

201024137A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服事業

難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 達夫

平成23年（2011）3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服事業

難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 達夫

平成23年(2011)3月

目次

I. 総括研究報告	
難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究	5
加藤達夫	
II. 分担研究報告	
1. 医療機関での川崎病免疫グロブリン不応例の定義と対応	26
中村 好一・自治医科大学公衆衛生学・教授	
2. 川崎病の冠動脈障害に合併する血栓症および血栓塞栓症に対する血栓溶解療法	37
に関する研究	
小川 俊一・日本医科大学小児科・教授	
3. 川崎病急性期病態における酸化ストレスと病因論的意義に関する研究	43
～炎症マーカーとの関係から～	
濱岡 建城・京都府立医科大学 小児循環器・腎臓病学・教授	
4. 川崎病患者血清中の自己成分反応性抗体の抗原タンパク質の同定に関する研究	48
服部 成介・北里大学薬学部生化学講座・教授	
5. 難治性川崎病のバイオマーカーの検討	53
阿部 淳：(独) 国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー研究部・ 免疫療法室・室長	
6. 「急性期川崎病難治例に対する抗 TNF α 製剤 Infliximab (レミケード)	58
使用についての使用実態調査の結果」	
佐地 勉・東邦大学医療センター大森病院小児科・教授	
7. 初回免疫グロブリン反応例で冠動脈病変合併群は予測できるか	63
賀藤 均・(独) 国立成育医療研究センター病院内科系専門診療部 循環器・医長	
8. 小児冠動脈内径標準値作成－測定の精度管理－	71
坂本 なほ子・(独) 国立成育医療研究センター研究所成育社会医学研究部・ 成育疫学研究室・室長	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	84
IV. 研究成果の刊行物・別冊 (主なもの)	90

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

「難治性川崎病の治療ガイドライン作成」に関する研究

研究代表者 加藤達夫 国立成育医療研究センター総長

研究要旨

初回免疫グロブリン不応川崎病を難治性川崎病（refractory Kawasaki Disease:rKD）と定義し、治療ガイドライン作成のためのエビデンスを得るため、下記の種々の調査を行った。まず、わが国の医療機関における川崎病不応例の対応を明らかにした。本研究では全国の医療機関での川崎病初回 IVIG 療法不応例の判断基準、不応例に対する次の治療法、不応例の頻度などを明らかにした。

川崎病の冠動脈障害に合併する血栓症および血栓塞栓症に対する血栓溶解療法の実態調査を行い、血栓溶解療法において重要なことは血栓の早期発見であり、AMI を伴っていない浮遊血栓に対しては全身投与療法が、また、AMI 症例に対しては DIV と ICT の併用療法または ICT 療法が推奨される。

次に、rKD の早期鑑別検査方法を検討した。酸化ストレスは炎症性マーカーの動態とは一致しなかったが、病勢と同様に変動したことから、さらに IVIG 反応不良例や冠動脈障害合併例の病態および血管障害の発症・進展における酸化ストレスの病因論的意義を解明していくことが望まれる。加えて、川崎病患者特有の自己細胞成分に対する自己抗体を同定した。この結果を生かした ELISA 測定系により川崎病診断に有用である可能性が示された。また、IVIG 療法前後での血漿中のサイトカイン濃度および好中球の PRV-1 蛋白量を測定した。その結果、PRV-1 と sTNFR-1 の組合せで、初回 IVIG に対する反応性および冠動脈障害の発生を、良好な感度と特異度で予測できることが分かった。

急性期川崎病難治例に対する抗 TNF α 製剤 Infliximab（レミケード）使用についての使用実態調査を引き続いて行った。この 5 年間の多くの症例の報告により、難治性の IVIG 不応 KD に対しては、Rm は年間 40~60 例使用されてきており、しかも一部では乳幼児にも使用されている状況である。しかし、現在までは比較的安全性に使用されていると考えられた。Rm は IVIG 不応の難治性 KD の第 2 又は第 3 の選択肢にはなりえらと思われた。

rKD 以外でも CAL 発生が少数でも存在するため、初回免疫グロブリン反応例で冠動脈病変合併群は予測について検討した。初回 IVIG 終了後にも口唇発赤、眼球結膜充血が残っている場合、初回 IVIG 前の WBC、好中球絶対数、総ビリルビン値、AST、ALT が上昇傾向の大きい場合には、1 ヶ月時でも唇発赤、眼球結膜充血が残存する確立が高いため、IVIG 不応例に準じた治療が必要かもしれない。小児冠動脈内径標準値作成にむけた精度管理を行いつつ、データ収集を行っている。来年度に結果を報告する。

以上より、今年度の研究では、冠動脈瘤内の血栓療法の実態がほぼ判明しており、来年度のこれに対するガイドラインを作成したい。なお、再度、昨年、本研究班の提案した Infliximab (レミケード) 使用基準案を最後に提示する。そして安易な使用について警告したい。

