

Randomized controlled trial to Assess
Immunoglobulin plus Steroid Efficacy
for Kawasaki disease

RAISE Study



重症川崎病患者に対する 免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用投与の ランダム化比較試験実施計画書

平成20年度厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
臨床研究・予防・治療技術開発研究事業

重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の
効果を検討する前方視的無作為化比較試験

H20●臨床研究●一般 008

研究組織●RAISE研究班

研究代表者●佐地 勉

東邦大学医療センター大森病院小児科 〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1
TEL:03-3762-4151 FAX:03-3298-8217 E-mail:saji34ben@med.toho-u.ac.jp

研究事務局●小林 徹

群馬大学大学院小児科学分野 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
TEL:027-220-8205 FAX:027-220-8215 E-mail:raise-discussion@umin.ac.jp

問い合わせ先●小林 徹

群馬大学大学院小児科学分野 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
TEL:027-220-8205 FAX:027-220-8215 E-mail:raise-discussion@umin.ac.jp

1. 目的

重症川崎病患者に対する免疫グロブリン超大量+プレドニゾロン初期併用療法が、標準的治療である免疫グロブリン超大量療法よりも優れていることをランダム化比較試験にて検証すること。Primary Endpointは試験期間中の冠動脈病変合併頻度、Secondary endpointsは治療開始4週後の冠動脈病変合併頻度、右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝のZ Score、治療開始後解熱するまでの日数、治療抵抗例の頻度、治療開始1週後・2週後のCRP値、有害反応出現頻度とする。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

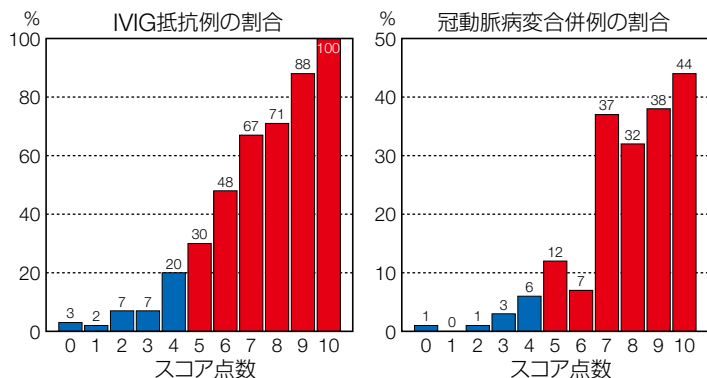
2.1.1. 対象疾患と標準治療

川崎病は1967年に小児科医の川崎富作が初めて報告した原因不明の血管炎症候群である。無治療では約25%に冠動脈瘤を生じ、現在では先進国における後天性心疾患最大の原因であることが知られている。川崎病はその原因が特定されていないため、いまだに特異的な治療はない。1984年に古庄らが、1986年にNewburgerらが相次いで前方視的研究を行い、免疫グロブリン分割投与(400mg/kg×4~5日)+アスピリンがアスピリン単独療法に比べ冠動脈病変合併率を有意に減少させることを明らかにした(古庄: 19/45 (42%) vs. 6/40 (15%)、Newburger: 14/79 (18%) vs. 3/79 (4%))。その後1991年にNewburgerらが免疫グロブリン超大量単回投与(2g/kg×1日)+アスピリン併用療法(IVIG)が免疫グロブリン分割投与+アスピリン療法と比較して冠動脈病変合併例が少ないことを報告し(相対リスク: 2週時1.94 (95%CI 1.01-3.71)、7週時1.84 (95%CI 0.89-3.82))、現在標準治療として世界中で用いられている。80%以上の症例はIVIGで解熱し、それらの患者はほとんど冠動脈病変を合併しない。一方、冠動脈病変を合併する症例の大部分は15~20%のIVIGによって臨床症状が改善しないIVIG抵抗例である。これらの事実はIVIG抵抗例といった重症川崎病患者に対する新たな治療戦略の確立が必要であることを明確に示している。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

