

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20790721

研究課題名 (和文) 川崎病急性期における血管内皮細胞の病原関連分子パターンの解析

研究課題名 (英文) Analysis of Pathogen Associated Molecular Pattern(PAMP) in the vascular endothelial cell during acute Kawasaki Disease

研究代表者

廣野 恵一 (HIRONO KEIICHI)

富山大学附属病院周産母子センター・助教

研究者番号：88456384

研究成果の概要 (和文)：

【背景】

川崎病は小中動脈を中心とした全身の血管炎であり、特に冠動脈が傷害される。免疫グロブリン大量療法 (IVIG) は、最も有効な川崎病の治療法であり、冠動脈病変 (CAL) の合併率を減少させたが、冠動脈病変は川崎病を発症した 10%に認められ、15%は IVIG に抵抗性の難治の川崎病であり、新たな治療法の確立が望まれている。

川崎病急性期には様々なサイトカインの活性化が報告され、なかでも炎症性サイトカインである Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) は発症早期に高値を示し、炎症機転の中心的な役割を果たすと考えられている。一方、川崎病は、自然免疫の爆発的な活動を特徴とし、中でも、Pathogen Associated Molecular Pattern(PAMP)の一つである MRP8/MRP14 や S100A12 は、血管内皮細胞のパターン認識受容体により認識され、シグナル経路から、様々な炎症性サイトカインを誘導し、川崎病では、冠動脈病変を含めた血管炎の重要なマーカーであることを我々は明らかにしてきた。

インフリキシマブは TNF- $\alpha$  モノクローナル抗体であり、TNF- $\alpha$  を介して引き起こされる慢性関節リウマチやクローン病といった炎症性疾患において、有効な治療薬であることが報告されてきている。近年、川崎病においても、IVIG 無効、メチルプレドニソルブ療法 (IVMP) の患者に対するインフリキシマブの投与例の報告が散見されてきている。

今回、我々は、IVIG 無効、IVMP 無効の難治川崎病において、インフリキシマブを投与し、炎症性サイトカインと DAMP の動態の解析を行い、インフリキシマブの血管炎に対する作用機序を明らかにした。

【方法】

対象は、平成 15 年から平成 18 年に発症した 11 人の川崎病患者 (男 6 人、5 人) で、年齢は 3 ヶ月から 7 歳 5 ヶ月 (中央値 3.8 歳) であった。対象の患者は、すべて診断基準を満たし、IVIG 療法または IVMP 療法が無効であった。インフリキシマブ投与前後の血液を採取し、ELISA 法を用いて、soluble TNF- $\alpha$  receptor (sTNFR)、interleukin(IL)-6、vascular endothelial growth factor (VEGF)、myeloid-related protein (MRP) 8/MRP14、S100A12、soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE)の動態を検討した。また健常群 33 例および川崎病 IVIG 反応群 18 例と IVIG 不応群 14 例についても動態を解析し、インフリキシマブ投与前と比較検討を行った。

【結果】

インフリキシマブ投与例 11 例中 8 例が、投与後に臨床症状の改善が認められた。3 例はインフリキシマブ投与後も臨床症状が改善せず、炎症反応が遷延し、IVMP の再投与およびサイクロフォスファミドの投与を余儀なくされた。11 例中 4 例において、冠動脈病変を認めたが、インフリキシマブ投与前より冠動脈病変が認められていた。

IVIG 反応群では IVIG 投与前において、sTNFR、IL-6、VEGF、MRP8/MRP14、S100A12 は健常群との比較では有意に高値であったが、IVIG 投与後に有意に低下した。IVIG 不応群では IVIG 投与前後において、sTNFR、IL-6、VEGF、MRP8/MRP14、S100A12 は有意に高

値を示し続けた。インフリキシマブ投与例では STNFR、IL-6 はインフリキシマブ投与前に有意に高値を示し、投与後に低下したが、MRP8/MRP14 および S100A12 はむしろインフリキシマブ投与後に増加し、VEGF は変化なく高値を示し続けた。

