

分担研究者:野村裕一

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	50	119-120	2008
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。	小児科臨床	61	801-803	2008
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	50	179-183	2008
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。	小児科臨床	61	985-989	2008
Takuro Nishikawa, Yuichi Nomura , Yukiharu Kono, Yoshifumi Kawano.	A Patient with Selective IgA Deficiency complicated by Kawasaki Syndrome.	Pediatr Int	50	816-818	2008

分担研究者:三浦 大

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	Eur J Pediatr	167	1119-1123	2008
三浦 大, 桑原 功光	心タンポナーデ	小児内科	40(増刊号)	445-448	2008

書籍

研究代表者:佐地 勉

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐地 勉	循環器疾患 後天性心疾患 「心内臓心筋疾患：特発性心筋炎」	大関武彦、 近藤直実	小児科学 第3版	医学書院	東京	2008	1105-1110
佐地 勉	循環器疾患 後天性心疾患 「心内臓心筋疾患：心膜炎」	大関武彦、 近藤直実	小児科学 第3版	医学書院	東京	2008	1112-1113

分担研究者:市田 藤子

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
廣野 恵一 市田 藤子	インブリキシヤブ療法	石井正浩	アクトリアル小児科診療 ②『川崎病のすべて』	中山書店		2009 in press	

分担研究者:小川 俊一

小川俊一	循環器疾患/先天性心疾患 「三尖弁閉鎖症」	佐地 勉、 有坂 治、大澤 真木子、近藤 直実、竹村 晋	講義録「小児科学」	MEDICAL VIEW	東京	2008	463-465
小川俊一	循環器疾患/先天性心疾患 「Ebstein奇形、Uhl病」	佐地 勉、有坂 治、大澤 真木子、近藤 直実、竹村 晋	講義録「小児科学」	MEDICAL VIEW	東京	2008	466-468
小川俊一	循環器疾患/先天性心疾患 「房室中隔欠損症」	佐地 勉、有坂 治、大澤 真木子、近藤 直実、竹村 晋	講義録「小児科学」	MEDICAL VIEW	東京	2008	474-476
小川俊一	循環器疾患/後天性心疾患 「川崎病」	佐地 勉、有坂 治、大澤 真木子、近藤 直実、竹村 晋	講義録「小児科学」	MEDICAL VIEW	東京	2008	509-510
小川俊一	循環器疾患 後天性心疾患 「心内臓心筋疾患：感染性 心内膜炎」	大関武彦、 近藤直実	小児科学 第3版	医学書院	東京	2008	1104-1105

IV. 研究成果の刊行物・別刷



ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/burns



Case report

Mimicking Kawasaki disease in burned children: Report of four cases[☆]

Takaaki Muro^{a,*}, Yu Maruyama^b, Kiyoshi Onishi^a, Michio Saze^b, Emi Okada^b,
Hiroyuki Matsuura^c, Tsutomu Saji^c

^a Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Toho University Ohashi Medical Center, 2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515, Japan

^b Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omorinishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan

^c The First Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omorinishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 6 March 2008

1. Introduction

Kawasaki's disease presents with fever, bulbar conjunctival injection, redness of the labial and oral mucosa, polymorphous rashes, changes at the distal ends of the extremities, and cervical lymphadenopathy [2,12]. Complications caused by coronary arterial lesions, which are adverse symptoms, markedly affect the long-term prognosis of patients. When such complications are predicted, high-dose intravenous gammaglobulin therapy is provided from an early stage according to 'Harada's score [8]' which is the most reliable assessment score for the medical treatment of Kawasaki disease in Japan (Table 1). It is a low-incidence disease encountered in the field of Plastic and Reconstructive Surgery, and is considered to occur in more than 100 out of 100,000 children from 0 to 4 years of age in Japan. Although the etiology is unknown, many studies have reported that pathogen-related factors and some additional host factors lead to the development of the disease [19,24,33]. We report four cases with Kawasaki disease, the onset of which was apparently triggered by burns.

[☆] This article was presented at the 48th Annual Meeting of Japan Society of Plastic and Reconstructive Surgery, 13 April 2005, Tokyo, Japan.

* Corresponding author. Tel.: +81 3 3468 1251; fax: +81 3 3468 1264.

E-mail address: muro_logy@yahoo.co.jp (T. Muro).

0305-4179/\$34.00 © 2008 Elsevier Ltd and ISBI. All rights reserved.

doi:10.1016/j.burns.2008.03.004

2. Case report

Case 1: A 9-month-old boy was consulted to our department with chief complaints of scalds on the right forearm, palm, and lower limb. His past history was unremarkable. He suffered the scalds, developed fevers of 39.0–39.9 °C, and was therefore referred to our department 2 days later. He had superficial dermal burns (SDB) on the right forearm to fingers and on the right thigh to lower leg, and deep dermal burns (DDBs) on the dorsum of the right foot, with a total burn area of 8% (Fig. 1a and b). He was admitted in the hospital the same day, and received fluid and antibiotic (CFPN-PI) therapy and conservative treatment with topical application of amikacin-containing Eksalb[®] and silver sulfadiazine to the burn wound surface. The patient's general and local condition good, and he was scheduled for skin grafting. However, on the 9th hospital day, he developed a fever of over 40 °C, generalized diffuse erythema, redness at the Bacillus Calmette–Guerin vaccine (BCG) inoculation site, and bulbar conjunctival injection. Hematologic and biochemical tests showed an increased WBC count of 14,400 mm⁻³, normal red cell and platelet

Table 1 – The guidelines for gammaglobulin application established by the Ministry of Health and Welfare: 'Harada's Score'

Judgment is made based on data obtained by the 9th hospital day in the acute stage

1. WBC: more than 12,000 mm⁻³
2. Platelet count: less than 350,000 mm⁻³
3. CRP: more than 3+
4. Hct: less than 35%
5. Albumin: less than 3.5 g/dl
6. Age: 12 months or less
7. Male sex

Cases meeting four or more of these seven items are indicated for gammaglobulin treatment. When the test is performed several times, the lowest values during the course are adopted for assessment.

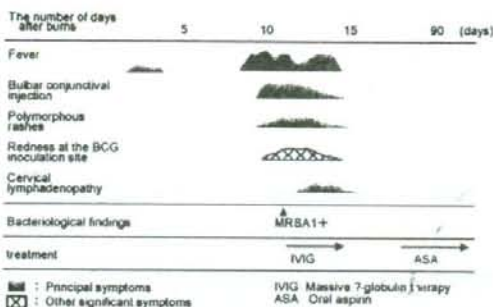


Fig. 2 – Case 1: clinical course.

counts, and evidence of inflammatory reaction and mild liver dysfunction such as a CRP of 5.5 mg/dl, GOT of 47 IU/l, GPT of 77 IU/l, but no abnormalities in BUN, Cr, or CPK. ASO and ASK antibody titers were negative. Urinalysis revealed proteinuria. On the 13th day, cervical lymphadenopathy was noted, and the patient was diagnosed with Kawasaki disease at the Department of Pediatrics of our hospital. He had a Harada score of 5/7 [8], and was immediately started on high-dose intravenous gammaglobulin therapy and oral aspirin, which achieved a complete response. During the course of the disease, no coronary artery aneurysms were observed. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was detected in wound-surface cultures. The MRSA was positive for enterotoxin C and TSST-1 production, and was of coagulase II-type strain. Cultures of nasal and pharyngeal secretions and blood were negative. On the 58th day, the wounds epithelialized, and the patient was discharged (Fig. 2).

Case 2: A 1-year-and-1-month-old girl with chief complaints of scalds on the left face, auricle, neck, left anterior chest, back, and right thigh was referred to our department on the second day after suffering scalds. She had a history of infantile asthma. She suffered the scalds, was brought to the emergency room of our hospital, and was referred to our department on the second day after injury. She had superficial burns with deep areas on the thigh, with a total burn area of 20% (Fig. 3a and b), and was hospitalized the same day. She received fluid and topical antibiotic therapy and conservative treatment with topical application of Eksalb® to the burn wound surface. She showed good epithelialization of the

wounds; however, she developed fevers of 39–39.9 °C, bulbar conjunctival injection, and lip redness from the 7th day after injury, and generalized erythema, redness at the BCG inoculation site, and strawberry tongue on the 9th day. Hematological and biochemical tests showed an increased WBC count of 17,600 mm⁻³, increased platelet count of 473,000 mm⁻³, and evidence of inflammatory reaction and liver dysfunction such as a CRP of 12.6 mg/dl, GOT of 66 IU/l, GPT of 32 IU/l, and LDH of 610 IU/l. ASO, ASK, and EBV-related antibody titers were negative. Urinalysis revealed no abnormalities. On the 10th day, she was diagnosed as having Kawasaki disease at the Department of Pediatrics of our hospital. She had a Harada score of 5/7, and was started on high-dose intravenous gammaglobulin therapy and oral aspirin, with a rapid decline of fever and improvement of other symptoms. From the 17th day, membranous desquamation of the fingers appeared. Though no coronary aneurysm nor other diseases that may cause coronary arterial lesions, such as viral infection and collagen disease-related disorders, developed, Moniliform dilation of the coronary artery was noted during the course. No apparent sign of local infection was noted, but *S. aureus* (MSSA) and MRSA were detected in the wound 8 and 16 days after injury, respectively. The bacteria were TSST-1-producing, enterotoxin C-positive, and coagulase type II. Cultures of nasal and pharyngeal secretions and blood were negative. The wounds epithelialized on the 58th day, and the patient was discharged (Fig. 4).

