特集：ゲノム医科学と自己免疫疾患
総　説

川崎病の罹患感受性遺伝子の同定

尾内善広

Identification of susceptibility genes for Kawasaki disease

Yoshihiro Onouchi

Laboratory for Cardiovascular disease, Center for Genomic Medicine, RIKEN

(Received March 1, 2010)

summary

Kawasaki disease is an acute febrile illness of infants and children with unknown etiology. Coronary artery lesions occurring in 20–25% of untreated patients of KD has made KD a leading cause of acquired heart diseases of childhood in developed countries. High prevalence in East Asian countries is one of the epidemiological features of KD and has suggested genetic factors underlying the disease pathogenesis. We tried to identify genetic variants relevant to KD susceptibility by sibpair linkage study and linkage diseuilibrium mapping with SNPs and found that inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kianse C gene is a susceptibility gene for KD. We also found the negative regulatory role of ITPKC in TCR signaling and the mechanism by which the responsible SNP in intron 1 of the gene affects transcripts level of *ITPKC*. Our findings highlighted the importance of Ca^{2+}/NFAT pathway in the pathogenesis of KD and shed light on the possibility of immuno-suppressants targeting the pathway as a therapeutic strategy for KD.

Key words——Kawasaki disease; susceptibility gene; SNP

抄　録

川崎病（Kawasaki disease）は乳幼児に好発する原因不明の急性熱性疾患である．症例の多くは自然軽快するが，無治療で経過した川崎病患児の約20～25%に冠動脈瘤や拡張に代表される冠動脈病変が生じ先進国における小児の後天性心疾患の最大の原因となっている．川崎病は東アジア，特に日本人に多く発症すること，同胞間の再発危険率が高いことなどから遺伝的要因が原因の一端を担っていると考えられ，その解明に向けた研究が国内外で進んでいる．我々は罹患同胞対解析と連鎖不平衡マッピングを組み合わせたゲノムワイドアプローチにより inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase-C（*ITPKC*）が人種間に共通した川崎病の感受性遺伝子であることを発見した．ITPKC がT細胞内における NFAT を介したサイトカイン産生に抑制的に働くこと，イントロン1に位置する機能的多型により ITPKC 産物が減少するメカニズムも判り，川崎病の病態に Ca^{2+}/NFAT 経路が重要であることが示唆された．Ca^{2+}/NFAT 経路を抑制するシクロスポリンA（CsA）や FK506 がエヴィデンスに基づく川崎病の治療薬となる可能性を検討中である．今後はさらに検討の幅を広げ，さらなる感受性遺伝子の同定を通じ川崎病の臨床へ貢献したいと考えている．

川崎病は①5日以上続く発熱，②両側眼球結膜の充血，③不定形発疹，④四肢末端の変化，⑤口腔，口唇の発赤，⑥頸部リンパ節の腫脹を主要症状とし5歳以下の乳幼児が主に罹患する原因不明の疾患である[1]．病理学的には全身の中小動脈の血管炎であり，冠状動脈に生ずる拡張や動脈瘤が先進国における小児の後天性心疾患の最大の原因である．過去に3度にわたる全国規模の流行をみたことや，冬季に罹患率が高いこと，流行の移動が観察されたこと等は何らかの感染因子の関与を強く示唆する．しかしながらこれらの疫学的特徴を説明しうるような川崎病の原因は未だ特定されていない．その一方で川崎病は日本，朝鮮，台湾といった東北アジア地域に罹患率が高いことが大きな特徴であり，同胞罹患率も高いことなどから遺伝的要因の関与が示唆されている．我々の研究グループでは川崎病の原因究明，新しい治療法の開発に資することを目的とし，川崎病の遺伝的要因の解明に取り組んでいる．

独立行政法人理化学研究所　横浜研究所ゲノム医科学研究センター循環器疾患研究チーム

川崎病の疫学

川崎病は1967年に川崎富作博士により初めて報告された[1]．我が国の近年の0-4歳人口10万人に対する川崎病の罹患率はおよそ200人であり[2]，欧米諸国に比べ10-20倍高い頻度である．韓国（同105人）[3]，台湾（同69人）[4]，中国（同37-55人）[5~7]が日本に次いでいる．日系＞中国系＞ハワイ系＞フィリピン系＞白人の順で罹患率が高いとのハワイでの調査結果もあり[8]，罹患率の違いに寄与するものは地理的要因よりもむしろ民族の遺伝的背景であるという考えを支持する．また藤田らは川崎病の家族内発生について調査し，川崎病既往児の同胞における罹患率が一般に比し約10倍高い（$\lambda s=10$）事を報告した[9]．

川崎病の遺伝研究

Human Leukocyte Antigen；HLAは6番染色体短腕（6p21）に位置し，その多型が直接に，あるいは近傍のHLA以外の遺伝子多型との連鎖不平衡の結果として様々な疾患と相関を示す．人種や民族によってこの領域の多型には種類や頻度の違いが大きく，しばしば人種・民族特異的な疾患感受性との相関が見られる．川崎病の特徴である罹患率の人種差や免疫応答の関与が濃厚な病態にHLAが関係している可能性は高いと思われる．川崎病とHLAとの関連については川崎病の遺伝素因に関する研究としては最も古く，1970年台後半から血清型での検討がなされた．Matsuda[10]らやKato[11]らは日本人特異的なハプロタイプ（HLA-Bw22）と川崎病との相関を報告した．白人[12]およびユダヤ人[13]での検討ではHLA-Bw51が相関すると報告されたが，朝鮮人[14]や中国人[15]では追認されなかった．最近ではSNP解析により6p21領域のHLAやそれ以外の遺伝子と川崎病との関連についての報告が増えつつあるが，現在のところ複数の集団で関連が確認されたものはない．一方川崎病の病因論上興味深いHLAについての検討がある．Krenskyらは Boston市において1980年の3-6月にみられた流行時に罹患した川崎病患児のHLA-A, B, CおよびDRを検討し，HLA-B44の保有率が対照群と比較して優位に高いことを報告した[16]．同じくKaslowらはMaryland州における流行（1983年1-4月）時にもHLA-B44保有者の罹患が多かったという観察結果を報告した[17]．それぞれ10および16人と少数の川崎病患者の検討結果であることを考慮すれば，さらなる再現性の確認が必要であることは言うまでもないが，罹患した季節，地域，年齢等による階層化が今後の川崎病とHLAとの関連解析の鍵となる可能性を示す研究である．

川崎病の候補遺伝子解析

2000年付近からはHLA以外の候補遺伝子の多型についても，川崎病の罹患や，冠動脈病変（CAL）との関連が検討されるようになり，ヒトゲノムシークエンスの公開以後は増えている．HLAと同じ6p21領域のTNF-αについてはこれまで最も多くの集団で検討がなされている．1999年にKamizono[18]らは61人の川崎病患児と35人の健常児におけるTNF-αの5箇所（−1031T/C, −863C/A, −857C/T, −308G/Aおよび−238G/A）のSNP頻度を比較し，優位な関連が認められないと報告した．この研究以後Quasneyら（2001年；白人および日本人）[19]，Chienら（2003年；台湾人）[20]，Ahnら（2003年；韓国人）[21]およびCheungら（2008年；中国人）[22]により同様の検討が行われたが，結果は報告により一定せず，TNF-α遺伝子の多型と川崎病との関連の有無については未確定である．これまでの候補遺伝子に関する関連解析の報告を表1にまとめる．

ゲノムワイド解析

候補遺伝子アプローチでは既知の病態や病因に基づいて感受性遺伝子の候補を設定し解析する．筆者らは未知な部分が多い川崎病に関しては候補遺伝子を設定せず全ゲノムを対象に感受性遺伝子を検索するゲノムワイドアプローチが有効と考えた．

