

200936094A

厚生労働科学研究補助金

難治性疾患克服事業

難治性川崎病の治療ガイドライン作成

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 達夫

平成22年(2010)4月

厚生労働科学研究補助金

難治性疾患克服事業

難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 達夫

平成22年（2010）4月

目次

I. 総括研究報告

- 難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究 1
加藤達夫
(資料) 川崎病に対するインフリキシマブ使用における指針 (案)

II. 分担研究報告

1. 免疫グロブリン不応の定義に関する調査19
濱岡建城、中村好一
(資料) 免疫グロブリン不応に関するアンケート調査用紙
2. 難治性川崎病の病態評価のためのバイオマーカー:29
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に関する研究
濱岡建城
3. ウサギを用いた冠動脈炎後の動脈硬化発現試験の関する研究37
濱岡建城
4. 急性期川崎病難治例に対する抗 TNF α 製剤 Infliximab45
(レミケード) 使用にについての使用実態調査の結果
(資料) 川崎病に対するインフリキシマブ使用における指針 (案)
佐地 勉
5. 川崎病患者血清中の自己成分反応性抗体の抗原タンパク質51
の同定に関する研究
服部成介
6. 難治性川崎病のバイオマーカーの検討 59
阿部 淳
7. 解熱後も症状が遷延し、冠動脈病変が進行した川崎病症例 65
(くすぶり型) の検討
賀藤 均、坂本はほ子

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）

総括研究報告書

難治性川崎病の治療ガイドライン作成 に関する研究

研究代表者 加藤 達夫 国立成育医療センター総長

研究要旨：本研究班は、初回超大量免疫グロブリン静注療法（IVIG）不応例を難治性川崎病と定義し、この約1年間に、定義に関わるアンケート調査、冠動脈瘤内血栓に対する血栓溶解療法に関わるアンケート調査、川崎病に対するインフリキシマブ治療の現状に関するアンケート調査、難治性川崎病の早期診断方法の確立に向けた基礎研究、いわゆる「くすぶり型」川崎病の臨床像の検討を行った。アンケート結果は解析に時間を要するため、次年度に報告する。川崎病におけるインフリキシマブ治療は2008年7月から2009年8月までの1年間に33例で使用され、使用された全てがIVIG不応の難治性であった。解熱効果のあった有効例は73%であったが、12例で冠動脈合併症を残した。副作用は軽度のものが4例にみられたのみであった。難治性川崎病の早期診断方法の確立に向けた基礎研究では、PRV-1、血小板由来マイクロパーティクル（PDMP）、酸化ストレスが、難治性川崎病の病勢を判断するのに有効であった。川崎病特異抗体の同定ではその可能性のある蛋白を同定した。IVIGには反応するが他の臨床症状が1ヶ月後でも存在する「くすぶり型」川崎病では、症状のない群に比し冠動脈合併率は有意に大きかった。1年間に満たない研究期間であったが、有意義な結果が得られたが、更なる継続した検討が必要である。本研究班として、難治性川崎病に対するインフリキシマブ治療の指針（案）を作成した。ご批判をお願いする。

研究分担者

佐地 勉・東邦大学医学部・教授、
濱岡建城・京都府立医科大学・教授
中村好一・自治医科大学・教授、
服部成介・北里大学・教授、
阿部 淳・国立成育医療センター・室
長。
賀藤 均・国立成育医療センター・医

長、

坂本なほ子・国立成育医療センター・
室長

A. 研究目的

川崎病(KD)は年間約1万人が罹患する原因不明の全身血管炎を主体とする小児特有の症候群である。KDの最も重大な合併症は冠動脈拡大・瘤(CAL)で、死亡率は約0.5%である。現在の標準治療となっている超大量免疫グロブリン(2g/kg/日)静注療法(IVIG)でも、最も危険な巨大冠動脈瘤の頻度は減少していない。他方初回IVIGに反応しない不応KDが約16%存在し、その約25%にCALを合併し巨大冠動脈瘤の温床となっている。この巨大冠動脈を合併したKD患者は一生涯、ワーファリン、アスピリンなどによる抗凝固療法が必須であり、日々、冠動脈血栓症による心筋梗塞の恐れの中で生活・運動制限を受けながら過ごすさなければならない。加えて、最近ではKDのCAL合併だけでなく、成人期には冠動脈炎後の動脈硬化・粥状硬化への進行も問題となりつつある。IVIG不応KDの治療法は確立しておらず、最近では、クローン病などに適応されるインフリキシマブ(IFM)治療も応用され始めて、混乱が一層深まった。また、KDの急性期に冠動脈瘤内に血栓を形成することがあるが、この場合も治療法も混乱しており、早期のガイドライン作成が求められている。本研究の目的は、冠動脈合併症を来して死亡しうる難治性川崎病(intractable Kawasaki Disease: iKD)

