

4. メーリングリスト運営
5. 最終モニタリングの実施支援
6. 研究計画書の改訂(英語版プロトコールの作成)
7. 最終解析の実施支援
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

C. 研究結果

1. ～ 4. Webシステムの運営

UMIN INDICEの支援を頂き、インターネット上で全ての症例登録作業を行うためのweb割り付けシステムを前年度に開発した。無作為割り付けの方法は年齢、性別、施設を割り付け調整因子とした最小化法を用いた。Web割り付けシステムにアクセスするためには、まずUMIN一般用IDとパスワード入力が必要な研究者向けサイトに入った後に症例登録サイトにアクセスすることとした。その際には別のUMIN INDICE IDとパスワード入力する必要があり、症例登録まで2重のパスワードで保護することにより患者個人情報の流出や誤登録さける工夫が施されている。

また、研究情報を発信するための患者家族向けサイト(<http://raise.umin.jp/>)を公開して研究情報の開示と川崎病に関する啓蒙活動を行った。「What's New」には最新の登録状況等を随時更新している。研究者向けにはメーリングリストを利用して毎月一回の定期報告を行った。UMINとの共同作業は円滑に行うことができ、症例登録開始後のインターネットを通じた研究運営は順調に行うことができた。

5. 最終モニタリングの実施支援

本年度最終モニタリングを実施した。予

想外の重篤な副反応の出現は認められず、試験の続行が効果安全性評価委員会より勧告された。

6. 研究計画書の改訂(英語版プロトコールの作成)

RAISE Study結果を国際的に権威ある医学雑誌に掲載するため、英語版プロトコールの作成を行い、英語版ホームページにUPした。

7.最終解析の実施支援

RAISE Studyのprimary endpointは経過中の冠動脈病変合併頻度である。Endpointの盲検化としてPROBE法を用いたため、登録前、一週後、二週後、4週後の4点における心エコー録画とその中央解析が必須となる。DVDに記録された画像情報処理(VOBからMPEG-1へのファイル変換、個人情報への消去)、動画ファイルのミラーリングと新たな連結番号の付与が昨年度行われた。本年度は中央解析を実施し、primary endpointの確定を行った。

盲検化された心エコー画像データは2名の小児循環器科医がそれぞれ独立して2回計測し、intra- and inter-observer reliabilityは共にカッパ値0.9以上と最高水準の精度を得ることができた。4ポイントの冠動脈病変合併有無の判断が割れたため、3名目の小児循環器科医が冠動脈病変の有無を判定し、最終結果とした。

8. 新たな冠動脈計測方法の開発

デジタル録画された心エコー動画の冠動脈径計測を行うため、最も簡便にかつ正確に計測できる画像解析ソフトウェアを求め、PV-Studio 2D (OAサイエンス社製)

を使用することとした。

また、Secondary endpointである冠動脈径z scoreは現行のデータでは信頼性が不十分であったため、正常小児6600人を収集し、LMS法を用いた新たなz scoreを作成するための前向きコホート研究を開始した。平成23年12月現在で約4000例の正常小児冠動脈内径データが集積され、現在最終解析を実施中である。

9. 川崎病遺伝コンソーシアム設立

川崎病の原因は不明である。疫学的な特徴よりその存在が疑われた遺伝的要因は2008年に尾内らによりITPKC遺伝子内の一塩基多型が川崎病の罹患しやすさ、罹患した際の重症化に人種を越え関連する因子の一つとして初めて同定されたことにより証明された。しかしながら川崎病の病因には複数の遺伝的要因と感染因子を含む環境要因とが複雑に関与するものと考えるのが妥当であり、病因の全貌解明のため今後できるだけ多くの遺伝的要因を解明していく必要がある。

我が国は世界で最も川崎病罹患率の高いほぼ単一の民族で構成されるため遺伝学的な解析に非常に適している。また患者の症状、検査値、受けた治療とその効果、合併症などについて充実した疫学情報の収集が見込める。そのような環境においても川崎病の遺伝的要因研究は現在日本国内でいくつかの研究施設が独自に検体を収集、解析することで比較的小規模に行われており必ずしも効率が良いとはいえない。近年進捗著しい多因子遺伝疾患の研究分野では複数の研究機関がコンソーシアムを組織し検体収集の効率を高めて成果をあげていることや、すでにシンガポールを拠点とした川崎病の

国際コンソーシアムが動き始めていることに鑑みれば我が国においてもこのような組織作りが急務であると考えられる。

そこで川崎病の原因、病態解明のため、新たに川崎病遺伝コンソーシアムを組織し、RAISE Study参加機関を中心としたコホート研究を行うこととした。本年度は参加施設の募集および参加予定施設での倫理審査のための申請書フォーマット、説明・同意文書の作成、家族説明用DVDの作成、DNA抽出の外部委託の業者選定、契約手続き等を行った。Core施設における倫理委員会の許可が得られたため、近日中に検体収集を開始する予定である。

D. 考察

RAISE Studyは小児循環器分野で行われる初めての大規模多施設共同無作為化比較試験である。多くの施設が無作為化比較試験を実施した経験がないことから、研究運営には多く障害があることが予想された。それらの障害を少しでも取り除くべく、インターネットを利用した情報発信システム・症例登録システムの開発、研究支援グッズの作成、説明会の開催等の作業を研究事務局が中心になって行った。作業は困難を極めたが、多くの熱意ある施設に支えられ、何とか大過なく研究運営を行うことができた。

