



KIDCAR



冠動脈瘤をともなう川崎病患者のレジストリ研究

A registry study of Kawasaki disease patients with coronary artery aneurysms

研究代表者：三浦 大

連絡先：東京都立小児総合医療センター 副院長

〒183-8561 東京都府中市武蔵台2-8-29

Tel. 042-300-5111 FAX. 042-312-8162

E-mail : masaru_miura@keio.jp

作成：第1.0版 2016年 6月30日

第2.0版 2016年 9月25日

第3.0版 2017年 8月31日

第4.0版 2017年11月30日(第4.5版 2018年5月6日)

第5.0版 2019年 9月25日

第6.0版 2020年11月10日(第6.5版 2021年11月10日)

第7.0版 2022年 7月26日





1. 背景

川崎病は乳幼児に好発する原因不明の血管炎で、最大の後遺症は冠動脈瘤(拡大を含む)である。先進国では小児の後天性心疾患の最大の原因で、急性期の死亡例もあり、成人期の急性冠症候群との関連も問題である。日本での発生数は増加し続け、第24～25回全国調査によれば^{1),2)}、2015～18年の発生数は年間約15,000～17,000人、罹患率(0～4歳人口10万対年間)は約310～360であった。免疫グロブリン療法不応の重症例に加え診断が遅れる例もあるため、冠動脈瘤は完全には抑制できていない。同調査では、1か月以降の心後遺症は2.3～2.6%(拡大1.3～1.5%、瘤0.6%、巨大瘤0.1%他)であった。

川崎病の冠動脈瘤は、狭窄性病変から急性冠症候群を合併したり、退縮したりすることもある。Kato et al.の長期観察によれば³⁾、心臓カテーテル検査で冠動脈瘤と診断した例の19.2%に狭窄性病変、47.9%に退縮を生じた。このような冠動脈瘤の予後には瘤の大きさが影響し、冠動脈径の実測値に基づき、従来の日本の基準では内径4mmと8mm⁴⁾、2004年の米国の基準では5mmと8mm(リスク分類では3mmと6mm)で区分し⁵⁾、拡大(小瘤)、中等瘤、巨大瘤に分類されていた。また、4mm超では残存病変があり、6mm超では狭窄のリスクが高いことから^{6),7)}、前者は狭窄に注意し、後者は巨大瘤に準じた観察が推奨されている^{4),5)}。

一方、小児では成長の要素があるので、冠動脈径を体表面積で補正したZスコアで評価する方が妥当である可能性がある。2017年の米国の基準では、2.5以上～5.0未満を小動脈瘤、5.0以上～10.0未満(かつ実測値8mm未満)を中等瘤、10.0以上(または実測値8mm以上)を巨大瘤と分類された⁸⁾。日本でも小児の冠動脈径の正常値が確立したことから^{9),10)}、内外でのZスコアに基づく管理の統一が望まれ¹¹⁾、ガイドラインの改訂にも反映された。最近、多機関共同後方視的研究(ZSP2)によって¹²⁾、日本人でもZスコアが10.0以上では血栓形成・狭窄・閉塞といった冠動脈イベントや急性冠症候群の発症が高率で、5.0未満であるとほとんどリスクがないことが判明した。

冠動脈瘤の患者において、薬物療法が冠動脈イベントに与える影響は十分明らかでない。冠動脈瘤の程度が同じでも、急性期治療の相違で予後が変わる可能性もあり^{13),14)}、従来の管理法の妥当性は検討を要する。ワルファリン療法¹⁵⁾、直接経口抗凝固薬(DOAC)、スタチン¹⁶⁾、アンジオテンシン受容体拮抗薬¹⁷⁾等に関する研究の発展も期待される。冠動脈のカテーテル治療やバイパス手術も含め、冠動脈瘤に対する治療法の有効性や安全性のエビデンスの確立が望ましいが、そのような研究を行うためにも多機関共同研究体制の基盤が必要である。

第11回のInternational Kawasaki Disease Symposiumでは、2013年から37施設においてZスコア2.5以上のCAA患者を対象とした北米のレジストリ研究(NAKDR:The North American Kawasaki Disease Registry)が始まったことが発表された¹⁸⁾。本会では、すでに621人の登録患者に関する診断後10年間の経過について報告があった¹⁹⁾。今後、北米のビッグデータに伍するような研究成果を日本からも発信したいと考える。

そこで、日本人川崎病の冠動脈瘤の実態と予後を把握し、適切な管理方法を検討するため、本研究を計画した。

1)～19)の数字項目は巻末(参考文献)参照



2. 目的

冠動脈瘤をともなう川崎病患者のレジストリ研究

3. 対象

3.1 選択基準

参加施設において、以下のすべての条件を満たした患者を登録する。

- 1) 2015年以降に発症した川崎病発症例(不全型を含む)で、発症3年以内に診療を開始した例
2015年1月1日～2023年12月31日の発症例(37.5℃以上が初めて出現した日を発症日とする)で、再発例では以前の発症時に冠動脈瘤がない例を含む。
- 2) 30病日以降の心エコーで、冠動脈のいずれかの枝に実測値で内径4.0mm以上またはZスコアが5.0以上の冠動脈瘤を合併した例。

3.2 除外基準

- 1) 再発例で(内径4.0mm以上またはZスコア5.0以上の)冠動脈瘤の既往がある例
- 2) 30病日以降の心エコーで、冠動脈のいずれの枝の径も実測値で内径4.0mm未満かつZスコア5.0未満
- 3) その他、担当医が不適当と判断した症例

4. 登録

4.1 施設登録

各施設の研究責任者は、施設名、診療科名、電話番号、FAX番号、住所、責任者氏名、Eメールアドレスをデータセンターに連絡する。データセンターは施設番号を割り付けて連絡する。

4.2 症例登録

研究担当医は、患者選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、患者・保護者に説明同意を得た後、データセンターに症例を登録する。各施設の研究責任者は、患者の識別番号と個人情報の連結表を厳重に保管する。本連結表の提出が求められることはない。

4.3 転院(紹介)症例の扱い

他院からの転院症例に関して、研究参加施設外からの転入症例は、発症1年以内に診療を開始した例を対象とする。研究参加施設間での転出入症例は、全て対象とし観察を継続する。

研究期間中に他院に紹介した場合、紹介先の施設に連絡をとり追跡を継続することを推奨する(紹介先の施設も本研究に参加できるように努める)。



5. 研究計画

5.1 研究デザイン

多機関共同前向きレジストリ研究

5.2 研究期間

症例登録から10年間を研究期間とする。期間中はなるべく最長でも1年毎に定期的な診察と検査を行い、診療情報をデータセンターに送付する。本研究は、初期計画では5年間の追跡の予定であったが、長期の観察で成果が得られる可能性があり、(6年目からは調査項目を簡略化し)10年目まで延長した。

5.3 研究の変更・中止

計画書の変更が必要になった場合、研究代表者は研究協力者と協議して変更し、倫理委員会の承認を得る。倫理審査委員会により、実施計画などの変更の指示があり受け入れが困難と判断されたとき、あるいは中止の勧告・指示があったときは研究を中止する。

6. 調査項目

付録Aに項目の詳細と記載方法を示した。

6.1 登録時調査項目

30～90病日でなるべく30病日に近い時点で診療した日を調査日とし、以下の項目を症例報告書に記載してデータセンターに送付・登録する。

- 1) 症例番号
- 2) 調査項目

生年月、性別、川崎病の発症年月日、主要症状数、川崎病の罹患回数、心エコー所見(付録B参照)、身体計測値、血液検査所見、急性期治療、急性冠症候群の発症・治療、その他

6.2 追跡時調査項目(1～5年目)

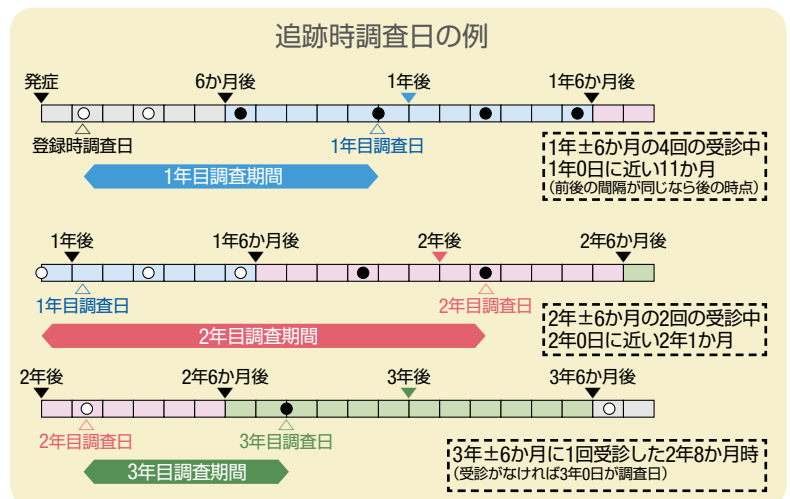
発症日を起点として追跡1年目調査日までの範囲(1年目調査期間)で、以下の項目を症例報告書に記載してデータセンターに送付する。1年目調査日は、1年0日±6か月(発症6か月～1年6か月)で1年0日になるべく近い時点(前後の間隔が同じ場合は後の時点)とする。以後、(N-1)年目調査日～N年目調査日(N年目調査期間)の情報を、同様に症例報告書に記載して送付する。N年目調査日は、N年0日±6か月でN年0日になるべく近い時点(前後の間隔が同じ場合は後の時点)とする(Nは2～5の整数)。この期間に受診がない場合は、発症後N年0日の時点でわかり得る情報を入力する。途中で研究中止となった際は、その時点で得られた範囲で以下の情報を中止理由とともにデータセンターに送付する。転院時は、転院先も参加施設とし追跡の継続ができるように努める。転院先が参加施設でない場合、患者・家族の了解が得られれば、電話、Eメール、手紙などにより、可能な範囲の情報を収集し入力するだけでも差し支えない。

- 1) 症例番号
- 2) 調査項目

通院の有無、川崎病再発の有無、内服薬、心エコー、身体計測値、冠動脈造影所見、急性冠症候群の発症・治療、その他

6.3 追跡時調査項目(6～10年目)

前項と同様に、(N-1)年目調査日～N年目調査日(N年目調査期間)の情報を、同様に症例報告書に記載して送付する。N年目調査日は、N年0日±6か月でN年0日になるべく近い時点(前後の間隔が同じ場合は後の時点)とする(Nは6～10の整数)。この期間に受診がない場合は、発症後N年0日の時点でわかり得る情報を入力する。



- 1) 症例番号
- 2) 調査項目

通院の有無, 内服薬, 冠動脈イベント・主要心イベントの有無と時期, その他. フォローが長期になると転院の可能性が高くなることから, 患者・家族の理解が得られれば, これらの情報は電話, Eメール, 手紙などで収集・入力することでも差し支えない.

