

大瘤の発生数は18、19、20回調査にかけて増加していた。

- 14) 本研究により世界ではじめて正しい統計学的手法に基づいた小児冠動脈内径標準値が作成されることが強く期待される。
- 15) 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、極めて精度が高いことが明らかとなった。

E. 結論

RAISE研究は、1年間の調査期間に続く実質的研究期間3年で成果を挙げ、しかも、中間解析の段階で圧倒的有意差を持って完結させたという部分が卓越した研究に値すると思われる。

これは、この報告書に示された多方面での着実な準備と施設間の共同作業と信頼関係が築き上げられた結果であると思われる。

今後、この研究成果は単にIVIG+プレドニゾロンの臨床上の効果のみならず、小児科領域における新薬の臨床試験の目指すべき形を示すことが出来たと考えられる。

以下に各分担研究者からの引用と研究成果の結論を示す。

- 1) 参加施設を75施設まで増加させることができた。
- 2) RAISE Study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) RAISE Studyのデータマネジメントは適切に実施された。これまでの成果と問題点をさらに検討して業務手順書を整備し、大学病院でのデータマネージャーの位置づけを確固としたものにするべく、取り組みを続けていかなければならない。
- 4) 重症川崎病患者に対するIVIG+PSL療法が冠動脈病変合併頻度を減少させることを中間時点で証明した。
- 5) 血清中サイトカイン・ケモカイン上昇は治療抵抗例と有意に関連している。IVIG+PSL療法はIVIG療法に比べ、各種サイトカイン・ケモカイン産生をより強力に抑制する。IVIG+PSL治療抵抗例では有効例に比べ総ビリルビン、AST、総コレステロールが有意に高値であり、Naが有意に低値である。
- 6) 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可能になると考える。
- 7) 川崎病急性期における酸化ストレス、炎症、血小板活性化の各マーカーの測定は、血管炎の病態および治療効果の評価に有用である。
- 8) 川崎病急性期におけるPBMNCsは、DAMP遺伝子の高発現や、炎症性サイトカイン遺伝子の低発現といったユニークな活性化状態を示し、自然免疫系が川崎病の病因、病態に重要な役割を果たしていることが示唆された。

CAL非合併川崎病に対して9病日以前にIFX治療を行えば、良好な予後が期待できる。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) 川崎病に特異性が高いと考えられる5種のmiR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可能性が考えられた。
- 10) 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。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さらに発展させていきたい。

- 11) HMGBI及びpIltVEGF、PCT等の血液検査データだけでなく、川崎病主要症状を用いた川崎病の重症度評価は有用と考えられた。
- 12) 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。
- 13) リアルタイム3Dエコーによる川崎病冠動脈病変の診断は、右冠動脈、回旋枝の描出率が向上し、川崎病の冠動脈エコー診断精度を向上させるために非常に有用性が高いと考えられる。2003年以降、2g/kg単回投与を実施した患者は現在75%まで徐々に増加している。追加投与例の割合は、最近4回の調査成績では、約15～16%で一定である。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、後遺症期似始めて発生が報告される場合もあった。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。
- 14) RAISE Studyにおける冠動脈描出率は100%であり、心臓超音波検査法が適切に撮像できていることが確認された。
- 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/検者間精度を有している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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]
2. 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
3. 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
4. Takahashi K, Oharaseki T, Nagao T, Yokouchi Y, Yamada H, Nagi-Miura 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
5. 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
 6. Takatsuki S, Nakamura R, Haga Y, Mitsui K, Hashimoto T, Shimojima K, Saji T, Yamamoto T: Severe pulmonary emphysema in a girl with interstitial deletion of 2q24.2q24.3 including ITGB6. *Am J Med Genet A*. 152A (4): 1020-5, 2010.4
 7. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, Teri M, Honda A, Takeuchi T, Shibuta S, Suenaga T, Suzuki H, Higashi K, Yasukawa K, Suzuki Y, Sasago K, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Saji T, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Kishi F, Ouchi K, Sato Y, Newburger JW, Baker AL, Shulman ST, Rowley AH, Yashiro M, Nakamura Y, Wakui K, Fukushima Y, Fujino A, Tsunoda T, Kawasaki T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T: Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet*. (Epub ahead of print) 2010.4
 8. Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, Ogawa S, Katoh H, Sakamoto N, Hamaoka K, Saji T: Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. *Ped Int*.52: 876-882, 2010
 9. JCS Working Group: Guidelines for Diagnosis and management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2008). *Circ J* 74(9): 1989-2020, 2010
 10. 佐地勉、高月晋一: 川崎病の心血管障害.小児科診療 小児の治療指針.73(suppl.): 364-367、2010.4
 11. 佐地勉:小児科医の意識. 特集 わが国の小児臓器移植医療をいかに発展させるか.小児科.51(7) : 853-862、2010
 12. 佐地勉、監物靖:小児膠原病と肺動脈性肺高血圧.小児科51 (8) : 1031-1038,2010
 - 13.中山智孝、高月晋一、佐地勉:肺高血圧の診断－心臓カテーテル検査と心エコー－.心エコー .11 (8) : 790-797,2010
 15. 佐地勉：特集：臓器移植 V.小児臓器移植 小児臓器移植(心臓・肺)の現状と展望.日本臨牀68 (12) : 2303-2310,2010
 - 16.小林徹、佐地勉: 川崎病(心合併症を含む) .小児臨床63 : 618-622.2010
 17. Muro T, Maruyama Y, Onishi K, Saze M, Okada E, Matsuura H, Saji T: Mimicking Kawasaki disease in burned children: Report of four cases. *Burns*, 35: 594-599, 2009
 18. Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, Foell D, Saito K, Ibuki K, Watanabe K, Watanabe S, Uese K, Kanegane H, Origasa H, Ichida F, Roth J, Miyawaki T, Saji T: Infliximab reduces cytokine-mediated inflammation but does

