

アム(英語名: Japan Kawasaki Disease Genome Consortium)」を結成した。今年度は、各参加施設のIRBへ研究計画を申請し承認を取り付けることを目指した。中核となる施設(群馬大学医学部小児科、理化学研究所横浜研究所、日本医科大学小児科、九州大学医学部小児科、東邦大学医学部小児科)では、研究計画の倫理審査が終了し承認が得られた。今後さらに、運営委員の所属する施設を中心としてIRB申請を加速する予定である。本コンソーシアムは2012年春にいったん組織を更新し、2015年3月まで活動する予定である。

(2) DNA検体の収集と保存

DNA検体の収集と保存の体制は昨年度の報告書通りに整えられたが、RAISE Studyの中間解析後に新規患者のエントリーが停止されたため、本年度の新規DNA検体の収集は実行されなかった。中核施設で保存されている川崎病患者の既存検体について調査したところ、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。

(3) DNA検体バンクの運用と研究プロジェクトの策定

新規DNA検体が得られなかったため、DNA検体バンクの運用も行われなかった。今年度は、既存のDNA検体を用いた共同研究を進めるために2つの研究プロジェクトを開始した。一つは、コンソーシアム参加機関である東邦大学およびその他の医療機関において収集された川崎病患者を解析対象とし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。この研究により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。もう一つは、コンソーシアム発

足以前から中核施設で過去に収集された川崎病患者のDNA検体を用いた候補遺伝子探索型のSNP解析である。既存検体を提供した施設が独自に見出した関連SNPや、前述のゲノムワイド関連解析により見出された候補遺伝子について、これまでに得られた知見をSNP解析で検証する試みを開始した。

D. 考察

これまで川崎病の罹患感受性や重症化のリスクに関連する遺伝子多型の同定については、世界で最も川崎病罹患率が高く、ほぼ単一の民族で構成されるわが国の貢献が大きかった。しかし、近年他のアジア諸国や欧米においても川崎病の重要性と遺伝的要因に対する関心が高まっており、論文も多数報告されている。欧米を中心として、国際コンソーシアムを組織して大規模なゲノムワイド関連解析を行おうとする動きも見られる。しかし、IVIG不応やCAL合併などの川崎病の治療上の問題の遺伝的背景については、大規模な関連解析は未だ国内でも海外でも実施されていない。海外では多民族の検体を用いた解析に頼らざるを得ないために、集団の異質性(Heterogeneity)の影響を受けやすく、上記のような臨床病型に関連する遺伝因子を検出するには困難が生じる。このたびの川崎病遺伝コンソーシアムの利点の一つはHeterogeneityの少ない日本国内で検体を収集することであり、それに加えて、治療内容と効果、さらに統一された診断基準で決定された冠動脈病変などの臨床情報を検体に添付することにより、臨床上の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。今後はコン

ソーシアムへの新規参加機関のリクルートおよびIRB申請へのサポートを継続して行う予定である。

本研究は、RAISE Study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発案され、川崎病遺伝コンソーシアムが結成されるに至った。RAISE Studyそのものが中間報告の段階で患者のエントリーを休止することになったため、当初の予定通りの患者検体を収集することはできなかったが、遺伝研究を協働して進めるための「インフラ」を整えるという目的は達せられたと思う。

E. 結論

RAISE Study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。結果的にRAISE Studyのプロトコールの検証に寄与することはできなかったが、今後の治療研究や病因研究に活用するとともに、遺伝子解析の共同研究を実施するためのプラットフォームとして利用したい。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ebata R, Abe J, Yasukawa K, Hamada H, Higashi K, Suwazono Y, Saito H, Terai M, Kohno Y. Increased production of vascular endothelial growth factor-D and lymphangiogenesis in acute Kawasaki disease. *Circulation J.*

2011; 75:1455- 1462.

2. 学会発表

1. Fukuda S, Oana S, Sakai H, Kato H, Ito S, Saito A, Abe J, Sakamoto N, Takayama JI. Which biomarkers are associated with non-response to initial IVIG and development of coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease? Peiatric Academic Societies 2011 Annual Meeting. Denver, USA. Apr30 – May3, 2011.

2. Fujimaru T, Ito S, Oana S, Kato H, Saito A, Abe J. Changes in serum cytokine levels during plasma exchange in patients with refractory Kawasaki disease. Peiatric Academic Societies 2011 Annual Meeting. Denver, USA. Apr30 – May3, 2011.

3. 阿部淳.川崎病の急性期治療におけるバイオマーカー. 第10回九州川崎病研究会, 佐賀. 5月28日, 2011.

4. 益田博司, 小穴慎二, 土田尚, 石黒精, 阪井裕一, 伊藤秀一, 賀藤均, 斎藤昭彦, 阿部淳. インフリキシマブ療法を行った川崎病患者の冠動脈合併症とサイトカインの検討. 第114回日本小児科学会, 東京. 8月12-14日, 2011.

5. 阿部淳. 川崎病の基本から見直す: 川崎病の原因追求の歴史. 第31回日本川崎病学会, 横浜. 9月30-10月1日, 2011.

6. 服部淳, 益田博司, 小穴慎二, 阪井裕一, 伊藤秀一, 賀藤均, 阿部淳. 追加治療を要した川崎病不全型の4例の臨床的検討. 第31回日本川崎病学会, 横浜. 9月

30-10月1日, 2011.

7. Hamada H, Suzuki H, Abe J, Onouchi Y, Suzuki Y, Terai M, Hata A. Inflammatory cytokine profiles under cyclosporine treatment for refractory Kawasaki disease. American Heart Association 2011 Annual Meeting. Orlando, USA. Nov13-15, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

川崎病の重症度評価

研究分担者 氏名 野村 裕一
所属 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科発生発達成育学講座
役職 准教授

研究要旨：

【目的】川崎病患児の一部には免疫グロブリン大量療法 (IVIG) に反応しない重症例が10-20%程度存在し、高率に冠動脈後遺症 (CAA) をきたす。重症例をスクリーニングし、それらの例における新たな治療戦略を検討するには、適切に川崎病の重症度評価を行うことが第一歩であり、これまでも種々の検討を行ってきた。川崎病の治療は2g/kgのIVIGの単回投与が推奨されているが、体重の大きい症例ではIVIG投与量が極めて多くなり、単回投与に躊躇する場合もある。年長児では冠動脈後遺症のリスクが高いとの報告もあるが、体重の大きい症例の検討の報告はない。体重の大きい例の重症度について検討を行った。

