

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 ($p < 0.01$ & $p < 0.05$ 、図省略)。

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、0.148 以上を不応と予測すると、感度 81.3%、特異度 78.3%で IVIG 不応を予測することができた (図 3)。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、0.047 以上を後遺症ありと予測すると、感度 85.7%、特異度 74.4%で心後遺症の合併を予測することができた (図省略)。

D. 考察

これまでに行った DNA マイクロアレイを用いたバイオマーカー探索の結果、幼若な好中球に特異的に発現する polycythemia rubra vera 1 (PRV-1) の mRNA 量が、川崎病患者の治療反応性および冠動脈瘤の発症リスクと最もよく関連することが明らかになった。そこで本研究では、末梢血中の好中球に発現している PRV-1 の蛋白量と血中の炎症性サイトカインの濃度を同時に測定

して、難治性川崎病を早期に診断するためにはどのバイオマーカーの組合せが最も有用であるかを検討した。その結果、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。研究目的の項でも述べた通り、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。さらに、これら 5 項目の相関を調べたところ、5 項目とも相互に非常に高い相関係数を示すことが分かった。

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、前向き研究で新たな患者コホートについて予測式の有効性を検証する予定である。

E. 結論

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。

I. 研究発表

別添。

図1. 月別の患者数と検査件数

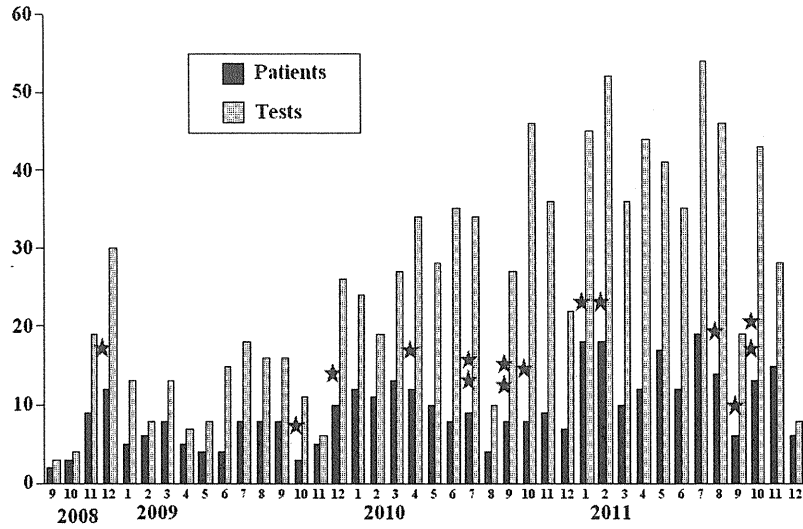


図2. IVIG療法に対する反応性と各バイオマーカーの値

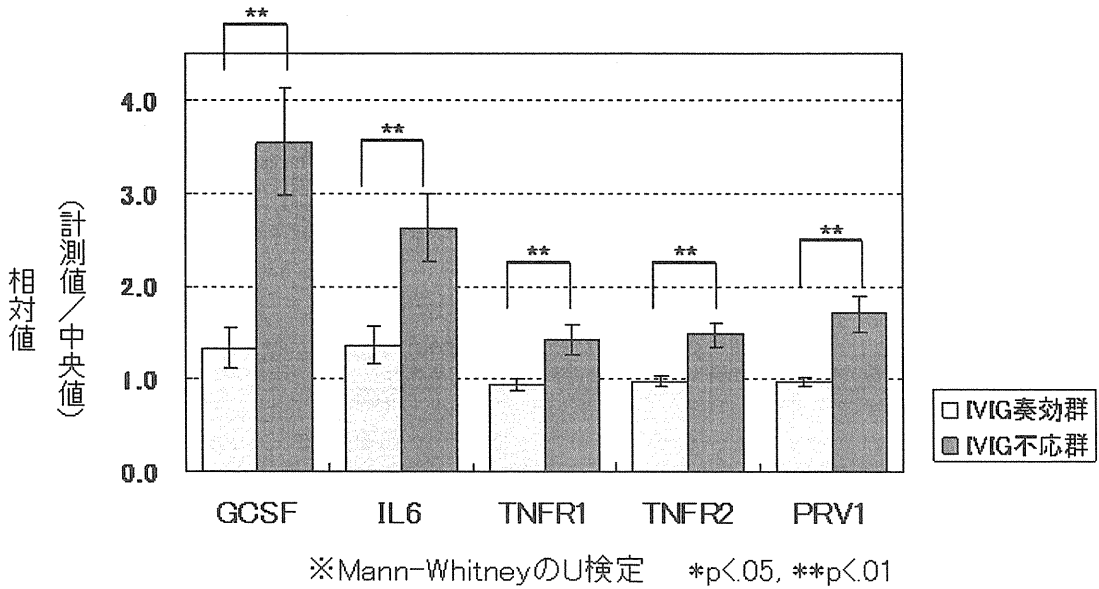


図3. TNFR1 と PRV-1 による治療反応性の予測

(閾値 : 0.148)

		IVIG治療		計
		不応	奏効	
予測 スコア	≥0.148	13	15	28
	<0.148	3	54	57
計		16	69	85

感 度 : 81.3%

特異度 : 78.3%

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

難治性川崎病の治療ガイドライン作成

分担研究報告書

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

分担研究者：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：荻野廣太郎（関西医大教授）、小川俊一（日本医科大学教授）、
