

の測定回数は1回が44名で最も多く、2回の32名と合わせて全体の75%を占めた。難治性川崎病患者では測定回数も多くなり、最多では1名の測定回数が13回に達するものもあった。

今回は、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 (図2)。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 (図3)。

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、それぞれ強い正の相関が認められた (図4)。

#### D. 考察

私共の研究室では、これまでに、IVIG 療法前後での川崎病患者の末梢血細胞における遺伝子発現プロファイルをマイクロアレイを用いて調べ

てきた。その結果、末梢血中の単核球、モノサイト、および好中球では、IVIG 療法のアトで発現が亢進する遺伝子よりも発現が減少する遺伝子の数が圧倒的に多いこと、抑制される遺伝子の細胞生物学的機能は非常に多彩であること、などが分かった。中でも、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 療法によって著明に抑制された。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、PRV-1 とさまざまな炎症性サイトカインを同時に測定することにより、難治性川崎病を早期に診断するためにはどの因子、あるいはその組み合わせがバイオマーカーとして最も有用であるかを検討した。その結果、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、特異度ともに優れていることが分かった。IL-6 は初回 IVIG 不応例では有意に高かったが、冠動脈障害の有無との相関はみられなかった。逆に、sTNFR1 は冠動脈障害(+)例では有意に高かったが、初回 IVIG に対する反応性とはあまり関連しなかった。G-CSF は PRV-1 ほど明瞭ではないものの、初回 IVIG 療法不応例およ

び冠動脈障害(+)例の両方で有意に上昇していた。

PRV-1 と血清 G-CSF 濃度とに強い正の相関がみられたことは興味深い。G-CSF は主として血管内皮細胞や血管平滑筋細胞から産生され、骨髄における顆粒球の分化増殖を亢進するとともに顆粒球の循環血流中への移行を促進する作用をもつ。川崎病患者で好中球の PRV-1 と血清 G-CSF の両方が上昇するのは、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞における G-CSF の産生が亢進し、そのために骨髄から末梢血への幼若好中球のリクルートが亢進するような血管炎の病態が、川崎病急性期の特徴のひとつであることを示唆するものかもしれない。

今回、難治性川崎病では IVIG 療法開始前からすでに、PRV-1 と G-CSF の産生が有意に亢進していることが明らかになった。これらの上昇が血管炎の重症度を反映すると考えるならば、病初期の血管組織での炎症の強さがその後の冠動脈障害の発生に影響することも、この結果からは推察される。初期治療の重要性について、今後これらのバイオマーカーの測定データを集積しながら検討する計画である。

#### E. 結論

IVIG 療法前後での血漿中のサイトカイン濃度および好中球の PRV-1 蛋白量を測定した。その結果、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。

#### I. 健康危険情報

該当なし

#### J. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.
2. 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.

##### 2. 学会発表

1. 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
2. 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
3. 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