7. データセンターでのデータ収集

研究を中止した症例を含め登録されたすべての症例について症例報告書を作成する.

データセンターへの送付は, 原則としてEDC(REDCapによる電子的データ収集システム)で行う.

8. 評価項目

8.1 一次評価項目

冠動脈イベントの発生率

冠動脈イベントは, 血栓形成, 狭窄, 閉塞のいずれかの発生と定義する. 川崎病のCAAでは無症状で発生することも少なくないので⁴⁾, 急性冠症候群の発症は二次評価項目とした.

8.2 二次評価項目

- 1) 主要心イベントの発生率

主要心イベントは, 不安定狭心症, 心筋梗塞, 心臓関連死のいずれかによる急性冠症候群の発症と定義する.

- 2) 退縮の発生率

- 3) 冠動脈イベント, 主要心イベント, 退縮の発生と内服薬の関連

9. 統計解析

一次評価項目である冠動脈イベント発生率と95%信頼区間を経年的に算出する. 日本での先行研究(ZSP2)によれば, 発症5年後における冠動脈イベントの発生率は, Zスコア5以上10未満の中等瘤では約5%, 10以上(または実測値8mm以上)の巨大瘤では約25%であり¹²⁾, 目標症例数が到達できたとすれば, それぞれの95%信頼区間は2~8%, 10~40%と予想される. 性別・年齢, 薬剤の使用状況, CAAの径・形状・部位等の冠動脈イベント発生率に影響すると考えられる要因を用いてサブグループ解析, 多変量解析を行う.

二次評価項目である主要心イベントと退縮の発生率についても同様に解析する. 抗血小板薬やワルファリン等の薬剤の使用状況につき, 研究期間中の開始, 継続, 中止等の理由を集計し使用実態を記述する. 背景因子を調整した上で, 服薬群と非服薬群を比較する.

10. 研究期間と目標症例数

10.1 登録期間・研究実施予定期間

症例登録期間: 2017年9月1日~2024年12月31日(施設登録は2017年5月31日開始)

観察期間: 2017年9月1日~2034年12月31日

最低10年間は経過観察する. 登録・観察期間終了後もさらに研究体制が継続できれば, より長期に追跡することも検討する.(延長する場合は, 研究計画書を変更し倫理委員会に諮り, 改めて患者・家族の説明同意を得る.)

10.2 目標症例数

日本での川崎病の新規患者が年間約15,000人とすると, 対象となるCAAの発生率は全国調査から0.7%と見積もられ, このうち約1/4~1/3をカバーするとして, 年間約25~30例, 5~8年間で約200例(このうちZスコアによる巨大瘤が約30例)と予想される.



11. 倫理的事項

11.1 遵守する倫理的原則

本研究のすべての関係者は「ヘルシンキ宣言」(2013年)および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和3年3月23日制定, 令和4年3月10日 一部改正, 厚生労働省・文部科学省)を遵守して実施する。また, 個人情報等の取扱いに関しては, 個人情報保護法(令和4年4月1日施行)および関連条例等に規定される規律を遵守する。

11.2 倫理委員会による研究実施の審査・承認

多機関共同研究として, 原則として研究代表施設(東京都立小児総合医療センター)の倫理委員会で一括審査を行う(H28b-60)が, 各施設の倫理委員会において個別に審査を受けることを可能である。いずれの場合も, 審査の上で各施設の長の承認を得なければならない。研究期間を通じ, 審査対象となる文書が変更・改訂された場合(軽微な変更・改訂は除く)には, 再度審議し承認を受けた上で本研究を行う。

11.3 患者・保護者に対する説明と同意取得

インフォームド・コンセントは, 説明文書を用いて口頭または文書(各施設の方針に委ねる)による同意を得て(付録C参照), 診療録に記録する。患者にも口頭で説明し(必要あればアセント文書も参考に), 年齢に応じた理解を得るように努める。なお, 研究計画変更に伴う再同意は, 原則として必要としない。

11.4 個人情報保護

本研究では, 患者の氏名・カルテ番号・住所などの個人情報は扱わない。登録患者の同定や照会には症例番号を用いて行われる(仮名加工)。連結表は各施設の責任者が厳重に管理し, 代表施設に提出を求められることはない。

11.5 利益と不利益

研究対象者に対する直接的な利益や不利益はない。ただし, レジストリ体制により, 確実な追跡ができることは, 対象者の診療上有益と考えられる。

12. 研究結果の管理と利用

12.1 データ管理と記録の保存

研究責任者は, 得られたデータを研究実施に関わる重要文書(実施計画書, 倫理委員会承認書等)とともに, 本研究終了後5年または最後の報告・公開後3年のいずれか遅い方まで保管する。その後, すべての電子媒体は削除し, 紙書類は裁断処理を行い破棄する。

12.2 研究成果の利用

得られたデータは本研究の目的以外に使用しない。研究代表者と研究分担者間で協議し承認が得られれば, 研究者間でデータを共有し情報を公表することができる。主要な結果に関する論文の筆頭著者は, 研究代表者, 研究分担者あるいは事務局とする。共著者は, 研究代表者, 研究分担者, 生物統計家, 事務局のほか, 症例登録数に応じた貢献度により研究協力者から選出する。データの二次利用による副次的解析は, 研究代表者と研究分担者の承認が得られれば, 研究協力者(参加施設からのデータ提供者)でも行うことができる。その解析結果の公開に際しても, 研究代表者と研究分担者の承認を得る必要がある。

12.3 臨床研究の登録

大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)「臨床試験登録システム」に登録した(UMIN 000024768)。

12.4 研究資金

東京都立病院臨床研究費, 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)難治性疾患実用化研究事業「川崎病に伴う冠動脈後遺症の成人期の予後と移行医療の実態に関する研究」(20ek0109467h0001)の研究費を利用している。なお, 本研究は, 日本川崎病学会および日本小児循環器学会の承認を得て行っている。

12.5 利益相反

本研究の計画・実施・発表に関して, 学会が定める利益相反(COI)はない。

13 研究組織, 連絡先 付録D参照。

14 参考文献 付録E参照。

1. 調査項目

1.1. 登録時調査項目

30～90病日でなるべく30病日に近い時点で診療した日を調査日とし、発症日以降～調査日以前(初回調査期間とする)における以下の項目について症例報告書に記載し、データセンターに送付する。90病日以前に非参加施設で診療を受け、91病日以降に参加施設に受診した際は、調査日を90病日として、わかり得る範囲で初回調査期間の情報を記載する。

1) 症例番号

施設名はコード化し番号を割り付け、施設番号一症例番号で症例を登録する。

2) 調査項目

- ① 生年月、性別
- ② 川崎病の発症年月日
- ③ 主要症状数
- ④ 川崎病の罹患回数: 初発か再発か、再発ならば何回目か
- ⑤ 心血管系の基礎疾患の既往: 先天性心疾患、心筋疾患、不整脈、家族性高脂血症、その他
- ⑥ 心エコー所見

初回調査期間内に実施した心エコーの有無、有の場合は実施年月日と冠動脈瘤(CAA, 拡大を含む)の有無について左右冠動脈別に記載。期間内に検査を複数回実施している際は、原則として調査日の直近の検査を対象とする。冠動脈瘤有の場合は個数・部位・内径と血栓の有無を記載。部位はアメリカ心臓協会(AHA)の冠動脈分類に従い、複数のセグメントに広がる場合の選択肢も設ける(右は#1, #2, #3, #1-2, #2-3, その他; 左は#5, #6, #7, #11, #5-6, #6-7, #5-6-11, その他)。内径が不明の際は「データ無し」と入力する。

⑦ 身体計測値

心エコー実施日の身長・体重の計測値。実施日に測定していなければ、直近の計測値で前後±30日で実施日に近い日の値(前後の間隔が同じ際は前の値)を記載する。

⑧ 血液検査所見

初回治療開始前の血液検査の実施年月日と結果: 白血球数と好中球%, 血小板, 総ビリルビン, AST, ALT, Na, CRP。複数回測定している場合は、初回治療に近い時点での検査値とする(最悪値とする必要はない)。転院例では前医に問い合わせ、わかり得る範囲で記載する。

⑨ 急性期治療

a) 初回治療(1st line)

