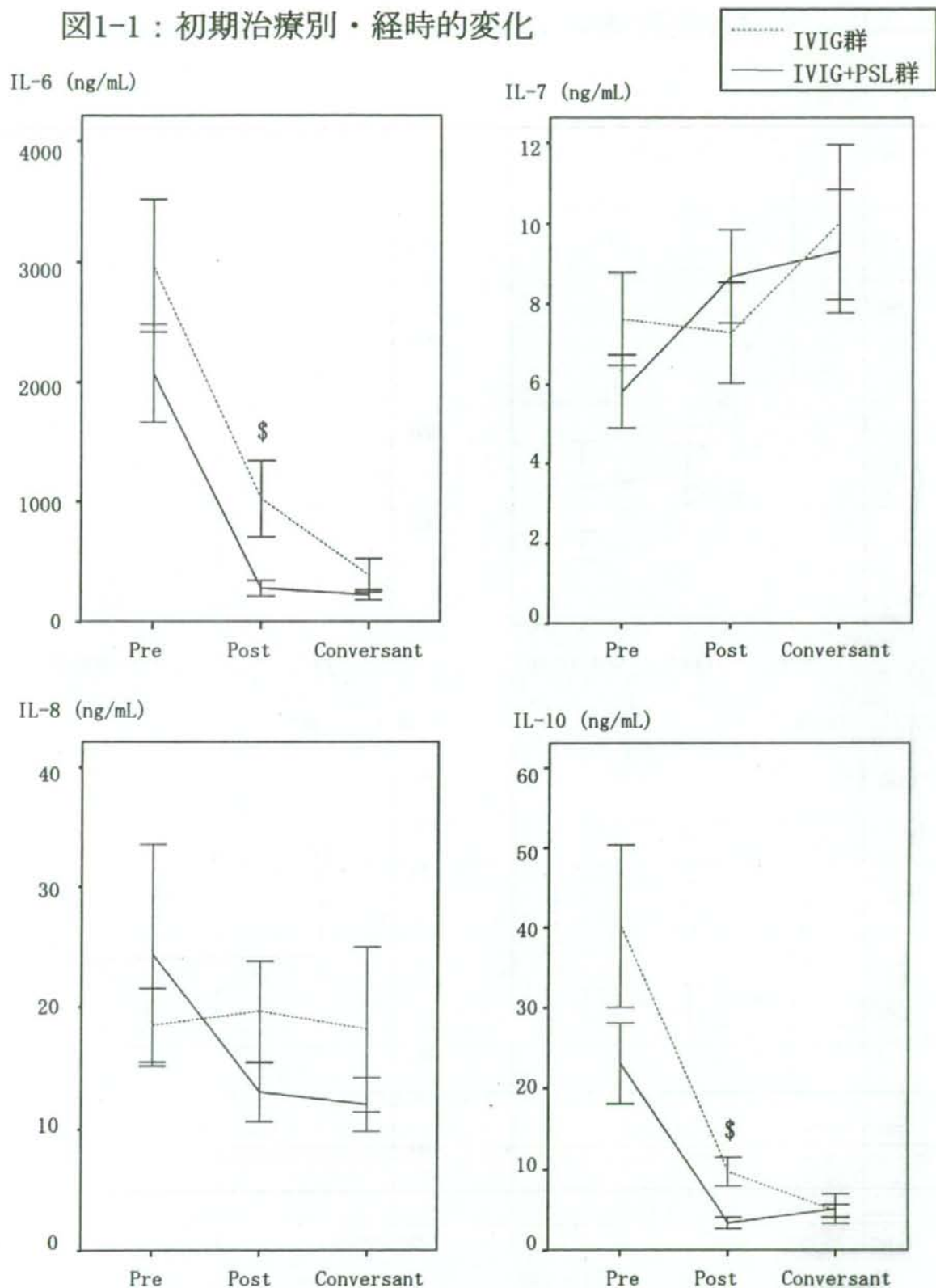


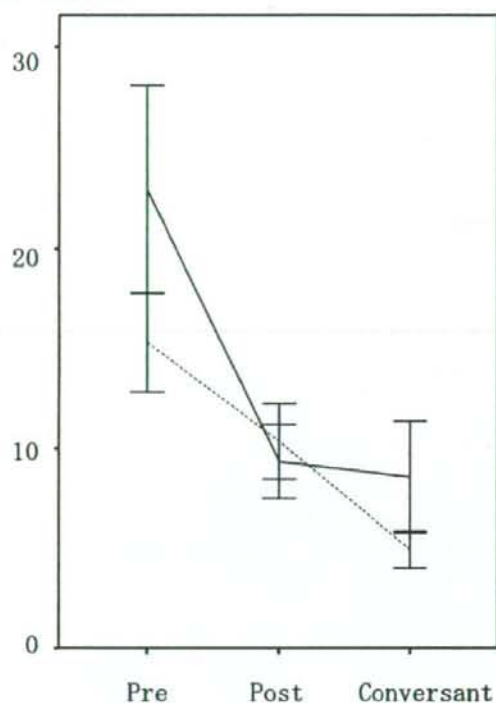
図1-1：初期治療別・経時的変化



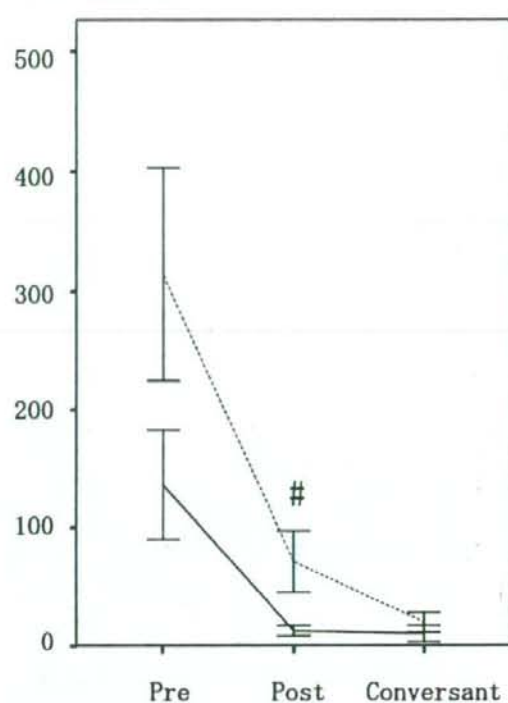
IVIG群 vs IVIG+PSL群: \* P<0.05, # P<0.01, \$ P<0.05