【総括】

本研究により、インフリキシマブは難治川崎病における有効な治療法のひとつであることが示された。またインフリキシマブ治療により MRP8/MRP14 や S100A12 といった PAMP および VEGF が抑制されなかったことは、全身の炎症機転はインフリキシマブにより抑制されても、局所の血管炎は抑制されないことが示唆され、冠動脈病変の悪化を十分に阻止できない可能性が示された。そのため、難治川崎病においては、インフリキシマブを早期投与することで、単球・マクロファージの活性化を抑え、血管炎の進展を防止することが望ましいと思われた。

研究成果の概要 (英文) :

**Background:** Kawasaki disease (KD) is the most common systemic vasculitis syndrome primarily affecting small and medium-sized arteries, particularly the coronary artery. Although treatment with high-dose intravenous immune globulin (IVIG) is now accepted as reducing the incidence of coronary artery lesions (CAL), approximately 15% of the patients do not respond to IVIG treatment. During acute phase of KD, serum levels of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  are elevated. Infliximab is a chimeric murin/human IgG1 monoclonal antibody that binds specifically to human TNF- $\alpha$ 1, and which is administered intravenously, is effective in a broad spectrum of immunologic disorders in which inflammation is mediated by TNF- $\alpha$ . Recent studies reported that patients with KD who did not to IVIG, methylprednisolone pulse therapy (IVMP), and were successfully treated with infliximab.

**Objective:** The aim of our study was to evaluate the efficacy of infliximab for the treatment of patients with refractory Kawasaki disease (KD) and investigate the dynamic changes of cytokines during infliximab treatment.

**Methods:** We have performed a study of cytokine and pro-inflammatory molecule levels in 43 KD patients including 18 responders to IVIG, 14 non-responders, and 11 patients treated with infliximab. We determined serum levels of soluble TNF receptor I(sTNFR I) and IL-6, as well as VEGF, damage associated molecular pattern(DAMP) molecules; myeloid-related protein(MRP)8/MRP14 and S100A12 sequentially.

**Results:** In 8 patients fever subsided immediately upon infliximab treatment. Four patients, who started infliximab after 12 days of illness, developed coronary artery lesions. Each of the cytokines was elevated before infliximab treatment in all patients. Although serum levels of pro-inflammatory cytokines decreased dramatically after infliximab treatment, DAMP molecules and VEGF and markers of local tissue damage were not suppressed. In contrast, in IVIG responders all cytokines decreased markedly after IVIG treatment.

**Conclusions:** We show that infliximab is one of the adoptive therapies in refractory KD patients. Different behaviors of pro-inflammatory cytokines and DAMP molecules and VEGF after infliximab treatment suggest that infliximab is effective for suppression of cytokine-mediated inflammation, but could not completely block local vasculitis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：川崎病、冠動脈病変(CAL)、免疫グロブリン大量療法(IVIG)、Pathogen Associated Molecular Pattern(PAMP)、インフリキシマブ

### 1. 研究開始当初の背景

川崎病は、乳幼児に発症する全身の中小動脈を主体とした血管炎であり、特に冠動脈を侵し、種々の心合併症を引き起こす。1983年にLancetに古庄先生が川崎病の治療として、免疫グロブリン大量療法を発表されて以来、予後は劇的に改善されてきているが、今尚約10%の治療不応例が存在し、冠動脈に後遺症を残す例も少なくない。その病態および冠動脈病変進展の機序にはいまだ不明な点が多く、根本的な治療法がない。

