

201015018A

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)

平成22年度 総括研究報告書

平成24年4月

代表研究者：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22年度総括研究報告書

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. 研究参加施設リクルート	11
森川 昭廣	
2. 研究事務局運営	15
小林 徹	
3. データマネージャーによる製造販売後調査の支援	20
中村 哲也	
4. 心筋・血管バイオマーカーによる川崎病不全型症例の早期予知に関する研究	23
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比較試験 —主要・副次評価項目における最終解析—	29
竹内 一夫	
6. 重症川崎病患者における免疫グロブリン+プレドニゾロン 初期併用療法不応例の検討	40
荒川 浩一	

7. 川崎病血管炎発症における酸化ストレスの一次的関与に関する実験的検討	43
濱岡 建城	
8. ガンマグロブリン不応川崎病に対するInfliximabの有効性の検討	46
原 寿郎	
9. 川崎病急性期における miRNA による NF- κ B を中心とした 自然免疫応答による炎症の制御機構の解明	51
市田 路子	
10. 治療効果に影響する遺伝因子解析システムの構築	55
阿部 淳	
11. 川崎病の重症度評価	59
野村 裕一	
12. 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 —免疫グロブリン不応例に対するステロイドパルス療法—	65
三浦 大	
13. 全国調査成績に基づく川崎病の免疫グロブリン静注療法と 心合併症の経時的推移	68
鮎澤 衛	
14. 冠動脈超音波検査法の検討 — 冠動脈同定率と検出率 —	76
布施 茂登	
15. Primary endpoint に関連する冠動脈内径測定精度の検証	79
加藤 太一	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	87
IV. 研究成果の刊行物・別刷	95

I. 総括研究報告

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）
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

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循環器・腎臓科	教授
	原 寿郎	九州大学小児科	教授
	市田路子	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	東京都立小児総合医療センター 循環器科	部長
	鮎沢 衛	日本大学医学部小児科学系小児科学分野	准教授
	布施茂登	NTT 東日本札幌病院小児科	医長
加藤太一	名古屋大学大学院 小児科学	講師	
研究協力者	高月晋一	東邦大学医療センター大森病院	助教
	監物 靖	東邦大学医療センター大森病院	助教
	大谷哲也	国立成育医療研究センター研究所	共同研究員
	池田和幸	九州大学大学院医学研究院成長発達医学	診療講師
	山村健一郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学	特任助教
	永田 弾	九州大学大学院医学研究院成長発達医学	臨床助教
	松尾知子	九州大学大学院医学研究院成長発達医学	技術補佐員
	水野由美	福岡市立こども病院・感染症センター小児感染症科	部長
	斎藤和由	富山大学医学部小児科	助教

高崎一朗	富山大学遺伝子実験施設	助教
尾内善広	千葉大学大学院公衆衛生学	講師
玉目琢也	東京都立小児総合医療センター循環器科	医員
福島直哉	東京都立小児総合医療センター循環器科	医員
知念詩乃	東京都立小児総合医療センター循環器科	医員
松岡 恵	都立小児総合医療センター循環器科	医員
横山晶一郎	都立小児総合医療センター循環器科	医員
大木寛生	都立小児総合医療センター循環器科	医長
澁谷和彦	都立小児総合医療センター循環器科	部長
関 満	群馬県立小児医療センター循環器科	医長

研究要旨：RAISE Study 研究の最終年度として、症例報告、精度管理、データセンターの役割、IVIG 不応例の特徴、冠動脈瘤の判定基準、遺伝子学的検索の構築のまとめを行い、以下の結論を導き出すことができた。

1) 研究施設リクルート：森川昭廣

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症例が必要と予想された。

2) 研究事務局運営：小林徹

74施設がRAISE Studyへ参加するに至った。研究事務局運営では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。200例時点で実施した中間解析の結果、効果安全性評価委員会より症例登録停止が勧告され、平成23年4月2日に正式に症例登録中止となった。

