



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 循環器科・臨床試験科

〒183-8561 東京都府中市武蔵台2-8-29

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

E-mail : mmiura-pccs@umin.ac.jp

作成：第1.0版 2016年6月30日

第2.0版 2016年9月25日





1. 研究の背景

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(CAA: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22～23回全国調査によれば^{1),2)}、2011～14年の発生数は年間約13,000～16,000人、罹患率(0～4歳人口10万対年間)は254～305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、CAA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2.6～2.8%(拡大1.8～1.9%、瘤0.7～1.0%、巨大瘤0.2%他)であった。

川崎病のCAA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CAA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CAA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、日本の基準では内径4mmと8mm⁴⁾、従来の米国の基準では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る。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。従来の米国の基準では、Zスコア3～7を中等度のリスクとしていたが⁵⁾、改訂版では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)を巨大瘤とする予定である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る¹¹⁾。最近、多施設共同後方視的研究(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。

CAA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明らかでない。CAA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⁾、新規抗凝固薬(NOAC)、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、CAAに対する治療法の有効性や安全性のエビデンス確立することが望ましいが、そのような研究を行うためにも多施設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CAA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

川崎病のCAAにおける冠動脈イベント(血栓形成, 狭窄, 閉塞)の経時的な発生率を明らかにすること。急性冠症候群、退縮の発生率についても調査し、冠動脈イベントを含め薬物療法との関連性も解析する。

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) 川崎病の初発例、または再発例ではCAAの既往がない例
2015年1月1日～2020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)で不全型を含む。
再発例では、以前の発症時にCAAがない例を含む。
- 2) 実測値で内径4.0mm以上またはZスコア5.0以上のCAAを合併した例
30病日以降の心エコー検査で、冠動脈のいずれかの枝に実測値4.0mm以上またはZスコアが5.0以上のCAAがある例。

3.2 除外基準

- 1) 再発例でCAAの既往がある例
- 2) 30病日以降の心エコー検査で、冠動脈のいずれの枝の径も実測値で内径4.0 mm未満かつZスコア5.0未満
- 3) その他、担当医が不適當と判断した症例

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・保護者に同意説明を得た後、30日以内に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。

5. 研究計画

5.1 研究デザイン

多施設共同前向きレジストリ研究

5.2 研究期間

症例登録から5年間を研究期間とする。期間中は最長でも1年毎に定期的な診察と検査を行い、川崎病の発症日を起点としてN年～N年+60日(Nは1～5の整数)の情報をデータセンターに送付する。研究期間中に他院に紹介した場合でも、紹介先の施設に連絡をとり追跡を継続する(紹介先の施設も本研究に参加できるように努める)。本研究は、さらに長期の観察で成果が得られる可能性があり、研究終了前に延長の是非につき協議する予定である。

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(症例報告用紙記載要綱/p10~)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

生年月日、性別、川崎病の発症年月日、主要症状数、川崎病の罹患回数、心エコー検査所見(付録B:心エコーマニュアル/p14~参照)、身体計測値、血液検査所見、急性期治療、冠動脈造影所見、急性冠症候群の発症・治療、その他

6.2 追跡時調査項目

発症日を起点としてN年~N年+60日(Nは1~5の整数)の範囲で、なるべくN年に近い時点を調査日とし、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。

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、心エコー検査所見、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

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手書きの書類のFAXまたはEDC(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3~7%、19~31%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いて、研究期間中の開始、継続、中止および各々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

登録期間:2016年11月1日~2021年10月31日

観察期間:2016年11月1日~2026年10月31日

最低5年間は経過観察する。登録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。

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1.0~1.2%と見積もられ、このうち約2/3をカバーするとして、年間約120例、5年間で約600例(このうちZスコアによる巨大瘤が約200人)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、「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則(2013年、フォルタレザ修正)」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(2015年4月施行、厚生労働省・文部科学省)」を遵守して実施する。

