

病院名: \_\_\_\_\_ 匿名化符号: \_\_\_\_\_

性別:  男  女 人種:  両親日本人  片親が日本人  両親が非日本人  
川崎病の家族歴:  なし  兄弟姉妹  父  母  3親等(いとこ)以内の親族  
初回川崎病罹患月齢: \_\_\_\_\_ 歳 \_\_\_\_\_ ヶ月 川崎病罹患:  1回  2回  3回以上

診断～初期治療

発症日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 診断日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日  
主要症状:  5症状以上の典型的な川崎病  4症状以下の不全型川崎病  
初回 IVIG 投与:  診断日と同日  西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日  IVIG なし  
初回 IVIG 投与方法:  2g/kg×1回  1g/kg×2回  1g/kg×1回  分割投与  
初回 IVIG 製剤名:  ベニロン  グロベニン  ヴェノグロブリン  ポリグロビン  
その他初期治療:  PSL  mPSL pulse  Infiximab  CyA  エラスターゼ阻害薬  その他

治療反応性・冠動脈予後

IVIG 終了後 37.5℃以下になるまでの時間:  24時間以内  24時間以降  
初期治療の反応性:  良好  不応  一旦解熱するも再燃  
追加治療の有無:  有り  無し  
追加治療の内容:  IVIG  PSL  mPSL pulse  mPSL pulse+後療法  Infiximab  
 CyA  血漿交換  エラスターゼ阻害薬  
追加 IVIG 総投与量:  1g/kg  2g/kg  3-4g/kg 台  5-6g/kg 台  7g/kg 以上  
冠動脈最大径:  3mm 未満  3~4mm 未満  4~6mm 未満  6~8mm 未満  8mm 以上

初回川崎病罹患時治療前血液検査結果

白血球数 \_\_\_\_\_ / $\mu$ L  
好中球% \_\_\_\_\_ %  
ヘマトクリット \_\_\_\_\_ %  
血小板数 \_\_\_\_\_ / $\mu$ L  
総ビリルビン \_\_\_\_\_ mg/dL  
AST \_\_\_\_\_ IU/L  
ALT \_\_\_\_\_ IU/L  
Na \_\_\_\_\_ /mmol  
アルブミン \_\_\_\_\_ g/dL  
CRP \_\_\_\_\_ mg/dL  
BNP \_\_\_\_\_ pg/dL

可能な限り記入をお願いします

コメント(特筆すべき経過)

冠動脈シエーマ(病変有りの時のみ記入)

## 川崎病の重症度評価

研究分担者 氏名 野村 裕一

所属 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科発生発達成育学

役職 准教授

**研究要旨：【目的】**川崎病患者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10-20%程度存在し、高率に冠動脈後遺症（CAA）をきたす。重症例をスクリーニングし新たな治療戦略を検討するためには、適切に川崎病の重症度評価を行うことが第一歩となる。川崎病患者において Gunma スコアと High Mobility Group Box 1（HMGB1）を用いた重症度評価を症例数を増やして検討した。また、川崎病の主要症状はその血管炎の重症度と関連する可能性があり、その主要症状を用いた重症度評価の可能性についても検討した。

**【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者を対象とした。IVIG 等の治療前の川崎病患者の血清を用いて HMGB1 を ELISA 法で測定した。川崎病患者は初回 IVIG で軽快した児を IVIG 反応群（反応群）とし、追加治療を必要とした児を IVIG 不応群（不応群）として2群に分けて川崎病主要症状や臨床検査値、治療、その予後等を比較検討した。

**【結果】**HMGB1 を検討できた156例中に不応群が18例、反応群が138例だった。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 後の発熱期間は不応群が有意に長く、発熱期間も有意に長期間だった。結果として1か月児に Z-スコア 3.0 以上の症例が有意に高頻度だった。入院時検査所見は、不応群で白血球数や CRP が有意に高値で、不応群の HMGB1 値は高値であり、Gunma スコアは有意に高値だった。IVIG 不応スクリーニングとして Gunma スコア 4 点以上を不応例と予測すると、その鋭敏度は 61%、特異度 67%、精度 67% だった。HMGB1 高値（15.2 ng/ml 以上）を不応例と予測すると、鋭敏度 38%、特異度 82%、精度 78% だった。Gunma スコア 5 点以上か HMGB1 高値を不応例とすると鋭敏度 72%、特異度 67%、精度 70% と Gunma スコア 4 点以上単独の評価より精度の向上がみられた。また、川崎病診断確定例 187 例で入院時に川崎病主要症状の発熱とリンパ節腫脹のみを呈した 16 例（KD<sub>i</sub>L）とそれ以外の例を比較検討した。KD<sub>i</sub>L は有意に年長児で、白血球数や好中球分画が有意に多く CRP も高値だった。IVIG 投与量は差がなかったが、KD<sub>i</sub>L 群は不応例や冠動脈後遺症の頻度が有意に多かった。年齢、白血球数、IVIG 開始病日等で補正しても KD<sub>i</sub>L は有意な不応例のリスクであり、また、CAA の有意なリスクだった。