3) データマネージャーによる製造販売後調査の支援：中村哲也

データマネージャーの役割はローカルデータマネージャーとセントラルデータマネージャーに大別された。ローカルデータマネージャーとしては、プロトコル管理や患者スクリーニング、症例登録時の適格性確認、データ収集管理、症例報告書の作成支援等が業務となった。また、セントラルデータマネージャーとしては、プロトコル作成支援、症例報告書の設計、データベース構築・管理、データ入力、品質管理等があげられた。

4) 心筋・血管バイオマーカーによる川崎病不全型症例の早期予知に関する研究：小川俊一

多数のバイオマーカーを候補に上げ川崎病の初期治療前および治療約3-6か月後に検討し、川崎病不全型の予知の有用性を検討した。今回の結果からは、不全型の予知にはPTX-3およびTNFR-1が有用であると思われた。

5) 主要・副次評価項目における最終解析：竹内一夫

登録症例における主要・副次評価項目につき、統計解析を行なった。CAA発生率は

IVIG+PSL群で有意に低かった (IVIG+PSL群3% 対 IVIG群23% $P < 0.0001$ 、絶対リスク減少0.20、Number Needed to Treat (NNT) =5)。また、副次評価項目について、解熱までの期間はIVIG+PSL群で有意に短く ($P < 0.0001$)、追加治療の発生率はIVIG+PSL群で有意に低かった (13% 対 40%、 $P < 0.0001$)。

6) 重症川崎病患者における免疫グロブリン+プレドニゾロン

初期併用療法不応例の検討：荒川浩一

RAISE studyで免疫グロブリン+プレドニゾロン (IVIG+PSL) 療法に登録された症例群のうち、17例が治療抵抗例であった。治療抵抗例では有効例に比べ総ビリルビン、ASTが有意に高値であり、Na、総コレステロールが有意に低値であった。

7) 川崎病血管炎発症における酸化ストレスの一次的関与に関する実験的検討：濱岡建城

血管炎発症機序における酸化ストレス (ROM) の関与について検討した。ROMは投与1日後で有意に高値を示し、抗酸化力の指標であるBAPは投与7日後に上昇傾向を示した。

8) ガンマグロブリン不応川崎病に対するInfliximabの有効性の検討：原寿郎

IL-6は、IFX治療後に追加IVIGを要した症例 (IVIG +群, $n=4$) と、追加IVIGが不要だった症例を比較したところ、IVIG -群に比較して、IVIG +群で有意に高値を示した。血清IL-8値は、IFX治療前後で有意な変化は示さなかった。TNF- α 、IL-10、IL-12p70、IL-1 β はIFX治療前後ともに検出感度以下だった。

9) 川崎病急性期におけるmiRNAによるNF- κ Bを中心とした

自然免疫応答による炎症の制御機構の解明：市田露子

川崎病に特異性が高いと考えられる5種のmicroRNAが同定された。miR-93はVEGFAの発現を調節し、川崎病冠動脈病変における重要なシグナル伝達系を担っていると考えられた。

10) 治療効果に影響する遺伝因子解析システムの構築：阿部淳

川崎病遺伝コンソーシアムを結成し、DNA検体を収集・保存するシステムを構築した。

11) 川崎病の重症度評価：野村裕一

川崎病の重症度評価として、体重の大きい例の重症度について検討を行った。体重25 kg以上の川崎病患児 (25KD) と体重15 kg未満の川崎病患児 (15KD) について比較検討した。25KDは15KDより重症であったが治療開始の遅れはなく、regimenより少ないIVIG一日投与量で治療が行われ、追加投与例は認めなかった。