11.2 倫理委員会による試験実施の審査・承認

多施設共同研究として代表施設での倫理委員会の承認を得る。各参加施設は、施設長から代表施設に一括した倫理審査を求め、あるいは各施設の倫理委員会で個別に審査を受け、実施に先立ち承認を得る。試験期間を通じ、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、説明文書を用いて署名による同意を得る(付録C:同意説明文書/p18~)。アセント文書は作成しないが、患者にも口頭で説明し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は症例番号を用いて行われる(連結可能匿名化)。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」に登録予定である。

12.4 研究資金、利益相反

日本川崎病学会研究費、東京都立病院臨床研究費等を利用する予定である。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

1. 研究代表者

三浦 大 東京都立小児総合医療センター循環器科・臨床試験科
〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29
Tel.042-300-5111 Fax.042-312-8162 E-mail:mimiura-pccs@umin.ac.jp

2. 研究事務局

宮田功一 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:koichi_miyata@tmhp.jp

3. 研究分担者

鮎澤 衛 日本大学医学部附属板橋病院 小児科
池田和幸 京都府立医科大学 小児内科
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 名古屋大学医学部 小児科
小林 徹 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター開発企画部 臨床研究企画室
沼野藤人 新潟大学医学部 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 国立循環器病センター 小児循環器科
廣野恵一 富山大学医学部 小児科
深澤隆治 日本医科大学 小児科
前田 潤 慶應義塾大学医学部 小児科
三谷義英 三重大学大学院医学系研究科 小児科学
須田憲治 久留米大学医学部 小児科
脇 研自 倉敷中央病院 小児科

4. データセンター

吉田真紀子 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.042-312-8162 E-mail:makiko_yoshida@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



14. 参考文献

- 1) Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al: Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. J Epidemiol 25:239-245, 2015
- 2) 自治医科大学公衆衛生学教室. 第23回川崎病全国調査成績.
<http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyou/20150924/mcls23report.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) Manlhiot C, Millar K, Golding F, et al: Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. Pediatr Cardiol. 2010;31:242-249.
- 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 (in press).
- 11) Ogata S, Tremoulet AH, Sato Y, et al. Coronary artery outcomes among children with Kawasaki disease in the United States and Japan. Int J Cardiol. 2013;168:3825-3828.
- 12) Z-Score Project 2nd Stage <http://raise.umin.jp/zsp2/>
- 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, Manlihot 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>

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、施設番号一患者番号で症例を登録する。転院時も症例番号は変えない。

2) 調査項目

- ① 生年月日、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 心エコー検査所見

初回調査期間内に実施した心エコー検査の有無、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。

CAA有の場合は個数・部位・内径と血栓の有無、無の場合は退縮の有無を記載。部位はアメリカ心臓病学会(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、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0.0(mm)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

初期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%、総ビリルビン、AST、ALT、Na、アルブミン、CRP。複数回測定している場合は、初期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) 初期治療(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)。無の場合はアスピリンなどの開始年月日。アスピリン、他の抗血小板薬の有無。

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。

抗血栓薬: 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、ワルファリン、その他。

抗血栓薬以外: 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 冠動脈造影所見

初回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。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。冠動脈病変有の場合は、CAAの個数・部位・内径・形態、血栓、狭窄(閉塞)・閉塞後再疎通の有無について、無の場合は退縮の有無について記載する。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、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0.0(mm)と入力する。狭窄は25%、50%、75%、90%、99%、100%(閉塞)に分類する。CAAの形態は管状(拡大含む)、紡錘状、球状に分類する。



付録 A-2(症例報告用紙記載要綱)

⑪ 急性冠症候群の発症・治療など

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、冠動脈バイパス術の有無、有では実施年月日。

c) その他

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。

⑫ その他

1.2. 追跡時(1年目以降)の調査項目

発症日を起点としてN年～N年+60日(Nは1～5の整数)の範囲で、なるべくN年に近い時点を調査日とし、前回調査日以降～調査日以前(N年目調査期間とする)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。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 通院の有無: 無の場合は転院、死亡、不明などの理由。