免疫グロブリン療法の有無、有の場合の開始年月日と投与量(g/kg)。

他の併用治療の有無と種類: 有の場合はプレドニゾロン, ステロイドパルス, ウリナスタチン, インフリキシマブ, シクロスポリン, 血漿交換, その他。

b) 追加治療

追加治療(2nd line), 再追加治療(3rd line)の有無, 種類(項目はaと同じ), 開始年月日。追加治療の有無により治療反応性を判定する。4th line以降は自由記載。

c) 内服薬

初回調査日の時点における内服薬の有無を記載。

抗血小板薬: アスピリン, ジピリダモール, パナルジン, クロピドグレル, フルルビプロフェン, その他。

抗血小板薬以外: ワルファリン, 硝酸薬, β 遮断薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEi), アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB), スタチン, その他。

⑩ 急性冠症候群の発症・治療

調査日以前における、以下の疾患の発症と治療の有無および種類を記載する。

a) 疾患の発症

不安定狭心症, 心筋梗塞, 心臓関連死のいずれかの発症の有無、有の場合は確認した年月日。

b) 治療

血栓溶解療法, 経皮的冠動脈形成術, 冠動脈バイパス術, 植込み型除細動器, ペースメーカー治療, 心臓移植の有無、有では実施年月日。

⑪ 転院情報

転院(退院後、フォロー目的の他院への紹介も含む)の有無、有の場合は転院先病院名と転院日。

⑫ その他

1.2. 追跡時調査項目(1～5年目以降)

発症日を起点として追跡1年目調査日までの範囲(1年目調査期間)で、以下の項目を症例報告書に記載してデータセンターに送付する。1年目調査日は、1年0日±6か月(発症6か月～1年6か月)で1年0日になるべく近い時点(前後の間隔が同じ場合は後の時点)とする。以後、(N-1)年目調査日～N年目調査日(N年目調査期間)の情報を、同様に症例報告書に記載して送付する。N年目調査日は、N年0日±6か月でN年0日になるべく近い時点(前後の間隔が同じ場合は後の時点)とする(Nは2～5の整数)。この期間に受診がない場合は、発症後N年0日の時点でわかり得る情報を入力する。途中で研究中止となった際は、その時点で得られた情報を、中止理由とともにデータセンターに送付する。

1) 症例番号

2) 調査項目

- ① 紹介情報: 有の場合は紹介元病院と転院日
- ② 通院の有無: 無の場合は転院、死亡、不明などの理由。
- ③ 川崎病再発の有無: 再発が有れば年月日。
- ④ 内服薬

調査日の時点における内服薬の有無、登録時以降に開始した年月日、中止した年月日を記載。

抗血小板薬: アスピリン、ジピリダモール、パナルジン、クピドグレル、フルルビプロフェン、その他。

抗血小板薬以外: ワルファリン、硝酸薬、β遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEi)、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、スタチン、その他。

⑤ 心エコー所見

調査期間内に実施した心エコーの有無、有の場合は実施年月日と冠動脈瘤の有無について左右冠動脈別に記載。期間内に検査を複数回実施している際は、原則として調査日の直近の検査を対象とする。冠動脈瘤有の場合は個数・部位・内径と血栓の有無と時期(血栓は調査期間中の既往を含む)、退縮の有無と時期を記載。部位はAHAの冠動脈分類に従い、複数のセグメントに広がる場合の選択肢も設ける(右は#1, #2, #3, #1-2, #2-3, その他; 左は#5, #6, #7, #11, #5-6, #6-7, #5-6-11, その他)。内径が不明の際は「データ無し」と入力する。

⑥ 身体計測値

心エコー実施日の身長・体重の計測値。実施日に測定していなければ、前後30日以内の計測でも差し支えない(複数回の計測がある場合は、実施日に近い時点の計測値。前後の間隔が同じ際は前の時点を採用する)。

⑦ 冠動脈造影所見

調査期間内に実施した心臓カテーテル検査、造影CT、MRAのいずれかによる冠動脈造影の有無、有の場合は実施年月日とCAAなど冠動脈病変の有無について左右冠動脈別に記載。日本循環器学会のガイドラインに従い(4)、内径の実測値が6mm(おおむねZスコア 10に相当)未満の例では5年毎、以上の例では2～5年毎に冠動脈造影を行うことが勧められる。期間内に検査を複数回実施している際は、原則として調査日の直近の検査を対象とする。

前回調査時に径4.0mm以上またはZスコア5.0以上の冠動脈瘤があったセグメントについて、冠動脈瘤の部位、内径、形態、狭窄・閉塞、血栓、石灰化、側副血行路、退縮の有無について記載する。閉塞の場合の血流の評価および側副血行路の評価は、TIMI分類を用いてGrade0～3を選択する(血流のGrade 1と2が閉塞後再疎通に相当)。部位はAHAの冠動脈分類に従い、複数のセグメントに広がる場合の選択肢も設ける(右は#1, #2, #3, #1-2, #2-3, その他; 左は#5, #6, #7, #11, #5-6, #6-7, #5-6-11, その他)。内径が不明の際は「データ無し」と入力する。狭窄は25%, 50%, 75%, 90%, 99%, 100%(閉塞)に分類する。冠動脈瘤の形態は管状(拡大含む)、紡錘状、球状に分類する。

⑧ 急性冠症候群の発症・治療

調査期間における以下の疾患の発症と治療の有無および種類を記載する。

a) 疾患の発症

不安定狭心症、心筋梗塞、心臓関連死のいずれかの発症の有無、有の場合は確認した年月日。

b) 治療

血栓溶解療法、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術、植込み型除細動器、ペースメーカー治療、心臓移植の有無、有では実施年月日。

⑨ 重篤な有害事象

本症に対する薬剤を投与している患者に起きた重篤な有害事象の有無。有では種類、発現した年月日、転帰、薬剤との因果関係、事象発現後の措置。重篤な有害事象とは、好ましくない(または予期しない)疾病・徴候のうち、死亡または生命を脅かすもの、治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの、永続的または重大な障害・機能不能に陥るもの、先天異常をきたすものである。

⑩ その他

1.3. 追跡時調査項目(6～10年目)

前項と同様に、(N-1)年目調査日～N年目調査日(N年目調査期間)の情報を、同様に症例報告書に記載して送付する。N年目調査日は、N年0日±6か月でN年0日になるべく近い時点(前後の間隔が同じ場合は後の時点)とする(Nは6～10の整数)。この期間に受診がない場合は、発症後N年0日の時点でわかり得る情報を入力する。

1)症例番号

2)調査項目

① 通院の有無

② 内服薬

③ 冠動脈イベントの有無と時期

冠動脈イベントは、血栓形成、75%以上狭窄、閉塞のいずれかの発生とする(2.4.参照)。

④ 主要心イベントの有無と時期 など。

主要心イベントは、不安定狭心症、心筋梗塞、心臓関連死のいずれかの発症または心臓カテーテル治療、冠動脈バイパス手術、心臓移植のいずれかの実施とする(3.参照)。

フォローが長期になると転院の可能性が高くなることから、患者・家族の理解が得られれば、これらの情報は電話、Eメール、手紙などで収集・入力することでも差し支えない。

2. 本研究で用いる定義

2.1. 川崎病の診断と発症日

川崎病診断の手引き改訂第5版²⁰⁾に準拠し、主要6項目のうち5項目以上を満たした症例を川崎病と診断する。主要症状4項目以下で他の類似疾患が否定されれば、川崎病不全型と診断する。なお、川崎病の発症日は、他の主要症状の有無を問わず、37.5℃以上の発熱の出現日とする。

2.2. 治療の反応性

本研究では、免疫グロブリン療法終了後24時間以降の持続または再発熱に対し、免疫グロブリン療法追加など1.1.に記載した追加治療(アスピリン増量は含まない)を行った例を不応とする。

2.3. 冠動脈瘤(CAA)など冠動脈病変の評価

1)部位と狭窄の程度

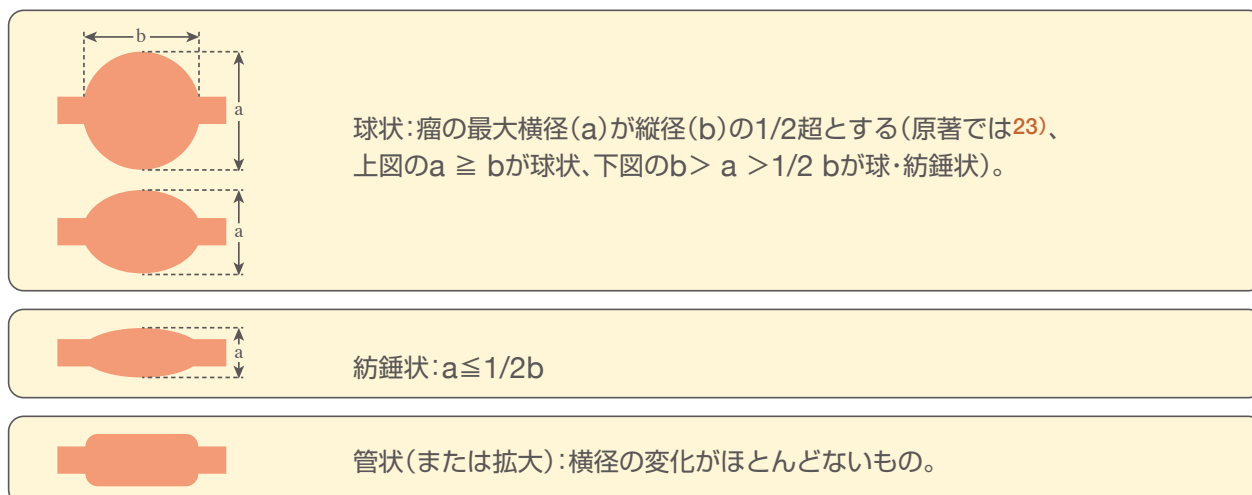
冠動脈の部位と狭窄の程度は、1975年のアメリカ心臓病学会(AHA report)の冠動脈分類に従い²¹⁾、狭窄は25%(0～25%)、50%(26～50%)、75%(51～75%)、90%(76～90%)、99%(91～99%)、100%(完全閉塞)に分類する。

