

書面で立証できるもの。

- (3) 裁判あるいはその他の法的な強制により開示することとなった情報。
- (4) 事前に当該情報を機密とした参加機関より、開示することについて書面によって同意を得た情報。

第8条(参加機関の本プロジェクトにおける権利及び義務)

本プロジェクトの推進のため、参加機関は以下の権利及び義務を負うこととする。

- (1) 研究計画実施機関は、本プロジェクトで整備する共通リソース(DNA、mRNA、血清、血漿、血球、咽頭ぬぐい液、便、等)について本プロジェクト以外の目的に使用しないことを条件として提供を受けることができる。共通リソースの各機関への配分については、運営委員会で決定する。
- (2) 研究計画実施機関はデータを一般公開前に閲覧し、研究及びその研究成果による知的財産権の獲得に供することができる。コンソーシアム事務局は第10条に基づき情報の公開のとりまとめを行う。
- (3) 参加機関は相互に連携を図り、本プロジェクトにおいて産出された情報及び公的な情報を、本プロジェクト内外において最大限有効活用可能となるよう、積極的に情報を交換しその活用を図らなければならない。

第9条(知的財産権)

- (1) 各参加機関は、第10条に定める研究成果の公表までに、積極的に知的財産権の確保を行うものとする。
- (2) 各参加機関の研究活動によりもたらされた知的財産の所有権、使用权、利権については個々の研究毎に正式の書面による合意に基づいて決定されるべきものである。
- (3) 各参加機関は、前項各号に基づき自らに帰属するに至った知的財産権に関し、本プロジェクトの継続期間中、他の参加機関による本プロジェクトの目的の範囲内でのその実施等に対して、これを行行使しないものとする。

第10条(研究成果の公開)

各参加機関は、研究成果に係る情報の他の参加機関への提供及び一般への発表に関し、以下に定める事項を遵守するものとする。

(1) 成果の発表について

本プロジェクトに参加する他の参加機関より、本プロジェクトの推進のために提供された情報及びリソース、解析技術を用いて得た成果の発表(口頭発表を含む)を行う際、発表を行う参加者は、運営委員会との協議によりその具体的な内容を定めることを原則とする。

(2) 知的財産権の取得への配慮

各参加機関は、各研究の成果に対する貢献に応じた発表に係る権利を持つ。ただし、本プ

プロジェクトの成果の最大化、知的財産権確保の観点等から、研究成果の発表に先立ち、当該発表の内容を運営委員会に通知するものとし、他の参加機関ないし参加者から協議の申入れが為された場合はこれに誠実に対応するものとする。

(3) 本プロジェクトの活動から得た情報等の参加機関間の公開・提供

各参加機関は、本プロジェクトの活動によって得た情報及び生体試料等の有体物を、本プロジェクトを達成する目的で、必要に応じて他の参加機関に提供しなければならない。なお、各参加機関は、成果たる情報を提供する場合であって、当該情報を参加機関外の第三者への開示を望まない場合は、これを機密情報と指定するものとする。

第11条(罰則)

本規約は、本コンソーシアム及び本プロジェクトに参加する際の大原則として最優先される。従って、各参加機関又は参加者が、本規約に違反した場合又は本規約に抵触すると実施会議が判断した場合には、本プロジェクトから脱退させることがある。なお規約の違反により他の参加機関又は参加者に損害が発生した場合には、当事者間で解決するものとする。

第12条(期間)

本規約の有効期間は、発効日(平成22年2月19日)からコンソーシアムと当該協力機関との共同研究契約の終了(当該参加機関の本プロジェクト脱退)もしくは平成27年3月31日までとする。平成27年4月1日以降は再度運営委員会で協議し、再度規約を見直すものとする。

ただし、本プロジェクトを脱退した各機関についても、第7条、第9条及び第10条については、平成27年3月31日まで適用されるものとする。

第13条(解釈)

本規約の解釈に疑義が生じた場合には、運営委員会が見解を表明し、各参加機関は当該見解に従うものとする。

第14条(変更)

運営委員会は本規約の変更及び細則の設定を議決することができる。

第15条(細則)

本コンソーシアムの運営に関して必要な事項については、別途定めるものとする。

付表1:川崎病遺伝コンソーシアム組織メンバー

委員長

東邦大学医療センター大森病院小児科 佐地 勉

事務局

群馬大学大学院小児科学分野 小林 徹

運営委員

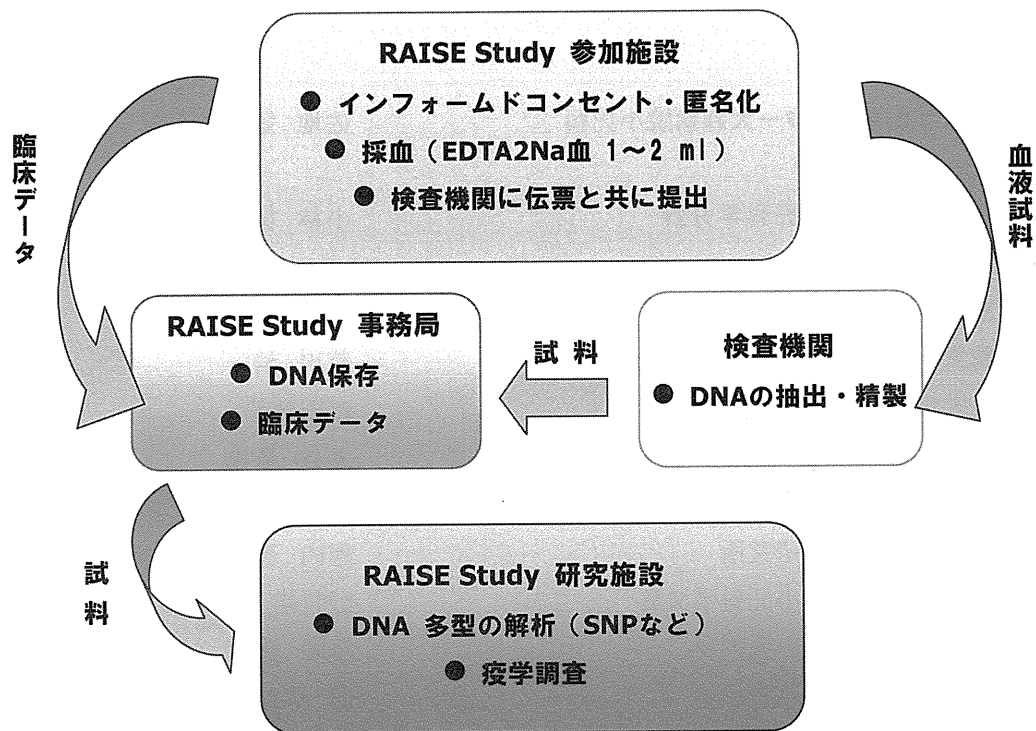
国立成育医療センター研究所 阿部 淳
群馬大学大学院小児科学分野 荒川 浩一
富山大学小児科 市田 露子
国立成育医療センター研究所 大谷 哲也
日本医科大学小児科 小川 俊一
理化学研究所横浜研究所 尾内 善広
鹿児島大学大学院小児科学分野 野村裕一
京都府立医科大学小児内科 濱岡 建城
九州大学大学院小児科学 原 寿郎
東京都立小児総合医療センター循環器科 三浦 大