② 川崎病再発の有無: 再発があれば年月日。

③ 内服薬

調査日の時点における内服薬の有無を記載。

抗血栓薬: 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、ワルファリン、その他。

抗血栓薬以外: 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。

④ 心エコー検査所見

N年目調査期間内に実施した心エコー検査の有無、有の場合は実施年月日とCAA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。CAA有の場合は個数・部位・内径と血栓の有無について(血栓はN年目調査期間中の既往を含む)、無の場合は退縮の有無を記載。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、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0.0(mm)と入力する。

⑤ 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)。

⑥ 冠動脈造影所見

N年目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。冠動脈病変有の場合は、CAAの個数・部位・内径・形態、血栓、狭窄(閉塞)・閉塞後再疎通の有無について、無の場合は退縮の有無について記載する。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、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0.0(mm)と入力する。狭窄は25%、50%、75%、90%、99%、100%(閉塞)に分類する。CAAの形態は管状(拡大含む)、紡錘状、球状に分類する。

⑦ 急性冠症候群の発症・治療など

N年目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、冠動脈バイパス術の有無、有では実施年月日。

c) その他

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。

⑧ その他

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

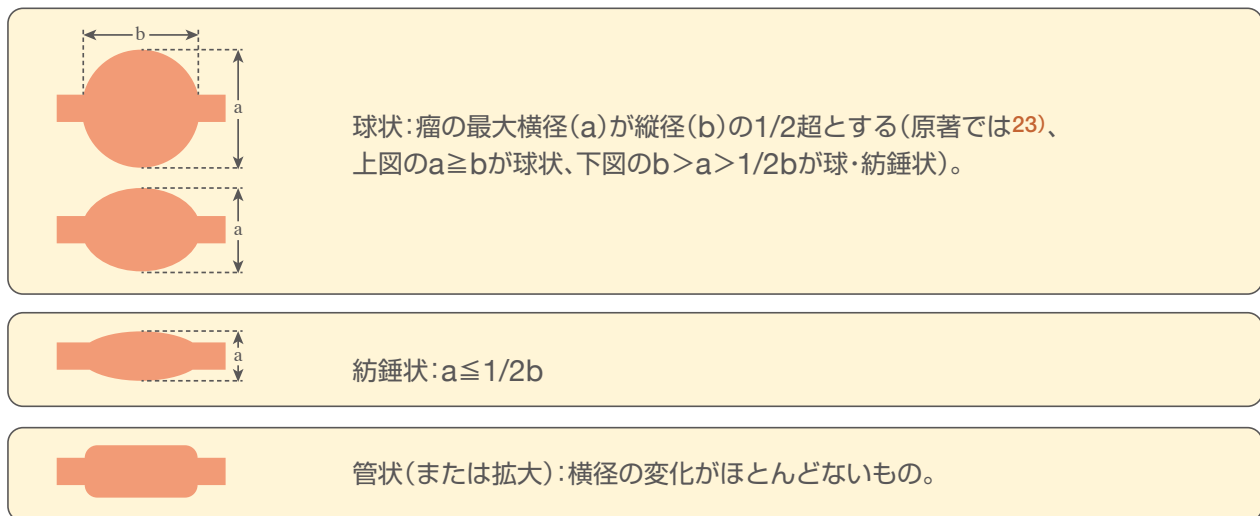
冠動脈の部位と狭窄の程度は、1975年のアメリカ心臓病学会(AHA report)の冠動脈分類に従い²¹⁾、狭窄は25%(0~25%)、50%(26~50%)、75%(51~75%)、90%(76~90%)、99%(91~99%)、100%(完全閉塞)に分類する。

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。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未満とする²⁴⁾。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。

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を主要心イベントとし、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

