

201128043A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 達夫

平成24（2012）年 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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 達夫

平成24（2012）年 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. 第21回川崎病全国調査における infliximab 使用状況	16
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 ..	22
に関する研究	
小川 俊一・日本医科大学小児科・教授	
3. 川崎病血管炎における酸化ストレスと血小板凝集能測定 of 臨床学的意義	28
～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 ...	36
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	40
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) of	43
Off-label 使用についての使用実態調査	
佐地 勉・東邦大学医療センター大森病院小児科・教授	
7. 症状からみた川崎病難治性の評価に関する研究	47
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-Z スコア計算プログラム	55
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	60
IV. 研究成果の刊行物・別冊 (主なもの)	65

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(IVIG)不応川崎病を難治性川崎病 (refractory Kawasaki Disease:rKD)と定義し、治療を行うため調査・研究を行った。

rKD へのインフリキシマブ投与例は、次第に多くなっている (約 50~55 例/年)。川崎病学会での集積数は第 2 1 回川崎病全国調査での集積数より少なかった (約 1/2)。川崎病学会会員以外もインフリキシマブを使用していることが想像される。インフリキシマブ使用については、我々の研究班で示した使用指針案を広めていく必要がある。川崎病の冠動脈障害における血栓溶解療法では、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。今回、抗血小板薬服薬の効果にトロンボキサン B2 測定法が有用であることが示された。この方法はワーファリンの PT-INR と同じような地位を占める可能性がある。そのことで、患者の服用コンプライアンスの向上に確実に役立ち、成人期の冠イベント予防にも貢献すると思われる。バイオマーカーについては、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。このバイオマーカーは IVIG 治療後も使用できるため、従来のリスクスコアより汎用性が大きい。不全型川崎病でも初回 IVIG 不応例が存在した。不全型川崎病も rKD は存在する。やはり PRV-1 は不全例でも初回 IVIG 不応例は非常に高いことが示された。また、IVIG 反応例では症状消失に 10 日間以上かかる例では、冠動脈拡大がおこる危険性があるため、これらの例では注意深い観察が必要である。川崎病特異自己抗原の可能性のある蛋白質が同定された。今後の症例を増して確認したい。日本小児の正常冠動脈径集積がほぼ終わっている。このデータを元に、冠動脈径で Z スコアの計算されるようになる。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。

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器官病態系内科部長

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診断基準の世界的流れはZスコア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、第21回川崎病全国調査におけるインフリキシマブ使用状況

第21回川崎病全国調査は、2009年1月1日より2010年12月31日の2年間に小児科を標榜する100床以上の病院、および小児科のみを標榜する100床未満の専門病院を受診した川崎病初診患者を対象に郵送により実施した。

本研究では初回IVIG投与後の追加投与療法としてのインフリキシマブ(IFM)投与状況に加えて、初回免疫グロブリン療法不応例に対する追加投与としてのIFM投与状況を、性、年齢(2歳未満と2歳以上)、診断の確実度(定型例、不定型例、不全型)別に解析した。

本調査は、自治医科大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した(2010年8月31日、疫10-23)。

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14施設23症例に対して2次アンケート調査を施行した。

3、抗血小板療法の効果のモニタリング法開発

1) 全血血小板凝集能測定法(吸引圧力法)の有用性

対象は川崎病遠隔期48例(15.4 ± 9.2)、う

ち無投薬群 29 例、アスピリンを中心とした抗血小板薬療法群 19 例である。通常の採血に併せて本研究用の血液を採取し、以下の測定を行った。

○光散乱法：クエン酸加血から精製した多血小板血漿を用いて、血小板自然凝集時の凝集能を測定する。10 秒間に検出された散乱強度の合計（総散乱強度）の変化を 10 分間経時的に測定し、形成された凝集塊の数に比例する値として定量化する。

○吸引圧力法：クエン酸加血に血小板凝集惹起物質として collagen または ADP を 4 濃度添加し、反応させた血液がフィルターチップで吸引され、フィルターに血小板凝集塊が目詰まりすることにより生ずる陰圧を測定する。

2) 全血血小板凝集能測定を用いた抗血小板薬の薬効評価

対象は川崎病遠隔期 37 例(年齢 14.4 ± 8.7)、うち無投薬群 17 例、抗血小板療法群 20 例であった。通常の採血時に併せて本研究用の血液を採取し、血小板凝集能測定、血清トロンボキサン B2 測定の測定を行った。

(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

IVIG 療法前後での血漿中のサイトカイン (IL-6, IL-8, G-CSF, sTNFR-1, sTNFR-2) および幼若好中球が発現する polycythemia rubra vera 1 (PRV-1) の蛋白量を定量した。測定には、各々サイトメトリックビーズアレイシステム (BD バイオサイエンス) および免疫染色フローサイトメトリーを用いた。

(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

川崎病患者自己抗体が反応する抗原を同定するには、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。ゲル中のタンパク質を PVDF 膜に転写し、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抗原を同定した。

