

zymosan. 第 34 回 日本分子生物学会年会、
2011 年 12 月 (横浜)

22) Matsumoto, N., Yamamoto, K., and Aratani, Y.: Myeloperoxidase deficiency enhances MIP-2 expression in mouse neutrophils exposed to zymosan. 第 34 回 日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 (横浜)

23) Tateno, N., Nishikawa, N., Honme, M., and Aratani, Y.: Phagocyte NADPH-oxidase regulates zymosan induced acute lung inflammation. 第 34 回 日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 (横浜)

24) Honme, M., Sugimura, M., Tateno, N., Miura, N., Ohno, N., and Aratani, Y.: Severe lung inflammation in myeloperoxidase- and phagocyte NADPH-oxidase-deficient mice expose to sterilized *Candida albicans*. 第 34 回 日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 (横浜)

25) Yoshifumi Okochi, Y., Aratani, Y., Suzuki, K., Miyawaki, N., Sasaki, M., Okamura, Y.: The role of voltage-gated proton channel VSOP in host defense against pathogen. 第 89 回 日本生理学会大会、2012 年 3 月 (松本)

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

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業：政策創薬総合研究）

分担研究年度終了報告書

MPO-ANCA 陽性 MPA の急性期におけるサイトカイン・ ケモカインストームへの IVIg の抑制効果の解析

分担研究者：武曾恵理 財団法人田附興風会北野病院医学研究所・腎臓内科部長

研究協力者：宇野賀津子 ルイ・パストゥール医学研究センター 基礎研究部室長

立石 悠：財団法人田附興風会北野病院医学研究所・腎臓内科医員

古宮俊幸：財団法人田附興風会北野病院医学研究所・腎臓内科副部長

岩崎由加子：財団法人田附興風会北野病院医学研究所・腎臓内科研究補佐員

猪原登志子：財団法人田附興風会北野病院医学研究所・腎臓内科客員研究員

鈴木和男 千葉大学医学部免疫学・特任教授

研究要旨：MPO-ANCA陽性全身血管炎である顕微鏡的多発血管炎は我が国の急速進行性糸球体腎炎(RPGN)の多くを占め、欧米と異なり、微小血管炎の多くがこの疾患であり、対応が急務である。この疾患の初期には、各種炎症性サイトカインやケモカインが血中でストームとなって上昇することが知られており、これらは本疾患の臨床的、組織学的病態パラメーターと有意な相関を示すことが、本研究班の研究過程で、明らかとなってきた。一方、急性期のこの病態に対する治療において、免疫抑制剤の多用による副作用を和らげ、さらに免疫補助療法としての、 γ グロブリン大量療法(IVIg)の有用性は、すでにこの班から世界に発信しているところであるが、その効果発現機所の一部には、IVIgによる活性化好中球やマクロファージの抑制効果の結果として、サイトカインストームの鎮静があると考えられる。この研究期間には、急性期患者の治療前後の血漿のサイトカイン、ケモカイン測定をおこない、そのエビデンスを検討した。結果として、多くの急性期に異常に上昇した血中サイトカイン、ケモカインはIVIgの大量療法で低下を示したが、とくに、炎症性所見と相関の深い M-CSF、IL18 と、同時に発現する組織修復性サイトカイン SCF は有意な低下をきたした。SCF は臨床的炎症所見と逆相関を呈するサイトカインとして確認され、組織学的には硬化病変と相関を示し、組織修復に関与することが示唆された。これらのサイトカイン類への IVIg治療の影響を検討したが、他の炎症性サイトカイン類に比し、上昇する症例が半数以上を占め、IVIgによる組織修復の促進が示唆された。今後の人工グロブリン開発時の血管炎治療の効果発現パラメーターとして、これらのサイトカイン類を追跡することの有用性が示唆された。

A. 研究目的

MPO-ANCA 陽性の MPA では、急性期には血中に炎症性サイトカイン、ケモカインのストーム

が起こるが、この時期に発症する急速進行性糸球体腎炎は特異的な半月体形成をともなう、病理所見を呈する。これらの病理所見パラメー

ターの疾患活動性の指標としての有用性に関しては、H19年度より、圧倒的にMPAの頻度が高いわが国から特異的なパラメーターの発信を行い、生検時の臨床所見パラメーターおよび、同時に多数の測定が可能なBioPlexによるサイトカインレベルとも比較して、病理マーカーと特異的に関連のあるサイトカインを同定して提唱してきた。さらにこのサイトカインストームが、本疾患特異的であり、疾患特異的な臨床検査所見や、さらなる病理所見との相関性があることも確認した。この研究期間においては、従来からこの班会議で発表してきた、急性期のIVIgの病態改善効果発現の背景に、このサイトカインストームの鎮静作用がどのように関わっているかを検討したが、さらに、これらのサイトカイン・ケモカイン類の相互の関係を検討して、臨床的および病理学的炎症パラメーターと逆相関を示すもの（とくにSCF）については、それらの相互関係、病態との関連性をしらべ、これらへのIVIgの影響についても検討した。これらにより、人工グロブリン開発後の本疾患での治療効果のパラメーターとなりうるサイトカイン候補を探りえた。