顧問

所 属 尾内善四郎
日本川崎病研究センター 川崎 富作
日本赤十字社医療センター 藺部 友良

(敬称略、50音順)

参考資料2 研究のフローチャート



川崎病の重症度評価

分担研究者 野村裕一 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 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、それらの例には高率に冠動脈後遺症(CAA)をきたす。そこで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ことが必要であり、適切に川崎病の重症度評価を行うことが第一歩となる。川崎病の重症度評価に関しては、これまでも臨床検査値を基にしたGunmaスコア等の報告があり、高い感度・特異度が報告されている。ただ、Gunmaスコアの精度を更に高める工夫として、他の検査値や臨床所見も含めた応用に関して検討することは重要である。そこで、組織・細胞障害に関連するサイトカインであるHigh Mobility Group Box 1 (HMGB1)、血管炎に関与するサイトカインであるPlatelet Vascular Endothelial Growth Factor (pltVEGF)、敗血症の診断や重症度評価に用いられるプロカルシトニン(PCT)の有用性について検討した。また川崎病主要症状に着目した重症度評価も検討した。

【対象および方法】当施設および関連施設に入院した川崎病患児を対象とし、HMGB1及びpltVEGF、PCTによる川崎病の重症度を行った。川崎病の主要症状は入院時発熱とリンパ節腫脹のみがみられた例(KDiL)の特徴やIVIG前に見られた川崎病主要症状数による重症度評価を検討した。

【結果】不応群のHMGB1値は有意に高値であり($14.8 \pm 11.3 / 9.7 \pm 5.5$ ng/ml, $P=0.006$)、Gunmaスコア4点以上を予測不応例とするIVIG不応スクリーニングの鋭敏度は63%、特異度は68%だったが、Gunmaスコア5点以上とHMGB1高値を予測不応例とすると鋭敏度81%、特異度71%と精度の向上がみられた。pltVEGFは不応群で高値でありIVIG後のpltVEGFは有意に高値が持続していた。またIVIG前のpltVEGFは最大coronary zスコアと有意な正の相関($R=0.524$, $p<0.0001$) がみられた。PCT値も不応群で有意に高値であり($2.3 \pm 3.6 / 1.0 \pm 1.5$ ng/ml, $P<0.005$)、ROC解析により得られたPCT値による不応例予測のcut off値0.5 (ng/mL)は感度85%、精度64%だった。反応例と不応例で有意差を認めた全ての項目においてcut off値を基に陽性と陰性に群分けした変数として多変量ロジスティック解析を行うと、PCT値のOdds比が最も高かった。川崎病の主要症状を用いた検討では、入院時に川崎病主要症状の発熱とリンパ節腫脹のみを呈した16例(KDiL)は有意に不応例頻度が多く冠動脈後遺症頻度も有意に多かった。2群で有意差を認めた因子をもとにロジスティック回帰分析を行うと、KDiLは不応例のリスクであり、年齢、白血球数、IVIG開始病日で補正しても有意だった。IVIG

前の主要症状数の検討では、6項目認められた例(6症状例)は有意に不応例頻度が高かった。ロジスティック解析では6症状があることは、IVIG不応の有意なリスクであり年齢や好中球%、総ビリルビン値で補正しても有意だった。また、Gunmaスコア高点の76例の不応例16例中の88%が6主要症状例だった。

【結語】 HMGB1及びpltVEGF、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。

A. 研究目的

川崎病は年間1万人と多くの小児の発症があり、冠動脈後遺症(CAA)をきたすことが問題である。免疫グロブリン大量療法(IVIG)が行われるようになりCAA頻度は減少し、更にIVIG超大量療法が行われるようになったことでその頻度は更に減少した。ただ、IVIGに反応しない重症例は10-20%程度存在するが、それらの児に高率にCAAが発生することが解決すべき問題のひとつとなっている。そこでIVIGを追加する必要性の高い重症例をスクリーニングし、それらの症例において新たな治療戦略を検討することが考えられている。重症例スクリーニングのためには、入院時あるいは治療開始時に適切に重症度評価を行うことが、まず第一歩となる。

IVIG不応例スクリーニングについては、これまでKobayashiらの臨床検査値を基にしたスクリーニングスコア(Gunmaスコア, Kobayashi et al. Circulation 2006, 感度86%、特異度67%)による高い精度が報告されている。ただ、Gunmaスコアの精度を更に高める工夫として、他の検査値や臨床所見も含めた応用に関して検討することは重要である。

High Mobility Group Box 1 (HMGB1)は非ヒストン核蛋白の主要成分であり、DNAの構造と機能の維持、転写の促進などに重要な役割を果たしている。細胞死が