罹患同胞対法による川崎病感受性候補領域のマッピング

我々は川崎病に同胞罹患例が多く存在することに着目し，連鎖解析により川崎病の易罹患性に関連する遺伝子多型をマッピングすることを試みた．罹患同胞対法は同胞が同じ遺伝性疾患に罹患している場合，その原因は同祖的な遺伝子の変異（多型）によることが多いという原理に基づいており，罹患した同胞のみあるいは同胞およびその両親のDNAを解析することで実施可能である．日本全国から78組の同胞罹患例を収集した後，399箇所のマイクロサテライトマーカーの型を決定し，同祖的な共有アレ

表1 これまでに川崎病との関連を検討された遺伝子

遺伝子名	略 称	染色体領域	表現型	文献[a] 関連あり	文献[a] 関連無し
5,10-methylenetetrahydrofolate reductase	*MTHFR*	1 p 36.3	CAL		Tsukahara (2000)[b]
C-reactive protein	*CRP*	1 q 21-q 23	川崎病罹患	Cheung (2008)	
			CAL		Cheung (2008)
			Intima-media 肥厚	Cheung (2008)	
			Arterial stiffness	Cheung (2008)	
interleukin 10	*IL-10*	1 q 31-q 32	川崎病罹患	Hseuh (2009)	Jin (2007)
			CAL	Jin (2007)	Hseuh (2009)
			血清アルブミン値	Jin (2007)	
Fc fragment of IgG, low affinity IIa, receptor (CD32)	*FCGR2A*	1 q 23	川崎病罹患		Taniuchi (2005), Biezeveld (2006)
			CAL	Taniuchi (2005)	Biezeveld (2006)
Fc fragment of IgG, low affinity IIb, receptor (CD32)	*FCGR2B*	1 q 23	川崎病罹患		Biezeveld (2006)
			CAL		Biezeveld (2006)
Fc fragment of IgG, low affinity IIIa, receptor (CD16a)	*FCGR3A*	1 q 23	川崎病罹患	Taniuchi (2005)	Biezeveld (2006)
			CAL		Taniuchi (2005), Biezeveld (2006)
Fc fragment of IgG, low affinity IIIb, receptor (CD16b)	*FCGR3B*	1 q 23	川崎病罹患		Taniuchi (2005), Biezeveld (2006)
			CAL		Taniuchi (2005), Biezeveld (2006)
interleukin 1, beta	*IL-1β*	2 q 14	川崎病罹患		Wu (2005)
			IVIG 抵抗性	Weng (2010)	
interleukin 1 receptor antagonist	*IL-1Ra*	2 q 14.2	川崎病罹患	Wu (2005)	
chemokine (C-X-C motif) receptor 2	*CXCR2*	2 q 35	川崎病罹患		Breunis (2007)
chemokine (C-X-C motif) receptor 1	*CXCR1*	2 q 35	川崎病罹患		Breunis (2007)
solute carrier family 11	*SLC11A1*	2 q 35	川崎病罹患	Ouchi (2003)	
UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1	*UGT1A1*	2 q 37	川崎病罹患		Kanai (2003)
programmed cell death 1	*PD-1*	2 q 37.3	川崎病罹患	Chun (2010)	
tissue inhibitor of metalloproteinase 4	*TIMP4*	3 p 25	川崎病罹患		Ban (2009)
			CAL	Ban (2009)	
chemokine (C-X3-C motif) receptor 1	*CX3CR1*	3 p 21.3	川崎病罹患		Breunis (2007)
chemokine (C-C) receptor 3	*CCR3*	3 p 21	川崎病罹患	Breunis (2007)	
chemokine (C-C) receptor 2	*CCR2*	3 p 21	川崎病罹患	Breunis (2007)	
chemokine (C-C) receptor 5	*CCR5*	3 p 21	川崎病罹患	Burns (2005), Jhang (2009), Breunis (2007)	
			CAL		Jhang (2009)
angiotensin II receptor, type 1	*AGTR1*	3 q 21-q 25	川崎病罹患		Fukazawa (2004)
			冠動脈狭窄	Fukazawa (2004)	
vascular endothelial growth factor receptor 2	*VEGFR2*	4 q 12	川崎病罹患		Kariyazono (2003)
			CAL	Kariyazono (2003)	
interleukin 4	*IL-4*	5 q 31.1	川崎病罹患	Burns (2005)	Wu (2005), Huang (2008)
			CAL		Burns (2005), Huang (2008)
CD14 antigen	*CD14*	5 q 31.1	川崎病罹患		Nishimura (2003)
			CAL	Nishimura (2003)	
vascular endothelial growth factor A	*VEGFA*	6 p 12	川崎病罹患	Breunis (2006), Hsueh (2008)	Kariyazono (2003), Huang (2008)
			CAL	Kariyazono (2003)	Hsueh (2008), Huang (2008)
MHC class I polypeptide-related sequence A	*MICA*	6 p 21.3	川崎病罹患	Huang (2000)	
			CAL	Huang (2000)	
lymphotoxin alpha	*LTA*	6 p 21.3	川崎病罹患	Quasney (2001)	
			CAL		Quasney (2001)

