

小児後天性心臓病の最大の原因である 川崎病の新たな治療法を開発！

～ゲノム医学研究の結果から着想、
小児に負担が少なくより効果的な治療が可能に～

和歌山県立医科大学小児科
鈴木啓之
武内 崇
末永智浩
垣本信幸

記者発表

2019年3月29日

川崎病とは？

指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性 皮膚粘膜淋巴腺症候群

(自験例50例の臨床的観察)

日本赤十字社中央病院小児科 (部長: 神前章雄博士)

川崎 富作

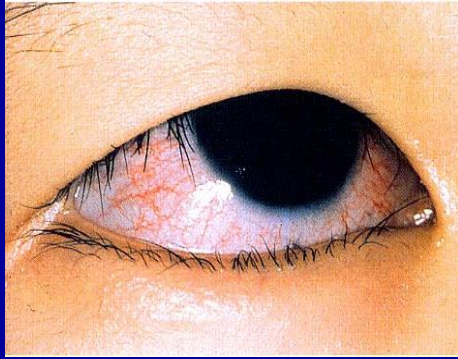
(受付: 1月19日, 1967)

1967年(昭和42年)、川崎富作先生が世界で初めて報告した疾患で、乳幼児に好発する全身性の血管炎(冠動脈炎)である。重症例では心臓の栄養血管である冠動脈に、心筋梗塞による死亡の原因にもなり得る瘤(りゅう)などの病変を生じる。発表後50年以上経過しているが、今なお原因不明であり、根本的治療法はまだない。

川崎病の主要6症状

① 5日以上の発熱 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$

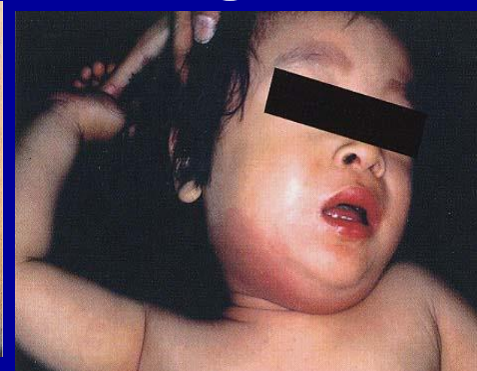
②



③



④



⑤



⑥



⑥'