Case 3: A 10-month-old boy with a chief complaint of scalds on both lower limbs was referred to our department on the

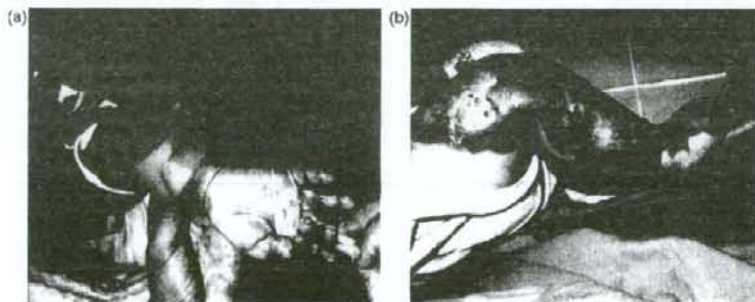


Fig. 1 – (a and b) Case 1: 9-month-old male. Scald burn, SDB-DDB, 8%TBSA.

Please cite this article in press as: Muro T, et al., Mimicking Kawasaki disease in burned children: Report of four cases, Burns (2008), doi:10.1016/j.burns.2008.03.004

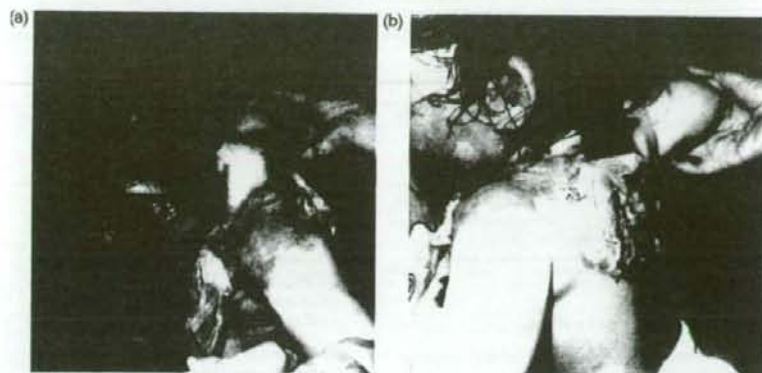


Fig. 3 – (a and b) Case 2: 1-year-and-1-month-old female. Scald burn, SDB-DDB, 20%TBSA.

second day after suffering scalds. His past history was noncontributory. He had superficial burns with deep areas on the dorsum of the feet, with a total burn area of 20%, and was hospitalized the same day. He received fluid and topical antibiotic therapy and conservative treatment with topical application of Eksalb®. He showed good epithelialization of the wounds with no signs of inflammation; however, he developed fevers of over 40 °C, facial and abdominal erythema, redness at the BCG inoculation site, and bulbar conjunctival injection from the 4th day after injury. Hematological and biochemical tests showed an increased WBC count of 24,500 mm⁻³ and evidence of inflammatory reaction and mild liver dysfunction such as a CRP of 10.1 mg/dl, GOT of 37 IU/l, GPT of 20 IU/l, and LDH of 699 IU/l. Urinalysis revealed no abnormalities. Based on the clinical course, atypical Kawasaki disease was diagnosed at the Department of Pediatrics of our hospital. The patient, placed on fluid therapy and topical ointment therapy, achieved symptomatic relief of Kawasaki disease. No coronary aneurysms were noted during the course of the disease. On the 22nd day after injury, membranous desquamation of the fingers appeared. In the absence of evidence of wound infection, MRSA was detected in wound cultures performed on the 9th day after injury, but blood cultures were negative. On the 26th day after injury, he was discharged, and the wounds epithelialized on the 40th day (Fig. 5).

Case 4: A 2-year-and-2-month-old girl was referred to our department with chief complaints of burns on the right palm and forearm. Her past history was noncontributory. She suffered hot iron contact burns, received conservative treatment at a local clinic, with no improvement, and was referred to our department on the 18th day after injury. She had superficial burns but deep in part, with a total burn area of 0.5%. After hospitalization, she received conservative treatment with topical application of Eksalb®. However, from the 19th day after injury, she had five symptoms of Kawasaki disease such as fevers of over 40 °C and generalized erythema, except for changes at the distal ends of the extremities, and was diagnosed with Kawasaki disease at the Department of Pediatrics of our hospital. She was immediately started on high-dose intravenous gammaglobulin therapy and oral aspirin, and rapidly achieved symptomatic improvement. No coronary aneurysms were noted during the course of the disease. On the 20th day after injury, MRSA was detected in the wounds, which epithelialized on the 48th day (Fig. 6).

3. Discussion

Kawasaki's disease was proposed as a vasculitis of unknown origin by Kawasaki et al. [12]. Kawasaki's disease is defined as a set of five or more of the following six symptoms, or a set of four symptoms in combination with proven coronary aneurysm in the absence of other possible diseases: (1) fever, (2) bulbar conjunctival injection, (3) redness of the labial and oral mucosa, (4) polymorphous rashes, (5) changes at the distal ends of the extremities, and (6) cervical lymphadenopathy. Other significant clinical and laboratory features include heart disease, including coronary artery aneurysm, respiratory and digestive symptoms, leukocytosis with left shift, hypoalbuminemia, anemia, redness at the BCG inoculation site, and neurological symptoms [2]. The incidence is high (68.0%) in infants younger than 3 years of age, 11.1% at 5 years of age or older, and very rare at 20 years of age or older in Japan [11]. The incidence of cardiac complications is about 20% in children and 13.6% in adults [28]. In some cases of Kawasaki's disease, the etiology of which is unknown by definition, potential

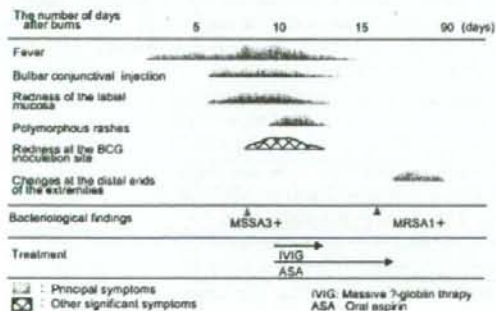


Fig. 4 – Case 2: clinical course.

Please cite this article in press as: Muro T, et al., Mimicking Kawasaki disease in burned children: Report of four cases, Burns (2008), doi:10.1016/j.burns.2008.03.004

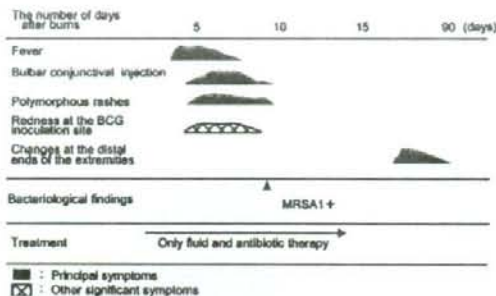


Fig. 5 - Case 3: clinical course.

causative pathogens, substances, or specific antibodies of other inflammatory diseases are detected, or other diseases precede the onset. The disease has many similarities to hemolytic streptococcal infection and measles, and epidemiologically exhibits onset seasonality and regional epidemicity, providing a basis for suspecting the involvement of pathogenic microorganisms as causative agents. Indeed, for the past 30 years, researchers have reported many cases of similar diseases [9,10,13,14,16,19,22-24,26,31-34] (Table 2). Therefore, the terms Kawasaki-like disease or mimicking Kawasaki disease are used to refer to a pathological condition which meets the diagnostic criteria for Kawasaki disease that is caused by an identified pathogen [23]. All the four patients reported here presented with characteristic symptoms meeting the diagnostic criteria for Kawasaki disease, and one of them showed moniliform dilatation of coronary arteries. In addition, antibiotics were ineffective, and high-dose intravenous gammaglobulin therapy rapidly relieved the symptoms. These results indicate that three of them had typical Kawasaki's disease. However, since these patients developed symptoms after MRSA infection following burns, the condition was diagnosed as mimicking Kawasaki disease.

Recent studies suggested the involvement of infectious agents in the etiology of Kawasaki disease. Saji et al. indicated that Kawasaki disease itself should be understood as a syndrome presenting with similar symptoms [23]. Kawasaki's disease is also characterized by the development of coronary artery aneurysms due to coronary arteritis, an important factor influencing the long-term prognosis. Coronary arteritis

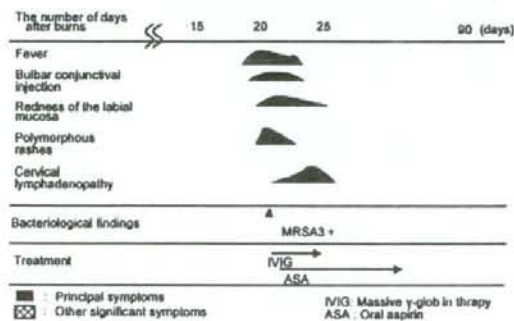


Fig. 6 - Case 4: clinical course.

