

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08323

研究課題名(和文) 川崎病治療反応性の予測因子および難治例への層別化治療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of predictive marker of treatment response and tailor-made treatment in refractory Kawasaki disease

研究代表者

長谷川 俊史 (Hasegawa, Shunji)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90314806

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：山口大学医学部附属病院および山口県内の関連病院から川崎病症例を集積し、臨床症状、一般血液検査データ、免疫担当細胞、サイトカイン濃度などの解析を進め、IVIG反応群および不応群の比較検討を行った。これまでにIVIG不応川崎病の機序においてはT細胞、特にCD8陽性T細胞の関与の可能性を明らかにした。IVIG不応川崎病患者におけるシクロスポリンAあるいはインフリキシマブ投与前後における免疫担当細胞をフローサイトメトリーで解析した結果、シクロスポリンA投与前後において活性化CD4陽性細胞及び活性化CD8陽性細胞が減少していたが、インフリキシマブではいずれも増加していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではIVIG不応川崎病患者におけるシクロスポリンAあるいはインフリキシマブ投与前後における免疫担当細胞をフローサイトメトリーで解析した結果、シクロスポリンA投与前後において活性化CD4陽性細胞及び活性化CD8陽性細胞が減少していたが、インフリキシマブではいずれも増加していた。IVIG不応KD症例においてCD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞の活性化が見られるIVIG不応KD患者の場合はシクロスポリンAを選択することが提案できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we collected and analyzed clinical features, laboratory data, and blood samples from IVIG-resistant KD patients. We reported the relationship between IVIG response and peripheral T cell activation in KD patients. Additionally, we have reported cyclosporin A decreased the numbers of activated CD4+ and CD8+ cells in IVIG-resistant KD patients, but not infliximab.

研究分野：免疫 アレルギー 感染症

キーワード：川崎病 免疫グロブリン大量静注療法 冠動脈病変

1. 研究開始当初の背景

川崎病は4歳以下の乳幼児に多い原因不明の全身性血管炎で、重篤な合併症は、冠動脈病変（拡大・瘤形成、心筋梗塞や破裂による若年突然死）である。標準的治療である高用量ガンマグロブリン静注（IVIg）+経口アスピリン療法は急性期の炎症を制御して冠動脈病変を減少させるが、IVIg不応例の病態は不明で、不応例に対する治療法は確立していない。研究代表者らの疫学研究の結果から近年患者数は増加傾向にあり、さらにIVIg療法には不応例が10-20%存在し、その不応例は近年増加傾向にあることを明らかにした（Kibata T, et al. *Int J Cardiol* 2016）。しかしIVIg不応の川崎病症例の病態および機序は不明で、IVIg不応例への追加治療に対する反応性の予測因子は見つかっていない。本研究では川崎病患者の臨床症状、検査結果、検体に加えて培養細胞を用いることにより、IVIg不応の川崎病の病態を明らかにする。川崎病患者の病態と治療反応性について解析することにより、早期に適切な治療を選択する層別化治療を確立でき、解熱および急性期の冠動脈病変などの重篤な合併症を回避できるだけでなく、川崎病のガイドラインの改訂やグローバルスタンダードになる可能性がある。

2. 研究の目的

川崎病は標準的治療のIVIg療法が確立されたため、不応例に対しては臨床現場では川崎病急性期治療ガイドラインに準拠してある。IVIg、ステロイド、インフリキシマブ、シクロスポリンを各施設の裁量で行なっているのが現状である。そのため本邦だけでなく世界的にも、川崎病自体の原因が不明なため基礎研究をもとにした層別化治療やヒト冠動脈血管内皮細胞を用いた検討は行われていない。研究代表者らはこれまでの研究において川崎病患者の末梢血CD4陽性細胞およびCD8陽性細胞の活性化とIVIgの反応性に関する研究を行い、IVIg不応例では反応例に比して末梢血中活性化CD4陽性細胞数および活性化CD8陽性細胞数が有意に高値であることを明らかにした（Wakiguchi H, et al. *Pediatr Res* 2015）。しかしIVIg不応例の一部ではT細胞の活性化と関連しないものも認められたため、活性化CD4陽性細胞及びCD8陽性T細胞のみではIVIg不応の病態の全容を説明できるわけではないことが明らかになったため、本研究を行うに至った。本研究では川崎病患者における免疫担当細胞活性化をさらに網羅的解析を行い、病態解明・治療層別化の知見を得る点と、川崎病の主病変であるヒト冠動脈血管内皮細胞（human coronary arterial epithelial cells, HCAECs）を用い、患者血清および末梢白血球で刺激し各治療群での免疫抑制作用について解析し、よりよい治療方法を検討する川崎病のIVIg抵抗性川崎病の病態を解明し、新しい治療層別化の方法を開発することが目的である。