を定義し、iKDに対するインフリキシマブ(IFM)療法を含めた治療法のガイドラインを作成すること、iKDに進行しやすいKDを治療前の層別化を可能にする指標の同定である。このガイドラインには、巨大冠動脈瘤内血栓に対する治療も加える。さらに、IVIGで解熱した後、眼球結膜充血などの症状が続く例でもCALが合併することが多い可能性が指摘されたため、この型を「くすぶり型」と呼称して症例の臨床経過を把握することとした。

B. 研究方法

1) 難治性川崎病(iKD)の定義に関するアンケート調査

①iKDを初回IVIG不応と本班では定義する。しかし、免疫グロブリン不応の定義が後述のごとく学会から提案されており、これを踏まえてのアンケート調査を行った。2009年10月16日、川崎病研究会用語委員会から「病態・治療反応性に関する用語」の提案がなされた。それによると、免疫グロブリン不応例とは、初回免疫グロブリン治療不応例:IVG不応例であり、通常総量2g/kgのIVIG投与終了後、24時間以上持続する発熱、または24時間以内に再発熱が認められた場合と定義する。判定には発熱以外の急性期症状や検査結果の改善度も勘案する、とされている。また、川崎病の再燃は、一旦解熱した後、再度川崎病の主要症

状の増悪または再出現があり、他の発熱性疾患が否定的であるもの、川崎病の再発とは、川崎病の急性期症状の消失ならびに検査結果の改善後に川崎病と再診断されたもの、とされた。治療反応性の判定で最も重要な症状である「発熱」に関わる用語に関しては、有意な発熱とは、腋下温で 37.5℃以上(深部体温では 38.0℃以上)。有意な解熱とは、腋下温で 37.5℃未満(深部体温では 38.0℃未満)が24時間継続した時点とし、解熱日は腋下温で 37.5℃未満(深部体温では 38.0℃未満)を確認した時点とする、との提案がなされた。

今回、本研究班としては、上記の日本川崎病学会用語委員会の提案を元に、以下の内容で全国の主要な川崎病診療施設を対象としてアンケート調査を行い、本研究を行う上での「難治性川崎病」の定義の統一化を図ることとした。

<対象施設の選定>

2009年に実施した第20回川崎病全国調査で(1)ガンマグロブリン療法不応例(追加治療を行った患者)がいた施設、(2)巨大冠動脈瘤を持つ患者がいた施設のどちらか一方でも満たす施設を本研究の調査対象とした。具体的には、(1)免疫グロブリン療法(IVIG)不応例(追加治療を行った患者)がいた施設(①IVIG追加、②ステロイド投与、③インフリキシマブ投与、④免疫抑制剤投与)として、初回のIVIGありで、

かつ①～④のいずれかがある。(②～④は①IVIG追加は「なし」でもよい。)

(2)巨大瘤を持つ患者がいた施設のどちらか一方でも満たす施設とした。

第20回川崎病全国調査で上記(1)を満たす患者は3761人、(1)以外で(2)を満たす患者が17人報告された。これらの合計3778人の患者は647施設より報告されていたので、これら647施設を本研究の対象施設とした。

別添の依頼状及び調査票を作成し、2009年11月17日に12月18日締切で発送した。2010年1月12日までに回答がなかった施設に同日、2月1日締切で再依頼を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は個人情報収集する調査ではないので、特に倫理面への配慮は必要ないと判断し、行っていない。

