

〔題名〕

Utility of soluble CD163 in the clinical management of patients  
with Kawasaki disease

(川崎病患儿に対する治療管理における可溶性CD163の有用性)

氏名 東 良紘

所属 山口大学大学院医学系研究科  
情報解析医学系専攻 小児科学講座

令和2年 3月

1. 要旨	3
2. 研究の背景	4
3. 目的	4
4. 方法	
(1) 対象	4
(2) 方法	5
(3) 解析	5
5. 結果	6
6. 考察	6
7. 結語	8
8. 謝辞	8

## 〔1. 要旨〕

グロブリン静注療法（Intravenous immunoglobulin, 以下IVIG）は川崎病の治療における第一選択である。しかしIVIG不応の症例が10～20%存在する。本研究の目的はマクロファージ活性化マーカーとしての有用性が報告されているsoluble CD163（以下sCD163）のIVIG反応性予測マーカーとしての有用性を検討することである。

2005年1月から2015年12月まで山口大学医学部附属病院小児科で治療した川崎病患児87例を対象とした。川崎病の診断は川崎病診断ガイドライン第5版に基づいて行った。更に87例をGroup A: 初回IVIG反応群（n=61）、Group B: 追加IVIG反応（初回IVIG不応）群（n=15）、及びGroup C: 追加IVIG不応群（n=11）の3群に分けた。初回IVIG投与前、一部は初回IVIG後の患者血清を用いて血清sCD163濃度を測定し、更に診療録から得た血算、血清ナトリウム、AST、ALT、CRP、及び血漿D-dimer濃度を比較し臨床的な有用性を検討した。各群の血清sCD163濃度の中央値（四分位範囲）はGroup A, 699 (478–1,072) ng/mL; Group B, 1,349 (1,116–1,390); 及びGroup C: 665 (544–1,094) であった。血清sCD163濃度はAST及びALTと有意な相関を示した。3群間においてGroup Bは最も高い血清sCD163濃度を示した。（vs. Group A,  $p < 0.001$ , vs. Group C,  $p = 0.035$ ）。Group Aは初回IVIG後に有意な血清sCD163濃度の上昇を認め、他の2群に有意な変化はなかった。これらの結果から血清sCD163濃度は川崎病における治療管理に有用であり、特に追加IVIG反応性の予測マーカーとして有用である可能性が示唆された。

## 〔2. 研究の背景〕

川崎病は遷延する発熱，びまん性の粘膜の炎症，四肢末端の浮腫，皮疹，非化膿性のリンパ節炎を特徴とする乳幼児期に好発する急性炎症性疾患である(1)。

グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin, 以下IVIGと略す) とアスピリンの併用が川崎病急性期治療の第一選択の治療であるが，10-20%の患者は同治療に抵抗性を示す(2)。また抵抗性を示したIVIG不応例は，川崎病のもっとも重大な合併症である冠動脈瘤 (coronary artery lesion, 以下CALと略す) 発症のリスクが増加することが知られている(3, 4)。このためIVIG不応を予測し早期に炎症を鎮めることは極めて重要であり，本邦からもいくつかの不応予測スコアが提唱されている(5, 6, 7)。しかし北米の患者を対象とした研究ではこれらのスコアは有効ではなかったと報告された(8)。この結果はIVIG不応の病態が単一ではない可能性，人種間及び各症例で病態が異なる可能性を示唆している。

CD163はhaptoglobin-hemoglobin (Hp-Hb) scavenger receptorファミリーの一つで，マクロファージに特異的なたんぱく質である(9)。CD163の可溶性である可溶性CD163 (soluble CD163, 以下sCD163と略す) は主に活性化した単球/マクロファージから産生されるサイトカインである。tumor necrosis factor- $\alpha$  (以下TNF- $\alpha$ と略す) を介しa disintegrin and metalloproteinase-17 (以下ADAMS17と略す) によってマクロファージ表面から血液中に放出される(10)。このためsCD163は敗血症，炎症性腸疾患及びインフルエンザ脳症などの炎症性疾患においてマクロファージ活性化マーカーとしての有用性が報告されている(11,12,13)。著者らはこれまで川崎病の急性期において末梢血中CD14陽性かつCD16陽性の単球/マクロファージが増加すること，また単球/マクロファージの活性化が川崎病の病態に重要な役割を果たしている可能性を報告している(14)。このため，川崎病におけるマクロファージ活性化マーカーとしてのsCD163の病態生理学的な特徴に興味を持たれるが，これまで川崎病における血清sCD163濃度を検討した報告はない。

## 〔3. 目的〕

本研究の目的は川崎病患児の治療における血清sCD163濃度の臨床的有用性を，他の臨床検査項目と比較し検討することである。特に単球/マクロファージの過剰な活性化がIVIG不応のリスクとなり，更に血清sCD163濃度が川崎病患児におけるIVIG反応性の予測マーカーとなるか検討することである。

## 〔4. 方法〕

### (1) 対象

本研究は後ろ向き観察研究であり，2005年1月から2015年12月までに山口大学医学部附属病院にて治療を行った112名を対象とした(図1)。川崎病の診断は川崎病ガイドライン第5版に基づいて行った。川崎病主要6症状のうち5症状以上を示した場合及び4症状を示しかつ経過中に超音波画像検査を用いてCALを認めた場合を完全型川崎病と定義した。不完全型川崎病は主要症状

が4症状であるが他疾患が除外されている症例など、川崎病が強く疑われるにもかかわらず診断基準を満たさなかった症例とした。

急性期CALは5歳未満の症例は冠動脈径が3 mmをこえた場合、5歳以上の症例は診断時と比べ冠動脈径が1.5倍に拡大した場合と定義した。さらにこれらの変化が1か月以上経過しても改善しない場合、後期CALと定義した。しかしながら本研究に後期CALの症例はなかった。IVIG不応はIVIG開始後48時間の時点で37.5°C以上の発熱を認め追加の治療を要した症例と定義した(16)。

112名のうちアスピリン療法のみで解熱した症例、急性期の血清サンプルが得られなかった症例、IVIG開始後48時間時点では解熱し、その後再発熱した症例、追加IVIG投与前に解熱した症例、急性脳症を合併した症例及び初回IVIG不応の追加治療としてメチルプレドニゾロンパルス療法を選択した症例を除外した87症例を解析の対象とした。87症例はアスピリン内服(30 mg/kg/day)を併用したIVIG療法(2 g/kg)を受けた。初回IVIG不応例はセカンドラインの治療として全例が追加IVIG療法を行なった。11症例は追加IVIG不応でありサードライン治療(インフリキシマブ 7例、シクロスポリン 3例、及び血漿交換 1例)を要した(図1)。また、発熱のない健康な19症例を正常コントロールとした。

