

表 5. 川崎病主要症状と予後の関連

主要症状	例数	不応例	CAA	z-score >3.0
6 症状	121	21 (17%) [#]	10 (8%)	14 (12%)
5 症状	86	4 (5%) [#]	3 (3%)	7 (8%)
リンパ節腫脹あり	149	23 (15%) [*]	10 (7%)	16 (11%)
なし	58	2 (3%) [*]	3 (5%)	5 (9%)
四肢末端の変化あり	194	23 (12%)	12 (6%)	19 (10%)
なし	13	2 (15%)	1 (8%)	2 (15%)
口腔症状あり	196	25 (13%)	13 (7%)	21 (11%)
なし	11	0	0	0
発疹あり	197	25 (13%)	13 (7%)	20 (10%)
なし	10	0	0	1 (10%)
球結膜充血あり	204	25 (12%)	13 (6%)	21 (10%)
なし	3	0	0	0

[#], $P = 0.008$; ^{*}, $P = 0.017$.

表 6. Gunma スコアによる不応例予測と主要症状

	例数	不応例	CAA	z-score >3.0
High-risk 例	76			
6 症状例	54	14 (26%)	8 (15%)	10 (19%)
5 症状例	22	2 (9%)	1 (9%)	3 (14%)
Low-risk 例	131			
6 症状例	67	7 (10%)	2 (3%)	4 (6%)
5 症状例	64	2 (3%)	2 (3%)	4 (6%)

CAA, coronary artery abnormality at 1 month of illness; z-score >3.0, largest z-score among the right and left coronary arteries at 1 month of illness.

川崎病の免疫グロブリン不応例に対するステロイドパルス療法の効果と 免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の副腎皮質抑制の検討

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と、当施設の RAISE study 対象例の副腎皮質機能抑制について調査すること。【方法・成績】 1) 当施設の前向き研究では、IVIG 初回治療を行った 412 例中、追加 IVIG にも不応の 21 例 (5.1%) を IVMP 後プレドニゾン (PSL) 経口投与で加療した。冠動脈病変 (CAL) は 3 例 (0.7%) のみに認め、低体温 (3 例)、徐脈 (17 例) などの副作用があったが自然に軽快した。2) 多施設の疫学研究では、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。CAL は巨大瘤 5 例を含む 77 例 (2.7%) に合併した。3) RAISE study と並行して調査した 9 例中、副腎皮質機能の抑制は PSL 併用群 5/5 例 (100%)、非併用群 2/4 例 (50%) に認めた。非併用群の 2 例はいずれも IVMP を行った症例であった。【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、多施設では限界があった。RAISE study の結果を踏まえると、重症川崎病は初期からステロイドで加療することが望ましいが、有効性と副腎皮質機能抑制などの安全性については多数例での追試が必要である。

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。本 RAISE study 研究班の主目的は、小林 (群馬) スコアに基づく IVIG 不応予測例に対す

るプレドニゾン (PSL) 併用療法の効果は無作為化比較試験で検証することである。一方、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、1) 当施設における IVIG 追加不

応例に対するIVMPの有効性と安全性、2) 多施設共同研究による同様のプロトコールを用いたIVMPの有効性、3) RAISE study参加例を対象とした副腎皮質機能抑制について検討した。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

- 1) 当施設の前身である東京都立清瀬小児病院において、RAISE study参加前の約5年間(2003年7月～2008年11月)、急性期川崎病を同一の治療方針で加療し、解熱効果、CAL合併率、副作用などにつき前向きに評価した。初期治療としてIVIG (2 g/kg/24時間)とアスピリン経口投与 (30～50 mg/kg/日)を行った。IVIG終了48時間後も37.5℃以上の発熱を認める例を不応例とし、同量のIVIGを追加した。さらに発熱が続く例をIVMP (30 mg/kg/日を3日間)後PSL経口投与(PSL後療法、1～2 mg/kg/日で開始、2週間で漸減)で加療した。IVMP中はヘパリンを持続点滴し、ステロイド投与中はファモチジンを内服した。
- 2) 同様のプロトコールを用いて、05～10年、慶應義塾大学病院を含む関連29施設において急性期川崎病を治療した。ただし、IVIG追加不応例に対する第3の治療に関しては、各施設で任意の選択とした。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。
- 3) RAISE studyにエントリーした小林(群馬)スコア5点以上の川崎病患者9例(月齢5～121ヶ月、男児6例、女児3例)のうちPSL投与群(P群)5例と非投与群(G群)4例について、臨床経過と治療前・1

週間後・2週間後のACTHとコルチゾールの測定値を比較した(検体は朝食前の早朝に採取)。

いずれの研究でもヘルシンキ宣言を遵守し、患者の個人情報管理には十分に配慮した。いずれの研究も当施設または中央施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