川崎病の診断: 6症状中5症状以上

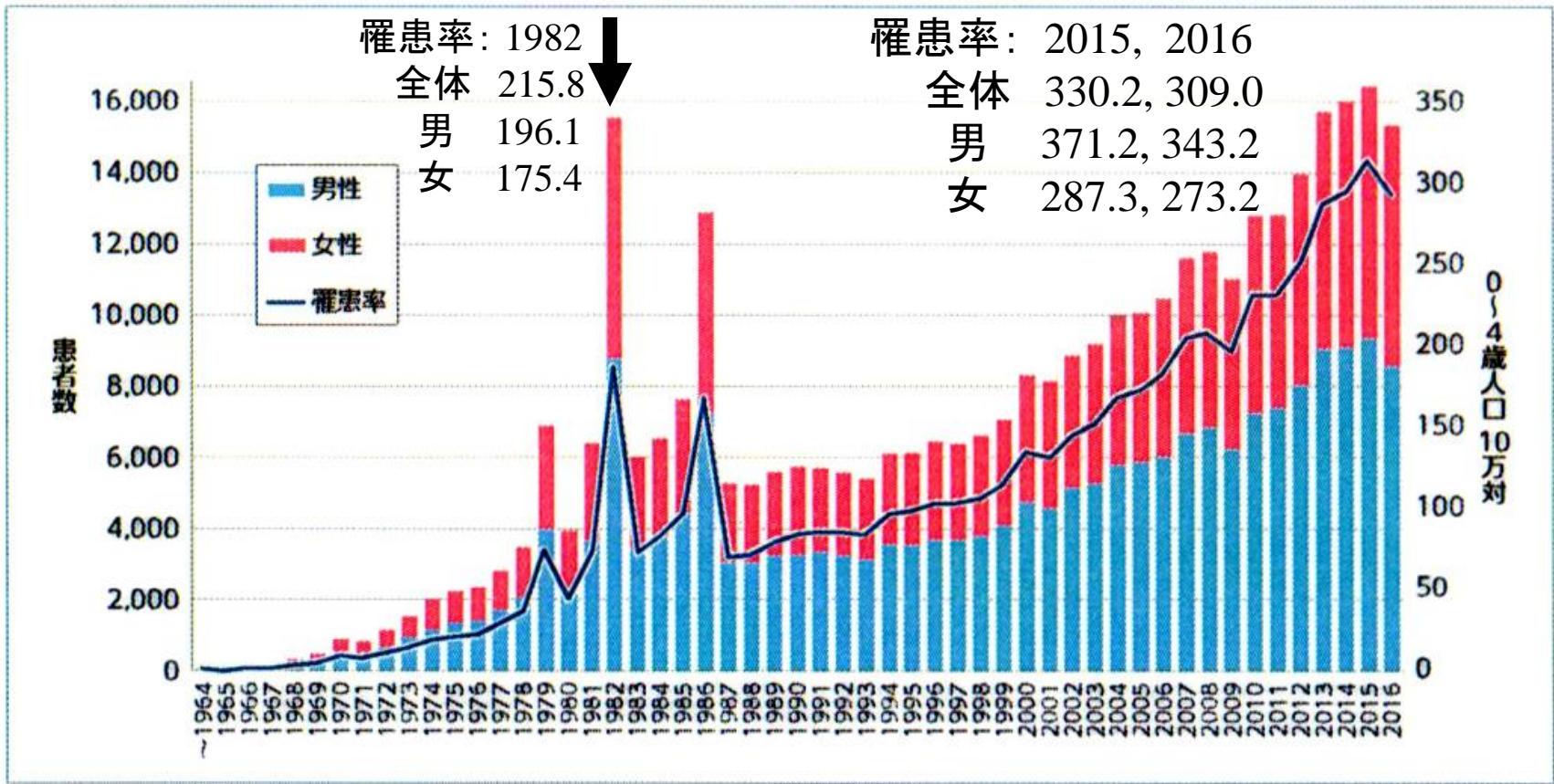
川崎病参考症状

BCG接種部位の発赤

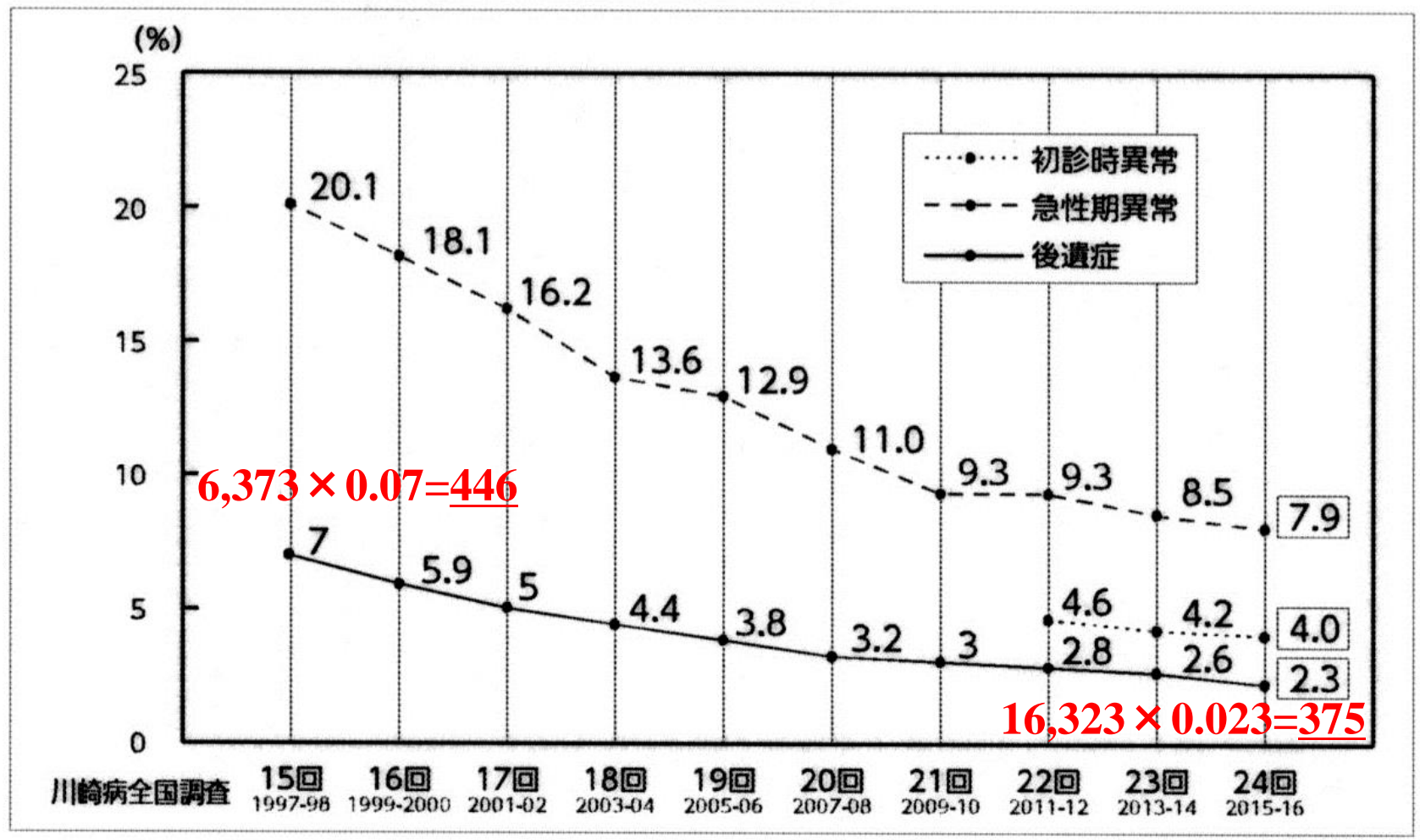


川崎病の最近の動向(第24回全国調査)