図1-2: 初期治療別・経時的変化

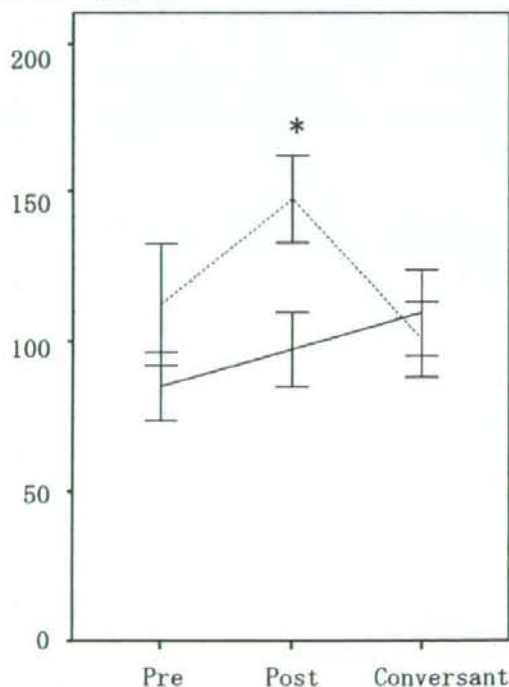
IL-17 (ng/mL)



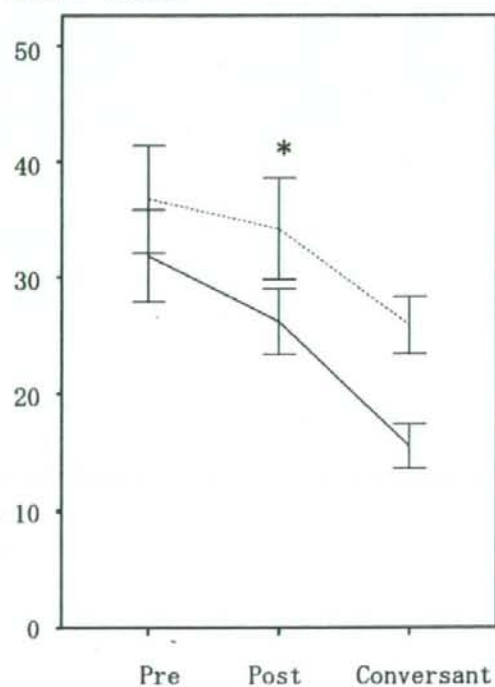
G-CSF (ng/mL)



MIP-1 $\alpha$  (ng/mL)



ICAM-1 (ng/mL)



IVIG群 vs IVIG+PSL群: \* P<0.05, # P<0.01, \$ P<0.05

### 川崎病の重症度評価

分担研究者 野村裕一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科発生発達教育学  
准教授

研究要旨：【目的】川崎病患児の一部には免疫グロブリン大量療法（IVIG）に反応しない重症例が存在し（10-20%）、それらの児に高率に冠動脈後遺症（CAA）が発生することを解決する必要がある。川崎病の重症度評価をこれまでの評価と併せて、組織・細胞障害の側面から High Mobility Group Box 1（HMGB1）を、血管炎の側面から Platelet Vascular Endothelial Growth Factor（pltVEGF）を用いてアプローチした。

【対象および方法】鹿児島市医師会病院へ入院した川崎病患児を対象とした。川崎病患児とコントロール群の血清を用いてHMGB1とVEGFをELISA法で測定した。pltVEGFは血清VEGFを血小板補正し算出した。川崎病患児は初回IVIGで軽快した児をIVIG反応群（R群）とし、追加治療を必要とした児をIVIG不応群（nonR群）として2群に分けて比較検討した。CAAは体表面積から計算された標準値をもとにしたzスコアを用いて検討した。

【結果】nonR群が16例、R群が85例だった。入院病日はnonR群が有意に早かったが、IVIG開始病日、IVIG量には差がなかった。IVIG後の発熱期間はnonR群が有意に長く、CAA頻度はnonR群で有意に高頻度だった。入院時検査所見は、nonR群で白血球数、CRPが有意に高値で、nonR群のHMGB1値は有意に高値であり、Gunmaスコアも有意に高値だった。Gunmaスコア4点以上を予測nonRとすると、その鋭敏度は63%、特異度は68%、精度67%だった。HMGB1値15.2 ng/ml（R群のmean+SD）をカットオフ値としそれ以上の値の例を予測nonRとすると、鋭敏度50%、特異度87%、精度81%だった。Gunmaスコア5点以上とHMGB1高値を予測nonRとすると鋭敏度81%、特異度71%だった。また、川崎病群とコントロール群では年齢、性別、白血球数、CRP値では差がなかったがpltVEGFは川崎病群で有意に高値だった。川崎病群での検討ではIVIG前のpltVEGFはnonR群が高値だったが、有意差は認めなかった。しかし、IVIG後は高値が持続していたおりR群と有意差を認めた。またIVIG前のpltVEGFは急性期の最大coronary zスコアと有意な正の相関（ $R=0.524$ ,  $p<0.0001$ ）がみられた。Zスコア3以上だった群のpltVEGF値はそれ未満の群より有意に高値だった。