近年、種々のサイトカインと川崎病の冠動脈病変の関連が報告されてきている。これまで我々は、サイトカインと血管内皮細胞障害に関する研究を続け、血管内皮の障害に焦点を当て、①VEGF、iNOsの冠動脈瘤形成への関与を明らかにした(Pediatr Res 2001,2004)。②血管内皮から血栓形成および炎症反応を誘導するS100蛋白に着目し、川崎病の病態解明の研究を進めた(Lancet 2003, Blood 2005)。③S100蛋白の一つであるS100A12は、川崎病急性期において、冠動脈瘤形成期である発症2週をピークに好中球から大量に遊離し、Receptor for Advanced Glycation End Products(RAGE)を介して血管内皮細胞に影響を及ぼすことで、冠動脈病変の進行の一助となり、免疫グロブリン大量療法に対する好中球の反応性を反映している可能性を指摘した(Am J Cardiol 2004)。④S100蛋白である、MRP8/MRP14(S100A8/S100A9)はプロテオグリカンやカルボキシNグリカンを通じてヒト微小血管内皮細胞に特異的に結合することが報告されており、in vitroのヒト微小血管内皮細胞においてMRP8/MRP14が特異的な炎症性の反応を示すことが明らかにし、MRP8/MRP14の発現が血管炎の炎症の活動性と相関することを実証した(Blood 2005)。⑤MRP8/MRP14の川崎病における動態解析では、川崎病急性期では、顆粒球が主体となって産生されたMRP8/MRP14が、血管内皮細胞に結合し、血栓形成および炎症反応が惹起され、血管炎が生じることを示唆した。また流血中の血管内皮細胞の増加は、冠動脈病変群において明らかであり、MRP8/MRP14の冠動脈病変の進展に重要な役割を担っている可能性を示唆した(J Am

### Coll Cardiol 2006)。

川崎病は、自然免疫の爆発的な活動を特徴とし、中でも、Pathogen Associated Molecular Pattern(PAMP)は、パターン認識受容体により認識され、シグナル経路から、様々な炎症性サイトカインを誘導する。Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE)は炎症、特に血管炎を惹起する内因性のリガンドに対するパターン認識受容体として作用し、PAMPとして、S100A12が報告されているが、川崎病においてはその作用機序は十分に明らかにされていない。

一方、炎症性サイトカインである Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α)は川崎病の発症早期に高値を示し、川崎病において炎症機転の中心的な役割を果たすと考えられている。インフリキシマブはマウス・ヒトのキメラのIgG1のTNF-αモノクローナル抗体であり、TNF-αと結合し、可溶性TNF-αの中和、TNF-αの解離、TNF-α産生細胞を傷害することで、抗炎症作用を発揮し、経静的に投与することで、TNF-αを介して引き起こされる、慢性関節リウマチやクローン病等の炎症性疾患において、有効な治療薬であると報告されている。近年、川崎病のIVIG無効、メチルプレドニンパルス療法(IVMP)の患者においても有効性が報告されてきている。

### 2. 研究の目的

PAMPの動態を明らかにすることで、川崎病の炎症反応の促進を抑制し、冠動脈病変の予後改善にもつなげる端緒となる可能性があると考えた。そこで我々の目的は、RAGEとそのリガンドであるS100A12に焦点をあて、PAMPの動態および血管炎における作用機序に関して検討を行うことである。

### 3. 研究の方法

対象は、当該大学倫理委員会の承認を得て、文書による同意が得られた患者のうち、川崎病の診断基準を満たし、免疫グロブリン大量療法およびアスピリンの経口投与が行われた、平成15年から平成18年に発症した11人の川崎病患者(男6人、女5人)で、年齢は3ヶ月から7歳5ヶ月(中央値3歳5ヶ月)である(Table 1)

。対象の患者は、IVIG 療法または IVMP 療法が無効であった。インフリキシマブ投与前後の血液を採取し、sandwich ELISA 法を用いて、soluble TNF- $\alpha$  receptor (sTNFR)、interleukin(IL)-6、vascular endothelial growth factor (VEGF)、myeloid-related protein (MRP) 8/MRP14、S100A12、soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE)の動態を検討した。また健常群 33 例および川崎病 IVIG 反応群 18 例と IVIG 不応群 14 例についても動態を解析し、インフリキシマブ投与前群と比較検討を行った。なお IVIG 反応群は投与後 48 時間以内に解熱するものとする。発症から 1 ヶ月後において、心エコーより冠動脈が 3mm 以上拡張をきたすものを、冠動脈病変群とする。