## (2) 方法

初回IVIG前の川崎病急性期における血清sCD163濃度を測定した。また初回IVIG前の検査項目及び川崎病診断時の臨床項目を診療録より得た。検査項目は血算、AST、ALT、CRP、アルブミン、及び血漿Dダイマーとした。血清sCD163濃度はsCD163 enzyme-linked immunosorbent assay kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA 検出限界1.56 ng/mL)を用いて測定した。急性期のサンプルは初回IVIG開始2日以内の血清を使用した。血清sCD163濃度及び検査項目の経時的変化を評価するため可能な症例においては初回IVIG投与後2日以内の血清を用いて血清sCD163濃度を測定した。後ろ向き研究であるため全例の解析が困難であり、対応するペア解析は87例中29例(Group A: 61例中9例, Group B: 15例中10例, Group C: 11例中10例)を対象とした。血清sCD163濃度測定のための血清サンプルは全て-20°Cで保存されていた。

## (3) 解析

症例を初回IVIG反応群と初回IVIG不応群の2群に分けた。更により詳細な解析のため下記の3つのサブグループに分類した。

Group A: 初回IVIG反応群

Group B: 追加IVIG反応群

Group C: 追加IVIGに不応でサードライン治療を要した群(追加IVIG不応群)

統計学的解析についてはカテゴリーデータに対してはFisherの正確検定を用いた。数量データに関して3群間の多群比較にはKruskal-Wallis検定及びSteel-Dwass検定を用いた。数量データの相関関係はSpearmanの順位相関係数( $r_s$ )を用いた。対応するペア解析にはWilcoxonの符号順位検定を用いた。P値は0.05未満を統計学に有意とした。これらの統計解析は全てJMP® 13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いて行なった。

本研究は山口大学医学部附属病院における倫理委員会の承認を得て実施している(承認番号:H29-158).

#### [5. 結果]

川崎病患者の臨床的特徴を表1に示す. 急性期CAL及び群馬スコア高値は3群間に有意な差を認めた. 診断までの有熱期間は3群間で差はなかった.

血清sCD163濃度の中央値(四分位範囲)は初回IVIG不応群: 1,269 (665-1,385) ng/mLであり, 初回IVIG反応群: 699 (478-1,072) ng/mLと比して有意に高かった(図2a)

3群間の血清sCD163濃度を図2bに示す. それぞれの群の中央値(四分位範囲)はGroup A: 699 (478-1,072) ng/mL, Group B: 1,349 (1,116-1,390) ng/mL,及び Group C: 665 (544-1,094) ng/mLであった. Group Bは3群の中で最も高い血清sCD163濃度を示し, Group AとGroup Cの血清sCD163濃度に有意な差はなかった. 3群間の臨床検査項目の比較はsCD163:  $P < 0.001$ , WBC:  $P = 0.87$ , ヘモグロビン:  $P = 0.70$ , 血小板:  $P = 0.03$ , AST:  $P = 0.002$ , ALT:  $P = 0.019$ , CRP:  $P = 0.21$ , ナトリウム:  $P = 0.001$ , アルブミン:  $P = 0.15$ であった. 更なる解析のためSteel-Dwass検定を用いた3群それぞれを比較した結果を表2に示す. ASTは血清sCD163濃度と同様にGroup Bで最も高値を示し, Group AとGroup C間では有意な差を認めなかった. 血清sCD163濃度, AST及びALTは有意な正の相関を認めた(sCD163 vs. AST:  $r_s = 0.41$ ,  $P < 0.001$ , sCD163 vs. ALT:  $r_s = 0.48$ ,  $P < 0.001$ , AST vs. ALT:  $r_s = 0.88$ ,  $P < 0.001$ ). その他の検査項目に血清sCD163濃度との有意な相関関係は認めなかった.

3群における初回IVIG前後の各パラメーターの比較を図3に示す. Group AにおいてsCD163濃度はIVIG後に有意に上昇した. 一方で白血球数, 好中球数, 単球数, ヘモグロビン及びCRPは有意に減少した. Group Bにおいて初回IVIG前後で血清sCD163濃度に有意な変化はなかった. 白血球数, 好中球数及びヘモグロビンは有意に減少した. 対照的にGroup Cにおいては血清sCD163濃度だけでなく, ヘモグロビンを除いて, 他の項目も有意な変化がなかった.

#### [6. 考察]

本研究において我々はマクロファージ活性化マーカーである血清sCD163濃度が川崎病の急性期患者において上昇することを初めて明らかにした. さらに血清sCD163濃度がIVIG反応性予測マーカーとして有用である可能性を示した.

川崎病の急性期にnuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)を介してCD14陽性かつCD16陽性単球/マクロファージが増加および活性化することを我々は報告している(14, 17, 18). マクロファージ活性化マーカーである血清sCD163濃度の川崎病急性期における上昇は, これらの報告を支持する結果であった.

この度, 単球/マクロファージの活性化マーカーの一つであるmonocyte chemotactic protein-1 (以下MCP-1と略す)も同様の検体を用いて検討した. 結果はGroups A: 517 (59-1,311) pg/mL, B: 765 (338-1,129) pg/mL, and C: 633.1 (302-1,609) pg/mLであり3群間に有意な差はなかった(補

助図1). この結果からsCD163がMCP-1といった他のマクロファージ活性化のマーカーと比較してIVIG反応性の予測マーカーとしてより有用であると考えられた.

本研究では血清sCD163濃度とAST及びALTに有意な相関を認めた. 肝機能異常の程度がIVIG不応の予測マーカーとなる可能性を示した報告がある(19). 川崎病における肝機能異常のメカニズムは十分に明らかになっていない. しかし川崎病患者の肝臓病理の解析で肝細胞内のマクロファージとして活動するKupffer細胞が増殖し集簇していたと報告されている(20). これらは川崎病における肝機能異常がマクロファージの過剰な活性化の結果引き起こされている可能性を示唆している.

初回IVIG後, 初回IVIG反応群では白血球及びCRPの有意な低下を認めた. この結果は過去の報告と一致している(21). 初回IVIG反応群であるGroup Aにおいては初回IVIG後に血清sCD163濃度は有意に上昇し, 単球数は有意に低下した. 初回IVIG不応群であるGroup B及びGroup Cにおいては有意な変化は認めなかった. SamuelssonらはIVIGによるマクロファージ表面のFc $\gamma$ レセプターの変化を報告している(22). さらにSulahianらはFc $\gamma$ レセプターのクロスリンクがADAM17を介したsCD163の遊離に関与すると報告している(23). Group AにおけるIVIG後の血清sCD163濃度と単球数の乖離はIVIGにより引き起こされるマクロファージ表面のCD163の遊離によると考えられる. 一方でGroup B及びGroup Cにおいてはいずれの群でも血清sCD163濃度の有意な変化はなかった. これはマクロファージに対してIVIGの効果が不十分であったことを示唆しているかもしれない.