#### K. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 4. 特許取得

該当なし

##### 5. 実用新案登録

該当なし

## 6. その他

図 1. 月別の患者数と検査件数

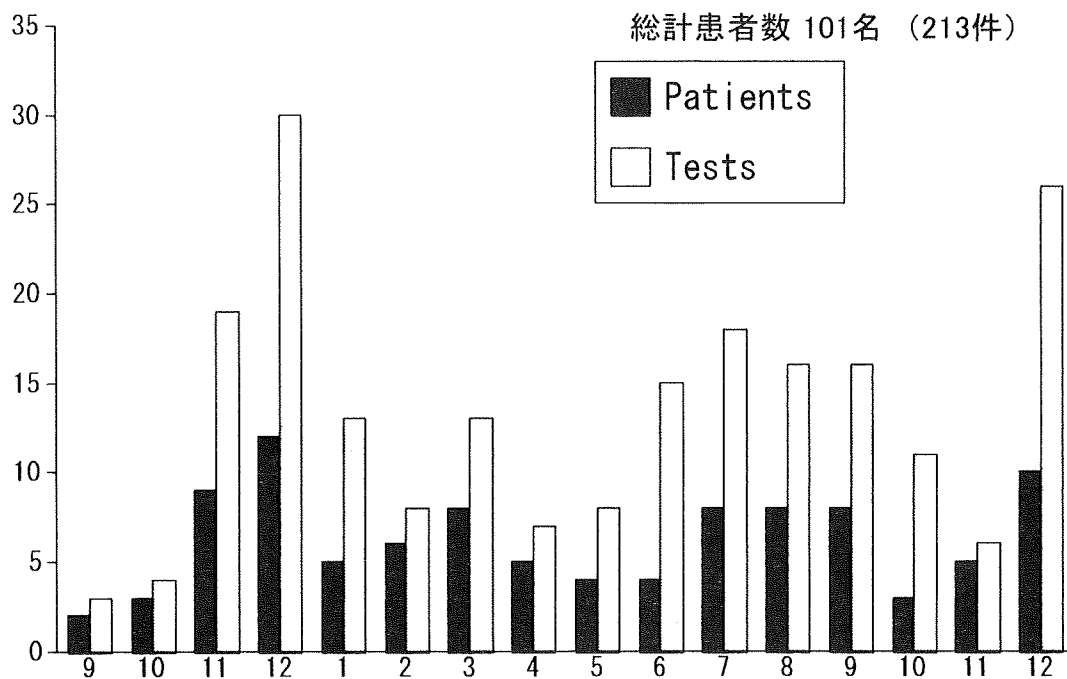