#### 4. 研究成果

インフリキシマブ投与例 11 例中 8 例が、投与後にすみやかに解熱し、臨床症状の改善が認められた (Table 2)。1 例はインフリキシマブ投与後も発熱が遷延し、臨床症状および炎症反応が遷延し、IVMP の再投与を行ったが、改善が認められず、シクロスポリンの投与を余儀なくされた (Table 2)。11 例中 4 例において、冠動脈病変を認めたが、インフリキシマブ投与前より冠動脈病変が認められ、インフリキシマブの投与が 10 病日以後と、投与の遅い症例であった。また全例において、インフリキシマブによる有害事象は認めなかった (Table 1、2)。

Table 2. Clinical baseline characteristics and outcome of refractory KD Patients treated with infliximab

Patient #	Age	Sex	Onset day of IVIG dose (†) (days)	IVIG dose (g/kg)	Other treatment	Infliximab dose (mg/kg)	Onset day of infliximab	Fever duration (days)	Efficacy	CAL	Adverse effect
1	12	M	4	4	UTI	5	9	9	Yes	No	No
2	71	M	3	4	UTI	5	8	8	Yes	No	No
3	2	F	0*	0*	IVMP/UTI	5	12	12	Yes	Yes*	No
4	2	F	5	4	IVMP/CyA, UTI	10†	8	32	No	No	No
5	4	M	3	3	UTI	5	8	8	Yes	No	No
6	4	F	5	5	IVMP	5	12	12	Yes	No	No
7	1	M	3	3	IVMP	5	9	9	Yes	Yes*	No
8	2	M	6	6	IVMP	5	12	14	Yes	No	No
9	1	M	3	4	IVMP	5	12	16	No	Yes*	No
10	1	F	7	4	IVMP	5	12	15	No	No	No
11	3	F	4	4	IVMP	5	12	12	Yes	Yes*	No

KD, Kawasaki disease; IVIG, intravenous immune globulin; UTI, urolithiasis; IVMP, intravenous methylprednisolone pulse; CyA, cyclophosphamide; CAL, coronary artery lesion. \*Patient #3 did not use IVIG because she had a history of allergic reaction to immunoglobulin. † Patient #4 received 5mg/kg infliximab twice.

川崎病急性期における各種サイトカインの検討では、IVIG 反応群では IVIG 投与前において、IL-6、sTNFR、MRP8/MRP14、S100A12、

Table 1. Clinical demographic data of refractory KD Patients treated with infliximab, comparing with patients responding to IVIG treatment and those who did not

	Healthy controls	Refractory patients treated with infliximab	Responders (n=13/33)	Non-responders (n=14/33)	p value
Number of patients	33	11	18	14	
Coronary artery lesion	0	4 (37%)	4 (22%)	6 (43%)	0.004
Sex (male)	16 (52%)	6 (55%)	9 (50%)	10 (69%)	0.6833
Age in years (median, range)	3.8 (0.3-7.5)	4.0 (1.0-7.1)	2.6 (0.4-7.2)	2.8 (0.2-6)	0.6800
Max. CRP, mg/dL	14.3 (0-1)	14.3 (0-1)	9.9 (0-2)	15.5 (1-4)	0.0068
Max. WBC, $\times 10^3/\text{mm}^3$	24.6 (4-7)	24.6 (4-7)	15.4 (4-1)	14.6 (4-7)	0.0001
Duration of fever (days)	13.4 (4-8)	13.4 (4-8)	6.7 (1-6)	10.3 (1-1)	0.0002

KD, Kawasaki disease; IVIG, intravenous immune globulin; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cells; Data are mean  $\pm$  SD. P value is derived from comparison of refractory patients and responders.