**【結論】**Gunma 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る。IVIG 不応の評価には、各種臨床検査値だけでなく、川崎病主要症状も含む他の観点からの評価も利用可能である可能性も示された。

## 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) が行われるようになり CAA 頻度は減少し、更に IVIG 超大量療法が行われるようになったことでその頻度は更に減少した。ただ、近年は減少傾向がみられなくなってきており、現在行われている免疫グロブリン 2g/kg 単回投与治療の限界も考えられる。CAA 頻度の更なる改善には、CAA 発生頻度が効率である IVIG に反応しない重症例が 10-20%程度存在し、それらの児に高率に冠動脈後遺症 (CAA) が発生することが解決すべき問題のひとつとなっている。そのためには、IVIG を追加する必要性の高い重症例をスクリーニングし、それらの症例において新たな治療戦略を検討する必要性が考えられる。重症例スクリーニングのためには、入院時のあるいは治療開始時に適切に重症度評価を行うことが、まず第一歩となる。

IVIG 不応例スクリーニングについては、これまで Kobayashi らの臨床検査値を基にしたスクリーニングスコア (Gunma スコア, Kobayashi et al. *Circulation* 2006, 感度 86%、特異度 67%) と炎症と細胞障害の悪循環に関連する High Mobility Group Box 1 (HMGB1) を併せて行うことの有用性を報告した (Eguchi T, Nomura Y et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4); 339-341)。この有用性の検討は、少数例におけるものであり、皿に症例数を増やして検証する必要がある。

また、川崎病の重症度評価は多くの臨床検査値をもとにした報告はこれまでも多くなされているが、その成果は決して十分満足できるものとは言えない。他の観点から

の評価と併せて重症度評価を行えば、スクリーニング精度向上に寄与する可能性も考えられる。

川崎病は 6 主要症状を用いて診断がなされるが、これらの主要症状は川崎病の血管炎と密接に関連することが容易に推察される。これまでの不応例スクリーニングで、これらの症状を用いた検討は少ない。

以上のことから、当施設の川崎病患児における HMGB1 値と Gunma スコアによる IVIG 不応予測に関して症例数を増やして検討した。また、川崎病の主要症状、特にリンパ節腫脹の有無やその時期に注目して、それらの症状が川崎病の重症度評価に応用可能かどうかについて検討した。

## B. 研究方法

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。川崎病患児の IVIG 前の血清を用いて HMGB1 値を ELISA 法で測定した。また、入院時の川崎病主要症状、特にリンパ節腫脹の有無や年齢、治療状況、血液検査値、冠動脈異常についても検討した。川崎病患児は初回 IVIG で軽快した児を IVGG 反応群 (反応群) とし、追加治療を必要とした児を IVIG 不応群 (不応群) として 2 群に分けて比較検討した。川崎病患児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し、退院後は外来で評価を継続した。1 か月時点での冠動脈所見から、拡大以上の病変が残存した場合を CAA ありとした。

## C. 研究結果

### HMGB1 による不応例スクリーニング

治療前の血清 HMGB1 測定を行った 156 例を対象に検討した。IVIG 不応例が 18 例、IVIG 反応例が 138 例だった。両群の性別、年齢に差はなかったが、入院病日は不応群がやや早かった (表 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 後の発熱期間は不応群が有意に長く、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 か月の時点でも不応群で有意に高頻度だった。

入院時検査所見は、不応群で白血球数、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 (表 2)。不応群の HMGB1 値は高値の傾向があり、Gunma スコアは有意に高値だった。

IVIG 不応スクリーニングとして Gunma スコア 4 点以上を予測不応例とすると、その鋭敏度は 61%、特異度は 67%、精度 67%だった (表 3)。HMGB1 高値 (15.2 ng/ml 以上) の例を予測不応例とすると、鋭敏度 38%、特異度 82%、精度 78%だった。Gunma スコア 4 点以上と HMGB1 高値を予測不応例とすると鋭敏度 78%、特異度 58%、精度 60%だった。Gunma スコア 5 点以上と HMGB1 高値を予測不応例とすると鋭敏度 72%、特異度 67%、精度 70%と精度の向上がみられた。