起こると各種逸脱酵素と同様にHMGB1も循環血液中に流出するが(受動的分泌)、HMGB1自体にサイトカイン活性があることが一般的な逸脱酵素とは異なっている。HMGB1は血管平滑筋などの細胞表面にある免疫グロブリンスーパーファミリーのひとつであるRAGEを介しNF κ Bの活性化、炎症性サイトカイン産生をきたす。この機序により細胞障害が更なる炎症の悪化をきたすという悪循環が形成されるため、多臓器不全やDICの予後のマーカーとしても有用であることが報告されている。また、HMGB1はTumor Necrosis Factor、エンドトキシンなどで刺激されたマクロファージや単球からの分泌も行われる(能動的分泌)。HMGB1はこれらの能動及び受動分泌が関与し、炎症・細胞障害の悪循環のネットワークにおける重要なサイトカインであり、川崎病の重症度評価への応用が考えられる。

血管炎の観点から川崎病の炎症について考えると、川崎病の特徴のひとつである血管透過性の亢進に関与すると考えられるVascular Endothelial Growth Factor (VEGF)も検討すべき候補のひとつと考えられる。しかし、まだIVIG治療前における重症度評価については見解が一定ではなく更なる検討が必要である。血管炎の局所の炎症の場においては血管内皮障害に引き続いて初期に血小板凝集が起こり、その

凝集塊からVEGFを含め様々な血管新生促進因子が放出され、血管透過性の亢進や内膜の増殖に関与している (James M, Am J physiology 1998) ことを考慮すると、血管炎の重症度評価には血小板由来のVEGF (pltVEGF) 値を用いて検討することが有用であるものと考えられ、川崎病血管炎の重症度評価の有用性が期待される。

また、プロカルシトニン(PCT)はカルシトニンのプロホルモンであるが、通常では血中に検出されず感染症時には急性期早期から検出されることから、敗血症の診断やその重症度の評価に有用とされている。川崎病においてもPCT高値がCAA予測に有用であるとの報告もあるが (Okada Y et al. J Infect. 2004)、逆にそれを否定する報告もあり (Catalano-Pons et al. Pediatr Infect Dis J. 2007)、その結論はまだ確定していない。また、これらの報告は少数例による検討であり、川崎病における重症度評価にPCT値が有用であるかどうかについては、多数例での確認が必要と考えられる。

一方、これまで川崎病の重症度評価は臨床検査値をもとにした多くの報告がなされているが、その成果は決して十分とは言えない。そこで、他の観点からの評価と併せて重症度評価を行うことが、スクリーニング精度向上に寄与する可能性が考えられる。川崎病は6主要症状を用いて診断がなされるが、これらの主要症状は川崎病の血管炎と密接に関連することが容易に推察される。しかし、これまでの不応例スクリーニングで、これらの症状を用いた検討は少ない。

以上のことを考慮し、組織・細胞障害に関連するサイトカインであるHMGB1

と血管炎に関与するサイトカインであるpltVEGF、敗血症の診断や重症度評価に用いられるPCTの重症度評価への応用について検討した。また、主要症状のひとつである頸部リンパ節腫脹に着目した重症度評価を行い、更に川崎病の主要症状数を用いた重症度評価についても検討した。

B. 研究方法

鹿児島大学病院および鹿児島市医師会病院へ入院した川崎病患児を対象とした。川崎病患児は基本的に診断確定後にアスピリン内服と免疫グロブリン大量療法 (IVIG) で加療を行った。川崎病患児のIVIG前、IVIG後、遠隔期とコントロール群の治療前の血清を用いてHMGB1とVEGFをELISA法で測定した。PCT値は免疫化学蛍光法で測定した。pltVEGFは血清VEGFを血小板補正し算出した ($\text{pltVEGF} = \text{血清VEGF} \times (100 - \text{Hct}(\%)) / 100 / (\text{血小板数})$)。

また、入院時の川崎病主要症状、特にリンパ節腫脹の有無や年齢、治療状況、血液検査値、冠動脈異常についても検討した。川崎病患児は初回IVIGで軽快した児をIVGG反応群 (反応群) とし、追加治療を必要とした児をIVIG不応群 (不応群) として2群に分けて検討した。

川崎病患児は診断後に心エコーによる評価を行い、その後入院中は週2-3回以上評価を繰り返し、退院後は外来で評価を継続した。左冠動脈主幹部、左前下行枝、右冠動脈の径は体表面積から計算された標準値をもとにしたzスコアを算出し、CAAの検討に用いた (Kurotobi et al. Pediatr Int. 2002)。1か月時点でのzスコアが3.0以上をCAAと定義した。

C. 研究結果

HMGB1値を用いた重症度評価

治療前の血清HMGB1測定を行った101例を対象に検討した。不応群が16例、IVIG反応群が85例だった。両群の性別、年齢に差はなかったが、入院病日は不応例が有意に早かった。川崎病の診断病日、IVIG開始病日、IVIG量には差がなかったが、IVIG後の発熱期間は不応群が有意に長く、全発熱期間も有意に長期間だった。結果として1か月の時点でCAAを認めた症例の頻度は不応群で有意に高頻度だった(不応群/反応群 19% / 3.5%, $P=0.049$)。入院時検査所見は、不応群で白血球数、好中球%、CRPが有意に高値で、血小板数、Alb、Naが有意に低値だった。不応群のHMGB1値は有意に高値であり($14.8 \pm 11.3 / 9.7 \pm 5.5$ ng/ml, $P=0.006$)、Gunmaスコアも有意に高値だった($5.1 \pm 2.9 / 2.7 \pm 2.1$, $P < 0.001$)。IVIG不応スクリーニングとしてGunmaスコア4点以上を予測不応例とすると、その鋭敏度は63%、特異度は68%、精度67%だった(表1)。Gunmaスコア5点以上を予測不応例とすると、鋭敏度は56%、特異度は85%、精度77%だった。HMGB1値 15.2 ng/ml (反応群のmean+SD)をカットオフ値としそれ以上の値の例を予測不応例とすると、鋭敏度50%、特異度87%、精度81%だった。Gunmaスコア5点以上とHMGB1高値を予測不応例とすると鋭敏度81%、特異度71%だった(表1)。

pltVEGF値を用いた重症度評価

pltVEGF値を測定できた川崎病患児80例を対象に検討した。不応群が11例、反応群が69例だった。コントロールは有熱性細菌性疾患26例を用いた。

川崎病群とコントロール群では年齢、性別、白血球数では差がなく、AST, ALT, LDは川崎病群で有意に高値だった。CRP値には両群で差を認めなかったがpltVEGF($\times 10^{-8}$ pg)は川崎病群で有意に高値だった(川崎病/コントロール、 $18.8 \pm 10.1 / 8.1 \pm 3.0 \times 10^{-8}$ pg, $P < 0.001$)。