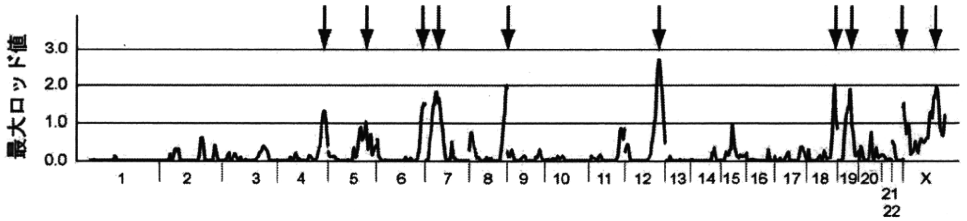
表1　これまでに川崎病との関連を検討された遺伝子（つづき）

遺伝子名	略　称	染色体領域	表現型	文献[a] 関連あり	文献[a] 関連無し
tumor necrosis factor-α	*TNF-α*	6 p 21.3	川崎病罹患	Cheung (2008)	Kamizono (1999), Quasney (2001), Ahn (2003), Chien (2003)
			CAL	Quasney (2001)	Cheung (2008)
			Arterial stiffness	Cheung (2008)	
butyrophilin-like protein 2	*BTNL2*	6 p 21.3	川崎病罹患	Hsueh (2009)	
			CAL	Hsueh (2009)	
platelet-activating factor acetylhydrolase	*PAFAH*	6 p 21.2-p 12	川崎病罹患		Minami (2005)
			CAL		Minami (2005)
			IVIG 抵抗性	Minami (2005)	
interleukin 6	*IL-6*	7 p 21	川崎病罹患		Sohn (2001)
endothelial nitric oxidase synthase	*eNOS*	7 q 36	川崎病罹患		Khajoee (2003)
			CAL		Khajoee (2003)
mannose-binding lectin	*MBL*	10 q 11.2-q 21	川崎病罹患	Biezeveld (2003)	Cheung (2004)
			CAL	Biezeveld (2003)[c], Biezeveld (2006)[c]	Cheung (2004)
			Arterial stiffness	Cheung (2004)	
interleukin 18	*IL-18*	11 q 22.2-q 22.3	川崎病罹患	Hsueh (2008), Chen (2009)	
			CAL		Hsueh (2008)
matrix metallopeptidase 3	*MMP3*	11 q 22.3	川崎病罹患		Park (2005), Ikeda (2008), Hong (2008)
			CAL	Park (2005)	Ikeda (2008), Hong (2008)
matrix metallopeptidase 12	*MMP12*	11 q 22.3	川崎病罹患		Ikeda (2008)
			CAL		Ikeda (2008)
matrix metallopeptidase 13	*MMP13*	11 q 22.3	川崎病罹患		Ikeda (2008)
			CAL	Ikeda (2008)	
tryptophan hydroxylase 2	*TPH2*	12 q 21.1	川崎病罹患	Park (2010)	Park (2010)
			CAL		
familial mediterranean fever gene	*MEFV*	16 p 13	川崎病罹患		Yamaguchi (2009)
			CAL		Yamaguchi (2009)
matrix metallopeptidase 2	*MMP2*	16 q 13-q 21	川崎病罹患		Ikeda (2008)
			CAL		Ikeda (2008)
nitric oxide synthase 2, inducible	*iNOS*	17 q 11.2-q 12	川崎病罹患		Khajoee (2003)
			CAL		Khajoee (2003)
monocyte chemoattractant protein-1	*MCP1*	17 q 11.2-q 12	川崎病罹患		Jibiki (2001)
chemokine (C-C motif) ligand 3-like 1	*CCL3L1*	17 q 11.2	川崎病罹患	Burns (2005)	
angiotensin I converting enzyme	*ACE*	17 q 23	川崎病罹患	Wu (2004), Shim (2006)	Fukazawa (2004)
			CAL	Takeuchi (1997)	Wu (2004), Shim (2006)
			冠動脈狭窄	Fukazawa (2004)	
tissue inhibitor of metalloproteinase 2	*TIMP2*	17 q 25	川崎病罹患		Furuno (2007)
			CAL	Furuno (2007)	
matrix metallopeptidase 9	*MMP9*	20 q 11.2-q 13	川崎病罹患		Park (2005), Ikeda (2008)
			CAL		Park (2005), Ikeda (2008)
macrophage migration inhibitory factor	*MIF*	22 q 11.2	川崎病罹患		Simonini (2009)
			CAL	Simonini (2009)	
heme oxygenase (decycling) 1	*HMOX1*	22 q 12	川崎病罹患		Kanai (2003)
CD40 ligand	*CD40L*	X q 26	川崎病罹患		Onouchi (2004), Huang (2008)
			CAL	Onouchi (2004)[d]	Huang (2008)

a：筆頭著者名と発表年，b：川崎病女児にのみ相関，c：1歳以下の川崎病患児に相関，d：川崎病男児にのみ相関

1)

2)



染色体領域	末端からの距離 (cM)	Mb	最大ロッド値
4q35	195.7	184.9	1.30
5q34	152.6	149.6	1.14
6q27	197.7	169.9	1.49
7p15	48.8	30.1	1.80
8q24	149.7	135.7	1.99
12q24	140.0	120.6	2.69
18q23	112.1	70.4	1.99
19q13.2	65.4	47.9	1.86
Xp22	12.1	7.0	1.49
Xq26	159.1	139.3	1.94

図 1　罹患同胞対解析の結果
1）全国から収集した同胞罹患例の地域別内訳．
2）各染色体上の位置を横軸に最大ロッド値を縦軸に多点解析の結果をプロットしたもの．
1.0 以上の最大ロッド値を示した領域を矢印で示す．

ル数を計算し連鎖の傾向を調べた．その結果，合計 10 箇所の染色体領域に連鎖の傾向（最大ロッド値 >1）を見いだした（図 1）[23]．

連鎖不平衡マッピングによる川崎病感受性遺伝子 ITPKC の同定

続いて我々は連鎖の認められた染色体領域上に存在するであろう感受性遺伝子を同定するため連鎖不平衡マッピングを行った[24]．94 人の川崎病患者と 564 人の対照について各連鎖領域にマップされた SNP の相関解析を体系的に進め，19 番染色体長腕 46 メガ塩基付近に川崎病と強く相関する SNP のグループを見いだした．詳細に SNP 検索を行った結果，約 150kb の連鎖不平衡ブロック内に川崎病と

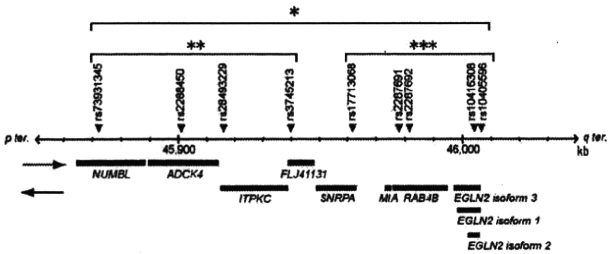


図 2
19q13.2 領域に認められた川崎病と相関する SNP のクラスター.
遺伝子をバーで，SNP を矢頭で示す．短腕（p）側から長腕（q）側の向きに転写される遺伝子を上段に，それ以外を下段に示す.
*日本人で相関を認めた SNP
**日本人及び米国人でともに相関を認めた SNP
***米国人では相関を認めなっかった SNP.

強く相関する合計 9 つの SNP が見いだされた（図 2）．これらの SNP の相関は 2 つの独立した患者・対照群でも確認された．この連鎖不平衡ブロック上には遺伝子が 7 つ存在しており，これらのいずれかが川崎病の感受性遺伝子であろうと考えられた．連鎖不平衡の範囲や強さは人種によって一定ではないことが多い．我々は白人を主とした米国人川崎病患者について 9 つの SNP の伝達不平衡試験（TDT）を行い，日本人のデータと比較した．その結果，白人集団では 9 つの SNP は連鎖不平衡の強い 2 つのグループに分かれることが分かった．そしてその一方のグループに含まれる 4 つの SNP にのみ米国人では相関がみられたのである．異なる人種における相関の再現性を確認し得たと同時に責任多型を日米で共通に相関を示す 4 つの SNP に絞り込むことができた．4 つの SNP の付近には NUMBL, ADCK4, ITPKC, FLJ41131 という遺伝子が存在したがいずれもこれまで川崎病を含めヒトの疾患の病態との関連が報告されたものではなかった．我々はそのなかで ITPKC 遺伝子の機能に着目した．ITPKC はイノシトール 3 リン酸（IP3）にリン酸基を付加するリン酸化酵素である．末梢血単核球を刺激すると ITPKC の mRNA 発現は強く誘導されること，Jurkat 細胞内において ITPKC を過剰に発現あるいはノックダウンすると，刺激に応じて誘導される NFAT の活性化や IL-2 の転写が低下もしくは亢進することから，我々は ITPKC が IP3 のリン酸化を通じ，NFAT を介した T 細胞受容体のシグナル伝達を負に制御する機能を果たしていると考えた．末梢血単核球内について行ったアレル特異的転写物定量法（ASTQ 法）において，川崎病と相関するタイプのアレルからなるハプロタイプ由来の ITPKC mRNA が相対的に低下していることが確認され，ITPKC の活性が低下することにより負の制御効果が減弱することが T 細胞の過剰な活性化を惹起し，川崎病の病態形成に結びつくと考えられた．SNP の機能解析の結果，この ITPKC 転写物の低下をもたらしているのは 4 つの SNP のうち同遺伝子のイントロン 1 に存在する rs28493229（G/C）であり，感受性アレル（C）の場合スプライシングの効率が低下し，無効で不安定な転写産物となることがそのメカニズムであることも明らかにした．