図 2. IVIG 療法に対する反応性と各バイオマーカーの値

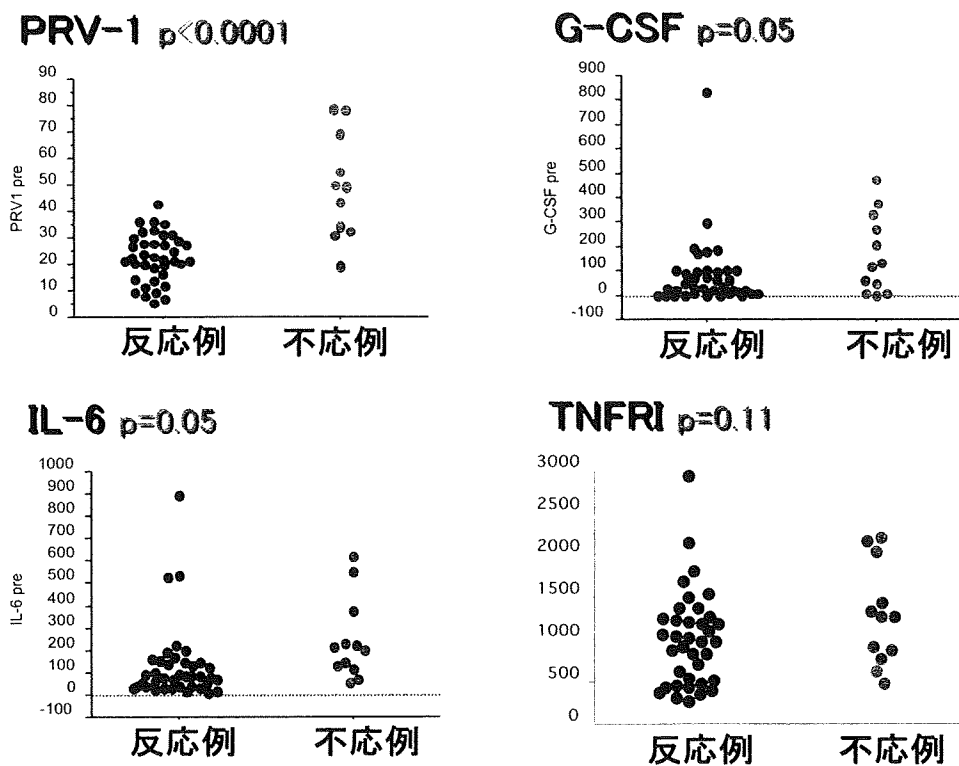


図 3. 冠動脈障害と各バイオマーカーの値

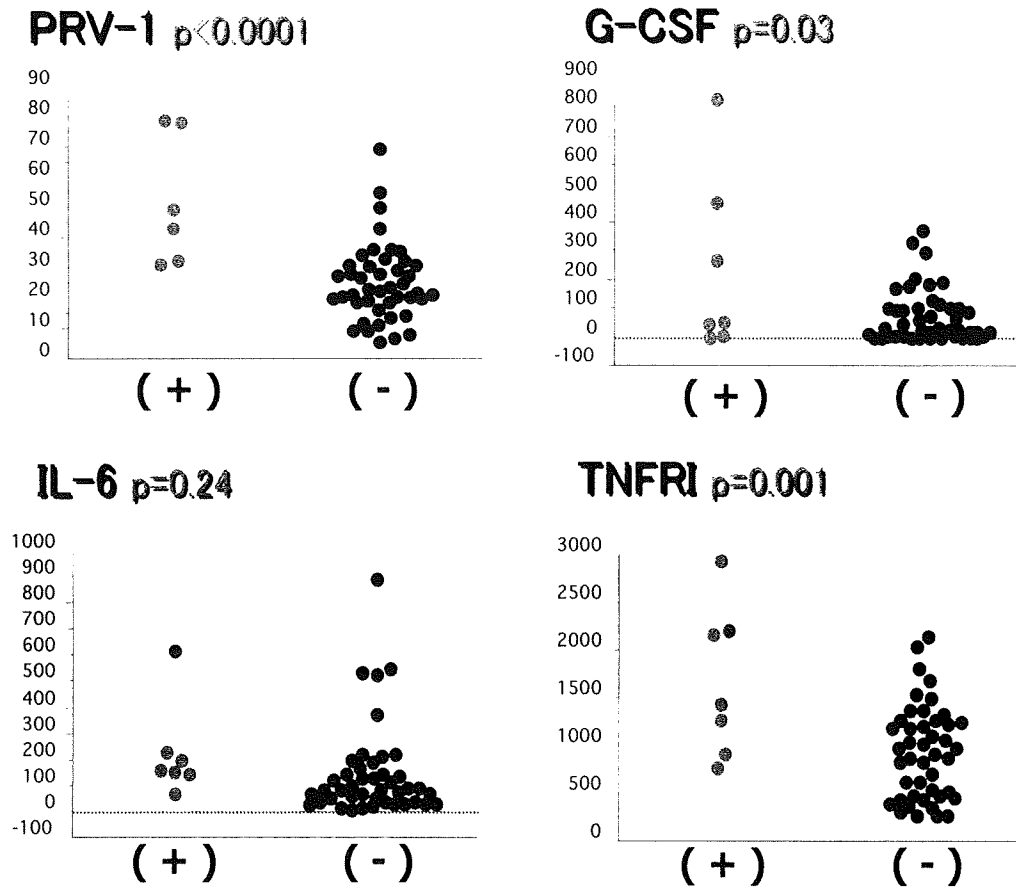
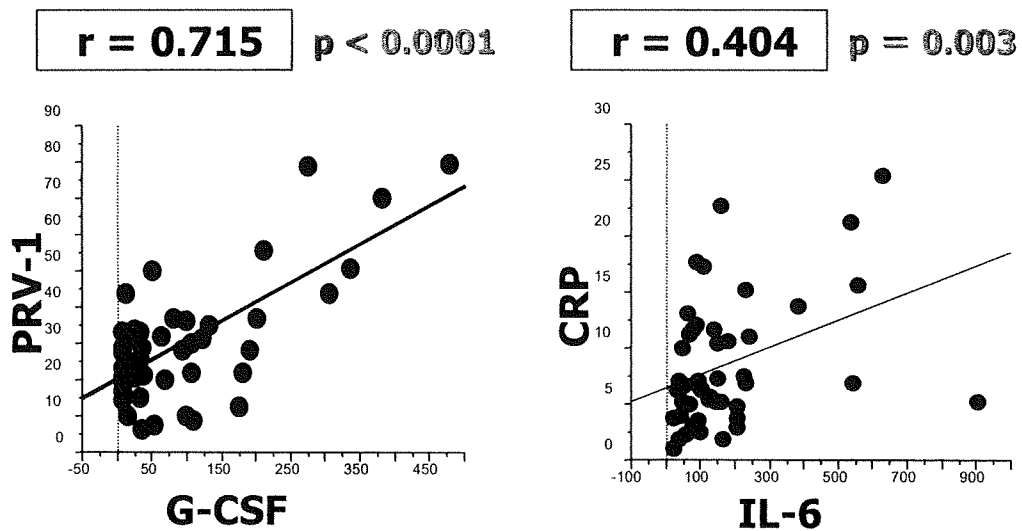


