

研究小委員会 活動報告書

「バイオマーカーによる川崎病治療法選択ならびに冠動脈瘤形成予測に関する研究」小委員会

委員長：勝部康弘（日本医科大学）

構成委員：深澤隆治¹⁾、高月晋一²⁾、今中恭子³⁾、三谷義英³⁾、武田充人⁴⁾、関満⁵⁾、大熊喜彰⁶⁾、阿部淳⁷⁾、益田博司⁷⁾、小林徹⁷⁾、廣野恵一⁸⁾、加藤太一⁹⁾、池田和幸¹⁰⁾、吉兼由佳子¹¹⁾、須田憲治¹²⁾、永田弾¹³⁾

1) 日本医科大学、2) 東邦大学、3) 三重大学、4) 北海道大学、5) 自治医科大学、6) 国立国際医療センター、7) 国立成育医療研究センター、8) 富山大学、9) 名古屋大学、10) 京都府立医科大学、11) 福岡大学、12) 久留米大学、13) 九州大学

研究開発課題の目的は血液サンプル中のバイオマーカーにより川崎病重症例を予測することである。研究開発として2つのアプローチをとった。①研究開発1：川崎病バイオマーカーに関する既報の論文のシステマティックレビューを行いエビデンスに基づき評価すること。②研究開発2：主要評価項目を“バイオマーカーによる免疫グロブリン不応予測の可否”として多施設共同でバイオマーカーの評価を行うこと。

2018年度の研究成果の概要は以下に示すとおりである。研究開発1：約30種のバイオマーカーについてシステマティックレビューならびにエビデンスに基づく分類を行った。作業は終了し現在論文化に向けた作業中である。研究開発2：倫理委員会で承認を得た施設からこれまで約188例の血液サンプルを集積することができた。着目したバイオマーカー3種（テネイシンC（TNC）、ペントラキシン3（PTX3）、可溶性腫瘍性壊死因子受容体1（sTNFR1））の測定を順次行っている。現時点での結果としては、これら3種のバイオマーカーはいずれも川崎病初回治療反応例より不応例で高値を示し治療の層別化に有用であることが示された。

1. 目的

バイオマーカーにより川崎病の免疫グロブリン不応予測ならびに冠動脈瘤形成予測の可否を検討すること。

川崎病バイオマーカーに関する約30のバイオマーカーについて論文のまとめが終了し、論文化に向け作業を進めている。

2. 方法

研究方法を大きく2つに分け行う。

（1）論文のエビデンス分類：既報のバイオマーカーをエビデンスに基づいて分類し、これまで報告されてきた川崎病バイオマーカーを総括する。

（2）前方視的多施設共同研究：3つのバイオマーカー（ペントラキシン3（PTX3）、テネイシンC（TNC）、可溶性TNF受容体-1（sTNFR-1））に絞り、多施設共同前方視的に免疫グロブリン不応性予測ならびに冠動脈瘤形成予測の見地から検討する。

（倫理面への配慮）

研究参加医療機関において倫理審査会での承認を取得する必要がある。日本医科大学、日本医科大学武蔵小杉病院、東邦大学、福岡大学、名古屋大学、九州大学、京都第二赤十字病院、富山大学の各施設においては倫理委員会で承認されている。

結果1：川崎病バイオマーカー30種ごとの検索論文数。現在各バイオマーカーのレビューは終了し論文化に向け準備を行っている。

バイオマーカー	MEDLINE	EBSCO	CENTRAL	総論文数	合計
1 Lp(a)	102	95	1	198	397
2 Lp-PL2	33	29	4	66	105
3 BNP	50	60	5	115	228
4 sT-paBNP	25	26	2	53	115
5 procalcitonin	14	17	1	32	67
6 proinflammatory-1	1	2	0	3	7
7 TNF α , pTNF α , TNF β	144	145	21	310	597
8 Interleukin-6	2	2	0	4	20
9 IL-1	88	59	5	152	312
10 MCP-1	39	10	4	53	128
11 MCP-1	25	12	5	42	84
12 MCP-1	21	4	1	26	50
13 可溶性腫瘍性壊死因子1	1	2	0	3	4
14 sTNFR1	24	21	14	59	115
15 sTNFR1	2	2	0	4	20