Group BとGroup Cにおいて初回IVIG前後での変化を比較した場合, Group Bでは白血球数, 単球数に有意な減少を認めたが, Group Cでは認めなかった. また初回IVIG前の血清sCD163濃度もGroup Bでより高値を示した. これらの違いはIVIG不応例における免疫反応の多様性を示している可能性があると考えられる. 川崎病におけるIVIGの作用機序については十分明らかにはされていない. しかしin vitroの研究でIVIGがNF- $\kappa$ B経路を介して単球マクロファージの活性化を制御することが示されている(24, 25). また主として活性化したマクロファージから放出されるTNF- $\alpha$ が川崎病患児の血清中において上昇しており, IVIG不応例でより高値を示すと報告されている(26). これらの報告はIVIG不応の病態にマクロファージの過剰な活性化が関与していることを示している. 一方で病理学的な検討で冠動脈の中膜にCD8陽性リンパ球が浸潤していたという報告がある(27). また最近, 我々はIVIG不応とhuman leukocyte antigen (HLA)-DR陽性の活性化T細胞との関連を報告した(28). また川崎病においてCD8+細胞の過剰な活性化やCD8+T細胞の活性化及び抑制の不均衡があることが報告されている(29). これらの報告と本研究の結果から川崎病におけるIVIG不応の病態はマクロファージの過剰な活性化に加え, 他の病態が存在することが示唆される.

過去に報告された群馬スコア, 大阪スコア及び久留米スコアは初回IVIG不応を予測するためのスコアである. 初回IVIG不応例に対する治療はいくつかの選択肢があるが, 本邦及び米国は追加IVIG療法が最も多く選択されている(4, 30). しかし, 初回IVIG不応例に対して追加IVIGとインフリキシマブいずれがより適切な治療となるかまだわかっていない. このため, 追加IVIGの反応性を

予測することはより適切なセカンドライン治療を選択する上で大変重要である。しかし追加IVIGの反応性の予測については、プロカルシトニンの有用性を検討した報告(31)があるのみで、その他の報告はほとんどない。また、過去に初回IVIGの予測マーカーとしての有用性が報告されている(32, 33, 34)白血球数, ヘモグロビン, CRP, アルブミン及びDダイマーは表2に示すように追加IVIGの予測はできなかった。今度更なる解析が必要ではあるものの、本研究は初回IVIG不応例において、初回IVIG前の血清sCD163濃度が追加IVIGの反応性を予測するマーカーとなる可能性を示した。

本研究の限界は第一に研究対象が少ない点である。人種や地域より川崎病の病態が異なる可能性がある(8)。このことから今後研究対象を広げた検討が必要である。第二点目は追加IVIG不応例に対する適切な治療について検討ができていない点である。本研究は後ろ向き研究であることからサードラインの追加治療の選択は担当医に委ねられた。今後は不応症例の集積を積み重ね、病態に応じた治療選択についての検討が必要である。

#### [7. 結語]

結論として本研究は川崎病急性期患者においてマクロファージ活性化マーカーである血清sCD163濃度が上昇することを明らかにした。初回IVIG反応例では初回IVIG後に血清sCD163濃度が有意に上昇した一方、IVIG不応群で有意な変化は認めなかった。血清sCD163濃度はALT及びASTと有意な正の相関を示した。これは川崎病におけるしばしば認められる肝機能異常の原因としてマクロファージの活性化が関与している可能性を示唆している。初回IVIG不応群において、血清sCD163濃度は追加IVIG反応群でより高値を示した。これはIVIG不応症例の免疫学的特徴に多様性があることを示し、血清sCD163濃度が追加IVIGの反応性を予測する有用なマーカーとなる可能性を示した。

#### [8. 謝辞]

本研究に当たって実験にご協力いただいた山口大学大学院医学系研究科小児科学講座実験助手の森陽子氏、若林みどり氏及び鰐石貴子氏に心より感謝申し上げます。本研究の一部は科研費(No. JP16K19647)によった。



## 参考文献

1. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. (1974) 54:271-6.
2. Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology; Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int*. (2014) 56:135-58. <https://doi.org/10.1111/ped.12317>.
3. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol*. (2012) 22:216-21.
4. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. (2015) 25:239-45. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140089>.
5. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. (2006) 113:2606-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592865>.
6. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr*. (2007) 166:131-7. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0223-z>.
7. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. (2006) 149:237-40. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.03.050>.
8. Lynn A, Sleeper, L, LuAnn Minich, Brian M. McCrindle, Jennifer S. Li, Wilbert Mason, Steven D. Colan, et al. Evaluation of Kawasaki Disease Risk-Scoring Systems for Intravenous Immunoglobulin Resistance. *J Pediatr*. (2011) 158:831-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.10.031>.
9. Fabriek BO, Dijkstra CD, van den Berg TK. The macrophage scavenger receptor CD163. *Immunobiology*. (2005) 210:153-60. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2005.05.010>.

10. Etzerodt A, Maniecki MB, Møller K, Møller HJ, Moestrup SK. Tumor necrosis factor  $\alpha$ -converting enzyme (TACE/ADAM17) mediates ectodomain shedding of the scavenger receptor CD163. *J Leukoc Biol.* (2010) 88:1201–5. <https://doi.org/10.1189/jlb.0410235>.
11. Ingels C, Møller HJ, Hansen TK, Wouters PJ, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Circulating levels of the shed scavenger receptor sCD163 and association with outcome of critically ill patients. *J Clin Immunol.* (2013) 33:619–29. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9830-9>.
12. Dige A, Støy S, Thomsen KL, Hvas CL, Agnholt J, Dahlerup JF, et al. Soluble CD163, a specific macrophage activation marker, is decreased by anti-TNF- $\alpha$  antibody treatment in active inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol.* (2014) 80:417–23. <https://doi.org/10.1111/sji.12222>.
13. Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Takahara M, Kajimoto M, Momonaka H, et al. Serum soluble CD163 levels in patients with influenza-associated encephalopathy. *Brain Dev.* (2013) 35:626–9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.10.005>.
14. Katayama K, Matsubara T, Fujiwara M, Koga M, Furukawa S. CD14+CD16+ monocyte subpopulation in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* (2000) 121:566–70.
15. Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int.* (2005) 47:232–4. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2005.02033.x>.
16. Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics.* (2012) 129:e17–e23. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0148>.
17. Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.*(2005) 141:381–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02821.x>.
18. Ichiyama T, Yoshitomi T, Nishikawa M, Fujiwara M, Matsubara T, Hayashi T, et al. NF- $\kappa$ B activation in peripheral blood monocytes/macrophages and T cells during acute Kawasaki disease. *Clin Immunol.* (2001) 99:373–7. <https://doi.org/10.1006/clim.2001.5026>.
19. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* (2011) 30:141–4. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181f6fe2a>.
20. Bader-Meunier B, Hadchouel M, Fabre M, Arnoud MD, Dommergues JP. Intrahepatic bile duct damage in children with Kawasaki disease. *J Pediatr.* (1992) 120:750–2.

21. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Kawasaki disease: laboratory findings and an immunopathogenesis on the premise of a "protein homeostasis system". *Yonsei Med J.* (2012) 53:262–75. <https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.2.262>.
22. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science.* (2001) 291:484–6.
23. Sulahian TH, Pioli PA, Wardwell K, Guyre PM. Cross-linking of FcγR triggers shedding of the hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor CD163. *J Leukoc Biol.* (2004) 76:271–7.
24. Ichiyama T, Ueno Y, Hasegawa M, Niimi A, Matsubara T, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin inhibits NF-κB activation and affects FcγR expression in monocytes/macrophages. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* (2004) 369:428–33. <https://doi.org/10.1007/s00210-004-0877-x>.
25. Zhou C, Huang M, Xie L, Shen J, Xiao T, Wang R. IVIG inhibits TNF-α-induced MMP9 expression and activity in monocytes by suppressing NF-κB and P38 MAPK activation. *Int J Clin Exp Pathol.* (2015) 8:15879–86.
26. Hu P, Jiang GM, Wu Y, Huang BY, Liu SY, Zhang DD, et al. TNF-α is superior to conventional inflammatory mediators in forecasting IVIG nonresponse and coronary arteritis in Chinese children with Kawasaki disease. *Clin Chim Acta.* (2017) 471:76–80. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.05.019>.
27. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis.* (2001) 184:940–3. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.05.019>.
28. Wakiguchi H, Hasegawa S, Suzuki Y, Kudo K, Ichiyama T. Relationship between T-cell HLA-DR expression and intravenous immunoglobulin treatment response in Kawasaki disease. *Pediatr Res.* (2015) 77:536–40. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.12>.
29. Ye Q, Gong FQ, Shang SQ, Hu J. Intravenous immunoglobulin treatment responsiveness depends on the degree of CD8+ T cell activation in Kawasaki disease. *Clin Immunol.* (2016) 171:25–31. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.08.012>.
30. Ghelani SJ, Pastor W, Parikh K. Demographic and treatment variability of refractory Kawasaki disease: a multicenter analysis from 2005 to 2009. *Hosp Pediatr.* (2012) 2:71–6. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2011-0011>.
31. Shao S, Luo C, Zhou K, Hua Y, Wu M, Liu L, et al. Predictive value of serum procalcitonin for both initial and repeated immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a prospective

- cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* (2019) 17:78. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0379-5>.
32. Muto T, Masuda Y, Numoto S, Kodama S, Yamakawa K, Takasu M, et al. White Blood Cell and Neutrophil Counts and Response to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease. *Glob Pediatr Health.* (2019) 25:2333794X19884826. <https://doi.org/10.1177/2333794X19884826>. eCollection 2019.
  33. Xie T, Wang Y, Fu S, Wang W, Xie C, Zhang Y, et al. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J.* (2017) 15:17. <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0149-1>.
  34. Kong WX, Ma FY, Fu SL, Wang W, Xie CH, Zhang YY, et al. Biomarkers of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *World J Pediatr.* (2019) 15:168–175. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00234-6>. Epub 2019 Feb 27.

この学位論文は、Azuma Y, Suzuki Y, Okada S, Matsuguma C, Wakiguchi H, Ohnishi Y, Furuta T, Miyake A, Yasudo H, Ichihara K, Ohga S, Hasegawa S, Utility of soluble CD163 in the clinical management of patients with Kawasaki disease. *Front Pediatr*, doi: 10.3389/fped.2020.00148 (in publish) に原著論文として発表したものから、データを引用して作成しました。