- 1) 10病日未満に当施設で初回IVIGを開始した川崎病は412例あり、不応の74例(18.0%)に追加IVIGを行った。さらに不応の21例(28.4%, 全体の5.1%)をIVMP・PSL後療法で加療した。IVMP開始は7～12(中央値8)病日で、17例(81.0%)は10病日未満であった。IVMPによって全例解熱が得られた。PSL後療法の投与期間は14例(66.7%)で2週間であったが、他の7例は漸減中の微熱に対し3～6週まで延長した。

発症4週目(約30病日)のCALは、IVIG反応例に1例、IVMP・PSL後療法例に2例(9.5%)の計3例(全体では0.7%; 米国の基準では8例、1.9%)に認めた。3例の最大冠動脈径は、3.4～4.9 mm (Zスコアで2.3～7.9)で巨大瘤はなかった。3例とも冠動脈イベントはなく、1年後には退縮(regression)した。したがって、全412例における1年後のCALは0例(0.0%; 米国の基準では新たに拡大が2例検出、0.5%)。

IVMPの副作用は、徐脈17例(81.0%)、高血圧17例(81.0%)のほか、低体温3例(14.3%)、高血糖7例(33.3%)、低ナトリウム血症4例(19.0%)などがみられたが、いずれもPSL投与中は減少し、治療の必要なく軽

快した。血栓、大腿骨頭壊死、痙攣、二次感染、消化性潰瘍など重篤な副作用はみられなかった。

- 2) 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% [2588人のうち])例に追加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% [2126人中の]；拡大24, 瘤3, 巨大瘤0)、追加IVIG反応例の18例(5.8% [308人中の]；拡大13, 瘤5, 巨大瘤0)、追加IVIG不応例の27例(17.5% [154人中の]；拡大15, 瘤7, 巨大瘤5)、IVIGを投与しなかった5例(2.1% [237人中の]；拡大3, 瘤2, 巨大瘤0)、計77例(2.7% [2825人中の]；拡大55, 瘤17, 巨大瘤5)に認めた。

- 3) IVIG不応例の割合はP群0/5例、G群3/4例で、CALの割合はP群0/5例、G群0/4例であった。治療前・1週間後・2週間後のACTH (pg/ml)はP群2.6～38.1(平均値, 20.1)、2未満～16.1(5.9)、2未満～14.7(4.0)、G群9.8～70.3(34.0)、10.9～42.4(22.0)、8.0～46.4(18.1)、コルチゾール($\mu\text{g}/\text{dl}$)はP群14.0～67.6(36.5)、1.3～8.0(3.4)、1.1～8.3(3.7)、G群18.1～56.8(30.7)、4.8～14.5(7.9)、1.16以下～14.9(6.7)と、治療開始後にP群ではACTHもコルチゾールも低値の傾向があった。副腎皮質機能抑制状態と判定された例はP群5例(100%)、G群2例(50%)であった。G群で副腎皮質機能

抑制と判定された2例はIVIG追加不応例で、IVMPを行った症例であった。

D. 考察

当施設の成績は、急性期川崎病全体の約5%を占めるIVIG追加不応例に対するIVMP・PSL後療法の有効性を示唆する。全例解熱が得られ、CAL合併率は9.5%であった。全体のCAL合併率は0.7%のみで、1年後には退縮によって0.0%となった。

一方、同様の治療方針を多施設に拡大すると、CAL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。川崎病全国調査と比較すると、CAL合併率が最近減少してきたため、以前は良好といえたが、最近では同程度である。巨大瘤も5例に発生しており、IVMP療法の限界があると考えられる。

両者が異なる理由のひとつにIVMPの治療開始日があげられる。IVMPの開始が10病日未満である割合は、当施設では81.0%であったが、他施設では不応例の判断が遅く、IVMPに対する抵抗もあって、少ない傾向がある。10病日は心エコー検査でも病理学的にもCALが出現する臨界点であることから、IVMP以外の治療法を用いても、CAL抑制のためには9病日以内に炎症を終息させるべきである。

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推測する。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。

ステロイドは炎症の改善にもCAL抑制にも有効ある可能性が高いことから、重症例に早期に投与することは妥当である。実際、本研究班のRAISE studyでは、初回IVIGと

PSLの併用療法の有効性が示された。ただし、ステロイドの投与方法や期間については、なお検討の余地がある。

当施設における IVMPの副作用では、徐脈や高血圧が目立ったが、いずれも一過性で治療を要しなかった。RAISE studyでも重篤な副作用はなかったが、われわれの検討では、PSLを比較的長期に使用するため副腎皮質機能抑制が生じる可能性が示唆された。