濱岡健城（京都府立医大教授）（日本川崎病学会学術委員会）
調査協力施設（医師：敬称略）

手稲溪仁会病院：南雲 淳、関西医科大学香里病院：荻野廣太郎、
北里大学病院：扇原義人、新潟大学歯学部総合病院：鈴木 博、富
山大学：齋藤和由、茨城県立こども病院：塩野淳子、群馬県立小児
医療センター：小林富男、東京医科歯科大学：土井庄三郎、長崎大
学：橋本邦生、東京墨東病院：三澤正弘、大阪医科大学：岸 勘太、
山口大学小児科：平野玲史、札幌医科大学小児科：堀田智仙、九州
厚生年金病院：竹中 聡、山梨大学附属病院小児科：勝又庸行、九
州大学病院：池田和幸、日本医科大学 小児科：小川俊一、国立成
育医療研究センター総合診療部：小穴慎二、横浜市立大学市民総合
医療センター小児科：森雅亮、今川智之、山形大学小児科：鈴木 浩、
東邦大学医療センター大森病院小児科：監物 靖

研究要旨：難治性で IVIG 抵抗性の重症川崎病に対する抗 TNF α 製剤 Infliximab(レミケード)の安全性と効果を検討する目的で、第 6 回全国使用実態調査を行った。その結果、過去 5 年間と同様、2011 年度には 53 例において使用されていた。第 1 回～5 回の集計においては、約 80%で解熱についての有効性があり、無効例は 12.5%であった。また重篤な副作用は経験されておらず、比較的安全に使用されていた。さらに使用時期が 10 日未満であれば、冠動脈瘤を形成する頻度が 22 例中 2 例と極めて低い結果が得られた。重症川崎病で IVIG 不応例には抗 TNF α 製剤が有効で、しかも現時点では安全に使用されている事が推察される。しかし、川崎病では乳幼児例が多く、今後も症例の注意深い観察が必須である。

A. 研究目的

IVIG 不応の急性期重症川崎病 (KD)難治例に対して Off-label 治療薬として Infliximab(レミケード：Rm) が使用されて

から約 6 年が経過した。2006~2010 年の間に計 5 回の使用実態調査を行なって来たが、今回第 6 回目の調査を行ったので報告する。Rm 使用に際しては、多くは IVIG その他

ステロイドを含む急性期薬物療法が無効であった症例において安全性と有用性を明らかにする事が目的である。

B. 研究方法

対象：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。

方法：川崎病学会の主な会員224名へ郵送により使用の有無を確認した。

C. 研究結果

平成23年10月下旬に郵送し、同11月30日現在166施設から回答が得られた。その結果RM使用例は53例(21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。

5回の総計では、有効81%(113/139=81.3%)、無効(15/139=10.8%)11.3%、不明1例であった。副作用は14/139例であった。

D. 考察

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、重大な副作用を来たす“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。