図 1

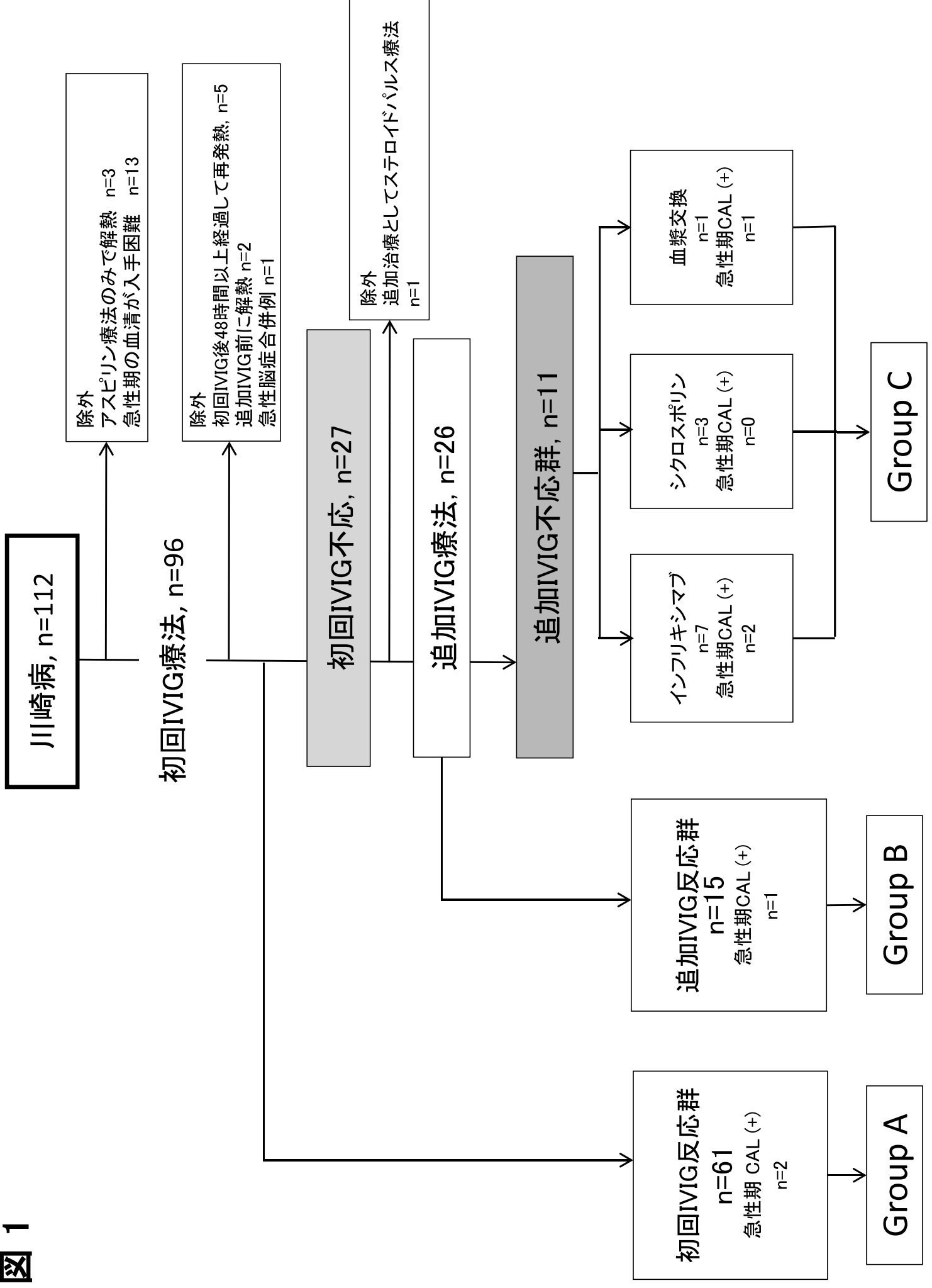
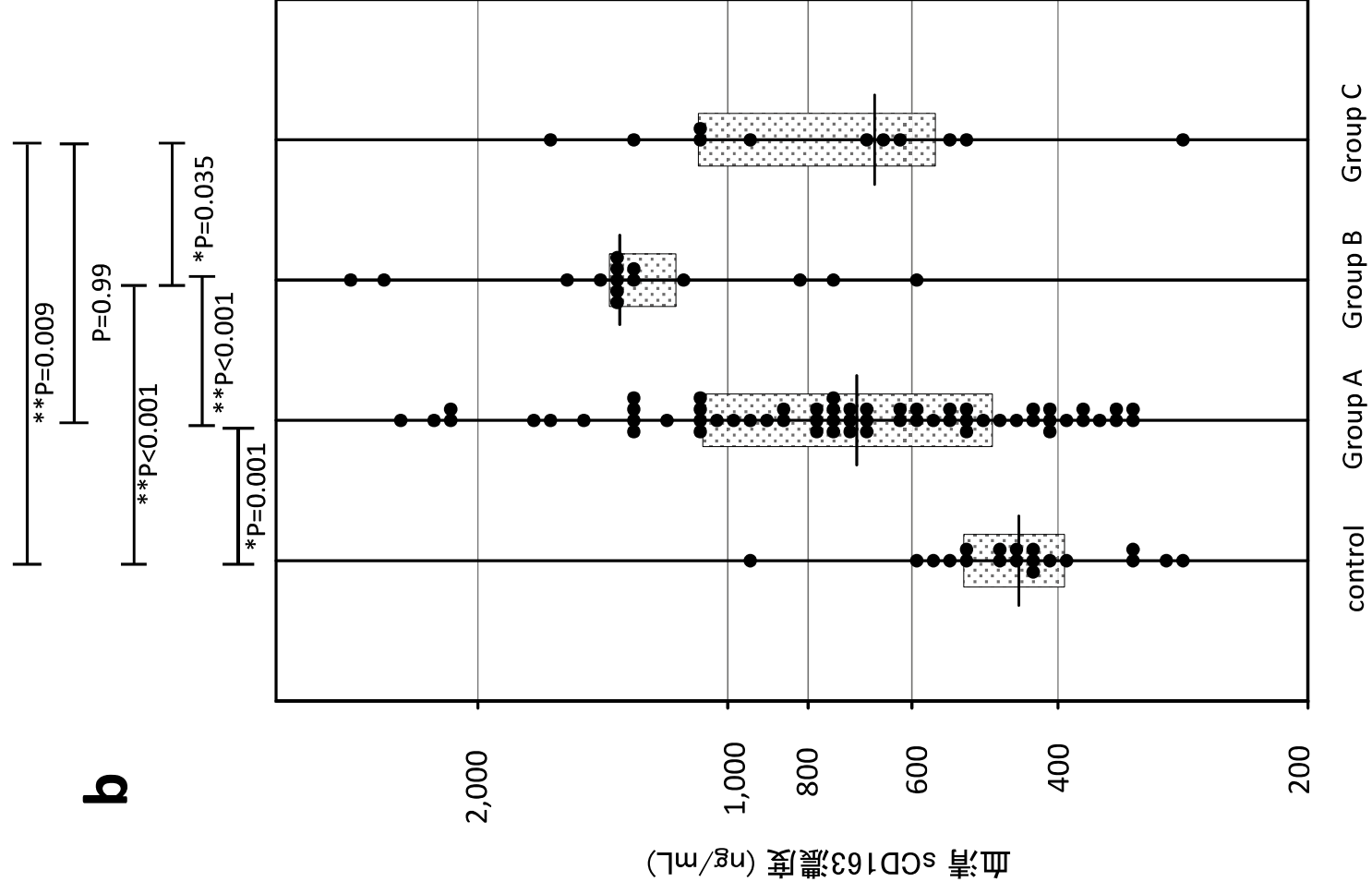
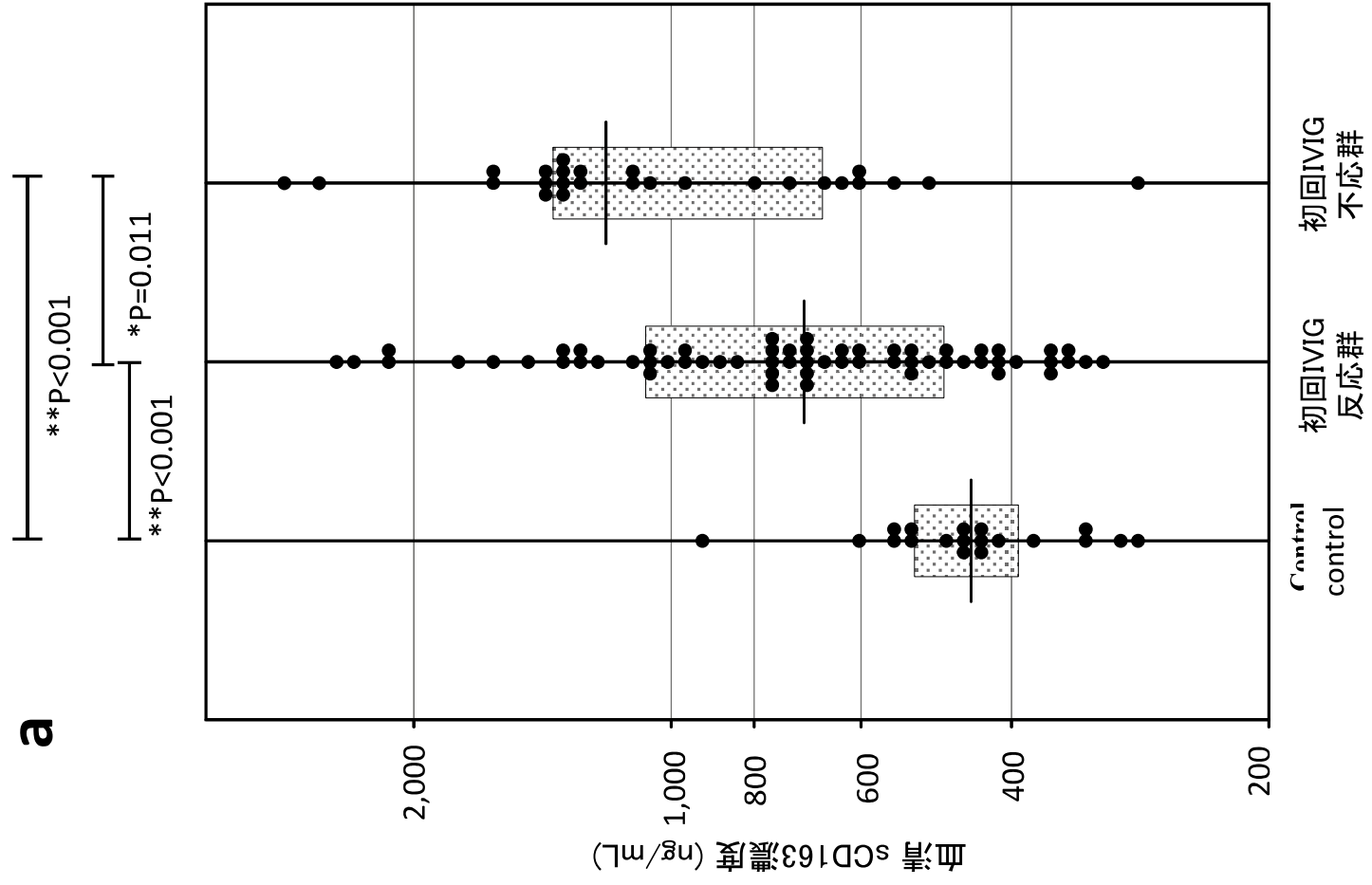
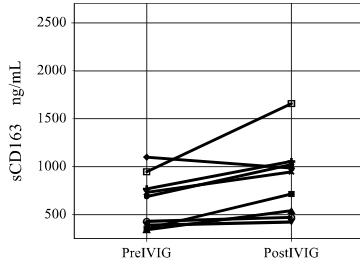