研究分担者

濱岡建城・京都府立医科大学 小児循環器・腎臓病学

佐地 勉・東邦大学医療センター大森病院小児科教授

小川俊一・日本医科大学小児科教授

中村好一・自治医科大学公衆衛生学教授

服部 成介 北里大学薬学部生化学講座・教授

阿部 淳・国立成育医療研究センター研究所免疫療法研究室室長

賀藤 均・国立成育医療研究センター病院内科系専門診療部循環器医長

坂本なほ子・国立成育医療センター研究所成育疫学研究室長

A. 研究目的

川崎病は、年間約 1 万人の乳幼児が罹患する、未だ原因不明の全身性炎症性血管炎である。最も重要かつ生命予後を左右する合併症として、冠動脈病変 (以下 CAL) をきたす。CAL でも、特に直径 $\geq 8\text{mm}$ の瘤は巨大冠動脈瘤とされ、心筋梗塞、心筋虚血の起こし、患児の一生涯を左右する合併症となる。

現在の川崎病の標準治療として 2g/kg の免疫ガンマグロブリン静注

療法 (IVIG) が世界的に行われている。しかし、初回 IVIG に不応の川崎病が約 20% 存在する。CAL 後遺症はこの初回 IVIG 不応川崎病に集中して起こっていることは川崎病全国調査などで明らかとなっている。しかし、初回 IVIG に不応な川崎病の治療には、いまだ標準的な治療は存在せず、世界的に混乱している。同時に、内科的治療に反応せず、血漿交換療法を施行せざるをえない例も存在する。本研究班は、このような初回 IVIG 療

法に不応な川崎病を難治性川崎病 (Refractory Kawasaki Disease:rKD) と呼称する。本研究班の目的は、この rKD の疫学的実態解明、早期鑑別方法の確立、標準的治療のガイドラインを作成することである。他方、rKD の後遺症として成人期の急性冠症候群が問題となっており、この実態を明らかにする。さらに、CAL 診断基準の世界の流れは Z value による記載であるが、乳幼児の正常冠動脈径の統計学的調査は未だ、世界ではどこも行われていない。本研究班では、この正常冠動脈径の統計学的調査を行い、世界基準を策定することである。

B. 研究方法

1、川崎病免疫グロブリン不応例 (rKD) の定義と対応について

2009年に実施した第20回川崎病全国調査⁴⁾ (Nakamura 2010) で 1) 初回の免疫グロブリン療法後に追加治療を行った患者がいた施設、2) 巨大冠動脈瘤を持つ患者がいた施設のどちらか一方を満たす施設を対象施設として、免疫グロブリン療法不応例への対応ならびに血栓溶解療法に関する調査を行った。本研究はこのうちの免疫グロブリン療法不応例に関する部分の解析である。(1) または (2) を満たす患者は647施設から合計3778人が報告されていた。別添の調査票(血栓溶解療法の部分は省略)を2009年11月17日に郵送し、同年12月18日を締切として回答を求めた。2010年1

月12日までに回答がなかった施設に同日、2月1日締切で再依頼を行った。

2、川崎病の冠動脈障害に合併する血栓症および血栓塞栓症に対する血栓溶解療法の実態調査

1次調査として、第20回川崎病全国調査を行い川崎病患者が認められた972施設に対し、アンケート調査を施行した。2次調査として、1次調査にて回答のあった15施設23症例に対して2次アンケート調査を施行した。

3、川崎病急性期病態における酸化ストレスと病因論的意義

対象は川崎病急性期19例である。採血による検体採取はIVIG治療直前、IVIG治療終了直後、IVIG治療終了2週間後に行い、それぞれ酸化ストレス指標として reactive oxygen metabolites (ROM)、抗酸化力指標として biological antioxidant potential (BAP)、炎症性マーカーとして hs-CRP、IL-1, 2, 6, TNF- α を測定した。IVIG治療直前におけるそれぞれの測定値を100とし変化率を求め検討した。(倫理面への配慮) 本研究は本学倫理委員会の承認のもとに行った。研究内容の説明は保護者に対し行い、十分な理解と文書による同意が得られた症例のみを対象とした。また、人権保護や個人情報保護に関して十分に配慮をした。

4、難治性川崎病のバイオマーカーの検討

(1) IVIG 療法およびインフリキシマブ療法前後での血漿中のサイトカイン濃度を定量した。測定にはサスペンションビーズアレイによるマルチプレックスアッセイシステム (BD バイオサイエンス) を用いた。(2) IVIG 療法およびインフリキシマブ療法前後での好中球の膜蛋白 CD177 (polycythemia rubra vera 1, PRV-1) の発現量および T 細胞のシグナル伝達分子 STAT3 のリン酸化状態を定量した。(3) 未治療の急性期患者の種々の測定値を、初回 IVIG に対する治療反応性および冠動脈後遺症の有無により各々 2 群に分けて Mann-Whitney の U 検定を行った。さらに治療反応性、心後遺症の合併をそれぞれアウトカムとして、多重ロジスティック回帰分析を行い、群分けに最適な測定値の組み合わせと、その計算式を求めた。(倫理面への配慮) 本研究は国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得て、臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号) に則って行われた。

5、川崎病患者血清中の自己成分反応性抗体の抗原タンパク質の同定

6、急性期川崎病難治例に対する抗 TNF α 製剤 Infliximab (レミケード) 使用についての使用実態調査

対象は 2009 年 9 月から 2010 年 8 月末までの 1 年間に Rm を使用した KD 症例として、川崎病学会の主な会員 370 名へ郵送により使用の有無を確認した。