昨年までの検討でも、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。

E. 結論

この6年間の調査により、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。

J. 健康危険情報

なし

K. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. 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]

3. 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

4. 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

5. 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

6. 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・新生児循環疾患看護 10. 川崎病.こどもケア. 2011; 6: 52-58

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. 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

3. 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

4. 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

5. 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

6. 市田路子、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

L. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

6. その他

なし

難治性川崎病の治療ガイドライン作成
分担研究報告書

症状からみた川崎病難治性の評価に関する研究

分担研究者 賀藤 均 国立成育医療研究センター器官病態系内科部長
研究協力者 小穴慎二 国立成育医療研究センター総合診療部医長
研究協力者 伊藤秀一 国立成育医療研究センター腎臓医長
研究協力者 福田清香 国立成育医療研究センター総合診療部研究員
研究協力者 服部 淳 国立成育医療研究センター総合診療部レジデント

研究要旨

追加治療を必要とした川崎病不全型の検討を行った。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。ただ、この4例では冠動脈合併症はなかった。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。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。川崎病不全型でも初回IVIG不応例は存在する。主要症状の多少とIVIG反応性に関係はない。PRV-1の異常高値は、川崎病不全型においてもIVIG不応の予測マーカーになる。

次に川崎病における解熱と他の主要症状消失の時間的な検討を行った。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投与入院加療を行った、連続する川崎病患者217名を対象とした。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。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。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。症状遷延例に冠動脈合併症が多いため、症状が遷延する予測スコアが必要となる。

A. 研究目的

川崎病治療のエンドポイントは冠動脈合併症を起こさずに寛解させることである。我々は初回免疫グロブリン(IVIG)不応の川崎病を難治性川崎病と呼んで、初回 IVIG 後の治療が重要としてきた。しかし、川崎病の症状を満たすことなく不全型でも冠動脈拡大の合併症をおこすことがあ

B. 研究方法

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
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 投与入院加療を行った、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
図 1

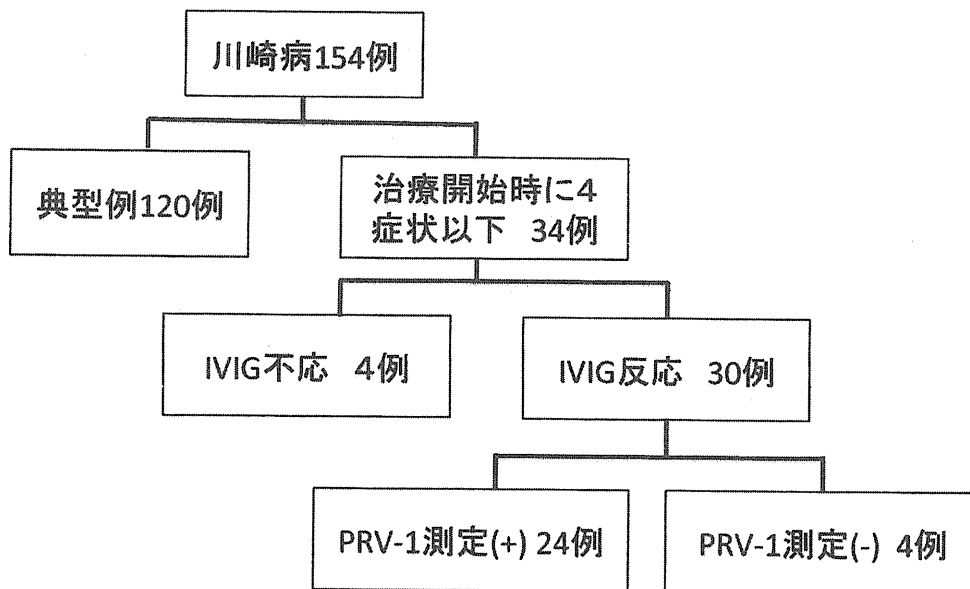
る(日本臨床 2008)。また初回 IVIG 反応例でも冠動脈拡大をおこすことがある。このように、難治性川崎病以外にも、川崎病治療のエンドポイントである冠動脈合併症を起こすことがある。本研究では、これら川崎病不全型、初回 IVIG 反応例での冠動脈合併症について検討することである。