IVIGは8割以上の川崎病患者集団で有効な優れた治療である。一方IVIGが奏功しないIVIG抵抗例が冠動脈病変を合併する。そのため、IVIG抵抗例を治療開始前に予想できれば、より必要性が高い症例に限って強力な初期治療を行うことが出来る。小林らは治療開始前にIVIG抵抗例を高い確率で予測することが出来るリスクスコアを作成した。

| | しきい値 | 点数 |
|------------|------------------------|----|
| Na | 133mmol/L以下 | 2点 |
| AST | 100 IU/L以上 | 2点 |
| 治療開始(診断)病日 | 4病日以前 | 2点 |
| 好中球% | 80%以上 | 2点 |
| CRP | 10mg/dL以上 | 1点 |
| 月齢 | 12ヶ月以下 | 1点 |
| 血小板数 | 30万/mm ³ 以下 | 1点 |



リスクスコア5点以上の患者ではIVIG抵抗例を感度74%・特異度80%で、冠動脈病変合併例を感度77%、特異度71%で予想することが出来る。このリスクスコアを用いIVIG抵抗例であることが予想される症例に限ってより強力な初期治療を行うことによって、強力な初期治療の必要性が低い症例に対



する無用な治療薬の投与を避けられることが予想できる。

2.2. 治療計画設定の根拠

ステロイドはその強力な炎症抑制作用により様々な血管炎症候群に対し広く投与されている。急性期川崎病患者に対しても1970年代には盛んに投与されたが、冠動脈の拡大を助長する上凝固能亢進から血栓形成を促進させて心筋梗塞の危険性を増す可能性があるとの非ランダム化後方視的研究結果が発表されて以降、ほとんど使用されなくなった。

一方、1990年代後半よりIVIG抵抗例に対する追加治療や初期治療としてのステロイド投与が冠動脈病変合併抑制や有熱期間の短縮、炎症マーカーの早期鎮静化に有用であるという報告が相次いで報告されるようになり、川崎病に対するステロイド治療は再評価されつつある。初期治療としてのステロイド投与の有用性を解析したメタアナリシスではステロイド初期投与は冠動脈病変合併を抑制するとの結果が得られた。また、2006年に井上らはIVIGとプレドニゾロンの初期治療が冠動脈病変の抑制、有熱期間の短縮、炎症マーカーの早期鎮静化に有用であることを前方視的多施設共同無作為化比較試験で明らかにした。しかしエントリー率が低値であったため、予定期間内に必要症例数に達せずstudyが中途打ち切りとなったという問題点がある。一方2007年にNewburgerらはIVIG・メチルプレドニゾンパルス併用療法が冠動脈病変の抑制に有用でないことを二重盲検化前方視的多施設共同無作為化比較試験の結果として報告した。

両者の臨床試験における最大の相違点はステロイド薬の投与方法である。井上らはプレドニゾン少量を比較的長期間投与するのに対し、Newburgerらはメチルプレドニゾロンをパルス量で一回のみ投与する治療方法を採用している。また、両者の検討で共通する問題はステロイド投与群における再燃である。初期治療が終了した後1～2週目のところで川崎病によると考えられる血管炎の再燃が認められ、その再燃が冠動脈病変の発生に関与している。メチルプレドニゾンパルスの半減期が数時間であることを考えると、ステロイド薬を十分な期間投与することが血管炎の再燃による冠動脈病変の発生抑制に寄与するのではないかと考えられるため、本試験では井上らの治療方法を用いてステロイド投与を行うこととした。

2.3. 試験デザイン

2.3.1 計画されている第Ⅲ相試験デザイン

介入研究：無作為・非盲検化比較対照試験

(PROBE法：Prospective Randomized Open-labeled Blinded Endpoint)

2.3.2 エンドポイント

Primary endpoint：試験期間内における冠動脈病変合併頻度

Secondary endpoints：治療開始4週後の冠動脈病変合併頻度

右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝のZ Score

治療抵抗例の頻度

治療開始後解熱するまでの日数

治療開始1週後・2週後のCRP値

有害反応出現頻度

2.3.3 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「重症川崎病患者に対して試験治療 (IVIG+PSL療法) 群の冠動脈病変合併頻度が標準治療 (IVIG療法) 群に対して有意に下回った場合、IVIG+PSL療法をより有用な治療法と判断する」とする。