<アンケート内容>は別添参照。

2) インフリキシマブ(IFM)療法の現状把握と安全性のアンケート調査

【対象】2008年7月から2009年8月末までの1年間にインフリキシマブを使用した症例を対象とした。

方法：川崎病学会の主な会員370名へ郵送により使用の有無を確認した。

【アンケート内容】

<一次アンケート調査>

①2008年7月から2009年8月までにインフリキシマブ(IFM:レミケード)

を川崎病患者に使用した経験の有無。

②使用した場合の男女のどちらか

③併用した薬剤名

④使用患者年齢

⑤有効だったか否か

⑥発熱の再発の有無

⑦冠動脈瘤合併の有無

⑧IVIG 不応例か否か

⑨IFM 使用病日

⑩副作用の有無とその内容

<二次アンケート調査>

上記と同様の内容のアンケート内容を2009年9月から2010年8月までの1年間で使用例調査を行い、IFM 使用患者数の蓄積を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は個人情報収集する調査ではないので、特に倫理面への配慮は必要ないと判断し、行っていない。

3) 冠動脈瘤内血栓に対する血栓溶解療法についてのアンケート調査

2-1) の難治性川崎病(iKD)の定義に関わるアンケート調査と同様の方法で行った(別添参照)。

アンケート内容は

① 緊急にカテーテル治療の出来る医師の小児循環器医師がいるか否か。

② 血栓溶解療法を小児科単独で行うか否か

③ 川崎病に合併した冠動脈内血

栓に対する血栓溶解療法症例数

④ その方法

⑤ 検査所見 (PT/IMR,TT,APTT)

⑥ 併用薬剤の有無とその種類など

⑦ ICT 施行時の冠動脈造影の有無

⑧ 血栓溶解療法の結果

⑨ 合併症など。

(倫理面への配慮)

本研究は個人情報収集する調査ではないので、特に倫理面への配慮は必要ないと判断し、行っていない。

4) 難治性川崎病(iKD)の早期診断方法の確立のに向けた基礎研究

① 液性因子の検討:

1) IVIG 療法およびインフリキシマブ療法前後での血漿中のサイトカイン (IL-6, IL-8, G-CSF, sTNFR1, sTNFR2) 濃度を測定した。測定にはサスペンションビーズアレイによるマルチプレックスアッセイ (BD バイオサイエンス) を用いた。

(2) IVIG 療法およびインフリキシマブ療法前後での好中球の膜蛋白 CD177 (polycythemia rubra vera 1, PRV-1) の発現量を定量した。測定には蛍光標識抗 CD177 抗体 (BD バイオサイエンス) による免疫染色とフローサイトメト

リーを用いた。

(3) IVIG 療法に対する治療反応性や冠動脈障害の発生を予測する上での、これらのサイトカイン/バイオマーカーの有用性について検討した。

② 川崎病特異抗体の検討

ヒト臍帯血由来血管内皮細胞培養株 (HUVEC) 細胞の総抽出液を二次元ゲル電気泳動で展開した後、ゲル中のタンパク質を PVDF 膜に転写した。患者血清 (IVIG 前の KD 患者血液) および正常対照血清 (先天性心疾患間者の心臓カテーテル検査で余った血液) を用いて、二次元ウェスタンブロットを行ない、患者血清が反応し、正常対照では反応性が見られない複数の抗原タンパク質スポットを同定した。スポット中のタンパク質をプロテアーゼ消化し、生成したペプチドを質量分析計で解析することによって抗原タンパク質を同定する。同定した抗原タンパク質をヒト胎児腎臓由来 HEK293T 細胞にて過剰発現し、精製した。抗原を用いて酵素標識抗体価測定 (ELISA) を行う。

③ 血小板由来マイクロパーティクルと酸化ストレス測定

【対象】研究協力機関にて川崎病と

確定診断の上急性期治療 (IVIG と抗血小板療法) を受けた症例で、説明の上研究協力の同意が得られた患児を対象とする。年齢・性別は問わない。

【方法】通常の採血時にあわせて本研究用の採血を行う。すなわち、治療開始 (ガンマグロブリンおよびアスピリン投与) 直前、および治療開始 2 日後、2 週間後、発病 1 ヶ月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後にそれぞれ採血を行い、以下の測定を行う。