川崎病患児を不応群と反応群に分けて比較検討すると、不応群で白血球数や好中球数、CRPが有意に高値だった。IVIG前のVEGFは不応群が有意に高値だった。pltVEGFも不応群が高値だったが、有意差は認めなかった。IVIG後のpltVEGFは高値が持続していた(図1)、反応群と有意差を認めた(不応群/反応群、IVIG後5日以内; $38.0 \pm 16.5 / 14.1 \pm 5.9 \times 10^{-8}$ pg, $P < 0.001$ 、IVIG後10日以内; $19.0 \pm 15.1 / 7.9 \pm 4.0 \times 10^{-8}$ pg, $P < 0.001$)。またCAAとの関連を検討すると、IVIG前のpltVEGFは最大coronary zスコア(急性期の最大値)と有意な正の相関($R=0.524$, $p < 0.0001$)がみられた(図2A)。しかし、血清VEGFではこの関係は認められなかった(図2B)。

PCT値を用いた重症度評価

IVIG治療前の血清PCT値が測定された160例を対象に検討した。不応群が20例、反応群が140例だった。両群の性別、年齢に差はなく、川崎病の診断病日、IVIG開始病日、IVIG量にも差はなかったが、IVIG後の発熱期間は不応群が有意に長く、全発熱期間も有意に長期間だった。結果として30病日での冠動脈zスコアは不応群で有意に高値であり、CAAを認めた頻度も有意に高頻度だった(不応群/反応群、25% / 7.1%, $P < 0.05$)。入院時検査所見は、不応群で白血

球数、好中球%、LD、総ビリルビン、CRPが有意に高値で、血小板数、Naが有意に低値だった。不応群のPCT値も有意に高値だった(2.3±3.6/ 1.0±1.5 ng/ml, P<0.005)。CAAのある例のPCT値はCAAのない例より高値だったが有意差は認めなかった(P=0.081)。

ROC解析により得られたPCT値による不応例予測のcut off値0.5 (ng/mL)は感度85%、精度64%だった。白血球数(15000/ μ L)は感度70%、精度67%で、CRP(6.5 mg/dL)は感度65%、精度59%だった。同cut offによるPCT値のCAA予測は感度67%、精度56%だった。白血球数では感度40%、精度60%だった。これらの不応例予測の有用性と較べると、好中球%や血小板数、LD値、総ビリルビン値、血清Na値による有用性は低かった。

反応例と不応例で有意差を認めた全ての項目においてcut off値を基に陽性と陰性に群分けした変数として多変量ロジスティック解析を行うと、PCT値のOdds比が最も高かった(オッズ比 6.2、95%信頼区間 1.4-27.4)。

リンパ節腫脹と発熱のみで入院した川崎病患児の検討

2001年から2007年に鹿児島市医師会病院に入院した川崎病診断確定例187例で入院時に川崎病主要症状の発熱とリンパ節腫脹のみを呈した16例(Kawasaki Disease with isolated Lymphadenopathy; KDil)とそれ以外の171例を比較検討した。KDilは有意に年長児であり、入院病日が早かった。また、白血球数や好中球分画が有意に多く、CRPも高値だった。IVIG投与量は2群で差はなかったが、KDil群では有意に不応

例頻度が多く冠動脈後遺症頻度も有意に多かった(表2、図3)。年長児に限った検討や早期に入院した患児に限った検討でも、KDilは不応例が多くCAAも多かったことから、不応例やCAAをきたす要因はKDilによるものであることが示された(図3)。リンパ節腫脹の有無で分けて検討を行ったが、同様の結果が確認され、CAAを来たした12例中11例はリンパ節腫脹を認めていた。

2群で有意差を認めた因子を不応例もしくはCAAへの関与をLogistic 回帰分析を行うと(表3)、KDil、リンパ節腫脹、早期入院(4病日未満)、IVIG開始病日、白血球数高値、CRP高値が不応例のリスクだった。これらの因子のうち早期治療以外の因子はCAAのリスクだった。不応例の有意なリスクである年齢、白血球数、IVIG開始病日で補正してもKDilは有意だった(表4)。また、CAAの有意なリスクである入院日や白血球数で補正してもKDilは有意だった。

川崎病主要症状による重症度評価

2002年から2009年6月に鹿児島市医師会病院に入院し川崎病が考えられた207例において治療前にみられた川崎病主要症状とIVIGへの反応性やCAA頻度について検討した。

発熱を含む主要症状を6項目認めた例(6症状例)が121例で5項目未満の例(5症状例)が86例だった。6症状例は有意に年長だった。血液検査結果は、6症状例の好中球%やビリルビン値が有意に高値であり、Na値は有意に低値だった。両群の入院病日、IVIG開始病日・IVIG投与量には差がなかったが、6症状例は有意に不応例頻度が高かった。CAA頻度も多かったが有意差は認めなかった(表5)。ロジスティック解析では6

症状があることは、IVIg不応の有意なリスクであることが示された(オッズ比5.3、95%信頼区間 1.6-17.4)。このリスクは年齢や好中球%、総ビリルビン値で補正しても有意だった(オッズ比4.4、95%信頼区間 1.4-17.3)。主要症状ごとに検討すると、頸部リンパ節腫脹のなかった58例は有意に不応例の頻度が低かった(表5)。リンパ節腫脹のあった149例中でも、128例の6主要症状例における不応例は23例(18%)と高頻度で、21例の5主要症状例には不応例がないことと比較すると有意に高頻度だった($P=0.045$)。

Gunmaスコア(Kobayashi et al. Circulation 2006) 4点以上を高Gunmaスコアとすると、高Gunmaスコア例が76例で低Gunmaスコアが131例だった(表6)。高Gunmaスコア例の71%が6主要症状例であり、低Gunmaスコア例の6主要症状例の頻度は51%であり、その頻度差は有意だった。高Gunmaスコア例中の不応例は16例だったが、そのほとんどである14例(88%)が6主要症状例だった。