B. 研究方法

- 1) 症例:28例のMPO-ANCA陽性高齢MPA患者(原則として、治療前)と、対象として正常人53例を比較した。
- 2) IVIg療法:23症例(52—83歳)のMPA患者に、急性期にIVIg療法を行った。治療はIVIg単独で行った症例を解析対象とした。大量IVIg療法(IVIg)は献血グロブリン400mg/kg/日x5日で17例、に施行した。一方、少量IVIg(5000mg/日x3日間:重症感染症を伴った症例に対する保険適応量)療法を6例に行った。

これらについては、尿所見、CRP、腎機能、などの疾患活動性所見もIVIg前後で検討した。本研究は公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院倫理委員会の承認を得て、実行されており、治療については書面による同意を得ている。

- 3) 臨床パラメーターとして、尿所見、末梢血像、CRP、補体系、ANCAを含む自己抗体、さらに病理所見として、従来当研究班で提唱している各種パラメーター(図1)を用いた。

図1. 正常人、MPA(治療前)の血中サイトカインケモカイン(27 bioplex)

	Healthy subjects	MPA	P
n	56	28	
IL-1b	0.077	0.363	0.19
IL-1ra	2.24	2.522	0.072
IL-2	0.279	0.602	0.044
IL-4	-0.064	0.079	0.93
IL-5	0.618	1.654	<0.0001
IL-6	-0.08	0.81	0.0029
IL-7	-0.273	0.1665	0.0069
IL-8	1.259	1.536	0.0163
IL-9	1.58	2.398	<0.0001
IL-10	0.525	1.071	0.0002
IL-12p70	0.399	1.241	<0.0001
IL-13	0.173	0.503	0.013
IL-15	0.884	0.845	0.9
IL-17	0.348	0.988	<0.0001
Eotaxin	1.701	1.71	1
FGFbasic	1.32	1.511	0.08
G-CSF	0.676	0.839	0.88
GM-CSF	0.886	1.43	0.0021
IFN-γ	1.156	1.657	<0.0001
IP-10	2.453	2.97	<0.0001
MCP-1	1.819	1.95	0.109
MIP-1α	0.185	0.472	0.0097
MIP-1β	2.01	2.147	0.0334
PDGF	2.247	2.919	<0.0001
TNF-α	0.481	0.794	0.279
VEGF	1.27	2.04	<0.0001

(倫理面への配慮)

- 4) サイトカイン測定:Bioplex法によりPDGF-bb, IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGFbasic, G-CSF, GM-CSF, IFN-γ, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β,

RANTES, TNF α , VEGF,IFN- α 2, IL-1 α , IL-2Ra, IL-3, IL-12p40, IL-18, CTACK HGF , M-CSF,, MIF, MIG, SCF, TNF- β の 39 種類の測定を病態急性期とIVIg療法前後に行った。一方、PDGF-bb, IL-1 b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGFbasic, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, TNF α , VEGF の 27 種類は、正常人と比較した。

C. 結果

1) 正常人とのサイトカイン、ケモカインの急性期での比較:表 1 に示すように、PDGF-bb, IL-1 b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGFbasic, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β ,

RANTES, TNF α , VEGF の 27 種のサイトカイン・ケモカインの測定で、PDGF-bb , IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MIP-1 α , MIP-1 β , VEGF,が有意にMPA患者で上昇を示し、サイトカインストームの様相を呈していた。