- not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res*, 65 (6) : 696-701, 2009
19. Takatsuki S, Ito Y, Takeuchi D, Hoshida H, Nakayama T, Matsuura H, Saji T: IVIG Reduced Vascular Oxidative Stress in Patients With Kawasaki Disease. *Circ J*, 73(7): 1315-8, 2009
 20. Okamatsu C, London WB, Naranjo A, Hogarty MD, Gastier-Foster JM, Look AT, LaQuaglia M, Maris JM, Cohn S, Matthay KK, Seeger RC, Saji T, Shimada H: Clinicopathological Characteristic of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma: A Report From the CCG and COG. *Pediatr Blood Cancer* 53: 563-569, 2009
 21. 佐地勉、鈴木啓之、市田露子、小林徹: 川崎病急性期治療の最前線 冠動脈瘤を作らないための治療オプション. *Pharma Medica*27 (3) :167-175、2009.3
 22. 荻野廣太郎、佐地勉、濱岡建城、菌部友良: 特集 川崎病 - 第33回禁忌川崎病研究会-我が国における難治性急性期川崎病に対するinfiximab療法の現状- 3回の使用実態調査結果から-. *Progress in Medicine* 29:1722-1727, 2009.7
 23. 佐地勉:急性期治療 ウリナスタチン療法.小児科臨床ピクシス9 川崎病のすべて. 中山書店: 106-108.東京、2009.7
 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・三浦小児科医学会学術講演会.2010.11、横須賀
 2. 佐地勉: 小児に用いる医薬品の用量のガイドライン作成に関する研究.平成22年度厚生労働省科学研究費補助金 医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」第2回班会議.2011.1、東京
 3. 佐地勉: 日本川崎病学会使用実態調査～過去4回と5回(2010年)の実態調査から～. RAISE study 第3回レミケード研究会.2011.1、東京
 4. 佐地勉: 日本川崎病学会使用実態調査～シクロスポリン～. RAISE study 第3回レミケード研究会.2011.1、東京
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 福土茉莉子、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
9. 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
10. Saji T: Genetic study and assessment of vascular beds in pulmonary arterial hypertension in pulmonary arterial hypertension. 44th Annual Meeting Association for European Paediatric Cardiology., 2010.5, Innsbruck
11. Saji T: WG Cardiovascular Morphology -Update on pulmonary arterial hypertension: Evaluation and current medical treatment. 44th Annual Meeting Association for European Paediatric Cardiology. 2010.5, Innsbruck
12. Saji T: Update on pulmonary hypertension (State of Art).The 1st JSPCCS- AEPC-AHA joint session (The 3rd Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society), 2010.7, Chiba
13. Saji T: Efficacy and Safety of Anti TNF- α agent Infliximab for Intractable and IVIG-Resistant Acute Kawasaki Disease. -Results from Multicenter Survey for Efficacy and Safety by Japan Kawasaki Disease Research Society-.International Forum of Child Intractable Disease, 2010.7, Tokyo
14. Sakazaki H, Niwa K, Lee JJ, Nakazawa M, Saji T, Nakanishi T, Akagi T, Ueno M, Takamuro M, Ichida F, Kojima N, Kato H: predictors of Mortally and the Effect of Disease Specific Therapy on Survival in Adult Patients With Eisenmenger Syndrome. American Heart Association Scientific Symposium 2010, 2010.11, Chicago.
15. 羽賀洋一、小峰由美子、渡邊美砂、佐藤真理、松裏裕行、小原明、関根孝司、館野昭彦、佐地勉：新型インフルエンザ下気道感染に対しステロイドパルス療法は有用である.第24回日本小児救急医学会.2010.5、京都
16. 阿部淳、小川俊一、深澤隆治、尾内善広、小林徹、池田和幸、佐地勉：川崎病遺伝コンソーシアムの設立にむけて.第46回日本小児循環器学会.2010.7、千葉
17. 小林徹、佐地勉、小川俊一、三浦大、市田落子、野村裕一：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療法の有用性を検討するRAISE study.第46回日本小児循環器学会.2010.7、千葉
18. 田口雅登、市田落子、廣野ひろの、芳村直樹、中村常之、秋田千里、中山智孝、佐地勉、加藤悠也：The pharmacokinetics of bosentan in routinely treated Japanese pediatric patients with pulmonary arterial hypertension.第46回日本小児循環器学会.2010.7、千葉