--- 年次別罹患率・性別患者数 ---

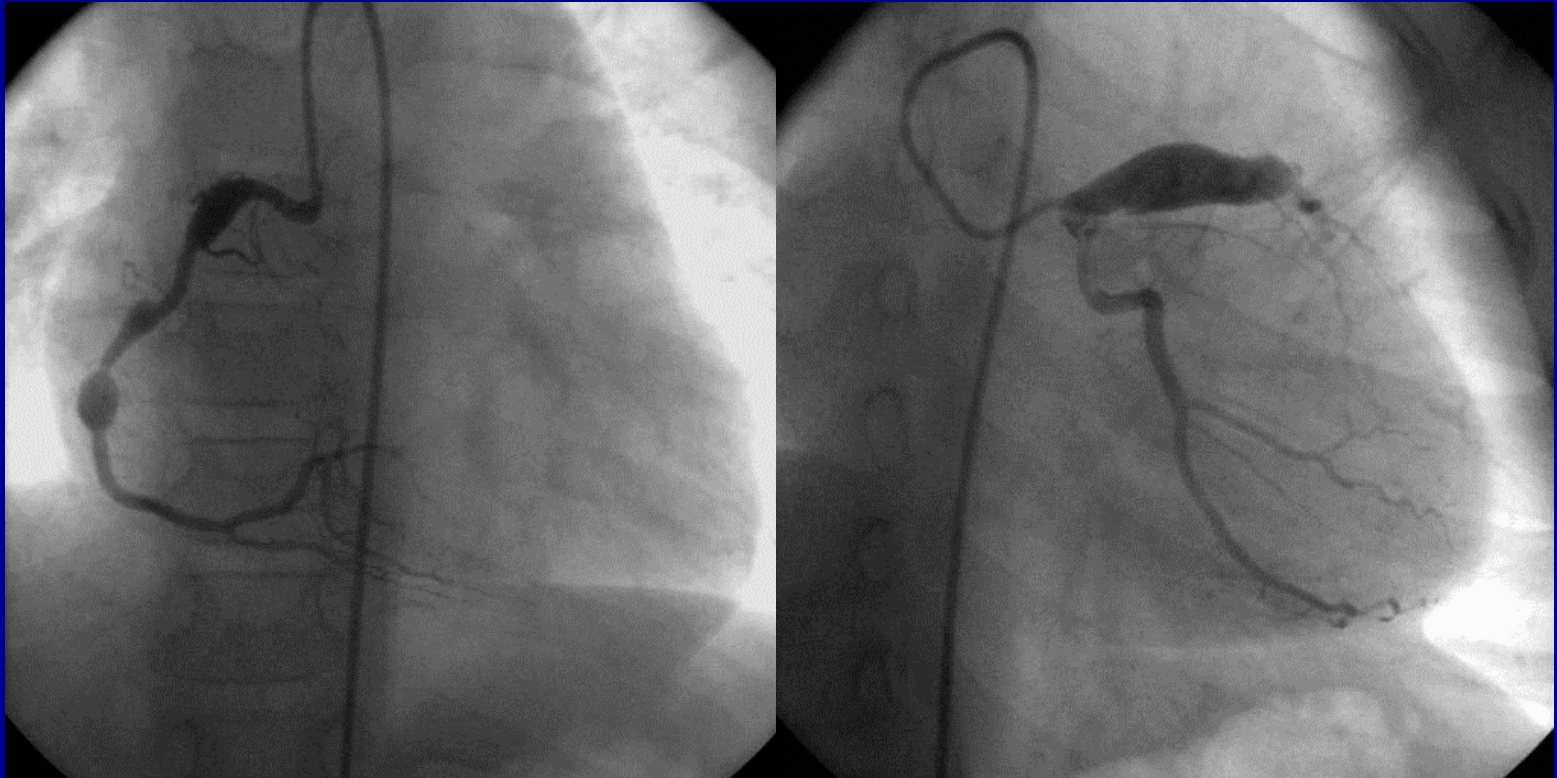


心障害の出現割合の年次推移



症例：6歳，女児

発症後約3か月の時点



An 最大径: RCA, 5.8mm, 4.8mm, 6.1mm

LAD, 9.9mm

本研究の背景

1. 川崎病の原因は、今も不明であり、根本的治療方法はまだない。
2. 発症患者数は、少子化にもかかわらず右肩上がりに増加し続けている。
(2015、2016年・年間:15000人以上)
3. 川崎病に対する治療法もある程度進歩し、本症の最大の合併症である冠動脈病変(瘤)の発症率は低下したが、絶対数はまだあまり減っていない。
4. より有効な治療法が模索されている状況にある。
5. **今回、我々はゲノム医学研究の結果から着想し、小児に負担が少なく、標準治療より効果的な治療法を開発した。**

