

200918019A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

臨床研究・予防・治療技術開発研究事業

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

(H20 - 臨床研究 - 一般 - 008)

総括・分担

平成21年度 研究報告書

平成22年4月

研究代表者：佐地 勉

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業  
臨床研究・予防・治療技術開発研究事業

平成 21 年度研究報告書

研究課題

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

(H20-臨床研究-一般-008)

研究代表者 佐地 勉 (東邦大学医療センター大森病院 小児科 教授)

目 次

I. 総括研究報告

重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド 初期併用投与の効果を検討する前方視的無作為化比較試験	1
佐地 勉	

II. 分担研究報告

1. 重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド 初期併用投与の効果を検討する前方視的無作為化比較試験	11
-施設リクルート-	
森川 昭廣	
2. 重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド 初期併用投与の効果を検討する前方視的無作為化比較試験	15
-研究事務局運営-	
小林 徹	
[付属資料]	
1) 川崎病遺伝コンソーシアム規約	21
2) 冠動脈エコー検査のポイント	35
3) RAISE studyかんたんガイド	62
4) 実施計画書	80
3. 臨床試験における利益相反について	129
中村 哲也	

4. 血管バイオマーカーによる川崎病血管炎の層別化 .....	135
小川 俊一	
5. 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 .....	141
竹内 一夫	
6. 重症川崎病患者における免疫グロブリン大量療法不応例予測スコアの 外的妥当性の検討 -臨床評価（血液・免疫）- .....	144
荒川 浩一	
7. 急性期川崎病における血小板由来マイクロパーティクルと 酸化ストレス測定の将来的展望 .....	149
濱岡 建城	
8. 川崎病急性期末梢血単核球におけるユニークな活性化状態 .....	155
原 寿郎	
9. 難治性川崎病における血管内皮細胞特異的のサイトカインの動態 .....	183
市田 蕨子	
10. 治療効果に影響する遺伝因子解析システムの構築 .....	196
阿部 淳	
11. 川崎病の重症度評価 .....	217
野村 裕一	
12. 川崎病におけるIgA免疫反応の検討 .....	229
三浦 大	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	233
IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	239

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費（医療技術実用化総合研究事業・  
臨床研究・予防・治療技術開発研究事業）  
総括研究報告書

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

研究代表者	佐地 勉	東邦大学医療センター大森病院	小児科	教授
分担研究者	森川昭廣	社会福祉法人希望の家附属北関東アレルギー研究所		所長
	小林 徹	群馬大学医学部附属病院小児科		助教
	中村哲也	群馬大学医学部附属病院臨床試験部		副部長
	小川俊一	日本医科大学付属病院小児科		教授
	竹内一夫	埼玉大学教育学部		教授
	荒川浩一	群馬大学医学研究科小児科学		教授
	濱岡建城	京都府立医科大学小児科		教授
	原 寿郎	九州大学小児科		教授
	市田蒨子	富山大学医学部小児科		准教授
	阿部 淳	国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部		
			免疫療法研究室	室長
	野村裕一	鹿児島大学小児発達病態分野		准教授
	三浦 大	東京都立清瀬小児病院循環器科		医長

**研究要旨：**

冠動脈瘤を後遺する最も危険性の高い免疫グロブリン IVIG 不応の難治性重症川崎病に対する新しいプレドニン初期併用療法を、我が国で最初の多施設共同無作為化比較試験（RAISE Study）として開始した。開始後約1年5ヶ月経過した時点で既に全国で65施設以上の小児診療施設が参画し、院内倫理委員会の登録を概ね終了した。そして既に140症例以上の急性期症例がエントリーされた。エントリーに際しては、予め作成した患者用の臨床試験説明用DVD、および川崎病の疾患説明用DVDが極めて有用であった。この間症例の割付は大きく偏ることなく適切に行われており、重篤な副作用や脱落症例もなく、中間解析は200症例到達時に行える予定である。また研究事務局・データセンターの役割、安全性・副作用等の報告、参加医師への定期的な情報の還元等も順調に行われており脱落症例や重篤な副作用症例は極めて稀であった。また、重症例の層別化に必要な治療前又はIVIG使用後のバイオマーカーとしての種々の炎症性サイトカイン、顆粒球やリンパ球活性化マーカー等を検索し、解析時のIVIG不応例又は、IVIG+プレドニン療法不応例の特徴を明ら

