

炎症性動脈瘤形成症候群の治療法選択に関する研究

研究代表者 勝部 康弘 日本医科大学武蔵小杉病院 小児科 准教授

研究要旨

炎症性動脈瘤症候群では、全身性動脈炎を基盤として、弾性板など血管壁構造が破壊され、不可逆的な著しい内腔拡張、すなわち動脈瘤が形成される。特に冠動脈瘤は生命予後に直結する重篤な疾患であるが根治療法はない。川崎病に合併することがよく知られてきたが、免疫グロブリン治療の普及により伴い冠動脈瘤発症数は減少した。しかし、川崎病患者数自体は増加してここ数年約 15,000 人の患者が発生し、約 10～20%は免疫グロブリン治療に不応で、その約 25%に冠動脈瘤が合併する。これら免疫グロブリン不応例を初期治療開始前に予測して、それらに対してより集中強化した初期治療を選択する優れた治療戦略をとる必要がある（治療の層別化）。このような背景からこれまで様々な免疫グロブリン不応例を予測するモデル（リスクスコア）が提唱されているが、冠動脈病変合併の抑制に大きく貢献しているとは言い難い。本研究ではバイオマーカーにより免疫グロブリン不応例の予測と、ガイドライン改訂のための資料の提供を目的とする。

研究分担者

佐地 勉	東邦大学医療センター大森病院・小児科・教授
今中恭子	三重大学大学院医学系研究科・実験病理学・研究教授
武田充人	北海道大学大学院医学研究科・小児発達医学分野・助教
大熊喜彰	国立国際医療研究センター・小児科・医員
小林 徹	国立成育医療研究センター・臨床研究開発センター・室長
加藤太一	名古屋大学医学部付属病院・小児循環器病学・講師
池田和幸	京都府立医科大学・小児循環器科・学内講師
吉兼由佳子	福岡大学・小児科・講師
須田憲治	久留米大学・小児科・准教授
山村健一郎	九州大学・小児科・診療講師

不可逆的な著しい内腔拡張、すなわち動脈瘤が形成される。特に冠動脈瘤は生命予後に直結する重篤な疾患であるが根治療法はない。ほとんどが小児期に発症し、川崎病に合併することがよく知られてきたが、免疫グロブリン治療の普及により伴い冠動脈瘤発症数は減少した。しかし、川崎病患者数自体は増加しており、第 23 回川崎病全国調査成績によると、年間約 15,000 人の患者が発生し、約 17%は免疫グロブリン治療に不応である。また、冠動脈後遺症のうち瘤は 1.04%、巨大瘤は 0.24%あり、併せて年間約 200 人の新たな冠動脈瘤合併患者が発症する。さらに、川崎病とは診断されない全身性炎症性疾患で冠動脈瘤を合併する症例も稀にはあるが明らかに存在し、現在我が国に約 3 万程度の患者がいると推定される。いずれの場合も冠動脈瘤形成を予知する指標はなく、いった凝固療法、カテーテル治療、外科的バイパス

A．研究目的

炎症性動脈瘤症候群では、全身性動脈炎を基盤として、弾性板など血管壁構造が破壊され、

手術などが必要となる。特に川崎病において冠動脈瘤を形成すると、壁在血栓の形成、狭窄・梗塞を来し生命予後に直結するだけでなく、その後の長期にわたる運動制限、治療(内服治療が必要となり、心身への影響も計り知れない。さらに、遠隔期に動脈硬化へ進行する可能性が危惧され、成人への移行期医療が大きな問題となる。そこで、免疫グロブリン不応例を初期治療開始前に予測して、より集中強化した初期治療を選択する優れた治療戦略をとることが求められている。

このような背景から、これまで様々な免疫グロブリン不応例を予測するモデル(リスクスコア)が提唱されているが、冠動脈病変合併の抑制に大きく貢献しているとは言い難い。

本研究課題はバイオマーカーにより免疫グロブリン不応例を治療開始前に予測すること、ガイドライン改訂のための資料の提供することを目的とする。

B. 研究方法

1) 冠動脈瘤形成実態調査と瘤形成新規予知マーカーの有用性の検証

バイオマーカーを広く検討するため第一段階として、学会、論文等で報告されているバイオマーカーをエビデンスにより分類し(研究デザインによるレベル分類(クラス)と推奨レベルによる分類(グレード))、臨床応用の可能性などを考慮して、前向き研究に行うバイオマーカー(5種類程度)を選定する。選定は研究代表者、分担者がそれぞれ論文等を調査し行う。