12) 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

－免疫グロブリン不応例に対するステロイドパルス療法－：三浦大

IVIG追加不応に対するIVMPは、CAL抑制に有用である可能性がある。

13) 全国調査成績に基づく川崎病の免疫グロブリン静注療法と

心合併症の経時的推移：鮎澤衛

IVIGの状況と心合併症の発生がどのように変化したかを経時的にまとめ、その効果や今後の課題について検討した。

14) 冠動脈超音波検査法の検討-冠動脈同定率と検出率-：布施茂登

冠動脈径に関する研究が進展しておらず、この問題を解決するために冠動脈の超音波検査方法の標準的方法を確立し、冠動脈内径標準値作成多施設共同研究を実施した。#1、#5、#6の検出率は100%、#11に若干の同定の誤りを認め、#2の検出率が84.5%と低値であった。

15) Primary endpointに関連する冠動脈内径測定精度の検証：加藤太一

Primary endpointである冠動脈内径測定精度を検証したが、いずれも十分信頼に足る精度であることが確認できた。

A. 研究目的

- 1) 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た。
- 2) これらの背景をふまえ、新たな施設共同前方視的無作為化比較試験(RAISE study)を計画立案し、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。
- 3) 調査票の作成をデータマネージャーが支援することは、医療機関と依頼者の双方にメリットがあると考えられる。
- 4) 全国調査では川崎病不全型の18.4%に冠動脈拡大性病変が認められている。
- 5) 最終評価のための統計解析を実施した。
- 6) RAISE Studyに登録された患者データをサブ解析し、IVIG+PSL不応例に関連する因子を見いだすことは重要である。
- 7) 酸化ストレスは、活性酸素種(Reactive oxygen species: ROS)の生成系と消

去系のバランスが崩れた状態であることから両者を評価することが必要であると考えられ、急性期症例におけるそれぞれの指標を測定した。その結果、IVIG不応群の消去系指標が、奏功群とは異なる動きを示したため、酸化ストレスの病因論的関与を解明する目的で、川崎病血管炎モデルマウスを用いた基礎研究を計画した。

- 8) 抗TNF- α 製剤であるInfliximab投与前後での血清サイトカインの変化を検討した。
- 9) microRNAは遺伝子発現を転写後レベルで抑制する機能性RNAである。急性期川崎病に関与するmiRを明らかにし、messenger RNA(mRNA)との関連を検討することにした。
- 10) 国内の川崎病研究者が協力して遺伝研究を行う共同体(コンソーシアム)を結成し、DNA検体を保存、運用できるようにすることを目標とした。
- 11) 年長児では診断の遅れや冠動脈後遺症

のリスクが高いため、年齢的考慮が必要である。

- 12) ステロイドパルス療法 (IVMP) も強力な抗炎症作用によってIVIG不応例に有効である可能性が報告されている。
- 13) IVIGの使用状況と心合併症の発症がどのように変化したかを経時的にまとめ、その効果や今後の課題について検討した。
- 14) RAISE studyの冠動脈画像が適切に冠動脈を描出できているかを検証することを目的とした。
- 15) 冠動脈病変の有無を判定する際の精度が十分担保されているか否かを検証することは試験データが信頼できるか判断するために必要不可欠である。