VEGF は健常群と比較して、有意に高値であったが、IVIG 投与後に有意に低下した (sTNFR 前 0.580 $\pm$ 0.180ng/ml 後 0.326 $\pm$ 0.147ng/ml ; P<0.05、IL-6 前 245 $\pm$ 321pg/ml 後 69 $\pm$ 217pg/ml ; P<0.05、MRP8/MRP14 前 3261 $\pm$ 1724ng/ml 後 2063 $\pm$ 1499ng/ml ; P<0.01、S100A12 前 412 $\pm$ 315ng/ml 後 244 $\pm$ 286ng/ml ; P<0.01、VEGF 前 525 $\pm$ 607pg/ml、後 425 $\pm$ 426pg/ml ; P<0.05、sRAGE 前 1495 $\pm$ 834ng/ml 後 3212 $\pm$ 1597ng/ml ; P<0.01) (Table 3、Figure 1-3)。

IVIG 不応群では IVIG 投与前において、IL-6、sTNFR、MRP8/MRP14、S100A12、VEGF は健常群と比較して、有意に高値であり、IVIG 投与後も変化に乏しかった (sTNFR 前 0.600 $\pm$ 0.241ng/ml 後 0.474 $\pm$ 0.220ng/ml ; N.S.、IL-6 前 276 $\pm$ 167pg/ml 後 182 $\pm$ 387pg/ml ; N.S.、MRP8/MRP14 前 4818 $\pm$ 3983ng/ml 後 4588 $\pm$ 4397ng/ml ; N.S.、S100A12 前 1148 $\pm$ 1837ng/ml 後 651 $\pm$ 574ng/ml ; N.S.、VEGF 前 790 $\pm$ 674pg/ml、後 975 $\pm$ 636pg/ml ; N.S.、sRAGE 前 637 $\pm$ 404ng/ml 後 864 $\pm$ 553ng/ml ; N.S. (Table 3、Figure 1-3)。

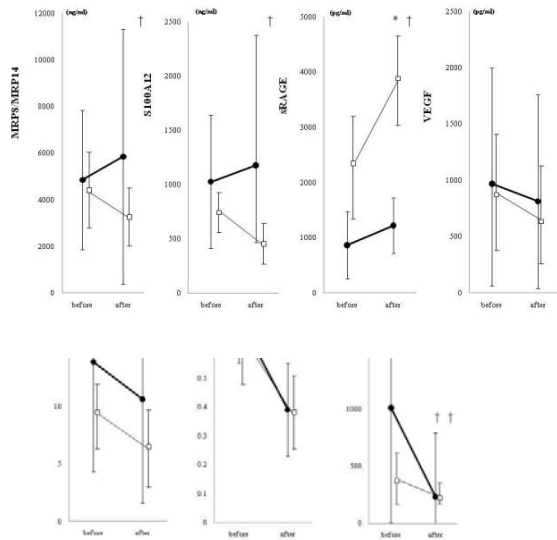
インフリキシマブ投与例では sTNFR、IL-6 は投与前に健常群に比べて、有意に高値を示し、投与後に低下したが、MRP8/MRP14 および S100A12 はむしろ増加した。VEGF は投与前後で高値のまま遷延した (sTNFR 前 0.714 $\pm$ 0.161ng/ml 後 0.391 $\pm$ 0.161ng/ml ; P<0.01、IL-6 前 1013 $\pm$ 1386pg/ml 後 233 $\pm$ 561pg/ml ; P<0.01、MRP8/MRP14 前 4859 $\pm$ 2997ng/ml 後 5860 $\pm$ 5468ng/ml ; N.S.、S100A12 前 1027 $\pm$ 615ng/ml 後 1180 $\pm$ 1201ng/ml ; N.S.、VEGF 前 970 $\pm$ 1030pg/ml、後 814 $\pm$ 946pg/ml ; N.S.、sRAGE 前 868 $\pm$ 613ng/ml 後 1224 $\pm$ 497ng/ml ; P<0.05) (Table 3、Figure 1-3)。

Table 3. Serum Concentrations of pro-inflammatory cytokines and endothelial cell specific cytokines in refractory KD patients treated with infliximab, comparing with responders and non-responders to IVIG