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(年齢、性別、入院時診断、体温、血圧など)、初回 IVIG 投与後の治療経を検討する。

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。

2、研究結果

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 (図 1)。

この 4 症例の入院時所見を下記の図 2 に示す。年齢は 2 ヶ月、3 ヶ月、4 ヶ月、そして 3 歳 6 ヶ月であった。入院時診断は、髄膜炎及び敗血症、頸部リンパ節炎、尿路感染症及び敗血症、敗血症であった。

4 例全例で抗菌薬を投与していた。心拍数は乳児の 3 例で 190bpm 以上であった。白血球数は全例で 10000 以上であった。CRP は 1 例を除く 5mg/dl 以上であった。

この 4 症例の治療開始時所見を図 3 にまとめる。

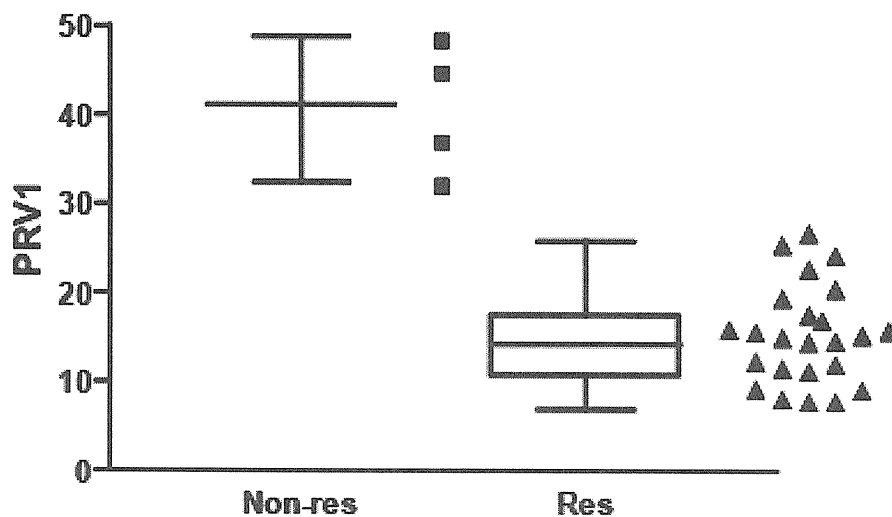
症例	年齢	性	入院時診断	抗菌薬	体温 (°C)	心拍数 (/分)	血圧 (mmHg)	呼吸数 (/分)	WBC (/μl)	CRP (mg/dl)
1	4m	男	髄膜炎 敗血症	CTX	40	210	86/42	50	18900	1.3
2	3y6m	男	頸部リンパ節炎	ABPC/SBT	40.4	120	NA	50	17820	5.1
3	2m	男	尿路感染症 敗血症	ABPC + GM	40.2	210	110/40	50	10750	8.5
4	3m	女	敗血症	CTX	39.6	190	80/38	50	13870	5.4

症例	年齢	性	症状	発熱	眼	口	頸部	四肢	発疹	BCG	入院病日	PRV-1 初回値(病日)	川崎病 治療開始病日
1	4m	男	4	○	×	○	×	○	○	未	day1	32.4(day4)	day5
2	3y6m	男	4	○	×	×	○	○	○	なし	day4	48.8(day7)	day7
3	2m	男	4	○	○	○	×	×	○	未	day3	37.3(day3)	day4
4	3m	女	4	○	○	○	×	×	○	未	day2	45.1(day3)	day3

4例全例に認めた主要症状は発熱、発疹のみであった。頸部リンパ節腫大は乳児例の3例で認めていない。眼球結膜症状は2例で認めていなかった。BCG接種痕は4ヶ月未満の乳児3例ではない。入院病日は第4日以内と初期であった。そのため、川崎病としての治療開始日は、乳