かにすることが極めて近い将来可能となると考えられた。また遺伝的背景を層別化に加える際に必要な、遺伝子検索のためのコンソーシアムの立ち上げと、冠動脈障害の判定に必要な標準化指数 Z - Score の作成の準備も開始することが出来た。

個々の研究成果を以下に示す。

1) 施設リクルート：70 施設近い参加施設をリクルートすることができた。臨床試験開始後に研究参加した施設における登録症例数が全体の 6 割を占めていた。

2) 研究事務局：Web システムの管理維持、研究組織維持と新規研究参加施設の開拓、モニタリングレポート作成、画像データの処理等を実施した。症例登録は平成 20 年 9 月 29 日より開始し、平成 22 年 2 月 22 日現在 143 症例が登録された。

3) 臨床試験における利益相反：

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 4 1 5 号）（平成 21 年 4 月 1 日より施行）」における利益相反の規定を検討した。

4) 中間解析：

中間解析時点で中央解析を実際に行う事である。研究事務局と共同で画像データの処理、計測方法の詳細確定などの作業も同時に行った。中間解析は次年度に行う予定とした

5) 治療効果に影響する遺伝因子解析システムの構築

RAISE Study プロトコールの治療効果と遺伝因子との関連について検討することを目的として川崎病遺伝コンソーシアムを結成した。

6) 臨床評価 -1g/Kgx2 日と 2g/Kg x 1 日の比較-

IVIG 不応・再燃、一過性冠動脈拡張、冠動脈瘤合併を予測する ROC 曲線下の面積は両群間でいずれも差を認めなかった。またリスクスコアが 2g/kg 単回投与の治療レジメに対しても適応可能であることを示した。

7) IgA 免疫反応の検討

IVIG 不応 9 例における血中 IgA 値(z スコア)は、反応例 38 例に比し、免疫グロブリン療法(IVIG)前でも後でも有意に高値であったが ( $p=0.03$  と  $p=0.001$ )、IgG 値と IgM 値には有意差がなかった。IgA 免疫は川崎病の重症度を反映し、その反応は主に IL-6 が調節すると考えられた。

8) 血管バイオマーカーによる川崎病血管炎の層別化

幾種類かの血管バイオマーカーを用いることにより、免疫グロブリン不応例および冠動脈病変出現例を高い感度、特異度を持って検出することが可能と考えられた。

9) 血小板由来マイクロパーティクルと酸化ストレス

血小板活性化マーカーとして PDMP を、酸化ストレスの指標として血中ヒドロペルオキシドと血中還元力を測定した結果、血管炎病態と急性期治療効果の評価をよりの確に行うことを可能にすると考えられた。

10) 血管内皮細胞特異的サイトカインの動態と抗サイトカイン療法

INF 治療により MRP8/MRP14 や S100A12 といった PAMP および VEGF が抑制されなかった

ことは、全身の炎症機転は INF により抑制されても、局所の血管炎は抑制されないことが示唆され、冠動脈病変の悪化を十分に阻止できない可能性が示された。

#### 11) 重症例の指標としての HMGB1 の検索

High Mobility Group Box 1 (HMGB1)を検討した結果群馬・小林スコアの IVIG 治療不応例スクリーニングの精度は HMGB1 高値を加えることでその向上が期待された。

#### 12) 急性期末梢血単核球におけるユニークな活性化状態の検討

Flow cytometry, DNA Microarray 解析, 定量的 RT-PCR 法により末梢血単核球(PBMNCs)の活性化状態について解析を行った結果、自然免疫系が川崎病の病因、病態へ重要な役割を果たしていることが示唆された。

### A. 研究目的

日本において発見後 40 年間経過したにもかかわらず、川崎病の臨床研究では正しくデザインされた臨床研究が無く、今回初めての大規模多施設共同臨床試験を計画・実施することを目的とした。