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。

また、実際に研究運営をして行くことによって現在川崎病の診療や研究に関する課題が浮き彫りになってきた。冠動脈評価方法論の確立、遺伝学的なアプローチによる

川崎病の病因・病態解明は特に重要なテーマである。研究事務局運営に合わせ研究すすめ、今後さらなる発展が期待される。

E. 結論

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。

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*, 2012, in press.
2. Sekine K, Mochizuki H, Inoue Y, Kobayashi T, Suganuma E, Matsuda S, Arakawa H. Regulation of oxidative stress in patients with Kawasaki disease. *Inflammation* 2011 Oct 20. [Epub ahead of print].
3. Kanai T, Ishiwata T, Kobayashi T,

Sato H, Takizawa M, Kawamura Y, Tsujimoto H, Nakatani K, Ishibashi N, Nishiyama M, Hatai Y, Asao Y, Kobayashi T, Takeshita S, Nonoyama S. Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]

4. Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Otani T, Takeuchi K, Ayusawa M, Tsuchiya K, Yasuda K, Suzuki T, Shimoyama S, Ikeda K, Ishii Y, Arakawa H. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30:145-147.
5. 小林徹、小林富男、荒川浩一. 川崎病急性期治療の進歩. *循環器内科*. 69(4):324-329
6. 小林徹、佐地勉. 【ケアの根拠と理解でスキルアップ!小児・新生児循環器疾患看護】川崎病(解説/特集). *こどもケア* 2011;6(4) : 52-58

2. 学会発表

1. Kobayashi T. Corticosteroid therapy for Kawasaki disease. The 1st Oriental Congress of Pediatrics, Shanghai, China, Oct 29, 2011
2. 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
3. Kobayashi T, Kobayashi T, Ishii Y, Seki M, Ikeda K, Shimoyama S, Suzuki T, Arakawa H. The association between serum cytokines/chemokines and a risk score in the acute phase of Kawasaki Disease. International Congress on Coronary Heart Disease 2011, Venice, Italy, Oct 25, 2011.
 4. 小林徹、小林富男、石井陽一郎、関満、池田健太郎、下山伸哉、鈴木尊裕、荒川浩一. 急性期川崎病患者における血清サイトカイン・ケモカイン値とリスクスコアとの関連. 第114回日本小児科学会学術集会. 2011.8.14. 東京
 5. 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
 6. 小林徹 重症川崎病患者に対する新たな治療戦略 第31回東海川崎病研究会 2011.6.11. 名古屋
 7. 小林徹 川崎病に対するステロイド投与は是か非か? 第11回宮城川崎病研究会 2011.6.17. 仙台
 8. 小林徹、小林富男、荒川浩一. 急性期川崎病に対する免疫グロブリン・プレドニゾン併用療法. 第47回日本小児循環器学会・学術集会. 2010.7.6. 福岡
 9. 小林徹 川崎病の最近の治療-大量γグロブリンとステロイド- 下町小児科懇話会 2011.7.12. 東京
 10. 小林徹 重症川崎病患者に対する治療戦略は? 川崎病セミナー 2011.7.15. 毛呂山
 11. Tohru Kobayashi. Efficacy of IVIG+PSL therapy for severe Kawasaki disease. International symposium 1, 114th Annual meeting of the Japan Pediatric Society, Aug 12, 2011, Tokyo
 12. 小林徹 川崎病 -急性期治療のコツ - 第38回群馬小児循環器研究会 2011.9.17. 前橋
 13. 小林徹 川崎病患者に対するステロイド治療 -RAISE Studyの結果をふまえて- 沖縄Kids Heart 2011.12.15. 那覇
- 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

データマネージャーによる製造販売後調査の支援

研究分担者 中村 哲也 群馬大学医学部附属病院臨床試験部 准教授

研究要旨：治験・臨床試験におけるデータマネージャーの重要性が高まっており、医療機関における業務の必要性も浸透しつつある。しかしながら、安定的に業務を継続するためには、人件費等の確保が必要である。群馬大学医学部附属病院臨床試験部では平成19年10月よりデータマネージャー2名を配属し、大学病院における業務の確立に取り組んできた。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る。ローカルデータマネージャーとしては、プロトコー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る。また、セントラルデータマネージャーとしては、プロトコール作成支援、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る。こうしたデータマネージャーの職能から、製造販売後調査におけるデータマネージャーの業務確立を目指して検討を行った。製造販売後調査はGPSP 省令（医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令）に基づき実施されるが、臨床研究のデザインからは観察研究と考えられる。質の高い臨床研究データを収集することは重要なことであり、データマネージャーが関与することの意義は大きい。

A. 研究目的

製造販売後調査は、医薬品適正使用において、貴重なエビデンスを提供する。アジア諸国においても拠点的な治験センターの整備が進み、医薬品の開発競争は激化している。臨床試験は、その研究テーマに関する知見が十分成熟した段階、つまり、観察的研究などによってその介入の有効性が示唆され、臨床応用するかどうかを決定するには、より強いエビデンスが求められるという段階に達して初めて、実施されるのが通常である。川崎病に関する多施設共同無作為化比較試験であるRAISE study（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 重症川崎病患者に対する免疫グロブリン

ンと免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用投与のランダム化比較試験）においても、小林らの川崎病に関するリスクスコアの報告(Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 113: 2606-2612, 2006.)が基礎にある。

製造販売後調査はGPSP省令（医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令：Good Post-marketing Study Practice）に基づき実施されるが、臨床研究のデザインからは観察研究と考えられる。

研究者が積極的に治療法や予防法(介入)を行う研究を介入研究とするのに対し、観察研究では、研究者は積極的な介入を行わず、日常診療の結果を調査する研究である。一方、特定使用成績調査や全例調査などの調査票作成に要する医療機関側の負担は大きいものとなっている。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。