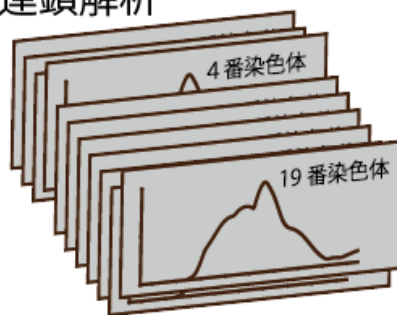
遺伝的素因の関与を示す疫学データを

アフリカ系、ヨーロッパ系民族に比べ東アジア人、特に日本人に多い

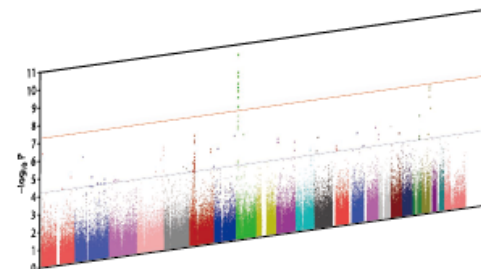
同胞（兄弟姉妹）例、親子例が比較的多い

遺伝的素因の研究

連鎖解析



関連解析



川崎病群

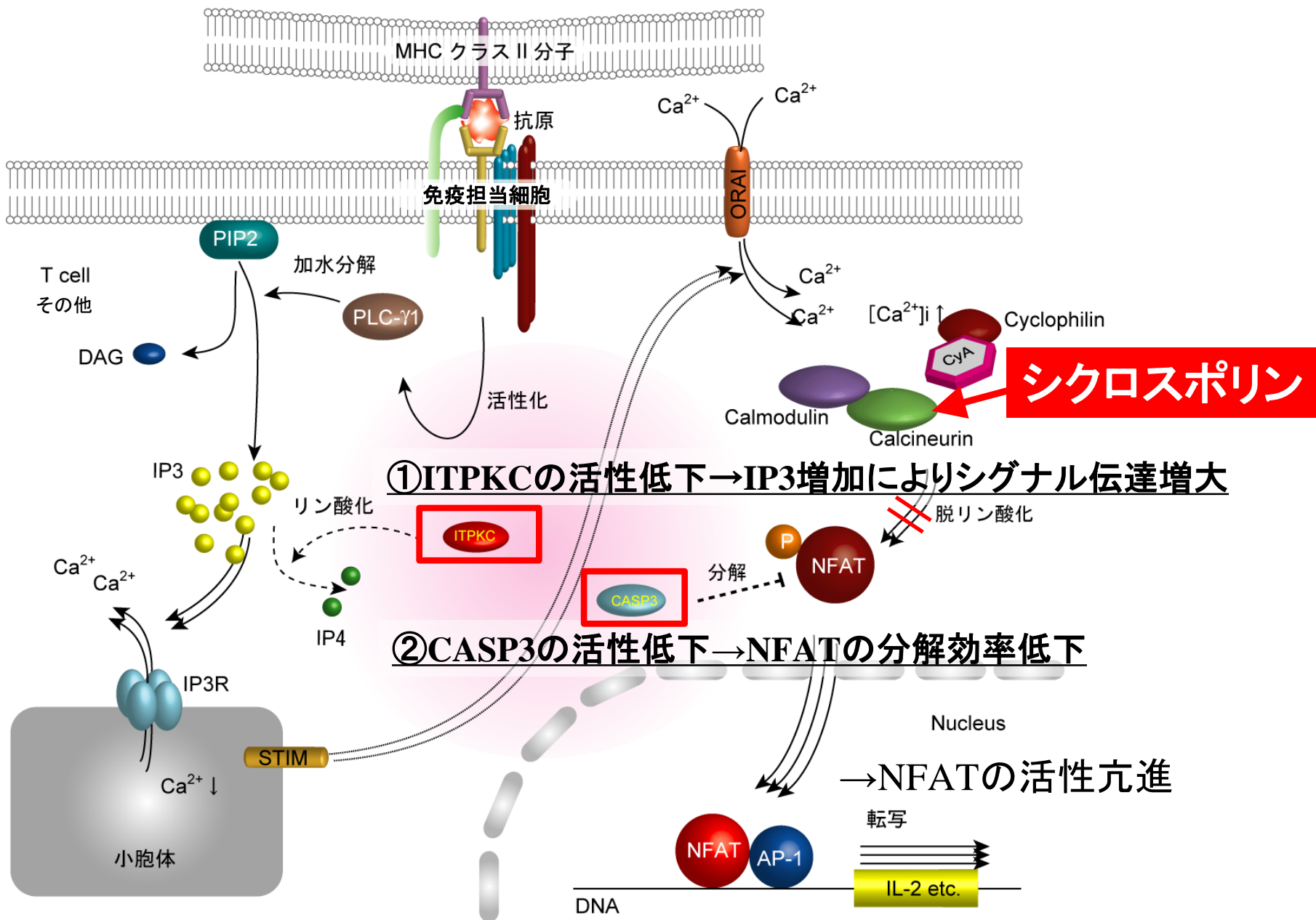


対照群

川崎病群に多く見られる遺伝子のバリエーションを特定

Ca²⁺/NFAT経路と川崎病罹患感受性遺伝子

抗原提示細胞



シクロスポリン (CsA)

カルシニューリンという酵素を介した細胞内情報伝達を阻害することで、免疫担当細胞の活動を抑制する作用を持つ。

小児では、ステロイド抵抗性・頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療にすでに認められた薬剤である。