これまでの臨床例の統計から、重症例には軽症又は中等症とは異なる治療法を新規に開発し、冠動脈瘤の発症を有意に抑制する必要がある。

### B. 研究方法

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

**Primary endpoint**は1ヵ月後の冠動脈病変(瘤)合併頻度とし、PROBE法を用いて endpoint の盲検化を行う。検定に必要な目標症例数を重症川崎病症例約 400 例(392

症例)と設定し、この試験への entry 率を 40%と仮定すると、研究期間 3 年として年間症例数は約 1000 例が必要と推測した。

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

また、臨床試験の振興とは別に、特に重症例の選別に必要な免疫学的マーカー、サイトカインプロファイル、免疫学的活性化物質等を測定し、中間解析にて得られた重症例・又は IVIG 不応例、IVIG+Predonin 不応例の背景を裏付けるための準備として測定した。また、新たな課題として冠動脈病変評価方法の確立や病因・病態解明につき現在前方視的研究開始準備を開始した。

## C. 研究結果

全ての計画された試験が順調に施行された。研究開始は、2008年10月末より可能であった。現時点で全国の小児科研修施設で65施設以上が参加し、149症例が既にentryされた。順調に参加施設とentry症例数が増加している。中間解析は、1年後で概ね症例数が約300を越えた時点で行うと計画している。

### 1) 施設リクルート：

サンプルサイズから年間1,000症例（日本全国年間発症者数の約10%）を超える研究組織を作る必要があると予想された。学会での広報活動や施設へ訪問しての説明会、講演会、ホームページからの情報発信を行うことによって70施設近い参加施設をリクルートすることができた。臨床試験開始後に研究参加した施設における登録症例数が全体の6割を占めていた（森川）。

### 2) 研究事務局：

Webシステムの管理維持、研究組織維持と新規研究参加施設の開拓、モニタリングレポート作成、画像データの処理等を実施した。症例登録は平成20年9月29日より開始し、平成22年2月22日現在143症例が登録された。現在のペースで研究期間内に目標症例数に到達する予定である。また、新たな課題として冠動脈病変評価方法の確立や病因・病態解明につき現在前方視的研究開始準備が進行中である（小林）。

### 3) 臨床試験における利益相反：

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）（平成21年4月1日より施行）」における利益相反の規定を検討し、RAISE

studyにおける利益相反マネジメントについて考察した（中村）。

### 4) 中間解析：

昨年度策定した中間解析方法論に若干の変更を加えた。主たる点は中間解析時点で中央解析を実際に行う事である（昨年度立案した計画では主治医が判断した暫定的エンドポイントで行う）。そのため、研究事務局と共同で画像データの処理、計測方法の詳細確定などの作業も同時に行った。平成22年2月28日現在で149症例が登録された。今年度は200例まで到達しなかったため、中間解析は次年度に行う予定とした（竹内）。

### 5) 治療効果に影響する遺伝因子解析システムの構築

RAISE Study プロトコールの治療効果と遺伝因子との関連について検討することを目的として川崎病遺伝コンソーシアムを結成した。RAISE Study にエントリーした川崎病患者や、研究参加施設でフォロー中の川崎病既往患者からDNA検体を収集し保存して、遺伝子研究に役立たせるためのシステムを構築中である（阿部）。

### 6) 臨床評価 $-1g/Kgx2$ 日と $2g/Kg \times 1$ 日の比較-

IVIG 不応・再燃、一過性冠動脈拡張、冠動脈瘤合併を予測するROC曲線下の面積は両群間でいずれも差を認めなかった。また、2g群においてリスクスコアのカットオフ値を5以上としてIVIG不応例の予測を検討したところ、1g群と同等の予測確率であった。我々のリスクスコアが2g/kg単回投与の治療レジメに対しても適応可能であることを示した（荒川）。



## 7) IgA 免疫反応の検討

IgA 免疫反応の関与と調節の機序につき検討した。IVIg 不応 9 例における血中 IgA 値(z スコア)は、反応例 38 例に比し、免疫グロブリン療法(IVIg)前でも後でも有意に高値であったが ( $p=0.03$  と  $p=0.001$ )、IgG 値と IgM 値には有意差がなかった。血中サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-6, TGF- $\beta$ ) は、IVIg 前ではいずれも IgA 値と相関しなかったが、IVIg 後では IL-6 のみ IgA 値と有意な正相関が見られた ( $r=0.52, p<0.001$ )。IgA 免疫は川崎病の重症度を反映し、その反応は主に IL-6 が調節すると考えられた(三浦)。