2)CAAの評価

心エコーによるCAAの重症度評価は、日本人小児を対象とした冠動脈内径標準値作成の計測方法により⁹⁾、Haycock式を使用して同標準値によりZスコアを算出する¹⁰⁾。CAAの程度は冠動脈径の実測値とZスコアの2つの方法で分類し⁴⁾、⁸⁾、エンドポイントとの関連を解析する。

3)冠動脈造影の評価

造影による冠動脈障害は、1983年の川崎病による冠動脈障害診断の基準化に関する小委員会の報告²²⁾を参考に、狭窄(局所性;程度は25%、50%、75%、90%、99%に区分)、閉塞(100%)、閉塞後再疎通(セグメント狭窄)、側副血行路、石灰化などについて評価する(前述のようにTIMI分類を用いる)。CAAの重症度評価は、2)と同様に実測径とZスコアの2つの方法で分類する。CAAの形態は、Onouchi et al.の報告²³⁾を参考に、瘤の横径が縦径の1/2超を球状、1/2以下を紡錘状とし、後者のうち横径の変化がほとんどないものを管状とする。本研究では径の小さい拡大も管状に含める。



2.4. 血栓形成、狭窄、閉塞

CAA内の血栓形成は、心エコーか冠動脈造影のいずれかで評価する。本研究における有意な冠動脈狭窄はAHA分類で75%以上の狭窄とし、心臓カテーテル検査、造影CT、MRAいずれかによる冠動脈造影で判断する。冠動脈閉塞は、冠動脈造影で血流が完全に途絶したもの(100%狭窄)とし、閉塞後再疎通を含む。本研究では、血栓形成・狭窄・閉塞のいずれかの発生を冠動脈イベントとし、一次エンドポイントとして解析する。

2.5. 正常冠動脈と退縮

本研究では正常冠動脈(CAAが無い状態)を、従来の厚労省の基準として実測径が5歳未満では3mm未満、5歳以上では4mm未満²⁴⁾、かつZスコアで2.5未満とする。退縮は、心エコーか冠動脈造影のいずれかで、30病日以降に認めたCAAが正常化したものとする。冠動脈径が正常化しても、心臓カテーテル検査、造影CT、MRAのいずれかの冠動脈造影で冠動脈イベントを認めた場合は退縮とはみなさない。

3. 急性冠症候群

本研究では、不安定狭心症、心筋梗塞、心臓関連死のいずれかの発症または心臓カテーテル治療、冠動脈バイパス手術、心臓移植のいずれかの実施を主要イベントとし、二次エンドポイントのひとつとして解析する。通常、成人の虚血性心疾患の研究では一次エンドポイントになるが、川崎病のCAAの狭窄や閉塞は無症状で進行することが多いので⁴⁾、本研究では二次エンドポイントとした。

3.1. 不安定狭心症

狭心症は、①心筋虚血を示唆する胸部症状、②心筋壊死を示す生化学マーカーが正常、③冠動脈造影でいずれかの枝がAHA分類で75%以上の狭窄、のすべてを満たすものとし、新規発症または増悪傾向がある場合に不安定狭心症と定義する^{25), 26)}。①は、運動や労作で誘発されることが多い胸骨周囲部の圧迫感・不快感で、乳幼児では発作的な不機嫌・顔面蒼白などにより出現していると判定してもよい。有症状時や負荷検査時における心電図上のST低下(水平型か下降型の低下)やT波の陰転化は、狭心症の診断を支持する重要所見である。

3.2. 心筋梗塞

心筋梗塞は、①心筋壊死を示す生化学マーカーの上昇(トロポニンT、CK、AST、LDHのいずれかが施設基準の上限を超える)を必須とし、②~④のうち1つ以上を満たすものと定義する²⁵⁾⁻²⁷⁾：②心筋虚血を示唆する胸部症状(乳幼児では上記と同様に推定してもよい)、③ST上昇などの心電図上のST-T変化、④心電図上の異常Q波。心エコーまたは冠動脈造影における冠動脈閉塞や心筋の異常運動は、心筋梗塞を支持する重要所見である。

3.3. 心臓関連死

心臓関連死は、川崎病に伴う冠動脈病変以外の原因が否定的である死亡と定義する。死亡前の検査または剖検の所見に基づき、心筋梗塞と診断してもよい。

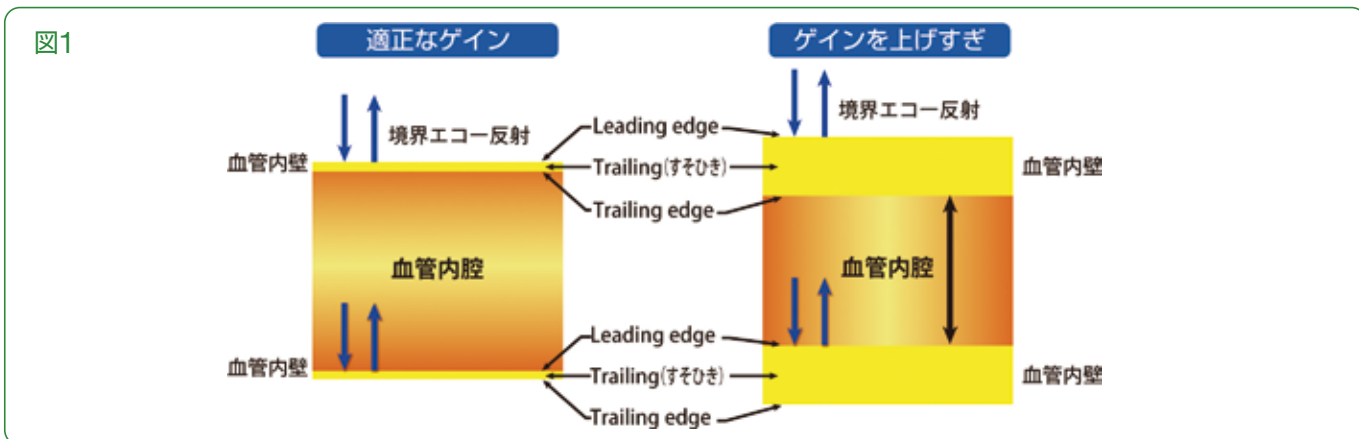
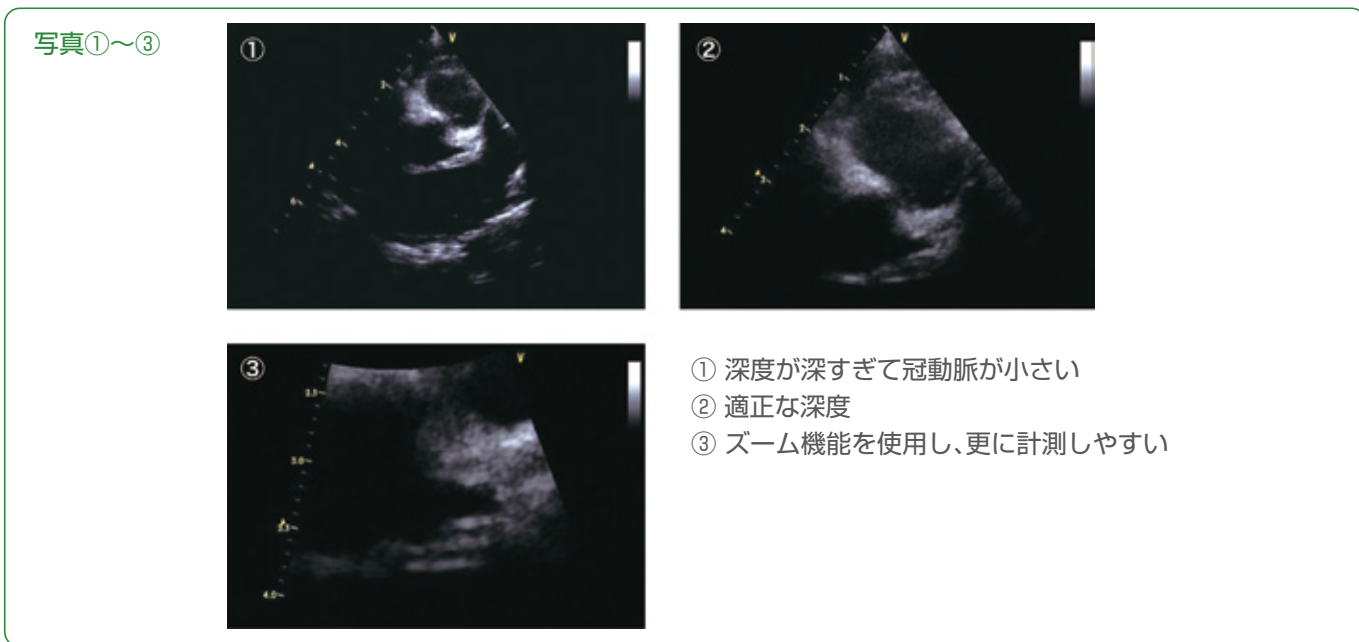
心エコー法による冠動脈内径の測定方法

【設定方法の注意点】

- ① できるだけ高周波のセクタ型プローベを選択する。
- ② 冠動脈を観察しやすいようにゲインを調節する。(全体の観察時は、ゲインを上げて輝度を高めにする。)
- ③ フォーカスが冠動脈の深さになるように確認する。
- ④ 画面が均一の輝度になるようにSTC(sensitivity time control) を調整する。

【冠動脈内径測定時の注意点】

- ① 深度の調節やズームにより、冠動脈をできるだけ大きく描出する(下段写真①～③)。
- ② ゲインをできるだけ下げ、輝度を低くする。内径はtrailing edgeからleading edge(内側から内側)を計測する(下段図1)。
- ③ 冠動脈は、できるだけビームに垂直かつ画面の中央になるように 描出する、などの工夫を行う。
- ④ 分岐部は正常でも瘤状に見えることがあるので注意する。



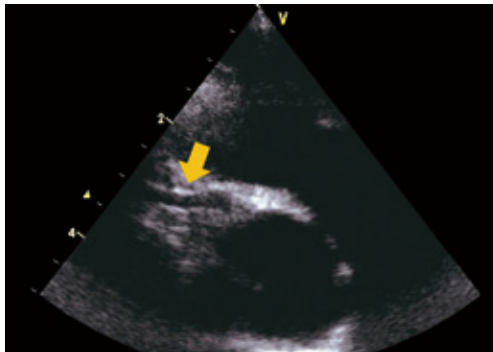
【以下の参考文献28)、29)より改変して引用】

・Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, et al. Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. *Pediatr Int.* 2010;52:876-882.