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抑制などの有効性と副腎皮質機能抑制などの安全性を考慮し、より適切なステロイドの投与方法を検討する必要がある。

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: YY-YY, 2011
- 2) 三浦大: ステロイドパルス. 川崎病の本態に迫るー古くて新しい研究からー. 小児科診療 74: YY-YY, 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ーNT-pro BNPの有用性についての検討ー. 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ー不全型の真の冠動脈病変合併率を明らかにするためにー. 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。

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

研究分担者 鮎沢 衛 日本大学 小児科

研究要旨：平成22年度研究では、リアルタイム3Dエコーによる川崎病の冠動脈各部位の形態評価における有用性を検討した。その結果、3DEは2DEに比べて右冠動脈、回旋枝を含む分岐部の描出にすぐれていると考えられた。

また、平成23年度研究では、川崎病に対する免疫グロブリン静注療法 (IVIG) の状況と心合併症の発生について1985、86年発症者対象の第9回から最新の2009、10年発症者対象の第21回川崎病全国調査成績を含めて経時的にまとめて検討した。

A. 研究目的

(平成22年度研究)

断層心エコー (2DE) による冠動脈評価は川崎病の経過観察に必要不可欠なものであるが、従来のエコー診断において、右冠動脈、回旋枝を含む分岐部の描出は、困難なことがある。近年、リアルタイムの3次元エコー (3DE) が臨床に導入されているが、川崎病の冠動脈各部位の形態評価に適している可能性があり、その有用性を検討した。

(平成23年度研究)

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、本邦では2003年に同方法が健康保険認可された。川崎病の全国調査成績をもとにIVIGの状況と心合併症の発生がどのように変化したか経時的にまとめ、検討した。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

【対象】 (表1) 2003年8月から2011年2月の間に川崎病急性期または罹患後のフォローアップで心エコーを行った105症例) 年齢は 4.0 ± 3.5 歳、性別は男64例、女41例) である。105例の内訳は正常冠動脈95例、冠動脈拡張5例、冠動脈瘤形成3例であった。冠動脈瘤形成例のうち2例は巨大瘤であった。

2DE, 3DEは、フィリップス社のSONOS-7500を用いて行った。

表1. 対象患者内訳

患者数	100
性別 (M/F)	61/39
年齢 (歳)	4.0 ± 3.5
発症後日数 (days)	136 ± 259
正常冠動脈例数	95
冠動脈拡大例数	5
冠動脈瘤 (中等瘤以下) 例数	3
(巨大冠動脈瘤例数)	2)

冠動脈描出能は、0点から3点の4段階にスコア化し評価した。各冠動脈の描出能の評価基準はAHA冠動脈造影の分類(3)を目安に、描出不可能であった場合を0点、1セグメントは描出できないが一部のみ描出できた場合を1点、1セグメントまで描出可能であった場合を2点、2セグメント以上描出可能であった場合を3点とした。

2DE、3DEにおける冠動脈の枝(LAD、LCX、RCA)別の描出スコアとスコアの合計を比較検討した。

2DE、3DEの記録は小児循環器医2名で施行し、両方法での描出スコアを同時に評価できた症例を採用した。

統計処理： 描出スコアは mean±SD で表記した。2DE、3DEの2群間での冠動脈の各枝別および合計の描出スコアの比較はMann-Whitney分析を用い、 $P<0.05$ を有意とした。

倫理面への配慮については、通常の診療行為の一部であり、倫理面の問題はない。
(平成23年度研究)

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を引用し、経時的に整理した。

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。

倫理面への配慮については、全国調査成績では、個人情報完全に秘匿化されており、問題はない。

C. 研究結果

(平成22年度研究)

1. 2DEと3DEの描出能評価

冠動脈の描出：RCA,LAD,LCXにおいて、3DEは2DEに比べ、より広範囲な描出が可能であった。

各冠動脈部位の描出能をスコア評価した結果を表2に示す。LADでは両者に有意差はなかった。LCX、RCAでは3DEの方が2DEに比べ高値であったが、LCXのみ有意差を認めた。全体の比較では3DEが2DEに比べ有意に高かった。

2. 2DEと3DEの画像の一致性 (表3、4、5)

LADの描出は2DE、3DEともにほぼすべての例で可能であったが、2DEで診断できない例が8例あり、3DEの4例より多かった。それらは3DEを用いて8例中7例は診断された。

LCXにおいては2DEで判定不能例が73例あったのに対して、3DEでは13例であった。RCAでは2DEで判定不能であった2例の拡張例が3DEでは2例とも描出可能であった。