2) MPO-ANCA 陽性 MPA の急性期に組織硬化性に相関するサイトカインが誘導されていた (図 2)。

上記サイトカインである SCF とこれと相関する CTACK (図 3) は腎機能低下、貧血に正相関した (図 4)。

図2: Stem cell factor(SCF) は腎系球体、間質硬化病変と正相関する

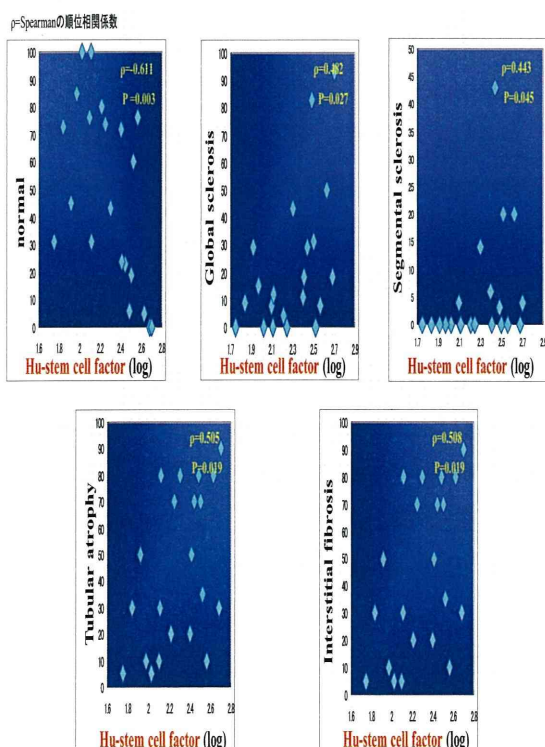


図3: SCF とCTACKの相関性

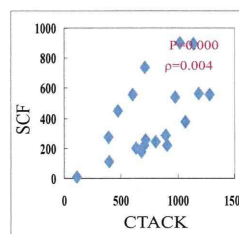
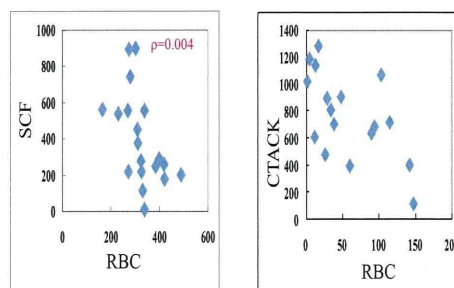
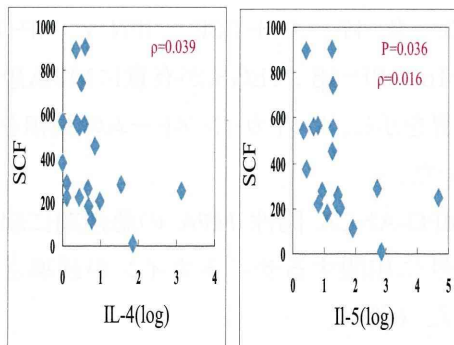


図4: SCF、CTACKと貧血、との逆相関性



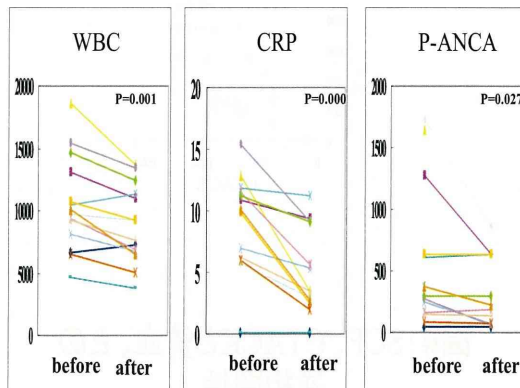
3) 発現が亢進している各種炎症性サイトカイン類とは逆相関するものがあった (図 5)。

図5: SCFとIL4,IL5との逆相関性



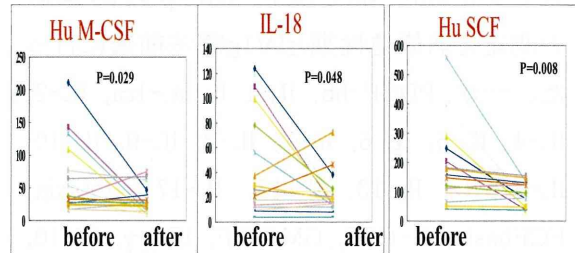
IVIg療法を行った17症例では有意な炎症所見、および尿所見の改善を認めた。(図 6) miniIVIg でも改善傾向を認めた。

図6:IVIg大量療法による臨床データの改善(N=17)



6) サイトカイン・ケモカインの IVIg 前後の比較では、uFGFbasic, IL-1 α 、IL-2R α 、IL3, IL18, M-CSF, MIG, SCF, TNF- β の有意な低下をみとめたが miniIVIg では、CTACK と SCF の低下を見たのみであった。とくに、以前の検討で組織学的活動度と有意な相関を認めたが、M-CSF、IL8、と、組織修復性(硬化病変)に相関の高かったSCFはともに有意な低下を診た(図 7)。

図7: 活動性組織所見と相関のあったサイトカインMCSF, IL 18、と組織硬化所見に関連のあったSCFのIVIgによる変動



D. 考察

本研究班で、従来から確認されてきた MPO-ANCA 関連腎炎血管炎急性期のサイトカインストームに対し、IVIg大量療法は多種類のサイトカインを同時に抑制して鎮静化をもたらすことが確認された。これらの変化は、単独のIVIg 療法で確認され、直後に同時にもたらされていることから、大量のIVIgは末梢血中のサイトカインそのものの回収にも働いていると考えられる。一方、それと同時に、MCSF, IL18など、ケモカインの抑制を通して、新たなマクロファージや好中球のリクルートを抑制することが考えられ、これらからもたらされるサイトカインの放出を抑えていることも重要と考えられた。さらに、昨年度の組織病変との相関で認識された、硬化病変に相関のあったSCFの発現も抑制されていた。SCF は cKit の Ligand として造血細胞や mast cell に発現することが知られているが、貧血で増加し、組織硬化病変と相関していたことはこれらの性質によるものと考えられた。SCFの誘導は壊死性病変を誘導する各種炎症性サイトカインの発現と同期して起こっていること。炎症性サイトカインの鎮静化とも同期していることが観測された。さらに IVIg の炎症抑制作用に同期して誘発が増強されるものがある事が示唆された。

また、少量の重症感染症抑制に用いられる量のIVIgも、いくつかの炎症性サイトカインの抑制力は認められており、感染症が明らかな時の最初の治療としては推奨されると思われた。

これらは人工グロブリン開発後の治療効果確認のパラメーターとして、どのサイトカインをターゲットにするかという課題に重要な示唆を与える知見であり、本疾患の病態の背景を検討するうえでも重要な情報とおもわれた。