【対象および方法】当施設および関連施設に入院しIVIGを行った体重25 kg以上の川崎病患児 (25KD) と同時期に鹿児島市医師会病院に入院しIVIGで加療した体重15 kg未満の川崎病患児 (15KD) の臨床検査値や治療およびその効果について比較検討した。

結果：25KD は13例で年齢は 8.3 ± 1.3 歳、体重は 30.0 ± 5.6 kgだった。15KD は326例で年齢は 1.6 ± 1.1 歳、体重は 10.0 ± 2.3 kgだった。25KDは15KDと比較して好中球の割合および CRP値が有意に高値で、血小板数は有意に低値、群馬スコアは有意に高点だった。25KDの13例中12例は7病日以内に治療が開始されていた。IVIG regimenの一日投与量に対する実投与量の割合は平均92%と15KDの112%と比較して有意に少なかった。25KDに追加投与の必要な例はなく15KDでは10%に追加投与が必要でありその頻度は高頻度だったが、有意差は認めなかった。

【結語】25KDは15KDよりGunmaスコアの評価では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ていたが、追加投与例は認めなかった。体重の大きい川崎病患児における至適IVIG量に関しては症例数を増やしての再検討が必要である。

A. 研究目的

川崎病は主に乳幼児に発症するが、稀に6歳以上の年長児例でも発症がみられる。年長児では診断の遅れや冠動脈後遺症のリスクが高いなどの問題が指摘されているが、その臨床経過についての検討は十分とは言えない。

また、川崎病の治療としてはIVIG2g/kg単回投与が最も推奨されている。ただ、体内水分量の比率を考えると、年長児と乳幼児で投与量が一律であることには疑問も生ずる。しかし、体重が大きい川崎病患児でのIVIG投与量やその効果についての報告はなく検討が必要と考えられる。そこで、体重の大きい川崎病例の重症度を含めた特徴やIVIG治療とその効果について調査を行い検討した。

B. 研究方法

1990年1月から2009年12月の20年間で鹿児島大学病院および関連施設である鹿児島市医師会病院、鹿児島市立病院のそれぞれの小児科に入院しIVIGで治療された体重25 kg以上の川崎病患児(25KD)を対象とした。比較対照として、同時期に鹿児島市医師会病院小児科に入院しIVIGで治療された体重15 kg未満の川崎病川崎病診断確実例(15KD)を用いた。川崎病の重症度は臨床所見や原田スコアおよび群馬スコアを用いて評価した。

IVIG regimen の1日投与量は保険制度の変遷に伴い、90-94年；0.2g/kg、95-01年；0.4g/kg、02-04年；1.0g/kg、04年-；2.0g/kgと増量されており、この4投与方法に分けて検討した。川崎病患児は診断時とその後は週2、3回の心エコー検査を行い、一か月時点での冠動脈異常が

ある場合を冠動脈異常例とした。25KDと15KDにおいて臨床症状や治療の状況、IVIG投与量、発熱期間、冠動脈所見、IVIG追加投与の状況、入院時血液検査値を比較検討した。

25KDと15KDの2群間の比較はMann-Whitney U 検定を用いて検討した。頻度の比較はFisherの直接確率検定法を用いて検討した。

C. 研究結果

25KDは13例で年齢は 8.3 ± 1.3 歳、体重は 30.0 ± 5.6 kgだった。15KDは326例で年齢は 1.6 ± 1.1 歳、体重は 10.0 ± 2.3 kgだった。

25KDは全例が5もしくは6主要症状を認め不全型と診断された例はなかった。IVIGは症例7が8病日に開始されたが、他の12例は3病日から7病日に開始されていた(表1)。25KDと15KDを比較すると、入院病日や治療開始病日、男児の比率には有意差を認めなかった(表2)。IVIG総量は25KDが少ない傾向がみられた ($P=0.076$) が、発熱期間には差が見られなかった。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。15KDは追加治療を要した例が10%と25KDより高頻度だったが、有意差は認めなかった。25KDで冠動脈異常を認めたのは1991年に入院加療された症例1のみで、左冠動脈主幹部 5.5 mm、右冠動脈 5.5 mmの拡張を認めたが遠隔期には正常化していた。冠動脈異常例の頻度は15KDが9.5%であり、両群で差はみられなかった。症例13は4歳で川崎病を初発し巨大冠動脈瘤をきたし、その後瘤の遠位部狭窄のために左内胸動脈左冠動脈前下行枝バイパス術を行われた症例であったが、今回の再発時には冠動

脈病変の変化は認めなかった。

IVIgの実投与量を2群間で比較すると、25KDではそれぞれのregimenの一日投与量より少ないIVIg量で治療されており、15KDでは各regimenの一日投与量とほぼ同じかやや多い量で治療されていた(表3)。0.2 g/kg/dayと2.0g/kg/dayのregimenでは2群間に有意差を認めたが(それぞれ $P=0.009$, $P=0.040$)、0.4 g/kg/dayと1.0g/kg/dayのregimenでは有意差を認めなかった。25KDのそれぞれのregimenの一日投与量に対する実投与量の割合は 0.92 ± 0.14 であり、15KD(1.12 ± 0.25)より有意に低値だった($P=0.001$)。症例13のIVIg投与量は2g/kg/日のregimen自体から逸脱しているため、本例を除いて比較しても2群間の差はやはり有意だった($P=0.003$)。

入院時検査値を両群で比較すると、白血球数に差はみられなかったが好中球の割合は25KDで有意に多く、血小板数は有意に低値であり、CRP値は有意に高値だった(表4)。15KDと25KDでは年齢が異なっていたが(15KDの37%が1歳未満)、原田のスコアに差は認めなかった。群馬スコアは25KDの方が有意に高点だった。

D. 考察

齋藤らは川崎病に6歳以上の年長児が占める割合は、16年間の395例中25例(0.06%)と報告している。当関連施設3病院における体重25kg以上の川崎病も過去20年間に13例と多くはなかった。川崎病の全症例が把握できている鹿児島市医師会病院に入院しIVIg治療が行われた川崎病確実例の407例中11例が25KDで、2.7%の頻度であった。