川崎病急性期標準治療 (ガイドライン:2012年)

1st line:

IVIIG (2g/kg/day) + ASA + PSL

cf. IVIG不応予測スコア

2nd line:

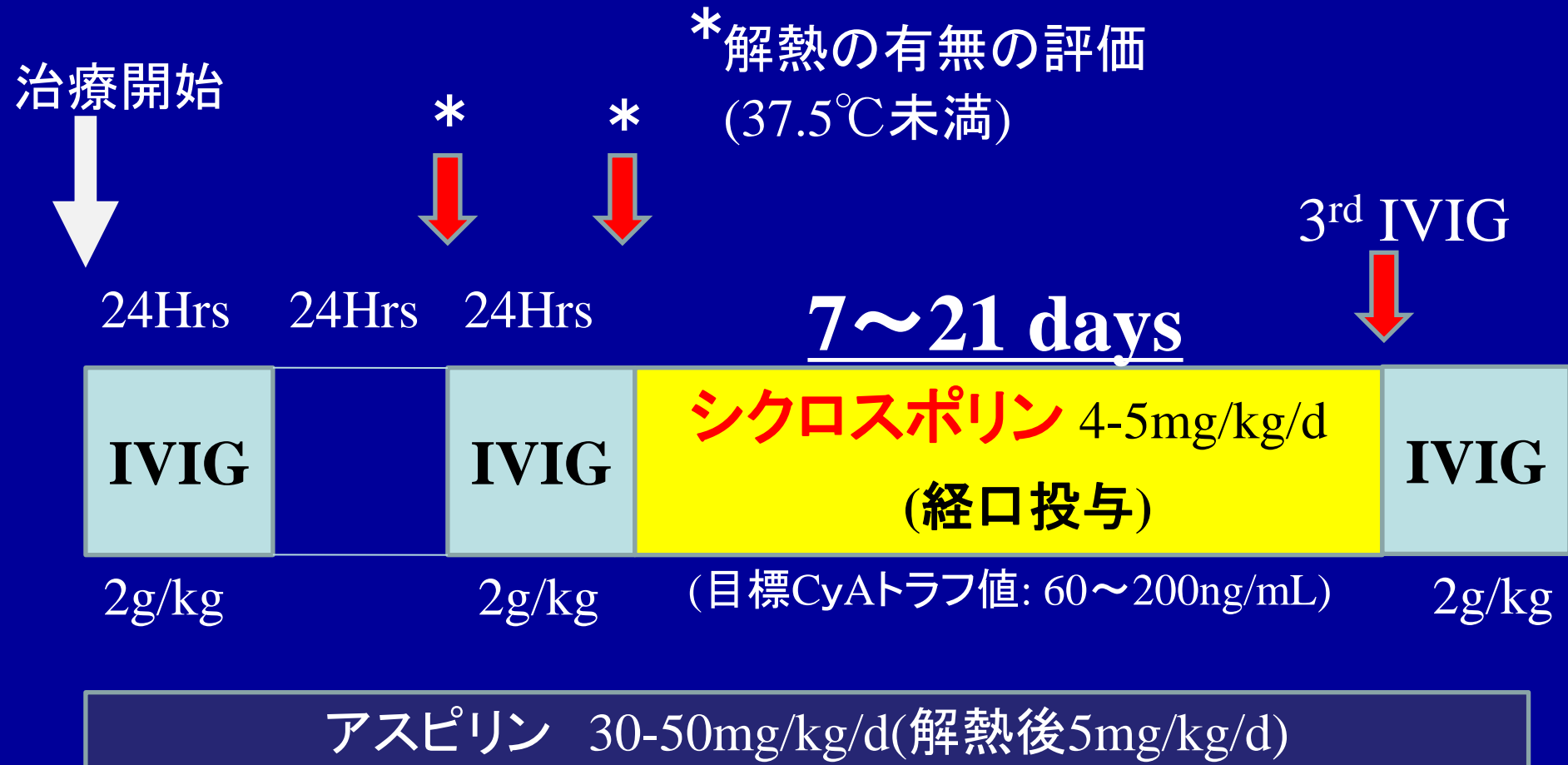
- ①IVIIG再投与 (2g/kg/day)
- ②IVMP (20~30mg/kg/day)
- ③PSL (2mg/kg/day)
- ④UTI (5000 U/kg/回)

3rd line:

- ①IVIIG再投与
- ②IVMP
- ③PSL
- ④UTI
- ⑤IFX (5mg/kg)
- ⑥CsA (4mg/kg/day)
- ⑦血漿交換

治療プロトコール(先行研究)

(2008~2011年)



Phase 2: 先行研究(2008-2011年)