【結論】GunmaスコアのnonR例スクリーニングの精度には地域差があるが、HMGB1高値を加えることでその精度向上が期待される。IVIG前のpltVEGFはCAAに関連し、川崎病の重症度評価に有用な可能性が考えられた。また、治療後のPlatelet VEGF高値はIVIG不応の評価に利用可能と考えられた。

## A. 研究目的

川崎病は年間 1 万人と多くの小児の発症があり、冠動脈後遺症 (CAA) をきたすことが問題である。免疫グロブリン大量療法 (IVIG) が CAA 頻度を下げることが有効であり、その頻度は 5% 程度まで年々減少してきたが、近年の減少程度は鈍ってきており、現在行われている免疫グロブリン 2g/kg 単回投与の治療の限界が考えられる。CAA 頻度を更に改善するためには、川崎病患者の一部に存在する IVIG に反応しない例 (10-20%) に高率に CAA が発生することを解決する必要がある。これらの IVIG 不応例により濃厚な治療を行うことは更なる CAA 頻度減少に有効と考えられる。そのためには、IVIG 不応例スクリーニングを含めた川崎病の重症度評価を行うことが第一歩と考えられる。

IVIG 不応例スクリーニングについては、これまで Kobayashi らや Egami らが臨床検査値基にしたスクリーニングスコアを提唱し、高い感度・特異度を報告している (Gunma スコア, Kobayashi et al. *Circulation* 2006, 感度 86%、特異度 67%; Kurume スコア, Egami et al. *J Pediatr* 2006, 感度 78%、特異度 76%)。ただ、これらのスコアは地域が変わるとその精度が変わる可能性も考えられる。実際に Kurume スコアがアメリカで検討されたが、IVIG スクリーニングに有効ではなかったとの報告もみられている (9th International Symposium of Kawasaki Disease, Taipei, 2008)。従ってこれらのスコアについては他施設での検討も行う必要が考えられる。

また、IVIG 不応例スクリーニングの精度を更に高めるための試みも併せて必要と考えられる。川崎病の病態が血管炎であり、

細胞障害、最終的には CAA をきたすことが問題となることを考慮すると、IVIG 不応例のスクリーニング精度向上のためには、組織・細胞障害の側面や血管炎の側面からの要因を加えて検討することも有望であると考えられる。

High Mobility Group Box 1 (HMGB1) は非ヒストン核蛋白の主要成分であり、DNA の構造と機能の維持、転写の促進などに重要な役割を果たしている。細胞死が起こると各種逸脱酵素と同様に HMGB1 も循環血液中に流出するが (受動的分泌)、HMGB1 自体にサイトカイン活性があることが一般的な逸脱酵素とは異なっている。HMGB1 は血管平滑筋などの細胞表面にある免疫グロブリンスーパーファミリーのひとつである RAGE を介し  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  の活性化、炎症性サイトカイン産生をきたす。この機序により細胞障害が更なる炎症の悪化をきたすという悪循環が形成されるため、多臓器不全や DIC の予後のマーカーとしても有用であることが報告されている。また、HMGB1 は Tumor Necrosis Factor、エンドトキシンなどで刺激されたマクロファージや単球からの分泌も行われる (能動的分泌)。HMGB1 はこれらの能動及び受動分泌が関与し、炎症・細胞障害の悪循環のネットワークにおける重要なサイトカインである。私たちは HMGB1 が川崎病の重症度評価に有用である可能性を報告した。少数例の検討ではあるが、IVIG 不応例を HMGB1 高値でスクリーニングすることで高い精度が得られた (感度 86%、特異度 86%) (Eguchi T, Nomura Y et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 in press)。HMGB1 高値を Gunma スコアに加えて検討することはその精度を更に高める可能性が期待される。



また、血管炎の観点から川崎病の炎症について考えると、川崎病の特徴のひとつである血管透過性の亢進に関与すると考えられる Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) も検討すべき候補のひとつと考えられる。血漿や血清中の VEGF はこれまでも川崎病において検討され、その重症度や CAA との関連についての報告は多くなされている。しかし、まだ IVIG 治療前における重症度評価については見解が一定ではなく更なる検討が必要である。この見解の不統一の原因のひとつには、血漿中の VEGF と血清中の VEGF に解離があることが関与している。すなわち、血清中の VEGF のほとんどは血小板由来のものであり、血漿中には血小板由来の VEGF は含まれないことを理解してそれらの結果をどう評価するかが重要と考えられる。ただ、血管炎の局所の炎症の場においては血管内皮障害に引き続いて初期に血小板凝集が起こり、その凝集塊から VEGF を含め様々な血管新生促進因子が放出され、血管透過性の亢進や内膜の増殖に関与している (James M, Am J physiology 1998) ことを考慮すると、血管炎の重症度評価には血小板由来の VEGF (pltVEGF) 値を用いて検討することの方が有用であるものとも考えられる。悪性疾患の炎症の評価における検討で、血清 VEGF を血小板で補正した pltVEGF による評価が有用であったとの報告もあり (Mark L, Suzanne A, et al; Clin Cancer Res 2000)、川崎病の血管炎評価においても有用であることが期待される。

以上のことから、当施設の川崎病患儿における Gunma スコアによる IVIG 不応予測の精度を確認した。また、炎症と細胞障害の観点から HMGB1 を、血管炎の観点から

pltVEGF を用いて川崎病の重症度評価について検討し、HMGB1 に関しては Gunma スコアと併せて検討することで、IVIG 不応例の予測について、その精度向上が可能かどうかの検討も行った。