表2. 冠動脈描出能

	2DE	3DE	有意差
LAD	2.4 ± 0.6	2.6 ± 0.5	n.s.
LCX	1.1 ± 0.7	2.0 ± 0.6	p < 0.01
RCA	2.1 ± 0.7	2.6 ± 0.5	n.s.
Total	5.6 ± 1.5	7.3 ± 1.4	p < 0.01

表3. LAD描出能の比較

		3DE		
		診断不可	正常	拡大/瘤
2	診断不可	1	6	1
	正常	2	86	0
D	診断不可	1	6	1
	正常	2	86	0
E	診断不可	1	0	8
	正常	2	86	0

表4. LCX描出能の比較

		3DE		
		診断不可	正常	拡大/瘤
2	診断不可	1	73	0
	正常	13	15	0
D	診断不可	1	73	0
	正常	13	15	0
E	診断不可	0	0	3
	正常	13	15	0

表5. RCA描出能の比較

		3DE		
		診断不可	正常	拡大/瘤
2	診断不可	1	11	2
	正常	2	82	0
D	診断不可	1	11	2
	正常	2	82	0
E	診断不可	0	0	7
	正常	2	82	0

(平成23年度研究)

①患者数と心合併症全体の発生率

最後の流行があった第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。

②IVIG実施状況

IVIGの実施は第13回調査(1993, 94年発症者対象)以降80%以上、直近の第21回調査では約90%の例で実施された。

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%、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、4回の調査期(2003～2010の8年間)に亘り、約15～16%でほぼ一定であった。

③心後遺症の推移

(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「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。拡大と瘤の減少はほぼ直線的で、2 g/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

「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。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。

2 g/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

(平成22年度研究)

1977年に断層心エコーを用いた川崎病の冠動脈障害の診断が報告され、以来、心エコーは急性期の拡大性病変の発見、心後遺症がある場合のフォローアップの中心的な役割を担っている。

1980年代に入り3次元エコー法が報告され臨床に応用されるようになってきた。当初の3DEは心電図同期を用いたゲート方式で、取り込まれた2次元データを再構築した3D静止画像、もしくは数拍分の3D動画画像が用いられ、オフラインで3Dイメージを構築するために多くの時間が必要な点が臨床での実用上問題であった。これに対して、今回用いたリアルタイム3DEは2次元に配列した数千の超音波発信素子を駆動コントロールして3Dイメージデータを収集し、リアルタイム・ボリュームレンダリングを行うことにより、瞬時に3Dイメージを可視化することが可能で、臨床的に実用性が高くなったため、川崎病での有用性が期待された。

LMT,LADの描出能は2DEと3DEで差は無かった。LCXにおいては3DEでの描出能が有意に優れていた。RCAは、有意差はなかったが、3DEのみで描出された例が14例中8例と多くみられた。

LCXはparasternal notch position に当てたトランスデューサに対して平行方向に走行する例が多い。このことが2DEにおけるLCXの描出を困難にしている大きな原因と考えられる。3DEでは数千におよぶ超音波発進素子が2次元に配列するこ

とにより、トランスデューサに対して平行な方向に走行する構造物も描出しやすい。

RCAの3DEでのみ描出される例の理由では、RCAが3次元的に走行し、また、拍動による動きが大きいことが要因として考えられる。2DEのトランスデューサは1次元配列素子が1方向だけにステアリングされるのに対し、3DEの場合2次元配列素子が多方向にステアリングされるので、空間的に上下左右に曲がり大きいRCAをより広範囲に描出することが可能であったと考えられる。

動脈瘤の描出に関して、3DEは奥行きのある画像を得られる点、動脈瘤内の血栓を広範囲に描出でき、診断能が向上する可能性が考えられる。

川崎病における心血管後遺症の評価にmulti-slice CTやCoronary MRA、Myocardial perfusion imaging(12)、が報告されている。これらの方法と比較して3DEは被爆が無い、検査時間が短く、特別な検査室が不要である、など非侵襲で簡便である点が優れている。3DEの限界として、2DEよりS/N比は劣るため画像の明瞭さは劣る場合がある点や、リアルタイムの定量評価が不可能である点が挙げられるが、2DE画像を指標として、3DE画像を加えることでより多くの情報を収集することが可能である。

特に川崎病冠動脈病変の診断に関しては、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。(平成23年度研究)

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

(平成22年度研究)

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。

(平成23年度研究)

全国調査をもとに検討した結果、川崎病患者で1995年以降はIVIGを行った患者は85%以上であり、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。