B. 研究方法

製造販売後調査における公正競争規約について、医療用医薬品製造販売業公正取引協議会への問い合わせや同協議会での審議を含めて検討した。公正競争規約では、「使用成績調査(特定使用成績調査を除く)」、「副作用・感染症報告」の報酬の総額は1症例あたり1万円を超えない額を目安とする。調査内容が特に難しいことなどにより長時間の作業を要するものであっても1症例あたり3万円を超えない額を目安とする。」とされている。一方、特定使用成績調査の場合は、報酬額は一律には定められておらず、明確な算定根拠があれば、個々の会社の判断で契約できることとなっている。平成22年度の群馬大学医学部附属病院における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。

C. 研究結果

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(うち新規71件)、特定使用成績調査170件(うち新規58件)、使用成績調査77件(うち新規13件)だった。特定使用成績調査170件の契約症例数は合計で

1,290症例(うち新規311症例)だった。製造販売後調査件数全体の247件のうち、実施要項の調査タイトルで全例調査と記載されていたものは37件(うち新規8件)だった。37件の全例調査のうち、実施要項の調査タイトルで使用成績調査と記載されていたものが15件(うち新規2件)、特定使用成績調査として記載されていたものが22件(うち新規6件)だった。データマネージャーの雇用経費については、調査票作成の経費区分としては算定せず、調査票の内容や量によって1調査票の単価を50,000円に設定した。

D. 考察

平成22年9月から、平成23年3月末までに8件の特定使用成績調査について、1調査票あたりの報酬総額の範囲内から、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。製造販売後調査はGPSP省令に基づき実施されるが、臨床研究のデザインからは観察研究と考えられる。質の高い臨床研究データを収集することは重要なことであり、データマネージャーが関与することの意義は大きい。

平成23年4月20日から平成23年10月31日まで、厚生労働省医薬食品局安全対策課より、「医薬品リスク管理計画(RMP)ガイダンス(案)」に関する意見募集が行われた。ガイダンスの緒言から一部を引用すると、「「医薬品リスク管理計画(RMP)ガイダンス」は、「医薬品安全性監視の計画について」(ICH E2Eガイドライン：平成17年9月16日付け薬食審査発第0916001号・薬食安発第0916001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通

知。以下「ICH E2Eガイドライン」という。)に従って、承認審査時や製造販売後に、安全性検討事項(Safety Specification)として示された「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」及び「重要な不足情報」への対応のため、製造販売業者において策定される「医薬品安全性監視計画」及びリスクを低減するための「リスク最小化策」の計画に関する標準的な考え方を示すものである。これらの計画全体を「医薬品リスク管理計画(RMP: Risk Management Plan)」という。本ガイダンスは、承認審査時及び製造販売後において、主として安全性に関する追加的な調査・試験の計画立案及びリスク最小化のための追加的な措置の検討時に、指針として活用するものである。これにより、製造販売後の安全性の確保、ベネフィットとリスクの評価及びそれらの評価に基づく安全対策の改善に資することを目的とするものである。」などの記載がある。

E. 結論

現在の製造販売後調査は、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える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小池 竜司、中村 哲也、荒川義弘.
トピックス アジア臨床試験の最前線. シンガポールにおける臨床薬理試験の実施体制 医薬ジャーナル 47(No.7): 72-76, 2011
- 2) 中村哲也 〈記録〉第31回 日本臨床薬理学会年会 2010年12月1～3日 京都 シンポジウム16: 国際共同治験

における用量差とエビデンス 2. 国際共同治験における用量差とエビデンス. 臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 42 (2): 57-58, 2011

2. 学会発表

- 1) 大山善昭、中村哲也、松本篤、久保田有香、古屋悦子、内海則子、福島紗由梨、斉藤悦子、温井智美、福井千枝、水出英薫子、岡本幸市 ローカルデータマネージャーによる製造販売後調査の支援. 臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 42 (Suppl 2011): S226, 2011 第32回日本臨床薬理学会年会 2011年12月1日から12月3日. 浜松アクトシティ浜松
- 2) 重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用投与のランダム化比較試験(RAISE Study) データセンターの取り組みー 第38回日本小児臨床薬理学会. 2011年11月3日から11月4日. 大津 ピアザ淡海(滋賀県立県民交流センター)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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

研究分担者 小川俊一 日本医科大学小児科 教授
(研究協力者 勝部康弘 日本医科大学小児科 准教授)

研究要旨：主要症状が診断基準を満たさない川崎病不全型においても冠動脈病変合併例が多く存在することが報告されている。従って、初期治療前に川崎病の不全型を早期に診断し、より強力な初期治療を行うことにより冠動脈病変の合併症例を激減することが可能である。その予知には血管内皮細胞および血管平滑筋細胞に直接関わる血管マルチバイオマーカーの検討が有用と考える。また、川崎病の約半数に心筋炎が合併している可能性があり、心筋ストレスマーカーもこれらの予知に有用と考える。我々は炎症性サイトカイン受容体(TNFR-1)、ケモカイン(MCP-1)、接着分子(ICAM-1)、血管炎症反応ペプチド(PTX-3)、血管内皮細胞由来因子(ET-1)、心筋のストレスマーカー(BNP, NT-pro BNP)など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、川崎病の不全型の予知に対する有用性を検討した。今回の結果からは、不全型の予知にはPTX-3およびTNFR-1が有用であるとの結論を得た。最終的にはPTX-3の値から川崎病を疑われた症例を川崎病の不全型と診断することが可能と判断した。さらに、BNP、NT-proBNPも不全型において病初期に有意に上昇しており、川崎病の不全型を疑った症例においてBNPまたはNT-proBNPが有意に上昇していれば、川崎病不全型の診断の一助となる。

