

# 論文要旨

## Serum Procalcitonin Value is Useful for Predicting Severity of Kawasaki Disease.

血清プロカルシトニン値は川崎病の  
重症度予測に有用である。

吉川英樹

### 【背景および目的】

冠動脈異常 (CAA) は川崎病 (KD) において最も重大な問題である。免疫グロブリン大量療法 (IVIG) は CAA の発生を減少させるが IVIG 不応例も存在し、不応例は高率に CAA を発生する。よって不応例のスクリーニングを行い、それらの例における治療を検討することは重要である。プロカルシトニン (PCT) は細菌感染の早期診断、重症度の評価に有用なマーカーといわれている。PCT 値の KD の重症度予測における有用性についての報告はあるが、それを否定する報告もある。また、そのどちらの報告も少数例による検討であることから、川崎病における PCT の有用性についての結論はでていない。本研究の目的は、多数の KD 患者を対象とした PCT 値の有用性を検討することである。

### 【対象および方法】

KD の診断で IVIG 2g/kg 及びアスピリン 30mg/kg 内服による治療が行われ、かつ治療前に PCT 値が得られた患者 160 人を対象とした。患者は IVIG 開始後 48 時間以内に解熱 ( $<37.5^{\circ}\text{C}$ ) した反応例と解熱に至らず IVIG 追加を要した不応例の 2 群に分類した。心エコーで測定した冠動脈径を Kurotobi らが報告した z スコアを用いて評価し、発症 1 か月時の z スコア  $>3.0$  を CAA と定義した。重症度は、血液検査値 (白血球数、好中球の割合、ヘマトクリット、血小板数、トランスアミナーゼ、総ビリルビン、アルブミン、血清 Na 濃度)、群馬スコア、不応例の発生頻度、CAA 患者の発生頻度で評価した。2 群において以上の項目において比較検討を行なった。

統計学的解析として 2 群間の中央値の比較には Mann-Whitney 検定、頻度の比較には Fisher の直接確率法を用いた。カットオフ値は、感度及び特異度が最大となるように Receiver Operating Characteristic 曲線を用いて決定した。また不応例のリスクを検討するために、潜在的な予測因子を説明変数とした多重ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比及び 95% 信頼区間を求めた。統計ソフトは SPSS 17.0 を使い、 $P < 0.05$  を統計学的に有意であるとした。

### 【結果】

対象 160 人のうち 140 人が反応例、20 人が不応例であった。CAA は 15 人 (9.4%) にみられ

たが、すべて軽度であった。不応例は反応例に比し有意に有熱期間は長く、発症 1 か月時の z スコアは有意に高値で、CAA 発生も有意に高率であった（不応例 vs. 反応例：25 vs. 7 %,  $p < 0.05$ ）。また不応例は治療前の白血球数や好中球の割合、血小板数、LD、総ビリルビン値、血清 Na 濃度、CRP 値で反応例と有意差を認めた。また PCT 値も不応例で有意に高値であり（0.8 (0.6-2.1) vs. 0.4 (0.2-1.3) ng/mL,  $p < 0.01$ ）、群馬スコアも有意に高値であった。CAA を認めた患者の PCT 値は、認めなかった患者に比し高値だったが、有意差は認めなかった。PCT のカットオフ値と不応例予測の感度、特異度を検討すると、最適なカットオフ値は 0.5ng/mL であり、感度は 85%、特異度は 64%であった。白血球数のカットオフ値を 15,000 / $\mu$ L としたときの感度は 70%、特異度は 67%、CRP のカットオフ値を 6.5 mg/dL としたときの感度は 65%、特異度は 59%であった。また PCT のカットオフ値を 0.5ng/mL としたときの CAA 発生予測の感度は 56%、特異度は 67%、白血球数のカットオフ値を 15,000 / $\mu$ L としたとき感度は 40%、特異度は 60%であった。多重ロジスティック回帰分析を行うと CAA 発生に最も強く関連しているのは PCT 値であった（オッズ比:6.2, 95% 信頼区間:1.4-27.4）。