B. 研究方法

- 1) 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。
- 2) 主に以下の課題に取り組んだ。
 1. 研究参加施設登録・研究者登録
 2. 症例登録システムの管理・維持
 3. 患者向けホームページ・研究者向けホームページ
 4. メーリングリスト
 5. 最終モニタリング
 6. 研究計画書の改訂
 7. 最終解析
 8. 新たな冠動脈計測方法の開発
 9. 川崎病遺伝コンソーシアム設立
- 3) 平成22年度の製造販売後調査の契約実績に基づき、データマネージャーの支援のあり方を検討した。
- 4) 以下のバイオマーカーの血清・血漿濃度を測定し、其々のしきい値を決定。
 1. TNF α (tumor necrosis factor- α)
 2. ケモカインバイオマーカーである monocyte chemoattractant preotein-1 (MCP-1)
 3. 血管炎マーカーである可溶性接着因子sICAM-1
 4. 血管炎症のバイオマーカーである PTX-3
 5. 血管作動性物質であるEndothelin-1
 6. 心筋のストレスマーカーである BNPおよびNT-proBNP
- 5) 冠動脈異常発生の2群間比較はFisherの正確確率検定を用いた。ストレスマーカーについてはログランク検定にて評価した。カテゴリ変数についてはFisherの正確確率検定を行なった。統計解析にはIBM SPSS 19.0を用いた。
- 6) 各群間における登録前血液検査結果と患者背景と臨床予後(治療抵抗例)との関連をMann-WhitneyのU検定、もしくはFisherの直接確率法にて検定した。
- 7) DBA/2モデルにCAWS 4mg/mouseを5日間腹腔内に投与して血管炎を誘発し、酸化ストレスを測定した。
- 8) IL-8, IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF- α , IL-12p70を測定した。
- 9) 末梢血単核球細胞を分離し、mRNAおよびmiRのmicroarrayを施行した。
- 10) RAISE Studyの参加施設を中心として川崎病の遺伝子研究を協働して進める「川崎病遺伝コンソーシアム」を組織する。RAISE Studyにエントリーした患者および参加施設でフォロー中の川崎病既往患者に対して、本疾患における遺伝子研究の必要性和DNA保存の有用性について書面による説明を行い、同意が得られた患者から採血しDNAを抽出し

て保存するシステムを構築する。

- 11) IVIGで治療された体重25kg以上の川崎病患儿(25KD)を対象とした。
- 12) 自治医科大学公衆衛生学教室による川崎病全国調査のデータ用紙を用いて、主にCAL合併率について検討した。
- 13) 川崎病全国調査成績から心合併症発生率または合併症患者数、心合併症の急性期と後遺症期での発生率と合併症患者数を引用し、経時的に検索した。
- 14) 233例において冠動脈同定率と描出率を検証した。冠動脈の同定は、American Heart Association分類による冠動脈番号を検討した。
- 15) 画像解析担当者は小児超音波検査に精通した小児循環器専門医2名とした。2名の画像解析担当者は独立して解析を行った。

C. 研究結果

- 1) 本研究開始時は25施設、川崎病総症例数700症例であった。初年度でも引き続き、施設リクルートを行ったその後新たに50施設が研究参加施設として登録された。
- 2) Webシステムの運営、最終モニタリングの実施支援、研究計画書の改訂、最終解析の実施支援、川崎病コンソーシアム設立を行った。
- 3) 平成22年4月1日から平成23年3月31日までの間に当院で契約した製造販売後調査は、全体で247件、特定使用成績調査170件、使用成績調査77件だった。
- 4) 川崎病不全型の診断に関するバイオマーカーの有用性を検討した。TNFR-1、PTX-3は川崎病不全型においてIVIG反応例に比し有意に高値を呈し

た。PTX-3、TNFR-1は高い確率を持って不全型を診断することが可能と考えられる。BNP、NT-proBNPは、有意な上昇が認められた際には川崎病不全型と診断する一助とする。

- 5) 467例の対象患儿のうち248例(53%)で親の参加同意が得られた。125例がIVIG+PSL群に、123例がIVIG群に割り付けられた。観察期間中のCAA発生率はIVIG+PSL群で有意に低かった(IVIG+PSL群3%対IVIG群23% $P<0.0001$ 、リスク減少0.20、Number Needed to Treat (NNT)=5)。登録後4週目のCAA発生率もIVIG+PSL群で有意に低かった(3%対13%、 $P=0.014$)。IVIG+PSL群はIVIG群に比べ有意に短期間で解熱した($P<0.0001$)。追加治療の発生率はIVIG+PSL群で有意に低かった(13%対40%、 $P<0.0001$)。IVIG+PSL群ではのべ32回の追加治療が行われた。IVIG群では90回であった。
- 6) IVIG群121症例のうち、52例(40%)が治療抵抗例であった。IVIG+PSL群のうち、17例が治療抵抗例であった。IVIG+PSL群における治療抵抗例予測の予測効率を検証するためのROC曲線下の面積を算出した。ROC曲線下の面積は総ビリルビン 0.78 (95%信頼区間0.66-0.91)、Na 0.28 (95%信頼区間0.12-0.44)、総コレステロール 0.34 (95%信頼区間0.21-0.47)、AST 0.63 (95%信頼区間0.47-0.79)であった。
- 7) 投与1日後のROMは、有意に高値を示し、7日後には低下した。
- 8) IL-6について、IFX治療後に追加IVIG

