

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 （共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 6 月 2 7 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03904

研究課題名（和文）川崎病発症の季節性と宿主要因を考慮した冠動脈瘤発生防止のための予測モデルの開発

研究課題名（英文）Research for the prediction of coronary artery complication associated with Kawasaki disease

研究代表者

北野 尚美（Kitano, Naomi）

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40316097

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,800,000 円

研究成果の概要（和文）：川崎病は病因不明で、診断は臨床症状によるため症候群と考えられている。川崎病急性期治療の目標は冠動脈異常発生防止であり、個々の症例に応じた最適な治療法を選択できる治療戦略が必要とされている。申請者らは、川崎病患者の年齢層によって性比が異なること、発生季節の分布に特徴があることをこれまでに報告した。本研究で、罹患者年齢が高いほど初期治療反応不良割合が高いこと、初期治療反応性と冠動脈異常発生との関係が罹患者の年齢層によって異なることを明らかとした。急性期治療開始前に冠動脈異常発生を予測するにおいては、罹患者の年齢と診断時（治療開始前）の冠動脈計測値（zスコア値）が重要な因子であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で川崎病患者の年齢層によって初期治療反応性と冠動脈異常発生との関係が異なることを明らかとした。このことは、急性期治療ガイドラインにおいて、冠動脈異常発生の事前予測（スコア等）の必要性和、罹患者の年齢層を加味した治療アルゴリズムの必要性を示唆するものである。

研究成果の概要（英文）：The etiology of Kawasaki disease (KD) is unknown, and the diagnosis is based on clinical symptoms and is considered a syndrome. The goal of acute treatment of KD is to prevent the development of coronary artery abnormalities (CAAs), and a treatment strategy that allows the optimal choice of treatment for each individual case is needed. We reported that the sex ratio differs according to the age group of patients with KD and that the distribution of the season in which KD occurred is characteristic. In this study, we identified an association between the proportion of patients with initial unresponsiveness to IVIG and increasing age. Differences in the risk factors were observed between initial unresponsiveness to IVIG and the development of CAAs in infants with KD.

Also, we examined that the age of the affected patients and the coronary artery measurements at the time of diagnosis were important factors in predicting the occurrence of CAAs before the start of acute treatment.

研究分野：疫学・公衆衛生学

キーワード：川崎病 疫学 冠動脈瘤 血管炎 多施設共同研究 季節性 環境要因 宿主要因

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

1．研究開始当初の背景

川崎病は乳幼児に好発する急性熱性症候群で、日本で年間約 1 万 5 千人が罹患する。川崎病は、日本人で罹患率が突出して高いことがわかっている。川崎病全国調査成績によると、川崎病の発症には時間集積性と地域集積性を認め、感染性因子の関与が強く疑われている。しかしながら、患者から特定の病原菌は分離されていない。また、川崎病の診断の決め手となるバイオマーカーはない。病態は全身性動脈炎で、主に中型の筋性動脈が傷害されることがわかっている。冠動脈瘤発生抑制のための標準治療は血液製剤のガンマグロブリン超大量療法(IVIG) 2g/kg/日で、無治療の場合、25%前後に冠動脈後遺症を残すことがわかっており、依然として急性期に巨大冠動脈瘤（直径 8mm 以上）破裂による突然死の発生がある。

川崎病発症の予知や予防策はなく、最適な急性期治療を選択するための方法論が確立していない。普及している急性期治療ガイドラインでは、標準治療である IVIG への反応性予測によって層別化を行い、列挙された複数の候補のなかからどの治療を選択するかに明確な指針はない。

2．研究の目的

本研究は疫学的アプローチを用いて、冠動脈瘤発生予測モデルを開発することを目的とした。

3．研究の方法

(1) 申請者らがこれまでに報告してきた和歌山県全域で発生した川崎病症例コホートのデータを用いて、年齢と発生の季節、発生の季節と冠動脈異常について疫学的記述を行った。急性期の標準治療である IVIG 治療反応性と、発症後 1 か月時点での冠動脈瘤発生について、罹患者の年齢と性別による特徴を解析した。

