

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 病院教授

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の拡張、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な療法はない。冠動脈瘤は川崎病に合併することがよく知られているが、免疫グロブリン治療の普及により伴いその発症数は減少した。しかし、川崎病患者数自体は増加しておりここ数年年間約 15,000 人の患者が発生し、約 20～30%は免疫グロブリン治療に反応しない。冠動脈病変の合併は初回免疫グロブリン治療に不応の重症例に多く見られ。瘤あるいは 8mm 以上の巨大冠動脈瘤に限っても年間 100 例以上の新たな患者が発生する。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
高月晋一	東邦大学医療センター大森病院・小児科・講師
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
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	名古屋大学医学部附属病院・小児科・准教授
池田和幸	京都府立医科大学・小児科・学内講師
吉兼由佳子	福岡大学筑紫病院・小児科・講師
須田憲治	久留米大学・小児科・教授
山村健一郎	九州大学・小児科・診療講師
永田 弾	九州大学・小児科・助教

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、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著しく減少した。しかし、その後瘤合併数の著しい減少は見られず、ゆっくりとした減少にとどまっている。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、冠動脈後遺症のうち瘤、巨大瘤を併せて年間約 100 人の新たな冠動脈瘤合併患者が発症する。冠動脈瘤形成を予知する有用な指標はない。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

研究方法は2つの方法により行った。バイオマーカーに関する既存の論文のシステムティックレビュー(研究1)とバイオマーカーの前方視的研究(研究2)である。

研究1

バイオマーカーを広く検討するため第一段階として、これまで学会、論文等で個々の施設から報告されているバイオマーカーのシステムティックレビューを行い、エビデンスにより分類(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))する。システムティックレビューを行い評価したバイオマーカーは以下に示す約30種である。<増殖因子/サイトカイン・ケモカイン> IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、IL-18、MCP-1、TNF (sTNFR-1、sTNFR-2)、IFN-、VEGF、エラスターゼ、HMGB-1、Adipocytokine (Resistin、Adiponectin、Leptin); <接着分子> ICAM-1、ラミニン; <血管炎/血管障害> NO、PTX3、ET-1、TNC; <心筋障害> Tn-T、Tn-I、BNP、NT-proBNP; <プロスタノイド> TXB2、PGI2; <その他> 真性多血症遺伝子1 (PRV-1)、Dダイマー、プロカルシトニン、尿中8-isoprostane、尿中2MG。

システム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。検索は専門職の司書に依頼し、検索式をたてMEDLINE、EMBASE、CENTRAL、医中誌の4つの文献検索データベースの検索を行った。研究分担者らが検索で抽出された論文をエビデンスに基づき評価した。

研究2

多施設共同研究

対象：川崎病患者。川崎病の診断は厚生労働省川崎病研究班作成(2002年2月改訂5版)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

- 1 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)
- 2 川崎病再発例
- 3 その他、主治医が不相当と判断した患者

方法

本研究は多施設共同で研究を行う。研究実施施設に入院した川崎病患者を対象とし、初回治療開始前に血中バイオマーカー(TNC、PTX3、sTNFR1)測定のための検体採取を行い、検査結果を臨床経過、治療への反応性(解熱の有無)につき検討する。バイオマーカー測定のために通常の採血検査時に別に約3.5ml程度追加採取する。

治療法は基本的には日本小児循環器学会による「川崎病急性期治療のガイドライン」(平成24年改訂版)に沿って行う。なお、今後新たに有用性の認められたバイオマーカーについて、保存した検体を用いて改めて検査を追加することもあり得る。

<検査計画スケジュール>

バイオマーカー値測定のための血液検体として、初回治療前に血漿(EDTA-2Na)(PTX3測定)用に約1.5ml、血清(TNC、s

TNFR1)用に約2.0ml、計血液約3mlを採取する。バイオマーカの測定は(株) SRLに依頼する。SRLで測定し終わった残余検体は、本研究終了まで日本医科大学武蔵小杉病院にて保管管理する。

一般血液検査は初回治療前に行う。検査項目は各施設により異なるが、患者情報(年齢、性別、発症日(発熱日)、治療開始日、主要症状の項目、など)に加え、以下に示す検査項目はリスクスコア算出のため必須とする。1.血清Na、2.AST、3.好中球比率、4.CRP、5.血小板数