D. 考察

私たちはHMGB1値が川崎病患児と細菌感染症患児では差がないことを報告しており、今回の検討で川崎病患児のpltVEGF値が細菌感染症患児と比べて有意に高値であることから、HMGB1とpltVEGFの川崎病における動態が異なることが理解される。HMGB1が細胞障害に関連したマーカーであり、pltVEGFが血管炎に関連したマーカーであることから異なった視点で炎症を評価していることを意味する。IVIg前の段階で細胞障害が高度であるような重症例は、IVIgへの反応が悪いこと

は理解されやすい。また、川崎病は血管炎症候群であることからpltVEGFが重症例ほど高値であることは当然である。今回の検討で、GunmaスコアにHMGB1高値を加えることはIVIg不応例予測の精度向上に有用であった。pltVEGFは急性期の冠動脈zスコア最大値との相関を認め、川崎病の血管炎としての重症度評価に有用である可能性が考えられた。

PCT値は細菌感染症の診断に有用であるだけでなく、その重症度評価にも有用であることは考えやすく、Okadaらは25例の川崎病例で検討し、CAA予測に有用であることを報告した。しかし、Catalano-Ponsらはそれを否定する報告を行っている。両報告の結果が異なった理由としては、検討した症例数が少ないことと、IVIg治療内容も異なっていたことが関与しているものと思われる。今回160例と多数の2g/kg/日のIVIgによる治療例で検討し、PCT値によるCAA予測は67%で精度は56%だった。この結果は感度が十分とは言えないかもしれないが、PCT値が川崎病の重症度評価に有用であることを示すものと考えられた。CAA頻度はIVIg量が増量されるにつれて減少してきており、そのことがPCT値によるCAA予測を困難にしている可能性も考えられる。ただ、IVIg不応例はCAAリスクが高いことから、IVIg不応例のスクリーニングが重要となってきた。今回の検討で、PCT値は白血球数やCRP値よりも、IVIg不応例予測において優れている結果が得られたことは意義あることと考えられた。

川崎病の主要症状からの検討で、川崎病の急性期の主要症状のなかでも発症早期のリンパ節腫脹に注目し、入院時にリンパ節

腫脹のみの症状を呈した例のリスクを検討したが、これらの症例(KDiL)が年齢や白血球数等を補正しても不応例、ひいてはCAAのリスクが高いことを示すことができた。リンパ節腫脹のある川崎病患児にCAAが多い等の重症度との関連についての報告はこれまでも散見されているが、今回の検討のように川崎病主要症状の有無だけでなく時間的な要因も含めた検討はなかった。KDiLはリンパ節腫脹をきたす重症な血管炎を呈する川崎病患児の中でも特に重症度が高いことが示された。これらの例では通常の治療では血管炎の炎症コントロールが不十分な場合があることが考えられ、新たな治療戦略を検討する必要性が考えられた。

川崎病のリンパ節腫脹以外の主要症状も川崎病血管炎への関連することは十分考えられ、他の主要症状の重症度評価への応用についても検討が必要と考えられ、治療前に全ての主要症状を認める6主要症状例は不応例やCAA頻度が多く、重症度評価に有用と考えられた。Nakamuraら (Pediatr Int 2009)も川崎病診断確実例における検討で、6主要症状例が5主要症状例よりCAA頻度が有意に高いことを報告している。6主要症状例のリスクは、Gunmaスコアによる高リスクと判断された例においては、更に注意すべきものと考えられた。今回の川崎病主要症状のひとつであるリンパ節腫脹のみで発症した例の検討や主要症状数の検討は川崎病治療前の状況に着目しての検討であることから、診断と治療のタイミングに時間的余裕のない川崎病の臨床現場にとっても重要な情報となりうるものと考えられた。

HMGB1やpltVEGF、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。IVIg不応例をスクリーニングすることで、それらの例におけるCAA頻度を減少させるための新たな治療戦略を検討することが可能となる。新たな治療戦略としては、RAISE studyによる重症患児における初期治療にステロイド併用を行う試みの成果が応用できるものと期待される。

E. 結論

HMGB1及びpltVEGF、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Daisuke Hazeki, Yuichi Nomura, Michiyo Mizota, Keiko Yotsumoto, Yukiko Nonaka, Takayuki Tanabe, Yoshifumi Kawano. A patient with Kawasaki syndrome and 21-hydroxylase deficiency. *Pediatr Int.* 2008. 50; 119-120
2. 宮園 明典、野村 裕一、益田 君教、鮫島 幸二、河野 嘉文. 川崎病との鑑別を要した日本紅斑熱の1例. *児臨* 2008;61;801-803.
3. Sadamitsu Yanagi, Yuichi Nomura, Kiminori Masuda, Chihaya Koriyama, Koji Sameshima, Taisuke Eguchi, Mari Imamura, Michiko Arata, Yoshifumi Kawano. Early diagnosis of Kawasaki disease in patients with cervical lymphadenopathy. *Pediatr Int.*2008;50; 179-183
4. 西川拓朗, 熊本崇, 島子敦史, 野村裕一,