川崎病患者自己抗体が反応する抗原を同定には、患者血清を用いたウェスタンブロット法を採用した。正常ヒト臍帯静脈内皮細胞 (Normal Human Umbilical Vein Endothelial Cells : HUVEC) の抽出液を作成し、これを 2 次元ゲル電気泳動で展開する。展開したタンパク質を抗原とし、患者血清中の抗体を用いたウェスタンブロット法により抗体反応性の原を同定する。HUVEC 細胞タンパク質は蛍光色素 Cy5 標識により検出し、抗体抗原反応は ECL キットによって検出した。患者反応性のスポットよりタンパク質を抽出し、プロテアーゼ消化後に生じたペプチドを質量分析計測定することにより抗原タンパク質を同定した。同定したタンパク質の cDNA を取得し、遺伝子組み換え発現系を作成し、精製抗原を作成する。これを用いて ELISA 測定系を作成し、患者血清中の抗体価を定量的に測定した。本研究はすべての共同研究者が属する研究機関の倫理委員会の承認を得ており、インフォームドコンセントが得られた患者のみより、血清を採取した。

7、初回免疫グロブリン反応例で冠動脈病変合併群は予測について

2008 年 4 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日の間に、国立成育医療研究センター病院に入院した川崎病患者を、電子カルテから後方視的に検討した。症状発現から入院している 1 ヶ月間を経過観察した。電子カルテから、

性、年齢、季節、入院日、主要症状、発熱持続期間、入院期間をピックアップした。検査成績では、初回治療前に白血球数 (WBC)、好中球絶対数、ヘマトクリット、血小板数、血沈、血清アルブミン値、血清ナトリウム値、CRP、総ビリルビン値、AST、ALT、フィブリノーゲン、D ダイマーを検討した。結果の解析は、1 方向 ANOVA と t 検定を行い、 $P < 0.05$ で有意差とした。ロジスティック回帰モデルを CAA の危険因子同定に適用した。すべての統計処理は SPSS Statics 17.0 を使用した。

(倫理的配慮) これらの研究は、連結匿名化で行っており、個人が同定されことはない。

8、小児冠動脈内径標準値作成にむけた精度管理

対象は、平成 22 年度に、研究協力者より「小児冠動脈超音波検査」の手技について講習を受け、サンプル画像データを測定するテストを受けた 54 名の医師と技師である。測定テスト：対象者がサンプル画像上で指定されたポイントの内径を読み取るというものである。対象者は計 16 回の読み取りを行うが、実際には 8 つのポイントについて 2 回の反復測定を行うものである。測定者内誤差の精度管理：各測定者に対して Bland-Altman plot をそれぞれ描画した (Bland and Altman 1986)。また、各結果における差分の平均 \pm 2SD、および差分の標準誤差 (SE) を計算することにより、測定者毎の

測定精度に対する検討を実施した。測定者間誤差の精度管理：測定者間における、測定精度に関する信頼性を評価するために、級内相関係数 (Intraclass Correlation Coefficient, ICC) による検討を実施した。

C. 研究結果

1、川崎病免疫グロブリン不応例 (rKD) の定義と対応について
本研究の対象施設は 645 施設となった。このうち 2 月末日までに回答があった施設は 494 施設であった (回答率：76.6%)。このうち 4 通は回答が不十分なため解析対象から除外し、490 施設の解析を行った。約 9 割の施設で 2g/kg の単回投与の方針が採用されていた。併用薬としてはアスピリンが 456 施設 (93.1%)、その他が 142 施設 (29.0%、このうち 111 施設がフロベン、他にはウリナスタチンやステロイド) であった。IVIG 不応例の判定に当たっては、体温のみで判定する施設が 113 施設 (23.1%) であったのに対して、355 施設 (72.4%) では血液検査所見を加味していた。また、判定時間は IVIG 静注終了後 24 時間後が 263 施設 (53.7%)、36 時間後が 64 施設 (13.1%)、48 時間後が 134 施設 (27.3%)、その他が 23 施設 (5.1%) であった。解熱と判定する体温と持続時間は 37.5°C 以下 (未満)、24 時間の施設が最も多かった。なお、学会の免疫グロブリン不応例の定義

を、(1)初回のIVIG投与法は2g/kg、
(2)初回投与後24時間以上継続する発熱、(3)解熱は腋下温37.5°C未滿が24時間継続、と考え、これに従ってIVIG不応例の判定を行っている施設は110施設(22.4%)であった。IVIG不応例と判断された場合の治療法は、IVIG追加投与が最も多く、ステロイド、ウリナスタチンが続いていた。

IVIG不応例の頻度は、回答全施設のIVIG治療例(過去3年分)21,270例に対して、3,512例(16.5%)であった。IVIG不応例の割合は10~14%の施設が最も多かった。IVIG不応例での冠動脈障害合併例は、一過性の拡大が1,288例(IVIG不応例の36.6%)、拡大・瘤が430例(同12.2%)、巨大瘤が77例(2.2%)であった。IVIG不応例で冠動脈障害合併例の初回IVIG療法の次の治療法はIVIG2g/kgが1,336例(IVIG不応で冠動脈障害合併例の77.8%)、IVIG1g/kgが233例(同13.6%)、IVIG1g/kg×2日が172例(同10.0%)であった。