川崎病患児の中で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。しかし、今回の検討では臨床検査値からは15KDよりも25KDの方が重症度は高かったが、冠動脈異常は0.2g/kg regimenの1例のみで、15KDと頻度に差は見られなかった。従って今回の検討では、25KDのIVIg実投与量がRegimenの投与量の92%と少なめでも問題になることはなかったものと考えられた。Mutaらは年長児の川崎病の診断は遅れる傾向にあることを指摘している。しかし、今回の検討では1例を除く12例が7病日以内に治療が開始されており、残る1例も8病日に治療が開始されていた。以上のように治療開始の遅れがなかったことが冠動脈後遺症頻度が高くなかった要因のひとつと考えられた。

ヒトは成長とともに体内組成が変化し薬物の分布容積も変化する。また細胞外液量は薬理物受容体の存在部位における薬物濃度の決定因子として重要とされていることから、体内組成の異なる年長児と乳幼児でIVIg投与量が一律であることには疑問も生じる。成人のGuillan-Barre syndromeや慢性炎症性脱髄性多発神経炎などで使用されるIVIgの1日投与量は0.4g/kg/dayであるが、川崎病の成人に近い体重の年長児や肥満児に対しても2g/kg/dayで治療することに関しての安全性は十分に検討されているとは言えず、分割投与も検討候補のひとつも考えられる。一方、川崎病患児において冠動脈後遺症を残さないためには、なるべく早期に治療が奏効し炎症が収束することが重要である。従って、特に診断が遅れやすいとされる年長児においては治療自体を短期で完結させる必要もあり、その点では超大量単回

投与が有用と考えられ、安易に分割投与を選択することも問題であると考えられる。

E. 結論

25KDは15KDより重症だったが、治療開始が遅れない症例においては、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。体重の大きい川崎病患児における至適IVIG量については更なる検討が必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kentaro, Ueno, Yuichi Nomura, Michiko Arata, Shinsuke Maruyama, Takayuki Tanabe, Taisuke Eguchi, Yoshifumi Kawano. Development of Kawasaki syndrome in autoimmune neutropenia after treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *Pediatr Int* 2011; 53(3); 388-390
- 2) 益田君教、野村裕一、摺木伸隆、上野健太郎、江口太助、鮫島幸二、河野嘉文. 喘息性気管支炎の治療で用いたステロイドが川崎病主要症状をマスクした川崎病不全型の1例. *児臨* 2011; 64; 1883-1886
- 3) Ueno K, Nomura Y, Masamoto I, Masuda K, Morita Y, Eguchi T, Okamoto Y, Kawano Y. Potential role of autoantibody in severe neutropenia of a patient with kawasaki syndrome. *Scandinavian J Immunol.* 2012 75:120-126.
- 4) Tohru Kobayashi, Tsutomu Saji, Tetsuya Otani Kazuo Takeuchi, Tetsuya Nakamura, Hirokazu Arakawa, Taichi Kato, Toshiro Hara, Prof. Kenji Hamaoka, Shunichi Ogawa, Masaru Miura, Yuichi Nomura, Shigeto Fuse, Fukiko Ichida, Mitsuru Seki, Ryuji Fukazawa, Chitose Ogawa, Kenji Furuno, Hirohide Tokunaga, Shinichi Takatsuki, Shinya Hara, Akihiro Morikawa. 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)
- 5) Hideki Yoshikawa, Yuichi Nomura, Kiminori Masuda, Chihaya Koriyama, Michiko Arata, Daisuke Hazeki, Kosuke Yanagimoto, Kentaro Ueno, Taisuke Eguchi, Yoshifumi Kawano. Serum procalcitonin value is useful for predicting severity of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 (in press)
- 6) Yuichi Nomura, Michiko Arata, Kiminori Masuda, Chihaya Koriyama, Nobutaka Suruki, Kentaro Ueno, Hideki Yoshikawa, Taisuke Eguchi, Yoshifumi Kawano. Kawasaki disease patients with six principal symptoms have a high risk of being a nonresponder. *Pedistr Int* 2012 (in press)

表 1. 体重25 kg 以上の川崎病患児

Case	年齢 (歳)	体重 (kg)	発症年	IVI G 量 (g/kg)	治療開始 病日	主要 症状数
1	8	30	'91	0.2 (g/kg)	6	6
2	7	25	'92	0.2 (g/kg)	6	5
3	4	25	'92	0.2 (g/kg)	4	6
4	11	32	'94	0.2 (g/kg)	3	5
5	6	27	'99	0.4 (g/kg)	3	6
6	10	39	'01	0.4 (g/kg)	4	6
7	9	29	'01	1.0 (g/kg)	8	5
8	9	27	'02	1.0 (g/kg)	5	6
9	8	28	'03	1.0 (g/kg)	4	6
10	8	28	'03	1.0 (g/kg)	6	5
11	8	26	'07	2.0 (g/kg)	6	5
12	8	30	'09	2.0 (g/kg)	5	6
13	9	44	'09	2.0 (g/kg)	7	5

表 2. 治療とその予後

	25KD	15KD
例数 (M/F)	13 (10/3)	326 (188/138)
入院病日	3.9±1.9	4.0±1.3
初回 IVIG ; 開始病日	5.3±1.4	4.7±1.1
IVI G 量 (g/Kg)	1.6±0.6	1.9±0.5
発熱期間 (日)	6.9±2.1	6.8±3.2
追加 IVIG 例	0	34 (10.4%)
冠動脈後遺症例	1 (7.7%)	31 (9.5%)

表 3. レジメンごとの IVIG 量の比較

IVIG レジメン	25KD	15KD
0.2 g/kg/日	n = 4	n = 49
投与量(g/kg)	0.15, 0.16, 0.20, 0.20	0.28±0.07 (0.18-0.43)
0.4 g/kg/日	n = 2	n = 102
投与量 (g/kg)	0.37, 0.44	0.43±0.13 (0.31-0.75)
1 g/kg/日	n = 4	n = 44
投与量 (g/kg)	0.92, 0.98, 0.98, 1.03	1.00±0.08 (0.90-1.25)
2 g/kg/日	n = 3	n = 131
投与量(g/kg)	1.13, 1.92, 1.95	2.00±0.09 (1.80-2.20)