(2) 日本小児循環器学会による急性期治療ガイドライン 2012 年改訂版が普及下での近畿圏での急性期治療の実態と冠動脈瘤発生状況を明らかとした。具体的には、第 24 回川崎病全国調査に報告された 2016 年度発症の川崎病症例 15,272 例のうち、近畿川崎病研究会が関係する 2 府 5 県(大阪府、京都府、滋賀県、奈良県、兵庫県、三重県、和歌山県)の医療機関から報告があった 2,618 例を対象とした。調査票回収について督促は 2019 年 10 月と 12 月の 2 回行った。なお、新型コロナウイルス流行による病院等研究対象施設と研究協力者を取り巻く諸々の社会環境の変化を考慮し、回答の遅れや返送の予定について個別に電子メール等で事務局宛に連絡があった施設から遅れて返送された調査票も含め、回収した全てのファイルをもとに、研究補助 2 名がチームでデータ一覧を作成し、外れ値と欠損値をスクリーニングした。予め作成したデータクリーニングのルール一覧をガイドに、研究者 2 名でデータクリーニングを行った。データクリーニングを完了し、データベースを仮固定して予備解析を行った。予備解析で得られた記述統計値については、2021 年 3 月の近畿川崎病研究会（オンライン開催）で報告して参加者からの質疑に応答し、研究協力者らと議論した。なお、当初の計画では、回答内容確認のための施設への電話による問い合わせを予定していたが、新型コロナウイルス流行による医療機関と医療者が置かれている環境を鑑みて断念した。固定したデータベースを用いて各調査項目について疫学的記述を行った後に、冠動脈瘤発生について関連因子を分析した。

(3) 初期治療開始前に冠動脈異常発生をどの程度予測できるかについて、多施設共同研究で新たに構築したデータベースを用いて後向き観察研究を実施した。具体的には、申請者らの施設と同様の治療プロトコルを用いている 7 施設で治療した川崎病症例、県外で類似の治療プロトコルを用いている 2 施設で治療した川崎病症例について二次調査を実施した。

4．研究成果

(1) 和歌山川崎病研究会調査で、川崎病の診断は診断の手引き第 4 版もしくは第 5 版によるもので、冠動脈異常については発症 1 か月で実施した経胸壁二次元心臓超音波検査所見を用いて川崎病研究班の基準で判定されたものである。冠動脈異常症例は、6 か月未満児と 5 歳以上では男女比が異なり、6 か月未満では相対的に女児が高く、5 歳以上では相対的に男児が高かった。ロジスティック回帰モデルで発症の季節と IVIG 治療の有無を調整したところ、男児では 5 歳以上であることが統計学的有意に高リスクで、女児では 6 か月未満が統計学的有意に高リスクであった。また、乳児発症の川崎病では、初期治療反応性と冠動脈異常発生は異なる傾向を認めた。これは、乳児川崎病で冠動脈異常発生について、残余危険因子の存在を示唆する結果と考える。

(2) 近畿川崎病研究会が関係する近畿 2 府 5 県で実施した症例の二次調査は、対象地域の医療機関から第 24 回川崎病全国調査に報告された 2618 例（2016 年分）を対象とした。調査開始後に新型コロナウイルス感染症が発生したため計画の一部の調整が必要であった。近畿川崎病研究会調査で、二次調査に回答があった 138 施設（二次調査対象の 80.2%）で、得られた症例は 2095 例（二次調査対象症例の 80.0%）であった。このうち、調査項目に欠損がなかった 1426 例を解析した。約 20%の患者で身長が未測定であったことについて、2016 年の時点で z スコアによる冠動脈瘤評価の浸透率は高かったとは言えなかった、また入院時の身長測定の困難性があらためて認識できた。急性期治療内容は、初期治療では免疫グロブリン静注療法（以下、IVIG）単独 80.3%、IVIG とステロイド併用 12.8%であった。2nd ライン治療で、IVIG 単独は 72.7%、ステ