### 【考察および結論】

PCT の CAA 発生予測の感度が十分高値でなかった理由として、現在 KD に推奨されている IVIG 2g/kg 治療により CAA 発生率が低値となり PCT が CAA 発生の有無を識別する感度も低くなった可能性が考えられた。しかし不応例は CAA 発生のリスクが高く、本研究の PCT の不応例予測に対する感度、特異度が高値であった結果は重要であると考えられた。

PCT は CRP や白血球数に比し川崎病の重症度予測に有用であった。その理由として CRP が肝で産生されるのに対し、PCT は全身諸臓器で産生されることから全身性の血管炎である川崎病の重症度とより緊密に関連する可能性が考えられた。白血球は炎症の過程で費やされ、重症例であっても正常化または減少している場合もあることが重症度予測での精度がおとる理由と考えられた。

本研究では PCT の有用性は日本の KD 患者 160 人においてみられたが、多様な集団における検討も必要と思われた。また本研究の対象患者は過去の報告よりはるかに多数ではあったが、不応例は 20 例であり、決して多いとは言えなかった点への留意は必要と考えられた。したがって PCT 単独での重症度の評価は、KD の臨床的多様性によって制限される可能性がある。過去に CAA 発生予測において PCT と WBC や CRP との併用が有用であったとの報告がなされているが、本研究ではその有用性はみられなかった。PCT と併用する他の要因の検討は行なっていく必要があるものと考えられた。

以上のことから、PCT 値は IVIG 不応例スクリーニングのマーカーの 1 つとして川崎病の重症度予測に有用であると結論した。

(The Pediatric Infectious Disease Journal. 2012; 31, in press)

# 論文審査の要旨

報告番号	医研第	695号	氏名	吉川 英樹
審査委員	主査	橋口 照人		
	副査	松山 隆美	垣花 泰之	

## Serum Procalcitonin Value is Useful for Predicting Severity of Kawasaki Disease.

(血清プロカルシトニン値は川崎病の重症度予測に有用である.)

冠動脈異常 (CAA)は川崎病 (KD)において最も重大な問題である.免疫グロブリン大量療法 (IVIG) 不応例は高率に CAA を発生することから, IVIG 不応例のスクリーニングを行い, それらの例における治療を検討することは重要である. プロカルシトニン (PCT) は細菌感染の早期診断, 重症度の評価に有用なマーカーといわれている. KD の重症度予測における PCT 値の有用性については少数例での検討の報告しかなく, まだ結論はでていない. 本研究の目的は, 多数の KD 患者を対象とした PCT 値の有用性を検討することである. そこで, KD の診断で IVIG 2g/kg 及びアスピリン 30mg/kg 内服による治療が行われ, かつ治療前に PCT 値が得られた患者 160 人を対象とし, 血液検査値, 群馬スコア, IVIG 不応例の発生頻度, CAA 患者の発生頻度を用いて重症度を評価し, PCT の有用性について検討した. KD 患者は IVIG 開始後 48 時間以内に解熱した IVIG 反応例と解熱が得られず IVIG 追加を要した IVIG 不応例の 2 群に分けて検討した. 本研究で得られた知見は以下のとおりである.

- 1) 140 人が IVIG 反応例, 20 人が IVIG 不応例であった. CAA は 15 人 (9.4%) にみられた.
- 2) 不応例は反応例に比し有意に有熱期間は長く, 発症 1 か月時の z スコアは高値で, CAA 発生例は高率であった. また IVIG 不応例は治療前の白血球数, 好中球数の割合, 血小板数, Lactate Dehydrogenase 値, 総ビリルビン値, 血清 Na 濃度, C-Reactive Protein (CRP) 値および PCT 値が IVIG 反応例と有意差を認めた. 群馬スコアも反応例より有意に高点であった.
- 3) CAA を認めた患者の PCT 値は CAA を認めなかった患者より高値であったが, 有意差は認めなかった.
- 4) PCT 値のカットオフ値と IVIG 不応例予測の感度, 特異度を検討すると, 最適なカットオフ値は 0.5 ng/mL であり, 感度は 85%, 精度は 64%であった. これは白血球数や CRP 値におけるカットオフ値を用いるより有用であった. PCT 値のカットオフ値を 0.5 ng/mL とした CAA の発生予測の感度は 56%, 精度は 67%であった.
- 5) IVIG 反応例と IVIG 不応例で有意差を認めた項目を用いて多重ロジスティック回帰分析を行うと, 不応例に関して Odds 比が最も高かったのは PCT 値であった.