Table 2 - Causes/diseases reported as mimicking Kawasaki disease

1. Infection (specific inflammatory diseases)

- Yersinia
- Streptococcus pyogenes*
- Staphylococcus aureus* (TSS, NTED, etc.)
- Virus
 - Measles
 - Influenza
 - HIV
 - EBV
- Candida albicans*
- Mycoplasma
- Rickettsiosis
- Others

2. Nonspecific inflammatory diseases

- After vaccine inoculation (Measles, smallpox and DPT)
- After burns
- After cellulitis
- Insect bite
- Systemic rheumatoid arthritis
- Infantile periarteritis nodosa
- Stevens-Johnson syndrome
- Hemophagocytosis syndrome
- Henoch-Schönlein purpura
- Drug sensitivity
 - Carbamazepine, mesalazine
 - Acetaminophen

or the resulting aneurysms have been reported in 72.5% of childhood vasculitides seen in diseases except Kawasaki disease, such as EB virus-related diseases [20]. The causes that induce childhood coronary arterial complications include EB virus infection described above, nodular periarteritis, and other viral and collagen disease-related disorders. In adults, only arteriosclerotic lesions and systemic lupus erythematosus (SLE) are known as the causes. However, the current International understanding of Kawasaki disease is that the classification of vasculitides includes Kawasaki disease in "primary vasculitides", and distinguishes it from secondary vasculitides related to infections, collagen disease, drug hypersensitivities, cryoglobulinemia, malignant neoplasms, hypocomplementemic urticaria, or transplantation, and post-transplant vasculitis and pseudovasculitis, of which the causes or predisposing causes are present [15].

To our knowledge, there have been only two reported cases of Kawasaki disease that developed after burns [33], excluding our patient, and no adult case has been reported. These cases and ours had the same clinical features: (1) age at onset less than 3 years, (2) burns on relatively small areas of the body, and (3) early onset after burn injury. In general, milder burns epithelialize without becoming infected, whereas deep burns take 3-4 weeks to epithelialize, increasing the chance of infection. All our patients had DDB in all or part of the burn surface, and developed Kawasaki disease during burn wound infection. Kawasaki disease tends to develop at about 1 year of age when passive immunity from the mother declines, a fact also consistent with the observations in our patients. The development of Kawasaki disease in association with burns on relatively small areas of the body suggests the involvement of various factors. Extensive burns are often treated early by massive fluid therapy, antibiotic therapy, and anti-shock

therapy (high-dose intravenous gammaglobulin therapy), resulting in the prevention of the development of Kawasaki disease. Moreover, severe cases are associated with decreased immune function, particularly T cell-mediated immunity, a factor related to vulnerability to infection. In any event, the reported patients and ours had common clinical features that favored the establishment of infection.

Wong et al. explained that the breakdown of the micro-biological barrier function of epithelium due to burns was associated with the entry of infectious antigens, and exotoxins or superantigens caused Kawasaki disease [33]. Unlike other antigens, superantigens refer to antigens that are bound to self-MHC class II molecules via TcR, and are recognized, not by the CDR formed in the V region of a particular TcR, but via particular regions other than the CDR of a particular Vbeta element. Thus, superantigens activate large numbers of T cells, inducing overproduction of cytokines. Bacterial superantigens collectively refer to exotoxins produced by *S. aureus* and streptococci, and cause toxic shock syndrome (TSS) and scarlet fever [29]. Although more than 50% of individuals over 5 years of age carry anti-TSST-1 antibodies, TSS patients have been reported to have low titers of anti-TSST-1 antibodies [30]. Some studies have reported little or no involvement of superantigen-producing bacteria in Kawasaki disease [14,18], or the development of Kawasaki disease after cellulitis due to TSST-1-positive staphylococci [19]. The present patients also showed an increase in anti-TSST-1 antibody titer in the convalescent stage; moreover, the patients suddenly developed symptoms of Kawasaki disease in the absence of signs of infection and with a normal general condition. The superantigen activity of exotoxins produced by *S. aureus* has been considered to induce abnormal activation of cell-mediated immunity even in the stage of colonization [4,6]; therefore, it is very likely that the infection secondary to burns directly or indirectly caused Kawasaki disease.

TSS was first described in 1978 by Todd et al. [27] It is an acute toxic disease that manifests itself with high fever, muscle pain, vomiting, and diarrhea, followed by hypotension, diffuse rashes and peeling of the skin, and multi-organ failure, presenting clinical features similar to those of Kawasaki disease. Since Frame et al. [7] first described seven patients with TSS following burns in 1985, many studies have reported its development in patients under 6 years of age after burns [6,7,25], and this is well known in the field of Plastic and Reconstructive Surgery. However, in some patients with incomplete forms of TSS, Kawasaki disease should be suspected [21,25]. Reported patients with TSS or neonatal TSS-like exanthematous disease, which develops by a mechanism similar to that of TSS, included some who developed coronary artery abnormalities [17]. The possibility cannot be excluded that instead of Kawasaki disease, TSS was diagnosed because of the detection of *S. aureus* or MRSA in wound areas.

Regarding differences between Kawasaki disease and TSS, blood pressure reduction, central nervous symptoms, such as convulsion, digestive symptoms, elevations of CK, BUN, and Cr, and thrombocytopenia in peripheral blood occur more frequently in TSS [1,14]. However, all these findings are nonspecific, and precise distinction of the two diseases is difficult. Edwards-Jones et al. reported that the incidence of

TSS after burns was about 2.5% [5]. Thus, TSS should be initially suspected when distinction is difficult. However, in the field of Pediatrics, the early treatment of Kawasaki or analogous diseases has been increasingly applied when the condition meets the diagnostic criteria of Kawasaki disease, and no other disease is apparent, which is also based on a report [3] that high-dose intravenous gammaglobulin therapy is effective for TSS because they contain anti-TSS-1 antibodies.

4. Conclusions

We encountered four patients who developed mimicking Kawasaki disease after sustaining burns. Kawasaki disease is not sufficiently understood because of the few cases reported in the field of Plastic and Reconstructive Surgery. In the future, the differential diagnosis of fever and polymorphous exanthem following infection of burns and other wounds should include Kawasaki disease. We need further understanding of the importance of local management, and consider the period of susceptibility to Kawasaki disease, the depth of burns, and their treatment after the development of Kawasaki disease.

REFERENCES

- [1] Abe J, Kotzin BL, Jujo K, Melish ME, Glode MP, Kohsaka T, et al. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V β 2 and V β 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4066-70.
- [2] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Klyosawa N, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int* 2005;47:232-4.
- [3] Curtis N, Chan B, Levin M. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* from Kawasaki syndrome. *Lancet* 1994;343:299.
- [4] Edward-Jones V, Shawcross SG. Toxic shock syndrome in the burned patient. *Br J Biomed Sci* 1997;54:110-7.
- [5] Edward-Jones V, Dawson M, Childs C. A survey into toxic shock syndrome (TSS) in UK burns units. *Burns* 2000;26:323-33.
- [6] Egan WC, Clark WR. The toxic shock syndrome in a burn victim. *Burns* 1988;14(2):135-8.
- [7] Frame JD, Eve MD, Hackett MEJ, Dowsett EG, Brain AN, Gault DT, et al. The toxic shock syndrome in burned children. *Burns* 1985;11:234-41.
- [8] Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:805-10.
- [9] Hurvitz H, Branski D, Gross-Kieselstein E, Klar A, Abrahamov A. Acetaminophen hypersensitivity resembling Kawasaki disease. *Isr J Med Sci* 1984;20(2):145-7.
- [10] Jackson MA, Burry VF. Influenza mimicking Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(3):787-8.
- [11] Japan Kawasaki Disease Research Committee. Results of the 18th nationwide survey on Kawasaki disease. *J Pediatr Pract* 2006;69:281-91 (in Japanese).
- [12] Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-6.