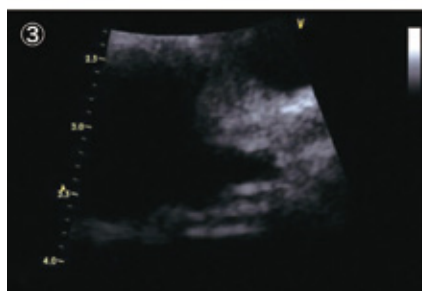
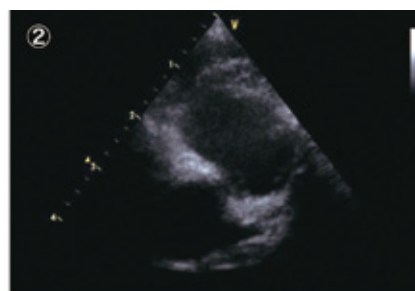
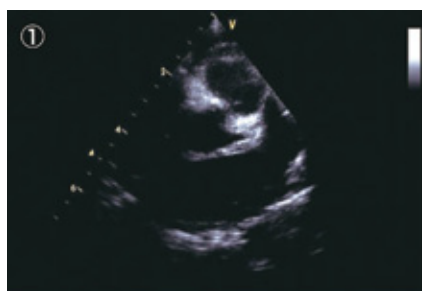
【設定方法の注意点】

- 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】

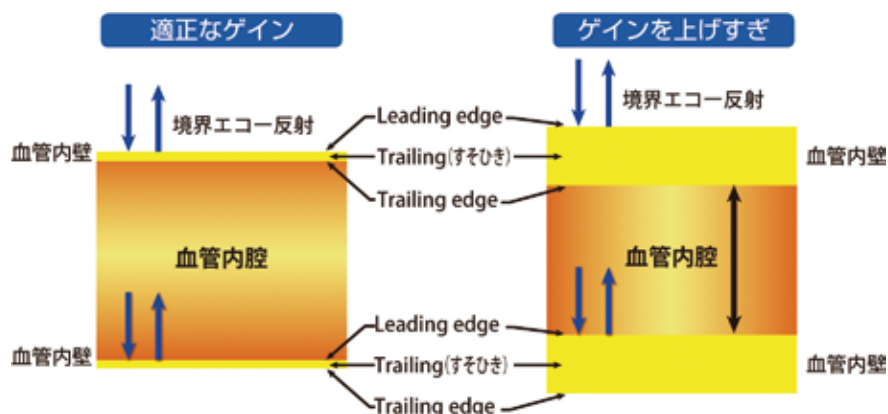
- ① 深度の調節やズームにより、冠動脈をできるだけ大きく描出する(下段写真①~③)。
- ② ゲインをできるだけ下げ、輝度を低くする。内径はtrailing edgeからleading edge(内側から内側)を計測する(下段図1)。
- ③ 冠動脈は、できるだけビームに垂直かつ画面の中央になるように 描出する、などの工夫を行う。
- ④ 分岐部は正常でも瘤状に見えることがあるので注意する。

写真①~③



- ① 深度が深すぎて冠動脈が小さい
- ② 適正な深度
- ③ ズーム機能を使用し、更に計測しやすい

図1



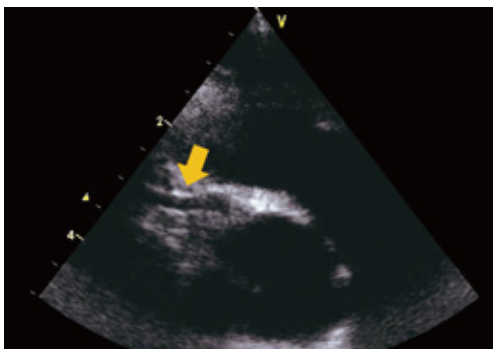
【以下の参考文献²⁸⁾、²⁹⁾より改変して引用】

- ・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

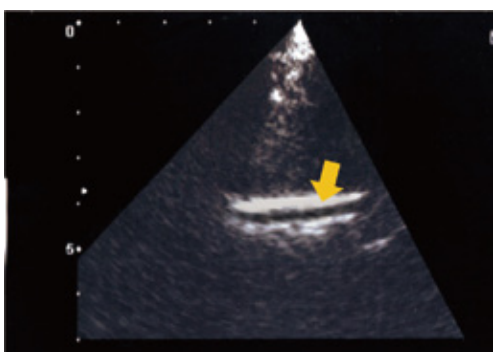
胸骨左縁第3肋間から大動脈起始部短軸断面を描出すると、10-11時の位置より前方へ短く走行する右冠動脈の右冠動脈近位部(Segment 1)が観察できます。右冠動脈近位部を観察する際には、三尖弁の弁輪と間違えないように注意が必要です。