2000年8月～2007年8月の期間に群馬大学の関連病院で初期治療を受けた川崎病患者1123例のデータを用いて症例数の設定を行った。IVIG療法を施行された患者が896例、IVIG+PSL療法を施行された患者が110例であった。リスクスコアの変数に欠損値があった109症例は今回の検討から除外した。

全体の川崎病患者数の内、33.4%が高リスク患者と判定された。高リスク患者における治療成績を下表に示す。

| | IVIG療法(298症例) | IVIG+PSL療法(48症例) |
|---------------|---------------|------------------|
| 治療抵抗例(%) | 51.7 | 20.8 |
| 経過中の冠動脈病変(%) | 18.1 | 6.3 |
| 一ヶ月時の冠動脈病変(%) | 8.4 | 4.2 |

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群であるIVIG療法に対し、試験治療群であるIVIG+PSL療法が、Primary endpointである冠動脈病変合併頻度において有意に下回るかどうかを検証することである。前述のデータに基づき、IVIG療法の冠動脈病変合併頻度を18%と仮定し、IVIG+PSL療法のそれが10%下回るかどうかを検出する試験デザインとした場合、 $\alpha=5\%$ (両側)、検出力80%として必要登録数を求めると、1群176例、両群352例が必要となる。10%の不適格例を見込んで、予定登録数を各群196例、両群計392例と設定した。主たる解析における両群の冠動脈病変合併頻度が等しいという帰無仮説の検定は、全適格例を対象にFisherの直接法で行う。試験全体の有意水準は両側5%とする。

2.3.4 中間解析と試験の早期中止

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で1回の中間解析を行う。中間解析は研究期間中に症例登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で行い、試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。中間解析は臨床試験開始後1年経過した時点以降に問い合わせを行う最初のモニタリングのデータを用いて行う。試験全体の α エラーを5%に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性をLan & DeMetsの α 消費関数を用いて調整し、群間の比率の差について統計学有意性を調べる。中間解析においてIVIG+PSL治療の冠動脈病変合併頻度がIVIG療法のそれを下回り、Fisherの直接法のP値が上記方法によって規定された水準を下回った場合、統計学的に有意と判断し、原則として試験を中止する。

3. 本試験で用いる基準・定義

3.1. 川崎病の診断

発熱に加え、①不定形発疹②四肢末端の変化(発赤、硬性浮腫、膜様落屑など)③眼球結膜充血④口唇・口腔の発赤⑤非化膿性頸部リンパ節腫脹の5項目の内、4項目以上を満たした症例を川崎病患者と診断する。本診断基準は川崎病診断基準改訂第5版に準拠している。

また、上記①～⑤の主要症状5項目中3項目以下の患者(不全型川崎病患者)でも、主治医が川崎病と判断した場合は4項目以上を満たした川崎病患者と同様に扱うこととする。

3.2. リスクスコアを用いた重症川崎病患者の定義

小林らの作成したリスクスコアを用いて重症川崎病患者を定義する。本リスクスコアは治療開始前にIVIG療法が有効であるか否かを予測する為に作成され、5項目の血液検査結果、2項目の患者背景から構成され、各変数は以下のようなしきい値によって二分化され、変数毎の重みづけがされている。