## 8) 血管バイオマーカーによる川崎病血管炎の層別化

CD144-EMP;フローサイトメトリー、sICAM-1:ELISA キット (Ray-Bio)、ET-1:ELISA キット、MCP-1:ELISA キット、PTX-3:ELISA キット、IL-8:ELISA キット(human IL-8QuantikieTM; R&D System)を用いて測定した。その結果、幾種類かの血管バイオマーカーを用いることにより、免疫グロブリン不応例および冠動脈病変出現例を高い感度、特異度を持って検出することが可能と考えられた(小川)。

## 9) 血小板由来マイクロパーティクルと酸化ストレス

血小板活性化マーカーとして PDMP を、酸化ストレスの指標として血中ヒドロペルオキシドと血中還元力を測定した結果、これらのパラメーターの動態は、血管炎病態と急性期治療効果の評価をよりの確に行うことを可能にすると考えられた。これにより IVIg 不応や難治例の予測、あるいは早期発見につなげられると推察された(濱岡)。

## 10) 血管内皮細胞特異的サイトカインの動

## 態と抗サイトカイン療法

インフリキシマブ INF は難治川崎病における有効な治療法のひとつであることが示された。また INF 治療により MRP8/MRP14 や S100A12 といった PAMP および VEGF が抑制されなかったことは、全身の炎症機転は INF により抑制されても、局所の血管炎は抑制されないことが示唆され、冠動脈病変の悪化を十分に阻止できない可能性が示された。そのため、難治川崎病においては、INF を早期投与することで、単球・マクロファージの活性化を抑え、血管炎の進展を防止することが望ましいと思われた(市田)。

## 11) 重症例の指標としての HMGB1 の検索

High Mobility Group Box 1 (HMGB1)はマクロファージから分泌されると核内での DNA の転写などに関連し、炎症性サイトカイン等を Up-regulate する。この炎症と細胞障害の悪循環に関連する HMGB1 を検討した結果群馬・小林スコアの IVIg 治療不応例スクリーニングの精度は HMGB1 高値を加えることでその向上が期待された。IVIg 不応の評価には主要症状だけでなく、炎症関連蛋白を含む他の観点からの評価も利用可能である可能性が示された。

## 12) 急性期末梢血単核球におけるユニークな活性化状態の検討

Flow cytometry, DNA Microarray 解析, 定量的 RT-PCR 法により末梢血単核球(PBMNCs)の活性化状態について解析を行った結果、末梢血単核球は DAMP 遺伝子の高発現、炎症性サイトカイン遺伝子の発現低値を特徴とするユニークな活性化状態を示し、自然免疫系が川崎病の病因、病態へ重要な役割を果たしていることが示唆された(原)。

## D. 考案

施設内 IRB、CRC の審査も準備した申請書により順調に行われた。また重症例、不応例の層別化には、今後はサイトカイン・ケモカイン・接着因子、内皮細胞関連マーカー、炎症関連マーカーの動態が重要であると推測された。これまで統一化されていなかった冠動脈病変の重症度の基準を設定する基盤を整理することが出来た。今後の臨床試験の有用性を判定する上で、これらの炎症マーカーを中間解析に加えて評価することや、冠動脈瘤の評価基準を設定する事は、今後の川崎病関連の臨床研究にも極めて有用である。