遺伝子型に基づく川崎病の重症化予測と医療の個別化の可能性

川崎病のもっとも標準的な治療法はアスピリンの内服と経静脈免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）との組み合わせである．約 15％の患者は IVIG に対し抵抗性であり，IVIG の追加投与やステロイドや免疫抑制剤などの別の治療法を要し，CAL のハイリスク群となる．このような患者には出来るだけ早期に強化した治療を施し，CAL を予防する必要がある．我々は rs28493229 と川崎病の重症化との関連について検討した．米国人のサンプルを臨床経過の情報をもとに，CAL 合併/非合併および，IVIG 不応/有効に分け TDT を行うと，rs28493229 C アレルは CAL 合併群，および IVIG 不応群においてより強い相関を示した（表 2）．日本人については CAL 合併/非合併についてのみ検討が行えたが，やはり米国同様 CAL 合併群においてより相関が強い傾向が認められた（表 2）．これらの結果より川崎病に罹患した際の重症化を予測するマーカーとしての価値が rs28493229 には期待でき，現在我々は複数の医療機関と共同で，統一したプロトコールにより川崎病患者治療と IVIG 効果判定を行い，IVIG 応答性と rs28493229 との関連を調べている．また今回の知見から ITPKC の下流に位置するカルシニューリンをターゲットとするシクロスポリンに注目し，川崎病の，こと IVIG 不応例に対するエヴィデンスに基づく初めての治療薬としての可能性を検討している．

ゲノムワイド関連解析

2009 年，Burgner らにより世界初となる川崎病の全ゲノム関連解析（Genome wide association study ; GWAS）の結果が報告された[25]．GWAS で

表 2　rs28493229 と川崎病との関連

日本人

Samples	遺伝子型			合計	C アレル保有率	オッズ比[a]	95% CI	χ^2	p
	GG	GC	CC						
川崎病	376	234	27	637	41%	1.89	1.53–2.33	35.8	2.2×10^{-9}
CAL あり[b]	61	44	2	107	43%	2.05	1.37–3.08	12.4	0.00044
CAL なし[b]	172	94	12	278	38%	1.68	1.27–2.21	13.4	0.00025
対照	756	249	29	1034	27%				

米国[c]

Samples	伝達 C アレル	非伝達 C アレル	オッズ比	95% CI	χ^2	p
川崎病	64	30	2.13	1.38–3.29	12.3	0.00045
CAL あり	37	11	3.36	1.72–6.59	14.1	0.00018
CAL なし	27	18	1.50	0.63–2.72	1.8	0.18
IVIG 不応例	14	3	4.67	1.34–16.24	7.1	0.0076
IVIG 有効例	39	22	1.77	1.05–2.99	4.7	0.030

a：優性遺伝モデル（GG vs GC＋CC）
b：臨床情報のないサンプルは除外
c：多民族からなる 209 組の川崎病親子検体による伝達不平衡試験

は連鎖解析等でローカスを限局せずにいきなり全ゲノムを SNP の相関解析でスクリーニングするのが特徴である．彼らはまず 26.2 万カ所の SNP を 107 人の白人川崎病患者および 134 人の対照につきタイピングを行った後，$p<0.0024$ の相関を示した 1148 箇所の SNP について 583 組の川崎病親子検体を用いた TDT によって相関の確認を行った．相関の再現性を認めた 40 箇所の SNP のうち最も低い p 値は 3 番染色体 q26.3 に存在する N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase-like 2（NAALADL2）遺伝子領域の rs17531088 に認められ，GWAS と TDT とのメタ解析におけるオッズ比が 1.43，$p=1.13\times10^{-6}$ であった．NAALADL2 遺伝子の機能は明らかとなってはおらず，川崎病との関連を示唆する情報も現在のところない．また 3q26.3 と 17q23.1 の相互転座を有する Cornelia de Lange 症候群（CDLS）症例において転座切断点上にあることが報告され，同症候群の原因遺伝子の候補と目されたが，その後の他の CDLS 患者における変異解析においては変異が確認されていない．その他 AT-binding transcription factor 1（ATBF1）遺伝子，angiopoietin 1（ANGPT1）遺伝子上に 2.37×10^{-6}，3.39×10^{-5} の p 値を示す SNP を見いだしている．またこの論文では Ingenuity pathway analysis（IPA）software を用い，相関の認められた複数の遺伝子間に存在する相互作用の予測を試みているが，相関を示した SNP が遺伝子領域に存在することと，その遺伝子が感受性遺伝子であるということとは必ずしも等しくはないことに注意が必要である．また本研究では今日ゲノムワイド関連解析の優意水準の閾値とされている $p=5.0\times10^{-8}$ に達する相関はいずれの SNP にも見いだされておらず，白人集団における川崎病感受性多型であると結論付けるにはさらなる検証が必要である．

今後の展望

ヒトゲノムシークエンスの解読と人種別の詳細な SNP 地図が完成，GWAS のためのプラットフォームも充実し様々な疾患の感受性遺伝子解析が今後も進むと予想される．川崎病についても我々が日本人について行っている他に海外では欧米人，台湾人に関する GWAS が進行中である．これらの研究から人種間で共通な感受性遺伝子，人種特異的な感受性遺伝子が複数発見されるであろう．川崎病の病因そのものや，罹患率の人種差の謎に迫るヒントが得られるかもしれない．

我々は現在，個人個人に適した治療法（オーダーメイド医療）を行うためのマーカーを効率よく発見するため，IVIG 有効例対不応例あるいは CAL 合併例対非合併例の様な，患者群間での GWAS を実施すべく，患者試料とともに患者の受けた治療内容や治療効果，転機などの情報を収集し，共同で解析を行うコンソーシアムを設立中である．

頻度は高くないが，川崎病には頻回再発例やあら

ゆる治療に抵抗性で巨大冠動脈瘤を残したり，瘤の破裂や血栓性閉塞により死に至る極めて重篤な例も存在する．次世代シークエンサーを用いたパーソナルゲノムの解析が可能となる日も近づきつつあり，このような重篤なケースへの関与が疑われる稀な遺伝子変異の特定からその予測や対処法の確立が実現することも期待される．

文　献

1) 川崎富作．指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴腺症候群：自験例 50 例の臨床的観察．アレルギー **16**：178–222, 1967.
2) 第 20 回川崎病全国調査成績．http://www.jicji.ac.jp/dph/kawasaki.html
3) Park Y. et al.：Kawasaki disease in Korea, 2003–2005. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **26**：821–823, 2007.
4) Huang W. et al.：Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Taiwan, 2003–2006. *Pediatrics*, **123**：e401–405, 2009.
5) Huang GY et al.：Epidemiologic picture of Kawasaki disease in Shanghai from 1998 through 2002. *J. Epidemiol.*, **16**：9–14, 2006.
6) Du ZD et al.：Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **26**：449–451, 2007.
7) Ng YM et al.：Kawasaki disease in Hong Kong, 1994 to 2000. *Hong Kong Med J.*, **11**：331–335, 2005.
8) Holman R et al.：Kawasaki syndrome in Hawaii. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **24**：429–433, 2005.
9) Fujita et al.：Kawasaki disease in families. *Pediatrics*, **84**：666–669, 1989.
10) Matsuda I et al.：HLA antigens in mucocutaneous lymph node syndrome. *Am J Dis Child.*, **131**：1417–1418, 1977.
11) Kato S et al.：HLA antigens in Kawasaki disease. *Pediatrics*, **61**：252–255, 1978.
12) Krensky AM et al.：HLA antigens in mucocutaneous lymph node syndrome in New England. *Pediatrics*, **67**：741–743, 1981.
13) Keren G et al.：HLA Bw51 is increased in mucocutaneous lymph node syndrome in Israeli patients. *Tissue Antigens*. **20**：144–146, 1982.
14) Oh JH et al.：Polymorphisms of human leukocyte antigen genes in korean children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.*, **29**：402–408, 2008.
15) Chang CC et al.：Human leucocyte antigens in southern Chinese with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.*, **151**：866, 1992.
16) Krensky AM et al.：Epidemic and endemic HLA–B and DR associations in mucocutaneous lymph node syndrome. *Hum Immunol.*, **6**：75–77, 1983.
17) Kaslow RA et al.：Association of epidemic Kawasaki syndrome with the HLA–A2, B44, Cw5 antigen combination. *Arthritis Rheum.*, **28**：938–940, 1985.
18) Kamizono S et al.：Analysis of tumor necrosis factor-alpha production and polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha gene in individuals with a history of Kawasaki disease. *Pediatr Int.*, **41**：341–345, 1999.
19) Quasney MW et al.：Increased frequency of alleles associated with elevated tumor necrosis factor-alpha levels in children with Kawasaki disease., *Pediatr Res.* **49**：686–690, 2001.
20) Chien YH et al.：Association between levels of TNF-alpha and TNF-alpha promoter −308 A/A polymorphism in children with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc.*, **102**：147–150, 2003.
21) Ahn SY et al.：Tumor necrosis factor-alpha levels and promoter polymorphism in patients with Kawasaki disease in Korea. *Yonsei Med J.* **44**：1021–1026, 2003.
22) Cheung YF et al.：Inflammatory gene polymorphisms and susceptibility to kawasaki disease and its arterial sequelae. *Pediatrics.*, **122**：e608–614, 2008.
23) Onouchi Y et al.：A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet.*, **52**：179–190, 2007.
24) Onouchi Y et al.：ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet.* **40**：35–42, 2008.
25) Burgner et al.：A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease. *PLoS Genet.* **5**：e1000319, 2009.