A. 研究目的

最近の川崎病発症患者数は年間1万人を超え、小児100人に1人の罹患率であり、日常診療において無視できない疾患となっている。

第17回の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。これは5症状以上を満たす川崎病における値よりも高い値であった。従って、不全型を早期に診断し、適切なる初期治療につなげることが重要となる。冠動脈後遺症を残さずに川崎病を治癒させるには川崎病急性期の初期治療が極めて重要となる。それにはまず川崎病の不全型を早期に予知するこ

とが極めて重要となる。本研究では、川崎病の病態の根幹をなすと思われる、炎症性サイトカインの受容体であるTNFR-1、ケモカインのMCP-1、接着分子のICAM-1、血管炎症反応ペプチドで血管内皮細胞および血管平滑筋細胞の両方より分泌されるPTX-3、血管内皮細胞由来因子であるET-1に注目した。さらに、川崎病の急性期には約半数に間質の浮腫を主体とした心筋炎を合併することが知られている。心筋ストレスマーカーであるBNP(B-type natriuretic peptide)、NT pro-BNP(N-terminal proBNP)を検討することにより川崎病不全型を予知するこ

とが可能と考えた。川崎病ないしは川崎病不全型と思われる症例の初期治療前および治療終了3-6か月後に上記バイオマーカーの値を測定し、これらのバイオマーカーにより川崎病不全型の早期予知が可能であるかどうか検討した。

B. 研究方法

対象は川崎病と診断もしくは川崎病が疑われた患者107例。研究内容を十分に説明し、承諾が得られた患者に対し施行。検体は川崎病のルーチンの血液検査を施行する際に採血した残余血液を使用。川崎病の初期治療法は大量免疫グロブリン(IVIG)(2g/kg/1回)点滴静注を行った。免疫グロブリン不応例に対してメチルプレドニンによるパルス療法ないしはハーフパルス療法を施行。以下の7種類の血管炎に関与すると考えられるバイオマーカーの血清・血漿濃度を測定し、それぞれの閾値を決定。

1. TNF- α (tumor necrosis factor- α) : 炎症性サイトカインであり、単球、マクロファージ、血管内皮細胞などから産生される。TNF- α はICAM-1の発現を助長し、また、好中球に作用してエラスターゼを分泌させ血管内皮細胞障害を惹起する。川崎病の急性期にはTNFR-1の血中濃度は極めて高く、川崎病の発症、冠動脈瘤の形成、免疫グロブリン抵抗性など、川崎病の多岐に渡る病態に深く関与する。TNF- α は血管障害マーカーとなりうるが、半減期は約20分と短いので、TNF- α に作用する可溶性TNF- α 受容体である血清TNFR-1の濃度がその良い指標となる。
2. 血管炎に伴う免疫系(ケモカイン)バイオマーカーであるmonocyte

chemoattractant preprotein-1 (MCP-1) : MCP-1は単球・マクロファージの活性化に関わるバイオマーカーであり、単球に対して強力な走化性活性を有し、単球を活性化する。活性化された単球は血管内皮細胞に接着し、内皮細胞間隙より内皮下に迷入し、マクロファージに変わり組織破壊を起こす。従って血管炎の初期段階を律速しており、血漿MCP-1濃度は血管炎の重症度を反映するバイオマーカーとなる。

3. 血管炎マーカーである可溶性接着因子sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1) : 血管内皮細胞表面に接着分子が増加してくるような病態で増える。白血球や単球の冠動脈内皮への接着が血管炎の初期段階と考える。ICAM-1はinterleukin-1 (IL-1)、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interferon- γ (IF- γ)などの炎症性サイトカインにより血管内皮細胞での発現が増強する。従ってsICAM-1は血管炎の初期段階でのバイオマーカーとなりうる。
4. 血管炎症のバイオマーカーであるPTX-3 : PTX-3はpentraxin super familyに属する急性炎症性反応蛋白である。同ファミリーにはCRPも含まれるがPTX-3はCRPとは違い血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、マクロファージ、好中球などに発現する。このマーカーは血管内皮細胞のみならず血管平滑筋細胞にも発現している。川崎病の主たる病態は汎血管炎であり、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞の両方に障害が及ぶ。血漿PTX-3は血管炎に伴う血管内皮細胞・平滑筋細胞障害の程度と相関し、血管炎の重症度を評価しうるバイオマーカーである。

5. 血管作動性物質であるEndothelin-1 (ET-1) : endothelin(ET)は21個のアミノ酸残基からなる生理活性ペプチドであり、強力で持続的な血管収縮作用を有する。ETファミリーの中でET-1は血管内皮細胞より産生され、血管平滑筋細胞に発現しているETA受容体を介して血管収縮に、また血管内皮細胞に発現しているETB受容体を介してNOやプロスタサイクリンなどの血管拡張因子の遊離作用に関与している。従って、血漿ET-1濃度は血管内皮の情報を掴むのに良い指標となる。血管炎に伴い血管内皮細胞障害が惹起され、ET-1の産生が増加し、血漿ET-1濃度が増加する。
6. 心筋のストレスマーカーであるBNPおよびNT-proBNP: BNPは心筋細胞でプロBNPとして合成され、血中への分泌過程で、活性型のBNPと非活性型のNT-proBNPに分裂する。NT-proBNPは半減期がBNPよりも数倍長く (BNP: 22分、NT-proBNP: 122分) 循環血液中や採血検体条件下での安定性が高い。心不全患者におけるその重症度および予後規定因子として临床上確立されたバイオマーカーである。川崎病の際にもBNPおよびNT-proBNPが有意に上昇することが報告されており、その上昇は主に間質の浮腫を伴う可逆的な心筋炎によるものと、川崎病の急性期に上昇する炎症性サイトカインであるIL1- β 、IL-6、TNF- α の刺激により産生が増加するためと考えられる。