E. 結論

MPO-ANCA 陽性血管炎であるMPAの活動期におこるサイトカイン、ケモカインストームに対し、IVIg 大量療法は単独で、鎮静化をもたらし、とくに組織の活動性と連動しているサイトカイン、ケモカインの抑制は組織崩壊を食い止める効果に寄与している可能性を示唆した。一方、一部の炎症所見と逆相関を示すサイトカインでは、むしろ誘導が誘発される傾向にあることが分かり、急性期の血管炎のサイトカイン動向の多様性を示唆するとともに、それらに対応する免疫修飾作用を有するポリクローナルなγグロブリン製剤の必要性が改めて示唆された。

人工グロブリン開発後にその効果発現を感知する臨床的パラメーターとして有用な候補サイトカインの絞り込みに役立つ知見をえた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Eri Muso, Kazuko Uno, Toshiko Ihara and Kazuo Suzuki:Effect of IVIg monotherapy on ‘cytokine and chemokine storm’ in acute phase of

MPO-ANCA-positive MPA. Clin Exp Immunol 164(1)85-99 2011

2. Hitomi Miyata-Watanabe, Kazuko Uno, Takahiko Ono, Masatomo Yashiro, Atsushi Fukatsu, Toru Kita, Takeshi Kimura and Eri Muso :Suppressed IFN- α production in patients with nephrotic syndrome and potential effect of LDL apheresis (Therapeutic Apheresis and Dialysis in press)
3. Tanaka M, Asada M, Higashi AY, Nakamura J, Oguchi A, Tomita M, Yamada S, Asada N, Takase M, Okuda T, Kawachi H, Economides AN, Robertson E, Takahashi S, Sakurai T, Goldschmeding R, Muso E, Fukatsu A, Kita T, Yanagita M. : Loss of the BMP antagonist USAG-1 ameliorates disease in a mouse model of the progressive hereditary kidney disease Alport syndrome J Clin Invest. 2010 Mar 1;120(3):768-77. [Epub 2010 Feb 8]
4. Tsuyoshi OHTA, Hidetsugu MAEKAWA, Kenji KASUNO, Tatsuo Tsukamoto, Eri MUSO, and Masatsune ISHIKAWA : Spontaneous Resolution of Delayed Onset Large Subclavian Artery Pseudoaneurysm - case report - Neurologia medico-chirurgica Vol. 49, No. 11, Nove. 2009
5. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S, Japan RPGN Registry Group. :A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol. 2009 Dec;13(6):633-50. Epub 2009 Jun 17.
6. Tanaka M, Yamada S, Iwasaki Y, Sugishita T, Yonemoto S, Tsukamoto T, Fukui S, Takasu K, Muso E: Impact of

Obesity on IgA Nephropathy: Comparative Ultrastructural Study between Obese and Non-Obese Patients Nephron Clin Pract 112:c71-c78 2009

7. Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamanishi Y, Fukatsu A, Watts R.A, Scott D, Jayne D, Suzuki K, Hashimoto H: A Comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe Clinical Exp Rheumatology 26: 1027-1033. 2008

[和文論文]

1. 池田昌樹、塚本達雄、三宅崇文、垣田浩子、古宮俊幸、米本智美、武曾恵理：偽性高クレアチニン血症を呈したマクログロブリン血症の1例(会議録/症例報告)日本腎臓学会誌 53(6)p806. 2011
2. 古宮俊幸、武曾恵理：虚血性尿細管間質障害 特集：尿細管間質性腎障害 日本腎臓学会学会誌 53(4)：625-628. 2011
3. 武曾恵理：A. IVIG 4-6-2. 日本での現状 厚生労働省難知性疾患克服研究事業 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班・難知性血管炎に関する調査研究班・進行性腎障害に関する調査研究班 ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン p81-86 2011
4. 武曾恵理：血管炎における IVIG 療法 特集Ⅱ炎症性疾患・免疫疾患におけるγグロブリン大量静注療法 炎症と免疫 Vol. 18 No. 2 37(149)-44(156)

先端医学社 2010

5. 武曾恵理：壊死性血管炎と急速進行性糸球体腎炎 診断：治療に急を要する腎臓病 Medicina 2009 Vol. 46 no13

(著書：分担執筆)

1. 武曾恵理：急速進行性糸球体腎炎 診療ガイド Q&A 第7章 RPGN の治療 急速進行性糸球体腎炎症候群 第2版ダイジェスト版 pp. 105-109 診療と診断社 2011
2. 武曾恵理：血管炎の腎病変 全身性疾患に伴う腎障害の診断と治療の実際 総合臨床 2011 vol. 60(6) pp. 1371-1377 永井書店
3. 武曾恵理：免疫グロブリン大量療法 特集 免疫疾患と腎障害 腎と透析 東京医学社、pp. 121-123 2011
4. 武曾恵理：3. 急速進行性糸球体腎炎、ANCA 関連腎炎において血漿交換療法、大量γグロブリン療法は有効なのでしょうか? C 急速性糸球体腎炎、ANCA 関連腎炎 EBM 腎臓病の治療 2008-2009 富野康日巳 監修、柏原直樹 南学正臣 編集、中外医学社、pp. 69-73.

2. 研究発表

[国際会議]

1. Eri Muso, Kazuko Uno, Toshiko Ihara and Kazuo Suzuki: Effect IVIg monotherapy on 'cytokine and chemokine storm' in acute phase of MPO-ANCA-positive MPA. Clin Exp Immunol 164(1)85-99 2011 ANCAWORKSHOP USA
2. K. Uno, K. Yagi, E. Muso, M. Tominaga, T. Ito-Ihara, M. Tanigawa, G. Hasegawa, M. Fukui, N.