- [13] Kikuta H, Taguchi Y, Tomizawa K, Kojima K, Kawamura N, Ishizaka A, et al. Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. *Nature* 1988;333:455-7.
- [14] Leung DYM, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993;342:1385-8.
- [15] Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum* 1994;37(2):181-6.
- [16] Martin L, Goudeau A, Lanotte P, Besnier JM, Lorette G, Vaillant L. Kawasaki syndrome or atypical measles mimicking Kawasaki syndrome? *Acta Derm Venereol* 1997;77(4):329.
- [17] Miki M, Haneda N, Kato H, Uchiyama T. (Personal communication) 2002.
- [18] Morita A, Imada Y, Igarashi H, Yutsudo T. Serologic evidence that streptococcal superantigens are not involved in the pathogenesis of Kawasaki disease. *Microbiol Immunol* 1997;41:895-900.
- [19] Nakano M. A case of typical Kawasaki disease (MCLS) secondary to cellulitis caused by toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)-producing staphylococci: A hypothesis on the etiology of MCLS. In: *Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki Disease*; 1991. p. 132-6.
- [20] Naoe S, Takahashi K, Oharaseki T. (Personal communication) 1997.
- [21] Ogawa M, Tanaka H, Kagawa K. Toxic shock syndrome in minor burned patients: reports of two cases. *Shizuoka J Med* 2000;15(1):35-9 (in Japanese).
- [22] Parha S, Garoufi A, Yiallourous P, Theodoridis C, Karpathios T. Carbamazepine hypersensitivity and rickettsiosis mimicking Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1993;152(12):1040-1.
- [23] Saji T, Ishikita T, Kojima Y, Nakayama T, Ozawa Y, Hoshida H, et al. Mimicking Kawasaki disease. *Disease or Syndrome?* *Pediatr Jpn* 2000;41(4):554-64 (in Japanese).
- [24] Sato K. Clinical findings and epidemiology of *Yersinia pseudotuberculosis* infection, especially concerned with Izumi fever. *Kansenshogaku Zasshi* 1987;61(7):746-62.
- [25] Sugamata A, Sato M, Narumi A, Suzuki Y, Okizu H, Tanihira S, et al. Toxic shock syndrome in patients with a burn wound infected with MRSA. *Jpn J Plast Reconstr Surg* 1989;32(6):567-73 (in Japanese).
- [26] Takahashi K, Oharaseki T, Wakayama M, Yokouchi Y, Naoe S, Murata H. Histopathological features of murine systemic vasculitis caused by *Candida albicans* extract—an animal model of Kawasaki disease. *Inflamm Res* 2004;53(2):72-7.
- [27] Todd JK, Fishaut M, Welch T. Toxic shock syndrome associated with phage-group-1 staphylococci. *Lancet* 1978;2:1116-8.
- [28] Tomiyama J, Hasegawa Y, Kumagai Y, Adachi Y, Karasawa K. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease) in adults: case report and review of the literature. *Jpn J Med* 1991;30(3):285-9.
- [29] Uchiyama T, Yan X, Imanishi K, Yagi J. Bacterial superantigens-mechanism of T cell activation by the superantigens and their role in the pathogenesis of infectious diseases. *Microbiol Immunol* 1994;38(4):245-56.
- [30] Vergeront JM, Stolz SJ, Crass BA, Nelson DB, Davis JP, Bergdoll MS. Prevalence of serum antibody to staphylococcal enterotoxin F among Wisconsin residents: implications for toxic shock syndrome. *J Infect Dis* 1983;148(4):692-8.
- [31] Waanders H, Thompson J. Kawasaki-like syndrome after treatment with mesalazine. *Am J Gastroenterol* 1991;86(2):219-21.
- [32] Whitby D, Hoard JG, Tizard EJ, Dillon MJ, Weber JN, Weiss RA, et al. Isolation of measles virus from child with Kawasaki disease. *Lancet* 1991;338:1215.
- [33] Wong D, Nutting A, Yeung RSM, McCrindle BW. Kawasaki disease and scald injuries: a possible association. *Can J Cardiol* 2004;20(11):1147-9.
- [34] Yoganathan K, Goodman F, Pozniak A. Kawasaki-like syndrome in an HIV positive adult. *J Infect* 1995;30(2):165-6.

ガンマグロブリン不応例に対する治療戦略

佐地 勉*

Tsutomu Saji

はじめに

急性期川崎病 (aKD) に対する超大量単回免疫グロブリン (IVIG) 療法 (1g~2g/kg/回) は、2003年7月の承認依頼、おおむね86%以上の症例で使用されている治療の golden standard である。しかし、依然として約10~20% (おおむね16%) に不応例、または低反応例が存在する。これらの不応例“IVIG failure”に対しては、IVIG 追加やステロイドパルス療法 (iMP)、プレドニン療法 (PLS) などが行われているが、これらに対しても反応しない“最終的難治例”が一部に存在する。そして、巨大瘤0.35%、瘤1.04%、拡大2.33% (第19回全国調査) (<http://www.kawasaki-disease.net/kawasakidata/>) など、計3.72%の心後遺症が残るが、この多くはIVIG不応例であり、これらの治療抵抗例を早く鎮静化する手段を何時、どのように選択するかが大きな鍵となる。

I. 定義と頻度

米国では、IVIG投与終了後36時間経過後も持続性・再発性の発熱があることを、不応例としている。わが国では、発熱は腋下体温で37.5℃以上であり、解熱は37.5℃未満が24時間継続した場合とされている。

治療抵抗例は、初期治療不応、再燃に分類することができる。それは、1) 初回IVIG不応例：初回IVIG終了時点から24~36時間後に解熱が得られない場合で、また初回IVIG不応例と、追加

(再) IVIG投与不応例もある。2) 再燃例：いったん解熱した後、再度主要症状と共に発熱したもの。現実には効果の判定は通常24~48時間後までの解熱傾向や白血球数、好中球数、CRP値の低下で判断されているが、IVIG2g/kgを使用した症例の平均IVIG追加率は7~23% (平均14.3%)、第19回全国調査でも、IVIG使用例での追加投与は16.2%である。また、ステロイドは4.5%、メチルプレドニン・パルス療法は3%に使用されていた。

計6g/kgのIVIG療法によっても3/15例の20%が不応であったという報告 (Carol A, et al: Pediatrics 105:78, 2000) や、IVIG追加療法追加後も約半数 (17/35) が3回目の治療を必要としたという報告 (石井正浩: 小児科診療 64:1159, 2001) もある。

2003年7月のIVIG大量単回投与の承認後、市販後使用成績調査が義務づけられた。その結果、初回治療時無効率13.5%、そしてIVIG追加治療時の無効率は17.4%と報告された。最終的IVIG総無効率は約3.6%であった。この最終的IVIG無効率は心後遺症の頻度3.6%にきわめて近似している。すなわち、これらの追加療法を用いてもIVIG完全無効例は冠動脈瘤形成のきわめて高いrisk症例である¹⁾。

II. 不応例への対処—何を追加するか

2003年に小児循環器学会で作成されたガイドライン²⁾では、初回IVIGに続く治療選択とし、①IVIG追加、②メチルプレドニンパルス療法 (iMP)、③プレドニン療法 (PLS)、④ulinastatin (ミラクリット) 併用、⑤ASA大量療法、⑥血漿交換 などがある (表1)。

* 東邦大学医療センター大森病院小児科
〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1
TEL 03-3762-4151 FAX 03-3298-8217
E-mail: pedladm@med.toho-u.ac.jp

表 1 IVIG 不応例に対する治療選択のガイドライン (日本小児循環器学会)

	経路	使用量	投与期間	作用機序	特徴
IVIG 単回追加	IV	1g~2g/kg, 単回	単回	量的依存性で分割より効果大	解熱なければ他を選択
ステロイドパルス療法	IV	20~30 mg/kg	1~3 日	リンパ球抑制, 細胞膜安定化	通常 1 回で劇的效果あり, 低体温, 徐脈あり
プレドニン療法	IV, PO	1~2 mg/kg	1~数日, 解熱後漸減	種々の免疫応答抑制	長期使用で瘤形成助長の懸念, 減量中再燃あり
ウリナスタチン	IV	5,000 単位/kg	3~6 回/日, 1~3 日	好中球 elastase 抑制, 詳細不明	軽症例には効果あり, 補助的作用が推定される
アスピリン大量投与	PO	80~100 mg/kg	解熱まで, その後減量	COX 阻害, PG 代謝経路阻害	40~50% に肝機能上昇, aspirin dilemma あり

表 2 IVIG その他の治療法の推移

1967 : Aspirin mod. large dose
1982 : Furusho, Japan IVIG 200 mg/kg × 5 days
1993 : Sundel, USA : re-treatment with 2nd IVIG for resistance
1995 : Mori, Japan : plasmapheresis
1996 : Wright, USA : pulse steroids
2000 : Wallace, USA : cyclophosphamide + steroids
2000 : Okada, Japan : ulinastatin (elastase inhibitor)
2001 : Raman, USA : cyclosporin A + steroids
2002 : Lee, Korea : methotrexate + steroids
2004 : Weiss, USA : Anti-cytokine Tx : Infliximab (Remicade)