### リンパ節腫脹と発熱のみで入院した川崎病患児における検討

2001 年から 2007 年に鹿児島市医師会病院に入院した川崎病診断確定例 187 例で入院時に川崎病主要症状の発熱とリンパ節腫脹のみを呈した 16 例 (Kawasaki Disease with isolated Lymphadenopathy; KD<sub>i</sub>L) とそれ以外の 171 例を比較検討した。KD<sub>i</sub>L は有意に年長児であり、入院病日が早かった (表 4)。また、白血球数や好中球分画が有意に多く、CRP も高値だった。IVIG 投与量は 2 群で差はなかったが、KD<sub>i</sub>L 群では有意に不応例頻度が多く冠動脈後遺症頻度も有意に多かった (表 4、図 1)。年長児に限った検討や早期に入院した患児に限った検討でも、KD<sub>i</sub>L は不応例が多く CAA も多かったことから、不応例や CAA をきたす要因は KD<sub>i</sub>L によるものであることが示された (図 1)。リンパ節腫脹の有無で分けて検討を行ったが、同様の結果が確認され、CAA を来たした 12 例中 11 例はリンパ節腫脹を認めていた (表 5、図 1)。

2 群で有意差を認めた因子を不応例もしくは CAA への関与を Logistic 回帰分析を行うと (表 6)、KD<sub>i</sub>L、リンパ節腫脹、早期入院 (4 病日未満)、IVIG 開始病日、白血球数高値、CRP 高値が不応例のリスクだった。これらの因子のうち早期治療以外の因子は CAA のリスクだった。不応例の有意なリスクである年齢、白血球数、IVIG 開始病日で補正しても KD<sub>i</sub>L は有意だった (表 7)。また、CAA の有意なリスクである入院日や白血球数で補正しても KD<sub>i</sub>L は有意だった。

#### D. 考案

Gunma スコアによる重症度評価は、昨年度の 101 例から 156 例と症例数を増やして検討したが、感度 (63%から 61%)、特異度 (68%から 67%) とほぼ同程度で、Gunma スコアによる評価の安定性が示された。HMGB1 による重症度評価は、症例数の増加により感度の低下が認められた。しかし、Gunma スコアの評価は HMGB1 高値と併せて検討することで、IVIG 不応例予測の精度向上がみられることが改めて確認された。

川崎病の急性期の主要症状のなかでも発症早期のリンパ節腫脹に注目し、入院時にリンパ節腫脹のみの症状を呈した例のリスクを検討したが、これらの症例 (KD<sub>i</sub>L) が年齢や白血球数等を補正しても不応例、ひいては CAA のリスクが高いことを示すことができた。リンパ節腫脹の有無に分けた検討でも、類似の状況が確認され、川崎病の血管炎とリンパ節腫脹の密接な関連が示唆された。リンパ節腫脹のある川崎病患児に CAA が多い等の重症度との関連についての報告はこれまでも散見されているが、今回の検討のように川崎病主要症状の有無だけでなく時間的な要因も含めた検討はなかった。特に入院時の状況に着目しての検討であることから、診断と治療のタイミングに時間的余裕のない川崎病の臨床現場にとっても重要な情報となりうるものと考えられた。KD<sub>i</sub>L はリンパ節腫脹をきたす重症な血管炎を呈する川崎病患児の中でも特に重症度が高いことが示された。これらの例では通常の治療では血管炎の炎症コントロールが不十分な場合があることが考えられ、新たな治療戦略を検討する必要があると考えられた。その意味でも RAISE study による重症患児

における初期治療にステロイド併用を行う試みの成果が期待される。川崎病のリンパ節腫脹以外の主要症状も川崎病血管炎への関連することは十分考えられ、他の主要症状の重症度評価への応用についても検討を進める価値があるものと考えられた。また、血管炎との関連するメカニズムについても研究を進めていく必要があるものと考えられた。

#### E. 結論

Gunma 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る。今後も症例数を増やして検討していく必要がある。

IVIG 不応の評価には、各種臨床検査値だけでなく、川崎病の主要症状も含む他の観点からの評価の利用可能であることが示された。今後も臨床検査値だけでなく、症状も含めた多方面からの検討を行う必要がある。

## 健康危険情報

なし。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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;28(4): 339-341
2. Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, Ayusawa M, Ogawa S, Matsuishi T. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. *Circ J.* 2009;73(7):1319-1323.
3. 野村裕一. ブドウ球菌説. 川崎病のすべて, 東京, 中山書店, 2009: 36-37.
4. Kentaro Ueno, Yuichi Nomura, Kiminori Masuda, Yasuko Morita, Daisuke Hazeki, Taisuke Eguchi, Teruto Hashiguchi, Ikuro Maruyama, Yoshifumi Kawano. Platelet vascular endothelial growth factor is a useful predictor for prognosis in Kawasaki syndrome. *British J Haematol.* 2010: 148(2); 285-292
5. Yuichi Nomura, Michiko Arata, Chihaya Koriyama, Kiminori Masuda, Yasuko Morita, Daisuke Hazeki, Kentaro Ueno, Taisuke