- Nakamura, T. Yoshikawa, K. Suzuki, S. Fujita. Effect of age and diseases on Human Type I IFN System. [Poster No. 2010-A-1580-ICI] The 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan. August 22nd -27th, 2010
3. Yu Tateishi, Makiko Kusabe, Yuki Sato, Naoya Kondo, Yuriko Yonekura, Kyoko Tobino, Toshiyuki Komiya, Satomi Yonemoto, Tatsu Tsukamoto, Eri Muso :Clinicopathological characteristics of rapidly progressive renal failure without ANCA :a retrospective analysis of 33cases ISN NEXUS April15-18,2010 (Kyoto,Japan)
 4. Eri Muso, Kazuko Uno, Yu Tateishi, Toshiyuki Komiya, Toshiko Ihara, Kazuo Suzuki:Effect of IVIg monotherapy on “cytokine and chemokine storm”in acute phase of MPO-ANCA positive MPA ISN NEXUS April15-18,2010 (Kyoto,Japan)
 5. Yu Tateishi, Makiko Kusabe, Yuki Sato, Naoya Kondo, Yuriko Yonekura, Kyoko Tobino, Toshiyuki Komiya, Satomi Yonemoto, Tatsu Tsukamoto, Eri Muso :Clinicopathological characteristics of rapidly progressive renal failure without ANCA :a retrospective analysis of 33cases ISN NEXUS April15-18,2010 (Kyoto,Japan)
 6. Eri Muso, Kazuko Uno, Yu Tateishi, Toshiyuki Komiya, Toshiko Ihara, Kazuo Suzuki:Effect of IVIg monotherapy on “cytokine and chemokine storm”in acute phase of MPO-ANCA positive MPA ISN NEXUS April15-18,2010 (Kyoto,Japan)
 7. Kazuko Uno, Eri Muso, Toshiko Ito-Ihara, Katsumi Yagi, Setsuya Fujita, Kazuo Suzuki: Comparison of plasma cytokine levels and IFN α Production capacity amongst healthy subject, MPO-ANCA positive MPA patients ,IgA nephritis.14th International Vasculitis & ANCA workshop June 6-9,2009 (Lund-Copenhagen)
- [国内発表]
1. 武曾恵理：血管炎症候群の病態と診断・治療 第1回安芸血管炎研究会 2011. 3.15 (呉)
 2. 宇野賀津子、武曾恵理、猪原登志子、鈴木和男：ヒトのサイトカイン産生能と疾患特性、個人特性の検討第16回MPO研究会 2011. 1.29 (仙台)
 3. 立石悠、垣田浩子、佐藤有紀、米倉由利子、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、武曾恵理：ANCA 関連血管炎における補体と腎光顕組織の相関性の検討 第16回MPO研究会 2011. 1.29 (仙台)

4. 武曾惠理：急速進行性糸球体腎炎を伴う血管炎症候群 教育セミナー第40回日本腎臓学会西部学術集会 2010.10.9 (広島)
5. 草部牧子、古宮俊幸、立石悠、佐藤有紀、近藤尚哉、米倉由利子、飛野杏子、米本智美、塚本達雄、武曾惠理：ANCA関連血管炎と悪性腫瘍の合併症についての検討 第53回日本腎臓学会 2010.6.17 (神戸)
6. 武曾惠理、宇野賀津子、立石悠、古宮俊幸、猪原登志子、鈴木和男：MPO-ANCA陽性MPAへのIVIg療法の急性期の血中サイトカイン・ケモカインに対する抑制効果 第53回日本腎臓学会 2010.6.17 (神戸)
7. 立石悠、草部牧子、佐藤有紀、近藤尚哉、米倉由利子、飛野杏子、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、武曾惠理：非ANCA関連腎炎の急速進行性腎炎症候群33症例の臨床病理学的特長の検討 第53回日本腎臓学会 2010.6.16 (神戸)
8. 武曾惠理：RPGNを来たすANCA関連血管炎の診断と治療の最前線 第62回北海道臨床腎臓研究会 2010.5.21 (札幌)
9. 武曾惠理：細小血管炎を考える 各課科の現状と今後 血管炎フォーラム in 大阪 2010.3.27 (大阪)
10. 武曾惠理：ANCA関連血管炎の病態診断と治療のUp-to date 献血ベニロン-I 適応拡大記念講演会 2010.3.6 (京都)
11. 武曾惠理：血管炎とグロブリン療法 帝人ファーマ株式会社 大阪支店 社内講演会 2010.2.16 (大阪)
12. 宇野賀津子、武曾惠理、猪原登志子、鈴木和男：MPO-ANCA腎炎患者のインターフェロンシステムの特性：健康人、IgA腎症との比較から第15回MPO研究会 2009.11.8 (栃木)
13. 武曾惠理、宇野賀津子、岩崎由加子、立石悠、古宮俊幸、猪原登志子、鈴木和男：MPO-ANCA陽性MPAへのIVIg療法の急性期の血中サイトカイン・ケモカインに対する抑制効果 第15回MPO研究会 2009.11.7 (栃木)
14. 草部牧子、古宮俊幸、遠藤知美、佐藤有紀、近藤直哉、立石悠、米倉由利子、飛野杏子、米本智美、塚本達雄、武曾惠理：ANCA関連血管炎に膜性腎症を合併した2例 第39回日本腎臓学会西部学術大会 2009.10.16 (和歌山)
15. 米倉由利子、草部牧子、佐藤有紀、近藤直哉、立石悠、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、武曾惠理：MPO-ANCA陽性を伴い腎・血管病変を呈した若年姉妹例の報告 第39回日本腎臓学会西部学術大会 2009.10.16 (和歌山)
16. 武曾惠理：RPGNの治療 第50回和歌山腎疾患勉強会特別講演 2009.9.17 (和歌山)
17. 米倉由利子、塚本達雄、草部牧子、佐藤有紀、近藤直哉、立石悠、飛野杏子、糟野健司、古宮俊幸、米本智美、深澤晃、武曾惠理：血漿交換療法とステロイド投与を併用した抗GBM抗体関連腎炎3症例 第30回日本アフレスシス学会 2009.9.12 (札幌)
19. 武曾惠理：抗サイトカイン療法は血管炎症候群に臨床応用できるのか 第74回日本インターフェロン・サイトカ