## E. 結論

RAISE Study は1年間の研究準備期間を経て、2008年10月に Entry が開始できたが、1年4ヶ月を経過した2010年2月の時点で予想 Entry 数に近い症例数が登録された。現時点では、IRB 登録、症例への IC/IA, Entry の手順、割付、安全性・副作用情報等は全て順調に進行している。また臨床試験に伴い、重症例を層別化する様々なバイオマーカー、免疫関連指標、好中球・リンパ球関連の活性化指標を特定する準備が可能であった。このような大規模無作為化比較試験はこれまでに小児領域、とくに好発年齢が乳幼児である対象群では困難と考えられていたが、比較的順調に開始されまた継続できていると考えられた。臨床現場での小児科医師の臨床試験に対する理解・機運を高める上で貴重な臨床試験となっていると考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 佐地勉：特集にあたって（特集 成人期における川崎病安城動脈瘤を考える）. *Vascular Medicine*.6 (1):1, 2010
2. Muro T, Maruyama Y, Onishi K, Saze M, Okada E, Matsuura H, **Saji T**: Mimicking Kawasaki disease in burned children: Report of four cases. *Burns*, 35: 594-599, 2009
3. Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, **Saji T**, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, Arakawa H: Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 28(6):498-502, 2009
4. Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, Foell D, Saito K, Ibuki K, Watanabe K, Watanabe S, Uese K, Kanegane H, Origasa H, Ichida F, Roth J, Miyawaki T, **Saji T**: Infliximab reduces cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res*, 65 (6) : 696-701, 2009
5. Takatsuki S, Ito Y, Takeuchi D, Hoshida H, Nakayama T, Matsuura H, **Saji T**: IVIG Reduced Vascular Oxidative Stress in Patients With Kawasaki Disease. *Circ J*, 73(7): 1315-8, 2009
6. 荻野廣太郎、佐地勉、濱岡建城、菌部友良：特集 川崎病－第33回禁忌川崎病研究会－我が国における難治性急性期川崎病に対する infliximab 療法の現状－3回の使用実態調査結果から－. *Progress in Medicine* 29:1722-1727, 2009.7

7. **佐地勉**:急性期治療 ウリナスタチン療法. 小児科臨床ピクシス 9 川崎病のすべて. 中山書店:106-108.東京、2009.7
  8. **佐地勉**、鈴木啓之、市田露子、小林徹: 川崎病急性期治療の最前線 冠動脈瘤を作らないための治療オプション. Pharma Medica. 27 (3) :167-175、2009.3
2. 学会発表
1. **佐地勉**: 川崎病の up-to-date: IVIG に不応の難治例への治療 option.第 124 回日本小児科学会岩手地方会, 盛岡, 2009.12
  2. **佐地勉**: 肺高血圧症の新しい考え方と治療薬の選択.第 1 回広島小児肺高血圧研究会, 広島, 2009.12
  3. 小島泰子、監物靖、池原聡、嶋田博光、高月晋一、中山智孝、佐藤真理、松裏裕行、小原明、**佐地勉**: 腹部超音波検査上門脈気腫を合併した急性期川崎病乳児例.第 25 回関東川崎病研究会, 東京, 2009.11
  4. 松裏裕行、**佐地勉**、菌部友良、濱岡建城、荻野廣太郎、太田八千雄、大島美保、長谷川圭司、大久保淳、梶野真弓、木村光明、渡部綾佳、監物靖、高月晋一、松原知代、福永英生、緒方昌平、相原真樹子、今川智之、喜瀬広亮、吉林宗夫、白石泰資、橋本邦生、岸本小百合:小児薬用量をどのように決めるべきか 川崎病の急性期治療薬としての Infliximab の安全性と有効性 -3 回のアンケート調査から-.第 36 回日本小児薬理学会, 香川, 2009.11
  5. **佐地勉**: 急性期川崎病の IVIG 難治例への治療選択.第 26 回沖縄キッズハー
  - ト, 那覇, 2009.11
  6. **Saji:T** Update of Kawasaki Disease in Japan- Current issues and treatment for IVIG refractory cases-. The 59th Annual Fall Meeting of The Korean Pediatric Society. Seoul, Korea, 2009. 10
  7. 小川俊一、赤字禎治、石井正浩、唐津賢佑、**佐地勉**、鈴木淳子、菌部友良、馬場清、濱岡建城、藤原久義、鮎澤衛、岡田知雄、荻野廣太郎、深澤隆治、西垣和彦:日本循環器学会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 (2008 改訂) (ガイドライン解説) .第 29 回日本川崎病学会・学術集会, 名古屋, 2009.10
  8. 大原関利章、横内幸、儘田洋、武藤里志、定本清美、大野尚仁、**佐地勉**、高橋啓:川崎病動脈炎モデルにおける抗サイトカイン療法 of 血管炎抑制効果の組織学的検討.第 29 回日本川崎病学会・学術集会, 名古屋 2009.10
  9. 小林徹、阿部淳、尾内善広、小川俊一、深澤隆治、原寿郎、池田和幸、荒川浩一、**佐地勉**: 川崎病遺伝コンソーシアムの設立に向けて.第 29 回日本川崎病学会・学術集会, 名古屋, 2009.10
  10. **佐地勉**、荻野廣太郎、濱岡建城:抗 TNF $\alpha$  製剤 Infliximab (レミケード) 使用についての第 4 回実態調査の結果.第 29 回日本川崎病学会・学術集会, 名古屋, 2009.10
  11. 監物靖、嶋田博光、池原聡、高月晋一、中山智孝、松裏裕行、**佐地勉**、幸田恭子、石黒精:急性期川崎病の難治例におけるインフリキシマブの臨床的有効性.第 29 回日本川崎病学会・学術集会, 名