2、川崎病の冠動脈障害に合併する血栓症および血栓塞栓症に対する血栓溶解療法の実態調査

【1次調査回答施設】972施設中498施設より回答があった。回答率は51.2%であった。血栓溶解療法は48施設において施行されていた。48施設のうち小児科単独で血栓溶解療法を施行しているのは15施設、他科との共同により施行している施設が33

施設であった。小児科単独で血栓溶解療法を施行している15施設、23症例に対し2次調査を施行した。その結果以下の11施設より21症例の回答があった。【2次調査回答施設】2次調査では11施設より21症例の調査結果が得られた。【アンケート調査結果】1、治療対象疾患は急性心筋梗塞(AMI):5症例、瘤内血栓(non AMI):19症例であった。2、血栓溶解療法直前の血液凝固検査成績は、PT/INR 2施設(0.94, 2.03)、TT 4施設(平均34.8%)、aPTT 4施設(26.6-44.1sec, 平均36.4sec)であった。3、使用方法、使用薬剤では、ICT単独療法が7症例で、チソナーゼ、ウロキナーゼ、モンテプラナーゼであった。全身投与療法はDIV:9症例で、アルテプラナーゼ、ウロキナーゼの2種類であった。併用療法は5症例で、ウロキナーゼ+モンテプラナーゼ、アルテプラナーゼ+ウロキナーゼなどであった。投与量など詳細は分担報告書を参照されたい。4、血栓溶解療法後の抗血栓療法は、1)ヘパリン9施設(2-14単位/kg/h, 平均14単位/kg/h)、2)ワーファリン3施設(平均0.1mg/kg/day)、3)ヘパリン・ワーファリン併用3施設であった。5、溶解療法の効果(1次、2次調査を含む)は、1)急性効果:効果判定を血栓溶解療法開始6時間以内とした場合、AMIを合併した5例中4例においてICTが行われ2例、50%が有効であった。一方、AMIを合併していない19症例のうちICT単独では33.3%(1/3)、

DIV 単独療法では 75%(9/12)、併用療法では 50%(2/4)が有効であった。

2) 遠隔効果：効果判定を血栓溶解療法開始 3 日以内とした場合 AMI を合併した 5 例中 4 例において ICT が行われ 3 例、75%が有効であった。一方、AMI を合併していない 19 症例のうち ICT 単独では 66.7%(2/3)、DIV 単独療法では 75%(9/12)、併用療法では 50%(2/4)が有効であった。

5.副作用は、1) CAG 施行による心室細動：1 症例、2) ウキナーゼによる 37.5 度以上の発熱：1 症例、3) ウキナーゼ 全身投与後のモンテプラーゼ 静注後の軽度の鼻出血 であった。

3、川崎病急性期病態における酸化ストレスと病因論的意義

IVIG 奏功例では ROM の変動とすべての炎症性マーカーは病勢に合わせて低下していた。一方、IVIG 反応不良例では炎症に鋭敏なマーカーである hs-CRP、IL-6 が低下しているのに反して、ROM や TNF- α 、IL-1, 2 は低下しておらず、変動はパラレルではなかった。

4、難治性川崎病のバイオマーカーの検討

2010 年 12 月までの 28 カ月間で対象患者数は 211 名、測定件数は 534 件になった。今回解析の対象としたのは治療前にバイオマーカーを測定し、その後 IVIG 治療を行った 100 名である。初回の IVIG 奏効群は 82 名、不応群は 18 名だった。また、冠動脈後遺症の有無で分類すると、後遺症なしは 91 名、後遺症ありは 9

名だった。IVIG 奏効群と不応群とで、各種測定項目を比較したところ、G-CSF、IL-6、sTNFR-1、sTNFR-2、PRV-1 の 5 つが不応群で有意に高値だった。冠動脈後遺症の有無で比較した結果も同じく、G-CSF、IL-6、sTNFR-1、sTNFR-2、PRV-1 の 5 つが後遺症あり群で有意に高値だった。7 種目の測定値を用いて治療反応性、心後遺症の合併をそれぞれアウトカムとして、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、sTNFR-1 と PRV-1 の 2 つが治療反応性、心後遺症の合併の両方に最も有意に関連する組み合わせとして選択された。この 2 項目を用いて治療反応性スコアを計算する予測式を作成し、ROC 曲線から Cut Off 値を 0.148 に決定した。スコア 0.148 以下を治療奏功群、0.148 以上を不応群と予測すると、感度 81.3%、特異度 78.3%だった。同様に心後遺症合併スコアの予測式を作成し、Cut Off 値を 0.047 に決定した。スコア 0.047 以下を後遺症なし群、0.148 以上を後遺症あり群と予測すると、感度 85.7%、特異度 74.4%だった。

5、川崎病患者血清中の自己成分反応性抗体の抗原タンパク質の同定

川崎病患者 30 名について二次元ウェスタンブロットを行って、自己抗体が反応するスポットを検索した。その結果、4 名の患者について、共通の抗原スポットと反応する結果が得られた。スポットが 4 名の患者血清で共通に反応しているのが認めら