イン学会学術集会 2009.6.26 (京都)

20. 米倉由利子、佐藤有紀、近藤尚哉、立石悠、飛野杏子、古宮俊幸、米本智美、福内史子、塚本達雄、武曾惠理：ステロイド治療を行い全身状態の安定を得た進行型抗GBM抗体関連腎炎3症例についての報告 第52回日本腎臓学会学術総会 2009.6.5 (横浜)
21. 立石悠、佐藤有紀、近藤尚哉、米倉由利子、飛野杏子、古宮俊幸、糟野健司、福内史子、米本智美、塚本達雄、武曾惠理：血圧異常高値、MPO-ANCA陽性の25歳女性の一例 第33回京大・北野腎病理カンファレンス 2009.3.18 (京都)
22. 武曾惠理、宇野賀津子、猪原登志子、鈴木和男：MPO-ANCA腎炎、IgA腎症患者、健常人の血漿中サイトカイン・ケモカイン及びIFN- α 産生能の比較厚生労働科学研究政策創薬総合研究事業 血管炎治療のための人口ポリクロー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20年度第2回班会議 2009.1.10 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

- 1) Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Ozaki S, Tomino Y, Hashimoto H, Yamagata: Pathology of ANCA-related vasculitis: Proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol 12 : 277-291. 2008

急性期川崎病に対する超大量単回免疫グロブリン療法（IVIG）単回投与の効果をバイオマーカー、酸化ストレス、アディポサイトカインから考察する

分担研究者 氏名：佐地 勉 東邦大学医療センター大森病院小児科 教授

研究協力者：高月晋一、監物 靖、直井和之、嶋田博文、池原 聡、中山智孝*、松裏裕行**（東邦大学医療センター大森病院小児科:**准教授、*講師、助教）、高橋 啓（同大橋病院病理、教授）、小林 徹（群馬大学小児科 助教）、盛田俊介*、寺田江里（同 大学院、臨床検査教授*）、川合眞一（同 膠原病内科）

研究要旨：急性期川崎病(KD)に対する静注用ガンマグロブリン製剤（IVIG）の超大量単回療法前後で有用性の指標を検討した。

I. 急性期川崎病（aKD）において、心筋ストレスマーカーである brain natriuretic peptide (BNP) と amino-terminal pro-fragment brain natriuretic peptide (NTproBNP) が上昇すると報告されている。

IVIG 前では、平均 BNP 値 92.9pg/ml(正常<20>)、NTproBNP 値: 1639.4pg/ml(正常<170>)であり、両者は統計学に有意な相関を認めた ($r = 0.93, p < 0.05$)。

治療前炎症マーカーとの相関は、両ペプチドとも CRP 値 WBC、NTproBNP; 好中球数であった。9 例で IVIG およびステロイドパルス療法、Infliximab 療法等の追加治療前後での比較を行ったが、7 日目～10 日目の検討で、統計学的に有意な低下を認めた。心筋ストレスマーカー—の BNP、NTproBNP は上昇しており、IVIG その他の治療薬投与後に有意に低下した。初回 IVIG 治療前の BNP が高値の場合には、追加治療を要する率が高かった。

II. 大量免疫グロブリンの効果を Multiple Biomarker（血管炎マーカー、血栓マーカー、心筋細胞質マーカー、心筋構造蛋白マーカー、心筋ストレスマーカー）から検討した。治療開始前の各マーカーでは、D-ダイマー(2.6vs6.0)、BNP(24.7vs72.0)、NTproBNP (374vs1286)、T-Bil(0.54cs1.0)値が、反応例に比して不応例で高い傾向を認めた。治療前、治療後 3 日目における変化率では、CRP のみ不応例で減少率が少ない傾向にあった。7 日目においては、反応例に比して不応例では、NTproBNP、HS-CRP が高い傾向を示した。Multiple Biomarker は、免疫グロブリン療法に対する治療効果の指標として有要である可能性がある。