児の3例では第5病日以内であった。

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 を比較したのが下記の図4である。



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

川崎病患者 217 例 (男 130 : 女 87) が対象となった。主要症状の平均出現項目数は 5.5 項目であった。各症状の出現頻度は、

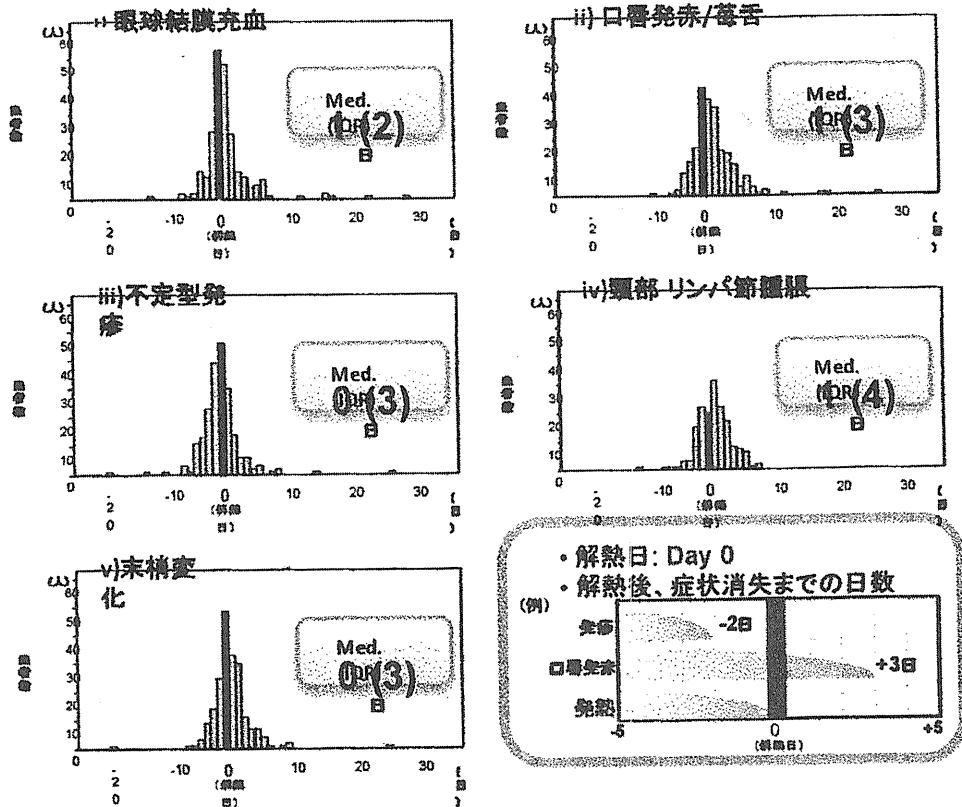
1) 発熱 100%

- 2) 眼球結膜充血 98.2
不定型発疹 94.5
- 4) 頸部リンパ節腫脹 74.2
- 5) 掌跖紅斑・硬性浮腫 92.2%

- 3) 口唇発赤・莓舌 94.9
- であった。

解熱後の各症状の残存期間は図5のごとくである。

図5 各症状の残存期間



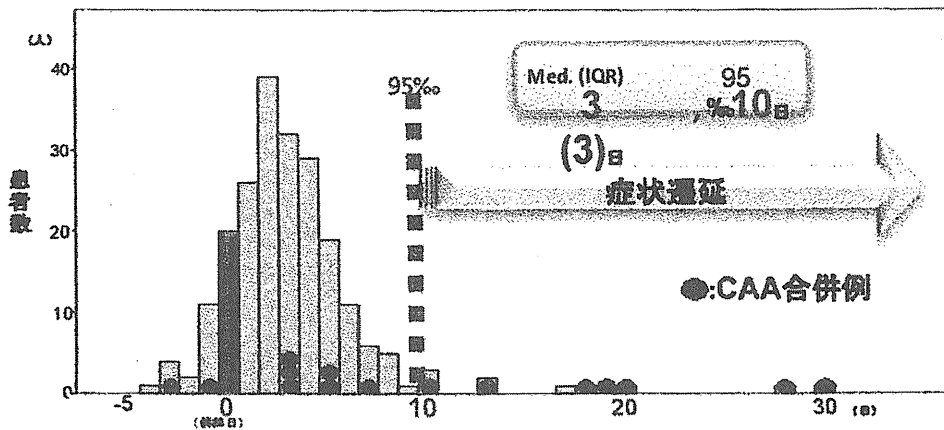
この時、解熱日を day0 として、解熱後、症状消失までの日数を数えた。ここの IQR は四分位置である。全体として、これといったものではなく、全ての症状で遷延しているものがあつたが、特に、眼球結膜充血、口唇発赤・莓舌、四肢末端の変化で、ある群は異常に遷延した症例が