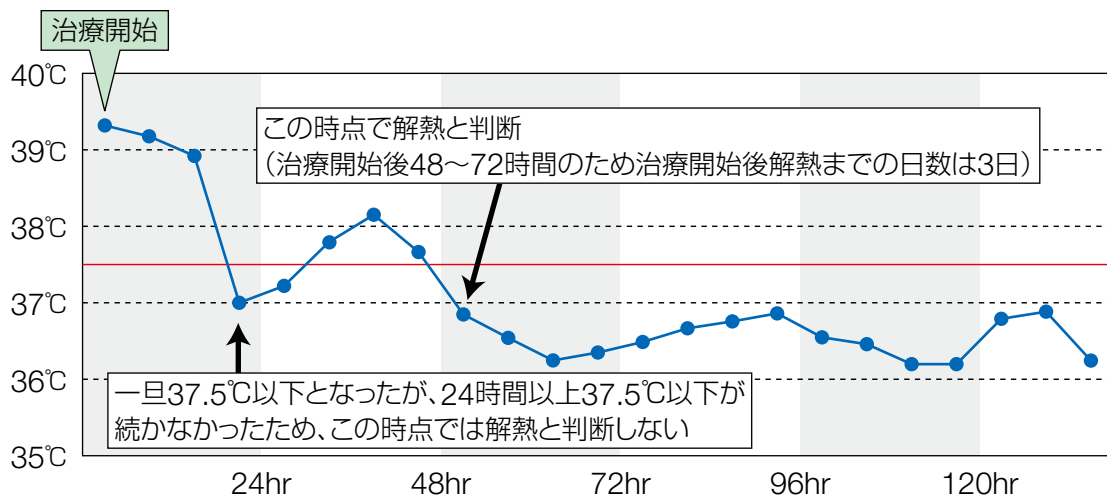
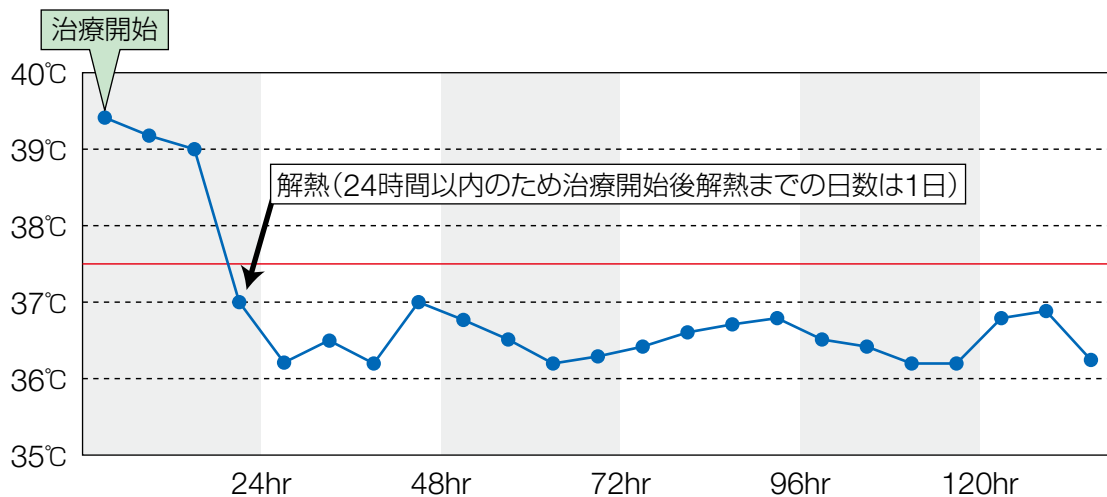
| | しきい値 | 点数 |
|------------|------------------------|----|
| Na | 133mmol/L以下 | 2点 |
| AST | 100 IU/L以上 | 2点 |
| 治療開始(診断)病日 | 4病日以前 | 2点 |
| 好中球% | 80%以上 | 2点 |
| CRP | 10mg/dL以上 | 1点 |
| 月齢 | 12ヶ月以下 | 1点 |
| 血小板数 | 30万/mm ³ 以下 | 1点 |

各項目の総和をリスクスコアの点数とする。登録前に複数回血液検査が施行されていた場合、Naと血小板数は最低値を、ASTと好中球%とCRPは最高値を代表値としてリスクスコアに組み込む。尚、リスクスコアの作成症例は川崎病と診断した時点ですみやかに治療を開始するため、診断病日と治療開始病日は同一である。本試験ではリスクスコア5点以上を高リスク患者と定義し、高リスク患者のみを対象に無作為割付を行う。