III. 急性期川崎病の IVIG 治療前後でアディポサイトカイン Family のなかの数種のサイトカインを測定した。Resistin level は KD 群で HC,FC 群より有意に高値であった。一方、

HMW adiponectin, leptin, visfatin は有意な高値を示さなかった。そして、この上昇した Resistin は、IVIG 後に有意に低下し、また IVIG 無反応群で有意に高かった。そして、多変量モデルでは CRP 値と最も良い相関を示した。Resistin は他のアディポサイトカインと異なり、IVIG 療法の効果を判定できる有意なマーカーと考えられる。

A. 研究目的

炎症性血管炎である急性期川崎病の治療薬、静注用免疫グロブリン (IVIG) の効果の判定の一つとして、

I. 急性期川崎病 (aKD) において、心筋ストレスマーカーである brain natriuretic peptide (BNP) と amino-terminal pro-fragment brain natriuretic peptide (NTproBNP) が上昇すると報告されている。我々は既に BNP 値と心エコー上の心筋拡張能低下が相関することを報告しているが、免疫グロブリン (IVIG) の心筋ストレスマーカーに及ぼす影響は良

II. 日常的な炎症マーカーである WBC, CRP の低下や、TNF α , IL-6 等のサイトカインは、重症度や有効性の判定で良い指標となるが、血管炎による臓器障害をどのように反映するかは不明な点が多い。また、IVIG により炎症は沈静化されても冠動脈に後遺症を来たす症例が存在する。

今回、血管炎を主な障害場所とする aKD において、多くのバイオマーカーを同時に測定し抗炎症、抗血管炎、抗心筋細胞、抗内皮細胞等の IVIG の多彩な効果、ならびに IVIG 不応性を推測する。

III. 血管炎を主な障害場所とする aKD において、アディポサイトカインは脂肪組織 Adipose tissue から分泌されるサイトカ

インの一種で、近年メタボリック症候群、糖尿病、肥満、動脈硬化以外にも、血管炎や炎症においても重要な役割を果たす事が報告されている。抗炎症、抗血管炎、抗心筋細胞、抗内皮細胞等の IVIG の多彩な効果、ならびに IVIG 不応性を推測する。

B. 研究方法

I. BNP, NT-pro BNP

大量 IVIG 療法前後に血漿 BNP (CLEIA法) と血清 NTproBNP (ECLIA法) を測定し炎症性マーカー、心エコー上の左室駆出率との相関を検討した。また、IVIG 反応例と不応例で、治療前値を検討した。IVIG 投与量: 2g/kg/day。不応例への追加療法: Steroid Pulse: 10例、Infliximab: 3例。炎症性マーカーとして、WBC, CRP, % neutrophile を測定し比較した。

II. 検索対象バイオマーカー

血管炎マーカー (高感度 CRP: HsCRP)、血栓マーカー (D-dimer)、心筋細胞質マーカー (CK, CK-MB, H-FABP)、心筋構造蛋白マーカー (Troponin T; TnT, Troponin I; TnI)、心筋不全・心筋ストレスマーカー (ANP, BNP, NT-proBNP)、酸化ストレスマーカー (Bil)。

上記のバイオマーカーを IVIG 投与前、投与後 2 日目、7 日目で血清および血漿にて評価した。IVIG 治療への反応例、不応

例(投与終了 24 時間以内に 37.5 度以下にならないもの)に分け、これらのマーカー値の変動を検討した。

III. Adipocytokines

血清中 Resistin, High-molecular weight HMW adiponectin, leptin, visfatin を ELISA で測定した。

対象

I. 急性期川崎病症例 31 例 (男 16 例、女 15 例、年齢: 中央値: 1 歳、3 ヶ月~148 ヶ月)の aKD の典型例を対象とした。

II. 急性期川崎病症例 10 例(平均 3 歳 0.6 ~11 歳 男 4: 女 6)。全例で初期治療に IVIG 療法を施行されている。小林スコア 5 点未満 (4 点以下) の軽症例での検討。年齢 ; : 3 ヶ月-12 歳、平均 36 ヶ月、中間値 31 ヶ月、41 例 19 男、22 女。

III. 急性期川崎病症例 56 例、健常小児対照 (HC) 30 例、急性感染症対照 (FC) 31 例、全: 117 例。

C. 結果

I. BNP, NT proBNP の IVIG 前後の値を示す。BNP 平均値は、34.5、NTproBNP は 581pg/ml であった。BNP も NT proBNP も IVIG 後には有意に ($p < 0.05$) 低下していた。BNP、NTproBNP の正常例と、異常高値例における追加療法を要した症例の比較では、BNP 高値例 20 中 16 例、NTproBNP 高値例 27 例中 8 例では追加療法を必要とする症例があり、正常値より多い傾向があった。

II. IVIG 不応例でステロイドパルス療法を施行されたのは 3 例であった。冠動脈

瘤を症例はなかった。反応例と不応例では、治療開始病日には差がなかった (4.1 vs 3.7 病日)。治療開始前の各マーカーでは、D-ダイマー (2.6 vs 6.0)、BNP (24.7 vs 72.0)、NTproBNP 374 vs 1286)、T-Bil (0.54 vs 1.0) 値が、反応例に比して不応例で高い傾向を認めた。しかし、治療前、治療後 3 日目における変化率では、CRP のみ不応例で減少率が少ない傾向にあった (-39% vs -25%)。また、7 日目においては、反応例に比して不応例では、NTproBNP (89 vs 159)、HS-CRP (0.2 vs 0.32) が高い傾向を示した。