古屋, 2009.10

なし

12. **佐地勉**:川崎病治療アルゴリズムー大量 IVIG と抗 TNF $\alpha$  製剤 (レミケード) の安全性・有用性ー. 第 5 回静岡川崎病研究会, 静岡, 2009.7
13. 小林徹、森川昭博、井上佳也、荒川浩一、**佐地勉**、中村哲也、竹内和夫、大谷哲也、阿部淳、菌部友良、濱岡建城、原寿郎、小川俊一、市田蒔子、野村裕一、三浦大:重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用療法の有用性を検討するーRAISE studyー. 第 24 回関東川崎病研究会, 東京, 2009.6
14. 小林徹、**佐地勉**、森川昭廣、市田蒔子、小川俊一、野村裕一、三浦大、荒川浩一:小児大規模臨床試験実施に当たっての課題:RAISE-study での準備を通して. 第 112 回日本小児科学会, 奈良, 2009.5
15. 小林徹、**佐地勉**: 急性期川崎病患者に対する免疫グロブリン治療反応性を予測する 新規スコア.創薬基盤推進研究事業 政策創薬総合研究事業 血管炎治療のための人工プロクローナルグロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究平成 21 年度第 1 回班会議, 千葉, 2009.5

#### 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

平成21年度厚生労働省科学研究費補助金

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 (RAISE study)

－施設リクルート説明会－

訪問日	訪問先
2009年4月7日	名古屋記念病院小児科
2009年5月8日	高知医療センター小児科
2009年5月19日	日本赤十字社医療センター小児科
2009年6月11日	松下記念病院小児科
2009年7月13日	自治医科大学附属さいたま医療センター小児科
2009年7月23日	東邦大学医療センター大森病院小児科
2009年12月11日	岩手県立中央病院小児科
2009年12月12日	岩手医科大学小児科
2009年12月4日	(独) 国立病院機構 福岡東医療センター小児科
2009年12月21日	自治医科大学附属さいたま医療センター小児科
2009年12月21日	日本赤十字社医療センター小児科
2009年12月21日	聖路加国際病院小児科
2009年12月28日	岩手医科大学小児科
2010年1月15日	日本医科大学小児科
2010年1月18日	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児循環器科
2010年1月29日	筑波大学医学部小児科
2010年2月10日	藤田保健衛生大学坂分種報徳會病院 小児科
2010年2月22日	トヨタ記念病院小児科

学会・研究会での研究概要の発表

学会・研究会名	日時	場所
第112回日本小児科学会学術集会	2009. 4. 19.	奈良
川崎病フォーラム in 八千代	2009. 5. 16.	千葉
第24回関東川崎病研究会	2009. 6. 27.	東京
川崎病学術講演会 in 広島	2009. 7. 3.	広島
福岡東部小児科医会	2009. 9. 25.	福岡
第10回北海道川崎病研究会	2009. 9. 26.	北海道
第1回山陰小児循環器研究会	2009. 10. 10.	島根
第29回日本川崎病学会	2009. 10. 17.	愛知
第38回沖縄キッズハート	2009. 11. 5.	沖縄
第10回群馬川崎病研究会	2009. 11. 7.	群馬
Kawasaki-Disease Meeting in Kagoshima	2009. 11. 27.	鹿児島
第6回高知小児循環器・川崎病研究会	2009. 12. 13.	高知
第31回川越小児臨床検討会	2010. 2. 12.	川越
第13回徳島川崎病研究会	2010. 3. 5.	徳島