表 2 に、不応例に対する追加治療の歴史的経過を示す。

初回治療は 1967 年からアスピリンの大量投与が行われ、その後 IVIG 200mg/kg × 5 日間、1993 年には IVIG 再投与、1995 年には血漿交換療法、1996 年には iMP、そして 2000 年 cyclophosphamid + steroid、同じく 2000 年日本から ulinastatin (好中球エラスターゼ阻害薬) が報告された。2001 年には cyclosporin + steroids³⁾、2002 年には methotrexate + steroid の併用療法⁴⁾も報告された。

cyclosporine は IVIG 不応例、iMP 不応例に対してこれまで 8 例に off-label 薬として使用の報告があるが、使用量は 1~5 mg/kg/日、trough 値の設定にもばらつきがある。8 例中 7 例で効果がみられているが、経口、静注のデータもさまざまである。減量による再燃、数週間にわたる投与期間から考慮すると使用しづらい感触がある。

methotrexate は 2002 年の報告が最初であるが、使用量は低用量 (10 mg/m²/週) で効果が認められている。韓国以外からの報告例に乏しい。

1. methylprednisolone パルス療法

iMP は、迅速な解熱効果と劇的な CRP 減少率をもたらす、PLS の長期投与を回避できる可能性もある。どんな疾患でもパルス療法と PLS との違いを明白に示したものはない。パルス療法では通常の PLS とは異なり、細胞膜のステロイド受容体に直接作用して、最も特徴的な膜安定化作用、活性化機構の阻害作用を示すのが特徴である。その結果、NFκB 抑制、IκB 増強、種々のサイトカイン抑制、COX2 抑制、T 細胞のアポトーシス誘導を介して強力にしかも急速に免疫応答・炎症作用を遮断する。短期で終了するパルス療法であるが、副作用は決して少なくない。最も重大な副作用は、大腿骨骨頭壊死症であろう。発症は数年後に顕性化することが多いが、発生は使用直後であるとされる。理由は終動脈支配領域である大腿骨頭の血管内皮細胞のアポトーシスによる血管障害とされている。そのほか低体温、徐脈、顔面紅潮、頭痛、不安イライラ、血圧上昇、浮腫、高血糖、凝固亢進、電解質異常などである。

しかし、初回 iMP 療法に関しては、層別化しない登録症例に対する iMP+IVIG 群と IVIG 単独群を比較した検討では、iMP の有用性は証明しきれなかった⁵⁾。

一方、IVIG 不応例に対する iMP 単回投与の追加 (15~30 mg/kg) においても多くの症例で効果

が得られる(直井和之, 他: Prog in Medicine 27: 222, 2007)

2. prednisolone 療法

1970年代の一部の報告で, “巨大冠動脈瘤の合併例が増加し, 動脈瘤が破裂しやすくなる”との懸念から禁忌と考えられていた。しかし, 最近の報告では IVIG 不応例に対して, iMP や PLS 静注または経口での有用性を再認識させる臨床報告がみられてきた⁶⁾。

最近報告された, 重症度スコアを用いた層別化に基づく IVIG+PLS 併用療法は, 従来の“PLS 危険説”を覆す, よくデザインされた治療法である。2006年, 小林らが KD 不応例をスコア化して予測する方法を報告した。その重要項目は Na 133 以下, AST 100 以上, 治療開始日 4 日未満, 好中球 80% 以上, CRP 10 mg/dl 以上, 年齢 12 か月以下, 血小板 30 万以下の 7 つの項目である⁷⁾。

そのほかにも, 久留米スコア, 岩佐のスコアなどがこれまでも報告され, 感度・鋭敏度も比較的高い満足できる。

その発展型研究である IVIG 不応例に対する新しい共同研究「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比較試験の計画に関する研究」(平成 19 年度厚生労働省科学研究費補助金研究事業, RAISE Study (Prospective Randomized Trial to Test Immunoglobulin Plus Steroid Effects for Kawasaki Disease) がスタートした (<http://raise.umin.jp/goaisatsu.html>)。

3. ulinastatin 療法

ulinastatin (ミラクリット) は顆粒球 elastase の阻害作用をもち, 一部の IVIG 不応例には効果があることが経験されている。好中球により誘導されて分泌された elastase の不活化ばかりでなく, 好中球に直接作用して elastase の産生と分泌を抑制し, 血管内皮細胞障害を防御する。また, 好中球での PGH₂ と TXA₂ の mRNA の亢進を抑制する (Nakatani K, et al: J Leukoc Biol 69: 241-247, 2001)

また, TNF- α をはじめとする多くのサイトカイン抑制に関与する。UTI は多核白血球からの elasta-

se, TNF- α , IL-6, IL-8 の遊離を抑え, 結果的に術後の再灌流障害を抑ええる。また, TNF- α により活性化される血管内皮細胞上の ICAM-1 の発現を抑制し, 保護機能がある。また, 単球からの TNF- α 産生抑制作用がある。UTI は, 好中球からの elastase の放出阻害と, 放出後の不活化の両方に作用するため, 結果的に酸素ラジカルの除去, サイトカイン・接着因子の活性を低下させる。また, ライソゾーム膜の安定化作用により各種の蛋白分解酵素の遊離を抑制する⁸⁾。

4. 抗 TNF- α (レミケード) 療法

aKD では血中 TNF- α が上昇し, 冠動脈瘤形成のリスクと有意な相関がある。一方, KD 類似血管炎を呈する動物実験モデルでも TNF- α 製剤が血管炎を軽減させる (Hui-Yuen JS, et al: J Immunol 176: 6294-6301, 2006)

2004年, Weiss らは IVIG+iMP 不応の重症患者に対し, 抗 TNF- α モノクローナル抗体製剤 (infliximab) を投与し, 有効であった症例を報告した (Weiss JE, et al: J Rheumatol 31: 808-810, 2004)。そして 2005年, UCSD の Burns らが IVIG (2 g/kg) 不応の重症例 17 例に対する retrospective な視点から有効性を報告した⁹⁾。

infliximab 投与後は IL-6 も減少する (Saji T, et al: J Pediatr 149: 426, 2006) ことが判明している。

infliximab (レミケード) はキメラ型抗 TNF- α 抗体製剤で, 現在わが国では関節リウマチ, クロウン病, ベーチェット病の難治性網膜ブドウ膜炎では承認されている。KD ではいわゆる off-label 使用である。

infliximab (レミケード) はヒト IgG1 の Fc 部分にマウスの Fab 部分を 25% 含むキメラ型抗 TNF- α 製剤である。KD では急性期にきわめて多くのサイトカイン, 接着因子, 血管作動物質, が増加して病態を形成しているが, TNF- α による抗体産生のブロック, 血管内皮細胞に作用してアポトーシスの誘導, NO 合成酵素産生, 接着因子発現などをブロックする。流血中の soluble TNF- α に結合して流血中からの除去を, また TNF 産生細胞表面上に接着した TNF- α に結合して細胞破壊をきたす。投与経路は経静脈的であり, 投与量は 3~

10 mg/kg (KD では 5 mg/kg/回) である。RA では 0, 2, 6 週に投与し、あとは 8 週間ごとである。血中半減期は約 9.5 日で、抗原性 (ヒト抗キメラ抗体出現の可能性) がある。TNF- β には結合せず、効果は有さない。

本来、TNF- α は、生体内では“両刃の剣”と考えられており、人体には保護的作用としても働いている。つまり、副作用から逆に考えれば、心不全の悪化を防ぎ、感染症を沈静化する方向に働き、自己免疫疾患や悪性腫瘍を発症させないようにしている。

aKD では、とくに心不全の増悪や心機能の低下が懸念され、この場合は使用できないこと、再投与は危険性が高いこと、冠動脈瘤発生の頻度・程度、予後に与える未解決の影響を注意深く観察し、使用の適応を判断する必要がある。

副作用

レミケードには多くの重大な急性・遅発性の副作用がある。急性注入反応 (infusion reactions)、アナフィラキシー、遅発性過敏症、結核の再燃、細菌感染、真菌感染などの感染症の重症化、肺炎 (PC 肺炎、アスペルギルス肺炎など) の発症、HBV 陽性症例での増悪 (Roux CH, et al: Rheumatology 45: 1294-1297, 2006)、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄性神経疾患、悪性腫瘍発症ないし再発、重篤な肝不全、悪性リンパ腫の発生である。生ワクチン接種後にも注意が必要である。年齢的には乳幼児のデータはなく、それに加えて最も aKD にはリスクの高い“心不全の悪化徴候” (Sun M, et al: Circulation 115: 1398-1407, 2007)、その他の副作用が報告されている (Desai SB, et al: Best Pract & Res Clin Rheumatol 20: 757-790, 2006. Hochberg MC, et al: Semin Arthritis Rheum 34: 819-836, 2004)。重症の NYHA-III 度、IV 度の心不全には絶対的な適応外とされている。結核の観察には、BCG 未接種の乳幼児期にはさらに注意が必要であり、クウォンティフェロン TB-2 G による検索など長期にわたる使用後観察が必要になるが、乳幼児では検出率が低いのが難点である。使用に際しては、潜在性真菌感染の否定、 β -D グルカン陰性の確認、活動性 B 肝炎の否定なども重要である。また、幼少児への安全性、PK、用

量設定も未解決の問題である。現在までに重篤な副作用は報告されていないが、今後の新しい抗サイトカイン製剤の開発も進んでおり、適応決定、安全な使用方法に関して risk/benefit の面から十分に考察する必要がある。

臨床医としては安易に使用せず、risk/benefit を十分に考慮し、乳幼児に多い aKD に対しては、作用・副作用を心得てから使用を決定すべきである。BCG 未接種の乳幼児期にはさらに注意が必要であり、使用後も長期の観察、肺 CT 検査、Tbc の特異的検査も必要であろう。