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、後遺症期似始めて発生が報告される場合もあった。

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が、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 : Quantitative evaluation of coronary artery wall echogenicity by integrated backscatter analysis in Kawasaki disease.: *H. J Am Soc Echocardiogr. Sep; 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巻9号p.1494-1498
- 4) JCS Joint Working Group.(Ogawa S, Akagi T, Baba K, Fujiwara H, Hamaoka K, Ishii M, Karasawa K, Saji T, Sonobe T, Suzuki A, Ayusawa M, Fukazawa R, Ogino H, Okada T, Echigo S, Nakazawa M, Ochi M, Yamaguchi T.) : Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)--digest version. *Circ J.*; 74(9): 1989-2020. 2010
2. 学会発表
- 1) 金丸浩, 住友直方, 渡邊拓史, 宮下理夫, 唐澤賢祐, 鮎沢衛, 岡田知雄, 佐藤裕一, 依田俊一, 麦島秀雄 : 小児冠動脈CT撮影の被ばく低減と電圧設定の検討. 第58回日本心臓病学会学術集会 (2010.9東京)
- 2) 金丸浩, 住友直方, 渡邊拓史, 中村隆広, 市川理恵, 福原淳示, 松村昌治, 鮎沢衛, 岡田知雄, 麦島秀雄小児冠動脈CT検査の造影剤、 β 遮断薬使用の現状. 第113回日本小児科学会総会学術集会 (2010. 4盛岡)
- 3) 桑原怜未, 住友直方, 金丸浩, 阿部百合子, 中村隆広, 松村昌治, 唐澤賢祐, 鮎沢衛, 岡田知雄, 麦島秀雄 : 川崎病重症冠動脈障害の心臓1日検査によるバイオマーカー評価. 第113回日本小児科学会総会学術集会 (2010. 4盛岡)
- 4) 中村隆広, 金丸浩, 唐澤賢祐, 阿部百合子, 福原淳示, 松村昌治, 鮎沢衛, 住友直方, 岡田知雄, 麦島秀雄 : 遠隔期の川崎病重症冠動脈障害に対する1日心臓検査の有用性. 第113回日本小児科学会総会学術集会 (2010. 4盛岡)
- 5) 金丸浩, 住友直方, 唐澤賢祐, 阿部百合子, 市川理恵, 松村昌治, 宮下理夫, 鮎沢衛, 岡田知雄, 麦島秀雄 : 当科における川崎病一日心臓検査とドロップアウト症例の検討. 第30回日本川崎病学会学術集会 (2010. 10京都)
- 6) 河村研吾, 住友直方, 唐澤賢祐, 阿部百合子, 松村昌治, 宮下理夫, 金丸浩, 鮎沢衛, 岡田知雄, 麦島秀雄 : 川崎病重症冠動脈障害のドロップアウト3例. 第30回日本川崎病学会学術集会 (2010. 10京都)
- 7) 能登信孝, 阿部百合子, 宮下理夫, 金丸浩, 唐澤賢祐, 鮎沢衛, 住友直方, 岡田知雄, 麦島秀雄 : 動脈硬化初期病変における頸動脈内膜中膜複合体(IMC)のBモードテクスチャー解析(川崎病冠動脈障害例と健常例, 高脂血症例との対

比とモデルラットでの検証). 第30回日本川崎病学会学術集会(2010. 10京都)

- 8) 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(2010.11東京)
- 9) 渡邊 拓史、住友 直方、阿部 百合子、松村 昌治、宮下 理夫、金丸 浩、鮎澤 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
- 10) 阿部 百合子、鮎澤 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
- 11) 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

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

冠動脈超音波検査法の検討 - 新規標準曲線作成と RAISE Study における冠動脈同定率・検出率 -

研究分担者：布施茂登 NTT 東日本札幌病院小児科 医長
研究協力者：小林 徹 群馬大学大学院小児科学分野 助教
坂本なほ子 成育医療研究センター研究所 室長

研究要旨：超音波超断装置による冠動脈の検査方法の標準的技法がないために、その計測方法が統一されていない。冠動脈計測値の施設間の誤差も大きく、冠動脈径に関する研究が進展していない。これらの問題を解決するために冠動脈の超音波検査方法の標準的方法を確立し、正常小児6400例の心臓超音波検査データ収集を目標とする冠動脈内径標準値作成多施設共同研究を実施した。平成23年12月31日で4000例弱の冠動脈内径計測値が収集され、得られたデータベースを元に現在標準値を作成中である。RAISE Studyにおける冠動脈超音波検査法が適切に施行されているか否かを判断するために、冠動脈と冠動脈分枝の同定率と検出率を検討した。事前に必須項目に定められた#1、#5、#6の検出率は100%と満足できる結果であった。一方推奨項目に定められていた冠動脈分枝のうち、#11に若干の同定の誤りを認め、#2の検出率が84.5%と低値であった。今後冠動脈超音波検査法のさらなる普及、研修が必要と思われる。