19. 中山智孝、直井和之、池原聡、嶋田博光、高月晋一、松裏裕行、佐地勉：肺動脈性肺高血圧症に対するtreprostinilの短期私用成績.第46回日本小児循環器学会.2010.7、千葉
20. 嶋田博光、直井和之、池原聡、高月晋一、中山智孝、松裏裕行、佐地勉：若年発症の肺動脈性肺高血圧症における予後の改善.第46回日本小児循環器学会.2010.7、千葉
21. 松裏裕行、直井和之、池原聡、嶋田博光、高月晋一、中山智孝、佐地勉：100%酸素負荷試験による肺体血管抵抗比は特発性肺動脈高血圧症(iPAH)の予後と相関する.第46回日本小児循環器学会.2010.7、千葉
22. 片柳智之、小澤司、佐々木雄毅、原真範、浜田聡、藤井毅郎、塩野則次、渡邊善則、小山信彌、高月晋一、佐地勉：小児心臓血管術後のSSI対策とVacuum-Assisted Closure Systemの使用経験.第46回日本小児循環器学会.2010.7、千葉
23. 坂崎尚徳、丹羽公一郎、中澤誠、佐地勉、中西敏雄、赤木禎治：Eisenmenger症候群成人例の生存率・罹病率・内科的管理の検討-多施設共同研究-.第46回日本小児循環器学会. 2010.7、千葉
24. 直井和之、池原聡、嶋田博光、高月晋一、中山智孝、松裏裕行、佐地勉、渡邊善則：反復する収縮性心膜炎に対し再々手術を要した1例.第46回日本小児循環器学会.2010.7、千葉
25. 池原聡、中山智孝、直井和之、嶋田博光、高月晋一、松裏裕行、佐地勉：2次腎移植後に非閉塞性から閉塞性へ病態が変化した肥大型心筋症の1例.第46回日本小児循環器学会.2010.7、千葉
26. 富田りか、佐地勉：Inter-Professional Approach to Medical History Taking. 第13回医学英語教育学会. 2010.7、東京
27. 佐地勉、唐沢賢祐、市田路子:本邦における小児期肥大型心筋症の現状－全国調査結果による検討.第19回関東小児心筋疾患研究会.2010.11、東京
28. 小泉雅之、我妻賢司、藤井悠一郎、Liu Wei、新居秀郎、天野英夫、戸田幹人、山崎純一、佐地勉：川崎病の冠動脈高度石灰化病変に対し、Roablatorを施行した際burrがスタックし回収に難渋した1例.第218回日本循環器学会関東甲信越地方会。2010.11、東京
29. 坂崎尚徳、丹羽公一郎、中西敏雄、佐地勉、赤木禎治、須田憲治:Eisenmenger症候群成人例の罹患率・生存率および内科的管理の検討.第13回日本成人先天性心疾患学会.2011.1、福岡
30. 佐地勉:小児科医にとっての心臓移植と肺移植-米国小児科学会からの提言を含めて-. 第35回東日本小児科学会.2010.11、東京
31. 佐地勉：(特別講演)肺動脈性肺高血圧症(PAH)への新しい治療の考え方.第4回広島肺高血圧症研究会.2010.11、広島
32. 佐地勉：IVIG不応の重症川崎病に対する治療方針(特別講演) . 第117回日本小児科学会山口地方会.2010.12、山口
33. 佐地勉(特別講演)：肺高血圧治療のトピックス.第8回周産期循環管理研究会.2010.12、東京
34. 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