ロイドが 16.8%に使用された。3rd ライン治療は、ステロイド投与 23.2%、シクロスポリン投与 22.0%、インフリキシマブ投与 18.3%、血漿交換実施 11%であった。冠動脈病変(以下、CAA)について、旧基準(厚生省班会議基準)で 43 例(3.0%)で、新基準(Z-score 使用)では 126 例(8.8%)となり、発症 1 か月時点での CAA の割合は約 3 倍と判定された。ステロイド使用なし群を基準とした場合に、初期治療のみでステロイド使用群で CAA の割合に統計学的有意差は認めなかった。一方、追加治療でステロイド使用群で CAA の割合が有意に高かった。初期治療不応群に限定して感度分析を行った結果も同じ方向であった。病日が進んだ時点でのステロイド治療の適否は慎重な判断が必要である。また、川崎病の治療抵抗例に対する追加治療法について更なるデータの蓄積が必要である。なお、回収できた回答の約 2 割で、身長測定値に欠損を認めた。川崎病で不機嫌な乳幼児の身長測定の困難さや、2016 年時点で冠動脈病変を z スコアで評価することが臨床現場にまだ浸透していたと言えなかった現状を反映したものと考えた。標準的な方法で冠動脈径の z スコアを得ることの feasibility についても検討が必要である。

(3)冠動脈異常の評価は小児循環器専門医もしくはよく訓練された小児科専門医が撮像した心臓超音波検査画像の冠動脈径データから算出した冠動脈径 z スコアを用いた。川崎病発症後 1 か月の冠動脈異常有無の予測において、罹患者の年齢層と治療前冠動脈 z スコア値が重要であることを検証した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tsuchihashi Tomoya, Kakimoto Nobuyuki, Kitano Naomi, Suenaga Tomohiro, Ikeda Kazuyuki, Izui Masafumi, Kobayashi Naho, Yoshimura Ken, Nakamura Yoshikazu, Suzuki Hiroyuki, the steering committee of the Society of Kinki Area Kawasaki Disease Research	4. 巻 64
2. 論文標題 Status of treatment and outcome in Kawasaki disease in the Kinki area of Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15391
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.15391	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takekoshi Nobuhito, Kitano Naomi, Takeuchi Takashi, Suenaga Tomohiro, Kakimoto Nobuyuki, Suzuki Takayuki, Kada Tomoya Tsuchihashi, Shibuta Shoichi, Tachibana Shinya, Murayama Yuri, Yamaga Hironobu, Suzuki Hiroyuki	4. 巻 5
2. 論文標題 Analysis of Age, Sex, Lack of Response to Intravenous Immunoglobulin, and Development of Coronary Artery Abnormalities in Children With Kawasaki Disease in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e2216642
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamanetworkopen.2022.16642	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yamano Takashi, Kotani Kazuhiko, Kitano Naomi, Morimoto Junko, Emori Hiroki, Takahata Masahiro, Fujita Suwako, Wada Teruaki, Ota Shingo, Satogami Keisuke, Kashiwagi Manabu, Shiono Yasutsugu, Kuroi Akio, Tanimoto Takashi, Tanaka Atsushi	4. 巻 19
2. 論文標題 Telecardiology in Rural Practice: Global Trends	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 4335
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph19074335	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Takayuki, Suenaga Tomohiro, Sakai Aiko, Sugiyama Masaya, Mizokami Masashi, Mizukami Ayumi, Takasago Satoshi, Hamada Hiromichi, Kakimoto Nobuyuki, Takeuchi Takashi, Ueda Mina, Komori Yuki, Tokuhara Daisuke, Suzuki Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Case Report: Ciclosporin A for Refractory Multisystem Inflammatory Syndrome in Children	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 890755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2022.890755	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kitano Naomi, Takeuchi Takashi, Suenaga Tomohiro, Kakimoto Nobuyuki, Naka Akihiro, Shibuta Shoichi, Tachibana Shinya, Takekoshi Nobuhito, Suzuki Takayuki, Tsuchihashi Tomoya, Yamano Takashi, Akasaka Takashi, Suzuki Hiroyuki.	4. 巻 31
2. 論文標題 Seasonal variation in epidemiology of Kawasaki disease-related coronary artery abnormalities in Japan, 1999-2017.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 132-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190189	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Takayuki, Kakimoto Nobuyuki, Tsuchihashi Tomoya, Suenaga Tomohiro, Takeuchi Takashi, Shibuta Shoichi, Kitano Naomi, Suzuki Hiroyuki.	4. 巻 180
2. 論文標題 Z-score is a possible predictor of the risk of coronary artery lesion development in patients with Kawasaki disease in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pediatrics	6. 最初と最後の頁 2797-2805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00431-021-04006-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Burney JA, DeHaan LL, Shimizu C, Bainto EV, Newburger JW, DeBiasi RL, Dominguez SR, Portman MA., Melish M, Bratinsak A, Fabi M, Corinaldesi EI, Yu JJ, Gee P, Kitano N, Tremoulet AH, Cayan DR, Burns JC; the Kawasaki Disease Climate Study Group	4. 巻 11
2. 論文標題 Temporal clustering of Kawasaki disease cases around the world.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01961-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件）