日本小児科学会雑誌　114巻5号　853～857（2010年）

川崎病急性期にステロイド投与を受けた症例の冠動脈障害発生の分析

和歌山県立医科大学小児科[1]，関西医科大学小児科[2]，自治医科大学公衆衛生学[3]
鈴木　啓之[1]　荻野廣太郎[2]　中村　好一[3]
上原　里程[3]　屋代　真弓[3]　柳川　　洋[3]

要　旨

第19回川崎病全国調査（2005～06年）で報告された20,475例の内，ステロイド（ST）治療記載があった801例に2次調査を行い，情報を得た685例を対象とした．免疫グロブリン静注療法（IVIG）の追加の有無とST治療法（パルス±後療法・非パルス）によって対象をA-1群：IVIG＋STパルス（97例），A-2群：IVIG＋STパルス＋後療法（50），A-3群：IVIG＋ST非パルス（52），B-1群：IVIG＋追加IVIG＋STパルス（154），B-2群：IVIG＋追加IVIG＋STパルス＋後療法（170），B-3群：IVIG＋追加IVIG＋ST非パルス（162）の6群に分類し，背景因子や冠動脈障害（CAL）発生頻度を後方視的に検討した．各群の平均ST開始病日と30病日でのCAL出現頻度（拡大＋瘤＋巨大瘤；%）は，A-1群6.7（日）；5.2（%），A-2群8.1；24.0，A-3群8.6；11.5，B-1群9.2；31.2，B-2群9.3；34.7，B-3群10.4；30.9であった．ST投与前後のCAL重症度悪化率は，それぞれ2.1，20.0，5.8，24.0，26.5，23.5%であった．B群のCAL出現頻度やST治療後のCAL重症度悪化率が高く，追加IVIG不応例へのSTはCAL発症を抑制しない可能性が示唆された．

キーワード：川崎病，ステロイド治療，冠動脈障害，大量免疫グロブリン静注療法不応

緒　言

川崎病が報告されてから42年になるが[1]，その病因は今なお不明である．また，発症患児数は少子化にも関わらず増加の一途をたどり，いわゆる“流行現象”が存在しないにも関わらず右肩上がりで年間1万人を越えてきている[2]．一方，治療法の進歩によって冠動脈障害（CAL）発症は4%前後にまで減少してきたが，重いCALである巨大瘤の発症を根絶できていない．現在，川崎病治療で最も問題になっているのは初回免疫グロブリン治療（IVIG）に反応しない不応例に対する治療である．この不応例からCAL発症が多いため，これらの不応例に対する新たな治療法が模索されているのが現状である．近年，ステロイド（ST）治療が再評価され，IVIG不応例に対する追加治療として[3)~5)]，また初回IVIGに併用する治療法として報告されているが[6)~8)]，そのCAL発生抑制効果はまだ不明である．

今回，第19回川崎病全国調査（2005～2006年）においてST治療を行った児を報告した病院に2次調査の協力を依頼し，後方視的に川崎病治療におけるST治療の現状とST治療を受けた症例の背景因子やCAL発生状況を検討したので報告する．

（平成21年6月19日受付）（平成21年11月18日受理）
別刷請求先：（〒641-0012）和歌山市紀三井寺811―1
和歌山県立医科大学小児科　　鈴木　啓之
E-mail: hsuzuki@wakayama-med.ac.jp

対象・方法

第19回川崎病全国調査（2005～2006年）において，20,475例の川崎病患児が報告されたが，この内，801例にST治療を行った記載があった．この801例を報告した病院に2次調査票を送付し，回収できた695例（86.8%）の調査票から，分析可能な685例（85.5%）を対象とした．

2次調査票から，この685例の月齢・性・初回IVIGの開始病日・追加IVIGの有無，ST治療については，パルス療法と非パルス療法のどちらのプロトコールを採用したか，またその開始病日，さらに後療法の有無やその開始病日についての情報を収集した．

ST治療を受けた症例を詳細に分析するために，この685例を治療方法の相違によって6群に分類した．分類に際しては，2005～2006年当時のST治療の大部分が不応例に対して使用されていた状況を考慮した．すなわち，初回IVIGに不応な場合に，“①直ちにST治療を採用する（1st rescue），②追加IVIGを行い，これに対して不応な場合にST治療を採用する（2nd rescue）”の2つを第一の基準とした．従って，追加IVIGの有無によってA群，B群に分類し，さらに，ステロイド治療の方法（パルス・非パルス・後療法）を第二の基準として，1，2，3亜群に分類した（図1）．その結果，亜群1はSTパルスのみ，亜群2はSTパルスとST後療法，亜群3は非パルスのSTのみの治療グルー

プとなった．なお，初期強化療法としてのST治療を受けた症例はA群に含まれていることが予測されるが，2005～2006年当時は限定された施設のみで行われていたこと，また今回の2次調査票から正確に把握できていないため，これらの症例グループを独立した一群として分析の対象としては扱っていない．

各症例における心断層エコー検査の冠動脈最大径の情報を収集し，CAL重症度を分類した．すなわち①CAL無，②拡張（Dil，3<φ<4mm），③瘤（AN，4≦φ<8mm），④巨大瘤（ANg，φ≧8mm）の4段階に分類した．CALは①無を陰性，②拡張・③瘤・④巨大瘤を陽性と判定した．CAL重症度判定は，ST治療開始前と30病日前後での評価を2次調査表に記載された冠動脈径から行った．この情報から各群のST治療前とST治療後（30病日）におけるCAL重症度変化を検討した．

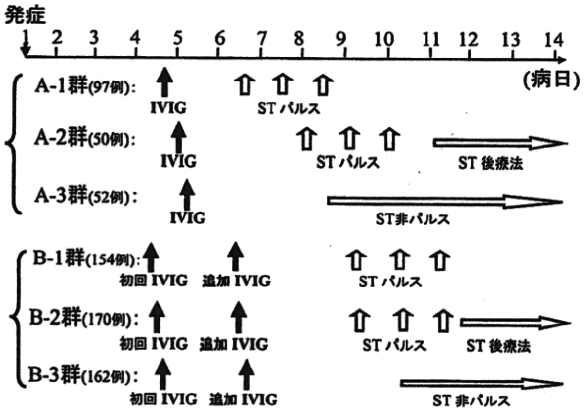


図1　各群の治療法の模式図
IVIG：免疫グロブリン静注療法
ST：ステロイド
模式図中のIVIG（⬆）・追加IVIG（⬆）・ST（⇧）を示す矢印の位置は，各群の実際に行われた治療開始の平均病日に一致して表示している（表1参照）．