いた。

全症状消失までの期間を検討した結果を図6に示す。

95%タイル以上症状消失の日数は中央値で3日、10日であった。よって、全症状が消失するのに10日かかった症例が症状消失遷延症例とするができる。

図 6



かつ、この症状遷延症例で冠動脈合併例が多かった。

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2

17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。これを統計学的に処理すると、

		CAA(+)	CAA(-)	計
全症状消失までの日数	≥10	7	4	11
	<10	8	198	206

χ^2 検定 $\chi^2 = 57.9(p < 0.01)$ Odds ratio = 43.3(95%CI:10.5-178.7)

合併症を残す危険性が非常に大きいことがいえる。

で、10日以上 of 症状遷延群では冠動脈

D. 考察

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34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。特に、6ヶ月以前の乳児例で、敗

血症を疑う場合は注意を要する。川崎病不全型の IVIG 不応は4例しかいなかったが、冠動脈合併症は全例でなかった。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。従来から、川崎病で冠動脈合併症を起こさないためには第 8～9 病日までに解熱することが重要と経験的に思われてきた。我々のデータは、これを支持する内容である、かつ、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。症状遷延例に冠動脈合併症が多いため、症状が遷延する予測スコアがると有用である。

E. 結論

1、追加治療を必要とした川崎病不全型の臨床的検討

川崎病不全型でも初回 IVIG 不応例は存在する。主要症状の多少と IVIG 反応性には関係はない。PRV-1 の異常高値は、川崎病不全型においても IVIG 不応の予測マーカーになる。

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

川崎病の主要症状は、多くの例で解熱とともに改善し、解熱の前か解熱後数日

後に全て消失する。しかし、解熱後 10 日以上症状が残存する症例では、冠動脈合併症を来す危険性が大きくなるため、慎重な経過観察が必要である。

F. 研究発表

- 1、 (oral)Fukuda S, Oana S, Sakai H, Kato H, Ito S, Saito A, Ito R, Abe J. Which Biomarkers Are Associated with Non-Response to Initial IVIG and Development of Coronary Artery Abnormalities in Children with Kawasaki Disease? PAS 2011 Annual Meeting. Denver, USA. May 1-4,
- 2、 (poster)Fukuda S, Oana S, Sakai H, Kato H, Ito S, Saito A, Ito R, Abe J. Persistence of Non-Fever Symptoms after Fever Resolution Is a Risk Factor for Coronary Artery Abnormalities in Children with Kawasaki Disease. PAS 2011 Annual Meeting. Denver, USA. May 1-4,
- 3、 Masuda H, Oana S, Sakai H, Kato H, Ito S, Abe J. Effects of anti-TNF- α antibody therapy in IVIG-resistant patients with Kawasaki Disease. The 10th International Kawasaki Disease Symposium. 2012. Kyoto Japan. Feb 9
- 4、 Fukuda S, Oana S, Sakai H, Kato H, Ito S, Abe J, Sakamoto N, Saito A, Takayaka J. Biomarkers

associated with non-response to initial IVIG and development of coronary abnormalities in children with Kawasaki Disease. 2012.Kyoto Japan. Feb 9

- 5、 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回日本小児科学会学術集会、2011. 東京、8月13日
- 6、 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4例の臨床的検討. 第31回日本川崎病学会学術集会、2011, 横浜、9月30日