患者反応性のスポットよりタンパク質を抽出し、抗原タンパク質を同定した。同定したタンパク質を用いて 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。

ラット心臓の免疫組織学的染色は、常法に従いタンパク質 A に対する市販抗体 (Sigma 社) を用いて行なった。抗体の特異性は、タンパク質 A を過剰に発現させた HEK293T 細胞およびタンパク質 A の mRNA を siRNA 法によりノックダウンした同細胞を試料としたウェスタンブロッティングにて検討した。

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

対象は 2010 年 9 月から 2011 年 8 月末までの 1 年間に Rm を使用した KD 症例とした。方法は、川崎病学会の主な会員 370 名へ郵送法により使用の有無を確認した。

7、症状からみた川崎病難治性の評価に関する研究

1) 追加治療を必要とした川崎病不全型の臨床的検討

対象は2010年7月～2011年6月までに国立成育医療研究センターに入院した連続154例の内、初回IVIG投与時に主要4症状以下だった症例で、初回IVIG不応だった例を対象とする。これらの症例の入院時及び初回IVIG投与時の所見、初回IVIG投与後の治療経を検討する。

2) 川崎病における解熱と他の主要症状消失の時間的検討

2008年1月から2010年6月までの国立成育医療研究センターで初回IVIG投与入院治療を行った連続する川崎病患者217名を対象とする。臨床症状を電子カルテより後方視的に検索し、主要症状、解熱日を0日とし、主要症状が消失するまでの日数、発症1ヶ月時点での冠動脈合併症(CAA)の有無を検討する。95パーセントタイル値をカットオフ値として、症状遷延例を抽出した。

(倫理的配慮) これらの研究は、連結匿名化で行っており、個人が同定されないようにした。

8、小児冠動脈内径標準値とZスコア計算式の作成

研究への参加登録をした施設が、実施者氏名、超音波診断装置名、診断名(受診理由)、基礎疾患名、検査日、生年月、性別、身長、体重、冠動脈内径(セグメント1、5、6、11)をデータ登録する。シミュレーションにより、4000症例のデータが必要と見積もった。2010年5月より登録を開始し、2011年11月現在、約3500症例が登録されている。2011年1月に中間解析として、約1900症例を解析し、その結果をエクセル上で利用できるプログラムを開発した。

C. 研究結果

1. 第21回川崎病全国調査におけるインフリキアイマブ使用状況

インフリキシマブ(IFM)投与の割合は初回IVIG使用例のうち0.9%であった。診断別では不定型例がやや多く、性別では男が多かっ

た。2歳未満と2歳以上に分けてみると、2歳以上が多かった。

同様に、IVIG不応例について追加治療の割合をみた。IFM投与の割合は4.3%であった。診断別では不定型例が多く、性別では男が多かった。2歳未満と2歳以上に分けてみると、2歳以上が多かった。

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】972施設中498施設より回答があった。血栓溶解療法は48施設で施行されていた。15施設、23症例に対し2次調査を施行した。【2次調査】11施設より21症例の回答があった。急性心筋梗塞(AMI):5症例、瘤内血栓(non AMI):19症例であった。使用薬剤と方法は、ICT(冠動脈内血栓溶解)単独療法が7例だった。全身投与療法(DIV):9症例だった。併用療法は5症例だった。【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%、DIV単独療法では75%、併用療法では50%が有効であった。【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%、DIV単独療法では75%、併用療法では50%が有効であった。大きな副作用は特になかった。

3. 抗血小板療法の効果のモニタリング法開発

1)全血血小板凝集能測定法(吸引圧力法)の有用性

コラーゲン凝集惹起による吸引圧力法のPATIと、従来の光散乱法によるクラス判定は、負の相関を示した。また、ADPの凝集惹起によるPATIにおいても、クラス判定と

負の相関を示した。

チエノピリジン系薬剤の併用群の PATI は、非併用群と比較し有意に高値を示した。

2)全血血小板凝集能測定を用いた抗血小板薬の薬効評価

コンプライアンス不良例を除いた抗血小板療法群の PATI は、無治療群と比較して有意に高値を示し、血清トロンボキサン B2 値は有意に低値を示した。コンプライアンス不良例の PATI は、無治療群と同様に低値を示し、トロンボキサン B2 は高値を示した。内服が改善されたと思われる 2 か月後の PATI は上昇し、トロンボキサン B2 は低下した。

4. 難治性川崎病のバイオマーカーの検討

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 ($p < 0.05$)。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 ($p < 0.01$ & $p < 0.05$)。7 種目の測定値を用いた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 (0.148) を決定した。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%で。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

川崎病患者約 44 名について二次元ウェスタンブロットを行い、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。同様の実験をすべての患者について行い、抗原タンパク質を同定した (特許申請の関係で、タンパク質名は記載せずタンパク質 A と表記する)。