【各バイオマーカー測定方法は以下の方法を予定している】

- a. 可溶性TNF- α レセプター-1(TNFR-

1):ELISAキットを用いて血清濃度を測定する。

- b. MCP-1:ELISAキット (human MCP-1 CytoscreenTM, Biosouce International) を用いて血漿濃度を測定する。
- c. sICAM-1:ELISAキット (Ray-Bio)を用いて血清濃度を測定する。
- d. PTX-3 : ELISAキット (Perseus Proteomics Inc.)を用いて血漿濃度を測定する。
- e. ET-1 : ELISAキット (An ENZO Life Science Inc)を用いて血清濃度を測定する。
- f. BNPおよびNT-proBNP:ELISAキットを用いて血漿および血清濃度を測定する。

C. 研究結果

1. 川崎病、免疫グロブリン不応例および不全型症例の臨床プロフィール

対象は不全型を含む川崎病で、全例において少なくとも免疫グロブリン2g/kg/回の治療を受けている。

表-1 川崎病患者の臨床プロフィール

	川崎病	不全型
症例数	99	8
月齢	13.4 \pm 3.6	18.1 \pm 7.1
男/女比	76/23	6/2
群馬スコア	3.2 \pm 0.8	5.8 \pm 1.1
CAL	2/99	1/8

2. 治療前後における各種バイオマーカーの変動および閾値の設定

- 1) IVIG前後における各種バイオマーカーの変動

IVIG前およびIVIG治療3-6か月後のそれぞれのバイオマーカーの推移を見てみる

と、TNFR-1、MCP-1、ICAM-1、PTX-3、ET-1、BNP、NT-proBNPはそれぞれIVIG前の値はIVIG後に比し有意に高値を呈した(表-2、図1-2)。

表-2 IVIG前および数ヶ月後の各種バイオマーカーの変動

	IVIG前	IVIG数ヶ月後
TNFR-1	3370±1107*	1116±271
MCP-1	824.5±440.7*	290.1±75.3
ICAM-1	280.0±162.4*	128.9±35.7
PTX-3	27.4±19.4*	3.4±2.1
ET-1	2.7±1.1*	1.4±0.6
BNP	75±144*	17±7
NT-proBNP	983±922*	83±49

* p<0.05 vs. IVIG数ヶ月後

2) 各種バイオマーカーの閾値の設定

各種バイオマーカーのIVIG後の平均値+2sdを凌駕する値を閾値に設定した(表-3)。

表-3 各種バイオマーカーの閾値

	閾 値
TNFR-1	1658
MCP-1	440
ICAM-1	200
PTX-3	7.5
ET-1	2.5
BNP	25
NT-proBNP	181

3. 川崎病不全型の診断に関するバイオマーカーの有用性

1) 不全型における各種バイオマーカーの値

川崎病不全型のIVIG前後における各種バイオマーカーの変動を示す(表-5)。検討したすべてのバイオマーカーでIVIG前の値はIVIG後より高い値を呈した。

表-5 不全型のIVIG前における各種バイオマーカーの値

	IVIG前	IVIG数ヶ月後
TNFR-1	4763±561*	1021±196
MCP-1	786.7±523.6*	306.3±56.2
ICAM-1	270.2±242.5*	103.6±46.1
PTX-3	49.8±12.9*	3.1±1.9
ET-1	3.0±1.6*	1.2±0.8
BNP	69±124*	13.8±6.2
NT-proBNP	1011±630*	83±49

* p<0.05 vs. IVIG数ヶ月後

2) 閾値による不全型の診断

免疫グロブリン治療前のIVIG反応例と不全型における各種バイオマーカーの値を検討した。TNFR-1および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。症例数は少ないがPTX-3、TNFR-1の閾値より推定される感度はいずれも87.5%、特異度は98.7%、97.4%であり、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。また、不全型を疑った際にはBNP、NT-proBNPの測定を行い、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。

D. 考案

今まで得られたデータから分析すると、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。

一方、川崎病の不全型の診断にBNP、NT-

proBNPのバイオマーカーも有用と考える。不全型ではBNP, NT-proBNPともに基準値より有意に増加する症例が多く、約1時間でこれらのマーカーは迅速に結果を得ることができる。川崎病の急性期でBNP, NT-proBNPが増加する理由は、心筋炎に伴い間質の浮腫が出現し心筋細胞に物理的なストレスがかかるため、および川崎病急性期に著増する炎症性サイトカインであるIL-1 β 、IL-6、TNF- α などの刺激により産生が亢進する事が考えられる。川崎病の主要症状の項目数を満たしていないが、川崎病を疑った際に、BNPまたはNT-proBNPが有意に高値を呈している際には川崎病の不全型を強く疑うべきと考える。

E. 結論

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。川崎病不全例では冠動脈病変の合併を比較的高頻度に認める。従って病初期よりこれらのバイオマーカーにて診断および重症度を層別化し、各症例にマッチした川崎病の初期治療を構築することが重要と考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 冠動脈疾患(下) - 診断と治療の進歩 - XV. 川崎病の診断・治療の現状
川崎病後遺症の診断と治療のガイドラインのポイント：小川俊一
日本臨床 2011;69 (Suppl 9) : 529-535