基本Viewです。

**② 右冠動脈中間部
(胸骨左縁アプローチ)**

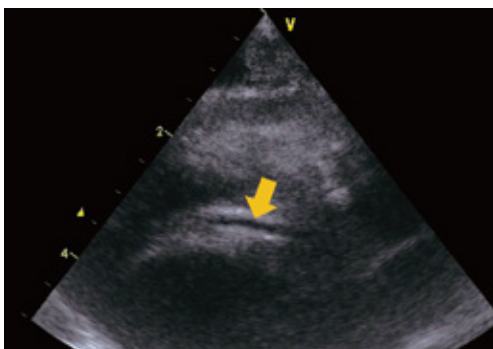
右冠動脈は右方に屈曲し、房室間溝に沿って走行します。胸骨左縁第3肋間および胸骨右縁第4肋間からの房室間溝短軸断面から三尖弁を目印にして探触子をやや上前方にむけると右冠動脈中間部(Segment 2)が観察できます。



- 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)**

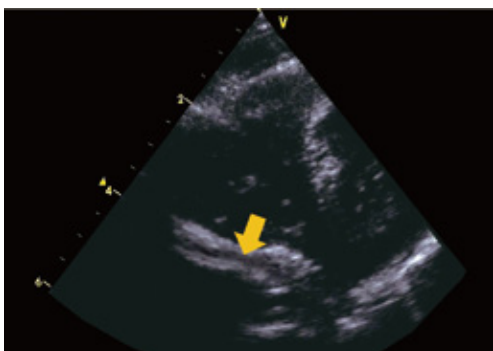
また、胸骨右縁第3肋間から通常の短軸像を描出するような角度でプローブをあてると単触子のすぐ近くに右冠動脈中間部(Segment 2)が描出されます。右冠動脈の走行を意識してプローブを右下方向に動かすとさらに遠位部が見えてきます。肺がかぶってしまい観察できない場合は被検者を右側臥位にすると観察しやすくなります。



- 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

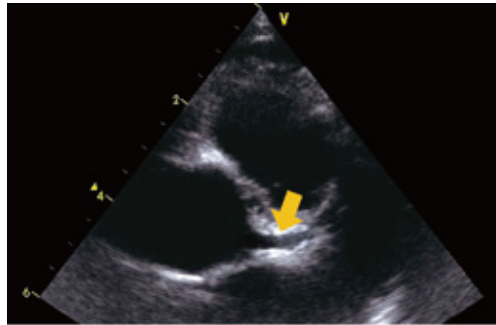
胸骨左縁第4肋間からの四腔断面より探触子を下方に向ける(体に垂直に立てる)と房室間溝に右冠動脈遠位部(Segment 3)が観察できます。



- 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)

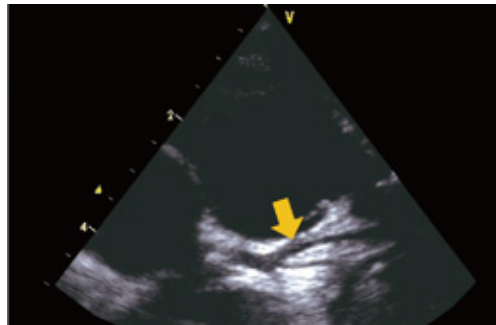
胸骨左縁第3肋間から大動脈起始部短軸断面を描出すると左冠動脈主幹部 (Segment 5)、左前下行枝近位部 (Segment 6)が観察できます。



基本Viewです。

② 左冠動脈(左前下行枝近位部)

