

(様式3号)

## 学位論文の要旨

氏名 木畑 鉄弘

### 〔題名〕

川崎病における冠動脈病変と初回大量ガンマグロブリン療法不応例の増加

### 〔要旨〕

#### 導入：

川崎病は原因不明の全身性の血管炎である。最も問題となる合併症は冠動脈病変(以下、CAL)であり、免疫グロブリン大量投与(以下、IVIG)への治療抵抗例でリスクが高い。

#### 手法：

2003年1月から2014年12月までの間に山口県内の14施設に入院した川崎病1487例を対象とした後方視研究。初回IVIG不応例の推移と治療内容、CALについて検討した。CALの定義は発症1か月後に、冠動脈病変を認めているものとした。

#### 結果：

初回IVIG不応例は、2003年から4年毎を1群とし、3群の間で $\chi^2$ 検定を行ったところ、最新の1群は過去の2群と比較し、有意な増加を認めていた( $p=2.5 \times 10^{-4}$ 、0.03)。共分散解析でも同様に有意な増加を認めた( $p=0.0046$ )。

CALは24例認め、死亡例はなかった。ステロイド投与群でのCALは37例中10例で、ステロイド非投与群(1450例中14例)と比較し、有意にCALを形成した( $p=2.0 \times 10^{-35}$ )。

CALの形成を目的変数とした多変量解析では、ステロイドを投与した( $p<0.0001$ )、総ビリルビン値が高い( $p=0.0010$ )、初療病日が遅い( $p=0.0005$ )、が有意なリスク因子となった。ステロイドの投与のオッズ比は18.3だったが、初回IVIGが奏功しているステロイド投与例を除外するとオッズ比は43.5に上昇した。

#### 結論：

初回IVIG不応例は増加している。初回IVIG不応例では、CAL形成のリスクが高まるため、追加治療としてステロイドを選択することは推奨できない。

#### 作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1083 号	氏 名	木畑 鉄弘
論文審査担当者	主査教授	田 邊 剛	
	副査教授	矢野雅文	
	副査教授	長谷川 俊史	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) 川崎病における冠動脈病変と初回大量ガンマグロブリン療法不応例の増加			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Coronary artery lesions and the increasing incidence of Kawasaki disease resistant to initial immunoglobulin (川崎病における冠動脈病変と初回大量ガンマグロブリン療法不応例の増加) (著者: Kibata T, Suzuki Y, Hasegawa S, Matsushige T, Kusuda T, Hoshide M, Takahashi K, Okada S, Wakiguchi H, Moriwake T, Uchida M, Ohbuchi N, Iwai T, Hasegawa M, Ichihara K, Yashiro M, Makino N, Nakamura Y, Ohga S) International Journal of cardiology 第214号 P. 209~215 (2016年7月掲載)			
(論文審査の要旨) 川崎病(以下、KD)は小児の全身性の血管炎で冠動脈病変を併発する。治療抵抗例で冠動脈病変(以下、CAL)のリスクが高い。2003年から2014年にかけて、日本の山口県内の14施設の記録から、川崎病と診断された患児1487名(男児873名、女児614名)の臨床経過を解析し、初回大量ガンマグロブリン療法(以下、IVIG)抵抗例のKDが増加しているかどうか、CALの原因となる因子を探った。 この約10年間で、初回大量ガンマグロブリン療法に不応だった患児の割合は7%から23%に増加していた。治療経過中にステロイド投与を受けた患児27名中、10名(27.0%)がCALの形成を認め、これはステロイドを投与されなかった群(CAL形成は1450名中14名、0.97%)よりも有意に多かった。ステロイド投与例のうち9例は初回IVIGに反応しており、CALを形成した例はなかった。その一方、初回IVIG不応例でステロイドを投与した症例では、28例中10例(35.7%)でCALを形成し、ステロイドを投与していない症例では、191例中5例(2.6%)しかCALを形成しておらず、ステロイド投与群で有意にCALを形成していた。 多変量解析の結果、発症1か月後のCAL形成に関連した因子は、ステロイドの投与、高ビリルビン血症、発症から治療までに経過した日数が長いことが挙げられたが、ステロイドが最もオッズ比が高かった。ステロイド投与のオッズ比は、初回IVIG不応例とステロイドを使用していない初回IVIGに反応例に限定することで、18.3から43.5に上昇した。 IVIG不応例は近年増加している。ステロイドを使用している不応例でCALの形成が増えている。冠動脈病変リスクの減少のためには、IVIG不応例への治療としてステロイドは適切ではないかもしれない。 今後、ステロイドを使用したIVIG不応例でCALを有意に伴う点を前提として、後方視的検討ないし前方視的検討を行うことでIVIG不応例に対する適切な追加治療の検討が可能となった。 この内容を以って、学位論文として評価できるものと認められた。			