評価の方法

本研究では、冠動脈病変の病勢を評価し動脈瘤形成を予測する新しいバイオマーカとしてTNC、PTX3、sTNFR1の有用性を評価することを目的とし、多施設共同で前向き研究を行う。

リサーチクエスチョン:

「バイオマーカ値が高いと、低い場合に比べて初期治療への不応を予測するか」

1) 主要評価項目(Primary endpoint):

■ 初回治療への不応

2) 副次的評価項目(Secondary endpoint):

■ 群馬大学(小林ら)の免疫グロブリン不応例予測スコアとの比較

初回治療への不応とは、免疫グロブリン投与終了後24時間以上発熱(37.5以上)が持続する場合を言う。

代表的な免疫グロブリン不応例の予測スコアとして、図2に示すスコアが「川崎病急性期治療のガイドライン(平成24年改訂版)」において、初期治療の層別化に用いられている。それぞれの感度、特異度は図2に示されているが、予測のさらなる改善が望まれる。本研究では副次的評価項目として免疫グロブリン不応例予測スコアとの比較を挙げた。統計手法は、初回治療への不応予測の可否についての解析はROC解析にて行い、免疫グロブリン不応例予測スコアとの比較はDeLong検定にて行う。

C. 研究結果

研究1: システマティックレビューを分担者

らに依頼し川崎病バイオマーカ(上記約30種)に関する論文の評価を行った。現在これらのバイオマーカの検索ならびに評価が終了し、論文化に向けたまとめ作業を行っている。

研究2: 前方視的研究に関しては、倫理委員会で承認を得た施設からおおよそ150例の検体を集積することができた。着目しているバイオマーカであるテネイシンC、ペントラキシン3、可溶性腫瘍性壊死因子-1の計測を順次行っている段階である。

研究成果の一部を18th international vasculitis & ANCA Workshop (25-28 March 2017)ならびに第37回日本川崎病学会学術集会(2017年10月27日-28日)で報告した。また、現在日本川崎病学会が中心となり、「川崎病診断の手引き改訂」作業が進んでいる。この改訂委員会には勝部康弘、大熊喜彰、加藤太一、池田和幸、吉兼由佳子、須田憲治が委員として参加しており、川崎病バイオマーカを手引きに反映させる。さらに、今後、研究成果を学術集会で報告する予定である(Approach to search for biomarker to sort serious Kawasaki disease. (Key Note) The 12th International Kawasaki Disease Symposium (June 12-15, 2018))。また、システマティックレビューに関する研究成果の論文化、多施設共同前向き研究の論文化も併せて進める予定でいる。

D. 考察

第24回川崎病全国調査成績(2015・16年の2年間)によると、2年間に31,595人の新規患者が発生し、冠動脈後遺症は「瘤」と「巨大瘤」を合わせると242名(全体の0.77%)発症している。以前の報告と比較するとわずかに減少しているものの冠動脈瘤の新規患者は依然として大きく減少しているとは言い難い。免疫グロブリン不応例予測を目的とした代表的リスクスコアが報告されてたのはいずれも2006年~2007年にかけてであ

る。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とある。しかしながら、少なくとも第 24 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。

本研究はバイオマーカーに基づき冠動脈瘤の合併リスクの高い初回免疫グロブリン治療への抵抗性を示す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研究課題である。

2 年間の研究期間ではあったがこれまで得られた研究成果をもとに今後誌上での成果報告を目指し、データの取りまとめを行って行く。また、日本川崎病学会が中心となり進めている「川崎病診断の手引き改訂」作業に委員として作業分担に加わっており、本研究成果もそれに盛り込み、より良い手引きの改訂につなげていきたい。

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。本研究ではシステムティックレビューに加え、多施設共同前向きコホート研究を行った。研究成果を「川崎病診断の手引き改訂」に盛り込んでいきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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

- 1) 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 disease. 18th international vasculitis & ANCA Workshop, 25-28 March 2017, Tokyo.
- 2) 川崎病バイオマーカーのエビデンス分類 - バイオマーカー小委員会報告 -
- 3) テネイシン C、ペントラキシン 3、腫瘍性壊死性因子による免疫グロブリン大量療法への不応予測の可能性 - 多施設共同研究 -

G. 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