タンパク質 A は HEK293T 細胞にて大量に発現し、精製抗原を得た。

さらに、タンパク質 A に対する抗体を用いて、ラット心臓冠動脈を免疫組織染色した結果、冠動脈に陽性のシグナルを得た。使用した抗体のウェスタンブロットイングにおけるシグナルは、タンパク質 A を過剰に発現させた HEK293T 細胞では、明瞭なシグナルであり、タンパク質 A の mRNA を siRNA 法によりノックダウンした同細胞では認められないことから、特異性は高いと考えられた。

6. 急性期川崎病難治例に対する抗 TNF α 製剤インフリキシマブ (IFM) 使用についての使用実態調査

2011 年度には 53 例において使用されていた。80.0%で有効の判定であり、無効判定は 10.3%であった。またアナフィラキシー等の主要な副作用は経験されておらず、発疹、発熱などで比較的安全に使用されていた。冠動脈障害については使用時期が 10 日未満であれば、冠動脈瘤を形成する頻度が 11.1%と極めて低い結果が得られた。IVIG 不応例には抗 TNF α 製剤が有効で、しかも安全に使用されている事が推察される。今後も安全性に関して症例の注意深い観察が必須である。

7. 症状からみた川崎病難治性の評価に関する研究

1) 追加治療を必要とした川崎病不全型の臨床的検討

初回 IVIG 投与時に主要 4 症状以下だった

症例で、初回 IVIG 不応だった例は4例のみであった。年齢は2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、そして3歳6ヶ月であった。4例全例で抗菌薬を投与していた。CRPは1例を除く5mg/dl以上であった。初期 IVIG 投与時に主要症状が4症状以下であった34例のうち、PRV-1(Polycythemia rubra Vera-1)を初回 IVIG 投与直前に計測できた24例とこの4例のPRV-1を比較した。Non-resがIVIG不応の4例、ResがIVIG反応の24例である。Mann-Whitney 検定で $P=0.0018$ で有意に、IVIG不応の4例が、反応例よりPRV-1が高かった。この4例ともすべて高い。

2) 川崎病における解熱と他の主要症状消失の時間的検討

症状遷延例は217名中11名であった。遷延した症状は、眼球結膜充血4名、口唇発赤・莓舌6名、四肢末梢変化1名であった。冠動脈合併症を残したのは217例中15例(7%)で、内、症状遷延群11名中7名(63.6%)、症状消退群206例中8例(4.4%)であった。すなわち、冠動脈後遺症は症状延々群で有意に多いことになる。統計的には、Odds ratio=43.3 (95%CI:10.5-178.7)で、10日以上症状遷延群では冠動脈合併症を残す危険性が非常に大きいといえる。

8. 小児冠動脈内径標準値とZスコア計算式の作成

各年齢、各部位でZスコアを計算するプログラムを作成した(詳細は分担の報告書参照)

D. 考察

1. 第21回川崎病全国調査におけるインフリアイマブ(IFM)使用状況

IFMは川崎病全体の0.9%、初回IG治療不応例の4.3%に使用されていた。不応例に対する治療法としてはIG追加投与が最も一般的(不応例の91.5%に使用)であり、これと比較するとIFM使用の頻度は低かった。その理由として、(1)小児科医の間でIFM使用に

なれていないケースがあること、(2)川崎病に対するインフリアイマブの使用が健康保険では未だに認められていないこと、などが考えられる。今後とも川崎病患者に対するIFM使用の有効性と安全性を明らかにしていく必要がある。

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。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この実態調査はおそらく世界で初めてである。血栓形成の症例数は多くないが、UKおよびt-PAを用いた血栓溶解療法は有効との結果が得られた。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。とりわけ、副作用がなかったことは重要である。

3. 抗血小板療法の効果のモニタリング法開発

本研究により、吸引圧力法による全血血小板凝集能測定が、川崎病遠隔期例に対するアスピリンを中心とした抗血小板療法中の薬効評価判定に有用であることが示された。

さらに実際の臨床では、作用機序の異なる抗血小板薬の併用療法も多く行われていることから、薬効も総合的に評価することが必要である。そこで、アスピリンとチエノピリジ

ン系薬剤の併用について ADP を凝集惹起物質として検討した結果、チエノピリジン系薬剤の併用例では、非併用例と比較して、抗血小板作用が高まる可能性が示唆された。

また近年、アスピリン不応性が問題視されているなか、その原因は未だ解明されていないが、実際にはコンプライアンスに問題があることも多いことが指摘されている。コンプライアンスに関しては、問診だけでは確認が困難であることから客観的指標が必要であった。血小板凝集能および血清トロンボキサン B2 測定は、抗血小板薬の薬効評価のみならず、コンプライアンス不良の評価に有用であることが示された。このような結果を患者に示すことで、抗血小板薬の必要性を認識し、服用を継続することへのモチベーション維持の一助になることが期待される。

4. 難治性川崎病のバイオマーカーの検討

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。今後、この 2 項目を用いて患者群を層別化し、さらに簡便な予測スコアの計算式を作成すること、前向き研究で新たな患者コホートについてその有効性を検証する予定である。