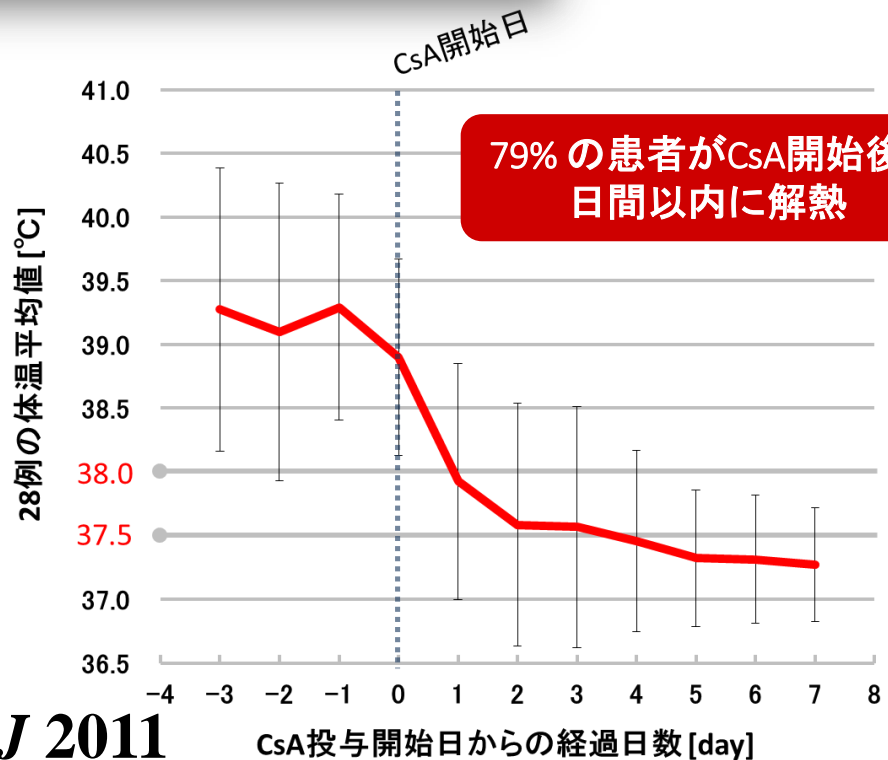
ORIGINAL STUDIES

Cyclosporin A Treatment for Kawasaki Disease Refractory to Initial and Additional Intravenous Immunoglobulin

Hiroyuki Suzuki, MD, PhD,* Masaru Terai, MD, PhD,† Hiromichi Hamada, MD, PhD,†
Takafumi Honda, MD,† Tomohiro Suenaga, MD,* Takashi Takeuchi, MD,*
Norishige Yoshikawa, MD, PhD,* Shoichi Shibuta, MD,‡ Masakazu Miyawaki, MD, PhD,‡ Ko Oishi, MD,§
Hironobu Yamaga, MD,¶ Noriyuki Aoyagi, MD,|| Seiji Iwahashi, MD,** Ritsuko Miyashita, MD,††
Yoshihiro Onouchi, MD, PhD,‡‡ Kumiko Sasago, PhD,§§ Yoichi Suzuki, MD, PhD,§§
and Akira Hata, MD, PhD§§

Safety data:
重篤な有害事象なし

羽田 明ら:厚労科研



KAICAトライアルの概要

<組み入れ基準の概要>

初回IVIG治療に不応が予測される重症川崎病(リスクスコア5点以上)
生後4ヶ月以上
発症から8日以内に治療開始 など

除外基準に該当せず、参加同意を取得

(175名)

1:1にランダム割り付け(リスクスコア、年齢、性別考慮)

試験治療群
IVIG + CsA

標準治療群
IVIG

対象

1815 22施設で試験期間中に入院した患者

1640 組み入れ基準を満たさず
1011 Risk score <5
379 同意得られず etc
250 除外基準を満たす etc.

→ 再発55,
冠動脈病変22 etc.