表 4. 臨床検査値

	25KD	15KD	P 値
WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	141±45	139±47	
好中球 (%)	83±10	63±14	<0.001
血小板 (%)	37.2 ±2.4	34.1±2.8	<0.001
血小板($10^4/\mu\text{L}$)	29.9±7.0	36.3±10.6	0.011
AST (IU/L)	108±129	98±190	
ALT (IU/L)	78±80	91±146	
LD (IU/L)	313±128	332±152	
アルブミン (g/dL)	4.0±0.4	3.8±0.4	
Na (mEq/L)	135±3.4	135±3.0	
CRP (mg/dL)	11.1±7.6	7.3±5.1	0.021
原田 score	3.2±1.2	3.7±1.3	
群馬 score	4.5±2.2	3.0±2.2	0.013

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 -

研究分担者	三浦 大	東京都立小児総合医療センター循環器科	部長
研究協力者	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	東京都立小児総合医療センター循環器科	医員
	横山晶一郎	東京都立小児総合医療センター循環器科	医員
	大木寛生	東京都立小児総合医療センター循環器科	医長
	澁谷和彦	東京都立小児総合医療センター循環器科	部長

研究要旨：【目的】免疫グロブリン療法 (IVIG) 不応の川崎病に対するステロイドパルス療法 (IVMP) の有効性・安全性を当施設と多施設で検討すること。【方法・成績】6年間にわたる多施設の共同研究で、全川崎病2825例のうち、462例 (17.9%) にIVIGを追加し、さらに不応の154例 (6.0%) にIVMPなど第3の治療を行った。冠動脈病変 (CAL) は巨大瘤5例を含む77例 (2.7%) に合併した。【考察】IVIG追加不応例に対するIVMPは、CAL抑制に有用である可能性があるが、多施設共同研究では限界を認めた。

A. 研究目的

免疫グロブリン療法 (IVIG) 不応の川崎病に対するステロイド療法の有効性・安全性は確立しておらず、特に冠動脈病変 (CAL) の抑制効果は明らかでない。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、当院をはじめ多施設から報告されている。そこで、多施設共同研究による統一プロトコールを用いたIVMPの有効性について検討した。

なお、本研究班の主目的であるRAISE試験の対象例は除外しており、当院を含む2施設以外はRAISE試験に参加していない。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院を含む関連29施設において、2005年1月～10年12月の6年間、急性期川崎病をほぼ同一の方針で加療した。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。

初期治療は標準的なIVIG (2g/kg/24時間) とアスピリン経口投与 (30～50mg/kg/日) を行った。IVIG終了後も37.5℃以上の発熱の持続・再燃を認める例を不応例とし、同量のIVIGを追加した。初回IVIG不応例の判定は、2005年1月～08年12月の4年間では、終了36～48時間後とし

ていたが、2009年1月～10年12月の2年間は、終了24～36時間後に変更した。

さらに発熱を認める場合の第3の治療に関しては、IVMPを推奨するものの各施設で任意の選択とした。IVMPは30 mg/kg/日を3日間投与後、プレドニゾロン(PSL)経口投与(1～2 mg/kg/日で開始、2週間で漸減)による後療法を行なった。

C. 研究結果

6年間の合計として、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(6.0% [2588人のうち]、全体の5.5%)をIVMP(136例)、インフリキシマブ(10例)、3回目のIVIG(4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%; 拡大15, 瘤7, 巨大瘤5)、IVIGを投与しなかった5例(2.1%; 拡大3, 瘤2, 巨大瘤0)、計72例(2.7%; 拡大55, 瘤17, 巨大瘤5)に認めた。

2005年1月～08年12月の4年間のIV追加IVIG不応例では、8病日以内にIVMPを行った例のCALの合併率は2/20例(10%)と、9病日以降に行った例9/46(20%)に比べ、低い傾向があった。

D. 考察

本プロトコルを用いた当院の前身である東京都立清瀬小児病院における川崎病患者412例の検討では、CAL合併例は0.7%(3例)のみであった。しかし、関連病院29施設に対象を広げた本研究ではCAL

発生率は2.7%であり、IVMPによる抑制効果は十分とは言えなかった。当院単独と多施設共同との相違点は、IVMPを始めとする第三の治療の開始時期と推測される。IVMPは比較的強い治療であることから、導入に逡巡があるのかもしれない。

CAL合併率を川崎病全国調査と比較すると、以前は本プロトコルの成績がより良好であったが、最近では同程度である。

この理由は、IVIG一括投与や迅速なIVIG追加といった方針が全国的に普及したためであろう。すなわち、IVIG不応例に対する管理は向上しているが、IVMPなどの追加治療でCALを抑制することには限界がある可能性がある。

ステロイドは、IVIGで抑制しきれない炎症に関わる免疫系を抑制することで効果を発揮すると予想される。実際、in vivoやin vitroのデータで、川崎病におけるTリンパ球、IL-6やTNF- α などのサイトカイン分泌が抑制されることが報告されている。よって、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。

E. 結論

IVIG追加にも不応の川崎病に対するIVMP・PSL療法は、早期に行えば解熱と発熱の再燃防止に有効であり、CALも抑制し得る可能性がある。しかし、開始が遅いとCALを十分に抑制できないことから、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。今後、RAISE studyの成績を踏まえ、CAL抑制効果について、関連施設による大規模な追試を検討している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miura M, Tamame T, Naganuma T, Chinnen S, Matsuoka M, Ohki H: Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. Paediatr Child Health 16 : 479-483, 2011
- 2) 三浦大: ステロイドパルス. 川崎病の本態に迫る - 古くて新しい研究から -. 小児科診療 74 : 1189-1194, 2011

2. 学会発表

- 1) 玉目琢也, 大木寛生, 三浦大, 佐地勉, 小川俊一, 小林徹, 濱岡建城. ステロイド投与を受けた重症川崎病患者の副腎皮質機能の検討. 第47回日本小児循環器学会. 2011.7, 福岡
- 2) 川崎病急性期治療の多施設共同研究～1137例の検討～. 玉目琢也, 大木寛生, 三浦大, 山岸敬幸. 第31回日本川崎病研究会, 神奈川
- 3) 松井紗智子, 高橋弘剛, 森川和彦, 三浦大. 川崎病 γ -グロブリン療法不応例の予測に関して - NT-pro BNPの有用性についての検討 -. 第31回日本川崎病研究会, 神奈川
- 4) 三浦大, 玉目琢也, 大木寛生. 小児病院に隣接した成人病院における川崎病の診療体制 (第1報). 第31回日本川崎病研究会, 神奈川
- 5) 朽方 豊夢, 三浦大, 玉目琢也, 大木寛生, 榊原裕史, 森川和彦, 斎藤 純一. 救急外来を受診した川崎病主要症状3項目以上の症例の検討 - 不全型の真の冠動脈病変合併率を明らかにするために