3.3. 発熱・解熱の定義

発熱：37.5℃以上

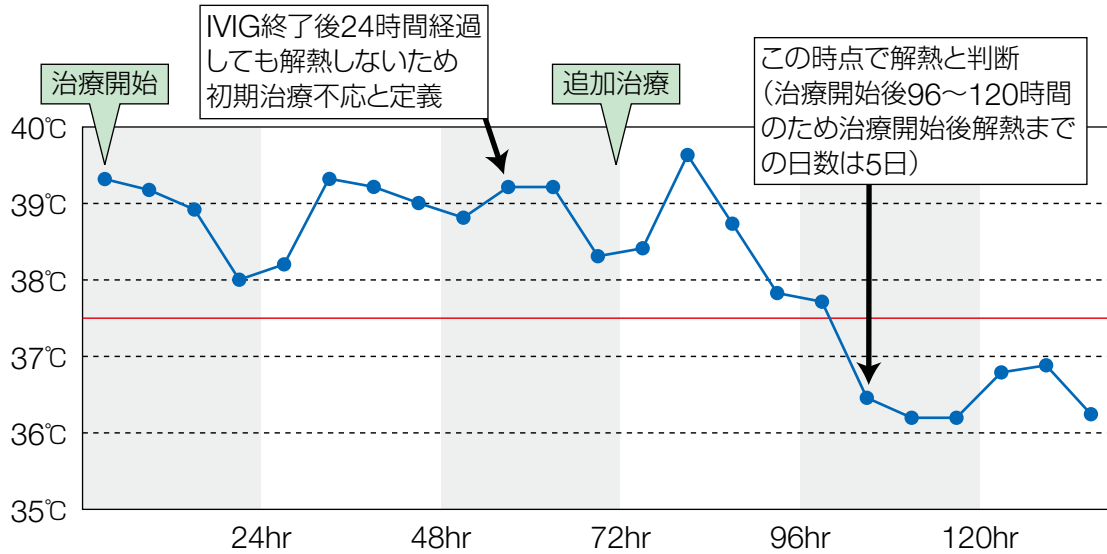
解熱：37.5℃未満が24時間以上継続した場合。解熱ポイントは解熱したと判断しえた24時間前の時点とする。解熱までの日数は治療開始時間を0時間目とし、そこから24時間以内に解熱ポイントがあった場合を1日、48時間以内を2日、以下24時間おきに1日増えることとする。