Eguchi, Yoshifumi Kawano. A severe form of Kawasaki disease presenting with only fever and cervical lymphadenopathy at admission. *J Pediatr* (in press)

6. Yuichi Nomura, Kiminori Masuda, Taisuke Eguchi, Yasuko Morita, Kentaro Ueno, Yoshifumi Kawano. Elevated value of a drug-induced lymphocyte stimulation test for immunoglobulin is one of the immunological abnormalities of Kawasaki disease. *Int Arch Allergy Immunol* (in press)

### 2. 学会発表

#### 国内会議

- 1) 上野健太郎, 野村裕一, 益田君教, 橋口照人, 森田康子, 樫木大祐, 江口太助, 河野嘉文. 川崎病重症度評価における血小板血管内皮細胞増殖因子の有用性. 第45回日本小児循環器学会 大阪 2009. 7. 15-17
- 2) 野村裕一, 上野健太郎, 益田君教, 森田康子, 樫木大祐, 江口太助, 河野嘉文. 免疫グロブリン大量療法不応の Gunma スコアと high mobility group box 1 値を用いた予測の有用性. 第45回日本小児循環器学会 大阪 2009. 7. 15-17
- 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 -研究デザインと進捗状況-. 第29回日本川崎病学会 名古屋. 2008. 10. 16-17

- 4) 益田君教, 摺木伸隆, 荒田道子, 上野健太郎, 江口太助, 野村裕一. 川崎病の免疫グロブリン大量療法不応への主要症状の関与. 第 29 回日本川崎病学会 名古屋. 2008. 10. 16-17
- 5) 益田君教, 摺木伸隆, 上野健太郎, 江口太助, 野村裕一. 喘息発作に対するステロイド投与が川崎病主要症状をマスクした川崎病不全型の 1 例. 第 29 回日本川崎病学会 名古屋. 2008. 10. 16-17

#### 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。

表 1. 患兒背景

	不応例	反応例	<i>p</i> 値
Case [M/F]	18 [13/5]	138 [84/54]	
Age (y)	2.2±2.1	2.0±1.6	
Day of illness (day)			
at admission	3.2±1.7	3.8±1.4	0.091
IVIG	4.5±1.0	4.8±1.3	
Dose of IVIG (g/kg)	2.0±0.1	1.7±0.7	
Fever duration (day)	10.4±2.9	5.8±2.4	<0.001
CAA at 1 month	3 (17%)	9 (6.5%)	0.146
Z-score at 1 month >3.0	5 (28%)	14 (10%)	0.048

表 2. 臨床検査値

	不応例	反応例	<i>p</i> 値
WBC ( $\times 10^2/\text{mm}^3$ )	205±74	137±42	<0.001
neutrophil (%)	78±11	63±16	<0.001
Hematocrit (%)	34.4±3.2	34.7±2.8	
Plt ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	31.1±9.9	36.6±10.5	0.038
AST (IU/L)	205±298	95±224	0.064
ALT (IU/L)	158±241	88±145	0.078
LD (IU/L)	409±195	328±188	0.091
Alb (g/dl)	3.8±0.6	3.9±0.4	
Na (mEq/L)	133±2.7	135±2.9	0.007
CRP (mg/dl)	9.8±6.9	6.2±4.7	0.005
HMGB1 (ng/ml)	13.8±10.5	11.0±5.8	0.089
Gunma score	5.0±2.7	2.7±2.2	<0.001



表 3. IVIG 不応例スクリーニング

Gunma score	不応例	反応例
$\geq 4$	11	45
$< 4$	7	93
sensitivity /specificity /accuracy 61% / 67% / 67%		
Gunma score	不応例	反応例
$\geq 5$	10	26
$< 5$	8	112
sensitivity /specificity /accuracy 56% / 81% / 78%		
HMGB1 (ng/ml)	不応例	反応例
$\geq 15.2$	7	24
$< 15.2$	11	114
sensitivity /specificity /accuracy 38% / 82% / 78%		
Gunma $\geq 4$ + High HMGB1	不応例	反応例
positive	14	60
negative	4	78
sensitivity /specificity /accuracy 78% / 58% / 60%		
Gunma $\geq 5$ + High HMGB1	不応例	反応例
positive	13	45
negative	5	93
sensitivity /specificity /accuracy 72% / 67% / 70%		