-. 第31回日本川崎病研究会, 神奈川

- 6) 松岡祐加, 朽方 豊夢, 三浦大, 玉目琢也, 大木寛生, 森川和彦, 斎藤 純一. 咽後膿瘍との鑑別を要した川崎病の症例と文献的考察. 第31回日本川崎病研究会, 神奈川

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

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

研究分担者 鮎沢 衛 日本大学小児科 准教授

研究要旨：川崎病に対する免疫グロブリン静注療法 (IVIG) は国内外で1980年代半ばから普及し、本邦では2003年に2g/kgの1日大量静注療法が健康保険認可された。IVIGの状況と心合併症の発生について1985年(第9回)から2010年(第21回)までの川崎病の全国調査成績を経時的にまとめ、合併症の重症度と経年的な変化を検討した。

A. 研究目的

川崎病に対する免疫グロブリン静注療法 (IVIG) は国内外で1980年代半ばから普及した。1990年代に入り、欧米では2g/kgの1日大量静注療法が心合併症の抑止にもっとも効果的とされたが、本邦では2003年に同方法が保険承認されるまで分割投与が主体であったと思われる。1970年代から続行されている川崎病の全国調査成績をもとに、2003年を境に、IVIGの状況と心合併症の発生がどのように変化したかを、1985年以降の全国調査成績を経時的にまとめ、その効果や今後の課題について検討した。

B. 研究方法

自治医科大学公衆衛生学教室がHP状に公表している第9回(1985, 86年発症者対象)～第21回(2009, 10年発症者対象)の26年間に亘る川崎病全国調査成績

<http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasaki.html> から、登録患者総数、IVIGの実施状況、心合併症発生率または合併症患者数、とくに第15回(1997, 98年発症者対象)以後は

心合併症の急性期(30病日以内)と後遺症期(1か月以後)での発生率と合併症患者数を引用し、経時的に検索した。なお、第12, 13回の調査成績における心合併症では、15回以降の冠動脈拡大と瘤(中瘤以下)の区別はなく、瘤としてまとめられている中に拡大を含むため、拡大に相当する数値として引用した。

それらの結果から、拡大、瘤、巨大瘤については、(急性期の合併率/後遺症期の合併率)の比を「重症度改善比」、第15回調査(97, 98年対象) / 第21回調査(09, 10年対象)の比を「罹患度改善比」として算出し、それぞれ、症例経過における合併症の改善度、川崎病全体の経年的な合併症の改善度の指標とした。

心筋梗塞と死亡例については、罹患度改善費のみ算出した。その際、心筋梗塞は第15回と第21回の比較、死亡例は第9回、第15回、第21回の3点で比較した。

(倫理面への配慮)

この全国調査成績では、個人情報には完全に秘匿化されている。

C. 研究結果

26年間の調査成績を引用し、整理した結果を表1に示す。

分析のため、まず、患者総数と心合併症の発生率をグラフ化して図1に示す。

① 患者数と心合併症全体の発生率

最後の大流行があった第9回調査(1985, 86年発症者対象)の患者総数は非常に多かったが、第10回(87, 88年対象)の時期には半減し、以後、第21回(2009, 10年対象)の時期まで一度も減少することなく増加し、第19回(2005, 06年対象)調査以降は、第9回での総数を上回り、第20、21回では、第10回の患者数の2倍以上が報告された。

心合併症全体の発生率は、全調査期間を通じて減少しており、第14回調査(95, 96年対象)までは16～12%であったが、15回(97, 98年対象)以降は10%未満、2g/kg単回投与が認可された2003年および翌04年を対象とする第18回以降は5%未満となり、直近の21回調査(2009, 10年対象)では3%であった。

② IVIG実施状況(図2)

IVIGの実施は1985年以前から一部では行われていたが、第9回調査時期以後に30%以上の例で使用されるようになり、第13回調査(1993, 94年発症者対象)以降は80%以上、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。

また、2g/kg単回投与の実施は、16回調査(1999, 2000年発症者対象)では約10%に過ぎず、2003年の健康保険認可後の第19回(2005, 06年発症者対象)でも56.7%であったが、漸増し、直近では約75%の例が2g/kg単回投与を実施されていた。

IVIGの追加投与は、18回調査(2003,

04年発症者対象)以降行われているが、4回の調査期(2003～2010の8年間)に亘り、約15～16%ではほぼ一定であった。

③ 心後遺症の推移

第9～14回までのデータでは時期は問わずに拡大と瘤とが含まれて調査されていた。第15回調査からは、心後遺症の時期を第30病日以前の急性期と第31病日以後の後遺症期のそれぞれについて、その程度を拡大、瘤、巨大瘤、心筋梗塞に区別して調査されたため、それに従って結果を引用した。図3に拡大と瘤(中瘤)を、また図4には巨大瘤と心筋梗塞および死亡例について、それぞれ合併率と患者絶対数の経時的推移をグラフ化して示した。拡大、瘤、巨大瘤、心筋梗塞については同一の条件で調査された第15回以降の結果を述べ、死亡例については第9回以降全ての調査で記録されているのでその推移を、それぞれ発生率と患者絶対数について述べる。

(1) 合併症「発生率」の推移

第15回以降のいずれの回の調査でも(急性期の合併率/後遺症期の合併率)の比「重症度改善比」は、拡大では3.5～4.6、瘤では1.3～1.6、巨大瘤では0.93～1.22であり、いずれも2g/kg単回投与が認可された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。

また、第15回調査(97, 98年対象) / 第21回調査(09, 10年対象)の比「罹患度改善比」は、急性期拡大では2.1、後遺症期拡大では2.3、急性期瘤では3.0、後遺症期瘤では2.5、急性期巨大瘤では2.3、後遺症期巨大瘤では2.4であった。グラフで見ると拡大と瘤の減少はほぼ直線的で、2g/kg単回投与認可による減少傾向の変化はなかったが、巨大瘤の推移は、第15回調査以降の減少傾向

後、第16回調査(2003, 04年対象)で一時的に増加が見られ、以後再び減少傾向にあった。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。