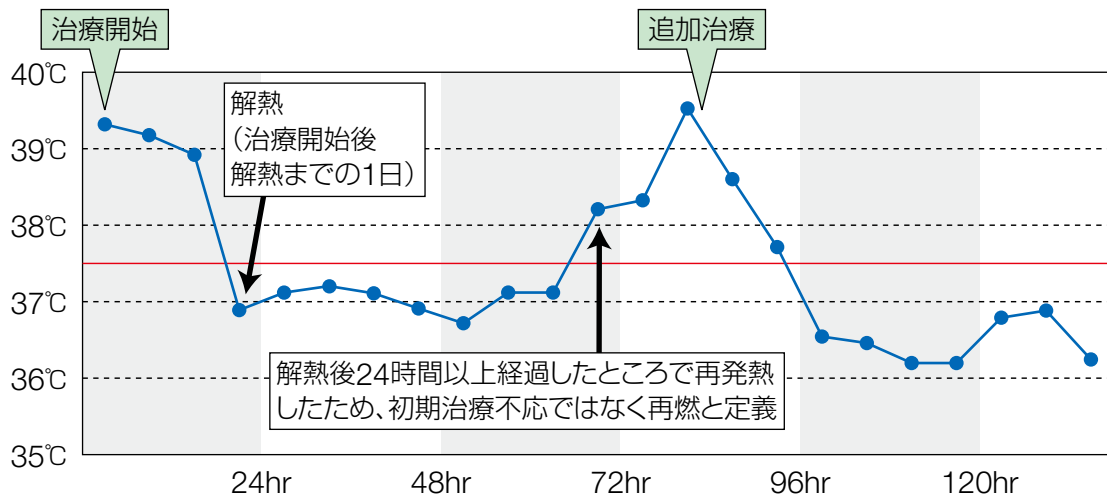
3.4. 治療抵抗例の定義

治療抵抗例は初期治療不応、再燃の二種類に分類する。

1. 初期治療不応：初回IVIG終了時点から24時間後に解熱が得られない



2. 再燃：一旦解熱した後、再度川崎病主要症状の再出現と共に発熱し、他の発熱性疾患（細菌感染、ウイルス感染等）が否定的であること



3.5. 冠動脈病変の定義

心エコー法を用いて計測し、登録前、治療開始1週後、2週後、4週後の4点を評価の対象とする。測定部位はAmerican Heart Association分類³¹⁾の1番、5番、6番、(下図参照)とし、可能であれば2番、3番、7番、11番も測定する。収縮期左室後壁に1mm以上の心嚢液貯留があるか否かも評価する。心エコーはDVDもしくはビデオテープに録画し、データセンターにて盲検化を行った後に3名の小児循環器専門医が解析を行う。

冠動脈病変の定義は ①最大径が5歳未満3mm以上 ②冠動脈が登録前の1.5倍以上に拡大 ③内腔が明らかに不整とする。



4. 患者選択基準と割付方法

以下の適格基準を全てみたし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 適格基準(組み入れ基準)

- ① リスクスコア5点以上の重症川崎病患者
- ② 登録前に臨床試験についての説明を行い、患者家族か本人の同意を書面で得た症例
- ③ 川崎病類似疾患である、溶連菌感染症、EBウイルス感染症、アデノウイルス感染症、エルシニア感染症、麻疹、Stevens-Johnson症候群が臨床的に否定されている

4.2. 除外基準

- ① 研究参加の同意が得られない患者
- ② 川崎病の既往がある患者(再発例)
- ③ 診断病日が第9病日以降の患者(第1病日は発熱した日)
- ④ 登録前に冠動脈病変を合併している川崎病患者
- ⑤ 登録前に解熱している川崎病患者
- ⑥ 28日以内に内服、静注、筋注、皮下注いずれかの経路でステロイド投与を受けた患者
- ⑦ 180日以内にガンマグロブリン静注を受けた患者
- ⑧ 重篤な基礎疾患を合併している患者
- ⑨ 敗血症、化膿性髄膜炎、腹膜炎、細菌性肺炎といった活動性細菌感染症を合併した患者

5. 治療計画

5.1. プロトコール治療

5.1.1. 初期治療

〈G群：免疫グロブリン超大量療法(IVIG療法)〉

- 免疫グロブリン超大量療法(IVIG) 2g/kg 24時間点滴静注。
- アスピリン(ASA) 30mg/kg/day分3を併用(解熱確認後5mg/kg/day分1に減量して可)。

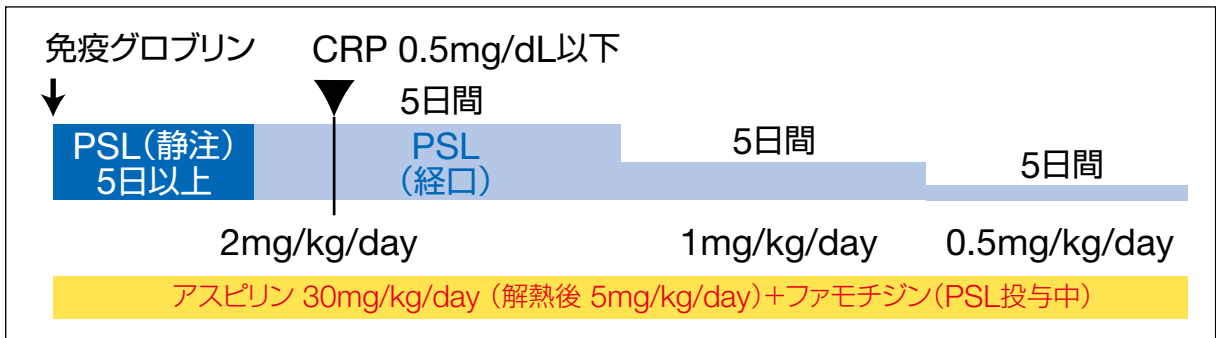
免疫グロブリン (2g/kg 24時間で静注)



