

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：小児期に冠動脈後遺症を来す川崎病における抗血小板薬治療の再評価に関する研究

2. 研究開発代表者： 石黒 精（国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 教育研修部）

3. 研究開発の成果

【背景】 アスピリンによる血小板凝集抑制治療は、小児期の代表的血管炎である川崎病治療に世界標準とされ、川崎病急性期治療ガイドラインにも記載されている。一方、アスピリンやクロピドグレルなどの抗血小板薬が血小板凝集抑制効果を十分に発揮できない集団が報告されている。このため抗血小板薬の凝集抑制効果は、川崎病患児に本当に有効であろうかという疑問が生じる。しかし、炎症性疾患の小児における抗血小板療法の効果についての報告はなく、アスピリンやクロピドグレル無効の川崎病患児にも無効とわからずに使われている可能性がある。

【目的】 国際的に通用する、より有効で安全な川崎病急性期の抗血小板療法のためのエビデンスを構築する。本研究で得られた治療効果の高い治療方針に基づいて川崎病急性期治療の新しい抗血小板療法ガイドラインを確立する。【倫理面への配慮】 本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り、倫理委員会の承認を得て、個人情報保護に努めて同意撤回権を保証して実施している。

【研究開発成果の内容】 血小板凝集能の測定については、少量の血液で測定可能な VerifyNow system を用いたパイロット検討を急性期の川崎病の患児 23 例について経時的に測定し、アスピリン抵抗性の患者を 5 人見いだした。測定を継続して 2017 年度までにアスピリン治療の意義について明らかにする見込みである。川崎病に罹患した既往のある児 160 人について血小板凝集能を測定した。アスピリン単独投与に比べてクロピドグレル追加群において相加効果があると推定された。また、血液よりも採取が容易な尿中の物質が、抗血小板薬の効果のみる代用指標となりうるか検討している。尿中トロンボキサン B2 代謝産物である 11-デヒドロトロンボキサン B2 測定キットの実証を終えて測定を開始した。

また、川崎病既往児の採血を行い、現時点までにパイロット研究の結果と合わせて血小板凝集能を 160 人の患者に、血小板由来マイクロパーティクルを 30 人の患者について測定した。現時点における結論は、アスピリン単独投与よりもクロピドグレル追加群において additive effect があるとの凝集能評価であった(図 1)。

クロピドグレルの小児用法・用量の検討および抗血小板薬の現状把握のためのアンケート調査については、PS/PO ヒアリングの指摘を受けて、プロトコルおよび調査項目を修正した。現在、倫理審査委員会において審査中である。さらに、系統的レビューによってエビデンスを整理し、ガイドライン改定の基礎とする計画であり、Medline, Cochrane, Embase, 医中誌の 4 データベースについて検索を実施した。883 の論文について、一次スクリーニングを実施中である。以上、研究開発は計画通り進捗している。

4. その他