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

川崎病自己抗原の候補タンパク質 A を同定し、同タンパク質を用いた ELISA 測定系を構築し、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。また、タンパク質 A は、心臓冠動脈で発現しており、川崎病の主な病変が冠動脈に認められることから、タンパク質 A に対する免疫反応が発症要因の一つである可能性も示唆された。

6. 急性期川崎病難治例に対する抗 TNF α 製剤インフリキシマブ(IFM)使用についての使用実態調査

これまでは、心不全の悪化が懸念される超

急性期は使用が避けられていたが、IVIG 不応例の判断が早くなったせいか IFM が 10 日未満に使用されれば冠動脈瘤の出現頻度は低く 9.6%、10 日以後に使用された場合の 44.1% よりも低いと予想される。

IFM には多くの急性期・慢性期の合併症が報告されており、特に川崎病の好発年齢である、乳幼児においては安易に使用するべきではないとする意見が多いが、重篤な副作用は経験されていない。

7. 症状からみた川崎病難治性の評価に関する研究

1)追加治療を必要とした川崎病不全型の臨床的検討

川崎病不全型でも IVIG 不応が 3 4 例中 4 例 (11.7%) に存在していた。この IVIG 不応の頻度は、確診例とほぼ同等である。このことは、川崎病診断基準にある主要症状の多少と IVIG に対する反応性では、特に関係のないことを示唆している。最も重要なのは、不全型の IVIG 不応例でも PRV-1 が不全型 IVIG 反応性に比し、有意に高値であったことである。このことは、群馬スコアなど AST、好中球、CRP など血液検査成績だけから判定するスコアに比し、PRV-1 は川崎病の IVIG 不応予測法として優れている事を示唆している。

2)川崎病における解熱と他の主要症状消失の時間的検討

発熱以外の症状遷延群では冠動脈合併症のリスクが高いことが示唆された。全ての症状が消失するのは通常発症後 10 日以内である。発症後 10 日以上症状が消失しない例では、注意深く、心エコーで冠動脈評価を行う必要があることを示している。このように主要症状 (目が赤い、唇が赤いなど) は異なる観察者間、同一観察者の日による相違が影響する可能性があるため、主観を排除する標準化された基準が必要になるかもしれない。

8. 小児冠動脈内径標準値と Z スコア計算式

の作成

今回開発したプログラムは、中間解析の結果を基にしているため完成版ではない。完成版を作成する際には±5SD までの表示とする予定である。

E. 結論

初回 IVIG 不応の難治性川崎病へのインフリキシマブ投与例は、次第に多くなっている。川崎病学会での集積数は第21回川崎病全国調査での集積数より少ないことは、一般の小児科医もインフリキシマブを使用していることが想像される。インフリキシマブ使用については、昨年に我々の研究班で示した使用指針案を広めていく必要を実感した。

川崎病の冠動脈障害における血栓溶解療法では、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。また初期調査では、川崎病既往成人に急性冠症候群の発症が相当数認められた。これらの病態に血栓形成が関与するのか検討が必要である。

抗血小板薬服用のモニタリング方法はなかった。今回、トロンボキサンB2測定法が有用であることが示された。この方法はワーファリンのPT-INRと同じような地位を占める可能性がある。そのことで、患者の服用コンプライアンスの向上に確実に役立つし、成人期の冠イベント予防にも貢献すると思われる。

バイオマーカーについては、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。初回IVIG不応は感度81.3%、特異度78.3%で。同様に心後遺症合併の危険性は感度85.7%、特異度74.4%だった。このバイオマーカーはIVIG等予後も使用できるため、従来のリスクスコアより汎用性が大きい。

不全型川崎病でも初回IVIG不応例が存在

した。このことは川崎病が不全型か確実例かどうかは初回IVIGへの反応性とは全く別であることが示された。やはりPRV-1で不全例でも初回IVIG不応例は非常に高いことが示された。また、IVIG反応例では症状消失に10日間以上かかる例では、冠動脈拡大がおこる危険性があるため、これらの例では注意深い観察が必要である。

川崎病特異自己抗原の可能性のある蛋白室が同定された。今後の症例を増して確認したい。

日本小児の正常冠動脈径集積がほぼ終わっている。このデータを元に、冠動脈径にZスコアの計算されるようになる。

本研究班の提案したインフリキシマブ（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

1、論文発表

1、 Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, Kotani K, Tsogzolbaatar EO, Yanagawa H. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2009-2010 Nationwide Survey. *Journal of Epidemiology* (in press)

2, Ebata R, Abe J, Yasukawa K, Hamada H, Higashi K, Suwazono Y, Saito H, Terai M, Kohno Y. Increased production of vascular endothelial growth factor-D and lymphangiogenesis in acute Kawasaki disease. *Circulation J.* 2011; 75:1455-1462.

2.