れる。同様の実験をすべての患者について行い、抗原タンパク質を3種同定した。さらに、同抗原Aに対する抗体を用いて、ラット個体レベルにおける組織発現を調べた結果、同抗原Aは心臓冠動脈に高い発現を認めた。

6、急性期川崎病難治例に対する抗TNF α 製剤Infliximab(レミケード)使用についての使用実態調査

平成22年8月末日に郵送し、同9月30日現在168施設から回答が得られた。その結果、RM使用例は68例(19施設)であった。二次調査では42例(11施設)が報告され、男:27例、女15例であった。年齢は3mから9y8m。1歳以下:8例(瘤1例)、1-4歳:25例(瘤2例)、4歳以上:9例(瘤0)、使用時期は、10日未満:22例(瘤2例)、10~19病日:18例(瘤0例、20日以後:2例(瘤1例)。有効は33/42例(88.1%)、再発熱5例(11.9%)であった。冠動脈瘤は14例(33.3%)に残存した。10日未満で使用されたときは2/22例、10日以後では3/20例に瘤が残存した。冠動脈瘤5例の病日は、:8日:1, 9日:1, 16日:1, 20日:1, 21日:1)であった。副作用は8例(発熱1例、発疹6例、感染症1例)に認められた。

6、初回免疫グロブリン反応例で冠動脈病変合併群は予測について

患者を下記の4群に分類した。初回IVIG投与後24-36時間での発熱持続群、解熱群、初回症状発現から

1ヶ月経過時の非発熱症状の存在群、非存在群の4つに分けた。そこで、初回IVIG投与後24-36時間での発熱持続しかつ1ヶ月経過時の非発熱症状の存在した群(A群)、初回IVIG投与後24-36時間で解熱し、かつ非発熱症状の存在した群(B群)、初回IVIG投与後24-36時間での発熱持続しかつ1ヶ月経過時の非発熱症状が存在しなかった群(C群)、初回IVIG投与後24-36時間で解熱し、かつ非発熱症状の存在しなかった群

(D群)に患者を分類した。81人の患者がエントリーされた。その内、4人が、IVIGなしで症状が消失したため除外された。残りの77人で検討した。初回IVIG投与後24-36時間での発熱持続しかつ1ヶ月経過時の非発熱症状の存在した群(A群)は6例(7.8%)、初回IVIG投与後24-36時間で解熱し、かつ非発熱症状の存在した群(B群)は7例(9.1%)、初回IVIG投与後24-36時間での発熱持続しかつ1ヶ月経過時の非発熱症状が存在しなかった群(C群)は14例(18.2%)、初回IVIG投与後24-36時間で解熱し、かつ非発熱症状の存在しなかった群(D群)は50例(70%)であった。入院期間、症状などには群間に有意差はなかった(Table 2)。検査結果も群間で有意差はなかった。CAAは14.3%(11/77)で起こった。そのうち4人がA群で、4/6(66.7%)となる。順に、B群で3人、3/7(42.7%)、C群で2人、2/14(14.3%)、D群で2人、2/50(4%)

であった。D群を対象群とすると、有意にA、B、C群ではodd比は大きかった。治療に関しては、D群を対象群として、A、B、C群と検討した。アスピリンの開始日は群間で有意差はなかった。IVIG開始日、IVIG全量にも、有意差を認めた。第2回目IVIGは、A群で全例6/6、C群で12/14、B群で1/7、D群で1/50となった。補助治療としては、A群で1例が、3度目のIVIGがおこなれ、C群では2人の患者では、プレドニゾン投与を、他の2人で血漿交換を、1人でインフリキシマブ投与が行われた。B、D群では特に補助治療はおこなれなかった。

7、小児冠動脈内径標準値作成にむけた精度管理

各測定者の Bland-Altman plot の結果を求めた。測定者間誤差を各データセットに対する ICC を計算した。結果の詳細は、分担報告書を参照あてたい。データセット1およびデータセット2のいずれにおいても、ICCは非常に高く、測定者間の精度管理は良好であることが統計的に示された。

D. 考察

1、川崎病免疫グロブリン不応例 (rKD) の定義と対応について

日本川崎病学会では川崎病に関する用語の定義を定めて、公表した。本調査はこの定義が案として公表される前に実施しており、回答した小児科医が学会の定義を参考にしてい

るわけではない。現状として、IVIG不応例の判定を学会の定義通りに実施している施設は全体の約4分の1程度であることが判明した。急性期の初回のIVIG投与方法は9割近くの施設で、日本小児循環器学会のガイドラインの筆頭に示されている2g/kgを採用していた。今後の動向に注目したい。3分の2を超える施設で不応例の判定を体温だけでなく、血液検査所見を加味して行っていた。学会の定義でも症状や検査所見の改善度も勘案するようになっており、疫学調査を実施する際の症例定義の観点からは問題もあるが、実際の臨床の現場に即した定義になっており、現場でも患者の状況に応じて判断していることが伺えた。参考とする検査項目は川崎病急性期に異常を呈するCRP、白血球数、アルブミン、ナトリウムなどが多くの施設で用いられている。なお、実際の臨床研究では体温のみで不応例を定義しているものが多く、研究デザインを単純化し、症例数を増やすことが背景にあるのかもしれない。また、IVIG不応例に対する治療法については、日本小児循環器学会のガイドラインでもIVIG追加投与、ステロイド療法など5種類の治療法が提示されており、現段階では一定のコンセンサスが得られているわけではない。しかしながら、ほとんど全ての医療機関でIVIG追加投与が行われており、ステロイド、ウリナスタチン、免疫抑制剤などIVIG以外の追加