- 2) 特集 川崎病の本体にせまる - 古くて新しい研究から -
II. 検査にせまる (検査結果から本態にせまる)「冠循環」：小川俊一
小児科診療 2011;79:1163-1170
- 3) 冠動脈障害を有する川崎病既往者の冠循環動態および侵襲的治療前後の冠循環動態を考察する.：小川俊一、落 雅美
J Jpn Coron Assoc 2011;17:66-74

2. 学会発表

- 1) 「冠動脈バイパス術後10年以上経過した川崎病の2例」 勝部康弘、上砂光裕、阿部正徳、大久保隆志、深澤隆治、小川俊一. 第6回神奈川県川崎病研究会 (平成23年2月26日、横浜)
- 2) 「PTX3, a New Biomarker for Vasculitis, Predicts Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease」 Yasuhiro Katsube, Miharuru Akao, Makoto Watanabe, Masanori Abe, Mitsuhiro Kamisago, Ryuji Fukazawa, Shunichi Ogawa
The American College of Cardiology's 60st Annual Scientific Session (2011年4月3日, New Orleans)
- 3) 「Data Mining法を用いた川崎病遺伝子多型解析」
深澤隆治、藺部友良、濱岡建城、濱本邦洋、渡邊誠、阿部正徳、上砂光裕、勝部康弘、小川俊一. 第47回日本小児循環器学会 (平成23年7月7日、福岡)
- 4) 「成人期の川崎病既往者における冠イベントの実態と病態の解明：全国調査の初期報告」
三谷義英、津田悦子、賀藤均、小川俊一、

- 中村好一、高橋啓、横井宏佳、濱岡建城
第47回日本小児循環器学会
(平成23年7月7日、福岡)
- 5) 「バイオマーカーは症状の揃わない川崎病の補助診断になり得るか？」
勝部康弘、赤尾見春、渡辺誠、阿部正徳、
上砂光裕、深澤隆治、小川俊一
第111回日本小児科学会学術集会
(平成23年8月14日、東京)
- 6) 「就学以前に川崎病後冠動脈障害に対してCABGを施行された症例の予後」
渡邊誠、小川俊一、勝部康弘、深澤隆治、
上砂光裕、大久保隆志、赤尾見春、阿部正徳、
第31回日本川崎病学会・学術集会
(平成23年9月30日、横浜)
- 7) 「Significance of Primary Therapy With Intravenous Immunoglobulin Plus Prednisolone For Severe Kawasaki Disease: Result From Japanese Multicenter Randomized Clinical Trial」
Tohru Kobayashi, Tsutomu Saji, Tetsuya Otani, Kazuo Takeuchi, Tetsuya Nakamura, Hirokazu Arakawa, Taichi Kato, Toshiro Hara, Kenji Hamaoka, Shunichi Ogawa, Masaru Miura, Yuichi Nomura, Shigeto Fuse, Fukiko Ichida, Toyama Univ, Mitsuru Seki, Akihiro Morikawa
American Heart Association Scientific Sessions 2011
(2011年11月14日、Orland)
- 8) 「Acute Coronary Syndrome in Adults with a History of Kawasaki Disease: A Japanese Nationwide Survey」
Yoshihide Mitani, Etsuko Tsuda, Hitoshi Kato, Shunichi Ogawa, Yosikazu Nakamura, Kei Takahashi, Mamoru Ayusawa, Touru Kobayashi, Fukiko Ichida, Masaki Matsushima, Masahiro Kamata, Takashi Higaki, Kenji Suda, Hiroyuki Ohashi, Hiroyoshi Yokoi, Kenji Hamaoka.
American Heart Association Scientific Sessions 2011
(2011年11月16日、Orland)
- 9) 「冠動脈バイパス術後15年程経過した川崎病の2症例」
赤尾見春、勝部康弘、上砂光裕、阿部正徳、
大久保隆志、深澤隆治、小川俊一
第222回 日本循環器学会関東甲信越地方会
(平成23年12月3日、東京)

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1.特許取得:なし
- 2.実用新案登録:なし
- 3.その他

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—

分担研究者 竹内 一夫 埼玉大学教育学部 教授
研究協力者 大谷 哲也 国立成育医療研究センター 共同研究員

研究要旨：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。主要評価項目である観察期間中のCAA発生率はIVIG+PSL群で有意に低かった (IVIG+PSL群3% 対 IVIG群23% $P<0.0001$ 、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%、 $P<0.0001$)。結論として、重症川崎病の初期治療として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ことが検証された。

A. 研究目的

中間解析までの登録症例から取得した解析用データが固定された後、最終評価のための統計解析を実施した。

B. 研究方法

主要評価項目の冠動脈異常 (Coronary Artery Abnormality以下CAA) 発生 の2群間比較はFisherの正確確率検定を用いた。副次的評価項目については以下のとおり統計仮説検定を行なった。連続変数は正規分布かどうかによりt検定もしくはMann-WhitneyのU検定を実施した。登録後の発熱期間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。

C. 研究結果

2014例の川崎病 (以下KD) の治療患児のうち、1436例はリスクスコアが低く不適格であった (Figure1)。467例の対象患児のうち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。組入後、不適格が判明した6例を除外し、242例のデータを解析対象とした。患者背景は両群とも類似していた (Table1)。

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% $P<0.0001$ 、絶対リスク減少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群で1例、巨大冠動脈瘤が観察された

(最大径10.3mm)。近位右冠動脈、左主冠動脈、近位左前下行枝のZスコアは、1週目、2週目、4週目のいずれもIVIG+PSL群で有意に小さかった。それぞれの動脈径Zスコア最大値を箱ヒゲ図で示した(Figure2)。

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%、 $P<0.0001$) (Table3)。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。