図 4. PRV-1 と G-CSF との正の相関



厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服事業）  
分担研究報告書

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  
（くすぶり型）の検討

分担研究者	国立成育医療センター循環器科	賀藤 均	医長
分担研究者	国立成育医療センター研究所	坂本なほ子	室長
研究協力者	国立成育医療センター思春期診療科	小穴慎二	医長
研究協力者	国立成育医療センター腎臓科	伊藤秀一	医長
研究協力者	国立成育医療センター総合診療部	福田清香	研究員

### 研究要旨

今回、我々は、2008年4月1日から2009年3月31日の1年間に、国立成育医療センターでIVIG施行した川崎病77例で後方視的に検討を行った。A群（発熱持続あり、症状遷延あり）、B群（発熱持続なし、症状遷延あり）、C群（発熱持続あり、症状遷延なし）、D群（発熱持続なし、症状遷延なし）の4群として、冠動脈病変発生危険度を検討した。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った。その結果、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。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。

## A. 研究目的

川崎病の大量免疫グロブリン静注療法(IVIG)に際しては、解熱は得られるものの、発熱以外の症状が遷延する症例をしばしば経験する。これらの中には、解熱後に冠動脈病変が進行する症例が存在する。1回目の大量免疫グロブリン静注療法後に解熱した後も症状(眼球結膜充血、口唇発赤など)が遷延するという状態は、冠動脈病変発症の一つのリスク因子となるのではないかと考えた。これは、川崎病の治療のエンドポイントは解熱というより冠動脈合併症予防とする観点からすると、従来は、あまり注目されてこなかったことも事実である。

今回、我々は、冠動脈病変の発症における、発熱以外の症状が遷延することのリスクを評価すること目的として、検討を行った。

## B. 研究方法

2008年4月1日から2009年3月31日の1年間に、国立成育医療センターで入院加療を行った川崎病症例をカルテ内容から後方視的に検討した。川崎病の診断は日本川崎病学会の診断基準(第5版)を用いた。

解熱の定義を、初回IVIG投与後24~36時間時点での解熱とした。症状の遷延は、発症から1ヶ月時点における川崎病診断基準主症状が存在する場合とした。調査期間に経験した全ての症例を、解熱、遷延症状の有無によって、分類し、便宜上、A群(発熱持

続あり、症状遷延あり)、B群(発熱持続なし、症状遷延あり)、C群(発熱持続あり、症状遷延なし)、D群(発熱持続なし、症状遷延なし)の4群とした(表1)。

それぞれの群間で、背景、IVIG投与前の検査所見、冠動脈病変の発症頻度について検討を行った。冠動脈病変の診断は、厚生労働省の診断基準に則り、5歳未満の児では内径3mm以上を拡張、5歳以上では内径4mm以上を拡張とした。また、冠動脈病変の近位・遠位の径と比べて1.5倍以上の口径差があるもの、明らかな表面不整を有するものも含めた。急性期のみの一過性の変化は除外し、1ヶ月時点で認めるものに限定した。