- 河野嘉文, 川上清. 免疫グロブリン大量療法後に著しい血小板減少を来した川崎病の1例. 児臨. 2008; 61: 985-989
5. Takuro Nishikawa, Yuichi Nomura, Yukiharu Kono, Yoshifumi Kawano. A Patient with Selective IgA Deficiency complicated by Kawasaki Syndrome. *Pediatr Int.* 2008 50; 816-818
 6. Taisuke Eguchi, Yuichi Nomura, Teruto Hashiguchi, Kiminori Masuda, Michiko Arata, Daisuke Hazeki, Kentaro Ueno, Junichiro Nishi, Yoshifumi Kawano, Ikuro Maruyama. An elevated value of high mobility group box 1 is a potential marker for poor response to high-dose of intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4); 339-341
 7. Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, Ayusawa M, Ogawa S, Matsuishi T. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. *Circ J.* 2009;73(7): 1319-1323.
 8. 野村裕一. ブドウ球菌説. 川崎病のすべて, 東京, 中山書店, 2009: 36-37.
 9. Kentaro Ueno, Yuichi Nomura, Kiminori Masuda, Yasuko Morita, Daisuke Hazeki, Taisuke Eguchi, Teruto Hashiguchi, Ikuro Maruyama, Yoshifumi Kawano. Platelet vascular endothelial growth factor is a useful predictor for prognosis in Kawasaki syndrome. *British J Haematol.* 2010; 148(2); 285-292
 10. Yuichi Nomura, Michiko Arata, Chihaya Koriyama, Kiminori Masuda, Yasuko Morita, Daisuke Hazeki, Kentaro Ueno, Taisuke Eguchi, Yoshifumi Kawano. A severe form of Kawasaki disease presenting with only fever and cervical lymphadenopathy at admission. *J Pediatr.* 2010; 156: 786-791
 11. Yuichi Nomura, Kiminori Masuda, Taisuke Eguchi, Yasuko Morita, Kentaro Ueno, Yoshifumi Kawano. Elevated value of a drug-induced lymphocyte stimulation test for immunoglobulin is one of the immunological abnormalities of Kawasaki disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153:102-106
 12. 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
 13. 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

14. 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.
15. 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)
15. 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)
16. 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. Pediatr Int 2012 (in press)
2. 学会発表
国際会議
- 1) Eguchi T, Nomura Y, Hashiguchi T, Masuda K, Arata M, Hazeki D, Ueno K, Maruyama I, Kawano Y. An elevated value of high mobility group box 1 is a potential marker for poor responder to IVIG in patients with Kawasaki syndrome. 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan 2008.4.10-12
- 2) Arata M, Nomura Y, Masuda K, Eguchi T, Kawano Y. Presenting only fever and lymphadenopathy at admission is an independent risk for an additional IVIG in Kawasaki syndrome. 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan 2008.4.10-12
- 3) Nomura Y, Masuda K, Hazaki D, Ueno K, Eguchi T, Nishi J, Kawano Y. A peak of M/Z 4215 is a potential new marker for poor-response of immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki syndrome. The Second Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Korea 2008.5.27-30
- 4) Nomura Y, Arata M, Masuda K,

- Suruki N, Ueno K, Yoshikawa H, Eguchi T, Kawano Y. Kawasaki disease patients with six principal symptoms have a high risk for requiring additional IVIG. The 3rd Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society, Urayasu, Japan, 2010. 7.6-9
- 5) Ueno K, Nomura Y, Masamoto I, Masuda K, Morita Y, Eguchi T, Okamoto Y, Kawano Y. Novel Autoantibody -induced severe neutropenia in a patient with Kawasaki syndrome. The 3rd Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society, Urayasu, Japan, 2010. 7.6-9
- 6) Nomura Y, Masuda K, Ysohikawa H, Morita Y, Arata M, Hazeki D, Yanagimoto K, Ueno K, Eguchi T, Kawano Y. Evaluation of serum procalcitonin values for predicting severity of Kawasaki disease. European Society of Cardiology Congress 2011. Paris, France, 2011, August 27-31.
- 7) 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, Mitsuru Seki, Akihiro Morikawa, Randomized controlled trial to assess efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease. AHA Scientific sessions 2011 Orlando, USA. 2011, Nov 13-15
- 国内会議
- 1) 野村裕一, 益田君教, 櫛木大祐, 上野健太郎, 江口太助, 西 順一郎, 河野嘉文. 川崎病患児における免疫グロブリン大量療法抵抗性の新たなマーカー検索. 第44回日本小児循環器学会 福島 2008.7.2-4
- 2) 益田君教, 森田康子, 摺木伸隆, 藤山りか, 山元公恵, 鮫島幸二, 江口太助, 野村裕一. 川崎病における免疫グロブリン製剤に対するリンパ球幼若化試験の検討. 第28回日本川崎病研究会 札幌 2008.10.17-18
- 3) 江口太助, 野村裕一, 櫛木大祐, 上野健太郎, 河野嘉文. 川崎病により末梢に重篤な冠動脈後遺症をきたした右単一冠動脈の1例. 第28回日本川崎病研究会 札幌 2008.10.17-18
- 4) 上野健太郎, 野村裕一, 櫛木大祐, 江口太助, 河野嘉文, 橋口照人, 政元いずみ, 益田君教, 森田康子 川崎病回復期における好中球減少症発症機序の検討. 第28回日本川崎病研究会 札幌 2008.10.17-18
- 5) 上野健太郎, 野村裕一, 益田君教, 橋口照人, 森田康子, 櫛木大祐, 江口太助, 河野嘉文. 川崎病重症度評価における血小板血管内皮細胞増殖因子の有用性. 第45回日本小児循環器学会 大阪 2009.7.15-17
- 6) 野村裕一, 上野健太郎, 益田君教, 森田康子, 櫛木大祐, 江口太助, 河野嘉文. 免疫

