



川崎病の新たな治療開発への取り組み



川崎病とは

子どもの全身の血管に炎症がおこる病期で、1歳から4歳のお子さんに多く見られます。

主な症状

5日以上続く発熱



色々な形の発疹



両方の目の充血



手足が赤く腫れる



唇や舌が赤くなる



首のリンパ腫が腫れる

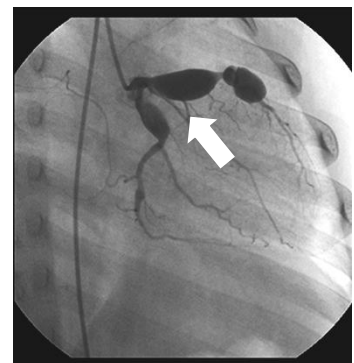
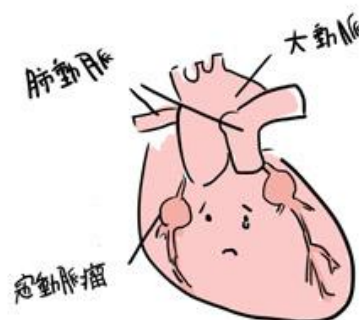


免疫グロブリン点滴静注療法 (IVIG) という治療が有効です。しかし約20%の人には効きにくく、この病気の最大の合併症である心臓冠動脈障害 (瘤) ※を合併することがあり、この合併症を生じると定期的な服薬や通院が必要となります。

※冠動脈瘤とは？

冠動脈に炎症が起きて血管の壁が弱くなり膨らんでこぶのようになる症状です。

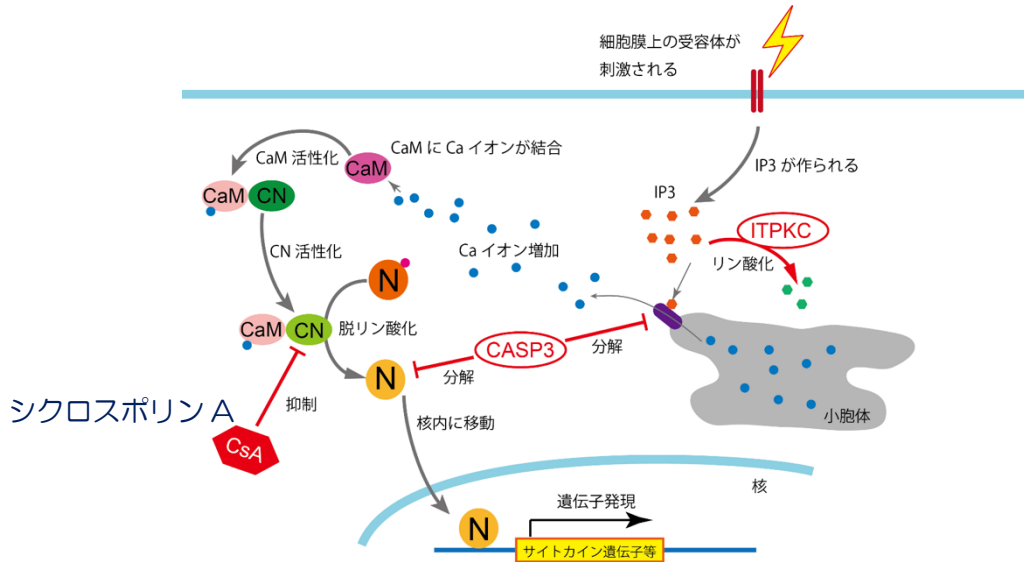
川崎病に合併した場合、生涯にわたって通院が必要となり日常生活や社会生活に影響を及ぼすこともあります。冠動脈瘤の後遺症をゼロにする治療開発が待たれています。



■ 私達のこれまでの研究 ■

川崎病に関する遺伝子の発見

千葉大学公衆衛生学・尾内善広教授らが中心となって川崎病へのかかりやすさに関わる遺伝子多型を複数発見し、そのうち2遺伝子はシクロスポリンAがストップする熱性物質産生経路の制御に関係していることがわかりました（下図）。



医師主導治験：小児領域では希少な医師主導治験(KAICA Trial)を世界に発信 ～川崎病に対する新しい治療薬の開発～

標準的な治療（IVIG）が効かない患者様（約20%の人に効きにくいとされています）を治療するため、これまでシクロスポリンAという免疫の機能を調整する薬の川崎病に対する治療効果について検討を行い、標準治療と併用すると、冠動脈瘤の合併をより強力で防げることを証明しました。その結果、2020年に「重症川崎病（IVIGが効きにくい可能性が高い）患者」に対して健康保険で使えるお薬になりました。

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、また、この治療による入院期間の延長はありません。

【研究の概要と成果】

北海道から沖縄まで全国22施設の臨床経験豊富な小児科医と、臨床研究中核病院である千葉大学病院のARO部門臨床試験部がタッグを組み、2年間をかけて医師主導治験(KAICA Trial)を展開しました。

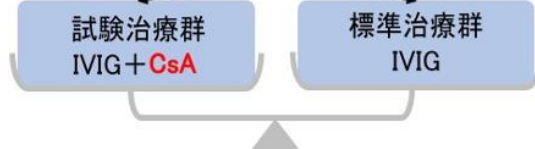
医療機関を受診し川崎病と診断された主に0-1歳児1,815名のうち、臨床試験の基準に適合し保護者の同意を得た175名にご協力をいただきました。試験は厚労省への承認申請を目的として薬機法(GCP)下で実施され、データの品質管理や効果安全性委員会、心エコー判定委員会など第三者による検証作業も行われました。



<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)



●成果：

- ① 標準治療をCsAで強化することにより冠動脈病変発生リスクを0.46倍に抑制できました。
- ② 発熱もCsA強化療法でより早く治まりました。
- ③ 標準治療との間に安全性の大きな違いはありませんでした。

主要評価項目	IVIG + CsA	IVIG	リスク比 (95%信頼区間)
試験期間中(3ヶ月)の冠動脈病変発生頻度	14%	31%	0.46 (0.26-0.85)*

■より有効なシクロスポリンA強化治療をめざして■

シクロスポリンAは、治療開発のきっかけとなった2遺伝子に遺伝子多型のあるお子さんに特に有効と考えられました。現在、シクロスポリンAとIVIGの併用療法の治療効果と遺伝子多型に関連があるのか調べる研究を計画しています。