图 2



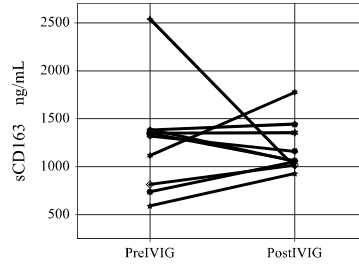
Group A

\*p=0.002



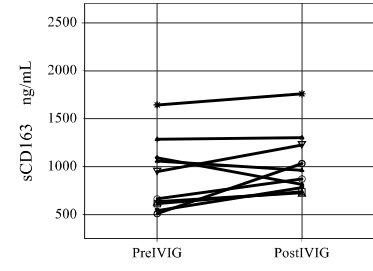
Group B

N.S.

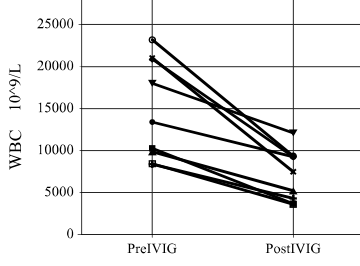


Group C

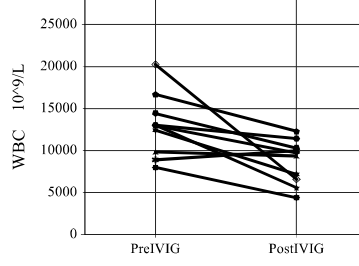
N.S.



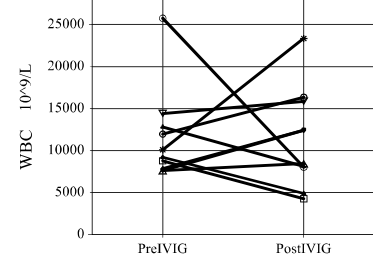
\*\*p=0.004



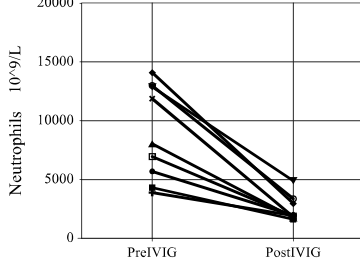
\*\*p=0.006



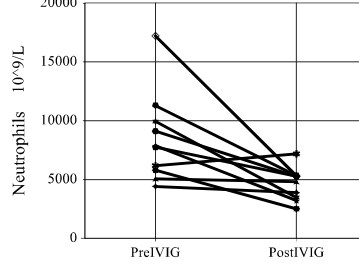
N.S.



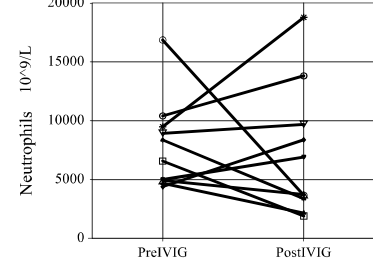
\*\*p=0.004



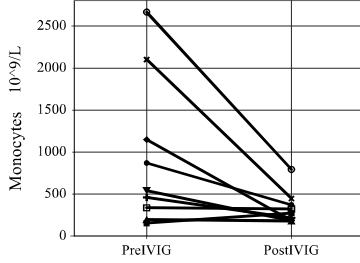
\*p=0.010



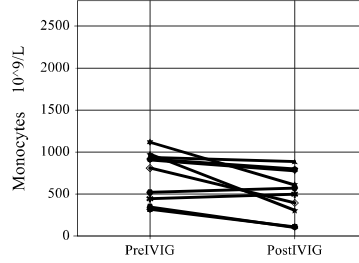
N.S.