35. 佐地勉、高月晋一、監物靖、嶋田博光、直井和之、中山智孝、松裏裕行高橋啓: 急性期川崎病における免疫グロブリンの効果をMultiple Biomarkerの変化から判定する. 平成22年度第1回「人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立」班会議.2010.5、横浜
36. 高橋啓、大原関利章、直江史郎、佐地勉、三浦典子、大野尚仁、鈴木和男:CAWS誘発モデルを用いた人工ガンマグロブリン治療評価.平成22年度第1回「人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立」班会議.2010.5、横浜
37. 林 殊 亨、原田涼子、小峰由美子、長谷川慶、佐藤真理、松裏裕行、小原明、佐地勉、関根孝司、館野昭彦: Campylobacter jejuni (C.jejuni)感染により発症した溶血性尿毒症症候群の1男児例. 第578回日本小児科学会東京都地方講話会.2010.10、東京
38. 佐地勉: 小児に用いる医薬品の用量のガイドライン作成に関する研究.平成22年度厚生労働省科学研究費補助金 医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」第2回班会議.2011.1、東京
39. 佐地勉: 日本川崎病学会使用実態調査～過去4回と5回(2010年)の実態調査から～. RAISE study 第3回レミケート研究会.2011.1、東京
40. 佐地勉: 日本川崎病学会使用実態調査～シクロスポリン～. RAISE study 第3回レミケート研究会.2011.1、東京
41. Saji T: Update of Kawasaki Disease in Japan- Current issues and treatment for IVIG refractory cases-. The 59th Annual Fall Meeting of The Korean Pediatric Society. 2009.10, Seoul (Korea).
42. Takatsuki S, Naoi K, Ikehara H, ShimadaH, Nakayama T, Matsuura H, Saji T: IVIG reduces myocardial stress markers, BNP and NT-pro BNP in acute Kawasaki disease. The 6th Korea-Japan-China Pediatric Heart Forum. 2010.3, Seoul (Korea).
43. 小林徹、佐地勉、森川昭廣、市田露子、小川俊一、野村裕一、三浦大、荒川浩一:小児大規模臨床試験実施に当たっての課題:RAISE-studyでの準備を通して.第112回日本小児科学会. 2009.5、奈良
44. 小川俊一、赤字禎治、石井正浩、唐津賢佑、佐地勉、鈴木淳子、藺部友良、馬場清、濱岡建城、藤原久義、鮎澤衛、岡田知雄、萩野廣太郎、深澤隆治、西垣和彦:日本循環器学会ガイドライン川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン(2008改訂)(ガイドライン解説).第29回日本川崎病学会・学術集会.2009.10、名古屋
45. 大原関利章、横内幸、儘田洋、武藤里志、定本清美、大野尚仁、佐地勉、高橋啓:川崎病動脈炎モデルにおける抗サイトカイン療法 of 血管炎抑制効果の組織学的検討.第29回日本川崎病学会・学術集会.2009.10、名古屋