## B. 研究方法

鹿児島市医師会病院へ 2000 年から 2007 年に入院した川崎病患儿を対象とした。鹿児島市医師会病院へ同時期に入院した感染性疾患患儿をコントロールとした。川崎病患儿は基本的に診断確定後にアスピリン内服と免疫グロブリン大量療法 (IVIG) 2g/kg 単回投与で加療を行った。川崎病患儿の IVIG 前、IVIG 後、遠隔期とコントロール群の治療前の血清を用いて HMGB1 と VEGF を ELISA 法で測定した。pltVEGF は血清 VEGF を血小板補正し算出した ( $\text{pltVEGF} = \frac{\text{血清 VEGF} \times (100 - \text{Hct} (\%))}{100 / (\text{血小板数})}$ )。また、年齢や治療状況、血液検査値、CAA についても検討した。川崎病患儿は初回 IVIG で軽快した児を IVGG 反応群 (R 群) とし、追加治療を必要とした児を IVIG 不応群 (nonR 群) として 2 群に分けて比較検討した。川崎病患儿は診断後に心エコーによる評価を行い、その後入院中は週 2-3 回以上評価を繰り返す。退院後は外来で評価を継続した。左冠動脈主幹部、左前下行枝、右冠動脈の径は体表面積から計算された標準値をもとにした z スコアを算出し、CAA の検討に用いた (Kurotobi et al. Pediatr Int. 2002)。

## C. 研究結果

### HMGB1

治療前の血清 HMGB1 測定を行った 101 例を対象に検討した。nonR 群が 16 例、IVIG 反応例 (R 群) が 85 例だった。両群の性別、年齢に差はなかったが、入院病日は nonR 群が有意に早かった (Table 1)。川崎病の診断病日、IVIG 開始病日、IVIG 量には差がなかったが、IVIG 後の発熱期間は nonR 群が有意に長く、全発熱期間も有意に長期間だった。結果として CAA を認めた症例の頻度は全期間でも 1 か月の時点でも nonR 群で有意に高頻度だった。

入院時検査所見は、nonR 群で白血球数、好中球%、CRP が有意に高値で、血小板数、Alb、Na が有意に低値だった (Table 2)。nonR 群の HMGB1 値は有意に高値であり、Gunma スコアも有意に高値だった。

IVIG 不応スクリーニングとして Gunma スコア 4 点以上を予測 nonR とすると、その鋭敏度は 63%、特異度は 68%、精度 67% だった (Table 3)。Gunma スコア 5 点以上を予測 nonR とすると、鋭敏度は 56%、特異度は 85%、精度 77% だった。HMGB1 値 15.2 ng/ml (R 群の mean+SD) をカットオフ値としそれ以上の値の例を予測 nonR とすると、鋭敏度 50%、特異度 87%、精度 81% だった。Gunma スコア 5 点以上と HMGB1 高値を予測 nonR とすると鋭敏度 81%、特異度 71% だった (Table 3)。

### VEGF

川崎病患者 80 例を対象に検討した。nonR 群が 11 例、R 群が 69 例だった。コントロールは有熱性細菌性疾患 26 例だった。

川崎病群とコントロール群では年齢、性別、白血球数では差がなかった (Table 4)。AST、ALT、LD は川崎病群で有意に高値だった。CRP 値には両群で差を認めなかったが pltVEGF ( $\times 10^6$  pg) は川崎病群で有意に高値だった (Table 4, Fig. 1)。

川崎病患者を nonR 群と R 群に分けて比較検討すると (Table 5)、nonR 群で白血球数や好中球数、CRP が有意に高値だった。IVIG 前の VEGF は nonR 群が有意に高値だった。pltVEGF も nonR 群が高値だったが、有意差は認めなかった。IVIG 後の pltVEGF は高値が持続していたおり、R 群と有意差を認めた (Table 5, Fig. 2)。また CAA との関連を検討すると、IVIG 前の pltVEGF は最大 coronary z スコア (急性期の最大値) と有意な正の相関 ( $R=0.524$ ,  $p<0.0001$ ) がみられた (Fig. 3A)。しかし、血清 VEGF ではこの関係は認められなかった (Fig. 3B)。そこで IVIG 治療前の pltVEGF 値を z スコア別に分けて検討すると、z スコア 3 以上だった群の pltVEGF 値はそれ未満の群より有意に高値だった ( $z$  スコア  $> 3$ , pltVEGF  $27.5 \pm 13.6$ ;  $z$  スコア  $< 3$ ,  $16.1 \pm 6.9$ ,  $p<0.0001$ )。



#### D. 考案

Gunma スコアは今回の検討では感度がやや低めだったが、地域差の関与が考えられる。また、IVIG 不応への対応が今回の検討した症例では完全には統一されていないことも関与したものと考えられる。HMGB1 高値を加えた検討では、IVIG 不応例予測の精度向上が得られた。pltVEGF は急性期の冠動脈 z スコア最大値との相関を認め、川崎病の血管炎としての重症度評価に有用である可能性が考えられた。また治療後の pltVEGF 高値も IVIG 不応の評価に利用可能であるものと考えられた。今後、冠動脈後遺症をきたす pltVEGF 値の cut off 値の設定や IVIG 不応の評価に用いるための cut off 値の設定と、それらによる予測精度の検討が必要と考えられる。