・布施茂登、小林徹 あなたもできる!小児冠動脈超音波検査<http://raise.umin.jp/zsp/download/ZScore-guide.pdf>

① 右冠動脈近位部

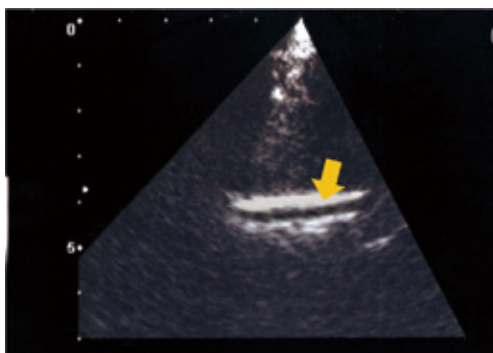
胸骨左縁第3肋間から大動脈起始部短軸断面を描出すると、10-11時の位置より前方へ短く走行する右冠動脈の右冠動脈近位部 (Segment 1) が観察できます。右冠動脈近位部を観察するには、三尖弁の弁輪と間違えないように注意が必要です。



基本Viewです。

② 右冠動脈中間部
(胸骨左縁アプローチ)

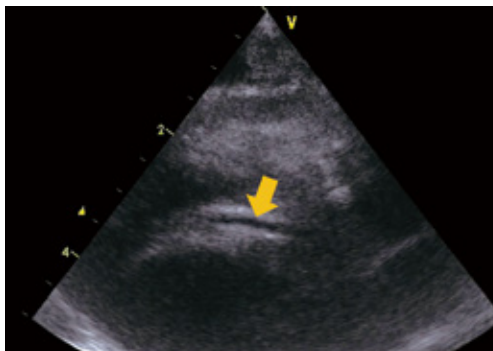
右冠動脈は右方に屈曲し、房室間溝に沿って走行します。胸骨左縁第3肋間および胸骨右縁第4肋間からの房室間溝短軸断面から三尖弁を目印にして探触子をやや上前方にむけると右冠動脈中間部 (Segment 2) が観察できます。



- ① 探触子を寝かせる
- ② 右肩の方向に探触子を回転させる

③ 右冠動脈中間部
(胸骨右縁アプローチ)

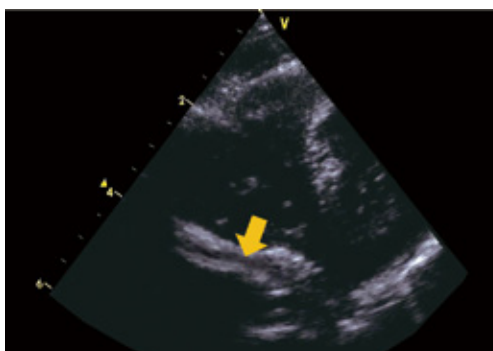
また、胸骨右縁第3肋間から通常の短軸像を描出するような角度でプローブをあてると単触子のすぐ近くに右冠動脈中間部 (Segment 2) が描出されます。右冠動脈の走行を意識してプローブを右下方向に動かすとさらに遠位部が見えてきます。肺がかぶってしまい観察できない場合は被検者を右側臥位にすると観察しやすくなります。



- ① 短軸像を出し、探触子を左像→右像に平行移動させる

④ 右冠動脈遠位部

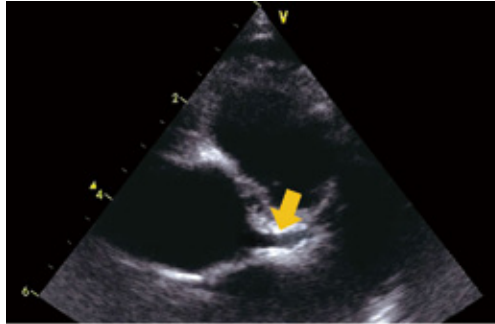
胸骨左縁第4肋間からの四腔断面より探触子を下方に向ける(体に垂直に立てると房室間溝に右冠動脈遠位部 (Segment 3) が観察できます。



- ① 四腔断面を出させるために肋間を下げる
- ② 探触子を立てる

① 左冠動脈(主幹部)

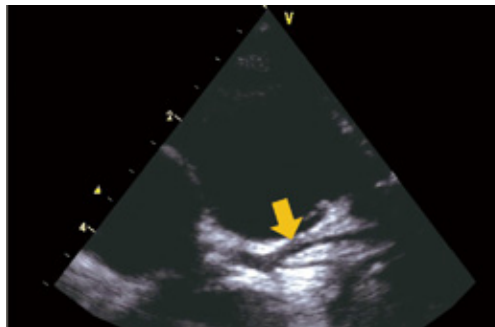
胸骨左縁第3肋間から大動脈起始部短軸断面を描出すると左冠動脈主幹部 (Segment 5)、左前下行枝近位部 (Segment 6)が観察できます。



基本Viewです。

② 左冠動脈(左前下行枝近位部)

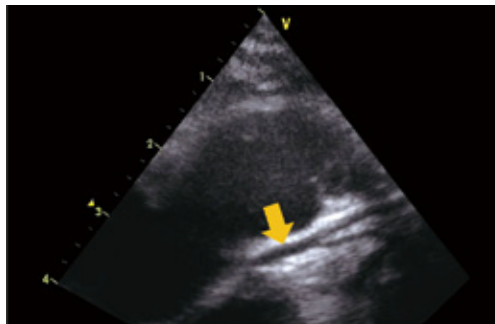
左前下行枝近位部 (Segment 6)は、探触子をやや頭側に向けるか、頭側に移動させて肋間をあげると描出しやすくなる場合もあります。



① 探触子を少し寝かせる
and/or
② 肋間を上げる

③ 左冠動脈(左前下行枝中間部)

さらに探触子を基本Viewから頭側に移動して時計方向に若干回転させると前下行枝 (Segment 7)が観察されます。



① 肋間を上げる
② 探触子を時計方向に回転させる

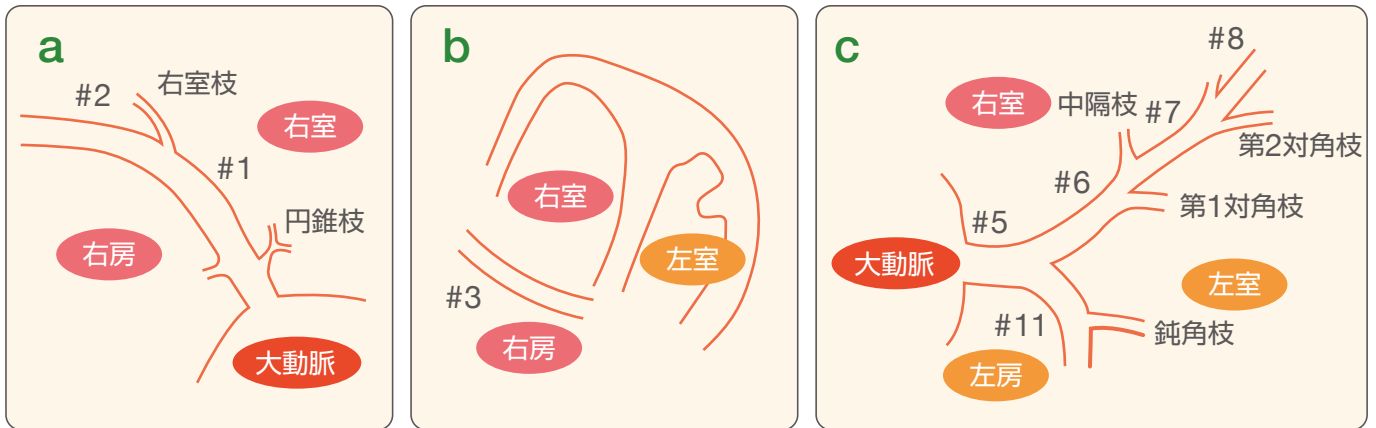
④ 左冠動脈(回旋枝)

胸骨左縁第三肋間から僧帽弁を観察するように探触子を時計方向に回転させると左房室間溝を後方に向かう左冠動脈回旋枝 (Segment 11)が観察できます。



① 探触子を少し立てる
② 探触子を少し時計方向に回転させる

心エコー法で観察する冠動脈の部位

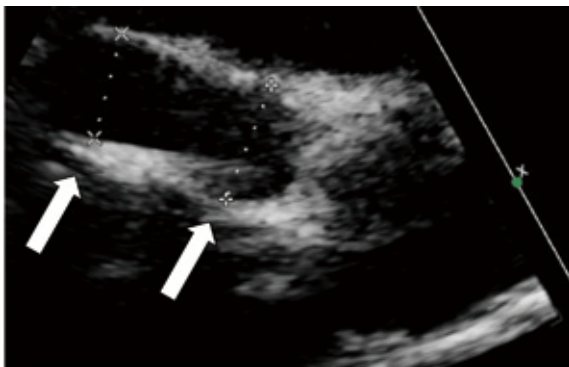


a: 右冠動脈近位部(#1)と中間部(#2)

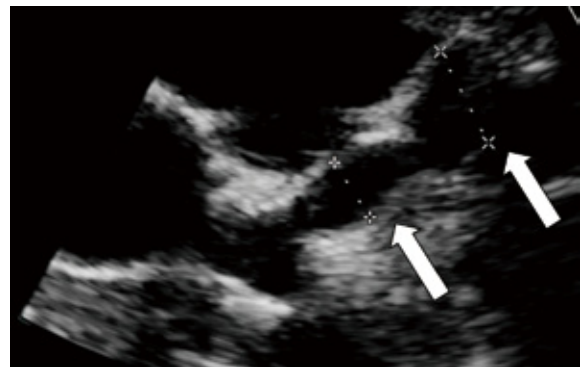
b: 右冠動脈遠位部(#3)

c: 左冠動脈主幹部(#5), 前下行枝近位部(#6), 前下行枝中間部(#7)と遠位部(#8), 回旋枝近位部(#11).