(1) 血小板数: 本大学臨床検査部に委託。

(2) 血小板由来マイクロパーティクル (PDMP): EDTA-ACD 採血管 (ニプロ、コード 31-601) に採取し、遠心分離後 -20°C 以下に凍結保存する。ある程度の検体数の集積を待ち、ELISA 法で測定。

(3) 血中ヒドロペルオキシド: ヘパリン血清を用い、ウイスマー社製酸化ストレス測定機器 (FREE) を用いて測定。

(4) 血中還元力: 前項目と同じ

(倫理面の配慮)

難治性川崎病 (iKD) の早期診断方法の確立のに向けた全ての基礎研究では、患者からの血液採取とその研究応用について、各施設の倫理委員会承認後に、両親からのインフォームドコンセントを取得して行っている。

5) くすぶり型川崎病の検討

2008年4月から2009年3月末までの1年間に、国立成育医療センターに入院した川崎病症例を後方視的に検討する。全症例を、初回IVIG後の解熱の有無および、発症から1ヶ月後時点における遷延症状の有無によって、A、B、C、Dに分類（A群：発熱持続＋、症状遷延＋、B群：発熱持続－、症状遷延＋、C群：発熱持続＋、症状遷延－、D群：発熱持続－、症状遷延－）し、IVIG投与前に検査所見、冠動脈病変の発症頻度について比較検討する。

（倫理面の配慮）

個人情報扱わない。

C. 研究結果

1) 難治性川崎病(iKD)の定義に関わるアンケート調査

アンケート調査票は、2009年12月18日締め切り既に発送して、2010年1月12日までに334施設から回答があった。残りの311施設に督促を行い、2010年1月26日現在までに合計431施設(66.8%)から回答があった。

返送された調査票はチェックした上で専門業者に委託して、現在入力作業中である。入力作業が終了し次第、集計な家具と解析作業に入る予定である。

2) インフリキシマブ(IFM)療法の現状把握と安全性のアンケート調査

156施設から回答が得られたのでそれをまとめた。その結果インフリキシマブ(IFM)使用例は33例(13施設)（男：25例、女8例）報告された。その他、エラスポール29例、ウリナスタチン67例、シクロスポリン10例、血漿交換療法13例もIFM前後で施行されていた。年齢は生後4ヶ月から8歳5ヶ月までの範囲でIFMが使用されていた。有効は24/33例(73%)、再発熱2例であった。冠動脈瘤は12例に残存した。第10病日未満で使用された例では4/18例(28%)、第10病日以後の使用では5/15例(33%)に瘤が残存した。IFMが使用された33例がIVIG不応であった。24例(73%)で瘤が見られなかった。1例に瘤の増悪作用があると判定されていた。副作用は4例(発熱2例、発疹1例、感染症1例)に認められた(12%)。

3) 冠動脈瘤内血栓に対する血栓溶解療法についてのアンケート調査

2010年1月12日までに334施設から回答があった。残りの311施設に督促を行い、2010年1月26日現在までに合計431施設(66.8%)から回答があった。

返送された調査票はチェックした上で専門業者に委託して、現在入力作業中である。入力作業が終了し次第、集計な家具と解析作業に入る予定である。

4) 難治性川崎病(iKD)の早期診断方法の確立のに向けた基礎研究

① 液性因子の検討：

難治性川崎病を予測するためのサイトカイン/バイオマーカーを探索する目的で、初回 IVIG 療法前のデータに限定して解析した。初回 IVIG 療法に対する反応良好例 (n=39) と不応例 (n=12) とを比較して測定値に有意差がみられたのは、PRV-1 ($p < 0.0001$)、IL-6 ($p = 0.05$)、G-CSF ($p = 0.05$)、sTNFR2 ($p = 0.05$) の 4 種類だった。IL-8 および sTNFR1 では有意差はみられなかった。さらに発症後 4 週間の時点で冠動脈障害(-)の症例 (n=46) と冠動脈障害(+)の症例 (n=7) とを比較すると、測定値に有意差がみられたのは、PRV-1 ($p < 0.0001$)、G-CSF ($p = 0.03$)、sTNFR1 ($p = 0.001$)、sTNFR2 ($p = 0.02$) の 4 種類だった。IL-6 および IL-8 では有意差はみられなかった。各サイトカイン/バイオマーカーの間、あるいは WBC、CRP、AST などの臨床検査値との相関を調べたところ、IL-6 と CRP ($r = 0.404$, $p = 0.003$)、G-CSF と PRV-1 ($r = 0.715$, $p < 0.0001$) との間に、それぞれ強い正の相関が認められた。