1．発表者名 鈴木啓之
2．発表標題 川崎病急性期治療における新たな視点．
3．学会等名 第20回 九州川崎病研究会 （招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 垣本信幸，村山友梨，土橋智弥，鈴木啓之，末永智浩，徳原大介
2．発表標題 和歌山県における新型コロナウイルス感染症流行と川崎病罹患者の関連．
3．学会等名 第42回日本川崎病学会
4．発表年 2022年

1．発表者名 鈴木崇之，村山友梨，土橋智弥，垣本信幸，末永智浩，武内崇，鈴木啓之，徳原大介
2．発表標題 川崎病性冠動脈瘤に合併する冠動脈石灰化症例における網羅的microRNA解析．
3．学会等名 第42回日本川崎病学会
4．発表年 2022年

1．発表者名 末永智浩，土橋智弥，鈴木崇之，垣本信幸，鈴木啓之，武内崇，酒井愛子，杉山真也，溝上雅史，水上愛弓，高砂聡志
2．発表標題 静脈機能不全様の症状を合併した小児多系統炎症性症候群の1例．
3．学会等名 第125回日本小児科学会
4．発表年 2022年

1. 発表者名 大星 瑳希子, 伊藤 恭平, 村山 友梨, 土橋 智弥, 鈴木 啓之, 垣本 信幸, 末永 智浩, 武内 崇, 鈴木 啓之, 徳原 大介
2. 発表標題 当院で過去20年間に経験した川崎病巨大冠動脈瘤症例のまとめ.
3. 学会等名 第42回日本川崎病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naomi Kitano, Takashi Takeuchi, Tomohiro Suenaga, Takashi Yamano, Takashi Akasaka, Hiroyuki Suzuki, Wakayama Kawasaki disease Study (WKDS) group
2. 発表標題 Seasonal variation in the onset of Kawasaki disease and related coronary artery abnormalities.
3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society / World Congress of Cardiology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naomi Kitano, Nobuhito Takekoshi, Takashi Takeuchi, Nobuyuki Kakimoto, Takayuki Suzuki, Tomoya Tsuchihashi, Shinya Tachibana, Shoichi Shibuta, Hiroyuki Suzuki, Tomohiro Suenaga, Wakayama Kawasaki disease Study (WKDS) group
2. 発表標題 Discrepancy in risk factors between second-line treatment and developing coronary artery abnormalities among patients with Kawasaki disease in Japan.
3. 学会等名 The 13th International Kawasaki Disease Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayuki Suzuki, Nobuyuki Kakimoto, Tomoya Tsuchihashi, Tomohiro Suenaga, Takashi Takeuchi, Shoichi Shibuta, Naomi Kitano, Hiroyuki Suzuki
2. 発表標題 Z-score is a possible predictor of the risk of coronary artery lesion development in patients with Kawasaki disease in Japan.
3. 学会等名 The 13th International Kawasaki Disease Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 Tomoya Tsuchihashi, Nobuyuki Kakimoto, Takashi Takeuchi, Tomohiro Suenaga, Takayuki Suzuki, Hiroyuki Suzuki, Yasushi Ino, Takashi Kubo, Takashi Akasaka, Shoichi Shibuta
2 . 発表標題 Intimal thickening and disruption of the media occur in the arterial walls of CA not associated with CAL in patients with KD.
3 . 学会等名 The 13th International Kawasaki Disease Symposium (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Suenaga T, Murayama Y, Tsuchihashi T, Suzuki T, Kakimoto N, Takeuchi T, Suzuki H
2 . 発表標題 A case of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with venous dysfunction-like symptoms.
3 . 学会等名 The 13th International Kawasaki Disease Symposium (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 山野貴司、寺田幸誠、柏木 学、黒井章央、北野尚美、久保隆史、田中 篤、穂積健之、赤阪隆史
2 . 発表標題 The utility of information and communication technology for arrhythmia treatment to overcome geographical accessibility
3 . 学会等名 第85回日本循環期学会学術集会
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 鈴木崇之、土橋智弥、垣本信幸、末永智浩、武内 崇、渋谷昌一、北野尚美、鈴木啓之
2 . 発表標題 川崎病急性期の冠動脈Z-scoreによる冠動脈病変発症予測の試み
3 . 学会等名 第41回日本川崎病学会・学術集会
4 . 発表年 2021年