致命率の罹患度改善比は第9回(1985, 86年対象)の0.137%から直近第21回(2009, 10年対象)の0.0042%の比較で32.6であるが、第9回から第15回の比較では1.6、第15回から第21回の比では20.2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が、死亡例の推移は第16回以降、調査1回おきに低いレベルでの増減を繰り返している。

(2) 合併症「患者数」の推移

「重症度改善比」は、発生率による比較と同一であるため、[第15回調査(97, 98年対象)の合併症患者数/第21回調査(09, 10年対象)の合併症患者数]の比「罹患度改善比」について示すと、急性期拡大では1.2、後遺症期拡大では1.3、急性期瘤では1.7、後遺症期瘤では1.4であった。グラフで見ると急性期拡大病変の発生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、発生率の推移に比べて勾配は緩やかであった。

2g/kg単回投与認可による減少傾向の変化は、第16回調査(2005, 06年対象)に急性期拡大の一時的増加が見られ、ほかの病変では見られなかった。

心筋梗塞発症率の罹患度改善比は、急性期ではそれぞれ3.0、後遺症期では2.0であった。

致命率の罹患度改善比は第9回(1985, 86年対象)の28例から直近第21回(2009, 10年対象)の1の比較で28.0であるが、第9回から第15回の比較では2.5、第15回から

第21回の比では11.0であった。心筋梗塞と死亡例の患者実数は、第15回調査以後は、それぞれ2～8例、1～11例のレベルで増減している。

D. 考察

川崎病の全国調査成績は、全国の小児科入院施設を持つ病院のうち、ほぼ65～70%が回答し、とくに大規模病院からは、ほぼ漏れなく回答されていると見られ、我が国の川崎病の診療状況を総括的に表すのに有益な資料である。

1983年にFurushoら、1986年にNewburgerらが川崎病に対するIVIGの有効性を提唱した時期から、IVIGは徐々に普及し、1990年代になってからは80%以上の例でIVIGが実施されていた。更に1991年にNewburgerが2g/kg単回投与の有効性を提唱し、本邦でも健康保険認可が熱望されていたが、2003年夏の認可以降、2g/kg単回投与例の増加は、比較的緩徐であり、2005, 06年発症者対象の第19回調査では56.7%に行われたにとどまった。しかし、その後同法は増加を続け、直近の21回調査では、75.6% (IVIG施行例の84.5%)の症例でこの方法が用いられ、現在の川崎病の標準的治療と考えられる。

IVIGには、以前から不応例と呼ばれ、追加治療を必要とする例が一定の割合で存在することが知られ問題になっているが、追加治療でもっともよく行われると考えられるIVIGの追加投与は、全国調査では、2003年以降に調査され、毎回約15～16%と一定の割合であった。そのため、直近の21回の成績からは、追加投与を受けた患者は約3900名であった。

IVIGの普及、および2g/kg単回投与の普

及がそれぞれ1990年、2003年を区切りとして考えると、図3、4および表2に示したように合併症の減少には2g/kg 単回投与以前からのIVIGでも相当の効果が出ており、2003年までに急性期拡大病変は約10%、後遺症期の拡大病変発生率は3.3%になった。中瘤および巨大瘤、心筋梗塞も発生率はその時点まで順調に減少し、さらに、2003年の2g/kg単回投与認可後、巨大瘤を除いて、発生率としては更に減少してきている。

しかし、患者実数を見ると、一部の病変で発生率の減少ほどの実数減少は見られておらず、とくに急性期の拡大病変では18回調査から19回調査(2003、04年から05、06年対象)にかけて、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17回から18回にかけては増加していた。

主体となる原因としては、全国調査への川崎病患者の報告数が、第15回調査時の12966例に比較して21回では23730例と1.8倍に増加しており、とくに2003、04年発症者を対象にした第18回調査での前回からの増加数は16952例から19138例へと2186人(12.9%増)と大きかったことが一因と思われる。ただし、第15回から16回では患者数18.1%増、19回から20回では14.0%増と、17回から18回調査への増加率よりも大きい。いずれの合併症も減少していたため、他の要因も考えられる。

その一つに2003年からの2g/kg単回投与認可の影響を否定することはできないが、先に述べたようにその実施率が急速に増加したわけではないので第18回から第19回にかけての急性期拡大病変と第20回にかけての巨大瘤の発生率の増加の原因は、まだ十分には解明できておらず、更に詳細な分

析と検討が必要と考えられる。

心筋梗塞例と死亡例は、まだ調査ごとに数例ずつ報告されているが、非常に少なくなった。

E. 結論

全国調査をもとに検討した結果、川崎病のIVIG実施、さらに2g/kg単回投与の健康保険認可に伴い、1995年以降はIVIGを行った患者は全患者中85%以上であり、2003年以降、2g/kg単回投与を実施した患者は全患者中それまでの20%台から現在75%まで徐々に増加している。追加投与が必要な不応例の割合は、最近4回の調査成績では、約15～16%で一定である。

第15回調査から検討されるようになった心合併症の急性期、後遺症期の病変別の発生率、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く、後遺症期に始めて発生が報告される場合もあった。

また、IVIGの普及に伴い、心合併症の発生率は順調に減少を続け、治療成績は向上している。

しかし、患者数全体の増加が報告されているためか、2g/kg 単回投与認可以後に、心合併症の発生率が減少しても、心後遺症とくに巨大冠動脈瘤を合併した状態で成長期に入っている小児の絶対数は、必ずしも十分な減少を示していないことが推察された。

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* 30 (2):145-7. 2011
- 2) Abe O, Karasawa K, Hirano M, Miyashita M, Taniguchi K, Ayusawa M, Sumitomo N, Okada T, Harada K, Mugishima H : Quantitative evaluation of coronary artery wall echogenicity by integrated backscatter analysis in Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 23 (9):938-42. 2010
- 3) 鮎沢 衛 : 【ライフスパンからみた小児科診療】 冠動脈後遺症をもつ川崎病. *小児内科.* 43(9):1494-1498, 2011