分担研究課題

小児冠動脈内径標準値作成—Z スコア計算プログラム—

研究分担者 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

研究要旨

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。国内多施設共同研究として標準曲線作成のためのデータ収集を 2010 年 5 月より開始し、2011 年 12 月に終了した。2011 年 3 月に中間解析を行い、本年度はその結果を活用するための Pediatric Coronary Diameter Z score Calculator(小児冠動脈内径 Z スコア計算機)を開発した。この計算プログラムは、マイクロソフト・エクセル上で使用可能であり、年齢、体重、身長、Seg 測定値を入力すると、Z スコアが得られるものとなっている。Z スコア表示範囲を現在は $\pm 3SD$ としているが、4140 件の最終データ結果に基づいて完成版を作成する際には $\pm 5SD$ までの表示とする予定である。

研究協力者

布施茂登(NTT東日本札幌病院小児科)
新垣義夫(倉敷中央病院小児科)
濱岡建城(京都府立医科大学小児循環器腎臓科)
小川俊一(日本医科大学小児科)
賀藤均(国立成育医療センター第一専門診療部循環器科)
小林徹(群馬大学医学部小児科)
佐地勉(東邦大学医療センター大森病院小児科)

冠動脈内径標準値曲線を作成する必要があり、冠動脈内径データ収集を国内多施設共同研究として 2010 年 5 月より開始し、2011 年 12 月に終了した。

国際標準となり得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プログラムを開発することを目的とする。

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。欧米において現在使用されている Z スコアは計測方法の統一がなされておらず、回帰分析が適用されており、症例数が少なく質の低い研究から作成されている。冠動脈の内径の標準値は川崎病の診療、研究において、基礎的で重要な事項である。そのため早急に正常小児における正確な

B. 研究方法

1. 対象

対象患者

下記理由で心臓超音波検査を実施した 0 歳～18 歳の小児を対象とする。

- ・器質的機能的疾患が存在しない患者(機能的性心雑音、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心疾患患者(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(I°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/sec以下の大動脈狭窄(AS)、肺動脈狭窄(PS)患者)

対象患者除外規準

下記の者は除外した。

- ・川崎病罹患児
- ・明らかな血行動態の異常が存在する先天性心疾患
- ・II°以上の逆流が存在する弁膜症患者
- ・流速が2.0m/sec以上のAS、PS、流速が1.5m/sec以上の僧帽弁狭窄(MS)、三尖弁狭窄(TS)
- ・心筋症患者
- ・先天性心疾患術後患者
- ・1500g以下で出生した低出生体重児
- ・Down症候群、Turner症候群、Noonan症候群、Marfan症候群、Williams症候群、22q11等の染色体および遺伝子異常をもつ児
- ・他の重篤な基礎疾患を持っている児(血液疾患、腎疾患、脳性麻痺、成長ホルモン投与中の低身長、甲状腺機能亢進症、糖尿病、先天性副腎皮質過形成、治療中の高脂血症、先天性多発奇形症候群など)

サンプルサイズ

サンプルサイズが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先行研究データ(布施 2009)によるシミュレーションにより示唆された。

2. 方法

測定

測定誤差を小さくするために、測定の標準化や精度管理(Fuse 2010、坂本 2010)を実施した。

データ収集

研究への参加登録をした施設および研究者が所定のフォームにて、国立成育医療研究センター内に設置されたデータセンターへデータを送付し、データを登録する。

収集項目

注意事項に留意して、下記の項目をデータセンターへ提出する。

病院名、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)

・身長の単位はcmで小数点以下は記入しない。

・体重の単位はkgで小数点1桁まで記入する。

・冠動脈内径の単位はmmで小数点1桁まで記入する。

データクリーニング

データセンターでは、毎週、測定値に関し、異常値がないか確認を実施し、異常値がある場合には登録者へ確認を依頼した。また、身長と体重に関しては、5歳未満の場合、厚生労働省平成12年乳児身体発育調査をもとに3パーセンタ

イル未満と 97 パーセントイルを超えるもの、5～17 歳の場合、文部省平成 22 年学校保健統計調査報告をもとに 2SD 以上平均値より乖離しているもの、18 歳以上の場合、厚生労働省平成 20 年国民健康栄養調査報告をもとに 2SD 以上平均値より乖離しているものについて登録者へ確認を依頼した。なお、身長、体重、月齢・年齢が不明な場合にはデータを削除した。