療法を行う施設でも、患者の状況に応じて IVIG 追加投与か、それとも別の治療かの選択が行われている状況が推察された。IVIG 不応例に対する治療法に関しては、現在、いくつかの臨床研究が実施されており、最適な治療法が見いだされることを期待したい。

本研究では IVIG 不応例の頻度が 16.5%であったことが示された。川崎病全国調査では第 20 回全国調査まで個々の患者が IVIG 不応例かどうかの情報は入手しておらず、初回 IVIG 療法に追加して治療を行った患者の割合を提示している。2007 年、2008 年の 2 年間の川崎病患者を対象とした第 20 回全国調査では、患者の 87.0%に相当する 20,313 人が IVIG 療法を受けており、そのうち 3351 人 (16.5%) が IVIG 追加投与、1173 人 (5.0%) がステロイド投与、81 人 (0.35%) infliximab 投与、54 人 (0.23%) が免疫抑制剤投与を受けていた。これらの数値から、全国調査のデータでは IVIG 不応例は約 20%と推察され、今回の結果はこれよりは少し低いものであった。なお、小児科医の認識は、不応例の割合は 10~20%でほぼ一致していると考えられる。

IVIG 不応例の反転基準は施設によって異なっている。従って学会の定義を基礎とした判定基準に従った不応例の頻度とは異なっている。しかしながら、現状で各施設が使用している判断基準は、学会の定義を厳

格に使用しても IG 不応例の頻度は本研究で明らかにされたものとさほど異なることはないと考える。

2、川崎病の冠動脈障害に合併する血栓症および血栓塞栓症に対する血栓溶解療法の実態調査

現在、日本においては血栓溶解薬である、UK および t-PA の小児に対する保健適応は無い。従ってこれらの血栓溶解薬を使用しての血栓溶解療法を行う際には保健適応外薬剤使用と言うことになり、嚴重な注意のものとして施行されるべき治療法である。川崎病後の冠動脈障害を有する患者で有意な血栓が同定されたり、血栓塞栓により急性心筋梗塞を合併したりした場合には、上記の制約があっても救命のためには血栓溶解療法を施行しなくてはならない場合がある。成人と同様に、小児期の ICT も UK のみが一応適応と考える。

症例数は多くは無いが、UK および t-PA を用いての血栓溶解療法は有効であると考えられる。血栓による閉塞が無い症例では全身投与が、血栓塞栓による心筋梗塞症例では ICT または全身投与療法と ICT の併用療法が有効と考えられる。なお、用いる血栓溶解薬については症例数が少なく、有意な結論は出せなかった。

3、川崎病急性期病態における酸化ストレスと病因論的意義

IVIG 奏功例と反応不良例での ROM と炎症の動きの相違により、酸化ストレスは炎症そのものとは異なる経路で血管炎に関与し、間接的な

炎症促進因子として病態形成に関与している可能性が示唆された。

IVIG 反応不良例において IL-2 の低下が見られなかったことは、T 細胞の活性化が IVIG では抑制されなかった可能性が考えられる。川崎病急性期では単球/マクロファージや血管内皮細胞、T 細胞が特に活性化していることが知られているが、IVIG の NF- κ B 活性化に対する抑制効果は異なり、単球/マクロファージと血管内皮細胞では強く抑制するが、T 細胞に対する作用は弱いとされている。それとの関連性が示唆される。

また、これまでに冠動脈瘤を認めた症例において TNF- α が有意に高値であったことが報告されている。今回、IVIG 奏功例において TNF- α は明らかな減少を示したが、IVIG 反応不良例においては減少せずむしろ若干上昇傾向にあった。これは、現在 IVIG 反応不良例に対して議論されている抗 TNF- α 療法における根拠の一つになり得る所見と考えられる。

4、難治性川崎病のバイオマーカーの検討

今年度は、昨年度の検査項目に加えて T 細胞のリン酸化 STAT3 の蛍光染色強度を測定した。T 細胞の STAT3 のリン酸化の程度は血中 IL-6 濃度を反映すると考えられるためである。治療前の患者を前向きにエントリーして総症例数が 100 名に達した時点で多重ロジスティック回帰分析を行った。結果は昨年度と似ているが、

G-CSF、IL-6、sTNFR-1、sTNFR-2、PRV-1 の 5 つが治療反応性、心後遺症の両方に有意に関連することが確認された。IVIG 不応例と心後遺症合併例とは重なり合う頻度が高いので、各々に関連するバイオマーカーが同じ 5 項目になったことは偶然ではない。

多重ロジスティック回帰分析の結果から、調べた 7 項目のなかでは PRV-1 と sTNFR-1 の 2 つの組合せが、IVIG 反応性および冠動脈後遺症の発症に最もよく関連することが示された。7 項目中 2 項目しか有意のマーカーとして残らなかった理由は、各項目間の相関が非常に高いためであろうと考えられる。測定するサイトカインの種類をさらに増やして検討することも必要かもしれない。ともあれ、この 2 項目だけで、IVIG 反応性と冠動脈後遺症合併の可能性とを十分な感度と特異度で予測できる可能性が示されたことは重要である。