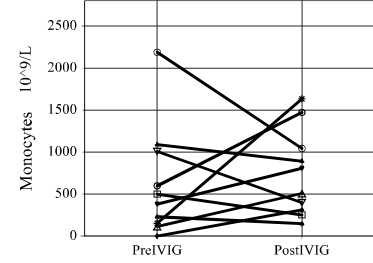
\*p=0.012



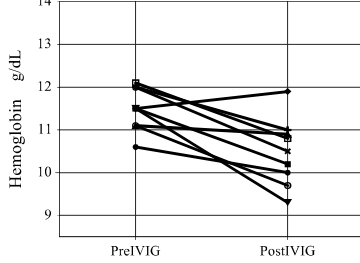
\*p=0.020



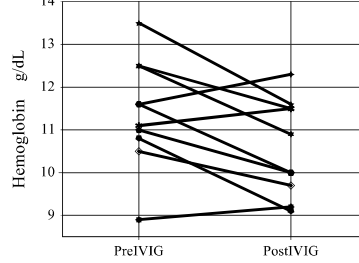
N.S.



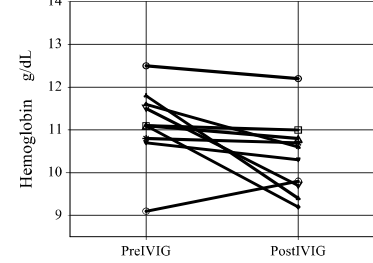
\*p=0.012



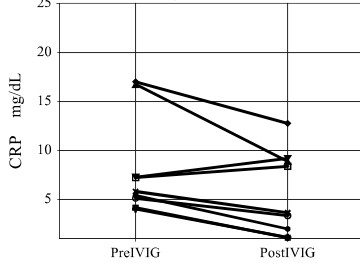
\*p=0.026



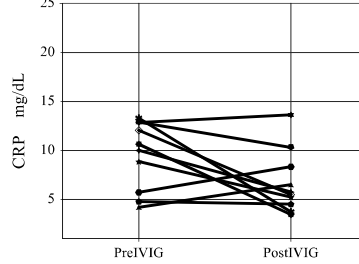
\*p=0.023



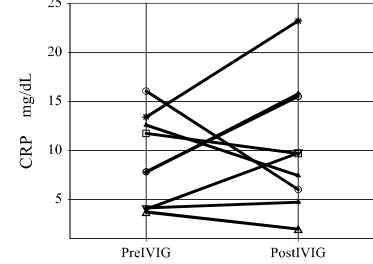
\*p=0.03



N.S.



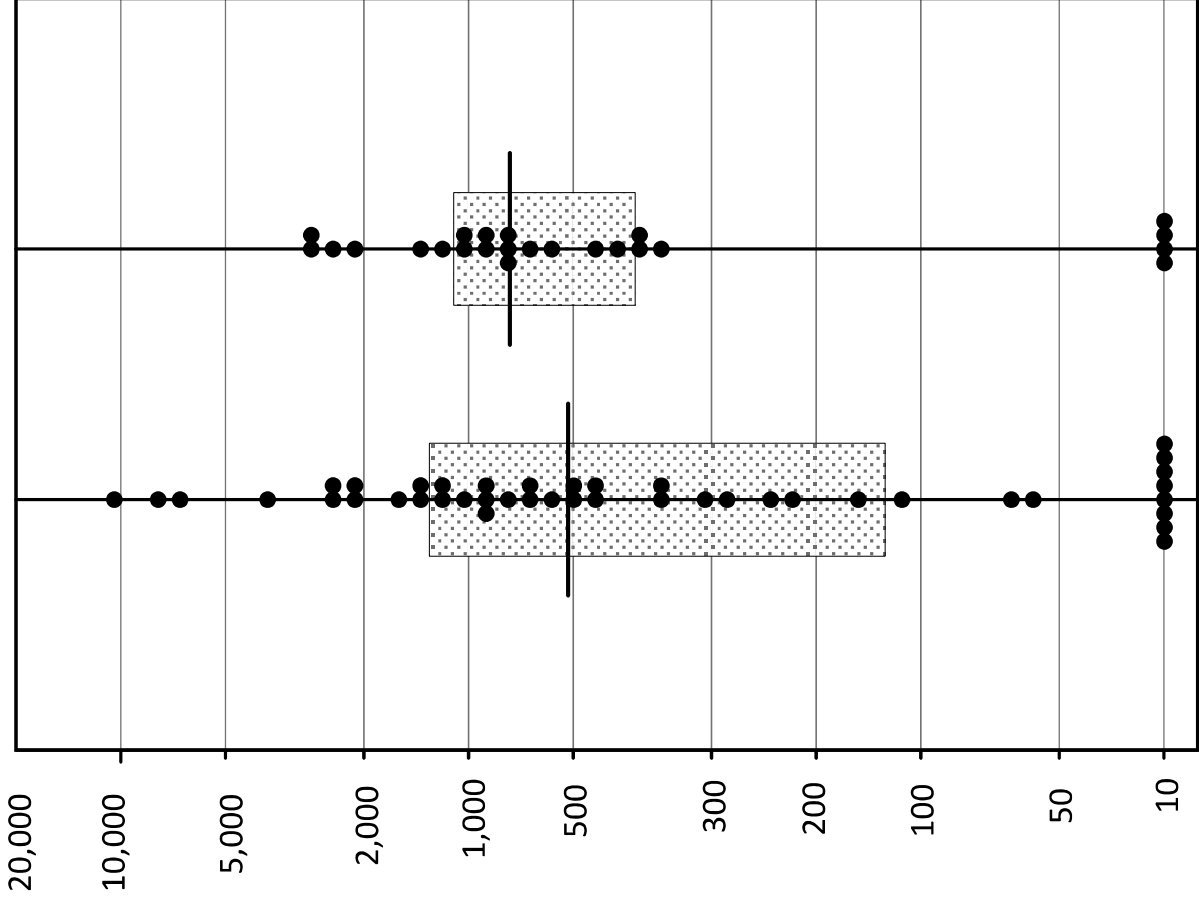
N.S.



