brien-Fleming 型のほうが、より倫理性が高い。すなわち試験直後に有意差を判断するためには、かなりの差が観察されねばならないという条件にするほうが最終的な判断を誤るリスクが減ることが想像されるからである。したがって、本試験で採用予

定の α 消費関数を用いた中間解析は、妥当であると考ええる。

E. 結論

本ランダム化比較試験において、中間解析は、Lan-DeMets の α 消費関数 (O'Brien-Fleming 型) を用いて、200 症例程度集積された時点で行うことが適切である。現在、症例の集積が続けられている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

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

参考文献

1. Lan KKG, DeMets DL: Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983; 70:659-63.
2. 丹後俊郎: α 消費関数. 無作為化比較試験. 東京: 朝倉書店; 2003. p. 130-6.
3. 第 19 回川崎病全国調査成績. [Cited; Available from: http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyou/20070904/kawasaki19_report.pdf]

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
- 臨床評価（血液・免疫） -

分担研究者 荒川浩一 群馬大学大学院小児科学分野 教授

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臨床評価準備として、群馬大学で2000年より行われた無作為化比較試験保存血清を用い、サイトカイン・ケモカイン等の測定を行った。高リスク患者では低リスク患者に比べIL-6、IL-7、IL-10、IL-17、G-CSF、MIP-1 α 、ICAM-1有意に高値であり、リスクスコア点数はIL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-17、G-CSF、MIP-1 α 、ICAM-1と有意に相関していた。また、初期治療開始2日目のIL-2、IL-4、IL-6、IL-10、G-CSF、MCP-1はIVIG群に比べIVIG+PSL群が有意に低値であり、IVIG+PSL療法はより速やかにサイトカイン・ケモカインをdown-regulationすることによって臨床症状と冠動脈転帰の改善に寄与している可能性が考えられた。

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。血管炎の成立に炎症性サイトカイン・ケモカインが主要な役割を演じており、治療抵抗例や冠動脈病変合併例では高値を呈することが知られている。

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+プレドニゾロン(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。しかしIVIG+PSL療法の免疫学的作用機序やリスクスコアの意味づけなど未だ解明されていないことが多い。

平成20年度より重症川崎病患者に対する新たな多施設共同前方視的無作為化比較試験(RAISE Study)が開始された。本分担研究では今後重症川崎病患者に対するIVIG療法、IVIG+PSL療法の免疫学的・血液学的臨床評価を行っていく予定である。本研究平成20年度の研究目的はRAISE Studyの先行研究で保存された血清を用いてサイトカイン・ケモカイン濃度を初期治療別・リスク別に解析し、RAISE Studyにおける臨床評価の基礎的資料とすることとした。

B. 研究方法

対象患者は2000年8月～2005年3月までの期間に群馬県立小児医療センターにて初期治療を受けた32例とした。32例中31例は先行研究である無作為化比較試験でIVIG群(18症例)とIVIG+PSL群(14症例)にランダム割り付けを行われた。残りの1症例は家族の希望IVIG+PSL群の治療を行った。全症例の代諾者より書面によるinformed consentを得た。

IVIG群は免疫グロブリン1g/kg×2日間とアスピリン30mg/kg/dayの併用療法とした。IVIG+PSL群はIVIG群の治療に加え、病初期よりプレドニゾン2mg/kg/dayを静注で投与、全身状態改善後内服に変更し、CRP陰性化後15日間かけて漸減中止するプロトコールとした。

対象患者は①初期治療開始前②IVIG終了後24～36時間③IVIG終了後2～3週で血液検査を行い一般血算・生化学・血清検査を行った。残血清は速やかに-80℃に血清保存し、保存血清はBioPlex suspension array systemを用いて、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-17、TNF α 、IFN γ 、G-CSF、MCP-1、MIP-1 α を、ELISA法にてICAM-1を測定した。

IVIG抵抗例を初期治療開始前に予測するリスクスコアを表1に示す。IVIG投与前までのデータを用いて7つの変数の総和をリスクスコア点数として計算した。川崎病診断前に複数回血液検査が施行されている場合、AST、CRP、好中球%は最高値を、Na、血小板数は最低値を代表値とした。スコア点数5点以上をIVIG抵抗例高リスク患者と定義した。

統計学的検討は対応のない連続変数には

Mann-WhitneyのU検定を、対応のある連続変数にはWilcoxonの順位和検定を用いた。リスクスコアと各パラメーターとの関連はSpearmanの相関分析を行った。検定は全て両側とし、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。

C. 研究結果

1. 臨床転帰と各パラメーターとの関連

IVIG群18例中4例がIVIG抵抗例(全例初期治療不応)であり、そのうち3例が冠動脈病変を合併していた。一方、IVIG+PSL群では14例中2例がIVIG抵抗例(全例再燃)であり、そのうち1例が冠動脈病変を合併していた。