両側巨大瘤の症例



右冠動脈: #1に9.3mm、#1-#2に8.1mmの瘤



左冠動脈: 全体に拡大し、#6に5.6 mm、#7に8.8 mmの瘤

患者さんご家族の方へ

冠動脈瘤をともなう川崎病患者のレジストリ研究についてのご説明 第4.1版 作成日:2022年10月11日

はじめに

この冊子は、「冠動脈瘤をともなう川崎病患者のレジストリ研究」(略号:KIDCAR)という臨床研究について説明したものです。担当医師からこの研究についての説明をお聞きになり、内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由意思でこの研究に参加していただけるかどうか、お決めください。

なお、川崎病は乳幼児に多い病気ですので、未成年の患者さんが主な研究の対象です。本説明文も、患者さんご家族など代諾者の方向けであり、研究参加にご同意をいただくこととなりますので、ご理解ご協力をお願いいたします(「あなた」となっている部分は、「あなたのお子様」など患者さんご自身に適宜読み替えてください)。また、学童以上の患者さんには、口頭で研究の概要をお話するようにいたします。

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんの方々を対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんの方々のご理解ご協力によって成り立つものです。この臨床研究は、審査委員会の承認を受け、病院長の許可のもとに実施するものです。

2. この研究の意義と目的

あなたの病気は、川崎病をともなう冠動脈瘤です。川崎病は乳幼児に多い原因不明の発熱性疾患で、心臓の筋肉(心筋)に血液を送る冠動脈に瘤を合併することがあり、標準的な免疫グロブリン療法を行っても2~3%に生じます。瘤は小さくなって正常の太さになることがあり(退縮と呼び約70%に起きます)、瘤のままであっても多くは無症状です。一方、瘤の中に血の塊ができた(血栓)、瘤が細くなった(狭窄)、詰まったり(閉塞)すると、心筋の血流が減り、途絶えてしまうこともあります。この結果、狭心症や心筋梗塞を発症し、致命的になることもあり得ます。

そこで、冠動脈瘤をともなう川崎病の患者さんは、心エコー、心電図、心臓カテーテルによる冠動脈造影などの検査を用いて、定期的に心臓の状態を調べます。治療としては、血が固まりにくくなる薬剤などを用い、狭心症や心筋梗塞が生じた際はカテーテル治療や心臓外科手術を行うこともあります。

冠動脈瘤の重症度は、従来、内径の大きさの実測値で分類されてきました。最近、世界的には、体格で補正した内径のZスコア(平均値からどれ程ずれているかをみる指標)で分類したほうがよいという考えが出てきました。私たちは、日本の過去のデータを調べ、Zスコアによる分類が妥当であること、さらに免疫グロブリン療法が効きにくい方(不応例)や男児では、より経過が良くない可能性を報告しました。しかし、このような知見が本当であるかどうかは、より多くの患者さんを未来まで長期に観察しないとわかりません。

また、急性期の免疫グロブリン以外の治療の影響、慢性期の薬剤の有効性や安全性についても、よくわかっていません。心臓カテーテル治療や手術についても、長期の情報は不十分です。このような問題を明らかにするためには、患者さんを登録し定期的にデータを収集する研究(レジストリ研究と呼びます)が必要であり、すでに2013年から北米で始まっています。そこで、日本における冠動脈瘤をともなう川崎病の患者さんの実態を正確に把握し、適切な管理方法を検討するため本レジストリ研究を計画しました。

3. 研究の方法

(1) 対象となる患者さん

次の条件にあてはまる患者さんで、研究参加にご同意いただけただけの方を対象としています。ただし、合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんは除きます。

- ① 2015年1月1日~2023年12月31日に川崎病を発症し、通院または入院中の患者さん(再発では冠動脈瘤の既往がない患者さん)で、発症1年以内に診療を始めた方
- ② 30病日以降に中等度以上の冠動脈瘤(内径の実測値4.0 mm以上またはZスコア5.0以上)を認める患者さん

(2) 研究の方法

この研究の対象となる患者さんで、研究へご協力いただける方から、以下の診療情報を利用していただき、中央施設のデータセンターに提供します。なお、この研究にご協力いただけるか否かによって、診療方針が変わることは全くありません。

1)初回登録時

30~90病日でなるべく30病日に近い時点の情報を収集します。紹介されてきた患者さんについては、紹介元の施設に情報を問い合わせさせていただくこともあります。

- ① 生年月、性別
- ② 川崎病の発症年月日、主要症状数、罹患回数
- ③ 心臓病などの基礎疾患
- ④ 心エコー検査所見
- ⑤ 身体計測値
- ⑥ 血液検査
- ⑦ 急性期治療の内容と開始年月日
- ⑧ 冠動脈の血栓形成・狭窄・閉塞、狭心症・心筋梗塞、死亡の有無と治療

2)経過観察時

発症1年±60か月間で1年0日になるべく近い時点の以下①~⑧の情報を調査し収集します。以後、発症2年、3年、4年、5年後まで1年毎に(⑦を除き)同様の調査を行い、情報を提供します。

- ① 通院の有無、他院に紹介した場合は施設名
- ② 川崎病再発の有無と発症年月日
- ③ 内服薬
- ④ 心エコー検査所見
- ⑤ 身体計測値
- ⑥ 冠動脈造影所見:心臓カテーテル検査、造影CT、MRIのいずれか
- ⑦ 急性期治療の内容と開始年月日
- ⑧ 冠動脈の血栓形成・狭窄・閉塞、狭心症・心筋梗塞、死亡の有無、時期、治療

さらに、6~10年後まで、①、③、⑧について1年毎に調査します。

なお、他の施設に転院した場合は、電話、Eメール、手紙などにより、可能な範囲で情報収集にご協力いただきますようお願い申し上げます。

(3) 研究の内容

全国の施設から、ご提供いただく診療情報をまとめ、冠動脈の血栓形成・狭窄・閉塞の経時的な発生率を明らかにします。このほか、狭心症・心筋梗塞や退縮の発生率についても調査し、急性期および慢性期の治療法との関連性も解析いたします。詳しくお知りになりたい場合は、担当医師か研究代表医師におたずねください。

(4) 研究へのご協力をお願いする期間

2017年9月1日から2024年12月31日の間に、診療情報の提供にご協力をお願いします。経過観察時の調査は年に1回で10年間の予定です。(研究期間を延長する可能性があります、その場合は改めてご説明しご同意をいただきます。)

(5) 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。



4. 予想される利益および不利益(負担およびリスク)

(1) 予想される利益

この研究にご参加いただいても、患者さんには直接の利益はありませんが、研究の成果により、将来的に治療方法が改善し利益を受ける可能性があります。また、同じ病気の患者さんに貢献できる可能性があります。

(2) 予想される不利益(負担およびリスク)

日常診療を行い、その情報を提供する観察研究ですので、この研究にご参加いただくことによる直接的な不利益はないものと考えています。

5. ご協力をお願いすること

この研究への参加にご同意いただけた場合、患者さんのカルテの記録を研究の分析に利用させていただくことをご了承ください。ご同意の確認は、原則としてご家族など代諾者の方に対し口頭で行います(施設によっては、ご署名いただくこともあります)。

6. 研究実施予定期間と参加予定者数

(1) 実施予定期間

この研究は、2017年9月から2034年12月まで行われます。(研究期間を延長する可能性があります、その場合は改めてご説明しご同意をいただきます。)

(2) 参加予定者数

この研究では、全体で約200名の患者さんの参加を予定しております。1施設あたり、1年間で0~5名程度と予想されます。

7. 研究への参加とその撤回について

あなたがこの研究に参加されるかどうかは、ご自身の自由な意思でお決めください。たとえ参加に同意されない場合でも、一切不利益を受けませんし、これからの治療に影響することはありません。また、研究の参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

8. 研究への参加を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。ご意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

- ① あなたが研究への参加中止を希望された場合
- ② この臨床研究全体が中止となった場合
- ③ その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

9. この研究に関する情報の提供について

この研究において、あなた(患者さんにご家族)の安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合にはすみやかにお伝えします。また、この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。この研究は、大学病院医療情報ネットワークで公開されていますので、研究の内容や進捗状況、結果等についてご覧いただくこともできます。(UMIN000024768)

10. この研究で得られたデータの取り扱いについて

(1) 個人情報の取扱いについて

この研究にご参加いただいた場合、あなたから提供された診療情報などのデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理され、中央施設のデータセンターに提出されます。

また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、自主臨床研究審査委員会などが、カルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、個人情報は守られます。

この研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることはあります。このような場合にも、お名前などの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。