アスピリン 30mg/kg/day (解熱後 5mg/kg/day)

〈P群：免疫グロブリン超大量+プレドニゾロン療法(IVIG+PSL療法)〉

- IVIG 2g/kg 24時間点滴静注+プレドニゾロン(PSL) 2mg/kg/day静注。
- PSLは最低5日間経静脈的に投与し、その後解熱しているようであれば経口に変更しても可とする(経口不可の際は静注の投与を続ける)。
- CRP 0.5mg/dL以下になった時点を1日目として5日目まで2mg/kg/dayのPSL投与を継続する。
- 6~10日目まで1mg/kg/day、11~15日目まで0.5mg/kg/dayとPSL投与を漸減中止する。
- ASA 30mg/kg/day分3を併用(解熱確認後5mg/kg/day分1に減量して可)。
- PSL投与中はファモチジンを併用する。



PSLの最大投与量は60mg/dayとする。そのため体重30kg以上の患者に対してはPSLを60mg/day→30mg/day→15mg/dayと減量する。

5.2. 併用療法

2003年に小児循環器学会より発表された「川崎病急性期治療のガイドライン」を基本的な併用療法として行う。以下に概略を示す。

5.2.1 治療抵抗例に対する治療選択

治療抵抗例に対する治療法については、現在さまざまな検討が行われているが、いずれの治療方法に関しても治療抵抗例に対する追加治療の有用性は証明されていない。現時点ではIVIGの追加投与が最も多く行われている。

(1) IVIGの1g/kgないし2g/kg追加

現在最も多く行われている追加治療方法であり、経験的に高い安全性を有する事がわかっている。American Heart AssociationのガイドラインでもIVIG2g/kg単回投与が推奨されているが、IVIG追加投与の有用性はcontrol trialで確認されていない。

(2) ステロイド療法 (メチルプレドニゾロンパルス療法ないしプレドニゾロン静注または経口療法)

解熱効果は顕著だが、使用例に巨大冠動脈瘤を合併する例が増加し、また動脈瘤が破裂しやすくなるという初期の報告によってこれまで禁忌と考えられてきた。しかし、初期治療や治療抵抗例に対するプレドニゾロンの静注または経口、ないしはメチルプレドニゾロンのパルス療法の有用性を再認識させる研究が近年多く報告されている。血清中の炎症性サイトカインをより早期に鎮静化させるとの報告もあり、重症例に対する治療手段の一つとしての意義をもつ。

(3) ウリナスタチン静注療法

国内で多施設から有効性が報告されているが川崎病に対する使用は適応外であり、また最適投与量、投与期間は検討中である。時に発疹、好中球減少などの副作用が認められる事がある。IVIGと同じ静脈経路での同時投与は避ける。

(4) ASA経口投与

(5) ステロイド以外の免疫抑制剤 (シクロスポリンA、メトトレキサート)

IVIG不応例に対する追加治療が無効であった症例に対し、各種免疫抑制剤が使用され、有用であったとの症例報告が散見される。

(6) 抗TNF α 抗体 (インフリキシマブ)

TNF- α を特異的に阻害することによってその下流にある炎症性サイトカインの産生を抑制し川崎病血管炎の進展を抑える可能性がある。成人領域では心不全の増悪や結核の再燃等の感染症増悪、infusion reaction、悪性腫瘍の出現等が報告されており、川崎病患者に対する投与は慎重に行うべきである。