## II. 分担研究報告

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

### - 施設リクルート -

分担研究者 森川 昭廣 希望の家療育病院附属北関東アレルギー研究所所長

**研究要旨：**重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討するために計画された前方視的無作為化比較試験（RAISE Study）を実行するための施設リクルートを行った。サンプルサイズからは年間 1000 症例（日本全国年間発症者数の約 10%）を超える研究組織を作る必要であると予想された。学会での広報活動や施設へ訪問しての説明会、講演会、ホームページからの情報発信を行うことによって 70 施設近い参加施設をリクルートすることができた。臨床試験開始後に研究参加した施設における登録症例数が全体の 6 割を占めていた。研究が確実に予定期間内に終了できるように今後も施設リクルート活動を継続する。

#### A. 研究目的

本研究は重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討するために計画された前方視的無作為化比較試験（略称 RAISE Study: Randomized trial to Assess Immunoglobulin plus Steroid Efficacy for Kawasaki disease）である。RAISE Study を遂行するために必要とされる総川崎病患者数は、エントリー率を 40%と仮定すると年間 1000 症例を超える川崎病症例を持つ施設群が必要不可欠であると予想される。単一の施設で年間 1000 例を超える症例を集めることは不可能なため、RAISE Study を遂行するためには研究の趣旨に賛同した多くの小児科施設に協力していただく必要がある。そのため、研究に賛同する施設を募り、研究組織の確立を行うことを本研究

の目的とした。

#### B. 研究方法

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

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



### C. 研究結果

本研究開始時に研究参加施設として登録された施設は以下の 25 施設、川崎病総症例数 700 症例であった。

1. 東邦大学医療センター大森病院
2. 群馬大学
3. 群馬県立小児医療センター
4. 群馬中央総合病院
5. 前橋赤十字病院
6. 群馬県済生会前橋病院
7. 藤岡総合病院
8. 桐生厚生総合病院
9. 伊勢崎市民病院
10. 館林厚生病院
11. 利根中央病院
12. 深谷赤十字病院
13. 戸田中央総合病院
14. 東京臨海病院
15. 日本赤十字社医療センター
16. 日本医科大学附属病院
17. 日本医科大学多摩永山病院
18. 慶應義塾大学
19. 東京都立清瀬小児病院
20. 東京医科歯科大学
21. 日本大学板橋病院
22. 聖路加国際病院
23. 武蔵野赤十字病院
24. 高知大学小児科
25. 鹿児島大学小児科

平成 20 年度より始まった「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」初年度でも引き続き、施設リ

クルートを行った。平成 21 年度に新たに以下の 21 施設が研究参加施設として登録された。

1. 大垣市民病院
2. 岡崎市民病院
3. 鹿児島市医師会病院
4. 鹿屋医療センター
5. 九州大学病院
6. 近畿大学医学部奈良病院
7. 高知医療センター
8. 国立国際医療センター
9. 社会保険中京病院
10. 昭和大学病院
11. 聖隷佐倉市民病院
12. 帝京大学医学部附属溝口病院
13. 獨協医科大学
14. 富山大学
15. トヨタ記念病院
16. 中津川市民病院
17. 名古屋記念病院
18. 名古屋大学医学部附属病院
19. 半田市立半田病院
20. 藤田保健衛生大学
21. 福岡こども病院・感染症センター

平成 21 年度はさらなる研究参加施設増を目標に据え、活動を行った。その結果以下の施設が新たに参加施設として加わった（平成 22 年 2 月 10 日現在）。

1. 愛生会山科病院
2. 明石市立市民病院
3. 綾部市立病院
4. 岩手医科大学付属病院
5. 沖縄県立南部医療センター・こども医療

センター

6. 金沢医科大学病院
7. 金沢大学附属病院
8. 京都府立医科大学小児循環器・腎臓病学
9. 京都府立医科大学附属病院
10. 釧路総合病院
11. 済生会滋賀県病院
12. 自治医科大学さいたま医療センター
13. 社会保険京都病院
14. 社会保険神戸中央病院
15. 高崎総合医療センター
16. 舞鶴医療センター
17. 舞鶴共済病院
18. 福岡東医療センター
19. 福知山市民病院
20. 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院
21. 広島総合病院
22. 松下記念病院
23. 山城病院