統計解析

統計学的検定は，Steel-Dwass検定，χ^2検定，T検定を用いた．P<0.05を有意差有りと判定した．

結　果

各群の症例数は，A-1群，A-2群，A-3群，B-1群，B-2群，B-3群が，それぞれ97例，50例，52例，154例，170例，162例（表1）であった．685例全例の30病日におけるCAL陽性症例は拡張109例，瘤43例，巨大瘤28例の計180例（26.3%）であった．このように今回対象とした集団のCAL発症比率は，第19回全国調査で登録された全症例20,475例中CAL陽性症例（拡大477例・瘤212例・巨大瘤71例）の合計760例（3.71%）に比して有意に高率（p<0.01）であり，より重症な集団を対象としたことが確認された[9]．

分析した685例全体のCALの有無別にST開始病日の検討結果を図2に示した．CAL（+）群180例においては，ST治療開始病日の平均値±標準偏差と中央値はそれぞれ，10.0±5.0病日，9病日であった．一方，CAL（−）群505例では同様に，8.7±3.9病日，8病日であった．この結果から，CAL陽性患児の方がCAL陰性患児より有意に遅くST治療が開始されていた（p<0.01）．しかし，CAL陽性であった180例中71

表1　急性期にステロイド（ST）治療を受けた685例の治療法別各群の特徴のまとめ

	症例数	男/女	月齢 (m±SD)	治療開始病日 初回IVIG(m±SD)	治療開始病日 ST(m±SD)	CAL（−） 症例数	CAL（+） 症例数（%）	重症度 Dil	重症度 AN	重症度 ANg
A-1群	97	53/44	46.0±26.3	4.7±1.4	6.7±2.2	92	5 (5.2)	4	1	0
A-2群	50	21/29	43.5±28.3	5.0±1.4	8.1±2.4	38	12 (24.0)	8	2	2
A-3群	52	34/18	45.0±34.1	5.2±1.6	8.6±4.7	46	6 (11.5)	5	1	0
B-1群	154	100/54	34.0±24.1	4.4±1.1	9.2±3.3	106	48 (31.2)	27	16	5
B-2群	170	119/51	32.6±22.6	4.5±1.2	9.3±2.9	111	59 (34.7)	30	18	11
B-3群	162	106/56	35.0±27.8	4.7±1.2	10.4±6.2	112	50 (30.9)	35	5	10
全体(計)	685	433/252	37.6±27.4	4.6±1.3	9.0±4.2	505	180 (26.3)	109	43	28

A-1群：＜IVIG＋ステロイド（ST）パルス＞治療群
A-2群：＜IVIG＋STパルス＋ST後療法＞治療群
A-3群：＜IVIG＋ST非パルス＞治療群
B-1群：＜IVIG＋追加IVIG＋STパルス＞治療群
B-2群：＜IVIG＋追加IVIG＋STパルス＋ST後療法＞治療群
B-3群：＜IVIG＋追加IVIG＋ST非パルス＞治療群
注）
IVIG：免疫グロブリン大量療法，ST：ステロイド療法，CAL：30病日における冠動脈障害，m±SD：平均±標準偏差，Dil：拡張，AN：瘤，ANg：巨大瘤
*：Steel-Dwass test，p<0.05，**：χ^2検定，p<0.01

例(39.4%)が，CAL陰性であった505例のST治療開始病日の中央値8病日以前にST治療を開始されていた．

治療方法の異なる6群における初回IVIG，ST治療開始病日など患児の背景因子を表1にまとめた．性比・平均月齢には差を認めなかった．初回IVIG開始病日では，A-3群は，B-1, B-2群に比して有意に遅く開始されていた($p<0.05$)．一方，A-1, A-2群のST治療は，共にB-1, B-2, B-3群より有意に早く開始されていた($p<0.05$)．6群の30病日におけるCAL発症比率はA-2, B-1, B-2, B-3群により高く，A群とB群の比較ではB群の方が有意に多くCALを認めた（表1, $p<0.01$)．各群の30病日におけるCAL陽性症例の重症度(拡張・瘤・巨大瘤)分布では，巨大瘤といった最重症のCALがA-2群とB群全体に多く発症していた(表1)．

次に各群のST治療前後におけるCAL重症度（①無，②拡張，③瘤，④巨大瘤）変化について検討した(表2)．CAL重症度の変化には，1）無から無，2）ST治療前にCALが陽性であったが，治療後に改善した，3）ST治療前にCALが陽性であったが，ST治療後に重症度に変化がなかった，4）ST治療後にCALが発症した，5）既にST治療前に存在していたCALがST治療後に増悪した群の5つのパターンが想定された．ST治療後にCALが発症ないし悪化した4）と5）の合計は，治療方法の異なる6群において，それぞれ2.1%，20.0%，5.7%，24.0%，26.5%，23.5%であった．表2に示したようにIVIG+STパルス+ST後療法を受けたA-2群がB群全体と共に悪化比率20%以上と高率であり，またこの4群はいずれもST治療前後でCALが改善した比率より悪化比率の方が2〜4倍多かった．一方，ST治療によってCALが改善した比率の方が悪化した比率より高かったのはA-1とA-3の2群であった．

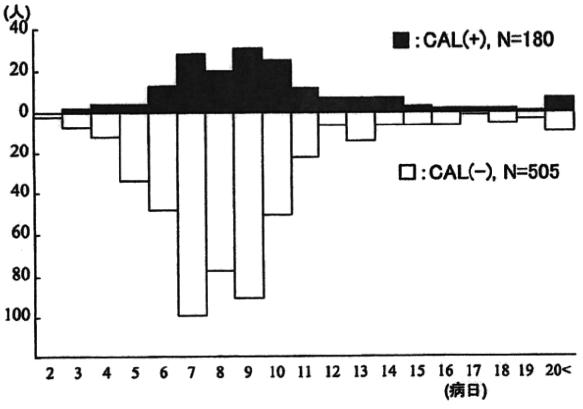


図2　685例の30病日におけるCAL発生の有無別によるステロイド（ST）治療開始病日
CAL（+）群：180例，10.0±5.0病日，中央値=9病日
CAL（−）群：505例，8.7±3.9病日，中央値=8病日
P = 0.0018，T-test

考　案

約30年前に，川崎病初期治療にST治療がCALのリスクを増すので好ましくないとの加藤らの報告[10]以来，ST治療は川崎病急性期治療にむしろ禁忌と考えられてきた．しかし，近年，難治性川崎病症例（IVIG不応例）に対する治療法を模索する中でST治療が再評価され，不応例を中心にST治療が行われるようになってきた[3)〜5)]．しかしながら，このST治療のCAL抑制効果については年単位の長期的な影響はもちろんのこと短期的効果，すなわち30病日における効果も未だ不明の状況である．そこで，今回の第19回川崎病全国調査においてST治療の現状とST治療を受けた症例のCAL発症状況について2次調査票を用いて後方視的に分析した．

ST治療を受けた患児685例の30病日の時点では180例(26.3%)にCALを認めた．このCAL発症比率は，今回の全国調査で登録された全症例20,475例中後遺症症例の合計760例(3.71%)に比して有意に高率で

表2　ST治療前後のCAL重症度変化

	症例数	無→無[1)]	有→改善[2)]	有→変化無[3)]	無→発症[4)]	有→悪化[5)]
A-1群	97	85 (87.6)	7 (7.2)	3 (3.1)	2 (2.1)	0 (0)
A-2群	50	34 (68.0)	4 (8.0)	2 (4.0)	10 (20.0)	0 (0)
A-3群	52	39 (75.0)	7 (13.5)	3 (5.8)	2 (3.8)	1 (1.9)
B-1群	154	100 (64.9)	6 (3.9)	11 (7.1)	26 (16.9)	11 (7.1)
B-2群	170	94 (55.3)	17 (10)	14 (8.2)	33 (19.4)	12 (7.1)
B-3群	162	102 (63.0)	11 (6.8)	11 (6.8)	33 (20.4)	5 (3.1)