3. 研究の方法

本研究では疫学データを参照し、県内小児病院での診察記録を用いて治療による治療反応性、冠動脈病変の有無について解析を行う。その後、治療プロトコールによる前向き観察研究を行う。IVIg投与開始後48時間以内に解熱が得られた症例（IVIg反応例）と解熱が得られなかった症例（IVIg不応例）の2群にわけ、解析をすすめる。

保護者の同意が得られた患児においては臨床症状と検査所見の収集・解析および血液（抗凝固剤添加全血および血清）・尿採取を行う。本研究においてもCD4陽性細胞およびCD8陽性細胞をはじめとした免疫担当細胞の活性化と各種治療法の反応性について検討する。

4. 研究成果

本研究では川崎病患児295名を登録した。そのうちIVIg不応川崎病患児におけるシクロスポリンA投与群（18名）あるいはインフリキシマブ投与群（61名）各薬剤投与前後における免疫担当細胞をフローサイトメトリーで解析した結果、シクロスポリンA投与前後において活性化CD4陽性細胞及び活性化CD8陽性細胞が減少していたが、インフリキシマブではいずれも増加していることを明

らかにした。本研究の成果から IVIG 不応 KD 症例において CD4 陽性 T 細胞，CD8 陽性 T 細胞の活性化が見られる IVIG 不応 KD 患者の場合はシクロスポリン A を選択することが提案できる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Furuta T, Yasudo H, Ohnishi Y, Miyake A, Okada S, Suzuki Y, Ohga S, Hasegawa S	4. 巻 39 (8)
2. 論文標題 The Efficacy and Safety of Infliximab Therapy for Refractory Kawasaki Disease in Infants	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Infect Dis J	6. 最初と最後の頁 e219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/INF.0000000000002677	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuguma C, Wakiguchi H, Suzuki Y, Okada S, Furuta T, Ohnishi Y, Azuma Y, Ohga S, Hasegawa S	4. 巻 48
2. 論文標題 Dynamics of Immunocyte Activation During Intravenous Immunoglobulin Treatment in Kawasaki Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stand J Rheumatol	6. 最初と最後の頁 491-496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03009742.2019.1604992	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ohnishi Y, Yasudo H, Suzuki Y, Furuta T, Matsuguma C, Azuma Y, Miyake A, Okada S, Ichihara K, Ohga S, Hasegawa S	4. 巻 292
2. 論文標題 Circulating Endothelial Glycocalyx Components as a Predictive Marker of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cardiol	6. 最初と最後の頁 236-240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2019.05.045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okada S, Ohnishi Y, Furuta T, Suzuki Y, Kawakami-Miyake A, Matsuguma C, Waniishi T, Yasudo H, Hasegawa S	4. 巻 6
2. 論文標題 Circulating immunocompetent cell profiles during oral cyclosporin therapy for immunoglobulin-resistant Kawasaki disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World J Pediatr	6. 最初と最後の頁 671-673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12519-021-00468-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 東 良紘, 鈴木康夫, 岡田清吾, 松隈知恵, 脇口宏之, 大西祐治, 古田貴士, 三宅晶子, 安戸裕貴, 市原清志, 大賀正一, 長谷川俊史
2. 発表標題 川崎病治療における血清可溶性CD163濃度の臨床的有用性の検討
3. 学会等名 第52回日本小児感染症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ohnishi Y, Yasudo H, Suzuki Y, Furuta T, Matsuguma C, Azuma Y, Miyake A, Okada S, Ichihara K, Ohga S, Hasegawa S
2. 発表標題 The serum levels of endothelial glycocalyx components as a marker to predict the development of coronary artery lesions in Kawasaki disease
3. 学会等名 Pediatric Academic Societies Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019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	高橋 一雅 (Takahashi Kazumasa) (50526895)	山口大学・医学部附属病院・講師 (15501)	
研究分担者	安戸 裕貴 (Yasudo Hiroki) (70422285)	山口大学・大学院医学系研究科・准教授 (15501)	

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
---------	---------