表 4. 発熱とリンパ節腫大のみの症状で入院した川崎病患者と他の川崎病患者の比較

	KDiL	non-KDiL	P value
例数 [M/F]	16 [9/7]	171 [102/69]	
年齢 (y) (range)	4.9±2.5 (0.5 - 9.2)	2.2±1.9 (0.2 - 3.7)	<0.001
病日 (range)			
入院時	3.0±1.2 (1 - 6)	3.9±1.3 (1 - 8)	0.007
診断時	5.1±1.0 (4 - 7)	4.5±1.1 (2 - 8)	0.038
発熱以外の主要症状数 (range)			
入院時	1.0±0 (1)	4.1±1.2 (0 - 5)	<0.001
5 病日時	3.8±1.4 (1 - 5)	4.3±0.9 (0 - 5)	0.018
入院時臨床検査値 (range)			
白血球数 ( $\times 10^2/\text{mm}^3$ )	195±67 (98 - 307)	134±43 (35 - 297)	<0.001
好中球分画 (%)	81±8 (60 - 90)	62±15 (18 - 89)	<0.001
ヘマトクリット (%)	34.6±6.5	34.1±4.7	
血小板数 ( $\text{万}/\text{mm}^3$ )	29.7±7.3 (19 - 43)	36.0±10.9 (13 - 82)	0.025
CRP (mg/dl)	11.5±5.7 (5 - 24)	6.5±4.4 (1 - 28)	<0.001
治療および予後 (range)			
IVIG (あり/なし)	16/0	158/13	
初回 IVIG 開始病日	5.3±1.1 (4 - 7)	4.7±1.2 (3 - 9)	0.066
初回 IVIG 量 (g/kg)	1.9±0.3 (1.5 - 2.6)	1.8±0.6 (1.9±0.4) <sup>#</sup>	(0 - 3.1)
追加 IVIG	6 (38%)	17 (10%)	0.0063
発熱期間 (day)	8.2±3.2 (5 - 15)	6.2±2.8 (1 - 16)	0.009
冠動脈後遺症	4 (25%)	8 (4.7%)	0.012

KDiL, 発熱とリンパ節腫大のみの症状で入院した川崎病患者

non-KDiL, KDiL 以外の川崎病患者

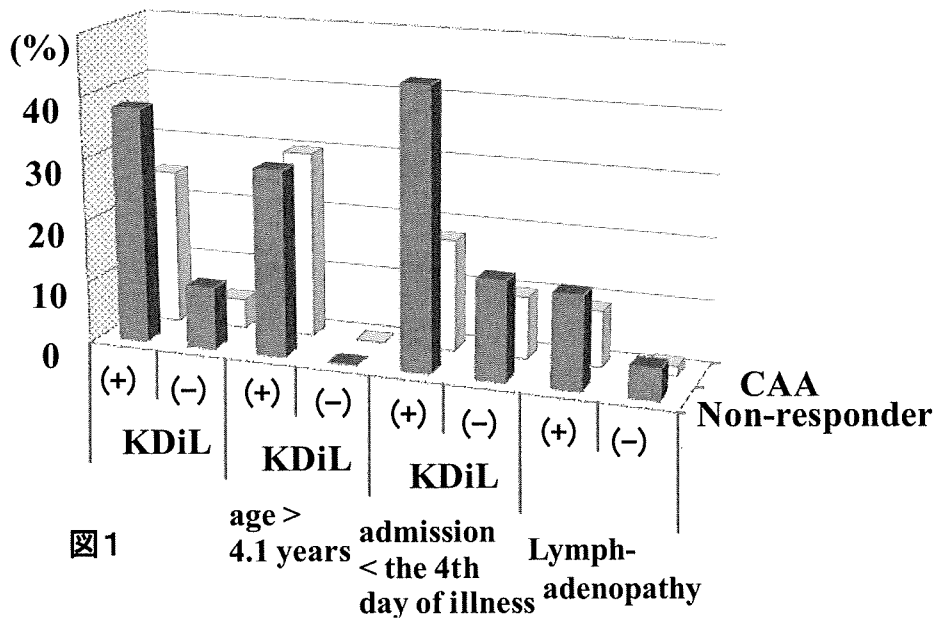


図1

表5. リンパ節腫脹の有無による比較

リンパ節腫脹	あり	なし	P value
症例数[M/F]	122 [76/46]	65 [35/30]	
年齢 (y)	2.8±2.2	2.1±1.4	<0.001
入院時病日	3.5±1.1	4.3±1.4	<0.001
入院時臨床検査値			
白血球数 (x10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	144±52	129±41	0.049
血小板数 (万/mm <sup>3</sup> )	35.1±10.4	36.1±11.4	
CRP (mg/dl)	7.5±4.9	5.7±4.2	0.015
治療および予後			
IVIG (あり/なし)	114/8	60/5	
初回 IVIG 病日	4.5±1.0	5.1±1.3	0.002
初回 IVIG 量 (g/kg)	1.8±0.6	1.7±0.7	
追加 IVIG	18 (15%)	3 (5%)	0.050
発熱期間 (日)			
全経過	6.6±3.3	5.9±1.9	
IVIG 後	2.7±3.3	1.5±2.3	0.008
冠動脈後遺症	11 (9.0%)	1 (1.5%)	0.060