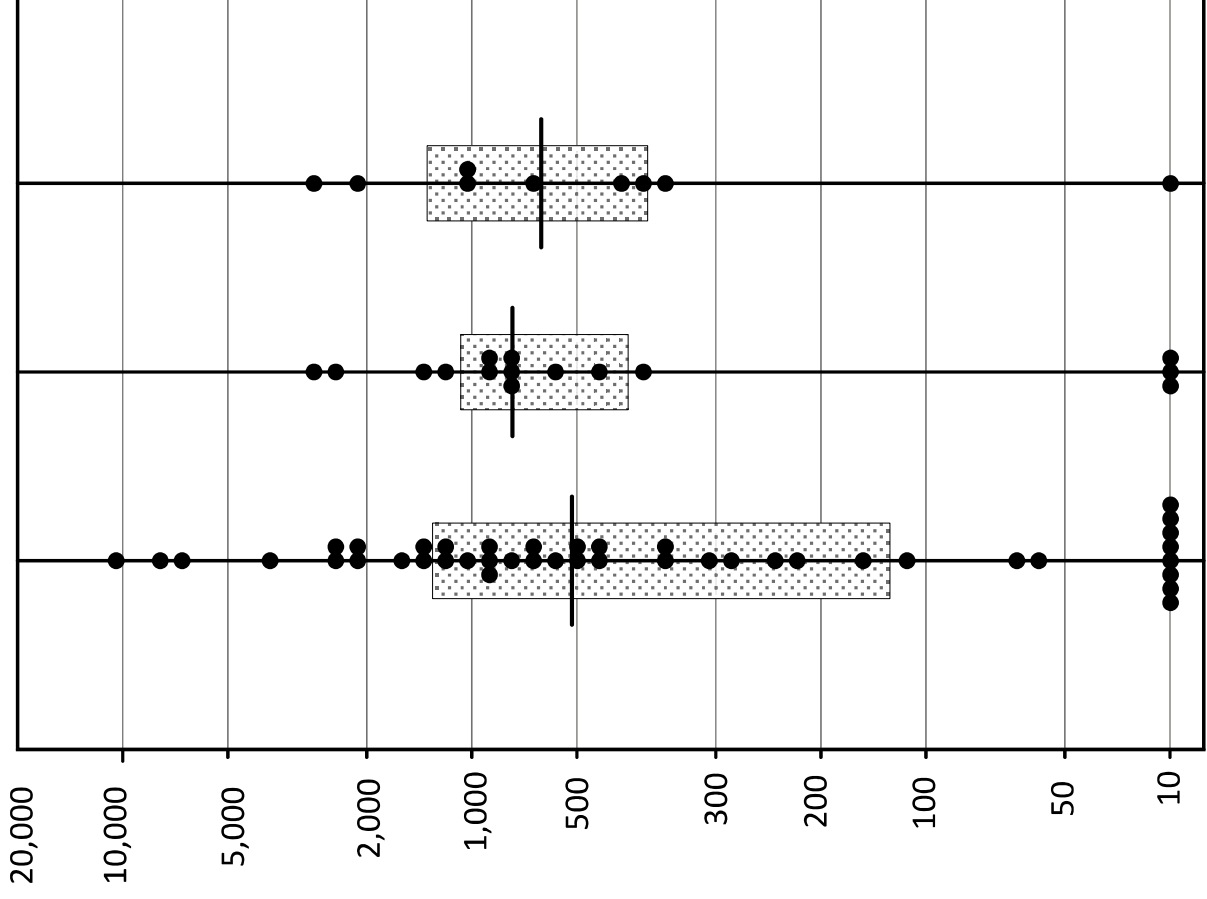
# 補助図1

a

血清 monocyte chemoattractant protein-1濃度 (pg/mL)



血清 monocyte chemoattractant protein-1濃度 (pg/mL)



初回IVIG  
反応群

初回IVIG  
不応群

Group A

Group B

Group C

P=0.31

P=1.00

P=0.70

P=0.50



表 1 川崎病患児の臨床的特徴

	Group A n = 61	Group B n = 15	Group C n = 11	p-value
性別: 男: 女	33 : 28	12 : 3	9 : 2	0.067
診断時月齢, 中央値, 範囲	18 (1-121)	19 (7-52)	17 (1-61)	0.82
診断時の有熱期間, 中央値, 範囲	4 (2-9)	4 (3-6)	4 (2-8)	0.15
完全型 : 不完全型	55 : 6	13 : 2	11 : 0	0.61
急性期CAL	2 (3%)	1 (6%)	3 (27%)	0.015*
群馬スコア ≥ 5 点	15 (25%)	8 (53%)	8 (73%)	0.003**

IVIG: intravenous immunoglobulin, CAL: coronary arterial lesion, Group A: 初回IVIG反応群, Group B: 追加IVIG反応群, Group C: 追加IVIG不応群, \*p < 0.05, \*\*p < 0.01

表2 3群間での検査項目の比較

	Group A n = 61	Group B n = 15	Group C n = 11	P-value		
				A vs. B	A vs. C	B vs. C
sCD163	699 (478-1,072)	1,349 (1,116-1,390)	665 (544-1,094)	0.001**	0.99	0.035*
白血球 (× 10 <sup>9</sup> /L)	12.76 (10.18-16.59)	13.01 (9.98-15.22)	11.96 (7.84-16.84)	0.96	0.90	0.87
単球(× 10 <sup>9</sup> /L)	8.18 (5.14-11.44)	8.91 (4.49-9.35)	4.41 (1.42-10.27)	0.97	0.19	0.56
ヘモグロビン (g/dL)	11.4 (10.9-12.0)	11.6 (11.0-12.5)	11.1 (10.8-11.8)	0.85	0.87	0.67
血小板 (× 10 <sup>9</sup> /L)	355 (304-406)	342 (289-371)	263 (239-331)	0.27	0.061	0.31
AST (IU/L)	38 (27-78)	95 (55-423)	27 (24-39)	0.002**	0.70	0.030*
ALT (IU/L)	24 (12-71)	106 (48-405)	20 (10-168)	0.001**	0.11	0.24
CRP (mg/dL)	5.9 (3.6-8.7)	7.1 (4.8-10.6)	7.8 (3.9-12.7)	0.42	0.32	0.99
Sodium (mEq/L)	135 (133-136)	133 (132-135)	132 (130-134)	0.094	0.004**	0.22
アルブミン (g/dL)	3.8 (3.5-4.1)	3.7 (3.3-3.7)	3.6 (3.1-4.0)	0.49	0.16	0.65
D ダイマー (μ g/mL)	1.6 (1.3-2.4)	2.2 (1.5-2.2)	2.1 (1.1-3.3)	0.47	0.40	0.92

AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, CRP: C-reactive protein

Group A: 初回IVIG反応群, Group B: 追加IVIG反応群, Group C: 追加IVIG不応群, \*p < 0.05,

\*\*p < 0.01