解析には、Kruskal-Wallis検定とMann-Whitney検定、二項ロジスティック回帰分析を用いた。P値は0.05未満を有意差ありと判断した。全ての検定は、SPSS statistics 17.0(SPSS Japan Inc.)により行った。

倫理面の配慮

## C. 研究結果

対象期間に当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(図1)。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%) (図2)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った。その結果、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、初回ガンマグロブリン投与病日、ガンマグロブリン相投与量には有意差は認め

なかった。

#### D. 考察

IVIG治療後速やかに解熱する群でも冠動脈病変合併症が出現することは、川崎病を治療する小児科医の中では周知のことである。報告によってまちまちだが、8~19%とする報告もある。ただ、今回、我々は、解熱しても、血管炎症状である眼球結膜純血、不定型発疹、四肢末端の変化(掌蹠紅斑と硬性浮腫)が持続する場合で、冠動脈が拡大する患者を数人経験した。川崎病容疑例は、冠動脈病変を伴わない主要4症状例と、冠動脈病変の有無に関わらない主要3症状以下の症例である。発熱のない例もある。このような容疑例でも、特に有熱期間の短い例でも、冠動脈病変を合併する率は、典型例と変わらない印象であった。第17回川崎病全国調査成績は、この印象を裏付ける数字を出している。即ち、3つの主要症状を呈した容疑例での冠動脈病変出現頻度は18%であった。巨大瘤の出現頻度は0.5%であり、これは、6つの主要症状がそろった典型例の冠動脈出現頻度15.5%(巨大瘤0.3%)、5症状そろった例での冠動脈出現頻度12.9%(巨大瘤0.2%)より大きい数字となる。このことは、川崎病の治療のエンドポイントが解熱のみでいいのかという大きな疑問を呈する理由の一つとなった。

我々は、IVIG後速やかに解熱しても1ヶ月の病日に川崎病主要症状が存在するかどうか冠動脈病変発生



に關与する可能性を考へて、検討した。解熱要因は別にして、症状遷延群は、症状遷延しない群に比し、冠動脈病変危険度は 17.5 倍にもなつた。他方、発熱持続群（IVIG 不応群）は解熱群に比し、冠動脈病変危険度は約 4.5 倍であつた。発熱持続群でも症状遷延した場合は、症状が遷延しなかつた群に比し、冠動脈病変発生危険度は 12 倍であつた。また、解熱群でも症状遷延した群は、症状遷延しなかつた群に比し、冠動脈病変発生危険度は 18 倍であつた。解熱群で症状の遷延しなかつた群ということは、最も IVIG が効果があつた群であり、それとの比較となるが、それでも、解熱群での症状遷延した場合の冠動脈病変発生危険度の大きさが顕著な値となつた。単純には言へないが、発熱要因より、発症後 1 ヶ月時に発熱以外の主要症状が存在するかどうか冠動脈病變の発生頻度に大きく影響していそうな結果であつた。このような結果は、まだ、報告されていない。我々の今回の報告だけでは、不十分であり、更なる検討が必要だが、IVIG 後の解熱のみにとられることのない注意深い観察が重要と言へる。

#### E. 結論

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、冠動脈病變のハイリスク群であると考えられる。

川崎病の IVIG 後の臨床経過を評価

する際には、解熱をエンドポイントとするのではなく、その他の主症状の経過にも留意すべきであると考える。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産の出願・登録状況