以上の結果から PCT 値が白血球数や CRP 値と較べて川崎病の重症度予測に有用であることが示された. 重症度としての CAA の発生予測に關しての感度は高くはなかったが, IVIG 不応例の予測に關する感度は高く, IVIG 不応例スクリーニングのマーカーの 1 つとして有用と考えられる.

川崎病の発症数は近年増加傾向で年間 1 万人以上となっており, 日本における後天性心疾患の主要な原因は川崎病となってきた現状がある. 後天性心疾患を減少させるには川崎病による CAA を更に減少させる必要がある. 川崎病による CAA を更に減少させるために, ステロイド併用の治療を IVIG 不応予測例において行う試みが始まっている. この新たな治療戦略を検討する際に, PCT による IVIG 不応例の予測が可能であることを示した意義深い報告である. よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した.

# 最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第	695	号	氏名	吉川 英樹
審査委員	主査	橋口 照人			
	副査	松山 隆美		垣花 泰之	
<p>主査および副査の3名は、平成24年3月19日、学位請求者 吉川英樹 君に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、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。</p> <p>質問1) プロカルシトニンの半減期はどのくらいか？ (回答) 22-26 時間である。</p> <p>質問2) 治療開始後のプロカルシトニンの測定は行っているのか？ (回答) 治療開始前のプロカルシトニン値による不応例及び冠動脈後遺症予測の有用性の検討を目的としているため今回の検討では治療開始前1回の測定のみである。</p> <p>質問3) プロカルシトニンの正常値はどの範囲か？ (回答) 健常人で 0.05ng/ml 未満，局所感染，ウイルス感染，自己免疫性疾患などの場合 0.5ng/ml 未満，SIRS，熱傷などでは 0.5-2.0ng/ml，重症細菌感染，敗血症などでは 2.0ng/ml 以上である。</p> <p>質問4) 冠動脈後遺症は過去の報告と比較して少なかったが，不応例の追加治療は行ったのか？ (回答) IVIG の追加投与を行った。本研究ではステロイドを投与した症例は含まれていない。</p> <p>質問5) プロカルシトニンと有熱期間との回帰分析の結果はどうだったか？ (回答) 回帰分析は行っていないがプロカルシトニンと有熱期間は相関していると考えられる。今回は治療前のプロカルシトニン値の有用性検討が目的であり，治療前の値に重点をおいた。</p> <p>質問6) プロカルシトニンは細菌感染で上昇するが，川崎病と細菌感染をどのように分類したか？ (回答) 川崎病の診断基準を満たしたものは細菌感染症ではなく川崎病と診断した。</p> <p>質問7) 論文ではプロカルシトニンは WBC，CRP より川崎病重症度評価に有用なマーカーであると考察している一方，原田のスコアや群馬のスコアは WBC，CRP を組み合わせたスコアである。今回プロカルシトニンと WBC，CRP の組み合わせによる有用性の検討は行ったか？ (回答) 過去の論文ではプロカルシトニンと WBC，プロカルシトニンと CRP を組み合わせた方が冠動脈後遺症予測の精度が向上したと報告されているが，今回同様の検討を行ったところプロカルシトニン単独の方が有用であるという結果であった。</p> <p>質問8) プロカルシトニンは IVIG 不応例予測のマーカーとしての感度は高値だったが冠動脈後遺症予測のマーカーとしての感度はやや低かった。IVIG 不応例の問題以外に冠動脈後遺症を引き起こす要因が存在するのではないかと？冠動脈後遺症が川崎病最大の問題点とするとプロカルシトニンはあまり有用でないのではないかと？ (回答) 論文の考察で示した通り，本研究においてプロカルシトニンの冠動脈後遺症予測の感度が低かった原因として，現在 IVIG 2g/kg 単回投与が標準治療となり治療が強化され，冠動脈後遺症の頻度が減少しており，プロカルシトニンが冠動脈後遺症の有無を予測する感度も低くなった可能性が考えられる。川崎病及び IVIG 不応例の最大の問題点は冠動脈後遺症であると考えている。冠動脈後遺症の予測を行うよりは，そのリスクである IVIG 不応例の予測を行うことの方が容易であるものと考えられ，また臨床的には重要と考えられる。以上よりプロカルシトニンは川崎病重症例の予測に有用であると考えている。</p>					