A. 研究目的

川崎病冠動脈障害を客観的に判断するために、年齢や体格ごとの小児の冠動脈内径の標準値、とくにZスコアでの評価の要請が高まっている。そのような背景のもと、欧米ではすでにZスコアによる冠動脈拡大の評価が普及しつつある。

しかし、欧米にて使用されているZスコア(AHA statement)は、冠動脈の超音波検査による計測方法の統一がなされておらず、回帰分析によりZスコアを算出しているといった統計学的な誤りが存在する。

McCrindleらが報告した標準曲線は、超音波診断装置が古いため計測精度の信頼性が劣り、対象人数が221人と少なく、回帰分析にてZスコア曲線を描いている点に統計学的誤りがある。

日本での標準値曲線は、布施らの標準曲線がある。標準曲線を作成する統計学的手法は正しいが、対象人数が544人と少なく、冠動脈内径の計測手技も統一がなされていないため、十分な信頼性が担保されていない。

以上のように国内外において、信頼性の高い小児の冠動脈内径の標準値曲線は未だ

作成されていない。冠動脈の内径の標準値は川崎病の診療、研究において、もっとも基礎的で重要な事項である。そのため早急に正確な正常小児における冠動脈内径標準値曲線を作成する必要がある。

一方、本来三次元で構築されている冠動脈を二次元で描出するという超音波検査の特性上、冠動脈画像を検者が「作る」ことも可能である。そのため正確に冠動脈を描出するためにはある一定の技能を習得することが必要である。RAISE Studyは小児循環器領域初の多施設共同前方視的無作為比較試験であり、Primary endpointは冠動脈病変の有無である。各施設で録画した画像をマスキング後、中央解析するデザインであるため適切に冠動脈が描出されているか否かは冠動脈病変検出精度に大きな影響を与える。

これらの課題を克服するため、本分担研究では国際標準となる小児の冠動脈内径の標準曲線をLMS法により作成し、体表面積ごとにZスコアを計算可能にすること、ならびにRAISE Studyの冠動脈画像が適切に冠動脈を描出できているかを検証することを目的とした。

B. 研究方法

1. 新たな標準曲線作成

詳細は参考資料1の小児冠動脈内径標準値作成多施設共同研究実施計画書に記す。研究計画書は下記ホームページよりダウンロード可能である。

http://raise.umin.jp/zsp/download/plan_20100614.pdf

以下研究内容を概説する。

1. 研究対象者

下記理由で心臓超音波検査を実施した0

歳～18歳の小児。

- ・器質的機能的疾患が存在しない患者(機能性心雑音、胸痛、学校検診での心電図異常など)
- ・不明熱の精査として心臓超音波検査をおこなった患者
- ・期外収縮、WPW症候群、QT延長症候群等の不整脈患者
- ・自然閉鎖した心室中隔欠損(VSD)、動脈管開存(PFO)、心房中隔欠損(ASD)、動脈管開存(PDA)患者
- ・有意な血行動態の異常がない先天性疾患患者(左右短絡量が少ないVSD/PFO/PDA、左上大静脈(PLSVC)など)
- ・有意な血行動態の異常がない弁膜症(1° 以下の大動脈弁逆流(AR)、僧房弁逆流(MR)、肺動脈弁逆流(PR)、三尖弁逆流(TR)、流速が 2.0m/秒 未満の大動脈狭窄(AS)、肺動脈狭窄(PS)、流速が 1.5m/秒 未満の僧帽弁狭窄(MS)、三尖弁狭窄(TS)患者)

2. 冠動脈計測部位

右冠動脈近位部、左冠動脈主幹部、左前下行枝近位部、左回旋枝近位部

3. 計測方法

- ・集束型のセクター型探触子を使用する。計測精度を考慮し、中心周波数は 5Mz 以上の探触子を極力選択する。
- ・フォーカス深度を関心領域に設定する。計測はできる限り画面の中央でおこない、3から5倍に拡大(Zoom)して計測する事を推奨する。フレームレートは $60/\text{秒}$ 以上を推奨する。
- ・適正なゲイン、コントラストを設定して観察する。計測においては、trailingが最小になるように冠動脈が観察できる最小のゲイン設定でおこなう。

- ・計測時相を確認するために、心電図モニターを装着する事を原則とする。冠動脈の内径は内膜間距離(前壁側のtrailing edgeから後壁側のleading edgeまで)を計測する。
- ・正反射エコーをより強くとらえるために、できる限り血管が超音波ビームと垂直になるような位置で観察する。また一般に方位分解能より距離分解能がより優れているため、なるべく計測はビーム方向(分解能がよい方向:画面の縦方向)で行う。
- ・冠血流量、冠動脈内エリアの両者の観点から冠動脈内径の計測はできるかぎりT波の終わりにて行う。
- ・血管の分枝部は通常でも拡大しているようにみえるので、分枝をできるだけ避けて計測する。分枝部で計測する場合は前後の血管内側縁を内挿するなどして工夫して計測する。