なし

表 1

	A	B	C	D
発熱持続	+	-	+	-
症状遷延	+	+	-	-

図 1

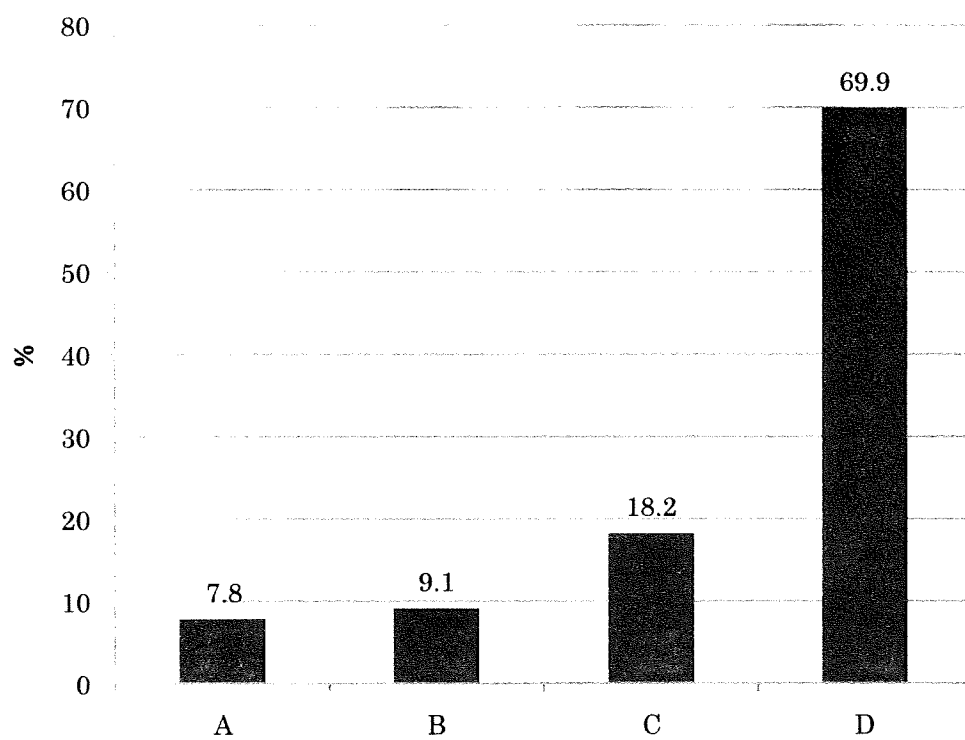


図 2

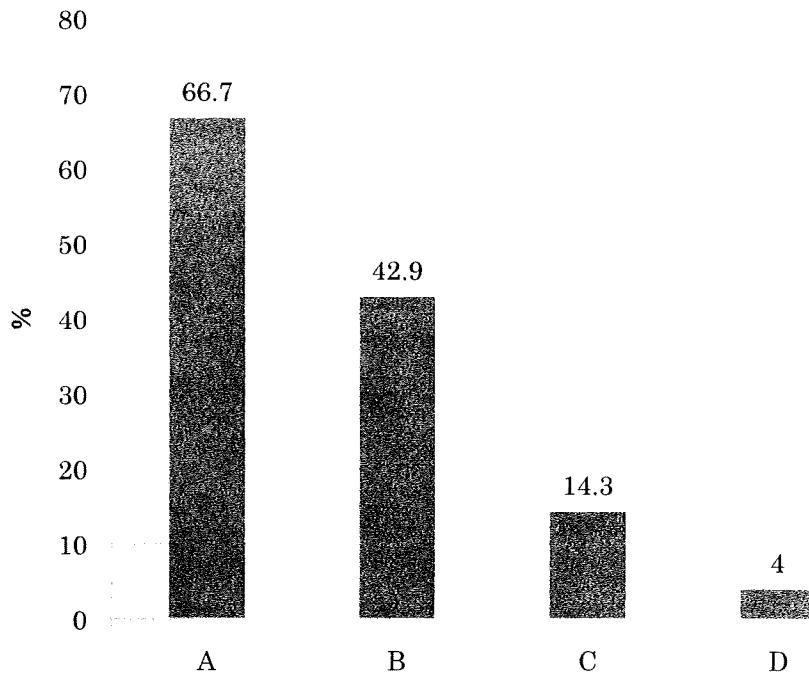


表 2

	オッズ比
症状遷延群(A+B)	17.5
発熱持続群(A+C)	4.46

表 3

	オッズ比
発熱持続あり症状持続あり	12.00
発熱持続なし症状持続あり	18.00