- グロブリン大量療法不応のGunmaスコアとhigh mobility group box 1値を用いた予測の有用性. 第45回日本小児循環器学会 大阪 2009.7.15-17
- 7) 小林 徹, 佐地 勉, 菌部友良, 森川昭廣, 濱岡建城, 原 寿郎, 小川俊一, 市田落子, 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 名古屋. 2009.10.16-17
- 8) 益田君教, 摺木伸隆, 荒田道子, 上野健太郎, 江口太助, 野村裕一. 川崎病の免疫グロブリン大量療法不応への主要症状の関与. 第29回日本川崎病学会 名古屋. 2009.10.16-17
- 9) 益田君教, 摺木伸隆, 上野健太郎, 江口太助, 野村裕一. 喘息発作に対するステロイド投与が川崎病主要症状をマスクした川崎病不全型の1例. 第29回日本川崎病学会 名古屋. 2009.10.16-17
- 10) 益田君教, 摺木伸隆, 荒田道子, 柳元孝介, 上野健太郎, 吉川英樹, 江口太助, 野村裕一, 河野嘉文. 血清プロカルシトニン値の川崎病重症度評価における有用性の検討. 第113回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.23-25
- 11) 上野健太郎, 荒田道子, 丸山慎介, 江口太助, 田邊貴幸, 野村裕一, 河野嘉文. 顆粒球コロニー刺激因子を投与後に川崎病と診断された自己免疫性好中球減少症の1例. 第113回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.23-25
- 12) 柳元孝介, 荒田道子, 樫木大祐, 上野健太郎, 江口太助, 島子敦史, 益田君教, 野村裕一, 河野嘉文. 体重25kg以上の川崎病患児の検討. 第46回日本小児循環器学会総会, 浦安市, 2010.7.9
- 13) 野村裕一. 学校心臓検診における川崎病患児スクリーニング. 平成22年度九州学校検診協議会, 鹿児島市, 2010.8.8
- 14) 益田君教, 野村裕一, 森田康子, 江口太助. 免疫グロブリン大量療法を行わなかった川崎病患児の検討. 第30回日本川崎病学会・学術集会, 京都. 2010.10.10-11
- 15) 野村裕一, 益田君教, 江口太助, 西 順一郎, 吉永正夫, 河野嘉文. 鹿児島市学校心臓検診における川崎病問診票の有用性. 第114回日本小児科学会学術集会. 東京 2011.8.12-14
- 16) 江口太助, 川村順平, 森田康子, 樫木大祐, 柳元孝介, 上野健太郎, 益田君教, 野村裕一. 三次病院としての川崎病治療体制の検討. 第31回日本川崎病学会・学術集会 横浜 2011.9.30-10.1

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

表 1. Gunma スコアと HMGB1 値を用いた IVIG 不応例スクリーニング

Gunma score \geq 4	不応例	反応例
positive	10	27
negative	6	58
sensitivity /specificity /acurracy 63% / 68% / 67%		
HMGB1 \geq 15.2 (ng/ml)	不応例	反応例
positive	8	11
negative	8	74
sensitivity /specificity /acurracy 50% / 87% / 81%		
Gunma \geq 4 + High HMGB1	不応例	反応例
positive	14	34
negative	2	51
sensitivity /specificity /acurracy 88% / 60% / 64%		
Gunma \geq 5 + High HMGB1	不応例	反応例
positive	13	23
negative	3	62
sensitivity /specificity /acurracy 81% / 73% / 74%		