46. 小林徹、阿部淳、尾内善広、小川俊一、深澤隆治、原寿郎、池田和幸、荒川浩一、佐地勉:川崎病遺伝コンソーシアムの設立に向けて.第29回日本川崎病学会・学術集会.2009.10、名古屋
47. 佐地勉、荻野廣太郎、濱岡建城:抗TNF α 製剤Infliximab (レミケード)使用についての第4回実態調査の結果.第29回日本川崎病学会・学術集会.2009.10、名古屋
48. 監物靖、嶋田博光、池原聡、高月晋一、中山智孝、松裏裕行、佐地勉、幸田恭子、石黒精:急性期川崎病の難治例におけるインフリキシマブの臨床的有効性.第29回日本川崎病学会・学術集会.2009.10、名古屋
49. 松裏裕行、佐地勉、藺部友良、濱岡建城、荻野廣太郎、太田八千雄、大島美保、長谷川圭司、大久保淳、梶野真弓、木村光明、渡部綾佳、監物靖、高月晋一、松原知代、福永英生、緒方昌平、相原真樹子、今川智之、喜瀬広亮、吉林宗夫、白石泰資、橋本邦生、岸本小百合:小児薬用量をどのように決めるべきか 川崎病の急性期治療薬としてのInfliximabの安全性と有効性 -3回のアンケート調査から-.第36回日本小児薬理学会.2009.11、香川
50. 佐地勉:川崎病治療アルゴリズム—大量IVIGと抗TNF α 製剤(レミケード)の安全性・有用性—.第5回静岡川崎病研究会.2009.7、静岡
51. 佐地勉:急性期川崎病のIVIG難治例への治療選択.第26回沖縄キッズハート.2009.11、那覇
52. 佐地勉:川崎病のup-to-date: IVIGに不応の難治例への治療option.第124回日本小児科学会岩手地方会.2009.12、盛岡
53. 佐地勉: IVIG不応の川崎病への治療option—ステロイド?レミケード?—(特別講演).第29回川越小児科臨床検討会.2010.2、川越
54. 小林徹、佐地勉:急性期川崎病患者に対する免疫グロブリン治療反応性を予測する 新規スコア.創薬基盤推進研究事業 政策創薬総合研究事業 血管炎治療のための人工プロクローナルグロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究平成21年度第1回班会議.2009.5、千葉
55. 小林徹、森川昭博、井上佳也、荒川浩一、佐地勉、中村哲也、竹内和夫、大谷哲也、阿部淳、藺部友良、濱岡建城、原寿郎、小川俊一、市田路子、野村裕一、三浦大: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療法の有用性を検討する—RAISE study—.第24回関東川崎病研究会.2009.6、東京
56. 小嶋泰子、監物靖、池原聡、嶋田博光、高月晋一、中山智孝、佐藤真理、松裏裕行、小原明、佐地勉:腹部超音波検査上門脈気腫を合併した急性期川崎病乳児例.第25回関東川崎病研究会.2009.11、東京
57. Saji T, Morita S, Takatsuki S, Kemmotsu Y, Ikehara S, Naoi K, Nakayama T, Matsuura H: IVIG reduces myocardial stress markers, BNP and NtproBNP in acute Kawasaki Disease. Inflammation Program Seminar joint with Project Synthetic Globulins for Vasculitis Treatment. 2010.1, Chiba