2. RAISE Studyにおける冠動脈同定率・検出率の検証

対象は平成20年9月29日～平成22年12月2日の期間にRAISE Studyに登録されたりスクアスコア5点以上の重症川崎病患者248症例。不的確症例の6例をのぞいた242症例を今回の検討対象とした。

Primary endpointの解析に用いる心臓超音波検査画像は、SONY社製DVDライターを使用して以下の4ポイントで記録された。

- ① 登録前
- ② 登録後1週
- ③ 登録後2週
- ④ 登録後4週

本分担研究では登録前の画像を検証の対象とし、242例中9例は動画の記録が存在しなかったため除外し、233例において冠

動脈同定率と描出率を検証した。冠動脈の同定は、American Heart Association分類による冠動脈番号#1, #2, #5, #6と#11、冠動脈の検出は#1, #2, #3, #5, #6, #7, #8と#11、分枝の検出は円錐枝(CB)、右室枝(RVB)、第1対角枝(D1)、第2対角枝(D2)、中隔枝(SB)、鈍角枝(OM)を検討した。統計学的検討はFisherの直接確率法にて行い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

C. 研究結果

1. 新たな標準曲線作成

まず布施らの論文のデータを使用して、本研究における統計学的方法(LMS法)を採用することの妥当性を検討し、以下のような結果を得た。

- ・年齢よりも体表面積の方が、冠動脈内径との関係性がより単純であり、頑健な推定が可能である。
- ・体表面積が増加すると、一般的に冠動脈内径の平均・標準偏差が増加し、冠動脈内径の歪度が変化した。
- ・残差の分布は正規分布に近いものの、やや裾が広く、かつ歪む傾向を認めた。一方、体表面積と冠動脈内径の関係性は、性別で大きく変化しないことが示唆されたがさらなる多数例での検証が望まれた。
- ・LMS法により、体表面積と冠動脈内径のセントイル曲線を頑健に推定でき、L、M、Sのそれぞれの曲線を直線で推定しても、標準値の判定には大きく影響しなかった。5以上のedfを検討する必要はほとんどなく、Lのedfは2、Mのedfは3あるいは4が好ましいことが示唆された。
- ・L、M、Sに直線を仮定することで、冠動脈内径データを乱数生成するモデルを容易に構築できることが示唆された。サン

ルサイズが500人以下のときには、冠動脈内径の推定精度が十分ではなく、2000人あるいは4000人レベルの結果が必要であることが示唆された。サンプルサイズが大きい体表面積の値では、より精度の高い推定が可能であった。

以上より目標症例数は男女別3200症例(総目標症例数6400例)とし、平成22年4月より症例登録を開始した。研究開始前後で日本各地の参加施設を回り、Hands on Seminarを実施した。その結果、日本全国50施設以上が本研究に参加し、症例登録を行うことができた。1800例登録時点における中間解析の結果、4000例のサンプルサイズで精度が担保できることが確認されたため、4000例登録に目標を再設定し、平成23年12月に症例収集を中止した。現在データクリーニング、ならびにの新たな標準曲線作成作業を実施している。

2. RAISE Studyにおける冠動脈同定率・検出率の検証

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

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

D. 考察

新たな標準曲線を作成するため、正常小児約4000例のデータベースを作成することができた。現在解析中であるが、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。

RAISE Studyにおける冠動脈の同定には少ないながらも同定の誤りが認められたが、Primary endpointに関連する必須描出部位においては100%適切に描出されていた。そのためPrimary endpointの精度に悪影響を及ぼしているとは考えられず、適切に評価可能であると判断できる。

冠動脈とその分枝の検出は同様に#1、#3、#5、#6はまったく問題がなかったが、それ以外の分枝の中には一部検出率が低い部位が存在した。特に#2と#8の検出率は80%前半と低い。両者とも通常のサンプリングポイントから描出することは難しく、#2は胸骨右縁アプローチ、#8は通常より1肋間あげて時計方向にプローブを回転させる必要がある。これらの部位単独として冠動脈病変を形成する頻度は低いものの認められる事実からはさらなる冠動脈描出技術の向上が望まれる。心エコーによる冠動脈の同定、検出において、さらなる研修が必要と思われる。

E. 結論

統計学的に正しい手法で新しい小児冠動脈内径標準値を作成する事が可能なデータベースを構築することができた。また、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。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
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. 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
4. 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.
5. 布施茂登. 冠動脈超音波検査法. 小児科診療.2011;8:1143-1148.
6. 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].
7. 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]
8. 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.
9. 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
10. 小林徹、佐地勉. 川崎病の基礎知識. こどもケア 2011(4)