筆者らは第 25 回日本川崎病研究会 (2005 年) でわが国の第一例を報告したが、その後の 2 回の全国調査 (2006/10 と 2007/10) でも IVIG・iMP 不応例に対する使用例が 36 例集計された。投与方法は 5 mg/kg/2 時間、点滴投与で、使用症例の年齢は 1 か月から 10 歳 6 か月であった。解熱効果は静注開始後 3~36 時間に認められたが、一部ではレミケード後の再発熱例 (11%) もあった。感染症の合併例はあったが、重篤な合併症は現在まで経験がなく、安全に使用されていた¹⁰⁾。

おわりに

aKD の治療は、症例ごとの variety が広く個々の症例をいかに詳細に観察するかで、不応例の予測が可能と考えられる。究極的には、急性期治療の IVIG 不応例に対する専門医が必要かもしれない。そして、不応例を克服できれば冠動脈障害の頻度を大幅に減少できることは間違いない。

文献

- 1) 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. Prog Med 28: 1687-1693, 2008
- 2) 佐地 勉, 蘭部友良, 上村 茂, 他: 川崎病急性期治療のガイドライン. 日小循誌 20: 54-62, 2004
- 3) Raman V, Kim J, Sharkey A, et al: Response of refractory Kawasaki Disease to pulse steroid and cyclosporin A therapy. Pediatric Infect Dis J 20: 635-637, 2001
- 4) Lee MS, An SY, Jang GC, Kim DS: A case of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease treated with methotrexate. Yonsei Med J 43: 527-532, 2002
- 5) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al: Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for

- primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 356 : 663-675, 2007
- 6) Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al : A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease : clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 149 : 336-341, 2006
 - 7) Kobayashi T, et al : Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 113 : 2606-2612, 2006
 - 8) 佐地 勉 : 蛋白融解酵素阻害薬ウリナスタチン療法, *日本臨牀* 66 : 343-348, 2008
 - 9) Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al : Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 146 : 662-667, 2005
 - 10) 佐地 勉, 藺部友良, 日本川崎病研究会 ; 急性期川崎病の IVIG 不応例に対するレミケード使用の調査報告—その安全性と有用性. *Prog Med* 28 : 285-286, 2008

●特集／治験の新しい潮流

1. 拠点病院と中核病院

群馬大学医学部附属病院臨床試験部

中村 哲也

1. はじめに

欧米と同等の治験の信頼性を確保するための基準を導入する目的で、ICH-GCPの合意等に基づき、平成9年(1997年)に医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP省令)が制定された(平成9年厚生省令第28号)。GCP省令の制定に伴い、治験の科学性、倫理性、信頼性を確保するため、治験の契約から実施に係る手続が増加し、また、外国で実施された臨床試験データの受入れが可能となったこと等により、欧米で治験を実施するケースが拡大した。こうして、医薬品のみならず医療機器についても、いわゆる「治験の空洞化」ともいえる日本での治験離れが生じた。この状況を改善すべく、文部科学省と厚生労働省は、平成15年4月に「全国治験活性化3カ年計画」を共同で策定し、これまで1年延長して、①治験のネットワーク化の推進、②医療機関の治験実施体制の充実、③患者の治験参加の支援、④企業における治験負担の軽減、⑤臨床研究全体の推進、の5つの柱に取り組んできた。

わが国は、世界の中でも新薬を開発できる数少ない国の1つであり、世界で最も使われている100の医薬品の中に日本発の医薬品は13あり(平成16年度)、これまでも世界の医薬品産業をリードしてきた。一方、近年、日本以外のアジア諸国においても国家施策として拠点的な治験センターの整備等が進み、アジアにおける医薬品等の開発競争は激化していくと予想される。

平成15年4月の「全国治験活性化3カ年計画」においては、大規模治験ネットワークとして1,215医療機関(平成18年9月末)が登録され、ブロックごとに、治験推進協議会が活発に実施されるとともに、治験コーディネーター(CRC)が約4,500人(平成18年3月末)養成され、治験実施体制の基盤作りがなされてきた。「医療機関の治験実施体制に関する現状調査班」

による調査では¹⁾、治験を実施している医療機関は約700~900医療機関と推測され、国内においても治験が着実に実施されるようになり、治験届の届出数も漸増しつつある。

しかしながら、治験スタッフの量的・質的不足は十分には解消されていないこと、治験事務の効率化が不十分であること、また、医療機関のネットワークについて、更なる充実・活用の方策が必要であること等、質の高い治験を効率的かつ迅速に実施するための環境整備が引き続き必要であるという現状は明らかである。さらに、治験のみならず臨床研究全体の実施体制の強化に関わる課題への対応の必要性も指摘されている。患者への情報提供や事務手続に関する効率化についても、不十分であることから、引き続き推進していく必要がある。

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等、より活力のある治験・臨床研究の実施体制を確保し、治験・臨床研究による日本発のイノベーションを世界に発信するというのも目指さなければならない。このため、新たな取組の1つとして、治験を効率的に実施しうる医療機関の整備として、ネットワークの医療機関を主導し、治験のみならず、それを支えるために必須である臨床研究全般を企画・実施できる中核病院・拠点医療機関の整備の在り方が検討された。治験拠点病院と中核病院の整備は、その取組の中心に据えられるものである。

2. 既存の治験ネットワークの評価

「医療機関の治験実施体制に関する現状調査班」により¹⁾、治験ネットワーク事務局に対して行われた調

Key words : clinical trial, ICH-GCP, clinical trial activation plan, regional clinical trials networks, massive network for clinical trials
〒371-8511 前橋市昭和町3-39-15

査によれば、現治験活性化計画等により治験ネットワークが形成されてきたが、ネットワークで治験を受託していないケースが半数近くあり、受託した医療機関間でも治験書式の不統一化等、業務の効率的な運用が図られていない等、治験ネットワークに期待されている機能が、必ずしも、十分に発揮されているとはいえない現状が明らかになった。一方、受託実績のあるネットワーク事務局においては、①熱意があり、周りとの協力関係を構築する指導的な中核となる人物・組織が存在すること、②目的意識が共有されていること、③医師等のインセンティブが維持される体制が機能していること等が明らかとなった。ネットワークを有効なものとするには、治験を実施する意義を参加する医療機関で共有し、また医療機関側にもそれを支援する一定の体制が必要であることを示している。また、治験は臨床研究の一形態であるため、臨床研究を実施する体制を整備することが、治験の促進のためにも不可欠である。

3. 「新たな治験活性化5カ年計画」

治験ネットワークは形成されるだけでは治験・臨床研究の活性化にはつながらず、治験・臨床研究を主導する中核となる人物・組織や、ネットワークに属する医療機関内に実施支援体制等があり、それらが有機的に連携して初めて機能する。したがって、これまでに構築された大規模治験ネットワーク等の治験実施医療機関の基盤の上に、①専門とする領域や医療機関連携の特色を有する等、中核的・拠点的に治験・臨床研究の企画を立案し、指導的な役割を果たす病院を選定すること、②治験・臨床研究への実施意欲があり、十分な実施支援体制を有する医療機関が連携して、治験・臨床研究が効率的かつ効果的に機能するシステムを構築していくことが求められている。また、そのような治験中核病院や拠点医療機関において治験・臨床研究を実施する人材を集約し、さらに整備していくことが求められる。

平成15年4月に策定された全国治験活性化3カ年計画以後、比較的難易度が低い治験は十分に実施できるようになった。しかし、高度な治験、臨床研究を迅速に進行できる全国的な体制が未整備である。そこで、高度な治験、臨床試験を実施できる中核病院を育成することが検討された。治験中核病院では、医学的に高度な臨床研究が実施できる基盤として、臨床研究を計画・実施できる専門的医療スタッフを配置し、高度な治験を実施する。また、生物統計、データマネー

ジメント、中央IRB等の機能を強化し、協働する拠点病院のスタッフに各種要請プログラムを提供することができる。一方、中核病院と協働して治験・臨床試験を実施する拠点病院を指定し全国的に配置することも提案された。拠点病院を全国的に配置することにより、医療機関のネットワークの形成を一步進めて、共通の教育プログラムの採用や、共通の治験手続、治験データのIT化を導入し、質・スピードともに改善する。拠点病院のネットワークを核として、地域においても、病診連携を通じて、治験・臨床試験の症例登録の効率化、集積性の向上を実現する。中核病院・拠点病院においては、常勤のCRC、データマネージャーの治験スタッフの配置と実働数を確保し、中央IRBの稼働と実施に係る制度・規制などを整理することも必要である。

「新たな治験活性化5カ年計画」(平成19年3月30日文科科学省・厚生労働省)²⁾に基づき、厚生労働科学研究費補助金「臨床研究基盤整備推進研究事業」、医療施設運営費等補助金「平成19年度治験病院活性化事業」および文科科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」を実施する各機関が相互に連携し、効率的かつ迅速に治験・臨床研究を実施できる体制を構築するために、治験中核病院・拠点医療機関等協議会が設立された。治験中核病院・拠点医療機関等協議会では、医療施設運営費等補助金「平成19年度治験病院活性化事業」および厚生労働科学研究費補助金「臨床研究基盤整備推進研究事業」のうち「医療機関における臨床研究実施基盤整備研究」の参加機関に対して、次の3項目の遵守を求めている。