58.佐地勉、監物靖、高月晋一、嶋田博光、池原聡、直井和之、松裏裕行:川崎病の急性期治療薬としてのInfliximabの安全性と有効性-自験例のまとめと4階の全国アンケート調査結果-.難治性疾患克服研究事業 平成21年度難治性川崎病の治療ガイドライン作成(加藤班)分担研究報告.2010.1、東京

59.佐地勉: 肺高血圧の治療～新しいアルゴリズムとPDE-5阻害薬の位置付け～.榊原記念病院定例講演会.2009.9、東京

G. 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

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施設の施設がRAISE Studyへ参加するに至り、無事RAISE Studyを完遂することができた。

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

症例登録開始後も、施設リクルートを引き続き行った。その結果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
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
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

館林厚生病院は小児科閉院となったため参加施設から中途離脱となり、合計74施設が最終的な研究参加施設となった。

D. 考案

本分担研究ではRAISE Studyに参加する施設募集を行い、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が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. 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 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.

③ Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, Saji T, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, Arakawa H. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy for Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:498-502.

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
- ③ Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Otani T, Seki M, Tsuchiya K, Takeda T, Arakawa H. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease. 5th World congress of pediatric cardiology and cardiac surgery. Cairns, Australia, June 23 2009
- ④ 小林徹、佐地勉、森川昭廣、市田路子、小川俊一、野村裕一、三浦大、荒川浩一. 小児大規模臨床試験実施に当たっての課題—RAISE Studyでの準備を通して— 第112回日本小児科学会学術集会. 2009.4.19. 奈良
- ⑤ 小林徹、佐地勉、藺部友良、森川昭廣、濱岡建城、原寿郎、小川俊一、市田路子、阿部淳、野村裕一、三浦大、井上佳也、荒川浩一. 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療法の有用性を検討するRAISE Study. 第24回関東川崎病研究会 2009.6.27
- ⑥ 小林徹、佐地勉、藺部友良、森川昭廣、濱岡建城、原寿郎、小川俊一、市田路子、阿部淳、野村裕一、三浦大、井上佳也、荒川浩一. 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療法の有用性を検討するRAISE Study—研究デザインと進捗状況— 第29回日本川崎病学会. 2009.10.17. 名古屋
- ⑦ Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Kobayashi T, Tamura K, Tomomasa T, Morikawa A. A simple risk score to predict intravenous immunoglobulin non-responders in patients with Kawasaki disease. 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan, 11 April, 2008.
- ⑧ Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Kobayashi T, Takeuchi K, Saji T, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, Seki M, Ikeda K, Ishii Y, Suzuki T, Shimoyama S, Morikawa A. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. Pediatric Academic Society 2008, Honolulu, Hawaii, USA, 4 May, 2008
- ⑨ Suzuki T, Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Kobayashi T, Takeuchi K, Seki M, Ikeda K, Ishii Y, Shimoyama S, Morikawa A. Risk stratification in

the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan, 12 April, 2008.

- ⑩ Shimoyama S, Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Kobayashi T, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Otani T, Arakawa H, Morikawa A. A new scoring system to predict intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. 14th World Congress on Heart Disease, The International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions 2008 Toronto, Canada, 28 July, 2008.
- ⑪ Seki M, Kobayashi T, Inoue Y, Ayusawa M, Nakamura T, Kobayashi T, Ikeda K, Ishii Y, Suzuki T, Shimoyama S, Morikawa A. External Validation Of A Risk Score To Predict Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness In Patients With Kawasaki Disease, Pediatric Academic Society 2008, Honolulu, Hawaii, USA, 4 May, 2008
- ⑫ 小林徹、佐地勉、森川昭廣、小川俊一、市田 落子、野村裕一、三浦大、荒川浩一
川崎病に対する新規治療法を開発するための多施設共同無作為化比較試験 (RAISE Study) 第35回日本小児臨床薬理学会 2008年12月6日 東京
- ⑬ 小林徹、井上佳也、岡田恭典、小林富男、田村一志、関満、池田健太郎、石井陽一郎、荒川浩一、森川昭廣 川崎病患者の層

別化と免疫グロブリンプレドニゾロン
初期併用療法の効果 第111回日本小
児科学会総会・学術集会 2008年4月
26日、東京

G. 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。本分担研究では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、以下の課題に取り組んだ。

1. 研究計画書の確定と研究関連書類 (研究参加施設登録用紙、説明同意文書、データシート、有害反応報告書、RAISE StudyかんたんガイドRAISE Studyかんたんガイド心エコー編、外来掲示用ポスター、患者説明用パンフレット) の作成

2. 研究計画書の改訂ならびに英語版プロトコルの作成
3. 患者説明用ならびに研究者説明用DVDの作成
4. 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
5. 症例登録システムの構築と管理維持
6. 患者向けホームページ・研究者向けホームページの作成と管理維持
7. メーリングリスト作成と管理維持
8. 研究参加施設への研究実施説明会開催
9. 参加施設IRB申請補助
10. 研究関連資料の納入
11. 研究参加施設リクルート
12. 定期・最終モニタリングの実施支援
13. 最終解析の実施支援
14. 新たな冠動脈計測方法の開発
15. 川崎病遺伝コンソーシアム設立