（　）：各群における%
無→無[1)]：ST治療前後共にCAL（−）
有→改善[2)]：ST治療前にすでにCAL（+），ST治療後にCALの重症度が改善
有→変化無[3)]：ST治療前にすでにCAL（+），ST治療後にCALの重症度が変化無し
無→発症[4)]：ST治療前にCAL（−），ST治療後にCAL発症
有→悪化[5)]：ST治療前にすでにCAL（+），ST治療後にCALの重症度が悪化

あった．今回の対象であるST治療を受けた症例には重症例・難治例が多く含まれることは予測されていたが，CAL発症分析結果からも確認された．従って，ST治療後のCAL発症結果を分析・評価するに際しては，今回の研究が後方視的研究であるために対照群が存在しないこと，また追加IVIGにも不応な症例が486例（486/685＝70.9%）も含まれていることを考慮する必要があり，単純にST治療の結果としてCALを発症したと判定できないことは明らかである．しかし，本研究から2005～2006年当時のST治療を受けたあるいは受けざるを得なかった川崎病患児のCAL発症の実態を把握できたと考えている．

ST治療において，他の治療法，治療スケジュールを考慮しない開始病日のみからCALへの影響を検討した結果，CAL陽性群180例の方がCAL陰性群505例より有意に開始病日が遅い傾向を認めた．この結果は，ST治療は早い病日に始めた方がCAL発症率が低い可能性を示唆するが，図2に示したように，8病日以前のような早期にST治療を開始した症例においても71例(71/180＝39.4%)がCALを発症していた．また，早期投与例の中には極く一部の施設であるが，ST治療をIVIGと併用する初期強化治療プロトコールとして定めている場合も想定され，単純にST治療の時期のみによるCAL発症への影響の判定は困難であった．実際，STパルス療法とST非パルスの相違はあるものの，初回IVIG治療にST治療を組み込んだプロトコールでも30病日におけるCAL発生頻度について異なった結果の報告がなされている[6)7)]．

治療法の異なるグループ間での検討から，IVIGを2回行った後にST治療を行ったグループBにおいてCAL発症頻度が30%以上と高率であることが判明した．IVIGを1回のみ施行したA群は追加IVIGを行ったB群全体に比してCAL発生頻度は低かったが，A-2群のみ24%と高率であり，また瘤，巨大瘤の比率もB群に近いパターンであった．さらに，ST治療前後のCAL重症度の悪化率でも，A-2は20.0%とB群と同等に高率であった．一方，A-1とA-3の2群はCAL発生頻度，瘤・巨大瘤など重症度比率も低く，さらにST治療前後の重症度変化でもCALの改善比率が悪化比率より高く，明らかにA-2, B1, 2, 3群とは異なった傾向を示していた．CAL発症頻度がA-2群とB群全体に高く，A-1群に最も低かった原因として，A-1群のST治療開始時期が平均6.7病日と最も早かったことから，ST治療の早期開始が関与する可能性がこの分析からも示唆されるが，各群における発熱の状態や検査データの動きを把握できない状況からは，これ以上の分析，評価は困難であった．さらに比較的早期にST治療が開始されたA-2群がA-1, A-3群と異なったCAL発症となった原因も不明と言わざるを得ない．このように全国調査資料および2次調査資料からの分析では，使用できる資料に限界があり，その分析から導き出される結果の判断にはかなり慎重さが必要であるが，今回の調査から追加IVIGにも不応で病日の進んだ症例に対するST治療は，CAL発症頻度を抑制しない可能性が示唆された．また，より早期にST治療をうけたA-1群にCAL発症が低い傾向を認めており，今後は前方視的な，より早い病日でのST治療の検討結果が待たれる．

謝辞　第19回川崎病全国調査およびST治療に関する2次調査に協力を頂いた関係医療機関の小児科医各位に深謝致します．

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません．

文　献

1) 川崎富作．指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴腺症候群．アレルギー　1967；16：178—222.
2) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan：Results from the nationwide survey in 2005-2006. J Epidemiol 2008；18：167—172.
3) Lang BA, Yeung RS, Oen KG, et al. Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease. J Rheumatol 2006；33：803—809.
4) Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. Arch Dis Child 2008；93：142—146.
5) Ogata S, Bando Y, Kimura S, et al. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease：A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. J Cardiol 2009：53：15—19.
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 2006；149：336—341.
7) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. N Engl J Med 2007；356：663—675.
8) Okada K, Hara J, Maki I, et al. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. Eur J Pediatr 2009；168：181—185.
9) 中村好一，屋代真弓，上原里程，他．第19回川崎病全国調査成績．小児科臨床　2008；71：349—360.
10) Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease：effect of treatment on coronary artery involvement. Pediatrics 1979；63：175—179.

Analysis of the Development of Coronary Arterial Lesions in Patients Receiving Steroid Treatment in the Acute Phase of Kawasaki Disease (KD), Based on Data from the First and Second Investigations in the 19th Nationwide Survey of KD in Japan

Hiroyuki Suzuki[1], Hirotaro Ogino[2], Yoshikazu Nakamura[3], Ritei Uehara[3], Mayumi Yashiro[3] and Hiroshi Yanagawa[3]
[1]Department of Pediatrics, Wakayama Medical University
[2]Department of Pediatrics, Kansai Medical University
[3]Department of Public Health, Jichi Medical University

We analyzed the background factors and the development of coronary arterial lesions (CAL) in patients receiving steroid treatment (ST) in the acute phase of KD retrospectively, using data from both the first and second investigations in the 19th nationwide survey (2005—2006) of KD. In the 19th nationwide survey, 20,475 KD patients were reported. We sent a second letter to the hospitals that had reported the patients receiving ST. We received data on 685 of 801 patients (85.5%), who were subsequently used as the subjects. We divided these patients into six groups according to whether they had or had not received additional intravenous immunoglobulin (IVIG) (groups, A and B) and also the ST protocol adopted. Group A-1, initial IVIG alone + ST pulse (97cases) ; , Group A-2, initial IVIG alone + ST pulse + additional ST (50 cases) ; , Group A-3, initial IVIG alone + non-pulse ST (52 cases) ; , Group B-1, initial IVIG + additional IVIG + ST pulse (154 cases) ; , Group B-2, initial IVIG + additional IVIG + ST pulse + additional ST (170 cases) ; , Group B-3, initial IVIG + additional IVIG + non-pulse ST (162 cases).We also analyzed the starting day of ST, the presence of CAL on the 30th day and changes in the severity of CAL before and after ST. We classified CAL into dilatation (Dil), aneurysm (AN), and giant AN (ANg).

The starting day of ST in each groups and the incidence of CAL (Dil, AN, ANg) on the 30th day of illness were : Group A-1, 6.7 day, 5.2% (Dil : 4.1%, AN : 1.0%, ANg : 0%) ; , Group A-2, 8.1, 24.0 (16.0, 4.0, 4.0) ; , Group A-3, 8.6, 11.5 (9.6, 1.9, 0) ; , Group B-1, 9.2, 31.2 (17.5, 10.4, 3.2) ; , Group B-2, 9.3, 34.7 (17.6, 10.6, 6.5) ; , Group B-3, 10.4, 30.9 (21.6, 3.1, 6.2) respectively. The rate of deterioration in the severity of CAL before and after ST was 2.1%, 20.0%, 5.8%, 24.0%, 26.5%, and 23.5%, respectively.