(2) 得られたデータの保管について

この研究で得られたデータは、少なくとも、研究の終了について報告された日から5年経過した日または最後の報告・公開後3年のいずれか遅い方までの期間、適切に保管します。その後、すべての電子媒体は削除し、紙書類は裁断処理を行い破棄します。

(3) この研究以外の利用について

あなたから提供された診療情報などのこの研究に関するデータは、この研究目的以外に使用しません。

11. 健康被害の発生時の対応と補償について

この研究は、日常診療の範囲で行う観察研究ですので、健康被害に対する補償はありません。何らかの健康被害が発生した際は、担当医師が適切な処置を行い、通常の保険診療と同様に健康保険を用いて診療します。

12. 費用負担、研究資金などについて

この研究の経費は、以下の研究費で賄われます:東京都立病院臨床研究費、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業。したがって、ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。また、ご参加いただくにあたっての謝金などのお支払いもありません。なお、この研究の関係者は、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係(利益相反)を有していません。

13. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります。その権利は研究グループに帰属します。

付録 C-5(同意説明文書)



14. 研究組織

この研究は以下の組織で行います。

研究代表者 三浦 大 東京都立小児総合医療センター 副院長
〒183-8561 東京都府中市武蔵台2-8-29 連絡先:042-300-5111

【研究事務局】 小山裕太郎 東京都立小児総合医療センター 循環器科 連絡先:同上

【研究責任医師 共同研究機関】

鮎澤 衛 日本大学医学部附属板橋病院 小児科
鉦碓竜範 横浜市立大学附属病院 小児科
池田和幸 京都府立医科大学附属病院 小児科
磯貝俊明 東京都立多摩総合医療センター 循環器内科
加藤太一 名古屋大学大学院医学系研究科 成長発達医学
小林 徹 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 臨床研究センター データサイエンス部門
沼野藤人 新潟大学医歯学総合病院 小児科
塩野淳子 茨城県立こども病院 小児循環器科
津田悦子 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター病院 小児循環器科
廣野恵一 富山大学附属病院 小児科
深澤隆治 日本医科大学付属病院 小児科
古道一樹 慶應義塾大学病院 小児科
古野憲司 地方独立行政法人福岡市立病院機構 福岡市立こども病院 総合診療科/川崎病センター
三谷義英 国立大学法人三重大学医学部附属病院 小児科/周産期母子センター
須田憲治 久留米大学病院 小児科
菅沼栄介 埼玉県立小児医療センター 感染免疫・アレルギー科
脇 研自 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 小児科
上野健太郎 鹿児島大学病院 小児科/周産母子センター
岩島 寛 掛川市・袋井市病院企業団立中東遠総合医療センター 小児循環器科
野村裕一 鹿児島市立病院 小児科
高月晋一 東邦大学医療センター大森病院 小児科/小児医療センター
高橋 努 済生会宇都宮病院 小児科
豊野学朋 秋田大学医学部附属病院 小児科
細川 奨 東京医科歯科大学医学部附属病院 小児・周産期地域医療学
麻生健太郎 聖マリアンナ医科大学病院 小児科
岸 勘太 大阪医科大学附属病院 小児科
山村健一郎 九州大学病院 小児科
内海雅 信州大学医学部附属病院 小児科
武田充人 北海道大学病院 小児科
本田隆文 東京女子医科大学八千代医療センター 小児集中治療科
二瓶浩一 東邦大学医療センター大橋病院 小児科
下山伸哉 群馬県立小児医療センター 循環器科
松原知代 獨協医科大学埼玉医療センター 小児科
関 満 自治医科大学 とちぎ子ども医療センター 小児科
土屋恵司 日本赤十字社医療センター 小児科
布施茂登 NTT東日本札幌病院 小児科
中村隆広 東京都立墨東病院 小児科
中川直美 地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院 循環器小児科
奥主健太郎 千葉大学医学部附属病院 小児科
中村好一 自治医科大学 公衆衛生学教室
犬飼幸子 名古屋第二赤十字病院 小児科
末永智浩 和歌山県立医科大学附属病院 小児科
長井典子 岡崎市民病院 小児科
倉石建治 大垣市民病院 第二小児科 小児循環器新生児科
村上 卓 筑波大学附属病院 茨城県小児地域医療教育ステーション
酒井好幸 市立函館病院 小児科
南雲 淳 手稲溪仁会病院 小児科

ホームページもご参照ください。 <http://raise.umin.jp/kidcar/>

15. 研究担当者と連絡先(相談窓口)

この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の担当医師におたずねください。

所 属 担当医師名
.....
連絡先
.....

(ご署名が必要な際は次頁の文書をご利用ください)



同意文書

本院保存用 (写)患者さん用

(同意にご署名が必要な施設でご使用ください)

病院長 殿

臨床研究課題名:「冠動脈瘤をとまなう川崎病患者のレジストリ研究」

- 1. 臨床研究について
- 2. この研究の意義と目的
- 3. 研究の方法
- 4. 予想される利益および不利益
- 5. ご協力をお願いすること
- 6. 研究実施予定期間と参加予定者数
- 7. 研究への参加とその撤回について
- 8. 研究への参加を中止する場合について
- 9. この研究に関する情報の提供について
- 10. この研究で得られたデータの取扱いについて
- 11. 健康被害の発生時の対応と補償について
- 12. 費用負担、研究資金などについて
- 13. 知的財産権の帰属について
- 14. 研究組織
- 15. 研究担当者と連絡先

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。
 研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。
 また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日:西暦 年 月 日

患者さん氏名: (自署または代筆)

【代諾者の署名欄】

私は さんが、この研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。
 研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。
 また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日:西暦 年 月 日

代諾者 氏名: (自署) 続柄()

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんに本研究について十分に説明した上で同意を得ました。

説明日:西暦 年 月 日

説明者氏名: (自署)

同意撤回書

病院長 殿

臨床研究課題名:「冠動脈瘤をとまなう川崎病患者のレジストリ研究」

【患者さんの署名欄】

私は、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしました。これを撤回します。

同意撤回日:西暦 年 月 日

患者さん氏名: (自署または代筆)

【代諾者の署名欄】

私は さんが、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしました。これを撤回します。

同意撤回日:西暦 年 月 日

代諾者 氏名: (自署) 続柄()

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

説明日:西暦 年 月 日

説明者氏名: (自署)

かわさきびょう

川崎病のけんきゅうのおはなし



はじめに

あなたのびょうきは、川崎病かわさきびょうになったときに 心しんぞうにあるけっかんち(血ちのながれるところ)に「こぶ」
 ができたものです。「こぶ」ちいは小さくなって ふつうの大きさに なることもあります。
 しかし、「こぶ」なかの中に血ちのかたまりができたり、「こぶ」がほそくなったり、つまったりすることがあ
 り、心しんぞうのきんにくちの 血ちのながれがわるくなって ながれなくなることがあります。
 そうすると心しんぞうのべつびょうきの病気きになるかもしれません。
 そのため、心しんぞうのけんさをして、決められた日に 心しんぞうをしらべます。血ちがかたまりにくくなる
 くすりをつかったり、ちがう心しんぞうびょうきの病気きになったときには あなたにあった「ちりょう」をします。
 あなたの体からだや、「こぶ」しらべるためにこのけんきゅうをすることにしました。

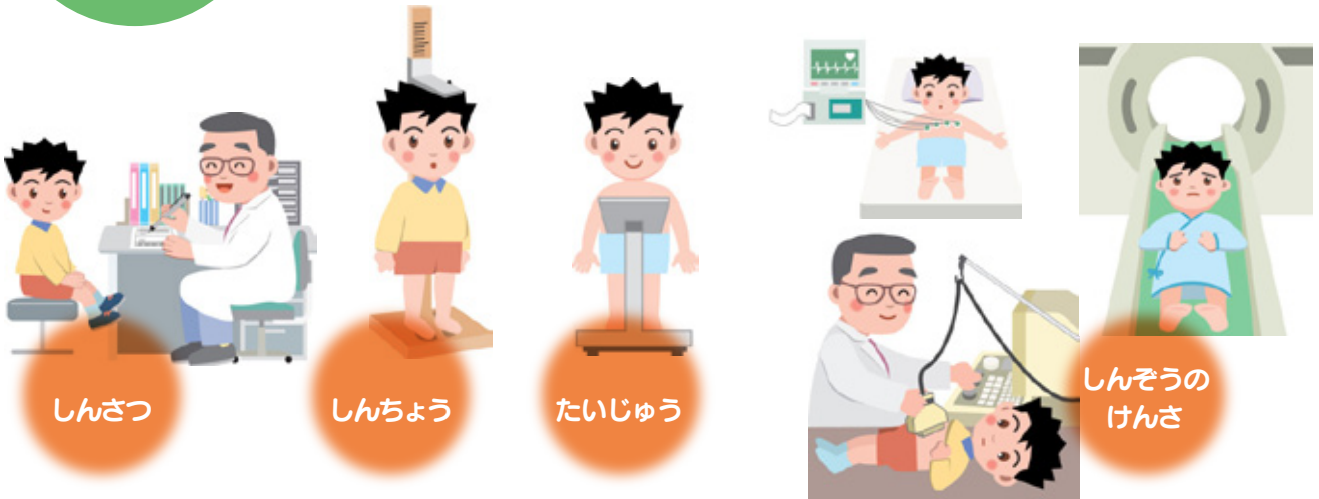
これからけんきゅうのせつめいをします。

このはなしをきいて きょうりよくしてもよいか、よくかんがえてきめてください。
 わからないことがあったら なんでもきいてください。



どんなことを
するの？

けんきゅうは ^{かわさきびょう}川崎病になってから^{ねんかん}5年間です。
やくそくした日^ひに びょういんでしんさつやけんさをします。
にゅういんをしてけんさをすることがあります。