- ① 国内未承認医薬品・医療機器の解消および国際共同治験の推進等に係る国の施策、指導に協力するとともに、治験関係書式について統一されたモデル書式を使用する等「新たな治験活性化5カ年計画」に定めるアクションプランに従うこと。
- ② 各々の機関における治験・臨床研究に関する現状を分析し、活性化のための目標および計画を立案し、実行すること。
- ③ 目標および計画、成果について協議会参加機関間で共有し、他の機関での効果的な取組を取り入れ、更なる活性化を図ること。

4. 中核病院・拠点医療機関の整備

わが国の治験の効率、質、コストの改善および臨床研究の推進のためには、これまでの治験ネットワークの形成や支援に加えて、中核病院・拠点医療機関の機能および体制の強化が必要である。「新たな治験活性

Table 1 中核病院に期待される体制・機能

項目	期待される体制・機能
人材	<ul style="list-style-type: none"> ○治験・臨床研究に関する集中的な養成研修を行い、その教育を受けた医師等が重点的に配置されている。 ○治験・臨床研究を実施する医師等に対しては、「2. 治験・臨床研究を実施する人材の育成と確保」の(2)③の「医師等への治験・臨床研究への動機付けと実施確保」に掲げる対応が行われている。 ○臨床研究を計画・実施する生物統計家やデータマネージャー、治験に限らず臨床研究も支援するCRCや、経験を積み教育的役割を担うCRC等が存在する。
機能	<ul style="list-style-type: none"> ○医師主導治験の企画運営、調整等の事務局機能を有する。 ○治験・臨床研究実施支援体制を活用し、拠点医療機関等と共同して治験・臨床研究を計画し、実施できる。 ○企業から依頼される治験について、受託から治験の実施まで、拠点医療機関等と連携して迅速・円滑に行うため、IRB等の事務機能を有する。 ○データマネジメント、共同IRB等の機能を有し活用される。(必ずしも各中核病院がデータセンターを持つ必要はない。) ○中核病院及び連携する拠点医療機関のスタッフを対象として、多忙な医療職が履修しやすい利便性の高い効果的な研修プログラム、各種専門研修コースを作成・提供することができる(研修プログラム作成教育機関等との連携も期待される)。 ○拠点医療機関からの相談を受けることができる。治験・臨床研究に関する情報発信ができる。
患者対応	<ul style="list-style-type: none"> ○患者と医療従事者とのコミュニケーションを助ける「患者向け相談窓口機能」^{*1}を有する。 ○連携する医療機関において、重篤な有害事象が発生した被験者の診療を受け入れることができる。^{*2} ○患者紹介システムや被験者データベース等を活用することにより、希望者が治験・臨床研究に参加しやすい環境が整備されている。
事務・IRB等	<ul style="list-style-type: none"> ○専門部門を持ち、「4. (2) 医療機関の治験契約に係る窓口機能の一層の強化と効率化への課題」に掲げる、窓口の一元化、治験関係書式の統一化等が図られている。 ○患者や治験依頼者向けに院内の治験実施体制や契約手続に必要な書類、治験・臨床研究の実績、領域・疾患別患者数等の情報(個人情報、企業秘密等の秘密保持契約に抵触するものを除く)を積極的かつ定期的(1回/年程度)に公開できる。 ○治験・臨床研究の審査を適切かつ効率的に実施するため、中核病院・拠点医療機関間、拠点医療機関間、拠点医療機関・関連医療機関間で利用できる共同IRB^{*3}等が設置されている。 ○実施計画書の内容を検討し、実施可能性(実施可能症例数)について迅速に確度の高い回答ができる。 ○IRB等の審査の質的向上と透明化を図るため、IRB等の委員への教育、IRB等の設置や審査委員・審査事項(個人情報、企業秘密等の秘密保持契約に抵触するものを除く)の公開を積極的かつ定期的(1回/年程度)に行うことができる。 ○EDCや英語の症例報告書にも対応できる。

*1 「患者向け相談窓口機能」とは、次のような機能を持つ、必ずしも専用設備を有するものではない。

・患者に治験・臨床研究に関する一般的な知識や実施に関する情報を提供できる。

・患者が治験・臨床研究に参加前から参加後までの実施情報の提供、相談等に対応できる。

*2 「連携する医療機関において、重篤な有害事象が発生した被験者の診療を受け入れる」場合の併用薬等の情報提供の内容等は、医療機関間で取り決めるものである。

*3 共同IRBとは、次のIRBをいう。

・治験実施医療機関が小規模であること等の理由により、当該実施医療機関にIRBが設置できない場合において、当該実施医療機関の長が他の医療機関の長と共同で設置するもの。

・学術団体等外部の主体が設置する医療機関外IRBであって、専門意見を提供する、又は、ある計画のIRBが行う審議の全部又は一部を受託するもの。

化5カ年計画²⁾においては、治験中核病院・拠点医療機関の整備・育成について、次のように言及している。

① 高度な治験・臨床研究を実施できる「中核病院」の育成 (Table 1)。中核病院とは、高度に専門的な知識や経験が要求される等、実施に困難を伴う治験・臨床研究を計画・実施できる専門部門およびスタッフを有し、基盤が整備された病院をいう。

(ア) 医師主導治験を含む臨床研究が円滑に実施され、他機関との共同研究を主導できるよう、研究計画の立案・統計解析、データマネージメン

ト等を行うことができること。

(イ) 他の共同研究を行う医療機関に対して、治験・臨床研究に関するコンサルティング機能を提供できる水準の医療機関であること。

(ウ) 治験ネットワークにおいて治験手続等が円滑に実施されるよう、後述の拠点医療機関とともに治験事務等においても効率化を図っていること。

中核病院については、現状から見ても一般的に、Table 1に掲げる体制・機能の強化が課題である。

Table 2 拠点医療機関に期待される体制・機能

項目	期待される体制・機能
人材	<ul style="list-style-type: none"> ○治験・臨床研究に関する集中的な養成研修を行い、その教育を受けた医師等が重点的に配置されている。 ○治験・臨床研究を実施する医師等に対しては、「2. 治験・臨床研究を実施する人材の育成と確保」の(2)③の「医師等への治験、臨床研究への動機付けと実施確保」に掲げる対応が行われている。 ○常勤又は専任のCRCが配置されているとともに、データマネージャーの配置に努めている。
機能	<ul style="list-style-type: none"> ○医師主導治験に参加できる。 ○中核病院・他の拠点医療機関との共同治験、共同研究が実施できる。 ○企業から依頼される治験について、受託から治験の実施まで、中核病院・拠点医療機関等と連携して迅速・円滑に行うため、IRB等の事務機能を有する。 ○共同IRB等の機能の提供体制を有し活用される。 ○拠点間及び地域で、連携医療機関のスタッフの教育・研修を、共通のプログラムを採用し実施することができる。 ○中核・拠点ネットワークを活用し、恒常的に治験・臨床研究における問題解決や情報交換ができる。
患者対応	<ul style="list-style-type: none"> ○患者と医療従事者とのコミュニケーションを助ける「患者向け相談窓口機能」を有する。 ○連携する医療機関において、重篤な有害事象が発生した被験者の診療を受け入れることが出来る。 ○拠点医療機関間のネットワークを核とし、患者紹介システムや被験者データベース等を活用することにより、希望者が治験・臨床研究に参加しやすい環境が整備されている。
事務・IRB等	<ul style="list-style-type: none"> ○専門部門を持ち、「4. (2) 医療機関の治験契約に係る窓口機能の一層の強化と効率化への課題」に掲げる、窓口の一元化、治験関係書式の統一化等が図られている。 ○患者や治験依頼者向けに院内の治験実施体制や契約手続に必要な書類、治験・臨床研究の実績、領域・疾患別患者数等の情報(個人情報、企業秘密等の秘密保持契約に抵触するものを除く。)を積極的かつ定期的に(1回/年程度)公開できる。 ○治験・臨床研究の審査を適切かつ効率的に実施するため、拠点医療機関間、拠点医療機関・関連医療機関間で利用できる共同IRB等が設置されている。 ○実施計画書の内容を検討し、実施可能性(実施可能症例数)について迅速に確度の高い回答ができる。 ○IRB等の審査の質的向上と透明化を図るため、IRB等の委員の教育、IRB等の設置や審査委員・審査事項(個人情報、企業秘密等の秘密保持契約に抵触するものを除く。)の公開を積極的かつ定期的(1回/年程度)に行うことができる。 ○EDCや英語の症例報告書にも対応できる。

②「拠点医療機関」の整備 (Table 2)。拠点医療機関とは、中核病院や他の拠点医療機関、地域の医療機関とも連携して治験・臨床研究を円滑に実施できる体制を有する医療機関をいう。

- (ア) 治験・臨床研究の拠点として症例の集積性が高いこと。
 (イ) 中核病院・拠点医療機関と連携し、治験・臨床研究を着実に実施できること。
 (ウ) 地域においても、治験・臨床研究を実施するモデル医療機関として研修を医師等に提供できる水準の医療機関であること。