軽症例の検討では、T-Bil (0.6 ± 0.3 から 0.3 ± 0.1 へ ($p < 0.001$) vs 0.9 ± 0.7 から 0.4 ± 0.2 へと低下した ($p < 0.05$)。CRP は IVIG 7 日目で、反応群 0.6 ± 0.7 で不応例: 2.5 ± 5.1 ($p = 0.05$) と有意に低下していなかった。

III. Adipocytokine のうち、Resistin, HMW Adiponectin, Leptin, Visfatin を検索した。Resistin は急性期で増加し、熱性疾患よりも高値である。Resistin level は KD 群で、HC、FC 群より有意に高値であった。一方、HMW adiponectin は熱性疾患で KD と手低下し、leptin, visfatin は有意な高値を示さなかった。IVIG 前後の値では、上昇した Resistin は、IVIG 後に有意に低下し、また IVIG 無反応群で有意に高かった。そして多変量モデルでは CRP 値と最も良い相関を示した。他の 3 つの Adipocytokine は有意な変化を示さなかった。

D. 考案

I. aKD には急性期の特有な心筋炎様の低心機能状態が見られる。IVIG はこの急性

期の心筋ストレスマーカーである、BNP, NTproBNP を有意に減少させた。症例の60%程度で異常高値を示す症例では追加療法を必要とする傾向があり、これらの心筋ストレスマーカーは重症度の新たな指標となる可能性がある。心筋ストレスマーカーは重症度の新たな指標となる可能性がある。

II. IVIG の有効性の判定には、解熱傾向、WBC や顆粒球の低下、CRP 低下、等が一般診療上用いられてきたが、今回の検討で血管炎を主症状とする KD では、血管炎の炎症マーカーでもある HsCRP、血栓マーカー心筋ストレスマーカー、酸化ストレスマーカーも IVIG 前後で変動し、効果の指標となり得ると考えられた。血管炎を主症状とする aKD では血管障害のマーカーと考えられる

炎症マーカー (CRP)、血栓マーカー (D-dimer)、心筋ストレスマーカー (BNP, NTproBNP)、酸化ストレスマーカー (T-Bil)が IVIG 前後で変動し、効果の指標となり得ると考えられた。また、軽症例でも炎症マーカー (CRP)、酸化ストレスマーカー (T-Bil)は IVIG 不応例で改善不良であった。

III. Adipocytokine の中で Resistin は HMW Adiponectin などの他のアディポサイトカインと異なり、IVIG 療法の効果を判定できる有意義なマーカーと考えられる。

E. 結論

IVIG 治療の有効性を判定する指標の一つとして、

I. 心筋ストレスマーカーである BNP, NT

proBNP は有用性が高いと考えられる。

II. 多種類の血液・血栓、心筋ストレス、心筋虚血などのバイオマーカーの組み合わせにより、IVIG 療法の治療効果の指標としての多方面からの評価は有用である。

III. Resistin は Adiponectin などの他のアディポサイトカインと異なり、IVIG 療法の効果を判定できる有意義なマーカーと考えられる。

F. 参考論文

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **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
2. **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Infliximab).Annual Review 循環器2011:中外医学社,2011.1、東京
3. 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]
4. 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
5. 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
 6. 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
 8. 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・新生児循環器疾患看護 10. 川崎病. *こどもケア*. 2011; 6: 52-58
 9. **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 Infliximab. *Annual Review 循環器* 2011. 中外医学社. 2011
 10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. JCS Working Group: Guidelines for Diagnosis and management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2008). *Circ J* 74(9): 1989-2020, 2010
 14. **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
 15. **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
 16. **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
 17. 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
 18. **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
 19. 小林徹、**佐地勉**: 川崎病 (心合併症を含む). *小児臨床* 63 : 618-622. 2010
 20. 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
21. Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, Foell D, Saito K, Ibuki K, Watanakbe 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
22. 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
23. Okamoto 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
24. **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
25. 荻野廣太郎、**佐地勉**、濱岡建城、菌部友良: 特集 川崎病 ー第 33 回禁忌川崎病研究会ー我が国における難治性急性期川崎病に対する infliximab 療法の現状ー 3 回の使用実態調査結果からー. Progress in Medicine 29:1722-1727, 2009.7
26. **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法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. 福士茉莉子、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. 市田蒨子、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-Pasific 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、市田蒨子、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
 18. 田口雅登、市田蒨子、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、市田露子：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 症候群成人例の罹病率・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-米國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. 林硯亨、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法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 回レミケード研究会.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 回レミケード研究会.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、菌部友良、馬場清、濱岡建城、藤原久義、鮎澤衛、岡田知雄、荻野廣太郎、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、菌部友良、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ー大量 IVIG と抗 TNF α 製剤 (レミケード) の安全性・有用性ー.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ーステロイド?レミケード?ー(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、菌部友良、濱岡建城、原寿郎、小川俊一、市田露子、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