よいことと
わるいこと

しんさつのときにするけんさは、けんきゅうのための
とくべつなことではありません。
けんきゅうに さんかすることで
よいことも わるいことも おきません。



しんぱいな
ことはきいて
ください。

^{せんせい}先生や ^{ひと}おうちの人と そうだんして けんきゅうにさんかするか
きめましょう。とちゅうで やめることも できます。
わからないこと こまったこと しんぱいなことが あったら
おしえてください。

- びょういんの名^なまえ とうきょうとりつ しょうにそうごう いりょうセンター
- でんわばんごう 042-300-5111
- ^{せんせい}先生の名^なまえ

かくにんしょ

びょういん ほかんよう

かわさきびょう
「川崎病の けんきゅう」について はなしを ききました。
かわさきびょう
「川崎病の けんきゅう」に さんかすることに します。

ひ ねん がつ にち
きめた日: 年 月 日

な
名まえ:

せんせい
はなしをした先生

ひ ねん がつ にち
はなしをした日: 年 月 日

な
名まえ:

ひと
はなしをした人

ひ ねん がつ にち
はなしをした日: 年 月 日

な
名まえ:



13. 研究組織、連絡先

1. 研究代表者

三浦 大 東京都立小児総合医療センター 副院長
〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29 Tel.042-300-5111 Fax.042-312-8162 E-mail:masaru_miura@keio.jp

2. 研究事務局

小山裕太郎 東京都立小児総合医療センター 循環器科
〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29 Tel.042-300-5111 Fax.042-312-8162 E-mail:yuutarou_koyama@tmhp.jp

3. 研究責任医師 共同研究機関

鮎澤 衛 日本大学医学部附属板橋病院 小児科
 鉾崎竜範 横浜市立大学附属病院 小児科
 池田和幸 京都府立医科大学附属病院 小児科
 磯貝俊明 東京都立多摩総合医療センター 循環器内科
 加藤太一 名古屋大学大学院医学系研究科 成長発達医学
 小林 徹 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 臨床研究センター データサイエンス部門
 沼野藤人 新潟大学医学部総合病院 小児科
 塩野淳子 茨城県立こども病院 小児循環器科
 津田悦子 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター病院 小児循環器科
 廣野恵一 富山大学附属病院 小児科
 深澤隆治 日本医科大学付属病院 小児科
 古道一樹 慶應義塾大学病院 小児科
 古野憲司 地方独立行政法人福岡市立病院機構 福岡市立こども病院 総合診療科/川崎病センター
 三谷義英 国立大学法人三重大学医学部附属病院 小児科/周産期母子センター
 須田憲治 久留米大学病院 小児科
 菅沼栄介 埼玉県立小児医療センター 感染免疫・アレルギー科
 脇 研自 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 小児科
 上野健太郎 鹿児島大学病院 小児科/周産母子センター
 岩島 覚 掛川市・袋井市病院企業団立中東遠総合医療センター 小児循環器科
 野村裕一 鹿児島市立病院 小児科
 高月晋一 東邦大学医療センター大森病院 小児科/小児医療センター
 高橋 努 済生会宇都宮病院 小児科
 豊野学朋 秋田大学医学部附属病院 小児科
 細川 奨 東京医科歯科大学医学部附属病院 小児・周産期地域医療学
 麻生健太郎 聖マリアンナ医科大学病院 小児科
 岸 勘太 大阪医科大学附属病院 小児科
 山村健一郎 九州大学病院 小児科
 内海雅 信州大学医学部附属病院 小児科
 武田充人 北海道大学病院 小児科
 本田隆文 東京女子医科大学八千代医療センター 小児集中治療科
 二瓶浩一 東邦大学医療センター大橋病院 小児科
 下山伸哉 群馬県立小児医療センター 循環器科
 松原知代 獨協医科大学埼玉医療センター 小児科
 関 満 自治医科大学 とちぎ子ども医療センター 小児科
 土屋恵司 日本赤十字社医療センター 小児科
 布施茂登 NTT東日本札幌病院 小児科
 中村隆広 東京都立墨東病院 小児科
 中川直美 地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院 循環器小児科
 奥主健太郎 千葉大学医学部附属病院 小児科
 中村好一 自治医科大学 公衆衛生学教室
 犬飼幸子 名古屋第二赤十字病院 小児科
 末永智浩 和歌山県立医科大学附属病院 小児科
 長井典子 岡崎市民病院 小児科
 倉石建治 大垣市民病院 第二小児科 小児循環器新生児科
 村上 卓 筑波大学附属病院 茨城県小児地域医療教育ステーション
 酒井好幸 市立函館病院 小児科
 南雲 淳 手稲溪仁会病院 小児科

4. データセンター

小池 薫

東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター

〒183-8561 東京都府中市武蔵台2-8-29

Tel.042-300-5111 Fax.042-312-8159 E-mail:sn_datacenter20@tmhp.jp

5. 生物統計家

金子徹治 東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター

6. オブザーバー

浅井幸子 川崎病の子供をもつ親の会代表

14. 参考文献

- 1) 自治医科大学公衆衛生学教室. 第24回川崎病全国調査成績.
<http://www.jichi.ac.jp/dph/wp-dph/wp-content/uploads/2020/09/mcls24report-1.pdf>
- 2) 自治医科大学公衆衛生学教室. 第25回川崎病全国調査成績.
<http://www.jichi.ac.jp/dphwp-dph/wp-content/uploads/2020/09/e2e27b17833a88e36bf2008d23c9e385.pdf>
- 3) Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996;94:1379-1385.
- 4) 小川俊一, 鮎澤 衛, 石井正浩, 他(日本循環器学会 2012 年度合同研究班報告):川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン(2013年改訂版)
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_ogawas_h.pdf
- 5) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004;110:2747-2071.
- 6) Iemura M, Ishii M, Sugimura T, et al. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. *Heart*. 2000;83:307-311.
- 7) Tsuda E, Kamiya T, Kimura K, et al. Coronary artery dilatation exceeding 4.0 mm during acute Kawasaki disease predicts a high probability of subsequent late intima-medial thickening. *Pediatr Cardiol*. 2002; 23:9-14.
- 8) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease; a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e999.
- 9) Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, et al. Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. *Pediatr Int*. 2010;52:876-82.
- 10) Kobayashi Y, Fuse S, Sakamoto N, et al: A New Z-score curve of the coronary arterial internal diameter using the lambda-mu-sigma method in a pediatric population. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:794-801.
- 11) 深澤隆治, 小林順二郎, 鮎澤 衛, 他(日本循環器学会/日本心臓血管外科学会合同ガイドライン). 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン(2020年改訂版)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/05/JCS2020_Fukazawa_Kobayashi_0420.pdf
- 12) Miura M, Kobayashi T, Kaneko, et al. Association of severity of coronary artery aneurysms in patients With Kawasaki disease and risk of later coronary events. *JAMA Pediatr* 2018;172:e180030.
- 13) Onouchi Z, Hamaoka K, Sakata K, et al. Long-term changes in coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease - comparison of therapeutic regimens -. *Circ J* 2005;69:265 -272.
- 14) Millar K, Manlhiot C, Yeung RS, et al. Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. *Int J Cardiol*. 2012;154:9-13.

- 15) Suda K, Kudo Y, Higaki T, et al. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. *Circ J*. 2009;73:1319-1323.
- 16) Suda K, Tahara N, Honda A, et al. Statin reduces persistent coronary arterial inflammation evaluated by serial 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging long after Kawasaki disease. *Int J Cardiol*. 2015;179:61-62.
- 17) Fukazawa R, Sonobe, Hamamoto K, et al. Possible synergic effect of angiotensin-I converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and angiotensin-II type-1 receptor 1166A/C gene polymorphism on ischemic heart disease in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2004;56:597-601.
- 18) McRinlde BW. North American Kawasaki Disease Registry - Advancing clinical research through collaboration. http://circ.ahajournals.org/content/131/Suppl_2/A222.abstract
- 19) McRinlde BW, Manlhiot C, Sexson K, et al. Medium-term outcomes of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease: A study from the North American Kawasaki Disease Registry. http://circ.ahajournals.org/content/131/Suppl_2/AO58
- 20) Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Kawasaki Disease Research Committee. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease(the 5th revised edition). *Pediatr Int*. 2005;47:232-234.
- 21) American Heart Association. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1975;5:5-40.
- 22) 神谷哲郎, 他. 川崎病による冠動脈障害診断の基準化に関する小委員会. 川崎病による心血管障害の診断基準. 昭和58年度厚生省“川崎病に関する研究班”(班長:川崎富作)1983:1-10.
<http://www.niph.go.jp/wadai/mhlw/1983/s5805004.pdf>
<http://www.niph.go.jp/wadai/mhlw/1984/s5906011.pdf>
- 23) Onouchi Z, Shimazu S, Kiyosawa N, et al. Aneurysms of the Coronary Arteries in Kawasaki Disease. An Angiographic Study of 30 Cases. *Circulation*. 1982;66:6-13.
- 24) Research Committee on Kawasaki Disease. Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare; 1984.
- 25) Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, et al. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2016;133:21-30.
- 26) 木村 剛, 一色高明, 大野貴之, 他(日本循環器学会 2011年度合同研究班報告):非ST上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン(2012年改訂版).
- 27) 木村一雄, 浅井 徹, 小川久雄, 他(日本循環器学会 2012年度合同研究班報告):ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン(2013年改訂版).4
- 28) Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, et al. Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. *Pediatr Int*. 2010;52:876-882.
- 29) 布施滋登, 小林 徹. あなたもできる! 小児冠動脈超音波検査.
<http://raise.umin.jp/zsp/download/ZScore-guide.pdf>