図 1. IVIG 治療前及び治療後の Platelet VEGF

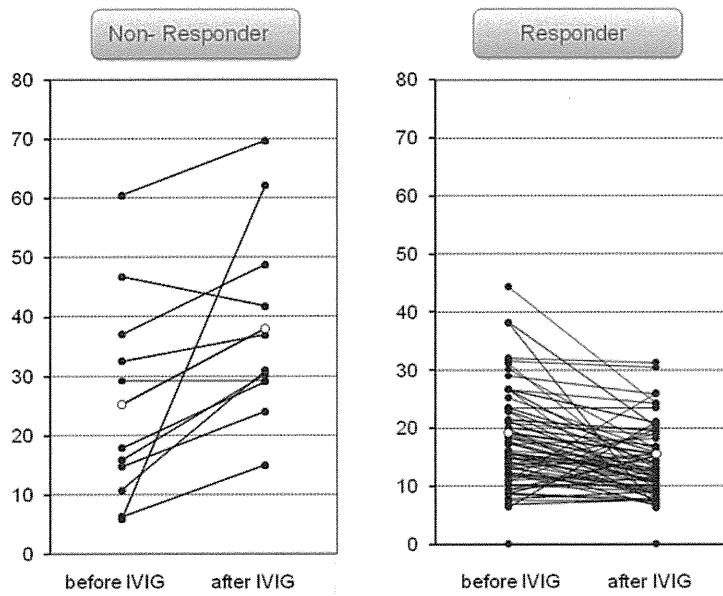


図 2. 経過中の最大冠動脈 z スコアとの相関

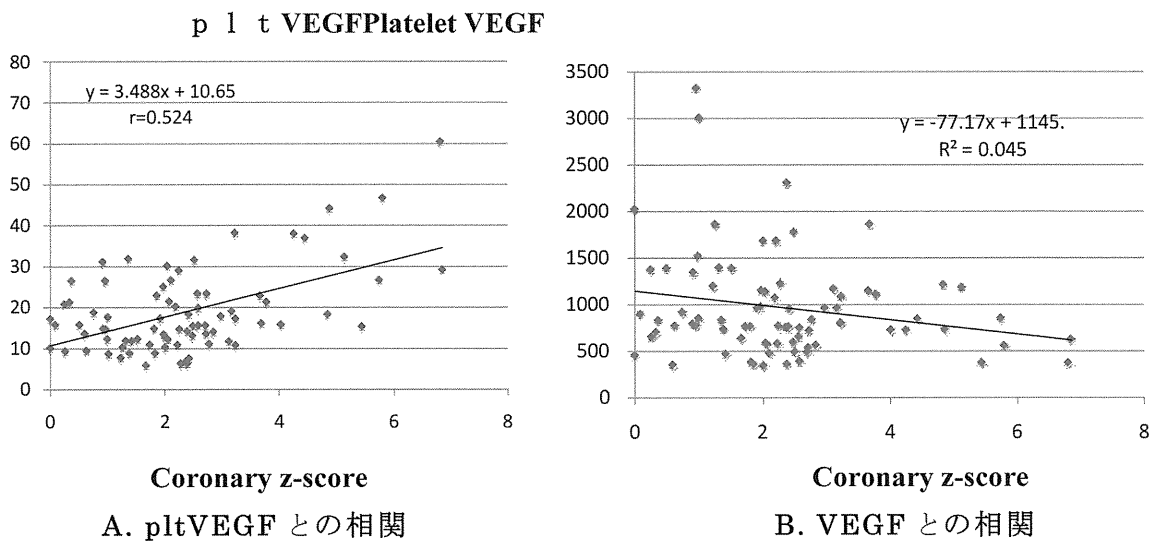


表 2. 発熱とリンパ節腫大のみの症状で入院した川崎病患儿と他の川崎病患儿の比較

	KDiL	non-KDiL	P value
例数 [M/F]	16 [9/7]	171 [102/69]	
年齢 (y) (range)	4.9±2.5 (0.5 - 9.2)	2.2±1.9 (0.2 - 3.7)	<0.001
病日 (range)			
入院時	3.0±1.2 (1 - 6)	3.9±1.3 (1 - 8)	0.007
診断時	5.1±1.0 (4 - 7)	4.5±1.1 (2 - 8)	0.038
発熱以外の主要症状数 (range)			
入院時	1.0±0 (1)	4.1±1.2 (0 - 5)	<0.001
5 病日時	3.8±1.4 (1 - 5)	4.3±0.9 (0 - 5)	0.018
入院時臨床検査値 (range)			
白血球数 ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	195±67 (98 - 307)	134±43 (35 - 297)	<0.001
好中球分画 (%)	81±8 (60 - 90)	62±15 (18 - 89)	<0.001
ヘマトクリット (%)	34.6±6.5	34.1±4.7	
血小板数 ($\text{万}/\text{mm}^3$)	29.7±7.3 (19 - 43)	36.0±10.9 (13 - 82)	0.025
CRP (mg/dl)	11.5±5.7 (5 - 24)	6.5±4.4 (1 - 28)	<0.001
治療および予後 (range)			
IVIG (あり/なし)	16/0	158/13	
初回 IVIG 開始病日	5.3±1.1 (4 - 7)	4.7±1.2 (3 - 9)	0.066
初回 IVIG 量 (g/kg)	1.9±0.3 (1.5 - 2.6)	1.8±0.6 (1.9±0.4) [#]	(0 - 3.1)
追加 IVIG	6 (38%)	17 (10%)	0.0063
発熱期間 (day)	8.2±3.2 (5 - 15)	6.2±2.8 (1 - 16)	0.009
冠動脈後遺症	4 (25%)	8 (4.7%)	0.012

KDiL, 発熱とリンパ節腫大のみの症状で入院した川崎病患儿

non-KDiL, KDiL 以外の川崎病患儿



表 3. IVIG 不応や冠動脈後遺症リスクに関するロジスティック回帰分析

	不応例			冠動脈後遺症		
	No	Yes	OR (95%CI)	No	Yes	OR (95%CI)
non-KDiL	154	17	1.0 (reference)	163	8	1.0 (reference)
KDiL	10	6	5.4 (1.8 - 17)	12	4	6.8 (1.8 - 26)
年齢 (year)						
< 1	44	10	1.0 (reference)	48	6	1.0 (reference)
1 - 2	75	4	0.2 (0.1 - 0.8)	77	2	0.2 (0.04 - 1.1)
3 -	45	9	0.9 (0.3 - 2.4)	50	4	0.6 (0.2 - 2.4)
リンパ節腫脹						
あり	102	20	4.1 (1.2 - 14)	111	11	6.3 (0.8 - 50)
なし	62	3	1.0 (reference)	64	1	1.0 (reference)
入院時病日						
3 病日以前	63	17	4.5 (1.7 - 12)	71	9	4.4 (1.1 - 17)
4 病日以降	101	6	1.0 (reference)	104	3	1.0 (reference)
入院時白血球数 (x10 ² /mm ³)						
<117	57	3	1.0 (reference)	58	2	1.0 (reference)
117 -	56	5	1.7 (0.4 - 7.4)	58	3	1.5 (0.2 - 9.3)
148 -	51	14	5.2 (1.4 - 19)	59	6	2.9 (0.6 - 15)
入院時 CRP (mg/dL)						
<5	72	4	1.0 (reference)	72	4	1.0 (reference)
5 -	71	11	2.8 (0.8 - 9.2)	77	5	1.2 (0.3 - 4.5)
10 -	21	8	6.9 (1.9 - 25)	26	3	2.1 (0.4 - 9.9)
初回 IVIG 開始病日						
4 病日以前	60	14	1.0 (reference)	66	8	1.0 (reference)
5 病日以降	91	9	0.4 (0.2 - 1.0)	97	3	0.3 (0.1 - 1.0)

KDiL, 発熱とリンパ節腫大のみの症状で入院した川崎病患者

non-KDiL, KDiL 以外の川崎病患者

表 4. IVIG 不応や冠動脈後遺症リスクに関する多重ロジスティック回帰分析

A. 追加治療のリスク

	Model 1	Model 2	Model 3
KDiL あり	1.0 (reference)	–	1.0 (reference)
なし	13 (2.8 – 60)	–	8.9 (1.7 – 47)
入院時白血球数			
< 117	–	1.0 (reference)	1.0 (reference)
117 –	–	1.7 (0.4 – 7.8)	1.6 (0.4 – 7.5)
148 –	–	4.6 (1.2 – 17)	3.8 (1.0 – 15)
初回 IVIG 開始日			
4 病日以前	2.6 (1.0 – 6.8)	2.5 (1.0 – 6.5)	2.8 (1.0 – 7.7)
5 病日以降	1.0 (reference)	1.0 (reference)	1.0 (reference)

B. 1 か月時点での冠動脈後遺症のリスク

	Model 4	Model 5	Model 6
KDiL あり	1.0 (reference)	–	1.0 (reference)
なし	8.5 (1.5 – 47)	–	6.7 (1.0 – 45)
入院時白血球数			
< 117	–	1.0 (reference)	1.0 (reference)
117 –	–	1.5 (0.2 – 9.5)	1.3 (0.2 – 8.1)
148 –	–	2.3 (0.4 – 12)	1.6 (0.3 – 9.2)
入院時病日			
3 病日以前	3.5 (0.9 – 14)	3.5 (0.9 – 14)	3.0 (0.7 – 12)
4 病日以降	1.0 (reference)	1.0 (reference)	1.0 (reference)

KDiL, 発熱とリンパ節腫大のみの症状で入院した川崎病患者

各モデルに含まれる因子

Model 1: 年齢, KDiL, IVIG 開始病日

Model 2: 年齢, 入院時白血球数, IVIG 開始病日

Model 3: 年齢, KDiL, 入院時白血球数, IVIG 開始病日

Model 4: age, KDiL, 入院時病日

Model 5: age, 入院時白血球数, 入院時病日

Model 6: 年齢, KDiL, 入院時白血球数, 入院時病日