② 川崎病特異抗体の検討

川崎病患者約 30 名について二次元ウェスタンブロットを行って、自

己抗体が反応するスポットを検索した。その結果、4 名の患者について、共通の抗原スポットと反応する結果が得られた。代表的な解析結果を図 2 として示す。図の矢頭で示したスポットが 4 名の患者血清で共通に反応しているのが認められる。同様の実験をすべての患者について行い、抗原タンパク質を 3 種同定した

③ 血小板由来マイクロパーティクル (PDMP) と酸化ストレス測定

現在、方法 4) - ③ の内容で検討を進めている。これまで得られた結果を以下に示す。

i. PDMP (血小板由来マイクロパーティクル) について

一般的な急性有熱性疾患 33 例に比べて、治療開始前の川崎病症例では PDMP が有意に高値であった。次に PDMP を血小板 1 万あたりの値で評価した。治療に反応良好であった 20 例のうち IVIG を施行した 16 例において、PDMP (/Plt 1 万) は IVIG 後に有意に低下傾向を示したが、IVIG を施行しなかった 4 症例ではむしろ上昇傾向を示した。なお、IVIG を施行したが冠動脈障害を合併した 1 例では IVIG 後も高値を保っていた。また、IVIG を施行し心血管後遺症がなかった 16 例の中で、発症より 2-3 ヶ月後に急性期治療プロトコルに従い抗血小板療法を中止した

後に PDMP が再上昇する症例も散見され、さらに発症後6カ月においてもやや高値を示す症例も見うけられた。

ii. 酸化ストレスについて

修正比は急性期には基準範囲を大きく下回り、経時的に上昇傾向を示した。しかし、発症より約3カ月後でも修正比が低値のままである症例も見られた。

5) くすぶり型川崎病の検討

対象期間に国立成育医療センターで入院加療を行った川崎病症例は 81 症例であり、IVIG を行わずに軽快した 4 症例を除く 77 症例について検討を行った。77 症例のうち、各群の症例数は各々、A 群 6(7.8%)、B 群 7(9.1%)、C 群 14(18.2%)、D 群 50(69.9%)であった。4 群間で、明らかな季節性、性差は認めなかった。罹患時の月齢、入院病日については、有意差は認めなかった。治療開始前の主要徴候についても有意差は認めなかった。それぞれの群で冠動脈病変を合併した症例は、A 群 4 例(66.7%)、B 群 3 例(42.9%)、C 群 2 例(14.3%)、D 群 2 例(4.0%)であった。症状が遷延した群 (A 群と B 群) と症状が消退した群 (C 群と D 群) との 2 群間で、冠動脈病変の発症を従属変数として二項ロジスティック回帰分析を行うと、症状遷延群は症状消失群に比べて冠動脈病変発症の相対危険度が 17.5 倍、

高かった(オッズ比 17.50、95%信頼区間 3.95-77.48)。同様に、発熱持続群

(A 群、C 群) と解熱群 (B 群、D 群)

とで分析を行うと、発熱持続群は、解熱群に比べて冠動脈病変発症の相対危険度が 4.5 倍、高かった (オッズ比 4.46、95%信頼区間 1.18-16.78)。また、発熱持続群(A 群と C 群)および解熱群 (B 群と D 群) の中で、それぞれ症状遷延の有無を共変量としてロジスティック回帰分析を行うと、A 群は C 群に対して 12.0 倍 (オッズ比 12.00、95%信頼区間 1.25-115.36)、B 群は D 群に対して 18.0 倍 (オッズ比 18.00、95%信頼区間 2.30-141.16)、それぞれ冠動脈病変発症の相対危険度が高かった。

治療内容についてみると、発熱持続群 (A 群と C 群) の 2 群間、および解熱群 (B 群と D 群) の 2 群間では、初回免疫グロブリン投与病日、免疫グロブリン相投与量には有意差は認めなかった。