表 6. ロジスティック回帰分析

	不応例		OR (95%CI)	冠動脈後遺症		OR (95%CI)
	No	Yes		No	Yes	
non-KDiL	154	17	1.0 (reference)	163	8	1.0 (reference)
KDiL	10	6	5.4 (1.8 - 17)	12	4	6.8 (1.8 - 26)
年齢 (year)						
< 1	44	10	1.0 (reference)	48	6	1.0 (reference)
1 - 2	75	4	0.2 (0.1 - 0.8)	77	2	0.2 (0.04 - 1.1)
3 -	45	9	0.9 (0.3 - 2.4)	50	4	0.6 (0.2 - 2.4)
リンパ節腫脹						
あり	102	20	4.1 (1.2 - 14)	111	11	6.3 (0.8 - 50)
なし	62	3	1.0 (reference)	64	1	1.0 (reference)
入院時病日						
3 病日以前	63	17	4.5 (1.7 - 12)	71	9	4.4 (1.1 - 17)
4 病日以降	101	6	1.0 (reference)	104	3	1.0 (reference)
入院時白血球数 ( $\times 10^2/\text{mm}^3$ )						
<117	57	3	1.0 (reference)	58	2	1.0 (reference)
117 -	56	5	1.7 (0.4 - 7.4)	58	3	1.5 (0.2 - 9.3)
148 -	51	14	5.2 (1.4 - 19)	59	6	2.9 (0.6 - 15)
入院時 CRP (mg/dL)						
<5	72	4	1.0 (reference)	72	4	1.0 (reference)
5 -	71	11	2.8 (0.8 - 9.2)	77	5	1.2 (0.3 - 4.5)
10 -	21	8	6.9 (1.9 - 25)	26	3	2.1 (0.4 - 9.9)
初回 IVIG 開始病日						
4 病日以前	60	14	1.0 (reference)	66	8	1.0 (reference)
5 病日以降	91	9	0.4 (0.2 - 1.0)	97	3	0.3 (0.1 - 1.0)

KDiL, 発熱とリンパ節腫大のみの症状で入院した川崎病患者

non-KDiL, KDiL 以外の川崎病患者

表7. 多重ロジスティック回帰分析

A. 追加治療のリスク

		Model 1	Model 2	Model 3
KDiL	あり	1.0 (reference)	–	1.0 (reference)
	なし	13 (2.8 – 60)	–	8.9 (1.7 – 47)
入院時白血球数				
	< 117	–	1.0 (reference)	1.0 (reference)
	117 –	–	1.7 (0.4 – 7.8)	1.6 (0.4 – 7.5)
	148 –	–	4.6 (1.2 – 17)	3.8 (1.0 – 15)
初回 IVIG 開始日				
	4 病日以前	2.6 (1.0 – 6.8)	2.5 (1.0 – 6.5)	2.8 (1.0 – 7.7)
	5 病日以降	1.0 (reference)	1.0 (reference)	1.0 (reference)

B. 1 か月時点での冠動脈後遺症のリスク

		Model 4	Model 5	Model 6
KDiL	あり	1.0 (reference)	–	1.0 (reference)
	なし	8.5 (1.5 – 47)	–	6.7 (1.0 – 45)
入院時白血球数				
	< 117	–	1.0 (reference)	1.0 (reference)
	117 –	–	1.5 (0.2 – 9.5)	1.3 (0.2 – 8.1)
	148 –	–	2.3 (0.4 – 12)	1.6 (0.3 – 9.2)
入院時病日				
	3 病日以前	3.5 (0.9 – 14)	3.5 (0.9 – 14)	3.0 (0.7 – 12)
	4 病日以降	1.0 (reference)	1.0 (reference)	1.0 (reference)

KDiL, 発熱とリンパ節腫大のみの症状で入院した川崎病患者

各モデルに含まれる因子

Model 1: 年齢, KDiL, IVIG 開始病日

Model 2: 年齢, 入院時白血球数, IVIG 開始病日

Model 3: 年齢, KDiL, 入院時白血球数, IVIG 開始病日

Model 4: age, KDiL, 入院時病日

Model 5: age, 入院時白血球数, 入院時病日

Model 6: 年齢, KDiL, 入院時白血球数, 入院時病日

## 川崎病における IgA 免疫反応の検討

研究分担者 三浦 大 都立清瀬小児病院循環器科 医長  
(研究協力者 玉目 琢也 都立清瀬小児病院循環器科 医員  
永沼 卓 都立清瀬小児病院循環器科 医員  
知念 詩乃 都立清瀬小児病院循環器科 医員  
松岡 恵 都立清瀬小児病院循環器科 医員  
大木 寛生 都立清瀬小児病院循環器科 医長)