平成 22 年 2 月 10 日までに登録された症例数は以下の通りであった。

初期参加施設：61 症例

平成 21 年度参加施設：61 症例

平成 22 年度参加施設：17 症例

#### D. 考案

本分担研究では RAISE Study に参加する施設募集を行い、現時点で 69 施設に研究参加の承諾を得た。RAISE Study は 2008 年 9 月 29 日より開始され、平成 22 年 2 月 10 日現在で 139 例が登録された。対象患者のエントリー率はおよそ 2 割程度で、最新の月間登録患者数は 16 例であった。臨床試験開始後に研究参加した施設における症例

数が全体の 6 割を占めていることから、研究開始後のリクルート作業が如何に重要であったかがわかる。

先行研究である群馬で行われた前方視的無作為化比較試験では研究期間後半では前半に比べて非常に低いエントリー率となってしまう。RAISE Study では 3 年間研究期間で 392 例の重症川崎病患者を集積する予定であるが、先行研究の経験からは現時点での参加施設では研究期間内に終了できない可能性も考えられる。そのため、現時点の研究参加施設のエントリー率向上のための手段を検討すると共に、さらなる参加施設の募集が必要であろう。

#### E. 結論

施設リクルートを行い、RAISE Study 参加施設を 69 施設まで増加させることができた。今後の確実な研究遂行のためにも、さらなる参加施設の募集が望まれる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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;28:498-502.

2.

2. 学会発表

1. Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Otani T, Seki M, Tsuchiya K, Takeda T, Arakawa H. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease. 5th World congress of pediatric cardiology and cardiac surgery. Cairns, Australia, June 23 2009

2. 小林徹、佐地勉、森川昭廣、市田露子、小川俊一、野村裕一、三浦大、荒川浩一。小児大規模臨床試験実施に当たつての課題—RAISE Study での準備を通して— 第 112 回日本小児科学会学術集会。2009. 4. 19. 奈良

3. 小林徹、佐地勉、菌部友良、森川昭廣、濱岡建城、原寿郎、小川俊一、市田露子、阿部淳、野村裕一、三浦大、井上佳也、荒川浩一。重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用療法の有用性を検討する RAISE Study. 第 24 回関東川崎病研究会 2009. 6. 27

4. 小林徹、佐地勉、菌部友良、森川昭廣、濱岡建城、原寿郎、小川俊一、市田露子、阿部淳、野村裕一、三浦大、井上佳也、荒川浩一。重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用療法の有用性を検討する RAISE Study—研究デザインと進捗状況— 第 29 回日本川崎病学会。2009. 10. 17. 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

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

- 研究事務局運営 -

分担研究者 小林 徹 群馬大学大学院小児科学分野 助教  
研究協力者 下山伸哉 群馬県済生会前橋病院小児科 医長  
石井陽一郎 群馬県立小児医療センター循環器科 技師

**研究要旨：**重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の効果を検討する前方視的無作為化比較試験の研究事務局として研究の運営を行った。Web システムの管理維持、研究組織維持と新規研究参加施設の開拓、モニタリングレポート作成、画像データの処理等を大きなトラブルなく実施することができた。症例登録は平成 20 年 9 月 29 日より開始し、平成 22 年 2 月 22 日現在 143 症例が登録された。現在のペースで症例登録が進むと研究期間内に目標症例数に到達する予定である。また、新たな課題として冠動脈病変評価方法の確立や病因・病態解明が浮かび上がり、現在前方視的研究開始準備が進行中である。

**A. 研究目的**

川崎病は小児期に好発する原因不明の血管炎症候群であり、無治療では高率に冠動脈病変を合併することが知られている。免疫グロブリン超大量療法（IVIG）が臨床症状や炎症マーカーの改善、冠動脈病変合併の抑制に有効であると報告され、現在標準的な治療として川崎病患者に対し広く使用されているが、10～20%は IVIG により解熱しない IVIG 抵抗例であり、冠動脈病変合併例の大部分が IVIG 抵抗例に含まれる。そのため、IVIG 抵抗例に対する新しい治療戦略が現在求められている。

我々は IVIG 抵抗例を診断時に予測することが可能なリスクスコアを開発し、IVIG

抵抗例であることが予想される重症川崎病患者に対し初期治療としての IVIG+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。

これらの背景をふまえ、新たな多施設共同前方視的無作為化比較試験

（RAISE Study）を平成19年度厚生労働科学研究の支援をいただき計画立案し、平成20年度より3年計画で臨床試験を実施することとなった。本年度分担研究ではRAISE Studyの事務局運営を行った。