私たちは HMGB1 値が川崎病患者と細菌感染症患者では差がないことを報告しており (Eguchi T, Nomura Y et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 in press)、今回の検討で川崎病患者の pltVEGF 値が細菌感染症患者と比べて有意に高値であることから、HMGB1 と pltVEGF の川崎病における動態が異なることが理解される。HMGB1 が細胞障害に関連したマーカーであり、pltVEGF が血管炎に関連したマーカーであることから異なった視点で炎症を評価していることを意味する。IVIG 前の段階で細胞障害が高度であるような重症例は、IVIG への反応が悪いことは理解しやすい。また、川崎病は血管炎症候群であることから pltVEGF が重症例ほど高値であることは当然である。今回の検討でも nonR 群の VEGF や pltVEGF は R 群より高値であり、VEGF において有意差を認めている。また、IVIG 後にその差が更に著しくなっていた。

今回のように多方面から川崎病の炎症について検討を進め、その後遺症も含めた重症度に関連する因子を検索すること、すなわち川崎病の重症度マーカーの検索は川崎病の予後の改善に繋がるだけでなく、川崎病の病態解明へのアプローチとしても重要である。今後もより良い重症度マーカー検索は必要と思われる。

今回の検討では HMGB1 や pltVEGF 値を後方視的に検討している。どちらの検査も ELISA による保存血清を用いた検討であり、現在は HMGB1 値や pltVEGF 値を臨床現場で速やかに利用できる段階にはない。臨床現場への応用には迅速診断システムが必須である。現在 HMGB1 迅速測定キットの開発が進められており、臨床現場への応用が期待される。VEGF に関しても今後検討する必要がある。

#### E. 結論

Gunma スコアの nonR 例スクリーニングの精度には地域差があるが、HMGB1 高値を加えることでその精度向上が期待される。

IVIG 前の pltVEGF は CAA に関連し、川崎病の重症度評価に有用な可能性が考えられた。また、治療後の Platelet VEGF 高値は IVIG 不応の評価に利用可能と考えられた。

今後も症例数を増やした検討が必要である。

## 健康危険情報

なし。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Daisuke Hazeki, Yuichi Nomura, Michiyo Mizota, Keiko Yotsumoto, Yukiko Nonaka, Takayuki Tanabe, Yoshifumi Kawano. A patient with Kawasaki syndrome and 21-hydroxylase deficiency. *Pediatr Int.* 2008; 50; 119-120
2. 宮園 明典、野村 裕一、益田 君教、鮫島 幸二、河野 嘉文. 川崎病との鑑別を要した日本紅斑熱の1例. *児臨* 2008;61;801-803.
3. Sadamitsu Yanagi, Yuichi Nomura, Kiminori Masuda, Chihaya Koriyama, Koji Sameshima, Taisuke Eguchi, Mari Imamura, Michiko Arata, Yoshifumi Kawano. Early diagnosis of Kawasaki disease in patients with cervical lymphadenopathy. *Pediatr Int.*2008;50; 179-183
4. 西川拓朗, 熊本崇, 島子敦史, 野村裕一, 河野嘉文, 川上清. 免疫グロブリン大量療法後に著しい血小板減少を来した川崎病の1例. *児臨*. 2008 : 61 : 985-989
5. Takuro Nishikawa, Yuichi Nomura, Yukiharu Kono, Yoshifumi Kawano. A Patient with Selective IgA Deficiency complicated by Kawasaki Syndrome. *Pediatr Int.* 2008 50; 816-818
6. Taisuke Eguchi, Yuichi Nomura, Teruto Hashiguchi, Kiminori Masuda, Michiko Arata, Daisuke Hazeki, Kentaro Ueno, Junichiro Nishi, Yoshifumi Kawano, Ikuro Maruyama. An Elevated Value of High

Mobility Group Box 1 Is A Potential Marker for Poor Response to High-Dose of Intravenous Immunoglobulin Treatment in Patients with Kawasaki Syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 (in press)

### 2. 学会発表

#### 国際会議

- 1) Eguchi T, Nomura Y, Hashiguchi T, Masuda K, Arata M, Hazeki D, Ueno K, Maruyama I, Kawano Y. An elevated value of high mobility group box 1 is a potential marker for poor responder to IVIG in patients with Kawasaki syndrome. 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan 2008.4.10-12
- 2) Arata M, Nomura Y, Masuda K, Eguchi T, Kawano Y. Presenting only fever and lymphadenopathy at admission is an independent risk for an additional IVIG in Kawasaki syndrome. 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan 2008.4.10-12
- 3) Nomura Y, Masuda K, Hazaki D, Ueno K, Eguchi T, Nishi J, Kawano Y. A peak of M/Z 4215 is a potential new marker for poor-response of immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki syndrome. The Second Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Korea 2008.5.27-30

#### 国内会議

- 1) 野村裕一, 益田君教, 榎木大祐, 上野健太郎, 江口太助, 西 順一郎, 河野嘉文. 川崎病患児における免疫グロブリン大量



療法抵抗性の新たなマーカー検索. 第  
44 回日本小児循環器学会 福島  
2008. 7. 2-4

- 2) 益田君教, 森田康子, 摺木伸隆, 藤山り  
か, 山元公恵, 鮫島幸二, 江口太助, 野  
村裕一. 川崎病における免疫グロブリン  
製剤に対するリンパ球幼若化試験の検  
討. 第 28 回日本川崎病研究会 札幌  
2008. 10. 17-18
- 3) 江口太助, 野村裕一, 榎木大祐, 上野健  
太郎, 河野嘉文. 川崎病により末梢に重  
篤な冠動脈後遺症をきたした右単一冠  
動脈の 1 例. 第 28 回日本川崎病研究会  
札幌 2008. 10. 17-18
- 4) 上野健太郎, 野村裕一, 榎木大祐, 江口  
太助, 河野嘉文, 橋口照人, 政元いずみ,  
益田君教, 森田康子 川崎病回復期にお  
ける好中球減少症発症機序の検討. 第  
28 回日本川崎病研究会 札幌  
2008. 10. 17-18