5、川崎病患者血清中の自己成分反応性抗体の抗原タンパク質の同定

ここでいう抗原 B および抗原 C に対して 2 次元ウェスタンブロット法で陽性となる血清が複数存在することを認めているが、抗原タンパク質の過剰発現と精製抗原を用いた ELISA は今後行なう予定である。川崎病は血管内皮細胞に炎症反応が生じると考えられており本研究で同定した抗原は、診断マーカーとして有用であり、病因の解明にも役立つと考えられる。また γ グロブリン療法に反応しない患者の血清の反応性も

調べることで、川崎病の疾患の性質に応じてさらにグループ分けすることも可能ではないかと考えられる。増やして ELISA 測定系で検討し、実際に患者スクリーニングに使える可能性が高いことを示すことができた。

6、急性期川崎病難治例に対する抗 TNF α 製剤 Infliximab (レミケード) 使用についての使用実態調査

IVIG 不応の難治例では巨大冠動脈瘤を残す危険性 (Risk) が高く、Rm の冠動脈発症率減少作用、所謂“期待される効果” (Benefit) と、重大な副作用を来す“危険性” (Risk) を考え、現場では注意深く使用されていると思われる。IVIG 反応性の判断が早くなったせいか、使用時期は 10 日以内が約半数と早くなってきていた。5 回の集計で 8 割以上の症例で解熱効果が見られ、しかも Rm が 10 日未満に使用されれば冠動脈瘤の出現頻度は低く (6/62 例 = 9.6%)、10 日以後に使用された場合の 30 例/68 例 = 44.1% よりも低いと結論された。Rm には多くの急性期・慢性期の合併症が報告されており、安易に使用するべきでないとする意見が多いが、5 回の集計でも 139 例中 14 例 (10%) と低く、いずれも一過性で軽症の副作用であった。

7、初回免疫グロブリン反応例で冠動脈病変合併群は予測について

初回 IVIG 投与後 24-36 時間で解熱し、かつ非発熱症状の存在した群 (B 群) で 3/7 人で CAL が症状発現時から 1 ヶ月時でも残っていたこと

は、大きな問題である。特に、口唇発赤、眼球結膜充血が 1 ヶ月時でも存在する症例では、CAL 合併が起こりうることは重要である。よって、初回 IVIG 後速やかに解熱しても口唇発赤、眼球結膜充血が残存する場合は、IVIG 不応例としての治療が必要かもしれない。しかし、初回 IVIG 後に非発熱症状 (口唇発赤、眼球結膜充血) が残存しても、それが 1 ヶ月時点まで継続するかどうかは不明のままである。B 群では、WBC、好中球絶対数、総ビリルビン値、AST、ALT が若干上昇傾向にあり、血沈、フィブリノーゲン値が、D 群で高い傾向がある。今後、症例数が増加すれば、統計学的結果が出る可能性もある。

8、小児冠動脈内径標準値作成にむけた精度管理

約 10% の測定者の SE 値が 0.1mm 以上であり、およその目安として SE 値 0.1mm を精度管理の目安にするのが妥当と推測される。今回、0.1mm 以上の 6 名の測定者は彼らの属性から超音波検査の業務を日常的には行っていない可能性が高く、一方、0.02mm 未満の精度の高い 5 名は日常的に行っていることが分かっている。

E. 結論

わが国の医療機関における川崎病不応例の対応を明らかにした。本研究では全国の医療機関での川崎病初回 IVIG 療法不応例の判断基準、不

応例に対する次の治療法、不応例の頻度などを明らかにした。

川崎病の冠動脈障害に合併する血栓症および血栓塞栓症に対する血栓溶解療法の実態調査を行い、血栓溶解療法において重要なことは血栓の早期発見であり、AMIを伴っていない浮遊血栓に対しては全身投与療法が、また、AMI症例に対してはDIVとICTの併用療法またはICT療法が推奨される。

rKDの早期鑑別検査方法を検討した。酸化ストレスは炎症性マーカーの動態とは一致しなかったが、病勢と同様に変動したことから、さらにIVIG反応不良例や冠動脈障害合併例の病態および血管障害の発症・進展における酸化ストレスの病因論的意義を解明していくことが望まれる。

川崎病患者特有の自己細胞成分に対する自己抗体を同定した。この結果を生かしたELISA測定系により川崎病診断に有用である可能性が示された。

また、IVIG療法前後での血漿中のサイトカイン濃度および好中球のPRV-1蛋白量を測定した。その結果、PRV-1とsTNFR-1の組合せで、初回IVIGに対する反応性および冠動脈障害の発生を、良好な感度と特異度で予測できることが分かった。

急性期川崎病難治例に対する抗TNF α 製剤Infliximab(レミケード)使用についての使用実態調査を引き続いて行った。この5年間の多くの症例の報告により、難治性のIVIG不

