

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 323 号		学位申請者	柳元 孝介
審査委員	主査	西 順一郎	学位	博士 (医学)
	副査	橋口 照人	副査	井本 浩
	副査	宮田 昌明	副査	岡本 康裕

主査および副査の5名は、平成27年4月1日、学位申請者 柳元 孝介 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 川崎病における IVIG の作用機序はどのようなものか。

(回答) 作用機序は明らかにされていないが、補体活性の抑制や抗体依存性細胞障害の抑制など免疫調整作用が推定されている。

質問2) 治療前の血清 IgG 値の検査病日を揃えることはできないか。

(回答) 川崎病は 2-5 病日で診断される場合が多く、診断後直ぐに治療を開始するため治療前の検査病日を揃えることはできなかった。

質問3) 治療前の IgG の推移をみたデータはあるか。

(回答) 診断後直ぐに治療されるため、治療前の検査は1回だけとなる。

質問4) IVIG 400 mg/kg 5 日間から 2g/kg 単回投与になった理由は何か。

(回答) Newburger (NEJM 1991;324(23):1633-39) らが、IVIG 2 g/kg 単回投与の方が病院の滞在日数を短縮し経済的・社会的な利益があると仮定して RCT を行い有効性が証明された。

質問5) 除外項目のアスピリン単用例とステロイド併用例の数、またそれらの重症度はどうだったか。

(回答) アスピリン単独で治療された例は 34 例、ステロイド併用例は 3 例だった。重症度はアスピリン単独例では軽症、ステロイド併用例では小林スコアで IVIG-不応例と予測された例になった。

質問6) 冠動脈後遺症は 30 病日の時点で判定されているが、この 30 病日という日数設定に妥当性はあるのか。

(回答) 川崎病の炎症は臨床症状が改善してからも病理学的には 1 か月程度炎症が残存していると考えられており、発症 1 か月までが急性期と考えられている。

質問7) 治療後の CRP や platelet VEGF が冠動脈後遺症の予測因子となるのか。

(回答) CRP は治療反応性のマーカーとして考えられており、CRP の上昇が遷延している場合は他の症状と合わせて追加で治療を行うかを判断する場合がある。Platelet VEGF については冠動脈後遺症例の場合、治療後も高値が遷延するという報告がある。

質問8) 治療前の血小板数、血清アルブミン値、および診断病日と IVIG の反応性との関係はどうだったか。

(回答) ロジスティック回帰分析で血清 IgG、血小板数、血清アルブミンなどを含めた 11 項目

を変数増加法で解析したところ、最終的に年齢、血清 IgG および好中球数がリスク因子として選択された。本研究では血小板数、血清アルブミンおよび診断病日は含まれないという結果だった。

質問 9) IVIG 400mg/kg 5 日間から IVIG 2g/kg 単回投与に変わって冠動脈後遺症の発生数が低下したメカニズムは何か。

(回答) IVIG 400mg/kg 5 日間の治療よりも 2g/kg 単回投与の方が川崎病の炎症をより早く抑え込むことができると推定されている。

質問 10) 川崎病患者の platelet VEGF は健常人と比較した場合、IVIG 不応例や冠動脈後遺症例以外の軽症例でも高値であり、IVIG 不応例や冠動脈後遺症例ではさらに異常高値となる。そのような背景から巨核球の異常や血液幹細胞レベルでの異常が病因として考えられないか。

(回答) 病因としてウイルスやスーパー抗原、自己抗体、遺伝学的背景など多因子の関連が推定されているが、申請者の知る限りでは血液幹細胞の異常に関する知見はない。

質問 11) IgGz と治療後の発熱期間の相関図において 2 日以上発熱した症例の数が IVIG 不応の 22 例よりも多くなっているのはなぜか。

(回答) IVIG 不応の定義は、「治療後 24 時間以上発熱した例」と説明したが、「24 時間以上発熱し、かつ追加治療された例」であり、説明が不足していた。22 例を超える例数に関しては、治療後に 24 時間以上発熱が持続したが、追加治療せずにその後自然と解熱した例である。

質問 12) IVIG 不応 22 例と冠動脈後遺症 16 例の関係はどうなっているか。

(回答) 本研究では IVIG 不応 22 例中 5 例が冠動脈後遺症であり、IVIG 反応 175 例中 11 例が冠動脈後遺症例であった。ロジスティック回帰分析では IVIG 不応は冠動脈後遺症のリスク因子として示された (Odds ratio 4.39 [95%CI 1.36-14.1,  $P=0.013$ ])。

質問 13) IgGz 高値が IVIG 不応のリスク因子となり、冠動脈後遺症のリスク因子とならなかったのはなぜか。

(回答) IVIG 不応の場合には追加治療が行われるため、冠動脈後遺症例と IgGz は必ずしも関連しない可能性を考えた。

質問 14) 川崎病と診断される症例数が年々増加している理由は何か。

(回答) 川崎病の認知度が高まり、診断される例が増加したこと、診断基準を満たさない不全型の診断数も加えられたことが関係していると考えている。

質問 15) 診断病日と IgGz の関係はどうだったか。

(回答) 両項目に相関関係は認めなかった (相関係数 0.197,  $P=0.076$ )。

質問 16) 小林スコアの感度が欧米では低いのはなぜか。治療の違いがあるのか。

(回答) 治療は海外でも IVIG 2 g/kg 単回投与が標準となっている。川崎病はアジア、特に日本に多い病気であり、遺伝学的背景の違いが関与している可能性がある。

質問 17) 発症から 1 か月を超えて新たに冠動脈病変が出現することはあるか。

(回答) 通常は 1 か月未満で冠動脈病変が出現し、その病変が 1 か月を超えて残存する場合に冠動脈後遺症と診断する。1 か月を超えて新たに病変が出現したという報告はない。

質問 18) 今回の結果を踏まえて新たな治療戦略はあるか。

今回の検討は後方視的研究であり、直ぐに治療に応用できるとは考えていない。まずは今後の症例において IgGz 高値が IVIG 不応の予測因子となるかを検討する予定である。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。