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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

**Table 1. Patients' Characteristics**

	non-Responder	Responder	<i>p</i>
Case [M/F]	16 [11/5]	85 [52/33]	
Age (y)	2.1±2.2 (0.2 - 6.9)	2.0±1.7 (0.2 - 8.5)	
<b>Day of illness</b>			
at admission	3.2±1.3 (1 - 6)	3.8±1.1 (1 - 7)	0.0462
at diagnosis	4.4±1.0 (3 - 7)	4.5±1.0 (2 - 7)	
IVIG	4.5±1.0 (3 - 7)	4.6±1.1 (2 - 7)	
Dose of IVIG (g/kg)	2.0±0.1	1.9±0.4	
<b>Duration of fever</b>			
after IVIG (day)	5.6±2.2	1.6±1.9	<0.0001
total (day)	9.9±2.7	5.6±2.1	<0.0001
<b>Coronary Artery Abnormalities</b>			
during 1 month	5 (31%)	4 (4.7%)	0.0046
at 1 month	3 (19%)	3 (3.5%)	0.0491

**Table 2. Laboratory findings at admission**

	non-Responder	Responder	<i>p</i> value
WBC (x10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	205±77	138±43	<0.0001
neutrophil (%)	78±11	61±15	0.0001
Hematocrit (%)	32.4±6.1	34.2±4.3	
Plt (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	31.0±10.2	36.2±9.5	0.0339
AST (IU/L)	218±313	109±274	
ALT (IU/L)	184±250	93±158	
LD (IU/L)	740±497	587±409	
Alb (g/dl)	3.7±0.5	3.9±0.4	0.0249
Na (mEq/L)	133±3.0	135±2.7	0.0053
CRP (mg/dl)	10.6±6.9	5.9±3.5	<0.0001
HMGB1 (ng/ml)	14.8±11.3	9.7±5.5	0.0064
Gunma score	5.1±2.9	2.7±2.1	0.0002

**Table 3. Screening for non-Responder patients**

<b>Gunma score <math>\geq</math> 4</b>	<b>non-Responder</b>	<b>Responder</b>
positive	10	27
negative	6	58
sensitivity /specificity /acurracy 63% / 68% / 67%		

<b>HMGB1 <math>\geq</math> 15.2 (ng/ml)</b>	<b>non-Responder</b>	<b>Responder</b>
positive	8	11
negative	8	74
sensitivity /specificity /acurracy 50% / 87% / 81%		

<b>Gunma <math>\geq</math> 4 + High HMGB1</b>	<b>non-Responder</b>	<b>Responder</b>
positive	14	34
negative	2	51
sensitivity /specificity /acurracy 88% / 60% / 64%		

<b>Gunma <math>\geq</math> 5 + High HMGB1</b>	<b>non-Responder</b>	<b>Responder</b>
positive	13	23
negative	3	62
sensitivity /specificity /acurracy 81% / 73% / 74%		



**Table 4 Comparison between patients with Kawasaki Disease and control**

	Kawasaki Disease	Control	<i>p</i>
n	80	26	
M/F	43:37	16:10	
Age (y)	2.1±1.8	1.9±1.1	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	13,948±4,932	13,355±6,510	
Neutr (/mm <sup>3</sup> )	9,507±4,245	9,215±4,492	
Hb (g/dl)	11.4±1.1	11.8±1.2	0.030
Plt (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	35.0±11.0	36.5±13.4	
AST (IU/L)	112±241	33±11	0.0495
ALT (IU/L)	91±153	19±16	0.009
LD (IU/L)	533±427	315±62	0.005
Na (mEq/L)	135±2.8	136±3.3	
CRP (mg/dl)	7.0±4.8	5.7±3.8	
VEGF (pg/ml)	964±551	439±189	<0.001
pltVEGF (x10 <sup>-8</sup> pg)	18.8±10.1	8.1±3.0	<0.001

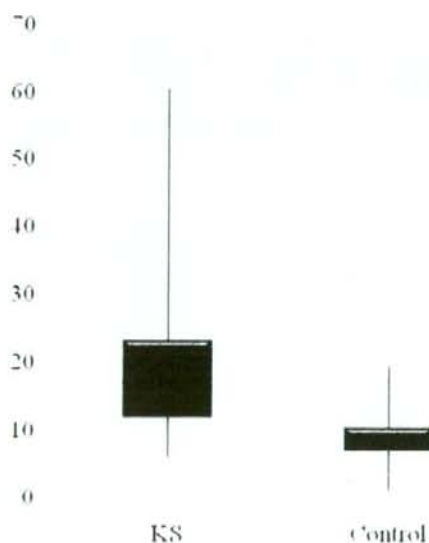
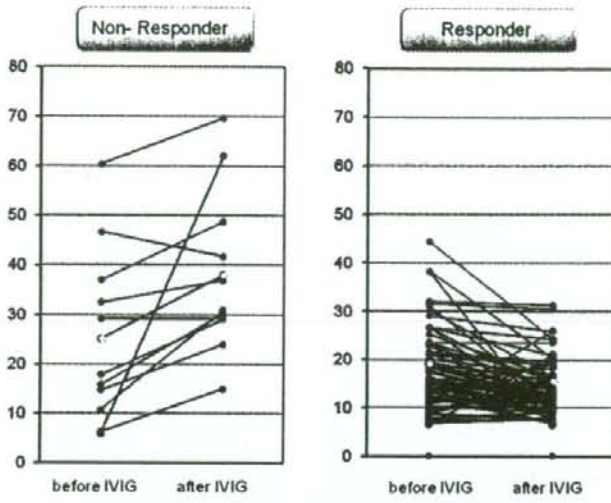
**Fig. 1 Platelet VEGF of the patients with Kawasaki disease and control**