を要した症例(IVIG +群, n=4)と、追加IVIGが不要だった症例を比較検討した。IVIG -群に比較して、IVIG +群で有意に高値を示した。

9) 川崎病に特異的と考えられるmiRは以下の5種あり、miR-93, miR-877は発現が有意に低下しており、miR-92b, miR-182, miR-296-5pは発現が有意に亢進していた。miR-93とVEGFAの発現を調べると強い負の相関を認めた(R2=0.9683)。

10) 「川崎病遺伝コンソーシアム(英語名: Japan Kawasaki Disease Genome Consortium)」を結成した。約2,000名分のDNA検体がコンソーシアムでの研究に使用可能であることが分かった。ゲノムワイド関連解析で、研究協力者らにより理化学研究所において実施した。新たな川崎病罹患感受性ローカスの候補が複数ヶ所見出された。

11) 25KDでは全例が初回治療に反応し追加投与は不要であった。25KDではそれぞれのregimenの一日投与量より少ないIVIG量で治療されていた。

川崎病2825例(不全型460例)のうち、2588例(91.6%)に初回IVIGを行った。初回IVIG不応の462(17.9%)例にIVIGを行い、追加IVIG不応の154例をIVMP(136例)などで加療した。CALは、初回IVIG反応例の27例(1.3%; 拡大24, 瘤3, 巨大瘤0)、追加IVIG反応例の18例(5.8%; 拡大13, 瘤5, 巨大瘤0)、追加IVIG不応例の27例(17.5%)、計72例に認めた。

13) 心合併症全体の発生率は、全調査期間を通じて減少している。IVIG実施状況は、直近の第21回調査ではほぼ90%近

くの例で実施されていた。心後遺症の推移、合併症「発生率」の推移は18回調査(2003、04年発症者対象)の前後でとくに変化はなかった。拡大と瘤の減少はほぼ直線的で、心筋梗塞発症率の罹患度改善比は、急性期ではそれぞれ5.0、後遺症期では3.0であった。心筋梗塞の罹患度推移は継続的に減少傾向である。急性期拡大病変の発症数は継続的に減少しておらず、後遺症期拡大と急性期および後遺症期の瘤は直線的減少ではあるが、勾配は緩やかであった。

14) 冠動脈の誤同定は25回、2.7%に認められた。10例以上の登録をした施設では、9例以下の登録をした施設より、誤同定が少なかった。(1.3% vs 3.5%, $p < 0.05$)

冠動脈の検出率は、#2、#7、#8、#11において有意に低値であった。(#1: 100% , #2: 84.5% **, #3: 100% , #5: 100% , #6: 100% , #7: 94.4% * , #8: 81.4% **, #11: 96.6% *; *: $p < 0.001$, **: $p < 0.0001$)。冠動脈分枝の検出率ではRVB、D2、SB、OMにおいて有意に低値であった。(CB: 98.2% , RVB: 81.8% **, D1: 99.1% , D2: 82.2% **, SB: 91.4% **, OM: 93.1% *; *: $p < 0.001$, **: $p < 0.0001$)

15) 冠動脈内径誤差は、0.5mm以上の誤差があった症例は1%未満と極めて少数例であった。検者内誤差は、相関係数0.96 ($P < 0.001$)と1回目と2回目の計測結果には非常に強い正の相関を認めた。検者間誤差は、相関係数0.94と2名の計測結果は非常に強い正の相関を認めた。