IVIG+PSL群は白血球数が1週目、2週目は高く、4週目は低かった(いずれも $P<0.0001$) (Table4)。%好中球は1週目、2週目が高く(いずれも $P<0.0001$)、ヘマトクリットは1週目($P<0.0001$)、2週目($P<0.0001$)、および4週目($P=0.0082$)すべてで高かった。血小板数は4週目が低かった($P=0.0005$)。ASTは2週目($P<0.0001$)、4週目($P=0.029$)で低かった。血清Naは4週目で高かった($P=0.015$)。総コレステロールは1週目($P<0.0001$)、2週目($P<0.0001$)、4週目($P=0.0005$)のすべてで高かった。CRPは1週目、2週目が低かった(いずれも $P<0.0001$)。

重篤な有害事象はIVIG+PSL群で3例、IVIG群で2例観察された。IVIG+PSL群では、総コレステロール高値が2例(401 mg/dLおよび462 mg/dL)、好中球減少が1例(300 mg/dL)であった。IVIG群では、総コレステロール高値が1例(454 mg/dL)と超音波検査所見での左冠動脈非閉塞性血栓が1例であった。転帰はいずれも自然軽快であった。

D. 考察

リスクスコアが高い川崎病患児に対し

て、初期治療としてIVIG+PSL投与の有効性を検証したランダム化比較試験である。従来治療のIVIG単独投与を比較対照群にし、さらに中間解析を計画・実施した、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。

結果もIVIG+PSLがCAA発生を明確に抑えることが検証され、1例のCAAを抑制するための治療効率を示すNNTが5と極めて効率のよい治療であることが明らかになった。

研究限界としては、安全性検証である。本試験では、重篤な有害事象は両群とも数例ずつであったが、ハイリスクスコア川崎病の初期治療として標準的になった際の安全性検証については、本試験のサンプルサイズでは不十分であることは否めない。大規模観察研究の知見が待たれるところである。

E. 結論

重症川崎病の初期治療として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。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Otani T, Takeuchi K, Ayusawa M, Tsuchiya K, Yasuda K, Suzuki T, Shimoyama S, Ikeda K, Ishii Y, Arakawa H. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin

resistance in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30:145-147

- 2) 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. 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、竹内一夫、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・プレドニゾロ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

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

Table 1. Demographic, laboratory, and echocardiographic characteristics of subjects at enrolment

	IVIIG+PSL group (n=121)	IVIIG group (n=121)
Age (range), months	31 (12-50)	30 (13-47)
≤6 months, n (%)	17/121 (14)	15/121 (12)
Male sex, n (%)	67/121 (55)	68/121 (56)
Days of illness at enrolment	4 (4-5)	4 (3-5)
White blood cell count (*10 ³ /mm ³) (n=242)	15.4±4.9	15.6±4.7
% neutrophils (n=241)	82.0 (71.2-87.0)	80.5 (69.6-87.0)
Hematocrit (%) (n=242)	33.7±3.0	34.0±2.9
Platelet count (*10 ⁴ /mm ³) (n=242)	27.4 (23.7-34.6)	28.9 (24.3-36.3)
Aspartate aminotransferase (IU/L) (n=242)	90 (42-211)	120 (47-319)
Sodium (mmol/L) (n=242)	132 (130-133)	133 (130-134)
Blood glucose (mg/dL) (n=217)	113±23	114±24
Total cholesterol (mg/dL) (n=222)	138±26	140±29
C-reactive protein (mg/dL) (n=242)	9.3 (5.7-13.0)	8.8 (5.7-11.4)
Risk score (n=242)	6 (5-7)	6 (5-7)
Absolute diameter of coronary artery (n=238)		
Proximal right coronary artery	1.94±0.37	1.94±0.33
Left main coronary artery	2.35±0.38	2.35±0.37
Proximal left anterior descending artery	1.96±0.35	1.93±0.29
Z score of coronary artery diameters (n=238)		
Proximal right coronary artery	1.39 (0.89-2.06)	1.61 (1.06-2.28)
Left main coronary artery	1.57 (1.20-1.97)	1.70 (1.30-2.13)
Proximal left anterior descending artery	1.57 (1.07-2.15)	1.67 (1.20-2.04)

IVIIG=intravenous immunoglobulin. PSL=prednisolone.

Data are mean±SD, median with interquartile range, or percentage.

Table 2. Coronary artery outcomes in the two treatment groups

	IVIG+PSL group (n=121)	IVIG group (n=121)	P-value
Coronary artery abnormality during study period, n (%)	4/121 (3)	28/121 (23)	<0.0001
Coronary artery abnormality at week 4, n (%)	4/120 (3)	15/120 (13)	0.014
Absolute diameter of coronary artery			
Week 1 (n=238)			
Proximal right coronary artery	1.94±0.50	2.09±0.68	0.013
Left main coronary artery	2.34±0.38	2.51±0.45	0.0025
Proximal left anterior descending artery	1.97±0.34	2.05±0.39	0.10
Week 2 (n=240)			
Proximal right coronary artery	1.91±0.37	2.11±0.68	0.030
Left main coronary artery	2.36±0.49	2.53±0.46	0.0046
Proximal left anterior descending artery	1.97±0.46	2.14±0.88	0.052
Week 4 (n=240)			
Proximal right coronary artery	1.97±0.63	2.09±0.72	0.18
Left main coronary artery	2.36±0.51	2.52±0.46	0.011
Proximal left anterior descending artery	1.99±0.47	2.10±0.77	0.17
Z score of coronary artery diameters			
Week 1 (n=238)			
Proximal right coronary artery	1.29 (0.67-1.97)	1.83 (0.76-2.74)	0.0024
Left main coronary artery	1.54 (1.13-2.02)	1.93 (1.46-2.45)	<0.0001
Proximal left anterior descending artery	1.51 (1.04-2.17)	1.90 (1.27-2.43)	0.0087
Week 2 (n=240)			
Proximal right coronary artery	1.33 (0.72-1.89)	1.71 (0.94-3.03)	0.0039
Left main coronary artery	1.56 (1.15-1.95)	1.95 (1.57-2.48)	<0.0001
Proximal left anterior descending artery	1.44 (1.03-2.02)	1.87 (1.24-2.77)	0.0006
Week 4 (n=240)			
Proximal right coronary artery	1.24 (0.64-2.05)	1.62 (0.82-2.54)	0.0083
Left main coronary artery	1.57 (1.24-1.91)	1.90 (1.48-2.48)	<0.0001
Proximal left anterior descending artery	1.48 (1.01-2.03)	1.90 (1.20-2.52)	0.0028
Maximum Z score of each coronary artery (n=242)			
Proximal right coronary artery	1.92 (1.28-2.53)	2.32 (1.58-3.36)	0.0014
Left main coronary artery	1.91 (1.48-2.24)	2.27 (1.83-2.83)	<0.0001
Proximal left anterior descending artery	1.98 (1.45-2.50)	2.26 (1.79-2.91)	0.0007