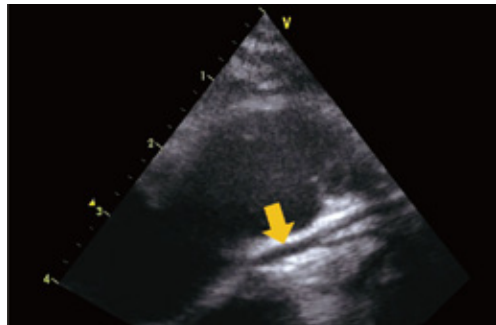
左前下行枝近位部 (Segment 6)は、探触子をやや頭側に向けるか、頭側に移動させて肋間をあげると描出しやすくなる場合もあります。



- 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)

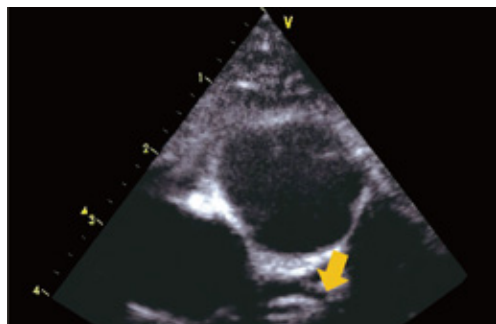
さらに探触子を基本Viewから頭側に移動して時計方向に若干回転させると前下行枝 (Segment 7)が観察されます。



- ① 肋間を上げる
- ② 探触子を時計方向に回転させる

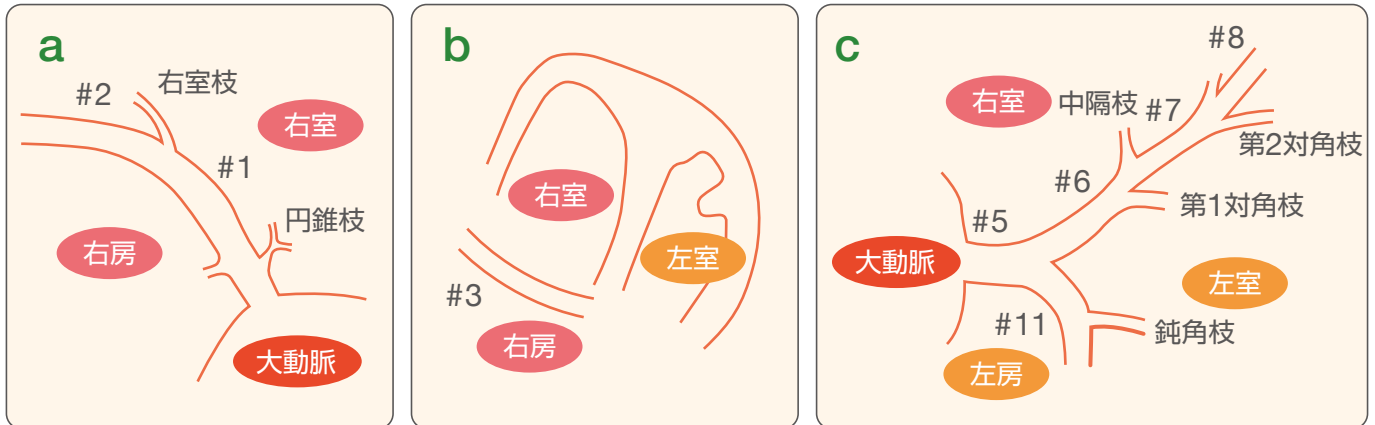
④ 左冠動脈(回旋枝)