2、学会発表

1、屋代真弓, 上原里程, 中村好一, 柳川洋, 川崎富作. 第21回川崎病全国調査成績. 第31回日本川崎病学会・学術集会(横浜,

2011.9.30). 第31回日本川崎病学会・学術集会抄録集:38.

2. Yasuhiro Katsube, Miharu Akao, Makoto Watanabe, Masanori Abe, Mitsuhiro, Kamisago, Ryuji Fukazawa, Shunichi Ogawa. PTX3, a New Biomarker for Vasculitis, Predicts Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease. The American College of Cardiology's 60st Annual Scientific Session, New Orleans.2011.4.3

3. Yoshihide Mitani, Etsuko Tsuda, Hitoshi Kato, Shunichi Ogawa, Yosikazu Nakamura, Kei Takahashi, Mamoru Ayusawa, Touru Kobayashi, Fukiko Ichida, Masaki Matsushima, Masahiro Kamata, Takashi Higaki, Kenji Suda, Hiroyuki Ohashi, Hiroyoshi Yokoi, Kenji Hamaoka. Acute Coronary Syndrome in Adults with a History of Kawasaki Disease: A Japanese Nationwide Survey. American Heart Association Scientific Sessions 2011, Orland. 2011.11.14.

4. 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, Toyama Univ, Mitsuru Seki, Akihiro Morikawa. Significance of Primary Therapy With Intravenous Immunoglobulin Plus Prednisolone For Severe Kawasaki Disease: Result From Japanese Multicenter Randomized Clinical Trial. American Heart Association Scientific Sessions 2011, Orland.2011.11.16

5. 勝部康弘、上砂光裕、阿部正徳、大久保隆志、深澤隆治、小川俊一. 冠動脈バイパス術後10年以上経過した川崎病の2例. 第6回神奈川県川崎病研究会. 平成23年2月26日

6. 深澤隆治、菌部友良、濱岡建城、濱本邦洋、渡邊誠、阿部正徳、上砂光裕、勝部康弘、小川俊一. Data Mining法を用いた川崎病遺伝子多型解析. 小児循環器学会学術集会、福岡. 平成23

年7月7日

7. 三谷義英、津田悦子、賀藤均、小川俊一、中村好一、高橋啓、横井宏佳、濱岡建城. 成人期の川崎病既往者における冠イベントの実態と病態の解明: 全国調査の初期報告. 小児循環器学会学術集会、福岡.平成23年7月7日

8. 勝部康弘、赤尾見春、渡邊誠、阿部正徳、上砂光裕、深澤隆治、小川俊一. バイオマーカーは症状の揃わない川崎病の補助診断になり得るか? 第114回日本小児科学会学術集会. 東京. 平成23年8月14日

9. 渡邊誠、小川俊一、勝部康弘、深澤隆治、上砂光裕、大久保隆志、赤尾見春、阿部正徳. 就学以前に川崎病後冠動脈障害に対してCABGを施行された症例の予後. 第31回日本川崎病学会・学術集会 横浜. 平成23年9月30日.

10. 赤尾見春、勝部康弘、上砂光裕、阿部正徳、大久保隆志、深澤隆治、小川俊一. 冠動脈バイパス術後15年程経過した川崎病の2症例. 第222回 日本循環器学会関東甲信越地方会. 東京. 平成23年12月3日

11. 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

12. 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

13. 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

14. 市田露子、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

15. 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

16. Suzuki C, Yahata T, Hamaoka A, Fujii M, Ozawa S, Hamaoka K. Whole-Blood Aggregation Test Stimulated by ADP for Evaluation of Blood Aggregation Activity in Kawasaki Disease Patients with Anti-Platelet Management. The 45th Annual Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology, 平成 23 年 5 月 18-21 日（グラナダ, スペイン）

17. 鈴木千夏, 八幡倫代, 濱岡亜希子, 藤井麻衣子, 小澤誠一郎, 濱岡建城川崎病例における血小板小凝集塊の生成と全血凝集能測定法による最低凝集惹起濃度の関係 第 47 回日本小児循環器学会総会・学術集会 平成 23 年 7 月 6-8 日（福岡）

18. 鈴木千夏, 八幡倫代, 濱岡亜希子, 藤井麻衣子, 中村宏明, 小澤誠一郎, 濱岡建城. 川崎病遠隔期における ADP 刺激全血凝集能測定法の有用性 第 114 回日本小児科学会学術集会 平成 23 年 8 月 12-14 日（品川）

19. 鈴木千夏, 八幡倫代, 濱岡亜希子, 藤井麻衣子, 中村宏明, 小澤誠一郎, 濱岡建城. 川崎病抗血小板療法のコンプライアンス評価における血小板凝集能および血清トロンボキサン B2 測定の有用性 第 31 回日本川崎病学会・学術集会 平成 23 年 9 月 30 日-10 月 1 日（横浜）

20. 阿部淳. 川崎病の基本から見直す：川崎病の原因追求の歴史. 第 31 回日本川崎病学会, 横浜. 9 月 30-10 月 1 日, 2011.