D. 考察

- 1) RAISE Studyは2008年9月29日より開始され、平成22年12月2日現在で248例が登録された。一定のペースで症例登録が進み、最終的に53%のエントリー率と予想を上回る結果となった。
- 2) 平成20年9月29日より症例登録を開始したRAISE Studyは中間解析の結果、IVIG+PSL療法の優越性が証明されたため248症例登録時点で研究中止となった。
- 3) 必要なデータマネージャーの雇用経費をあて、併用薬や臨床検査値の記入など、データマネージャーによる調査票作成支援を開始することが出来た。
- 4) 川崎病不全型の予知にはPTX-3およびTNFR-1が有用なバイオマーカーであることが示された。川崎病の血管炎はまず血管内皮細胞障害が惹起され、続いて血管平滑筋細胞の障害が起こる。従ってこの2つに関連するPTX-3が川崎病不全型の診断に有用性の高いバイオマーカーであると推定される。
- 5) 科学的にも倫理的にも十分に配慮された最良の研究デザインであったと言える。研究限界としては、安全性検証である。
- 6) 本検討により、IVIG+PSL抵抗例に関連する因子として総ビリルビン、Na、総コレステロール、ASTの4因子が関連していることが明らかとなった。
- 7) 川崎病血管炎において酸化ストレスは炎症より先に起こり、炎症の起点となっている可能性が考えられる。
- 8) IFXの解熱効果についての検討では、半数の症例(7例)で追加IVIGを要した。
- 9) 川崎病急性期における流血中の人末梢血単核球細胞におけるmiRの変化の

同定を試みたところ、川崎病に特異性が高いと考えられる5種のmiR (miR-93、miR-877、miR-92b、miR-182、miR-296-5p)が同定された。

- 10) 臨床上的問題解決にも適した貴重なDNA検体バンクになることが期待される。
- 11) 年長児は冠動脈後遺症のリスクとされており、年長児川崎病の冠動脈後遺症は24%と高頻度であったとの報告もある。
- 12) IVIG不応例のCALをさらに減少させるためには、より早期にステロイドを開始するべきと考える。
- 13) 患者実数を見ると、急性期の拡大病変では巨大瘤の発生数は18、19、20回調査にかけて増加していた。巨大瘤では発生率も増加していた。心筋梗塞例と死亡例は、非常に少なくなった。
- 14) 冠動脈とその分枝の検出は同様に#1、#3、#5、#6はまったく問題がなかったが、それ以外の分枝の中には一部検出率が低い部位が存在した。特に#2と#8の検出率は80%前半と低い。
- 15) 冠動脈内径計測者の検者内/検者間誤差を検証した。観測値の相関係数、冠動脈病変有無のκはいずれも高い一致率であり、極めて精度が高い。

E. 結論

- 1) 施設リクルート行い、RAISE Study参加施設を75施設まで増加させることができた。
- 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の研究事務局として、研究準備並びに研究の運営を行った。中間解析の結果、IVIG

- +PSL療法の優越性が証明された。
- 3) 製造販売後調査は、今後その姿を変更することも予想される。変化に対応したデータマネージャーの業務の進化もますます求められるものと考えられる。
 - 4) 幾種類かの心臓・血管バイオマーカーを用いることにより、川崎病不全型を診断することが可能である。
 - 5) IVIG+PSL投与は、CAAを抑制し、巨大冠動脈瘤などの冠動脈合併症を予防しうる有効な治療法である。
 - 6) IVIG+PSL治療抵抗例に関連する因子を検討し、治療抵抗例では有効例に比べ総ビリルビン、ASTが有意に高値であり、Na、総コレステロールが有意に低値であることを見いだした。
 - 7) 酸化ストレスが川崎病の病態に一次的に関与している可能性が示唆された。
 - 8) さらに、IFXの治療効果判定にIL-6が有用である可能性が示唆された。
 - 9) miR-93はVEGFAの発現を調節し、川崎病冠動脈病変における重要なシグナル伝達系を担っている可能性が考えられた。
 - 10) 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、検体の収集・保存のシステムを構築した。
 - 11) 25KDは15KDより重症だったが、regimenより少ないIVIG一日投与量でも追加投与例は認めなかった。
 - 12) IVIG不応が予測される例には、早期のステロイド療法が望ましい。
 - 13) 発生率、患者数を見ると、急性期と後遺症期では、拡大病変と中瘤は、それぞれ3～4分の1、1.5分の1程度に例数は