2. 学会発表

- 1) 渡邊 拓史、住友 直方、阿部 百合子、松村 昌治、宮下 理夫、金丸 浩、鮎沢 衛、唐澤 賢祐、岡田 知雄、麦島 秀雄: 川崎病重症冠動脈障害の冠動脈バイパス術前後評価を複合検査で行った幼児の1例. 第31回日本川崎病学会学術集会. 2011年10月. 横浜市
- 2) 阿部 百合子、鮎沢 衛、市川 理恵、松村 昌治、宮下 理夫、金丸 浩、唐澤 賢祐、住友 直方、岡田 知雄、麦島 秀雄: 川崎病発症1か月後に顕性化し、亜急性心筋炎の経

過を示した1例. 第31回日本川崎病学会学術集会. 2011年10月. 横浜市

- 3) 鮎沢 衛 : 川崎病の基本から見直す
4 診断「主要症状の見方、『診断の手引き』から」第31回日本川崎病学会学術集会.教育セッション. 2011年10月. 横浜市
- 4) 阿部修、唐澤賢祐、宮下理夫、金丸 浩、鮎沢 衛、住友直方、岡田知雄、麦島秀雄: 超音波後方散乱信号(integrated backscatter)を用いた冠動脈壁エコー輝度変化による川崎病冠動脈壁の評価
第27回関東川崎病研究会. 2010年11月.東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 とくになし

表 1. 1985 年以降の本邦に於ける川崎病 IVIG の状況と心合併症（自治医科大学公衆衛生学教室：第 9～21 回全国調査より引用）

合併症発生率	9回	10回	11回	12回	13回	14回	15回	16回	17回	18回	19回	20回	21回	
	1985-86	1987-88	1989-90	1991-92	1993-94	1995-96	1997-98	1999-2000	2001-02	2003-04	2005-06	2007-08	2009-10	
急性期拡大(%)							15.51	14.1	12.97	10.31	10.09	8.54	7.26	急性期拡大(%)
後遺症拡大(%)				11.7	11.3	8.2	4.43	3.4	3.13	2.51	2.33	1.86	1.9	後遺症拡大(%)
急性期瘤(%)							3.15	2.6	1.96	1.84	1.49	1.21	1.04	急性期瘤(%)
後遺症瘤(%)						3	1.97	1.87	1.36	1.32	1.04	0.81	0.78	後遺症瘤(%)
急性期巨大瘤(%)							0.55	0.46	0.27	0.44	0.35	0.25	0.24	急性期巨大瘤(%)
後遺症巨大瘤(%)				1.1	1	0.8	0.52	0.4	0.29	0.36	0.35	0.25	0.22	後遺症巨大瘤(%)
急性期心筋梗塞(%)							0.05	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	急性期心筋梗塞(%)
後遺症心筋梗塞(%)				0.2	0.1	0.1	0.06	0.04	0.04	0.01	0.01	0.01	0.02	後遺症心筋梗塞(%)
致命率(%)	0.1369%	0.1337%	0.1770%	0.0802%	0.1135%	0.0798%	0.0848%	0.0522%	0.0118%	0.0418%	0.0098%	0.0257%	0.0042%	致命率(%)
合併症患者数	9回	10回	11回	12回	13回	14回	15回	16回	17回	18回	19回	20回	21回	
	1985-86	1987-88	1989-90	1991-92	1993-94	1995-96	1997-98	1999-2000	2001-02	2003-04	2005-06	2007-08	2009-10	
急性期拡大(n)							2011	2160	2199	1974	2065	1992	1722	急性期拡大(n)
後遺症拡大(n)				1313	1295	1028	574	521	531	480	477	435	450	後遺症拡大(n)
急性期瘤(n)							408	398	333	353	305	282	247	急性期瘤(n)
後遺症瘤(n)						376	255	287	231	252	212	188	186	後遺症瘤(n)
急性期巨大瘤(n)							71	71	46	85	71	58	58	急性期巨大瘤(n)
後遺症巨大瘤(n)				123	115	100	67	62	49	69	71	59	53	後遺症巨大瘤(n)
急性期心筋梗塞(n)							6	3	4	4	3	3	2	急性期心筋梗塞(n)
後遺症心筋梗塞(n)				22	11	13	8	6	7	2	3	2	4	後遺症心筋梗塞(n)
死亡例(n)	28	14	20	9	13	10	11	8	2	8	2	6	1	死亡例(n)
致命率(%)	0.1369%	0.1337%	0.1770%	0.0802%	0.1135%	0.0798%	0.0848%	0.0522%	0.0118%	0.0418%	0.0098%	0.0257%	0.0042%	致命率(%)
IVIG実施状況														
IVIG(%)	36.70%	54.8	65.4	79.8	84.1	86.1	84	86	86	85.8	86	87.0	89.5	IVIG(%)
2gIVIG(%)							不明	10.3	21.7	39.0	56.7	67.0	75.6	2gIVIG(%)
追加投与(%)										15.6	16.2	16.5	16.5	追加投与(%)
報告患者数	20458	10473	11297	11221	11458	12531	12966	15314	16952	19138	20475	23337	23730	報告患者数

表 2. 第 15 回～21 回全国調査による病変別の重症度および罹患度改善比

	重症度改善比	罹患度改善比	
		発生率	患者数
急性期拡大	3.5～4.6	2.1	1.2
後遺症拡大		2.3	1.3
急性期瘤	1.3～1.6	3.0	1.7
後遺症瘤		2.5	1.4
急性期巨大瘤	0.9～1.2	2.3	1.2
後遺症巨大瘤		2.4	1.3
急性期心筋梗塞		5.0	3.2
後遺症心筋梗塞		3.0	1.9
死亡		20.1	11.0