IVIG抵抗例ではIVIG有効例に比べ、IL-6、IL-7、IL-10、IL-17、G-CSF、MIP-1 α 、リスクスコアが統計学的有意に高値であった(表2)。

2. リスクスコアと各パラメーターとの関連

リスクスコア5点以上を高リスク患者、4点以下を低リスク患者と定義し、2群間で初期治療開始前の各種パラメーターに差があるか検討を行った結果、高リスク患者では低リスク患者に比べIL-6、IL-7、IL-10、IL-17、G-CSF、MIP-1 α 、ICAM-1が有意に高値であった(表3)。また、リスクスコアと各パラメーターとの相関分析ではIL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-17、G-CSF、MIP-1 α 、ICAM-1とリスクスコアが統計学的に有意な関連を認めた(表4)。

3. 初期治療別・経時的変化

上記検討で統計学的有意差があったIL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-17、G-CSF、MIP-1 α 、ICAM-1の初期治療別・経時的変化をそれぞれ解析した。IL-6、IL-10、IL-17、G-CSF、ICAM-1はIVIG群、IVIG+PSL群共に初期治

療開始後前値に比べ低下していったが、IL-6、IL-10、G-CSF、ICAM-1 は IVIG 群に比べ IVIG+PSL 群においてより早期に低値となっていた。

D. 考案

本検討によって以下の可能性が明らかになった。

1. 血清中サイトカイン・ケモカイン上昇は治療抵抗例と有意に関連している。
2. リスクスコアは特に単球・好中球を活性化するサイトカイン・ケモカインと比較的強い相関を示し、内皮細胞障害マーカーとも有意に関連している。
3. IVIG+PSL 療法は IVIG 療法に比べ、各種サイトカイン・ケモカイン産生をより強力に抑制することによって臨床症状の改善と血管炎の鎮静化を誘導する。

2008年9月29日より症例登録が開始された RAISE Study は 2009年1月31現在 34症例が登録された。今後さらに症例が蓄積され、川崎病初期治療に新しいエビデンスが確立される可能性が考えられている。しかしながら、先行研究の結果からは IVIG+PSL 療法が全ての川崎病患者に有用とはいえず、少なからず IVIG+PSL 療法抵抗例も存在する。それら超重症川崎病患者の早期診断や、さらに新しい治療法の開発が今後必要となってくるであろう。

今回の検討で血清中のサイトカインやケモカインといった生理活性物質が治療抵抗例に関連することが明らかとなった。これらのマーカーや遺伝子の情報とをリスクスコアに組み合わせることによって新たな予測モデルを作成し、超重症川崎病患者を初期治療開始前により高い確率で予測できる

ことも可能になるかもしれない。そうすることによって重症度に応じたよりきめ細やかな治療方法の選択をおこなうこと、すなわちテーラーメイド医療の実現が今後の目指す方向性であろう。

RAISE Study の確実な実施と共に、基礎的な研究を平行して行うことによって、より Risk/benefit balance にすぐれた新たな治療戦略の模索を行っていく必要があるだろう。

E. 結論

RAISE Study の準備段階として、保存血清を用いサイトカイン・ケモカイン等の測定を行った。次年度以降は RAISE Study で治療を受けた患者データを詳細に解析することによって川崎病の病態と IVIG+PSL 療法の作用機序解明、テーラーメイド医療の実現に向けた基礎的研究を行っていく。

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

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.

小林徹、佐地勉、森川昭廣、小川俊一、市田菫子、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

小林徹、小林富男、岡田恭典、渡邊正之、鈴木尊裕、下山伸哉、池田健太郎、石井陽一郎、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ン投与は予後を改善するか。第 29 回日本川崎病研究会シンポジウム。2008.10.18. 北海道札幌市

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

表1：リスクスコアの項目と点数

| | カットオフ値 | 点数 |
|------------|------------------------|----|
| Na | 133 mmol/L以下 | 2点 |
| AST | 100 IU/L以上 | 2点 |
| 治療開始（診断）病日 | 4病日以前 | 2点 |
| 好中球% | 80%以上 | 2点 |
| CRP | 10 mg/dL以上 | 1点 |
| 月齢 | 12ヶ月以下 | 1点 |
| 血小板数 | 30万/mm ³ 以下 | 1点 |