質問 9) プロカルシトニンが高値の場合、IVIG 以外の治療が行われるのか？

(回答) 不応例であることが予測されるため IVIG 以外の治療を併せて行うことが考えられる。最近報告された RAISE study で行われるように初期に IVIG にプレドニゾロンを併用した治療が考えられる。また、インフリキシマブによる抗 TNF $\alpha$ 療法、免疫抑制剤であるシクロスポリン療法なども今後検討されていくものと考えられる。

質問 10) 川崎病に対するアスピリンの効果は抗炎症作用と抗血小板作用のどちらに期待しているのか？

(回答) 急性期においては血管炎に対する抗炎症作用として 30mg/kg/day 投与を行う。解熱後は血栓形成予防に対する抗血小板作用として 5mg/kg/day を 2 か月間投与する。

質問 11) プロカルシトニンとの関連から細菌感染を考え、血液培養は施行されているのか？

(回答) 川崎病は細菌感染症ではないことから、川崎病と診断されれば、基本的には血液培養は施行されない。

質問 12) 川崎病におけるプロカルシトニン上昇の機序をどのように考えているのか？

(回答) 重症細菌感染時においては菌体やその毒素により単球、マクロファージを介してサイトカインが産生され、サイトカインの刺激により脂肪細胞がプロカルシトニンを産生する。川崎病は何らかの原因に対する免疫応答の異常が原因であり、単球、マクロファージを介して高サイトカイン血症をきたす。川崎病においても重症細菌感染時と同様の機序でプロカルシトニンが産生されていると考えられる。

質問 13) 川崎病では単球/マクロファージの活性化がみられるとのことであったが、実際に単球の分画は増加しているのか？

(回答) 実際の症例では単球の増加は観察されない。

質問 14) 分子標的治療の対象となるのか？

(回答) 川崎病では TNF- $\alpha$  が上昇する。TNF- $\alpha$  を標的としたインフリキシマブによる治療を行っている施設はあるが現在のところまだ広くは行われていない。

質問 15) 今回はアスピリン単独治療の症例を除いているが、アスピリン単独治療症例に冠動脈後遺症は存在するのか？

(回答) アスピリン単独治療の症例にも冠動脈後遺症を認めている。これらの症例に対する検討も必要である。

質問 16) アスピリン単独治療症例のプロカルシトニンの検討は行っているのか？

(回答) 今回は行っていない。

質問 17) 冠動脈瘤はどの時期に好発するのか？

(回答) 10 病日前後が好発時期といわれている。

質問 18) IVIG の投与開始日はどのように決定するのか？

(回答) 川崎病の診断基準を満たせば IVIG を開始する。IVIG 投与開始日は概ね 4, 5 病日である。

質問 19) 血管炎では血小板数は上昇すると思われるが、重症の川崎病では血小板数が減少しているのは何故か？

(回答) 全身の血管炎により血小板が消費されるため病初期には一過性に減少する。

質問 20) FDP, D ダイマー, ATIII はどのように変化するのか？

(回答) 本研究での検討は行っていないが、DIC を合併した川崎病の報告例が存在しそれらの症例では FDP, D ダイマーは高値となり ATIII は低値となる。血管炎により血管内皮細胞障害が凝固亢進を引き起こすことが原因と考えられている。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を十分に具備しているものと判断し、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認めた。