図1. 全国調査成績からみた患者数と心合併症の推移

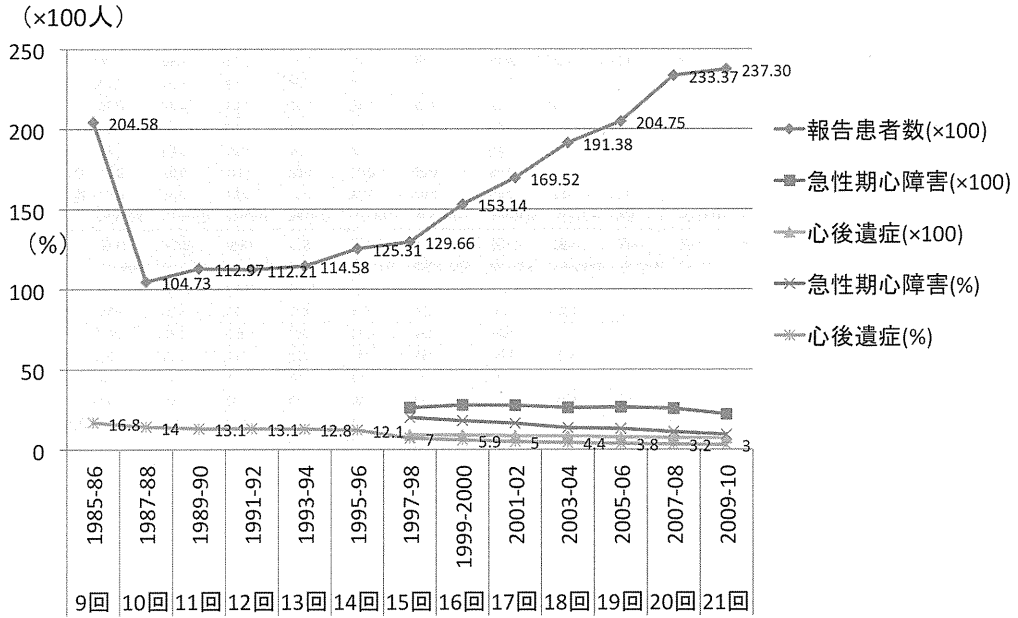


図2. IVIG投与方法の変遷

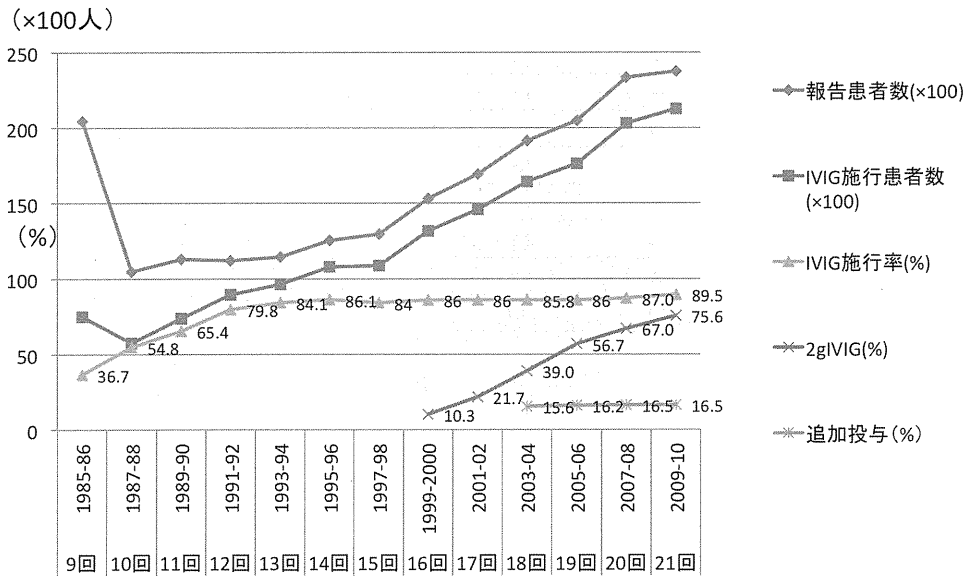
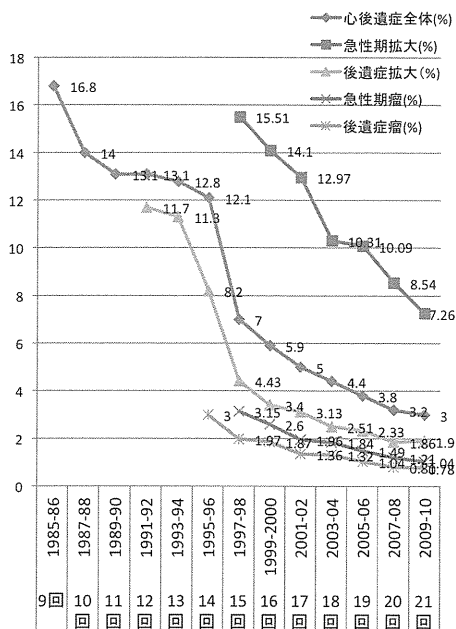


図3. 心後遺症(拡大・瘤)の推移

心後遺症合併率



合併患者数

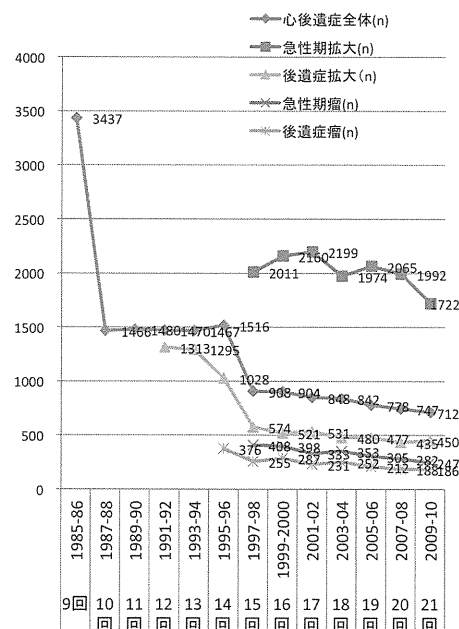
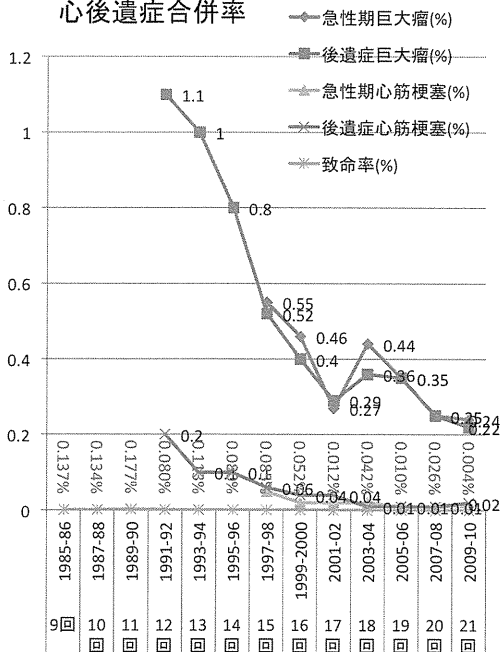


図4. 巨大瘤・心筋梗塞および死亡例の推移

心後遺症合併率



合併患者数