D. 考察

1、インフリキシマブ治療アンケート； IFM には多くの急性期・慢性期の合併症が報告されており、安易に使用するべきでないとする意見が多い。一方、難治例では巨大冠動脈瘤を残す危険性 (Risk) が高く、期待される効果 (Benefit) との balance を考え使用さ

れていると思われる。IFMは全例、IVIG不応例で使用され、使用時期は第10日前後で分けた場合、ほぼ同数であった。まだまだ、IFM使用時期は遅めで、使用には現場の医師は慎重になっていると想像される。73%で解熱効果が見られた。副作用は12%で見られたが重大な副作用はなかった。副作用は感染症1例があったが、本当に副作用か否か検討する必要がある。CAL合併症は使用第10病日前でも28%に発生したが、IVIG不応の難治性KDで重症な患者に偏った可能性もある。今後は、さらにアンケート調査を継続し、全国での使用例数の把握に努めて、症例数>100例以上の数で、解熱効果、CAL合併症頻度、使用前併用薬剤、IFM使用前の感染症チェックの現状についての調査も継続して行う必要がある。

当研究班で、今回、川崎病に対するインフリキシマブ治療の指針案(別添)を作成したので、参考にしていただき、ご批判をお願いしたい。

2、難治性川崎病(iKD)の早期診断方法の確立のに向けた基礎研究

① 液性因子の検討

S100 カルシウム結合蛋白(S100A9)や、幼若な桿状核好中球に発現するCD177(polycythemia rubra vera 1, PRV-1)のmRNAおよび蛋白の発現は、他の熱性疾患と比べて有意に

亢進しており、IVIG療法によって著名に抑制された。さらに、IVIG不応例では治療後もこれらの蛋白の発現が低下しなかったことから、川崎病患者の治療反応性を予測する上で有用なバイオマーカーになるのではないかと期待された。今回の検討から、初回IVIG療法に対する反応性を予測する上でも、また後遺症としての冠動脈障害の発生を予測する上でも、PRV-1が感度、特異度ともに最も優れたバイオマーカーであることが示された。

② 川崎病特異抗体の検討

川崎病は血管内皮細胞に炎症反応が生じると考えられており本研究で同定した抗原は、診断マーカーとして有用であり、病因の解明にも役立つと考えられる。またγグロブリン療法に反応しない患者の血清の反応性も調べることで、川崎病の疾患の性質に応じてさらにグループ分けすることも可能ではないかと考えられる。

③ 血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)と酸化ストレス測定

PDMPは血管炎の程度と平行に変動している可能性が示された。したがって、川崎病血管炎とそれによる血小板活性化は我々の予想をはるかに上回り長期にわたって持続している可能性が示された。

酸化ストレス測定の結果からは、発症当初異常高値であった血中ヒドロペルオキシドが徐々に低下傾向を示すことと、血中還元力が高めを維持することによる。しかし発症より約3カ月後でも酸化ストレス状態はより長期にわたって持続している可能性が示された。

これらの2つの研究から、川崎病血管炎の病態評価に PDMP と酸化ストレス測定が有用である可能性が示された。

今後は IVIG 不応例、治療難治例、また冠動脈障害合併例での評価を進めることにより、これらの予測やより迅速な対応を目指した早期発見につなげるためのデータを収集する。もって、PDMP と酸化ストレスの川崎病急性期における血管障害バイオマーカーとしての臨床的意義を、より堅実なものとすることを目標とする。

3、くすぶり型川崎病の検討

川崎病症例の中で、発熱以外の症状が遷延する症例は、解熱は得られていても、炎症が残存した状態であり、冠動脈病変のハイリスク群であると考えられる。川崎病の臨床経過を評価する際には、熱型のみならず焦点をおくのではなく、その他の症状の経過にも留意すべきであると考えられる。