2. 学会発表
 1. 布施茂登、小林徹、坂本なほ子、新垣義夫、小川俊一、濱岡建城、佐地勉、賀藤均：冠動脈内径標準値曲線の比較. 日本川崎病学会. 2010/10/10
 2. 小林徹 患者背景・一般的な血液検査所見からの免疫グロブリン不応例の予測 第113回日本小児科学会学術集会 分野別シンポジウム 2010.4.24. 盛岡
 3. 小林徹 免疫グロブリン・プレドニゾン併用療法 第113回日本小児科学会学術集会 分野別シンポジウム 2010.4.24. 盛岡
 4. 小林徹 川崎病治療不応例の予測とステロイド治療 第11回小児リウマチ免疫研究会 2010.6.4. 東京
 5. 小林徹 川崎病の急性期治療—古くて新しいステロイド治療— 第13回みなと川崎病研究会 2010.6.9. 東京
 6. 小林富男、小林徹、池田健太郎、石井陽一郎、関満、下山伸哉、鈴木尊裕、川崎病急性期に対するガンマグロブリン・ステロイド併用療法の抵抗例の検討第46回日本小児循環器学会総会学術集会 2010.7.8. 舞浜
 7. 小林徹、小川俊一、濱岡建城、市田路子、阿部淳、鮎沢衛、三浦大、加藤太一、佐地勉 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総会学術集会 2010.7.8. 舞浜
 8. 石井陽一郎、池田健太郎、小林富男、鈴木尊裕、下山伸哉、小林徹 急性期川崎病患者における血清サイトカインとリスクスコアとの関連 第46回日本小児循環器学会総会学術集会 2010.7.6 千葉
 9. 小林徹、小林富男、荒川浩一 IVIG不応予測モデル -群馬のリスクスコア- 第30回日本川崎病学会シンポジウム 2010.10.11. 京都
 10. 池田健太郎、小林富男、下山伸哉、関満、宮本隆司、小林徹、高橋啓 冠動脈瘤破裂を来した乳児川崎病の一例 第30回日本川崎病学会イブニングシンポジウム 2010.10.10. 京都
 11. 小林徹 ゼロから始まったRCT —川崎病：RAISE Studyでの工夫— 第37回小児臨床薬理学会 Plenary Lecture 2010.11.2. 東京
 12. 小林徹、佐地勉 日本から世界に向けて川崎病のエビデンスを -RAISE Studyの紹介- 第19回横須賀・三浦小児科医学会学術講演会 2010.11.8. 横須賀
 13. 小林徹 臨床論文を読み解くコツ -EBMに使われないために- NTT東日本札幌病院小児科症例検討会特別講演会 2010.11.6. 札幌
 14. 小林徹 重症川崎病患者に対する治療は？ 第8回青森川崎病研究会 2010.12.11. 青森
 15. 小林徹、佐地勉 RAISE Study中間解析の結果から 第3回川崎病レミケイド研究会 2011.1.29. 品川
 16. 小林徹 重症川崎病患者に対する新たな治療戦略 第6回神奈川川崎病研究会 2011.2.26. 横浜
 17. 布施茂登. 冠動脈エコー法の標準化. 近畿川崎病研究会 2011.3.5.
 18. 布施茂登. 冠動脈エコーのこつ 第12回群馬川崎病研究会. 2011.7.30. 渋川
 19. 布施茂登. 川崎病における冠動脈拡大を

- Zスコアにより判断する場合の問題点。
日本小児科学会2011.8.14. 東京
20. 布施茂登. 心エコーによる川崎病小児における冠動脈の同定と検出. 日本超音波医学会北海道地方会. 2011.9.3. 札幌
21. 布施茂登. 冠動脈エコーを見直そう. 北海道川崎病研究会 2011.9.10. 札幌.
22. 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回日本川崎病学会学術集会2011.9.30. 横浜
23. 白石真大, 布施茂登. 血清NTproBNP値による川崎病診断のための年齢別カットオフ値の検討. 第31回日本川崎病学会学術集会 2011.9.30. 横浜
24. Fuse S, Kobayashi T, Saji T, RAISE Study Group. Use of echocardiography to detect and identify coronary arteries in children with Kawasaki disease. 9th International Congress on Coronary artery disease. (ICCAD2011) Venice, Italy. 2011/10/25
25. 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
26. Kobayashi T. Corticosteroid therapy for Kawasaki disease. The 1st Oriental Congress of Pediatrics, Shanghai, China, Oct 29, 2011
27. 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.
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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・プレドニゾロン併用療法. 第47回日本小児循