3. 結果

論文のエビデンス分類：

バイオマーカー	High-risk群 (n=44)	Low-risk群 (n=144)	p値
PTX3	1.0	0.5	0.0001
sTNFR1	1.0	0.5	0.0001
TN-C	1.0	0.5	0.0001
IL-6	1.0	0.5	0.0001
IL-17	1.0	0.5	0.0001
IL-18	1.0	0.5	0.0001
IL-27	1.0	0.5	0.0001
IL-28	1.0	0.5	0.0001
IL-33	1.0	0.5	0.0001
IL-36	1.0	0.5	0.0001
IL-37	1.0	0.5	0.0001
IL-38	1.0	0.5	0.0001
IL-39	1.0	0.5	0.0001
IL-40	1.0	0.5	0.0001
IL-41	1.0	0.5	0.0001
IL-42	1.0	0.5	0.0001
IL-43	1.0	0.5	0.0001
IL-44	1.0	0.5	0.0001
IL-45	1.0	0.5	0.0001
IL-46	1.0	0.5	0.0001
IL-47	1.0	0.5	0.0001
IL-48	1.0	0.5	0.0001
IL-49	1.0	0.5	0.0001
IL-50	1.0	0.5	0.0001
IL-51	1.0	0.5	0.0001
IL-52	1.0	0.5	0.0001
IL-53	1.0	0.5	0.0001
IL-54	1.0	0.5	0.0001
IL-55	1.0	0.5	0.0001
IL-56	1.0	0.5	0.0001
IL-57	1.0	0.5	0.0001
IL-58	1.0	0.5	0.0001
IL-59	1.0	0.5	0.0001
IL-60	1.0	0.5	0.0001
IL-61	1.0	0.5	0.0001
IL-62	1.0	0.5	0.0001
IL-63	1.0	0.5	0.0001
IL-64	1.0	0.5	0.0001
IL-65	1.0	0.5	0.0001
IL-66	1.0	0.5	0.0001
IL-67	1.0	0.5	0.0001
IL-68	1.0	0.5	0.0001
IL-69	1.0	0.5	0.0001
IL-70	1.0	0.5	0.0001
IL-71	1.0	0.5	0.0001
IL-72	1.0	0.5	0.0001
IL-73	1.0	0.5	0.0001
IL-74	1.0	0.5	0.0001
IL-75	1.0	0.5	0.0001
IL-76	1.0	0.5	0.0001
IL-77	1.0	0.5	0.0001
IL-78	1.0	0.5	0.0001
IL-79	1.0	0.5	0.0001
IL-80	1.0	0.5	0.0001
IL-81	1.0	0.5	0.0001
IL-82	1.0	0.5	0.0001
IL-83	1.0	0.5	0.0001
IL-84	1.0	0.5	0.0001
IL-85	1.0	0.5	0.0001
IL-86	1.0	0.5	0.0001
IL-87	1.0	0.5	0.0001
IL-88	1.0	0.5	0.0001
IL-89	1.0	0.5	0.0001
IL-90	1.0	0.5	0.0001
IL-91	1.0	0.5	0.0001
IL-92	1.0	0.5	0.0001
IL-93	1.0	0.5	0.0001
IL-94	1.0	0.5	0.0001
IL-95	1.0	0.5	0.0001
IL-96	1.0	0.5	0.0001
IL-97	1.0	0.5	0.0001
IL-98	1.0	0.5	0.0001
IL-99	1.0	0.5	0.0001
IL-100	1.0	0.5	0.0001
IL-101	1.0	0.5	0.0001
IL-102	1.0	0.5	0.0001
IL-103	1.0	0.5	0.0001
IL-104	1.0	0.5	0.0001
IL-105	1.0	0.5	0.0001
IL-106	1.0	0.5	0.0001
IL-107	1.0	0.5	0.0001
IL-108	1.0	0.5	0.0001
IL-109	1.0	0.5	0.0001
IL-110	1.0	0.5	0.0001
IL-111	1.0	0.5	0.0001
IL-112	1.0	0.5	0.0001
IL-113	1.0	0.5	0.0001
IL-114	1.0	0.5	0.0001
IL-115	1.0	0.5	0.0001
IL-116	1.0	0.5	0.0001
IL-117	1.0	0.5	0.0001
IL-118	1.0	0.5	0.0001
IL-119	1.0	0.5	0.0001
IL-120	1.0	0.5	0.0001
IL-121	1.0	0.5	0.0001
IL-122	1.0	0.5	0.0001
IL-123	1.0	0.5	0.0001
IL-124	1.0	0.5	0.0001
IL-125	1.0	0.5	0.0001
IL-126	1.0	0.5	0.0001
IL-127	1.0	0.5	0.0001
IL-128	1.0	0.5	0.0001
IL-129	1.0	0.5	0.0001
IL-130	1.0	0.5	0.0001
IL-131	1.0	0.5	0.0001
IL-132	1.0	0.5	0.0001
IL-133	1.0	0.5	0.0001
IL-134	1.0	0.5	0.0001
IL-135	1.0	0.5	0.0001
IL-136	1.0	0.5	0.0001
IL-137	1.0	0.5	0.0001
IL-138	1.0	0.5	0.0001
IL-139	1.0	0.5	0.0001
IL-140	1.0	0.5	0.0001
IL-141	1.0	0.5	0.0001
IL-142	1.0	0.5	0.0001
IL-143	1.0	0.5	0.0001
IL-144	1.0	0.5	0.0001
IL-145	1.0	0.5	0.0001
IL-146	1.0	0.5	0.0001
IL-147	1.0	0.5	0.0001
IL-148	1.0	0.5	0.0001
IL-149	1.0	0.5	0.0001
IL-150	1.0	0.5	0.0001
IL-151	1.0	0.5	0.0001
IL-152	1.0	0.5	0.0001
IL-153	1.0	0.5	0.0001
IL-154	1.0	0.5	0.0001
IL-155	1.0	0.5	0.0001
IL-156	1.0	0.5	0.0001
IL-157	1.0	0.5	0.0001
IL-158	1.0	0.5	0.0001
IL-159	1.0	0.5	0.0001
IL-160	1.0	0.5	0.0001
IL-161	1.0	0.5	0.0001
IL-162	1.0	0.5	0.0001
IL-163	1.0	0.5	0.0001
IL-164	1.0	0.5	0.0001
IL-165	1.0	0.5	0.0001
IL-166	1.0	0.5	0.0001
IL-167	1.0	0.5	0.0001
IL-168	1.0	0.5	0.0001
IL-169	1.0	0.5	0.0001
IL-170	1.0	0.5	0.0001
IL-171	1.0	0.5	0.0001
IL-172	1.0	0.5	0.0001
IL-173	1.0	0.5	0.0001
IL-174	1.0	0.5	0.0001
IL-175	1.0	0.5	0.0001
IL-176	1.0	0.5	0.0001
IL-177	1.0	0.5	0.0001
IL-178	1.0	0.5	0.0001
IL-179	1.0	0.5	0.0001
IL-180	1.0	0.5	0.0001
IL-181	1.0	0.5	0.0001
IL-182	1.0	0.5	0.0001
IL-183	1.0	0.5	0.0001
IL-184	1.0	0.5	0.0001
IL-185	1.0	0.5	0.0001
IL-186	1.0	0.5	0.0001
IL-187	1.0	0.5	0.0001
IL-188	1.0	0.5	0.0001
IL-189	1.0	0.5	0.0001
IL-190	1.0	0.5	0.0001
IL-191	1.0	0.5	0.0001
IL-192	1.0	0.5	0.0001
IL-193	1.0	0.5	0.0001
IL-194	1.0	0.5	0.0001
IL-195	1.0	0.5	0.0001
IL-196	1.0	0.5	0.0001
IL-197	1.0	0.5	0.0001
IL-198	1.0	0.5	0.0001
IL-199	1.0	0.5	0.0001
IL-200	1.0	0.5	0.0001