As both the incidence of CAL and the deterioration rate of the severity of CAL in group B was high, it seemed that ST for KD patients resistant to additional IVIG did not reduce CAL.

OJ22-5　治療抵抗性川崎病症例に対する血漿交換療法の経験

山梨大学医学部小児科[1]，救急集中治療医学講座[2]
戸田孝子[1]，星合美奈子[1]，勝又庸行[1]，喜瀬広亮[1]，森口武史[2]，松田兼一[2]，杉田完爾[1]

【背景】川崎病(KD)の治療として大量ガンマグロブリン療法(IVIG)が確立されたが，IVIG 不応例も存在しその中では冠動脈病変(CAL)の発生例も多い．IVIG 不応例に対しては抗 TNFα 抗体である Infliximab(IFX)治療の有効性が報告されているが，これでも炎症が治まらない重症 KD も存在する．CAL 発生の抑制には早期の炎症の鎮静化が重要であると考えられ，当院では重症 KD に対し積極的に血漿交換療法(PE)を施行している．今回 KD に対する PE 療法の適応，方法，効果について後方視的に検討した．【対象】2005 年 8 月～2009 年 10 月までに当院で PE を施行された KD5 例，年齢は 6 ヶ月～5 歳 7 ヶ月(中央値 3 歳)，男女比 4：1，体重は 7.6 ～ 27kg(中央値 12.8kg)．全例発症後 5 日目または 6 日目に IVIG 2g/kg を行われていた．3 例で IFX．1 例で mPSL パルス療法が追加されていた．また他の 1 例は，劇症型心筋炎を合併していた．【方法】循環動態や電解質の急激な変化を避けるため，6 時間以上かけた緩徐な血漿交換(slow plasma exchange SPE)に持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration CHDF)を併用し，2 ～ 3 回を 1 クールとした．【結果】5 例に対し，第 8 ～ 15 病日に SPE+CHDF 計 13 回を施行した．心筋炎合併例では，経皮的心肺補助装置(PCPS)併用下で施行した．全例で SPE 施行前から径 3.3 ～ 5.0mm の CAL がみられていたが，その後増悪はなく，発症後半年以内に軽快した．SPE 施行後，解熱が得られ，同時に CRP も低下した．重大な出血や感染症などの合併症はとくになかった．【まとめ】治療抵抗性川崎病に対し，SPE+CHDF を低体重の乳児や補助循環施行例も含め安全に施行できた．全例で，SPE+CHDF 施行後速やかに炎症症状が改善し，CAL の発生・進行阻止が可能であった．KD の治療抵抗例や重篤な循環不全に陥った症例では，適切な時期に速やかに PE を導入することで CAL の発生・進行阻止や救命が可能であると考えられた．

OJ22-6　難治性川崎病 22 例に対するシクロスポリン治療の検討

和歌山県立医科大学医学部小児科[1]，東京女子医科大学八千代医療センター小児科[2]，紀南病院小児科[3]，理化学研究所・ゲノム医科学研究センター・循環器疾患研究チーム[4]，千葉大学大学院医学研究院公衆衛生[5]
鈴木啓之[1]，寺井　勝[2]，浜田洋通[2]，本田隆文[2]，末永智浩[1]，武内　崇[1]，渋田昌一[3]，吉川徳茂[1]，尾内善広[4]，
鈴木洋一[5]，羽田　明[5]

【目的】川崎病(KD)の初期治療であるγグロブリン大量療法(IVIG)に不応な難治症例に対する治療法は，今なお確立されていない．今回，統一プロトコールを作成し，シクロスポリン(CyA)の治療効果を検討したので報告する．【対象と方法】2008 年 1 月～ 2009 年 12 月までに和歌山県立医大と 6 関連病院および東京女子医大八千代医療センターに入院し，統一プロトコールに同意を得て，7 病日以内に初回 IVIG(2g/kg)を 24 時間で行った 228 例を対象とした．終了後 24-36 時間で 37.5℃以上の場合に追加 IVIG(2g/kg)を 24 時間で行い，終了以降に 37.5℃以上の場合に CyA を投与した．CyA は経口剤(ネオーラル)を 4mg/kg/ 日で開始し，体温やトラフ値，副作用をモニターし投与量を調節した．トラフ値は 60-200 ng/ml を目標とし，有熱期はアスピリンを 30-50mg/kg/ 日を併用した．CyA 開始前後の発熱，炎症反応，CAL の有無を検討した．【結果】228 例中初回 IVIG 反応例は 174 例(76.3%)，不応例は 54 例(23.7%)であった．この 54 例に追加 IVIG を行い，31 例が解熱，23 例が不応であった．23 例中，4 か月齢以上の 22 例に CyA を投与し，1 か月齢には 3 回目の IVIG を行った．CyA 開始病日は 7-12 で，2 日以内に 13 例，5 日以内に 5 例が解熱した．4 例は解熱せず CyA 不応と判断し，内 2 例は 3 回目 IVIG を行い解熱した．解熱例では CRP は急速に低下したが，陰性化に時間を要した．CyA の有害事象は認めなかったが，無症候性の高 K 血症を高率に認めた．CAL は CyA 不応の 3 例と CyA 投与前に瘤形成を認めた巨大瘤 1 例の 4 例(1.8%)であった．【結語】不応例への治療として CyA は一つのオプションであり，投与量や安全性さらには投与時期も含め更なる検討が必要である．

OJ22-7　川崎病冠動脈障害に対する冠動脈 CT/ 心筋 SPECT：Fusion 画像による評価

日本医科大学小児科[1]
阿部正徳[1]，上砂光裕[1]，深澤隆治[1]，勝部康弘[1]，小川俊一[1]

【目的】川崎病冠動脈障害に対し，様々なモダリティーが用いられているが，それぞれに長所短所が存在する．最近，成人領域の冠動脈疾患の診断，治療効果判定に既存のモダリティーである冠動脈 CT と心筋 SPECT を組み合わせる Fusion 画像が有用であるとの報告が散見される．今回は Fusion 画像法で川崎病後の冠動脈・心筋障害の評価を試みた．【方法】10 ～ 35 才までの川崎病冠動脈障害を有し，男：女 = 10：2，計 12 名を対象とした．CABG 施行群 5 名と CABG 非施行群 7 名で非施行のうち 1 名に POBA を施行していた．前処置として atenolol 内服をし，心拍数を約 60-80bpm まで安定させた．冠動脈 CT(GE：Light　Speed　VCT)および負荷心筋 SPECT(GE：Infinia)(adenosine 負荷 120μg/kg/min：6 分法)を同日施行し，それぞれ得られたデータを画像処理し，Fusion 画像を得た．【成績】全例良好な画像が得られ，障害血管の有無・局在部位診断，心筋虚血，心筋梗塞の有無・局在部位・病変の大きさの診断，更に障害血管部位と心筋障害部位の関係について十分な情報が得られた．1.CABG 群：CABG 施行症例では全例吻合部位の有意な狭窄性病変が無く，また CABG 責任灌流部位に有意な虚血も認められなかった．但し 1 例に CABG 部位とは異なる部位に心筋虚血が認められた．2.CABG 非施行群：2 例に右冠動脈流の血栓閉塞に伴い陳急性心筋梗塞が認められた．POBA 施行症例には術後の心筋虚血は認められなかった．2 名に冠動脈瘤の消退部位に有意な狭窄性病変が出現し，その灌流部位に心筋虚血が認められた．同部位への治療介入を検討している．【結論】Fusion 画像を用いて形態学的評価と機能評価の両面を併せた診断が可能で，川崎病後の側副血行網を含む複雑な冠血行動態の診断，治療後の評価に有用である．