21. Fukuda S, Oana S, Sakai H, Kato H, Ito S, Saito A, Abe J, Sakamoto N, Takayama JI. Which biomarkers are associated with non-response to initial IVIG and development of coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease? Peiatric Academic Societies 2011 Annual Meeting. Denver, USA. Apr30 - May3,

2011.

22. Fujimaru T, Ito S, Oana S, Kato H, Saito A, Abe J. Changes in serum cytokine levels during plasma exchange in patients with refractory Kawasaki disease. Peiatric Academic Societies 2011 Annual Meeting. Denver, USA. Apr30 - May3, 2011.

23. Hamada H, Suzuki H, Abe J, Onouchi Y, Suzuki Y, Terai M, Hata A. Inflammatory cytokine profiles under cyclosporine treatment for refractory Kawasaki disease. American Heart Association 2011 Annual Meeting. Orlando, USA. Nov13-15, 2011.

24. 益田博司, 小穴慎二, 土田尚, 石黒精, 阪井裕一, 伊藤秀一, 賀藤均, 斎藤昭彦, 阿部淳. インフリキシマブ療法を行った川崎病患者の冠動脈合併症とサイトカインの検討. 第 114 回日本小児科学会, 東京. 8 月 12-14 日, 2011.

25. 服部淳, 益田博司, 小穴慎二, 阪井裕一, 伊藤秀一, 賀藤均, 阿部淳. 追加治療を要した川崎病不全型の 4 例の臨床的検討. 第 31 回日本川崎病学会, 横浜. 9 月 30-10 月 1 日, 2011.

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

Ⅱ. 分担研究報告

第21回川崎病全国調査における infliximab 使用状況

研究分担者 中村 好一 自治医科大学教授

研究要旨：2011年に実施した第21回川崎病全国調査でインフリキシマブを治療に使用したと報告された患者の解析を行った。

A. 研究目的

1970年以來2年に1回の間隔で20回にわたって、川崎病全国調査が行なわれてきた。今回2009年～2010年の2年間の患者を対象に実施した第21回川崎病全国調査の成績がまとまった。この調査では免疫グロブリン初回投与後にどのような追加投与を行っているかの情報を入手している。本研究では第21回川崎病全国調査のデータを用いて、川崎病患者に対する infliximab 使用状況を明らかにする目的で実施した。

B. 研究方法

第21回川崎病全国調査は、2009年1月1日より2010年12月31日の2年間に小児科を標榜する100床以上の病院、および小児科のみを標榜する100床未満の専門病院を受診した川崎病初診患者を対象に郵送（一部、インターネットサーベイランス参加の施設には電子メールでも依頼）により実施した。

施設の選定は、前回使用した医療機関のリストに、その後現在までの変更を更新したものをを用いた。対象候補施設数は2,072か所であった。

本研究では初回ガンマグロブリン投与後の追加投与療法としての infliximab 投与状況に加えて、初回免疫グロブリン療法不応

例に対する追加投与としての infliximab 投与状況を、性、年齢（2歳未満と2歳以上）、診断の確実度（定型例、不定型例、不全型）別に解析した。

本調査は、自治医科大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した（2010年8月31日、疫10-23）。

C. 研究結果

1. 回収率

依頼状、調査票等を送付した2,072施設のうち、廃院等の連絡があった39施設を除く2,033施設を調査対象とした。回答は1,445施設から得られ、回収率は71.1%であった。そのうち、ホームページより調査票をダウンロードして Excel ファイルで回答した施設が90か所、インターネットサーベイランス参加施設で登録済みの患者ファイルを使用して回答した施設が40か所であった。なお、サーベイランス参加施設でも調査票郵送により協力を得たところもある。

回答があった1,445施設のうち、患者報告があった施設は925施設（回収施設の64.0%）であった。回収率は、都道府県によって58.6%～85.0%の開きがみられた。東日本大震災（2011年3月11日）の被災地からの回答は、福島県でやや回収率が低かった

(前回 75.6%、今回 64.9%) が、その他の県では前回と大きな違いはなかった。

2. 年次推移

今回の調査で報告された2年間の患者数は、2009年 10,975人(男 6,249人、女 4,726人)、2010年 12,755人(男 7,266人、女 5,489人)のあわせて 23,730人であった。

2年間の性別患者数は、男 13,515人、女 10,215人で、2年間平均の罹患率は0-4歳人口10万対 222.9(男 247.6、女 196.9)であった。

患者数の性比(男/女)は1.32、罹患率の性比は1.26でいずれも男の方が高かったが、今回、やや性差が縮小した。過去20回に報告された患者を含めると2010年12月末までの患者数は、合計 272,749人(男 157,865人、女 114,884人)になった。