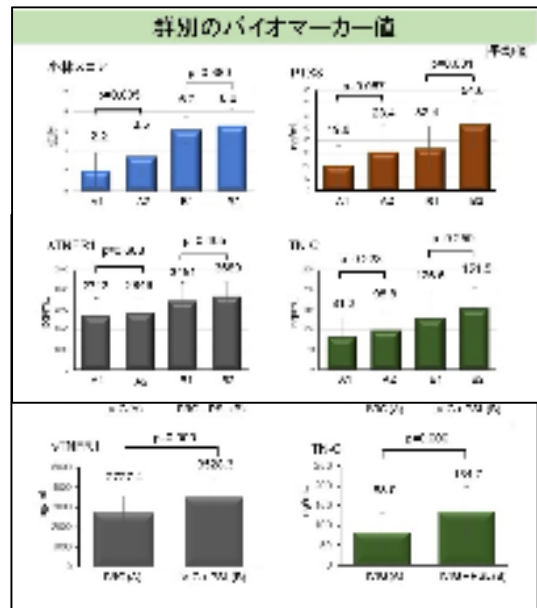
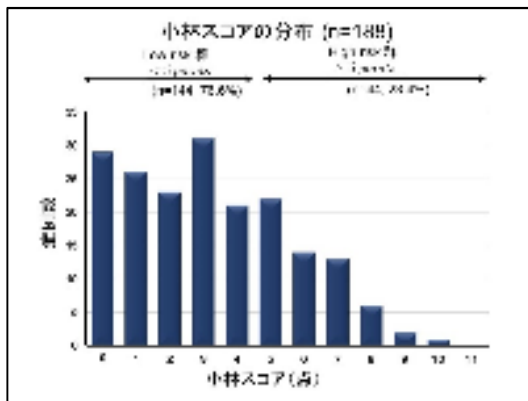
結果4: High-risk群(A)、Low-risk群(B)とそれぞれの治療反応例、治療不応例別の検査データを示す。