バイオマーカー候補リスト：

尿中 8-isoprostane、adipocytokine、hs-CRP、NO、PGI₂、TXB₂、PTX₃、ET-1、IL-6をはじめとする各種サトカイン・ケモカイン、PRV-1、TNF α 、sTNF-R1、INF α 、TnT、hs TnT、TnI、VEGF、HMGB-1、エラスターゼ、テネイシン C、ラミニン、D ダイマー、BNP、NT-proBNP など

2) 川崎病患者血中バイオマーカーの前向き研究

デザイン：前向き観察研究

観察期間：30 日

a. 症例エントリー：川崎病の診断は厚生労働省川崎病研究班作成改定 5 版ガイドラインに準拠して行う。その他、診断基準を満たさない症例においても主治医が川崎病と判断した場合には「不全型」として適格症例とする。

除外基準：重篤な基礎疾患(例えば、免疫不全、染色体異常、先天性心疾患、代謝異常などを合併している患者、川崎病再発例、その他、主治医が不相当と判断した患者は除外する。

登録データは日本医科大学に収集管理する。
症例登録参加施設：北海道大学、国立成育医療センター、国立国際医療研究センター、東邦大学、三重大学、日本医科大学、富山大学、福岡大学、久留米大学、九州大学

症例登録協力施設：日本川崎病学会との連携により、現在 18 施設を登録

目標症例数：川崎病 1000 例(不全例を含む)

b. 検査プロトコール：

□ 血液検査

採血時期：治療前、治療終了 2 日後(または 2nd line 治療前)、30 病日

検査項目：群馬大スコアなどの免疫グロブリン不応例予測スコアに含まれる一般的項目に加え、バイオマーカー検査用に血漿、血清を保存し、検査まで-80℃で保存する。

□ 心臓超音波検査：川崎病では瘤形成は第 12 病日前後にみられることが多い。第 30 病日までには正常径に戻ったものを一過性拡大とする。可能な限り頸部、腋窩、大腿動脈等他の血管も検査する。

c. 解析

1 主要評価項目：免疫グロブリン大量療法不応予測の可否

2 副次的評価項目：第 30 病日での冠動脈病変発症予測の可否(心エコーで厚生

労働省の基準により冠動脈径が、5才未満: 3 mm 以上、5才以上: 4 mm 以上もしくは正常周辺冠動脈径の1.5倍以上を冠動脈病変ありとする)

(倫理面への配慮)

本研究は文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年12月22日)を遵守し、各機関の倫理委員会で承認を得て実施する。個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は、個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるものと認識し、データ収集に使用するパソコンはインターネットに接続しない状態で使用します。匿名化対応表は研究代表者が厳重に管理し本研究が終了次第削除しプライバシー保護に努めます。保存期間は研究期間終了後3年間とします。研究成果の公表に際しては個人が特定されることのないように配慮する。

各施設は厚生省倫理規定に基づき所属施設内に倫理委員会がすでに設置されており、かつ、本研究は事前に各施設での倫理委員会で倫理面からの審査を受ける。

C. 研究結果

システマティックレビューは、川崎病の診療に精通する研究代表者ならびに分担者らにより、これまで報告されている川崎病に関連バイオマーカーを列挙してもらい、挙げられたバイオマーカーについて文献の検索を行った。原書のみならず学会報告の抄録も対象とした。検索は専門家(司書)に依頼し、まず分担者らにコアとなる論文を推薦してもらい、その上で検索式をたてMEDLINE、EMBASE、CENTRAL、医中誌を検索した。検索結果にコアとなる論文が含まれているのを確認した。以上のプロセスを経て評価する論文を抽出し、各バイオマーカーのエビデンス分類を行