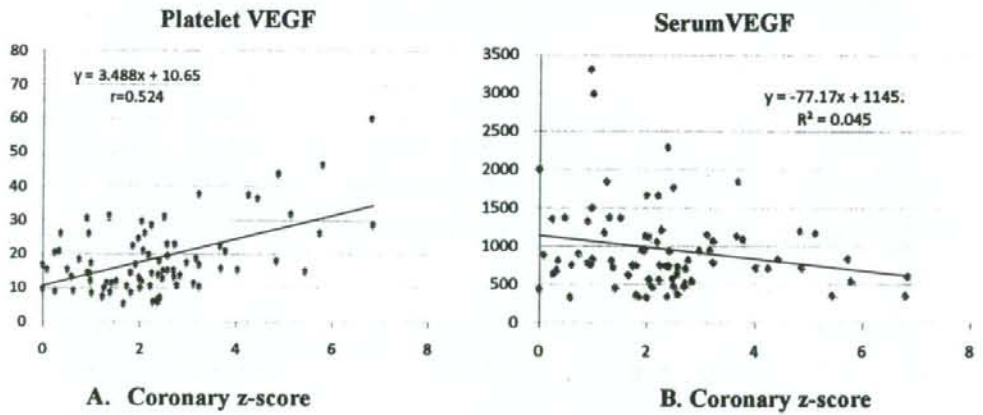
Table 5. Laboratory findings at admission

	Non-Responder	Responder	<i>p</i> value
n	11	69	
age (y)	1.6±2.1	2.2±1.7	
day of illness (day)	3.8±1.2	4.2±1.4	
CAA (z-score)	2.5±0.6	2.4±0.4	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	18,267±7401	13,259±4,087	0.0014
neutrophil	13,452±6,736	8,878±3,367	0.0006
RBC (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	411±41	441±35	0.0106
Hb (g/dl)	11.0±1.0	11.4±1.1	
Ht (%)	33.8±2.8	34.8±2.8	
Plt (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	34.6±16.0	35.1±10.1	
AST (IU/L)	147±198	107±248	
ALT (IU/L)	98±117	90±159	
LD (IU/L)	635±421	517±429	
CRP (mg/dL)	10.9±5.9	6.4±4.4	0.0037
T.P (g/dL)	6.4±0.3	6.6±0.5	
Alb (g/dL)	3.6±0.6	3.8±0.4	
Na (mEq/L)	134±0.3	135±2.7	
VEGF (pg/ml)	1224±957	923±454	0.047
Platelet VEGF (x10 <sup>-8</sup> pg)			
Before IVIG	25.2±17.6	17.8±8.1	0.230
After IVIG (< 5days after IVIG)	38.0±16.5	14.1±5.9	<0.0001
After IVIG (< 10days after IVIG)	19.0±15.1	7.9±4.0	<0.0001

**Fig. 2 Platelet VEGF before or after IVIG**



**Fig. 3 Relationship between coronary artery abnormalities and values of VEGF**





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

分担研究者 三浦 大 東京都立清瀬小児病院循環器科 医長  
研究協力者 佐藤 正昭 同 部長  
玉目 琢也, 松岡 恵, 大木 寛生 同 医員  
永沼 卓, 知念 詩乃 同 サブスペシャリティーレジデント

研究要旨: 川崎病の免疫グロブリン療法 (IVIG) 不応例に対するステロイドパルス療法 (IVMP) の有用性は確立していない。初回 IVIG 不応例を IVMP で治療した例では、IVIG 追加例に比し、炎症性サイトカインが強く抑制されたが、終了後再上昇を認めた。そこで、341 例を対象に、IVIG 初回不応例に追加 IVIG を行い、さらに不応の例に IVMP 後プレドニゾン経口投与を行った。冠動脈病変の発生は 3 例 (0.9%) のみで、有用な治療方針と考えられた。

**A. 研究目的**

免疫グロブリン (IVIG) 療法後も発熱が持続・再燃する川崎病 (IVIG 不応例) に対するステロイドパルス療法 (IVMP) の効果を検討すること。

**B. 研究方法**

1) 2 つのプロトコールの比較: 初回 IVIG (2 g/kg/24 時間) 不応の川崎病 15 例をランダムに 2 群に分け、7 例を IVMP (30 mg/kg を 3 日間、ヘパリン持続点滴併用)、8 例を IVIG 追加 (2 g/kg/24 時間) で加療し、臨床所見、とくに以下の血中サイトカインの変化につき比較した: IL (インターロイキン) -6, MCP (単球走化性蛋白) -1, sIL-2R (可溶性インターロイキン 2 受容体), TNF (腫瘍壊死因子) - $\alpha$ , VEGF (血管内皮増殖性因子)。  
2) 単一プロトコールの検討: 初回 IVIG 不応例に追加 IVIG を行い、さらに不応の際に

IVMP 後プレドニゾン経口投与 (PSL 後療法, 1~2 mg/kg/日) で開始, 2~4 週間で漸減) で加療した。本方針の成績につき調査するとともに、最近の症例について免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の前方視的無作為比較試験 (RAISE study) の妥当性につき検討した。

**C. 研究結果**

1) 2 つのプロトコールの比較 ①発熱・冠動脈病変 (CAL): われわれの以前の報告と同様に、IVMP 群は全例すみやかに解熱したが、一部に再燃があり投与後 4 日目以降の発熱例の割合は IVIG 追加群と同等となった (3/7 vs. 4/8)。CAL の割合も有意差がなかった (2/7 vs. 2/8)。②血液検査: 投与後 4 日目における IVMP 群の白血球数・好中球数の前値に対する比は、IVIG 追加群に比し高値で (1.48 vs. 0.84,  $p = 0.045$ ; 1.58 vs.