結果5: High-risk群(A)、Low-risk群(B)別に、小林スコア、PTX3値、sTNFR1値、TN-C値を示す。いずれにおいてもHigh-risk群(A)がLow-risk群(B)群より高値を示した。値は平均値を示す。

結果6: 治療反応例(A1, B1)、治療不応例(A2, B2)別の小林スコア、PTX3値、sTNFR1値、TN-C値を示す。いずれにおいても治療不応例(A2, B2)が治療反応例(A1, B1)より高値を示した。

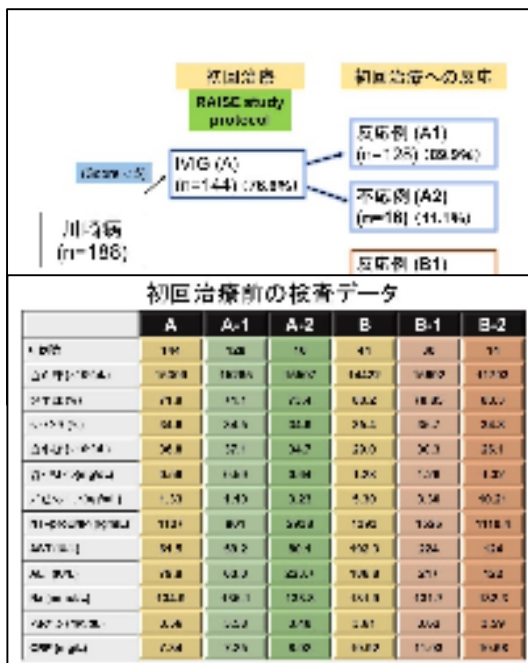
前方視的多施設共同研究:
平成30年度末の時点で188例と登録があり、研究成果を第12回国際川崎病シンポジウムほかで報告した。

結果2: 川崎病188例の小林スコアに基づく分布。High-risk群と言われるスコア5点以上は44例、23.4%であった。



結果3: 川崎病188例のRAISE study protocolに基づく分類と、治療成績。Low-risk群144例はIVIg単独治療を行ったが、そのうち16例(11.1%)が追加治療を要した。同様に、High-risk群44例はIVIg+PSL併用治療を行ったが、そのうち14例(31.8%)が追加治療を要した。

結果7: 治療反応例(A1, B1)、治療不応例(A2, B2)別の冠動脈(右冠動脈RCA、左前下行枝LAD)Zスコア値を示す。治療開始が遅れたA1の1例を除き、RCA、LADともHigh-risk群の治療不応例で冠動脈Zスコアが高値を示した。



4. 考察

研究課題の既報論文のエビデンス分類については現在最終段階にある。前方視的多施設共同研究では今回検討を加えた 3 つのバイオマーカーのいずれも IVIG 不応例で高値を示した。特に、PTX3 と TNC は小林スコアで層別化した症例のうちの治療抵抗性をも選別できる可能性が示唆された。

5. 結論

川崎病バイオマーカー小委員会の平成 29 年度活動報告を行った。研究課題の既報論文のエビデンス分類については現在最終段階にある。前方視的多施設共同研究は平成 31 年度末を目途に研究成果をまとめた。

6. 研究成果報告

(1) 論文発表：なし

(2) 学会発表等：

(イ) 2018 年度難治性疾患実用化研究事業・免疫アレルギー疾患等実用化研究事業合同成果報告会 (2018. 2. 9)

(ロ) 第 12 回国際川崎病シンポジウム (2018. 6. 12)

(a) Approaches to Search for Biomarkers to Sort Serious Kawasaki Disease.

(b) Prediction of intractable Kawasaki disease by combining pentraxin 3 levels with Kobayashi scores.

(ハ) 第 38 回日本川崎病学会学術集会 (2018/11/16-1)

(a) バイオマーカーによる川崎病初回治療不応予測 - 川崎病バイオマーカー小委員会報告 -

(ニ) 講演会

(a) 「今、川崎病は！」-診断、治療、管理について- (主催：川崎病の子供をもつ親の会) (2018/10/21)

6. 知的財産権の出願・登録状況等

(1) 特許取得：なし

(2) 実用新案登録：なし

(3) その他：公的研究費取得状況

(イ) 平成 29～31 年度日本医療研究開発機構 (AMED)

補助金-難治性疾患実用化研究事業 研究代表者：勝部康弘