少なくなり病状が改善していた。しかし巨大瘤は急性期と後遺症期で発生頻度に変化はほとんどない。

- 14) 冠動脈の同定には少ないながらも同定の誤りが認められたが、Primary endpointに関連する必須描出部位においては100%適切に描出されていた。そのためPrimary endpointの精度に悪影響を及ぼしているとは考えられず、適切に評価可能であったと判断できる。
- 15) RAISE studyにおける冠動脈内径計測は冠動脈病変の有無を判定する上で十分な検者内/検者精度を有している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, Hara T, Hamaoka K, Ogawa S, Miura M, Nomura Y, Fuse S, Ichida F, Seki M, Fukazawa R, Ogawa C, Furuno K, Tokunaga H, Takatsuki S, Hara S, Morikawa A, RAISE Study Group Investigators: Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease: a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. The LANCET. 2012. in press.
2. Kemmotsu Y, Saji T, Kusunoki N, Tanaka N, Nishimura C, Ishiguro

- A, Kawai S: Serum adipokine profiles in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2011. [Epub ahead of print]
3. Mori M, Kawashima H, Nakamura H, Nakagawa M, Kusuda S, Saji T, Tsutsumi H, Yokota S, Itoh S, Surveillance Committee for Severe RSV Infection: Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. *J Infect Chemother*, 2011; 17: 254-263
 4. Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T: Clinical characteristics of aseptic meningitis induced intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology*. 2011; 9:28
 5. Takahashi K, Oharaseki T, Nagao T, Yokouchi Y, Yamada H, Nagamiura N, Ohno N, Saji T, Okazaki T, Suzuki K: Mizoribin provides effective treatment of sequential change of arteritis and reduction of inflammatory cytokines and chemokines in an animal model of Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology*. 2011; 9: 30
 6. 小林徹、佐地勉：特集 ケアの根拠と理解でスキルアップ！ 小児・新生児循環疾患看護10. 川崎病.こどもケア. 2011; 6: 52-58
2. 学会発表
 1. 佐地勉：(特別講演)川崎病のIVIG不応例にどう対処するか.第19回横須賀・三浦小児科医会学術講演会.2010.11、横須賀
 2. 大原関利章、横内幸、儘田洋、山田仁美、武藤里志、三浦典子、大野尚仁、佐地勉、鈴木和男：川崎病類似系統的血管炎モデルにおける抗サイトカイン療法の血管炎抑制効果. 第47回日本小児循環器学会.2011.7、福岡
 3. 井村求基、小嶋靖子、黒澤武介、原田涼子、長谷川慶、館野昭彦、佐地勉：多彩な脳神経症状を呈し、血漿交換を施行したギランバレー症候群の1男児例(7分) .第138回東邦医学会例会.2011.6、東京
 4. 布施茂登、小林徹、佐地勉：川崎病小児における冠動脈エコーによる冠動脈の同定と検出率の検討.第31回日本川崎病学会.2011.9、横浜
 5. 福士茉莉子、池原聡、直井和之、嶋田博光、中山智孝、松裏裕行、佐地勉：肝逸脱酵素の著しい上昇(AST>5000, ALT>2000)を呈した川崎病の1例.第31回日本川崎病学会. 2011.9、横浜
 6. 市田落子、佐地勉、梶野浩樹、小川俊一、中西敏雄：わが国の小児期心筋疾患の頻度～過去6年間の稀少疾患調査から～. 第20回日本小児心筋疾患学会. 2011.11、東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
特許取得 なし
実用新案登録 なし
その他 なし

II. 分担研究報告

研究参加施設リクルート

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
研究協力者 小林 徹 群馬大学大学院小児科学分野 助教