4、全体の結果を通して

1) 達成度について

1年間の IFM 使用状況について全国調査を行うことができた。解熱効果、CAL 合併への効果、副作用の実態が1年間のみの限定期間のみの症例数に限ってだが、明らかになった。この統計で集められた IFM 使用患者全員が、iKD であり、2回目の IVIG 後の使用であった。今後は、初回 IVIG 不応例に対しての2回目の IVIG の代用としての IFM 治療の可能性をさぐりたい。初回 IVIG 不応例へ2回目の IVIG を行わず IFM 投与を代用することの安全性、効果が定まれば、血液製剤の使用量の減少、医療費減少の一助になる。KD 自体が、日本の発症例数が圧倒的に多く、診断能力、診療レベルが世界トップであることは自明のことである。そのような環境の中、KD 患者への IFM の使用例数の蓄積がなされ、安全性、効果、CAL への効果にある程度の目安が出て、iKD への治療法の混乱を納めることが、日本で実現すれば、それは国際的基準となりうる。iKD の IFM 治療法が標準化されれば、患者が高熱で苦しむ期間が短くなること、さらなる巨大冠動脈瘤合併者の減少が見込まれる。尚、川崎病への IFM 使用の指針案を提案したのでご批判をお願いしたい。

また、アンケート調査結果は、報告書作成時期までには間に合わなかったが、結果が出次第、公共の場での発表を行いたい。

2) 研究結果の学術的・国際的・社会的意義について

iKD への IFM 使用例の検討により、IFM の応用への道が開ける可能性がでた。このことは、混乱している iKD の治療法の確立へ一歩前進したことになる。

また、液性因子の検討では、初回 IVIG 療法に対する反応性を予測する上でも、また後遺症としての冠動脈障害の発生を予測する上でも、PRV-1 が感度、特異度ともに最も優れたバイオマーカーであることが示された。今後、PRV-1 の臨床応用が実現すれば、初回 IVIG 前の難治性川崎病の予想も可能かもしれない。

、川崎病特異抗体、血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)と酸化ストレス測定を KD の重症度判定へ応用する試みは、臨床的に有用なだけでなく、現在、KD 診断に特異的検査所見がないことから、重症度判定だけでなく、確定診断、経過判定に貢献する可能性が大きい。

くすぶり型 KD が CAL を合併しやすいことが明らかになり、ここでいう iKD のみでなく、初回 IVIG 反応例でも、発症1ヶ月時の遷延する臨床症状が存在する場合の重要性の認識は、患者フォロー、CAL 検査に重要なインパクトを与える。

3) 今後の展望について

IVIG 不応、解熱、再燃、再発など KD の診断に関わる用語が提唱されたものの、まだ、一般化していない。今回、これ

に関する全国アンケート調査の結果を踏まえて、初回 IVIG 不応という難治性 KD の定義の統一を計りたい。そのことは、全国の医師間で混乱していた概念を統一するもので、臨床経過の検討、評価時のデータ解析の正確性を高めるであろう。

現時点で結果が間に合わなかったが、急性期の冠動脈内血栓症の治療法には、全く、最少されるべき治療法がないのが現状である。この病態は、時に心筋梗塞を起こしうる状態であるが、症例数が少なく、検討は全くされていない。今回施行したアンケート調査結果を元に、日本として、血栓溶解療法の適応、溶解方法、手段、安全性の検討を行い、ガイドラインを作成したい。

PRV-1、川崎病特異抗体、血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)と酸化ストレス測定については、KD の診断基準に入る可能性の追求、iKD の IVIG 投与前診断、予想に役立つかどうかを見極めたい。

1年に満たない期間では、ある程度の結果が出せたと考える。

E. 結論

現時点では、インフリキシマブ(IFM)の副作用はあっても軽症であり、難治性 KD の治療に応用可能である。実際、全国で使用されている。初回 IVIG 不応例を難治性 KD(iKD)と定義

すると、iKD の治療（添付の指針案を参照）は、

- 1) 2 回目の IVIG 治療を追加することは、現状は許される治療法である。
- 2) IFM は、iKD の 2 回目 IVIG 不応例で使用することは効果、安全性から妥当性が高いであろう
- 3) IFM 投与量は 5mg/kg、1 回で十分であり、投与可能年齢は、BCG 接種後 6 ヶ月以降で、投与前に肺炎等細菌感染症が否定できることが条件となるかもしれない。投与前には可能な限り、肺 CT 検査を行う。
- 4) iKD の診断を早期に（可能なら初回 IVIG 前に）鑑別する検査法として、PRV-1、川崎病特異抗体、血小板由来マイクロパーティクル（PDMP）、酸化ストレス測定は有用かもしれない
- 5) 解熱が得られた後も、発症 1 ヶ月時点で遷延する症状が存在する場合は、CAL 合併には十分に注意して検査を行う必要がある。
- 6) 検討数が少ないため、データとしては不十分である。症例数の蓄積が必要である。また IVIG 不応例、解熱、再燃、再発などの定義が全国の医師の間で統一されていない可能性があること（用語の定義統一が不十分な可能性があること）