1．発表者名 末永智浩、土橋智弥、鈴木崇之、垣本信幸、武内 崇、鈴木啓之
2．発表標題 静脈機能不全様の症状を合併した小児多系統炎症性症候群の1例
3．学会等名 第41回日本川崎病学会
4．発表年 2021年

1．発表者名 土橋智弥、池田和幸、泉井雅史、小林奈歩、吉村 健、北野尚美、鈴木啓之、中村好一
2．発表標題 川崎病急性期治療成績に関する後ろ向き観察研究
3．学会等名 第45回近畿川崎病研究会
4．発表年 2021年

1．発表者名 垣本信幸、村山友梨、土橋智弥、鈴木崇之、末永智浩、武内 崇、鈴木啓之
2．発表標題 新型コロナウイルス感染症と川崎病 ～和歌山からの報告～
3．学会等名 第46回近畿川崎病研究会
4．発表年 2022年

1．発表者名 Kitano N, Takeuchi T, Suenaga T, Yamano T, Akasaka T and Suzuki H
2．発表標題 Seasonal variation in the onset of Kawasaki disease and related coronary artery abnormalities
3．学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society / World Congress of Cardiology 2021 (国際学会)
4．発表年 2021年

1．発表者名 土橋智弥、池田和幸、泉井雅史、小林奈歩、吉村健、垣本信幸、北野尚美、鈴木啓之、関係各病院担当医師、中村好一
2．発表標題 近畿川崎病研究会における川崎病急性期治療成績に関する後ろ向き観察研究
3．学会等名 第45回近畿川崎病研究会
4．発表年 2021年

1．発表者名 竹腰信人、北野尚美、武内 崇、末永智浩、垣本信幸、鈴木崇之、土橋智弥、洪田昌一、立花伸也、鈴木啓之
2．発表標題 川崎病罹患者の性別と年齢を考慮した治療反応性の検討
3．学会等名 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会
4．発表年 2020年

1．発表者名 竹腰信人、北野尚美、武内 崇、末永智浩、垣本信幸、鈴木崇之、土橋智弥、洪田昌一、立花伸也、鈴木啓之
2．発表標題 和歌山県内における川崎病の初期治療に対する抵抗性と冠動脈病変に関する検討
3．学会等名 第40回日本川崎病学会・学術集会
4．発表年 2020年

1．発表者名 鈴木啓之
2．発表標題 難治性川崎病症例にシクロスポリンAを導入した第1例目とその後の展開
3．学会等名 第40回日本川崎病学会・学術集会（招待講演）
4．発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	鈴木 崇之 (Suzuki Takayuki) (40816691)	和歌山県立医科大学・医学部・助教 (24701)	
研究 分担者	末永 智浩 (Suenaga Tomohiro) (70433365)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	
研究 分担者	垣本 信幸 (Kakimoto Nobuyuki) (90614412)	和歌山県立医科大学・医学部・助教 (24701)	
研究 分担者	土橋 智弥 (Tsuchihashi Tomoya) (20828488)	和歌山県立医科大学・医学部・助教 (24701)	
研究 分担者	山野 貴司 (Yamano Takashi) (40624151)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	
研究 分担者	鈴木 啓之 (Suzuki Hiroyuki) (80196865)	和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員 (24701)	
研究 分担者	武内 崇 (Takeuchi Takashi) (10246522)	和歌山県立医科大学・医学部・大学院研究生 (24701)	

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------