表2：治療抵抗例と各種パラメーターとの関連

| | 治療有効例 (n=26) | 治療抵抗例 (n=6) | P値 |
|------------------------|--------------|-------------|--------|
| IL-2 (pg/mL) | 16.8±11.8 | 23.9±13.9 | 0.207 |
| IL-4 (pg/mL) | 15.3±22.0 | 12.4±13.9 | 0.689 |
| IL-6 (pg/mL) | 1095±867 | 2125±1277 | 0.010 |
| IL-8 (pg/mL) | 19.9±26.3 | 26.1±14.3 | 0.087 |
| IL-10 (pg/mL) | 23.9±25.5 | 71.1±48.2 | 0.002 |
| IFN γ (pg/mL) | 48.8±60.8 | 79.0±52.8 | 0.055 |
| TNF α (pg/mL) | 20.1±28.2 | 31.5±19.9 | 0.119 |
| IL-1 β (pg/mL) | 13.0±12.5 | 20.5±12.8 | 0.119 |
| IL-5 (pg/mL) | 9.3±6.2 | 13.0±12.8 | 0.173 |
| IL-7 (pg/mL) | 6.4±4.5 | 8.9±3.2 | 0.087 |
| IL-12 (pg/mL) | 11.0±21.1 | 12.7±10.5 | 0.308 |
| IL-13 (pg/mL) | 13.2±20.7 | 10.8±7.1 | 0.524 |
| IL-17 (pg/mL) | 16.6±14.7 | 27.5±15.1 | 0.025 |
| G-CSF (pg/mL) | 133.4±142.8 | 681.6±470.5 | 0.003 |
| MCP-1 (pg/mL) | 69.3±94.4 | 107.2±144.5 | 0.285 |
| MIP-1 α (pg/mL) | 85.5±51.8 | 163.8±109.9 | 0.003 |
| ICAM-1 (pg/mL) | 32.2±17.6 | 45.0±14.7 | 0.107 |
| リスクスコア (点) | 2.7±2.1 | 7.5±1.4 | <0.001 |

表3：IVIG抵抗リスクと各種パラメーターとの関連

| | 低リスク患者 (n=22) | 高リスク患者 (n=10) | P値 |
|------------------------|---------------|---------------|--------|
| IL-2 (pg/mL) | 16.1±10.1 | 21.7±16.1 | 0.287 |
| IL-4 (pg/mL) | 13.2±23.1 | 18.1±17.5 | 0.129 |
| IL-6 (pg/mL) | 1039±855 | 1835±1173 | 0.008 |
| IL-8 (pg/mL) | 20.3±28.4 | 22.7±12.9 | 0.092 |
| IL-10 (pg/mL) | 19.1±22.6 | 71.1±48.2 | <0.001 |
| IFN γ (pg/mL) | 53.9±64.7 | 55.9±50.1 | <0.001 |
| TNF α (pg/mL) | 20.1±28.2 | 31.5±19.9 | 0.795 |
| IL-1 β (pg/mL) | 14.3±13.0 | 14.7±12.9 | 0.795 |
| IL-5 (pg/mL) | 9.7±6.2 | 10.6±7.2 | 0.617 |
| IL-7 (pg/mL) | 5.6±3.2 | 9.5±5.5 | 0.031 |
| IL-12 (pg/mL) | 7.1±5.6 | 20.8±32.9 | 0.235 |
| IL-13 (pg/mL) | 13.8±22.2 | 10.5±7.6 | 0.646 |
| IL-17 (pg/mL) | 14.2±8.7 | 28.4±21.5 | 0.020 |
| G-CSF (pg/mL) | 136.0±155.5 | 456.6±455.6 | 0.011 |
| MCP-1 (pg/mL) | 60.1±93.1 | 112.3±121.8 | 0.070 |
| MIP-1 α (pg/mL) | 76.1±50.3 | 153.2±83.7 | 0.002 |
| ICAM-1 (pg/mL) | 30.1±17.7 | 44.5±13.2 | 0.022 |
| リスクスコア (点) | 2.1±1.4 | 7.0±1.6 | <0.001 |

表3：リスクスコア点数と各種パラメーターとの相関

| | IL-2 | IL-4 | IL-6 | IL-8 | IL-10 | IFN- γ | TNF- α | IL-1 β | IL-5 |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------|---------------|--------------|-------|
| 相関係数 | 0.248 | 0.118 | 0.450 | 0.394 | 0.662 | 0.186 | 0.184 | 0.148 | 0.265 |
| P値 | 0.172 | 0.522 | 0.010 | 0.026 | 0.001 | 0.309 | 0.314 | 0.419 | 0.143 |

| | IL-7 | IL-12 | IL-13 | IL-17 | G-CSF | MCP-1 | MIP-1 | MMP3 | ICAM-1 |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| 相関係数 | 0.374 | 0.264 | 0.167 | 0.399 | 0.556 | 0.173 | 0.472 | 0.264 | 0.501 |
| P値 | 0.035 | 0.144 | 0.362 | 0.024 | 0.001 | 0.345 | 0.006 | 0.144 | 0.003 |