から、これら定義を明確にして、基礎的データの信頼性を高めなければならない。

7)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

<口頭発表（国内）>

- 1、八幡倫代、濱岡亜希子、藤井麻衣子、小澤誠一郎、中島浩司、濱岡建城、川崎病遠隔期における酸化ストレス動態。第 29 回日本川崎病学会、10 月、2009 年、名古屋
- 2、福田清香、小穴慎二、賀藤均、伊藤秀一、斉藤昭彦、阿部淳。解熱後も症状が遷延し、冠動脈病変が進行した川崎病症例の検討。第 29 回日本川崎病学会、10 月、2009 年、名古屋
- 3、阿部淳。川崎病の診断と治療のバイオマーカーを探して。特別講演。第 29 回日本川崎病学会、10 月、2009 年、名古屋
- 4、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
- 5、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

- 6、 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
- 7、 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
- 8、 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
- 9、 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
- 10、 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
- 11、 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での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
- 12、 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
- 13、 佐地勉、荻野廣太郎、濱岡建城:抗 TNF α 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
- 14、 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
- 15、佐地勉:川崎病治療アルゴリズム—大量 IVIG と抗 TNF α 製剤 (レミケード) の安全性・有用性—, 第 5 回静岡川崎病研究会, 静岡, 2009.7
- 16、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、市田露子、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—RAISE study—, 第 24 回関東川崎病研究会, 東京, 2009.6
- 17、Saji T: Multi-potential Effects of Sildenafil and PDE-5 Inhibitor – Pulmonary Vasodilatation and Beyond (Special Lecture). 10th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation. Matsushima, 2009.6
- 18、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
- 19、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
- 20、阿部淳. 川崎病の診断と治療のバイオマーカーを探して. 第 29 回日本川崎病学会. 2009 年 10 月. 名古屋
- 21、福田清香, 小穴慎二, 賀藤均, 伊藤秀一, 斎藤昭彦, 阿部淳: 解熱後も症状が遷延し冠動脈病変が進行した川崎病症例の検討. 第 29 回日本川崎病学会. 2009 年 10 月. 名古屋
- 22、松田明生, 斎藤博久, 阿部淳, 平尾豊: 高濃度 IgG による冠動脈血管内皮細胞の炎症抑制機序について. 第 29 回日本川崎病学会. 2009 年 10 月. 名古屋
- 23、服部成介 プロテオミクス技術による細胞内シグナル伝達系の解析. 日本蛋白質科学会年会 ワークショップ 2009.05.21 熊本
- 24、服部成介 プロテオミクス技術による細胞内シグナル伝達系の解析. JHUPO 年会 シンポジウム 2009.07.27 東京
- 25、服部成介 プロテオミクス技術による細胞内シグナル伝達系の解析. 日本生化学会大会 シンポジウム

2009.10.23 神戸

26、 The evaluation of platelet function in Kawasaki disease using platelet-derived microparticles, 第9回国際川崎病シンポジウム, 平成20年4月10-12日. 台湾

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.

9. 賀藤 均 特集川崎病: 抗サイトカイン療法. 小児内科. 41(1): 99-102, 2009

10、阿部淳: 川崎病の病因. スーパー抗原. 「小児科臨床ピクシス9: 川崎病のすべて」石井正浩編. 中

山書店. 東京. 32-33. 2009.

- 1 1、阿部淳: 川崎病と遺伝. マイクロアレイからみた病因と病態. 「小児科臨床ピクシス9 : 川崎病のすべて」石井正浩編. 中山書店. 東京. 50-53. 2009.

H. 知的所有権の出願

なし