**研究要旨：**川崎病における 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。

### A. 研究目的

川崎病における IgA 免疫反応の活性化の有無と、その調節を司るサイトカインの動態を検討すること。

### B. 研究方法

急性期川崎病患者 47 例を対象に、免疫グロブリン療法 (IVIG, 2 g/kg/24 時間) 前と投与後 2 日目で採血し、免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) およびサイトカイン (IL-4, IL-5, IL-6, TGF -  $\beta$ ) を測定した。IVIG 不応 9 例と反応 38 例に分け、免疫グロブリン値を比較した。また、IVIG 前後における IgA 値と各サイトカインの相関を調べた。免疫グロブリン値は、日本人小児の正常値に基づく z スコアの換算値を用いた。なお、冠動脈病変を生じた例はなかった。

### C. 研究結果

IVIG 前では、不応例の IgG 値は反応例と

有意差はなかった (z スコアの mean  $\pm$  S.D.,  $-0.66 \pm 1.28$  vs.  $-1.26 \pm -0.81$ ,  $p = 0.21$ )。不応例の IgA 値は、反応例より有意に高値を示した ( $1.47 \pm 1.55$  vs.  $0.00 \pm 1.44$ ,  $p = 0.03$ )。不応例の IgM 値は反応例と有意差がなかった ( $0.31 \pm 0.64$  vs.  $0.42 \pm 1.15$ ,  $p = 0.71$ )。IVIG 後でも、不応例は反応例に比し、IgG 値 ( $2.86 \pm 0.95$  vs.  $2.22 \pm 0.36$ ,  $p = 0.33$ ) も IgM 値 ( $1.08 \pm 1.20$  vs.  $0.63 \pm 1.00$ ,  $p = 0.33$ ) も有意差はなかったが、IgA 値は有意に高値であった ( $2.80 \pm 1.43$  vs.  $0.60 \pm 1.67$ ,  $p = 0.001$ )。

IVIG 前の IgA 値は、IL-4 ( $p = 0.16$ )、IL-5 ( $p = 0.56$ )、IL-6 ( $p = 0.11$ )、TGF -  $\beta$  ( $p = 0.60$ ) のいずれとも有意な相関を示さなかった。IVIG 後の IgA 値は、IL-6 と有意な正相関を示したが ( $r = 0.52$ ,  $p < 0.001$ )、IL-4 ( $p = 0.20$ )、IL-5 ( $p = 0.054$ )、TGF -  $\beta$  ( $p = 0.93$ ) とは有意な相関を認めなかった。

## D. 考案

本研究によって、IgA 値が IgG 値や IgM 値より、川崎病の重症度を反映することが明らかになった。すなわち、IgA 免疫反応が川崎病の病因に重要な役割を果たすと考えられる。従来、IVIG 分割投与後の IgA 値が冠動脈病変の危険因子とする報告はあるが、IVIG 単回投与に関する報告はない。

川崎病と IgA 免疫反応との関連性は、以下の点からも示唆される：1) 川崎病の血管・気管支などの臓器に IgA 形質細胞が浸潤する、2) IgA による粘膜免疫は、川崎病の好発年齢である乳幼児期から発達する、3) 川崎病の主要な炎症部位である粘膜・外分泌腺で働く主要な免疫は IgA である。

サイトカインの検討では、IVIG 後の IgA 値と IL-6 のみに相関があった。粘膜免疫系では、誘導組織における IgA 産生前駆細胞へのクラススイッチに IL-4 と TGF- $\beta$  が、実効組織における IgA 形質細胞への分化に IL-5 と IL-6 が関与する。川崎病のサイトカインによる IgA 免疫反応は、初め粘膜・血管などの組織内で起き、血中の数値が上昇するまで日数がかかることから、IVIG 後に強い相関を認めたものと推察される。IgA 形質細胞の分化を促す IL-6 を標的にした抗サイトカイン療法は、今後の検討に値する。

## E. 結論

IgA 免疫は川崎病の重症度を反映する。その免疫反応は主に IL-6 が調節し、病因にも寄与している可能性がある。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 三浦大：川崎病の新しい病因論－IgA 免

疫反応と細胞質封入体－. 小児科 50:2049-2057, 2009

2) 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: 498-502, 2009

3) Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, Ayusawa M, Ogawa S, Matsuishi T. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. *Circ J.* 28:498-502, 2009

### 2. 学会発表

1) 三浦大：川崎病に対するステロイドパルス療法. 第9回宮城川崎病研究会. 2009.5, 仙台

2) 三浦大：川崎病のステロイドパルス療法と新しい病因論. 第2回信濃町小児診断・治療研究会. 2009.6, 東京

3) 石丸紗恵, 大木寛生, 永沼卓, 松岡恵, 知念詩乃, 玉目卓也, 三浦大：ステロイド療法中に股関節炎を合併した川崎病の1例. 第24回関東川崎病研究会. 2009.6, 東京