応KDに対しては、Rmは年間40~60例使用されてきており、しかも一部では乳幼児にも使用されている状況である。しかし、現在までは比較的安全性に使用されていると考えられた。RmはIVIG不応の難治性KDの第2又は第3の選択肢にはなりえると思われた。

rKD以外でもCAL発生が少数でも存在するため、初回免疫グロブリン反応例で冠動脈病変合併群は予測について検討した。初回IVIG終了後にも口唇発赤、眼球結膜充血が残っている場合、初回IVIG前のWBC、好中球絶対数、総ビリルビン値、AST、ALTが上昇傾向の大きい場合には、1ヶ月時でも唇発赤、眼球結膜充血が残存する確立が高いため、IVIG不応例に準じた治療が必要かもしれない。

小児冠動脈内径標準値作成にむけた精度管理を行いつつ、データ収集を行っている。来年度に結果を報告する。

以上より、今年度の研究では、冠動脈瘤内の血栓療法の実態がほぼ判明しており、来年度のこれに対するガイドラインを作成したい。なお、再度、昨年、本研究班の提案したInfliximab(レミケード)使用基準案を提示する。安易な使用について警告したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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
2. 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
3. JCS Working Group: Guidelines for Diagnosis and management of Cardiovascular Sequelaein Kawasaki Disease (JCS 2008). *Circ J* 74(9): 1989-2020, 2010
4. 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
5. 小林徹、佐地勉: 川崎病(心合併症を含む).小児臨床 63 : 618-622.2010
6. 佐地勉: Question12 子どもの病
気 川崎病 冠動脈拡張改善のアスピリンはいつまで服用?再発は?.暮らしと健康(保健同人社).2011.3月号: 84.2011
7. 佐地勉:急性期川崎病への抗サイトカイン療法(抗TNF α 製剤 Influximab).Annual Review 循環器 2011:中外医学社,2011.1、東京
8. 佐地勉、菌部友良、上村茂、他.川崎病急性期治療のガイドライン.日児誌 2003;107:1713-5.
9. 寺井勝.難治性川崎病の病態とその治療.日小循誌 2003;19: 502-4.
10. 寺井勝.難治性川崎病の病態と最新の治療.日本医事新報 2004;No.4209:10-6.
11. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2007-2008. *J Epidemiol* 2010; 20: 302-7.
12. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 155-60.
13. 上原里程.疫学からみたガンマグロブリン不応例.小児内科 2009;41:66-8.

- 1 4 . Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; 113: 2606-26.
- 1 5 . 五十嵐浩、白石裕比湖、杉田憲一、他. 川崎病のガンマグロブリン療法不応例の継続調査結果. *日児誌* 2009;113:69-74.
- 1 6 . 佐地勉. ガンマグロブリン不応例に対する治療戦略. *小児内科* 2009 ; 41 : 94-98.
- 1 7 . 原里程, 屋代真弓、中村好一、柳川洋、菌部友良. 川崎病容疑例(教義の不全型)の疫学的特徴. *日児誌* 2010 ; 114 : 497-502.
- 1 8 . Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29; 430-3.
- 1 9 . 鈴木啓之, 荻野廣太朗, 中村好一, 上原里程, 屋代真弓、柳川洋. 川崎病急性期にステロイド投与を受けた症例の冠動脈障害発生分析. *日児誌* 2010 ; 114 : 853-7.
- 2 0 . 河合邦夫, 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋. 出生年コホート別にみた川崎病心後遺症の種類別の累積罹患率. *小児保健研究* 2010 ; 69 : 380-6.
- 2 1 . Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Chihara I, Aoyama Y, Kotani K, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2007-2008. *J Epidemiol* 2010; 20: 302-7.
- 2 2 . Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Sadakane A, Uehara R, Nakamura Y. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: the 19th nationwide survey. *Pediatr Int* 2010; 52: 790-4.
- 2 3 . Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Chihara I, Sadakane A, Aoyama Y, Kotani K, Uehara R, Harada S. Characteristics and validity of a Web-based Kawasaki disease surveillance system in Japan. *J Epidemiol* 2010; 20: 429-32.
- 2 4 . Kawai K, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Relationship between the cumulative incidence of Kawasaki disease and the prevalence of electrocardiographic abnormalities in birth-year cohorts. *J Epidemiol* 2010; 20: 453-45.
- 2 5 . 小川俊一、川崎病後冠動脈狭窄のカテーテル治療、*小児科* 51:403-410, 2010
- 2 6 . Shunichi Ogawa. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in

Kawasaki Disease (JCS 2008) CS
Circ J 74:1989-2020, 2010

27. 阿部淳: 川崎病. in 「総合小児科診療のための小児科学レビュー2010」(五十嵐隆 監修). 総合医学社. 東京. 226-232, 2010.
- 28.

学会発表

- 1、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
- 2、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
- 3、小林徹、佐地勉、小川俊一、三浦大、市田藤子、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
- 3、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

4、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

5、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

6、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も Multiple Biomaker 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

7、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

9、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

10、八幡倫代、鈴木千夏、濱岡亜希子、藤井麻衣子、小澤誠一郎、濱岡建城. 川崎病血管炎の病態形成における酸化ストレスの関与～炎症マーカーとの関係から～. 第114回日本小児科学会学術集会、2011年4月15日～17日、東京

11、中村好一. 川崎病の疫学: 全国調査から分かったこと (レクチャー). 第30回日本川崎病学会 (京