175 組み入れ、ランダム化

— 1例 治療前に同意撤回

全体の9.6%

87 IVIG + CsA

87 IVIG

— 1例 エコーデータ喪失

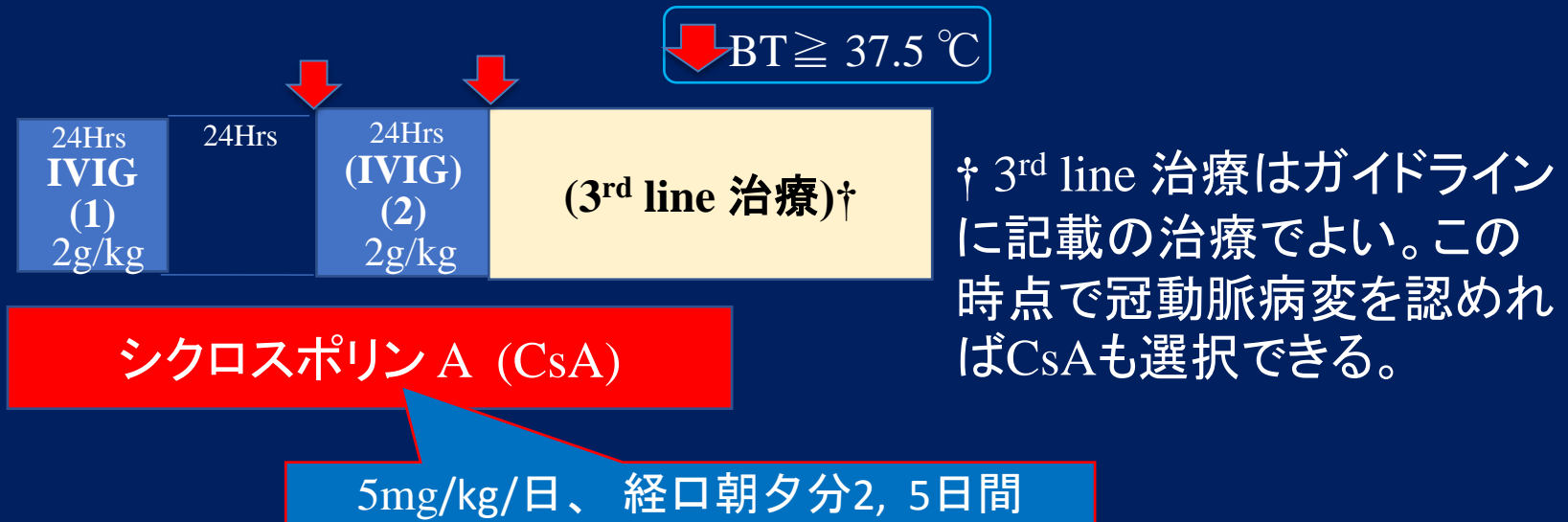
86

解析セット

87



治療プロトコール



- * 入院期間は従来の治療と変わらない。
- * 全身状態が良好であれば点滴が必要ない。
- * 経口でも十分に血中濃度が上昇した。

臨床試験の進捗概要

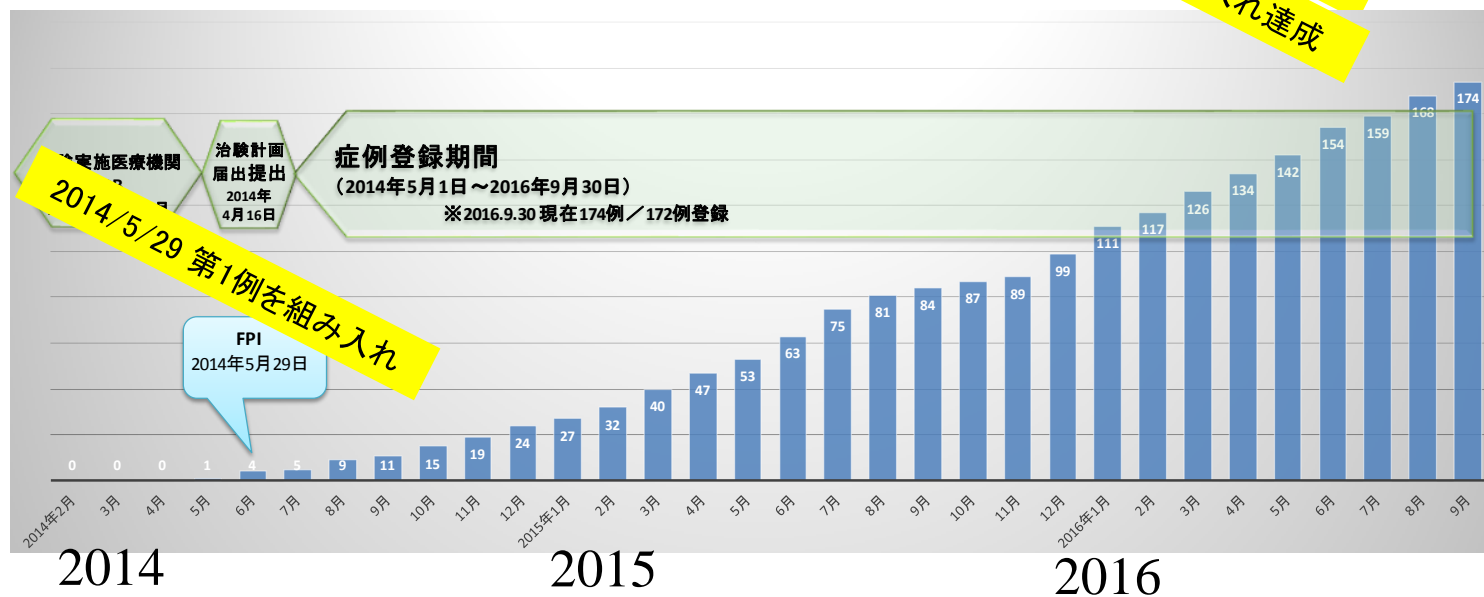
2016年12月27日最終症例の最終visit終了

2017年1月31日効果安全性検討委員会

2017年4月17日 データ固定

2017年7月 解析 結果

2016年9月30日組み入れ終了
予定数を組み入れ達成



(2年5ヶ月間)

両群の患者特性

	IVIG+CsA (n=86)	IVIG (n=87)
年齢 (months) (range)	37.7 (13, 54) (min 4-max 135)	37.8 (14, 56) (min 4-max 145)
1歳未満の割合— no. (%)	18 (21%)	18 (21%)
男児の割合— no. (%) [†]	49 (57%)	50 (58%)
組み入れ時の病日	4.2±1.2	4.1±1.1
リスクスコア (小林) (range)	6 (3*-10)	6 (5-11)
rs28493229 (<i>ITPKC</i>) C allele — %	16	16
rs113420705 (<i>CASP3</i>) A allele — %	47	45
組み入れ時の冠動脈病変の頻度 — no. (%) [†]	7 (8%)	7 (8%)