	Healthy	Refractory	Responders	Non-responders	p value
Number of patients					
	33	11	18	14	
pro-inflammatory					
CRP (mg/dL)					
before		13.9(9.5)	7.1(3.8)	12.3(5.6)	0.00590
after		10.6(10.3)	4.5(4.2)	14.6(18.8)	0.01995
STNFR (ng/mL)					
before	0.217(0.080)	0.714(0.161)	0.580(0.180)	0.600(0.241)	0.2155
after	0.391(0.161)	0.326(0.147)	0.474(0.220)	0.44(0.2)	0.0402
IL-6 (pg/mL)					
before	20(10)	101(31186)	245(321)	270(167)	0.01796
after	23(5.6)	49(217)	182(387)	0.14(0.1)	0.14083
endothelial cell specific cytokines					
MRP8/MRP14					
before	220(40)	4839(2997)	3205(1724)	4818(3963)	0.03907
after	5800(5408)	2063(1499)	4580(4307)	0.00459	
S100A12					
before	52(32)	1027(515)	412(315)	1140(1837)	0.00165
after	1180(320)	346(286)	619(574)	0.00201	
sRAGE (ng/mL)					
before	1794(368)	868(513)	1495(834)	637(404)	0.00210
after	1224(497)	3212(1597)	864(553)	0.00023	
VEGF (ng/mL)					
before	92(12)	970(1030)	525(607)	790(674)	0.00809
after	814(546)	425(426)	975(636)	0.07437	

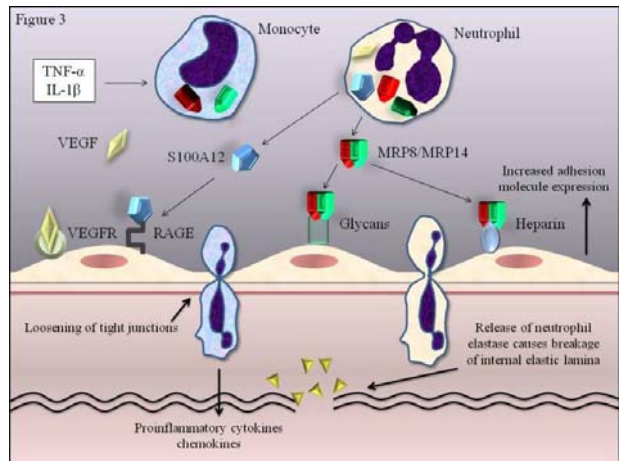
KD, Kawasaki disease; IVIG, intravenous immune globulin; CRP, C-reactive protein; STNFR, soluble tumor necrosis alpha receptor; IL-6, interleukin 6; MRP, myeloid-related protein; sRAGE, soluble receptor for advanced glycation end products; VEGF, vascular endothelial growth factor.  
Data are mean ± SD. P value is derived from comparison of refractory patients and IVIG responders.

Figure 2



IVIG 治療は川崎病の炎症反応をすみやかに改善し、CAL の発生率を減少させる有効な治療である。本研究においても、川崎病の急性期において、種々の炎症性サイトカインの血清中濃度は上昇し、IVIG 治療に反応すれば減少することが示された。IVIG 治療反応群において、炎症性サイトカインである IL-6 および TNF- $\alpha$  の受容体である sTNFR は治療後速やかに、減少を認め、PAMP であり、川崎病において血管内皮細胞に特異的に作用し、血管炎において中心的な役割を果たすサイトカインである MRP8/MRP14 および S100A12 も、VEGF に加えて速やかに低下した。対照的に、インフリキシマブを投与した難治川崎病例では IL-6 および sTNFR は低下したが、PAMP である MRP8/MRP14 および S100A12 はむしろ

増加し、VEGF は高値のまま遷延した。このことから、インフリキシマブでは TNF- $\alpha$  を系とした炎症の進展は抑制できても、局所の血管炎を十分に抑制されない可能性があることが示唆された。またインフリキシマブは川崎病の病初期に出現することが考えられている単球・マクロファージから放出される TNF- $\alpha$  を拮抗すると考えられる。本研究での治療の無効の 3 例および冠動脈病変を合併した 4 例は投与病日が遅いことから、早期にインフリキシマブを投与することで、治療効果の改善が得られる可能性もあることが示唆された。