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75施設がRAISE studyへ参加するに至った。

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
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
22. 愛生会山科病院
23. 明石市立市民病院
24. 綾部市立病院
25. 岩手医科大学付属病院
26. 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター
27. 金沢医科大学病院
28. 金沢大学附属病院
29. 京都府立医科大学小児循環器・腎臓病学
30. 京都府立医科大学附属病院
31. 釧路総合病院
32. 済生会滋賀県病院
33. 自治医科大学さいたま医療センター
34. 社会保険京都病院
35. 社会保険神戸中央病院
36. 高崎総合医療センター
37. 舞鶴医療センター
38. 舞鶴共済病院
39. 福岡東医療センター
40. 福知山市民病院
41. 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院
42. 広島総合病院
43. 松下記念病院
44. 山城病院
45. NTT東日本札幌病院
46. 大阪府立急性期・総合医療センター

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その後新たに以下の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

- 47. 千葉西総合病院
- 48. JA静岡厚生連静岡厚生病院
- 49. 埼玉医科大学総合医療センター
- 50. 聖マリアンナ医科大学

平成23年4月2日に症例登録が正式に中止となったため、今年度は新規研究参加施設の募集は実施しなかったが、付随研究である川崎病遺伝コンソーシアムやZ score projectの啓蒙活動を行い、一定の効果を得ることができた。

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75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12月2日現在で248例が登録された。対象患者のエントリー率はおよそ3割程度であった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たが、RAISE Studyでは症例登録ペースが落ちることなく一定のペースで症例登録が進み、最終的に53%のエントリー率と予想を上回る結果となった。これは現場の小児科医の努力と中央部門の情報発信によるものではないかと想定している。リクルート活動のため全国の小児科施設を適宜訪問したことも功を奏したと考えられる。

E. 結論

施設リクルートを行い、RAISE Study参加施設を75施設まで増加させることができた。RAISE Studyで培われた臨床試験のノウハウや研究グループを新たな治

療研究に生かすべく今後も努力する必要がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

① Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, Hara T, Hamaoka K, Ogawa S, Miura M, Nomura Y, Fuse S, Ichida F, Seki M, Fukazawa R, Ogawa C, Furuno K, Tokunaga H, Takatsuki S, Hara S, Morikawa A, RAISE Study Group Investigators: Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease: a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. The LANCET, in press.

2. 学会発表

① Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, Hara T, Hamaoka K, Ogawa S, Miura M, Nomura Y, Fuse S, Ichida F, Seki M, Morikawa A, The RAISE Study Investigators. Efficacy of Primary Therapy With Intravenous Immunoglobulin Plus Prednisolone for Severe Kawasaki Disease - Results From a Japanese Multicenter Randomized Clinical Trial. American Heart Association Scientific Session 2011, Orlando, Miami, USA, Nov 14, 2011

- ② 小林徹、佐地勉、大谷哲也、竹内和夫、中村哲也、荒川浩一、加藤太一、原寿郎、濱岡建城、小川俊一、三浦大、野村裕一、布施茂登、市田路子、鮎沢衛、阿部淳、森川昭廣、RAISE Study Investigators. 重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用投与は冠動脈予後と臨床経過を改善する. 第38回日本小児臨床薬理学会. 2011.11.3. 大津

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

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12月2日現在248症例が登録された。200例時点で実施した中間解析の結果、効果安全性評価委員会より症例登録停止が勧告され、平成23年4月2日に正式に症例登録中止となった。RAISE Studyによって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療法の免疫グロブリン療法に対する優越性が示された。

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。平成23年度分担研究では引き続きRAISE Studyの事務局運営を行った。

B. 研究方法

RAISE Studyの運営を行うため、本年度は昨年度に引き続き主に以下の課題に取り組んだ。

1. UMINへの研究参加施設登録と研究者登録、ID・パスワード発行
2. 症例登録システムの管理・維持
3. 患者向けホームページ・研究者向けホームページの運営