†
施設では冠動脈異常なしとの判定で組み入れしたが、中央判定で冠動脈異常ありとされた

*
1例、リスクスコアの判定間違いあり

主評価項目：試験期間中(12週間)の冠動脈病変発生率

	IVIG+CsA (n=86)	IVIG (n=87)	p	95%CI
試験期間中の 冠動脈病変 発生率	14%	31%	0.010	0.46 (0.21 – 0.86)

Mantel-Haenszel検定

Lancet. 2019; 393:1128-1137

今回の研究においてシクロスポリンの
有害事象は認めなかった。



Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial

Hiromichi Hamada*, Hiroyuki Suzuki*, Yoshihiro Onouchi*, Ryota Ebata, Masaru Terai, Shigeto Fuse, Yoshitomo Okajima, Shunji Kurotobi, Katsuki Hirai, Takashi Soga, Yukiko Ishiguchi, Yoshiaki Okuma, Nobuyuki Takada, Masaaki Yanai, Junichi Sato, Mami Nakayashiro, Mamoru Ayusawa, Eiichi Yamamoto, Yuichi Nomura, Yuya Hashimura, Kazunobu Ouchi, Hiroshi Masuda, Shinichi Takatsuki, Keiichi Hirono, Tadashi Ariga, Takashi Higaki, Akio Otsuki, Moe Terauchi, Reiko Aoyagi, Takatoshi Sato, Yasuhisa Fujii, Tadami Fujiwara, Hideki Hanaoka, Akira Hata, for the KAICA trial Investigators†

Lancet. 2019; 393:1128-1137

Summary

Lancet 2019; 393: 1128-37

Published Online

March 7, 2019

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32003-8)

S0140-6736(18)32003-8

See Comment page 1077

*Contributed equally

†Members listed in the appendix

Department of Public Health
(Y Onouchi MD, Prof A Hata MD)

and Department of Pediatrics
(R Ebata MD), Graduate School
of Medicine (H Hamada MD),
Chiba University, Chiba, Japan;

Department of Pediatrics,
Yachiyo Medical Center, Tokyo
Women's Medical University,
Chiba, Japan (H Hamada,
Prof M Terai MD); Department
of Pediatrics, Wakayama
Medical University of Medicine,
Wakayama, Japan

(Prof H Suzuki MD); Department
of Pediatrics, NTT Sapporo
Medical Center, Sapporo, Japan

(S Fuse MD); Department of
Pediatrics, Chiba Cardiovascular
Center, Chiba, Japan

(Y Okajima MD); Orion Clinic,
Sakai, Japan (S Kurotobi MD);

Background Genetic studies have indicated possible involvement of the upregulated calcium-nuclear factor of activated T cells pathway in the pathogenesis of Kawasaki disease. We aimed to assess safety and efficacy of ciclosporin, an immunosuppressant targeting this pathway, for protection of patients with Kawasaki disease against coronary artery abnormalities.

Methods We did a randomised, open-label, blinded endpoints trial involving 22 hospitals in Japan between May 29, 2014, and Dec 27, 2016. Eligible patients predicted to be at higher risk for intravenous immunoglobulin (IVIG) resistance were randomly assigned to IVIG plus ciclosporin (5 mg/kg per day for 5 days; study treatment) or IVIG (conventional treatment) groups, stratified by risk score, age, and sex. The primary endpoint was incidence of coronary artery abnormalities using Japanese criteria during the 12-week trial, assessed in participants who received at least one dose of study drug and who visited the study institution at least once during treatment. This trial is registered to Center for Clinical Trials, Japan Medical Association, number JMA-IIA00174.

Findings We enrolled 175 participants. One patient withdrew consent after enrolment and was excluded and one patient (in the study treatment group) was excluded from analysis because of lost echocardiography data. Incidence of coronary artery abnormalities was lower in the study treatment group than in the conventional treatment group (12 [14%] of 86 patients vs 27 [31%] of 87 patients; risk ratio 0.46; 95% CI 0.25–0.86; $p=0.010$). No difference was found in the incidence of adverse events between the groups (9% vs 7%; $p=0.78$).

Interpretation Combined primary therapy with IVIG and ciclosporin was safe and effective for favourable coronary artery outcomes in Kawasaki disease patients who were predicted to be unresponsive to IVIG.

Funding Japan Agency for Medical Research and Development (grant CCT-B-2503).

Copyright © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

2019年3月7日、英国科学誌「Lancet」(電子版)に掲載されました。

今後の展開

川崎病の新たな治療法となるシクロスポリンによる強化療法は、少量の液状内服薬を5日間服用するのみの、小児にやさしい治療です。高価な薬剤ではなく、この治療による入院期間の延長はありません。

現在、保険適用の認可申請を準備しています。



認可されれば新たな有力な標準治療となる。