C. 研究結果

1. ～ 2. 研究計画書・研究関連書類の作成

平成19年度に大枠を作成した研究計画書、並びに研究関連書類は平成20年度前半に新規研究関連書類の作成や様々な修正を行い、症例登録開始時には研究計画書・研究関連書類の大部分を確定させた。関連施設にはPDF版で配布した。かんたんガイド心エコー編は心エコー装置の脇で使用することを想定し、PDF版を公開した後、参加施設に配布した。2回の中央モニタリングによって結果研究計画の不備が判明したため、平成22年8月にプロトコル改訂を、録画機材の変更に伴いかんたんガイド心エコー編の改訂を行った。RAISE Study結果を国際的に権威ある医学雑誌に掲載するため、英語版プロトコルの作成を行い、英語版ホームページにて公開した。

3. 患者説明用ならびに研究者説明用DVDの作成

RAISE Studyは非常に参加施設が多く、多忙な日常診療の合間に説明と参加同意を行わねばならない。そのような状況下では家族に十分な説明と理解をいただくための補助機材が必要と判断し、患者家族に病態(川崎病ってこんな病気)とRAISE Study(RAISE Studyにご参加いただくために)について説明するDVDを作成した。これらのDVD作成に当たっては川崎病の発見者である川崎富作先生と、川崎病の子供を持つ親の会代表である浅井満氏に監修していただき、患者家族へのメッセージもいただいた。また、Primary endpointである心エコー画像解析は心エコー記録が最も重要な点である。そのため心エコー撮影方法の標準化と機材使用方法の周知徹底を目的とした研究者向けDVD (RAISE Studyのための心エコー検査ポイント)も作成した。

4. ～ 7. UMIN支援によるWebシステム構築

RAISE Studyは日本全国に参加施設が点在しており、また川崎病診断から速やかに患者家族の同意を取得して症例登録を行わなければならないため、研究事務局と参加施設の緊密な連携が必要不可欠である。また、先行研究で行われた電話による中央割り付けを行うことは登録間違いや電話不通などの不具合を生じる可能性が高く、非現実的と考えた。

そのため、UMIN INDICEの全面的な支援を頂き、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を行った。

また、研究情報を一般向けに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。研究者向けには研究者向けサイトを利用した情報発信に加え、研究参加者に向けて情報を発信するためのメーリングリスト整備を行った。メーリングリストを通じて定期的に研究進捗や有害反応の出現状況を研究者全員に周知させることができた。

これら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。

8. ～ 11. 研究参加施設募集と支援

RAISE Studyへの理解と詳細な研究実施への手引きとして、参加施設への研究実施方法の説明会を全体として2回おこない、希望施設には個別に開催した。また、メールや電話での問い合わせにもその都度対応している。

IRB補助として、IRB申請書類や東邦大学IRB許可証を研究者向けサイトに掲載した。IRB審査に研究事務局の直接支援を依頼した病院では事務局代表による研究計画の説明を行い、無事IRB承認に至った。

またRAISE Study立ち上げ時には関東を中心とした25施設が参加施設であったが、

平成22年2月現在で北海道から沖縄まで日本全国74施設が参加施設として登録されるに至った。

11. ～ 12. モニタリング・最終解析の実施支援

データセンターによる年二回の定期モニタリング、最終モニタリング実施を支援した。予想外の重篤な副反応の出現は認められず、副反応の出現による試験の中止が効果安全性評価委員会より勧告されることはなかった。

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。

13. 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。

14. 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も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. 考案

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. 研究発表

1. 論文発表

1. 小林徹、小林富男、荒川浩一. ガンマグロブリン不応例の予測と層別化 小児内科 2009.41:69-72.
2. Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, Saji T, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, Arakawa H. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy for Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:498-502.
3. 小林徹、小林富男、荒川浩一 免疫グロブリン治療抵抗例の予測スコア 小児科臨床ピクシス9 川崎病のすべて 2009: 116-119.
4. 小林徹、市田路子、鈴木啓之、佐地勉 川崎病急性期治療の最前線—冠動脈瘤を作らない治療オプション— *Parma Medica*, 2009;27(3):167-175
5. Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, Ogawa S, Katoh H, Sakamoto N, Hamaoka, Saji T. Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. *Pediatr Int* 2010;52:876-882
6. 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.
7. 小林徹、佐地勉 【フローチャートでみる私の処方】 循環器疾患の処方 川崎病(心合併症を含む) 小児科臨床 63(4):618-622
8. 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.
9. 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].
10. Kanai T, Ishiwata T, Kobayashi T, Sato H, Takizawa M, Kawamura Y, Tsujimoto H, Nakatani K, Ishibashi