った。現在これらのバイオマーカーのうちおおよそ4/5の検索が終了している。

検討したバイオマーカーは以下である。

MCP-1、ICAM-1、TNF (s TNFR-1、s TNFR-2)、テネイシン C(TN-C)、procalcitonin、VEGF、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、IL-18、PTX 3、adipokines (resistin, adiponectin, leptin)、8-isoprostane、BNP、NT-proBNP、troponin T(I)、2MG、D-dimer、elastase、INF-、真性多血症遺伝子(PRV-1)、一酸化窒素(NO)、PGI2、TXB2、エンドセリン1(ET-1)、HMGB-1、ラミニン

今後検索の終了したバイオマーカーの評価を評価項目の見地から行い、エビデンスに基づく評価を加えていく。当該年度ではシステマティックレビューに関する研究課題が完結していないが、完結後はバイオマーカーによる重症度評価の可能性がひらけ、川崎病をはじめとする炎症性動脈瘤形成する疾患の診療役立つものと考えている。

前方視的研究に関しては次年度の研究として計画している。本年度はそれぞれの研究分担施設において倫理委員審査会で承認を得るべく準備を行った。

D. 考察

第23回川崎病全国調査成績によると、川崎病報告患者数は2013年15,696人、2014年15,979人とここ数年15,000人を超えている。増加の原因は不明である。一方、冠動脈病変を含めた心障害出現の割合は、急性期異常4.2%、後遺症2.6%で第22回の報告と比較するとわずかに減少している(第22回の報告では急性期異常4.6%、後遺症2.8%である)。免疫グロブリン不応例予測を目的としたリスクスコアが報告されてたのが小林らのスコアは2006年、江上らのスコアは2006年、佐野らのスコアは2007年と相次いで報告されている。不応予測の感度・特異度は小林らのスコアは感度76%、特異度80%、江上らのスコアは感度78%、特異度76%、佐

野らのスコアは感度 77%、特異度 86%とい
ずれのスコアも概ね 7-8 割前後の感度と特
異度をもち統計学的には有意に免疫グロブ
リン不応例を予測することが可能である。し
かし、不応例を予測できても、初期治療の選
択が良くないのか、少なくとも第 23 回の全
国調査を見る限り、心障害の出現率はゆっく
りと減ってはいるが、リスクスコアが報告さ
れて劇的に減少したとは言えない。

本研究課題では、バイオマーカーに基づき免
疫グロブリン不応例の予測ならびに冠動脈
病変合併予測を行うことを目的とした。本年
度はまず学会ならびに論文等で報告されて
いるバイオマーカーのエビデンス分類を行
い、エビデンス分類に基づき、選定したバイ
オマーカーについて前方視的に検討を加え
る予定である。システムティックレビューに
ついては、川崎病バイオマーカーについて多
施設共同で検討した報告は少ない。現時点
はリストアップしたすべてのバイオマーカー
についての検討が終わっていないため今後
研究を急ぎたい。前方視的研究は次年度から
本格的に行うよていである。

E. 結論

バイオマーカーにより川崎病免疫グロブリ
ン不応例・冠動脈病変合併例を治療開始前
により高い精度で予測すること、ガイドライン
改訂のためのデータを提供することを目的
とした研究課題である。本年度はシステムテ
ィックレビューを中心に研究を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Okuma Y, Suda K, Nakaoka H, Katsube Y, Mitani Y, Yoshikane Y, Ichida F, Matsushita T, Shichino H, Shiraishi I, Abe J, Hiroe M, Yoshida T and Imanaka-Yoshida K. Serum Tenascin-C as a Novel Predictor for Risk of Coronary Artery Lesion and Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease- A Multicenter Retrospective Study. *Circ J.* 80: 2376-2381, 2016.

2. 学会発表

Katsube Y, Akao M, Tsuno K, Hashimoto Y, Hashimoto K, Watanabe M, Ikegami E, Kamisago M, Fukazawa R and Ogawa S. Pentraxin 3 is valuable biomarker for extactable intractable Kawasaki disewase. 18th internation vasculitis & ANCA Workshop, 25-28 March 2017, Tokyo.

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