拠点となる医療機関については、現状から見て一般的に、Table 2に掲げる体制・機能の強化が課題である。

5. 拠点医療機関としての 群馬大学医学部附属病院の取組

群馬大学医学部附属病院臨床試験部では、地域治験ネットワークの確立に全国に先駆けて取り組んでき

た。2001年には群馬大学医学部附属病院を中核として³⁾、地域医療機関を統轄する治験ネットワークを構築し、トラベリングCRC⁴⁻⁶⁾を活用して、尿失禁治療薬の多施設共同治験を行った。さらに、2005年からは群馬県病院局との協力により、群馬県下の25の医療機関と「群馬県治験ネットワーク」を結成し、全県下の治験ネットワークへと順調な発展を遂げている。群馬県病院局において、治験担当者会議を定期開催し、ネットワークでの治験の規模拡大を進めている。

また、群馬大学大学院医学系研究科保健学専攻博士(前期)課程と平成19年度から新設された生命医学専攻修士課程には、臨床試験特論、統計・情報処理演習、薬理創薬演習など、臨床試験に関する専門的分野が開講しており、CRAやCRCなど高度職業人や研究者の育成にあたっている。大学院医学系研究科と実践の場としての臨床試験部が緊密に連携することにより、臨床試験支援人材の効率的な養成が行われている⁷⁾。

世界同時開発という新たな動きに対応するために

は、グローバルタイムライン遵守や治験コスト削減の点でさらに改善を迫られている。「大学病院臨床試験アライアンス」は、治験を含む臨床試験において高い実績を有する6つの大学病院が連携・協力関係を結び、国際共同治験を推進することを目的として2006年4月に結成された⁹⁾。構成大学は群馬大学、東京大学、千葉大学、筑波大学、東京医科歯科大学、新潟大学であり、広報、推進、事務手続、審査支援、安全性報告、教育の6つの作業班を設け、業界とも連携して国際共同治験の誘致を行っている。大学病院臨床試験アライアンスでは、治験実施施設選定前に症例数調査を実施し、確実な症例組入れに努めている。また、全施設にインターネットテレビ会議システムを設置し、共同のプロトコル説明会、CRC連絡会議や臨床試験セミナーに利用している。

大学病院臨床試験アライアンスと群馬県治験ネットワークの各参加医療機関は、新幹線主要駅から30分以内で到達可能で、中核・拠点病院間の移動は最長でも150分以内である。これにより、契約手続や臨床試験データのモニタリング等に要する時間とコストを最大限削減できる。また中核・拠点病院である群馬大学や千葉大学における臨床試験セミナーや大学院講義などへの参加が容易となり、人材育成も効率化される。

本取組では、地域に密着した群馬県治験ネットワークと、より広域の大学病院臨床試験アライアンスを結合させ、これらネットワークを高速交通網沿線に展開させて一体的に運用し、臨床試験のスピードと質の向上を図るモデルとなることを目指す。とくに、複数の大学病院ならびに相当規模の病院と連携して、治験と臨床試験の規模拡大とスピードの増大および質の向上を達成する。教育研究機関である大学病院を中核・拠点病院として、優秀な人材を豊富に教育・育成し、採用・活用することにより、人材育成を通じた臨床試験の推進と質の向上という好循環が形成されることが期待できる。

一方、データマネジメントや生物統計解析の人材を加えることにより、拠点病院として自ら臨床試験を企画し運営する機能を拡充する。データマネージャーや生物統計家を増強し、策定された臨床試験計画に基づいて、適切な実施計画書や症例報告書を作成し、さらに、実施された結果を報告書としてまとめるなど、科学性の高い臨床試験業務を遂行できる機能を拡充する。電子媒体によるデータの収集と情報の保管など、臨床試験のIT化についても発展させる。

日本のモニターによる施設訪問回数は、欧米に比べて多く、かつモニター1人当たりの受け持ち医療機関数は少ない。非効率なモニタリング業務は臨床試験にかかる時間とコストを押し上げている。インターネットを利用した新技術の展開は、製薬企業と病院、被験者の距離を縮め、情報の共有化による臨床試験の効率化に貢献する。本取組では、IT技術を積極的に取り入れ、モニターの実施機関訪問頻度の削減と、モニターの労力・時間の大幅節約が可能となることを目指す。

6. おわりに

中核病院・拠点医療機関には、高度に専門的な知識や経験が要求されるような難しい臨床試験実施計画等、実施が困難な治験や臨床研究を迅速かつ円滑に実施することが期待されている。また、中核病院・拠点医療機関は、地域においても、ネットワーク内の医療関係者に対し研修を行う等、治験・臨床研究の質の向上に資する機能を発揮する必要もある。このように、わが国の治験実施体制の整備は、「新たな治験活性化5カ年計画」における中核病院・拠点医療機関の取組により、次のステージを迎えている。

文 献

- 1) 医療機関の治験実施体制に関する現状調査班。 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/dl/s1023-10_004.pdf#search='医療機関の治験実施体制に関する現状調査班'
- 2) 文部科学省・厚生労働省。新たな治験活性化5カ年計画(平成19年3月30日)。医療経済研究機構レター6月号2007, No. 154 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0330-5.html>
- 3) 広岡和美, 中村哲也, 山本康次郎, 堀内龍也。Cooperative Institutional Review Board(共同IRB)による多施設共同自主臨床試験の審査体制の確立—地域の臨床研究活性化のための支援体制の構築—。臨床薬理 2004; 35(Suppl): S127.
- 4) 中村哲也, 関口光子, 広岡和美, 金子陽子, 松村有香, 山本康次郎ほか。多施設共同治験におけるトラベリングCRC業務の開発—中核医療機関CRCが治験参加医療機関を訪問して治験業務を支援する—。臨床薬理 2004; 35(Suppl): S193.
- 5) 原佳津行, 中村哲也, 関口光子, 松村有香, 金子陽子, 古屋悦子ほか。大学病院を中心とした多施設共同治験における治験事務局支援業務の構築。臨床薬理 2005; 36(Suppl): S227.
- 6) 関口光子, 中村哲也, 原佳津行, 松村有香, 金子陽子, 古屋悦子ほか。大学病院を中心とした多施設共同治験のためのトラベリングCRC業務の構築。臨床薬理 2005; 36(Suppl): S228.
- 7) 平成19年度文部科学省 地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム「大学院融合型OJTによる臨床試験人材養成(群馬大学医学部附属病院臨床試験部)」 <http://www.gunma-u.ac.jp/iryoujin2.html>
- 8) 荒川義弘, 中村哲也, 花岡英紀, 針谷正祥, 小池竜司, 鈴木由加利ほか。大学病院臨床試験アライアンスの活動から学んだこと—国際共同治験に向けた依頼者との連携体制—。臨床薬理 2007; 38(Suppl): S269.

8. 川崎病後の冠状動脈の血流動態特性

日本医科大学小児科教授 小川俊一

key words Kawasaki disease, myocardial ischemia, coronary flow reserve, shear stress, fractional flow reserve

動 向

川崎病は、全身の血管炎を主たる病態とする疾患である。最近の γ -グロブリンを主体とする急性期治療の効果により、冠動脈障害は減少傾向にあるが、第18回の川崎病全国調査結果から見てもいまだに、1.32%に冠動脈瘤が、さらに0.36%に巨大冠動脈瘤が認められている¹⁾。川崎病における冠動脈障害の特徴は、急性期から回復期（発症より約1~3カ月）に認められる冠動脈瘤を主体とする拡張性病変と、回復期以降に認められる狭窄性病変である。冠動脈後遺症を伴った症例の多くが、拡張性病変と狭窄性病変が混在する病変を有する。これが1枝に限らず複数枝に認められることにより複雑な冠血行動態を呈する。従って、このような複雑な血行動態を評価するには心臓超音波検査、冠動脈造影検査などの形態評価だけでは不十分である。我々の施設では、冠動脈造影の際に必要な応じて、高感度圧センサーまたは、超音波探触子を装着したガイドワイヤーを用いて、冠血行動態を評価し、診断、治療法の決定や効果の判定に用いている。最近では1本のガイドワイヤーに圧およびドップラの両方のセンサーが装着されたガイドワイヤー (ComboWire, VOLCANO Corporation, USA) も使用可能となっている。

本稿ではドップラワイヤー、プレッシャーワイヤーを用いた川崎病後の冠動脈障害における血流動態特性について概説する。

A. ドップラワイヤーを用いた冠血行動態の評価

ドップラガイドワイヤーは直径0.014インチのガイドワイヤーの先端に周波数15MHzの超音波探触子を装着し、約28°の角度から発信された超音波パルスドプラビームが血流速度シグナルを検出する。ドップラワイヤーを用いて血流速度を正確に測定するためには、超音波ビームの方向と血流方向を可能な限り平行にすることが重要である。ドップラワイヤーにより評価可能な項目は、血流波形パターン、血流量、時間平均血流速度 time-averaged peak flow velocity (APV)、冠血流予備能 coronary flow reserve (CFR)、ずり応力 shear stress などである。さらに、プレッシャーワイヤーより求められる冠動脈内圧を併用して、末梢血管抵抗を算出することも可能である。