(7) 血漿交換療法

他の治療法に反応しない一部の重症例では有効性が報告されている。

6. ランダム割付と割付調整因子

ランダム割付は最小化法を用いた動的無作為割付とし、割付調整因子として性別、月齢、追加治療の方針別にグループ化した施設群を用いる。

7. 予期される有害反応

- ①感染症
- ②アレルギー・免疫 : アレルギー反応/過敏症
- ③心血管系 : 低血圧、高血圧、不整脈、心機能障害、血栓塞栓症
- ④血液 : 貧血、白血球減少、血小板減少、出血傾向
- ⑤皮膚 : 出血斑、発疹
- ⑥消化器系 : 潰瘍、膵炎、腸炎、下血、吐血、嘔吐
- ⑦肝臓 : 総ビリルビン/AST/ALTの異常
- ⑧内分泌・代謝 : 高血糖、低血糖、高コレステロール血症
- ⑨出血 : 鼻出血、皮下出血、頭蓋内出血
- ⑩骨格筋系 : 関節炎、筋脱力、骨壊死
- ⑪神経 : 無菌性髄膜炎
- ⑫眼球・視覚 : 緑内障、白内障、視覚異常
- ⑬疼痛 : 腹痛、関節痛、頭痛、筋痛
- ⑭呼吸器系 : 咳嗽、無呼吸、呼吸困難、低酸素血症、肺炎
- ⑮腎・泌尿生殖器 : 血尿、蛋白尿、排尿痛、腎不全
- ⑯その他 : 低体温

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

1) 患者背景

月齢、性別、身長、体重、治療開始病日、川崎病罹患の有無

2) 血液検査

血算：白血球数、好中球%、ヘマトクリット、血小板数

生化学：T.Bil、AST、ALT、LDH、Na、K、Cl、BUN、Cr、TP、Alb、BS、T.Chol、HDL

免疫血清：CRP、IgG、BNP

3) 尿検査(採取できなければ省略可)

尿定性(糖、蛋白、潜血)、尿沈渣

4) 心エコー

冠動脈径、左室駆出率、弁膜症の有無、心嚢液貯留の有無

8.2. 治療期間中の検査と評価

1) 血液検査：①治療開始2日後 ②治療開始1週後 ③治療開始2週後 ④治療開始4週後の時点で行う。
また、CRP0.5mg/dL以下になるまでは少なくとも週2～3回は血液検査を行う事が望ましい。



血算：白血球数、好中球%、ヘマトクリット、血小板数

生化学：T.Bil、AST、ALT、LDH、Na、K、Cl、BUN、Cr、TP、Alb、BS、T.chol、HDL、CRP

2)尿検査：適宜(尿定性〔糖、蛋白、潜血〕、尿沈渣)

3)心エコー：治療開始1週後・2週後・4週後に行い、DVDもしくはビデオテープに録画する。

4)有害反応：毎日

9. 倫理的事項

9.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。

9.2. インフォームドコンセント

9.2.1. 患者家族と本人への説明

登録に先立って、担当医は患者家族もしくは本人に施設のIRB承認が得られた説明文書を渡し、口頭で詳しく説明する。

9.2.2. 同意

試験についての説明を行い、患者家族もしくは本人が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加について依頼する。患者家族もしくは本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者家族と本人名、同意を得た日付を記載し、医師、患者家族もしくは本人の各々が署名する。

9.3. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会：IRB)の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会またはIRBで承認されなければならない。

10. RAISE Study運営委員

| | |
|-------|-----------------------------------|
| 佐地 勉 | 東邦大学医療センター大森病院小児科 |
| 藪部 友良 | 日本赤十字社医療センター小児科 |
| 森川 昭廣 | 北関東アレルギー研究所 |
| 濱岡 建城 | 京都府立医科大学発達循環病態学小児循環器学 |
| 原 寿郎 | 九州大学大学院成長発達医学分野 |
| 小川 俊一 | 日本医科大学小児科 |
| 荒川 浩一 | 群馬大学大学院小児科学分野 |
| 竹内 一夫 | 埼玉大学教育学部 |
| 市田 露子 | 富山大学医学部小児科 |
| 阿部 淳 | 国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー研究部免疫療法研究室 |
| 中村 哲也 | 群馬大学医学部附属病院臨床試験部 |
| 野村 裕一 | 鹿児島大学大学院小児発達機能病態分野 |
| 三浦 大 | 東京都立小児総合医療センター |
| 尾内 善広 | 独立行政法人理化学研究所横浜研究所 |
| 井上 佳也 | 井上こどもクリニック |
| 小林 徹 | 群馬大学大学院小児科学分野 |
| 大谷 哲也 | 国立成育医療研究センター研究所 成育政策科学研究部 |