本研究により、インフリキシマブは難治川崎病における有効な治療法のひとつであることが示された。またインフリキシマブ治療により MRP8/MRP14 や S100A12 といった DAMP および VEGF が抑制されなかったことは、全身の炎症機転はインフリキシマブにより抑制されても、局所の血管炎は抑制されないことが示唆され、冠動脈病変の悪化を十分に阻止できない可能性が示された。そのため、難治川崎病においては、インフリキシマブを早期投与することで、単球・マクロファージの活性化を抑え、血管炎の進展を防止することが望ましいと思われた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- 1) Hirono K, Saito K, Ichida F, Saji T et al. The efficacy of infliximab treatment and dynamic changes of inflammatory cytokines in patients with refractory Kawasaki disease. **Pediatric Res** 2009;65:696-701.
- 2) Bowles NE, Hirono K, Yu X, Ichida F. Absence of Parvoviral Genomes in Endothelial Cells of Kawasaki Disease

Patients With Coronary Artery Lesions. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:345

- 2) 廣野恵一、市田蒔子：『川崎病のすべて』インフリキシマブ療法 石井正浩他編 アクチュアル小児科 中山書店 東京、2009:112-115

〔学会発表〕（計 7 件）

- 1) Keiichi Hirono, Helmut Wittkowski, Thomas Vogl, Keijirou Ibuki, Kazuyoshi Saito, Keiichiro Uese, Fukiko Ichida, Toshio Miyawaki. Reverse Kinetics of Circulating Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) and its Ligand S100A12 in Acute Kawasaki Disease. The 57<sup>th</sup> American College of Cardiology 08, 2008. 3. 31 Chicago
- 2) Keiichi Hirono, Kazuyoshi Saito, Sayaka Watanabe, Osamu Higuchi, Keijirou Ibuki, Keiichiro Uese, Fukiko Ichida, Hirokazu Kanegane, Toshio Miyawaki, Yasushi Kennmotsu, Tsutomu Saji. The efficacy of infliximab treatment and dynamic changes of inflammatory cytokines in patients with refractory Kawasaki disease. The 4<sup>th</sup> International Kawasaki Disease Symposium, 2008. 4. 11 Taipei.
- 3) Kazuyoshi Saito, Keiichi Hirono, Keijirou Ibuki, Hirokazu Kanegane, Fukiko Ichida, and Toshio Miyawaki. S100 proteins could not be suppressed by infliximab treatment in refractory Kawasaki disease. 5<sup>th</sup> World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 22. Jun 2009, Cairns, Australia
- 4) Keiichi Hirono, Yasushi Kennmotsu, Toho, Kazuyoshi Saito, Keijirou Ibuki, Hirokazu Kanegane, Fukiko Ichida, Tsutomu Saji, Toshio Miyawaki. S100 Proteins Could Not Be Suppressed By Infliximab Treatment In Refractory Kawasaki Disease. American Heart Association, Basic Cardiovascular Sciences Conference. 2009. 20. July 2009. Las Vegas. USA
- 5) 齋藤和由、伊吹圭二郎、小澤綾佳、渡辺一洋、廣野恵一、上勢敬一郎、金兼弘和、市田蒔子、宮脇利男。「難治性川崎病に対してシクロスポリンAが奏効した3症例」第23回日本小児科学会富山地方会、2009年6月28日、富山
- 6) 中村常之、秋田千里、太田邦雄、廣野恵

一、田村知史、西尾夏人、畑崎喜芳、上勢敬一郎、西田公一、石原靖紀、酒詰忍。北陸地区の川崎病急性期治療の現状。第45回日本小児循環器学会総会・学術集会、2009年7月15日、神戸

- 7) 齋藤和由、廣野恵一、伊吹圭二郎、小澤綾佳、渡辺一洋、上勢敬一郎、市田蒔子、宮脇利男。「シクロスポリンAを投与した難治性川崎病3症例におけるサイトカインの検討」第29回日本川崎病学会 2009年10月17日、名古屋

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

廣野 恵一 (HIRONO KEIICHI)

富山大学附属病院周産母子センター・助教

研究者番号：88456384