川崎病患者数の年次推移をみると、1979年、1982年、1986年の3回にわたる全国規模の流行がみられた。その後、年次とともに増加傾向が続き、2005年の患者数は10,000人を超え、2006年には第1回目の流行年(1979年)の約1.5倍となった。さらに2007年、2008年には11,000人を超えた。2009年にはやや減少がみられたが、翌2010年には12,000人を超え、第3回目の大流行年(1986年)に匹敵する患者数となった。

罹患率の年次推移をみると、に示すように、2009年は0-4歳人口10万対 206.2、2010年は 239.6であり、史上最高値となった。

3. 免疫グロブリン(IG)療法

IG治療を受けた者は89.5%(男 89.7%、女 89.3%)であり、性差はなかったが、高年齢になるほど、その割合は減っていた。

今回の調査では、IG使用の場合について、不応例か否かを尋ねた。その結果、IG治療ありの者のうち 16.6%が不応例であった。

性別では男、年齢別では、高年齢に不応例が多かった。

また、初回IGの投与施設についても設問に加えた。その結果、報告施設で投与された者が98%を占めていた。性別、年齢別にみても同様の割合であった。

4. 初回IG投与後の追加治療

追加治療(追加IG投与)の割合は、初回使用例のうち19.1%(再燃時のIG投与を含む)であった。診断別では定型例が多く、性別では男が多かった。2歳未満と2歳以上に分けてみると、2歳以上が多かった。

追加治療(ステロイド投与)の割合は初回IG使用例のうち6.5%であった。診断別では不定型例がやや多く、性別では男が多かった。2歳未満と2歳以上に分けてみると、2歳以上が多かった。

追加治療(infliximab投与)の割合は初回IG使用例のうち0.9%であった。診断別では不定型例がやや多く、性別では男が多かった。2歳未満と2歳以上に分けてみると、2歳以上が多かった。

追加治療(免疫抑制剤投与)の割合は初回IG使用例のうち0.8%であった。診断別では定型例がやや多く、性別では男が多かった。2歳未満と2歳以上に分けてみると、2歳未満が多かった。

追加治療(血漿交換)の割合は初回IG使用例のうち0.5%であった。診断別では定型例が多く、性別では男が多かった。2歳未満と2歳以上では、ほぼ同じ割合であった(表1)。

同様に、IG不応例について追加治療の割合をみた。

不応例の追加治療(追加IG投与)の割合は、91.5%であった。診断別では定型例がやや多く、性別では女が多かった。2歳未満と2歳以上に分けてみると、2歳未満で多

かった。

追加治療(ステロイド投与)の割合は29.0%であった。診断別では不定型例が多く、性別では男が多かった。2歳未満と2歳以上に分けてみると、2歳以上が多かった。

追加治療(infliximab投与)の割合は4.3%であった。診断別では不定型例が多く、性別では男が多かった。2歳未満と2歳以上に分けてみると、2歳以上が多かった。

追加治療(免疫抑制剤投与)の割合は3.7%であった。診断別では不全型が多く、性別では男がやや多かった。2歳未満と2歳以上に分けてみると、2歳未満が多かった。

追加治療(血漿交換)の割合は2.2%であった。診断別では定型例が多く、性別では男がやや多かった。2歳未満と2歳以上に分けてみると、2歳未満がやや多かった(表2)。

D. 考察

Infliximabは川崎病全体の0.9%、初回IG治療不応例の4.3%に使用されていた。不応例に対する治療法としてはIG追加投与が最も一般的(不応例の91.5%に使用)であり、これと比較するとinfliximab使用の頻度は低かった。その理由として、(1)小児科医の間でinfliximab使用になれていないケースがあること、(2)川崎病に対するinfliximabの使用が健康保険では未だに認められていないこと、などが考えられる。

今後とも川崎病患者に対するinfliximab使用の有効性と安全性を明らかにしていく必要がある。

E. 結論

第21回川崎病全国調査のデータを使用して、2009年、2010年2年間のわが国におけ

る川崎病患者に対するinfliximabの使用状況を明らかにした。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, Kotani K, Tsogzolbaatar EO, Yanagawa H. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2009-2010 Nationwide Survey. *Journal of Epidemiology* (in press)

屋代真弓, 中村好一, 上原里程, 柳川洋. 第21回川崎病全国調査成績. *小児科診療* 2012; 75: (印刷中)

Muta H, Ishii M, Yashiro M, Uehara R, Nakamura Y. Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Pediatrics* 2012; 129; e291.

Rodo X, Ballester J, Cayan D, Melish ME, Nakamura Y, Uehara R, Burns JC. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Nature Scientific Reports* 2011; 1(article number 152): 1-7.

Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Parents with a history of Kawasaki disease whose child also had the same disease. *Pediatrics International* 2011; 53(4): 511-514.

Davaalkham D, Nakamura Y, Baigalmaa D, Davaa G, Chimedsuren O, Sumberzul N, Lkhagvasuren T, Uehara T, Yanagawa H,

Kawasaki T. Kawasaki disease in Mongolia: results from 2 nationwide retrospective surveys, 1996-2008. *J Epidemiol* 2011; 21 (4): 293-298.