IVIG=intravenous immunoglobulin. PSL=prednisolone.

Data are mean±SD, median with interquartile range, or percentage.

P values for coronary artery abnormality were calculated with Fisher's exact test; P values for Z scores were calculated with the Mann-Whitney U test.

Table 3. Clinical outcomes and additional rescue therapy in the two treatment groups

	IVIG+PSL group (n=121)	IVIG group (n=121)	P-value
Duration of fever after enrolment (days)	1 (1-1)	2 (1-4)	<0.0001
Patients needed for additional therapy, n (%)	16/121 (13) #	48/121 (40) #	<0.0001
Nonresponse to primary therapy, n (%)	6/121 (5)	36/121 (30)	<0.0001
Relapse, n (%)	13/121 (11)	15/121 (12)	0.84
Total no. additional rescue therapies	32	90	
Intravenous immunoglobulin retreatment	19	56	
Prednisolone	2 *	14	
Pulsed dose methylprednisolone	4	11	
Increased aspirin dose	0	3	
Ulinastatin	5	3	
Cyclosporin A	2	0	
Infliximab	0	2	
Plasmapheresis	0	1	

IVIG=intravenous immunoglobulin. PSL=prednisolone.

Data are median with interquartile range, or percentage.

P values for duration of fever after enrolment were calculated with the log-rank test; P values for need for additional therapy, nonresponse to primary therapy, and relapse were calculated with Fisher's exact test.

Three patients in the IVIG+PSL group and three patients in the IVIG group were nonresponders to primary therapy and subsequently relapsed. These six patients were included in both the nonresponse to primary therapy group and relapse group.

* Prednisolone dose was increased for these two patients after relapse during tapering of prednisolone.

Table 4. Laboratory data at 1, 2, and 4 weeks after enrolment

	IVIg+PSL group (n=121)	IVIg group (n=121)	P-value
White blood cell count (*10 ³ /mm ³)			
Week 1 (n=240)	18.3 (14.7-23.7)	9.5 (7.9-12.6)	<0.0001
Week 2 (n=240)	14.7 (11.3-18.9)	8.0 (6.5-10.3)	<0.0001
Week 4 (n=236)	7.0 (5.5-8.7)	8.4 (6.9-10.1)	<0.0001
% neutrophils			
Week 1 (n=234)	60.0±15.6	44.9±15.8	<0.0001
Week 2 (n=242)	55.4±17.3	42.3±14.8	<0.0001
Week 4 (n=232)	38.2±16.4	34.7±10.6	0.059
Hematocrit (%)			
Week 1 (n=240)	35.9±2.9	33.6±3.4	<0.0001
Week 2 (n=240)	36.1±3.0	33.9±3.1	<0.0001
Week 4 (n=236)	36.1±2.9	35.1±2.7	0.0082
Platelet count (*10 ⁴ /mm ³)			
Week 1 (n=240)	53.5 (45.5-69.0)	54.0 (44.4-66.9)	0.87
Week 2 (n=240)	49.5 (37.9-59.2)	47.4 (38.7-58.9)	0.92
Week 4 (n=236)	29.4 (23.7-40.6)	35.6 (28.5-44.2)	0.0005
Aspartate aminotransferase (IU/L)			
Week 1 (n=242)	37 (30-46)	35 (28-41)	0.20
Week 2 (n=240)	29 (25-36)	37 (32-44)	<0.0001
Week 4 (n=236)	32 (28-39)	35 (29-42)	0.028
Sodium (mmol/L)			
Week 1 (n=242)	136 (135-138)	137 (135-138)	0.12
Week 2 (n=241)	137 (136-138)	137 (136-138)	0.76
Week 4 (n=236)	139 (138-140)	138 (137-139)	0.015
Blood glucose (mg/dL)			
Week 1 (n=221)	93±17	94±19	0.83
Week 2 (n=224)	91±16	90±12	0.55
Week 4 (n=214)	92±10	94±10	0.33
Total cholesterol (mg/dL)			
Week 1 (n=222)	215±44	176±36	<0.0001
Week 2 (n=227)	264±64	201±51	<0.0001
Week 4 (n=225)	201±47	181±39	0.0005
C-reactive protein (mg/dL)			
Week 1 (n=242)	0.25 (0.1-0.5)	0.6 (0.4-1.3)	<0.0001
Week 2 (n=241)	0.04 (0.02-0.1)	0.1 (0.05-0.3)	<0.0001