0.65,  $p = 0.03$ ), CRP 値は低値であった (0.22 vs. 0.38,  $p = 0.02$ ). 投与後 7 日目ではいずれも有意差がなかった. ③サイトカイン: 投与後 4 日目の前値に対する比は, IVMP 群において IVIG 追加群に比し, MCP-1 (0.53 vs. 0.93,  $p = 0.045$ ) と TNF- $\alpha$  (0.50 vs. 1.10,  $p = 0.02$ ) が有意に抑制されたが, 一部に再上昇を認め投与後 7 日目では有意差がなかった. sIL-2R, IL-6, VEGF も同様の傾向を示したが, 両群で有意差はなかった.

2) 単一プロトコールの検討 ①臨床経過: 10 病日未満に初回 IVIG を開始した川崎病は 4 年間で 341 例あり, 不応の 62 例 (18%) に追加 IVIG を行った. さらに不応の 17 例 (27%, 全体の 5%) を IVMP・PSL 後療法で加療した. PSL の投与日数は 13~40 日 (中央値 14 日) で, 28 日を越えたものが 1 例あった. PSL 14 日投与後 10 日目に発熱が再燃した 1 例に 3 回目の IVIG を行った. ② CAL: 30 病日の CAL は, IVIG 反応例に 1 例, IVMP・PSL 後療法群に 2 例の計 3 例 (0.9%) で巨大瘤はなかった. 3 例とも 6 ヶ月以内に正常化 (regression) した. ③ RAISE study の妥当性: 38 例の検討では, 群馬スコアの感度 60%, 特異度 82%であった. IVIG 終了 24~36 時間後に発熱があった 10 例は, 全例 48 時間後にも解熱していなかった.

#### D. 考案

IVMP は, IVIG 追加に比べ, 炎症反応も炎症性サイトカインも強く抑制し解熱も早く得られるが, 再燃を伴うことが示唆された. われわれの副作用に関する検討も踏まえ, 初回 IVIG 不応例は IVIG 追加で加療し, その不応例には IVMP・PSL 後療法を行う方針が妥当と考えた. 本方針により, 冠動脈病

変をほぼ抑制できる可能性がある. ステロイドの適切な使用法は, RAISE study によっても明らかになるであろう.

#### E. 結論

初回 IVIG 不応例は IVIG 追加で加療し, さらに不応の例には IVMP・PSL 後療法を検討するべきである.

#### F. 健康危険情報

IVMP では, 不整脈, 高血糖, 高血圧などの副作用に注意が必要である.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Miura M, Kohno K, Ohki H, Yoshiba S, Sugaya A, Satoh M: Effects of methylprednisolone pulse on cytokine levels in Kawasaki disease patients unresponsive to intravenous immunoglobulin. *Eur J Pediatr*. 167: 1119-1123, 2008

2) 三浦大, 松岡恵, 河野一樹, 大木寛生, 葭葉茂樹: ステロイドパルス療法. *日本臨牀* 20: 338-342, 2008

##### 2. 学会発表

1) Miura M, Kohno K, Ohki H, Yoshiba S, Matsuoka M, Chinen S, Satoh M: A case-control study of cytokine levels in patients with acute Kawasaki disease unresponsive to immunoglobulin therapy. Ninth International Kawasaki Disease Symposium. 2008. 4, Taiwan

2) 玉目琢也, 三浦大, 大木寛生, 佐藤正昭: 免疫グロブリン不応例に対する予測のリスクスコアと発熱の判定時期の検討—RAISE Study の準備として—. 第 28 回日本川崎病研究会. 2008. 10、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  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし



### Ⅲ. 研究成果の刊行に 関する一覧表

## 研究代表者:佐地 勉

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Muro T, Maruyama Y, Onishi K, Saze M, Okada E, Matsuura H, <u>Saji T</u>	Mimicking Kawasaki disease in burned children: Report of four cases	Burns	in press		2008
<u>佐地 勉</u>	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
Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, <u>Saji T</u> , 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	in press		2009

## 分担研究者:森川昭廣

Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, <u>Morikawa A</u> , 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	in press		2009
---	---	----------------------	----------	--	------

## 分担研究者:小林 徹

Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, <u>Kobayashi T</u> , 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	in press		2009
---	---	----------------------	----------	--	------

## 分担研究者:中村哲也

<u>中村哲也</u>	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
-------------	--------------------------	-------------------------------	-------	-------	------

## 分担研究者:市田 蒔子

Hirono K, <u>Ichida F</u>	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
---------------------------	---	-------------	--	--	------------------

分担研究者:小川俊一

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小川俊一	川崎病後の冠状動脈の血流動態特性	Annual Review 循環器2008		127-135	2008
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	41	57-61	2009

分担研究者:竹内一夫

浅野弘明、竹内一夫、笹澤吉明、大谷哲也、小山 洋、鈴木庄亮	Predictive Validity of the Total Health Index for All-Cause Mortality Assessed in the Komo-Ise Cohort	Journal of Epidemiology	18(2)	68-76	2008
有賀道生、上原 徹、竹内一夫、石毛洋子、中野礼子、三國雅彦	Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in delinquent female adolescents	Journal of Child Psychology and Psychiatry	49	79-87	2008

分担研究者:荒川浩一

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	41(1)	69-72	2009
Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, Saji T, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, <b>Arakawa H</b>	Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy for Kawasaki disease	Pediatr Infect Dis J	in press		2009