Uehara R, Miura M, Itabashi K, Fujimura M, Nakamura Y. Distribution of birth weight for gestational age in Japanese infants delivered by Cesarean section. *Journal of Epidemiology* 2011; 21 (3): 217-222.

2. 学会発表

屋代真弓, 上原里程, 中村好一, 柳川洋, 川崎富作. 第 21 回川崎病全国調査成績. 第 31 回日本川崎病学会・学術集会 (横浜, 2011.9.30). 第 31 回日本川崎病学会・学術集会抄録集: 38.

Harada M, Akimoto K, Ogawa S, Katoh H, Nakamura Y, Hamaoka K, Saji T, Shimizu T, Katoh T. Nationwide survey of thrombolytic therapy for coronary aneurysms in patients with Kawasaki disease in Japan. The 10th International Kawasaki Disease Symposium. (Kyoto, 2012.2.9). *Pediatrics International* 2012; 54(supplement 1): 126.

Arima K, Tsuchiya K, Imai Y, Imada Y, Asou S, Sonobe T, Kiyosawa N, Yashiro M, Uehara R, Nakamura Y. Incidence rate of coronary artery lesions in incomplete Kawasaki disease: the results of nationwide surveys. The 10th International Kawasaki Disease Symposium. (Kyoto, 2012.2.8). *Pediatrics International* 2012; 54(supplement 1): 70.

Belay ED, Abrams J, Uehara R, Maddox R, Schonberger L, Nakamura Y. Space-time clustering of Kawasaki disease in Japan. The 10th International Kawasaki Disease

Symposium. (Kyoto, 2012.2.8). *Pediatrics International* 2012; 54(supplement 1): 67.

Abrams JY, Belay E, Uehara R, Maddox R, Schonberger L, Nakamura Y. Increased Kawasaki disease incidence associated with higher precipitation and lower temperatures, Japan, 1991-2004. The 10th International Kawasaki Disease Symposium. (Kyoto, 2012.2.8). *Pediatrics International* 2012; 54(supplement 1): 64.

北野尚美, 屋代真弓, 上原里程, 中村好一, 柳川洋, 鈴木啓之, 武内崇, 末永智浩, 渋谷昌一, 上村茂, 竹下達也. 和歌山県で 1991 年~2008 年に発生した川崎病 1,471 症例の疫学像: 川崎病全国調査報告例の二次分析研究. 第 22 回日本疫学会学術総会 (東京, 2012.1.28). *Journal of Epidemiology* 2012; 22(supplement 1): 129.

上原里程, 屋代真弓, 坪井聡, 定金敦子, 青山泰子, 小谷和彦, 中村好一, 柳川洋. 川崎病患者の在胎週数と出生体重の分布. 第 22 回日本疫学会学術総会 (東京, 2012.1.28). *Journal of Epidemiology* 2012; 22(supplement 1): 129.

中村好一. 疫学: 川崎病全国集計の歴史とわかったこと (教育セッション: 川崎病の基本から見直す). 第 31 回日本川崎病学会・学術集会 (横浜, 2011.10.1). 第 31 回日本川崎病学会・学術集会教育セッション抄録集: 4-5.

牟田広実, 石井正浩, 屋代真弓, 上原里程, 中村好一. 川崎病患者における 11~20 病日に開始された免疫グロブリンの治療効果. 第 31 回日本川崎病学会・学術集会 (横浜, 2011.10.1). 第 31 回日本川崎病学会・学術

集会抄録集：70.

該当なし

北野尚美，屋代真弓，上原里程，中村好一，柳川洋，鈴木啓之，武内崇，末永智浩，垣本信幸，渋谷昌一，上村茂，竹下達也．和歌山県で1997年~2008年に診断され報告された川崎病2,416例の疫学像：川崎病全国調査に報告された和歌山県症例の分析．第31回日本川崎病学会・学術集会（横浜，2011.9.30）．第31回日本川崎病学会・学術集会抄録集：40.

上原里程，屋代真弓，中村好一，柳川洋．川崎病患者の在胎週数と出生体重の特徴．第31回日本川崎病学会・学術集会（横浜，2011.9.30）．第31回日本川崎病学会・学術集会抄録集：39.

中村好一，屋代真弓，上原里程，柳川洋．第21回川崎病全国調査における心障害・心後遺症．第31回日本川崎病学会・学術集会（横浜，2011.9.30）．第31回日本川崎病学会・学術集会抄録集：37.

Sudo D, Monobe M, Yashiro M, Mieno M, Uehara R, Tsuchiya K, Sonobe T, Nakamura Y. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: the nationwide survey of 2007-2008 in Japan. IEA World Congress of Epidemiology (Edinburgh, Scotland, 2011.8.7). J Epidemiol Commun Health 2011; 65 (suppl): A162.

H. 知的財産権の出願・登録状況