統計学的手法

体表面積 (BSA) 計算式は下記の Du Bois 式を使用した。

$$BSA (m^2) = \text{身長 (cm)}^{0.725} \times \text{体重 (kg)}^{0.425} \times 0.007184$$

小児冠動脈内径標準解析は LMS 法を用いて作成した。

C. 研究結果

1. 中間解析結果

2011 年 1 月末までに登録された 1828 件を解析し、表のように、Seg 毎に BSA に対応する Z スコアを算出した。

2. Z スコア計算プログラム

結果を活用するため、年齢、体重、身長、Seg 測定値を入力すると、Z スコアが得られるプログラムを開発した(図)。本プログラムは、マイクロソフト・エクセル上で使用することができる。

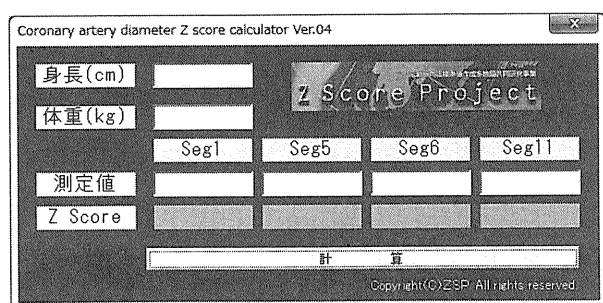


図 Pediatric Coronary Diameter Z score

Calculator

D. 考察

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。2011 年 12 月末日でデータ登録を締め切り、2012 年 1 月にデータクリーニングを実施した。その結果、有効なデータ件数は 4140 件となった。2012 年 2 月に最終解析を行い、3 月に計算プログラム最終版が完成する。

データ登録した登録者へ本 Z スコア計算プログラムを配布し、使用感を収集した。その中で、Z スコアの表示範囲について、現在は±3SD としているが拡張希望の意見が届いているので、完成版では±5SD までの表示とする予定である。

参考文献

布施茂登 他: 小児の心エコー検査による冠動脈内径の標準曲線の作成 LMS 法(歪度、中央地、変動係数により分布を変化させる統計学的手法)による. 日本小児科学会雑誌. 113: 928-934. 2009.

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.* 52: 876-882. 2010.

坂本なほ子(分担研究者), 布施繁登(研究協力者), 新垣義夫, 濱岡建城, 小川俊一, 賀藤均, 小林徹, 佐地勉. 小児冠動脈内径標準値作成—測定精度管理-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). 平成 22 年度厚生労働科学報告書, 71-83.

2011.

E. 結論

本研究により、国際標準となり得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プログラムを開発

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 原稿

①布施茂登, 小林徹, 坂本なほ子, 賀藤均, 新垣義夫, 小川俊二, 佐地勉, 濱岡建城. 川崎病-第35回近畿川崎病研究会-冠動脈超音波検査の標準化. *Progress in Medicine*31(7);1680-1683.

2. 学会発表

①Sakamoto N, Fuse S, Kobayashi T, Kato H, Hamaoka K, Saji T. Development of a Calculator for Pediatric Coronary Diameter Z Score. The 10th international Kawasaki Disease Symposium.2012.

②布施茂登, 小林徹, 坂本なほ子, 賀藤均, 濱岡建城, 佐地勉, 小川俊一, 新垣義夫. 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(Dominancyの判断). 第114回日本小児科学会. 2011.

③Fukuda S, Oana S, Sakai H, Kato H, Ito S, Saito A, Abe J, Sakamoto N, Takayama J. Which Biomarkers Are Associated With Non-Response To Initial

IVIG and Development of Coronary Artery Abnormalities in Children with Kawasaki Disease? アメリカ小児科学会. 2011.

④Fukuda S, Oana S, Sakai H, Kato H, Ito S, Abe J, Sakamoto N, Saitoh A, Takayama J. Biomarkers Associated With Non-Response To Initial IVIG and Abnormalities in Children with Kawasaki Disease. The 10th international Kawasaki Disease Symposium. 2012.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表