4) 三浦大：川崎病. 冠動脈瘤を残さない治療法と新しい病因論－ステロイドパルス療法と細胞質封入体－. 第7回栃木県川崎病研究会. 2009.10, 宇都宮

5) 三浦大, 知念詩乃, 玉目卓也, 大木寛生：免疫グロブリン療法追加不応の川崎病に対するステロイドパルス療法・プレドニゾン後療法の検討. 第29回日本川崎病研究会. 2009.10, 名古屋

6) 玉目卓也, 三浦大, 知念詩乃, 大木寛生,  
山岸敬幸. 統一プロトコールによる川崎病  
急性期治療の多施設共同研究. 第 29 回日本  
川崎病研究会. 2009.10, 名古屋

7) 三浦大: 川崎病のステロイドパルス療法  
と Rowley の病因論. 第 5 回神奈川川崎病  
研究会. 2010.2, 横浜

**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	35	594-599	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 of Kawasaki disease.	Pediatr Infect Dis J	28(6)	498-502	2009
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, <u>Saji T</u>	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
Takatsuki S, Ito Y, Takeuchi D, Hoshida H, Nakayama T, Matsuura H, <u>Saji T</u>	IVIG Reduced Vascular Oxidative Stress in Patients With Kawasaki Disease.	Circ J	73(7)	1315-8	2009
佐地勉、鈴木啓之、市田蒔子、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
荻野廣太郎、佐地勉、濱岡建城、菌部友良	特集 川崎病 —第33回近畿川崎病研究会—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
佐地勉	特集にあたって (特集 成人期における川崎病冠動脈瘤を考える)	Vascular Medicine	6 (1)	1	2010

## 分担研究者:森川昭廣

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, <b>Kobayashi T</b> , 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
小林徹、市田 蒔子、鈴木啓之、佐地勉	川崎病急性期治療の最前線—冠動脈瘤を作らない治療オプション—	Parma Medica	27	167-175	2009

分担研究者:中村哲也

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中村哲也	特集/臨床薬理試験認定医をめぐる課題 5. 研究費の算定と配分	臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther	40 (4)	151-156	2009

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	レオロジーから見た冠動脈の血流動態特性	日本小児科学会雑誌	113	1769-1778	2009
小川俊一	小児の胸痛の診断と対応	日本医事新報	4432	53-58	2009
小川俊一	小児における心不全マーカー	小児科	50	490 - 494	2009
Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, Ayusawa M, <b>Ogawa S</b> , Matsuishi T.	Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease.	Circ J.	73	1319- 1323	2009
Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, Saji T, Sonobe T, <b>Ogawa S</b> , 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	498 - 502	2009
Fukazawa R, <b>Ogawa S</b> .	Long-Term Prognosis of Patients with Kawasaki Disease At Risk for Future Atherosclerosis?	J Nippon Med Sch.	76	124 - 133	2009
Kamisago M, Ohkubo T, Watanabe M, Ikegami E, Fukazawa R, <b>Ogawa S</b> .	Two cases of Restrictive Cardiomyopathy in Children.	J Nippon Med Sch.	76	313-318	2009
小川俊一	特集 川崎病:最近の進歩と課題	小児内科	41	57-61	2009

分担研究者:竹内一夫

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, <b>Takeuchi K</b> , 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	Pediatric Infectious Disease Journal	28(6)	p498-502	2009
竹内一夫 ほか	平成20年度労働者健康福祉機構調査研究報告書「群馬県における職場ストレスとうつ状態に関する疫学調査－10年後の変化－」				2009

分担研究者:荒川浩一

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

分担研究者:原 寿郎

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikeda K, Yamaguchi K, Tanaka T, Mizuno Y, Hijikata A, Ohara O, Takada H, Kusuvara K, <b>Hara T</b>	Unique activation status of peripheral blood mononuclear cells at acute phase of Kawasaki disease.	Clin Exp Immunol			Epub ahead of print
Yamaguchi K, Ikeda K, Ihara K, Takada H, Kusuvara K, <b>Hara T</b>	Lack of association between E148Q MEFV variant and Kawasaki disease.	Hum Immunol	70(6)	468-71	2009

分担研究者:市田 藤子

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirono K, Saito K, <b>Ichida F</b> , Saji T	Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease.	Pediatr Res	65	696-701	2009

分担研究者:阿部 淳

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagumo H, <b>Abe J</b> , Kano H, Taki S, Yamazaki K, Kobayashi N, Koike K, Sugane K, Saito H, Agematsu K.	Distinct response in maintenance of human naive and memory B cells via IL-21 receptor and TCL1/Akt pathways.	Cell Immunol.	256	56-63	2009