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。



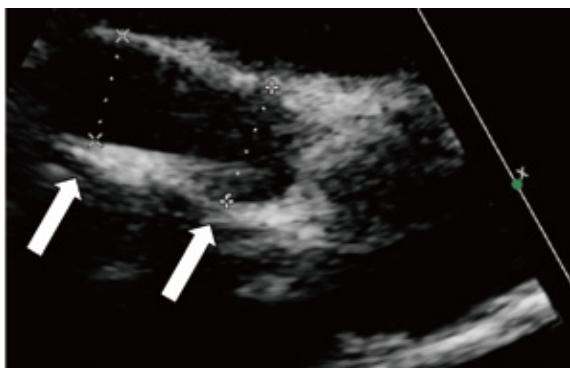
- ① 探触子を少し立てる
- ② 探触子を少し時計方向に回転させる

心エコー法で観察する冠動脈の部位

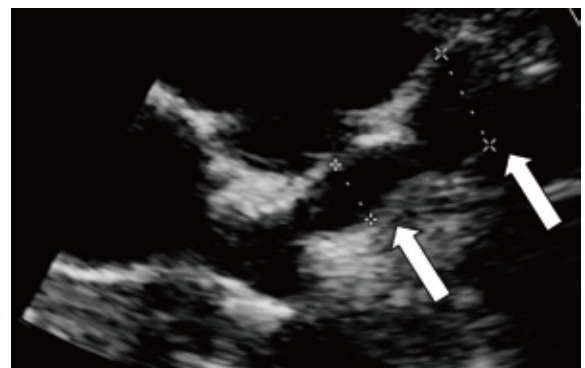


- a: 右冠動脈近位部(#1)と中間部(#2)
- b: 右冠動脈遠位部(#3)
- c: 左冠動脈主幹部(#5), 前下行枝近位部(#6), 前下行枝中間部(#7)と遠位部(#8), 回旋枝近位部(#11).

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

冠動脈瘤をともなう川崎病患者のレジストリ研究(KIDCAR)の説明同意文書

はじめに

さまざまな病気の適切な診療方針は、長い時間をかけた医学的検討によって現状にいたっています。医学を進歩させるためには、患者さんを対象とした研究(臨床研究)が必要です。臨床研究は、患者さんや保護者の方のご理解とご協力によって成り立つもので、将来の同様の患者さんにとって役立つ情報が得られます。

本書類は、冠動脈瘤をともなう川崎病の患者さんを登録させていただき、経過について観察する研究(レジストリ研究と呼びます)について、患者さんと保護者の方に向けて作った説明文です。説明内容を十分ご理解いただいた上で、本研究に協力するかどうかを自由意思によってお決めください。たとえ参加されなくても不利益をこうむることはありません。参加に同意された後でも、いつでも同意を取りやめる(撤回する)ことができます。

ご質問や何かわからないことがありましたら、ご遠慮なく担当医師にご質問ください。

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です。先進国では小児の後天性心疾患の最大の原因で、成人期の虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞、心臓関連死)の原因としても問題です。日本での発生数は増加し続け、最近の全国調査によれば、年間約13,000~16,000人、罹患率(0~4歳人口 10万対年間)は約250~300です。標準的な免疫グロブリン療法の効きが悪い重症例に加え、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おらず、1か月以降の心後遺症は3%弱あります。

川崎病の冠動脈瘤は、著変なく経過することもあります。狭窄性病変から虚血性心疾患を合併したり、径が正常化(退縮と呼びます)したりすることもあります。Katoらの長期観察によれば、冠動脈瘤の20%弱に狭窄性病変、50%弱に退縮を生じました。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、日本の基準では内径4 mmと8 mmで区分し、拡大(小瘤)、中等瘤、巨大瘤に分類されています。また、中等瘤のうち、6 mm超では狭窄のリスクが高いことから、巨大瘤に準じた観察が推奨されています。

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ります。最新の米国の基準では、Zスコア2.5以上~5.0未満を小瘤、5.0以上~10.0未満(かつ実測値8 mm未満)を中等瘤、10.0以上(または実測値8 mm以上)を巨大瘤と分類される予定です。日本でも、小児の冠動脈径の正常値が最近確立し、Zスコアに基づく管理法が普及すると予想されます。われわれの行った多施設共同後方視的研究によって、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虚血性心疾患が高率に起こり、5.0未満であるとほとんど発生しないこと、女性に比べ男性では高率に認めることがわかりました。

川崎病で冠動脈瘤のある患者さんにおいて、薬物療法が虚血性心疾患に与える影響は明らかでなく、急性期治療により変わる可能性もあります。従来の管理法として、抗血小板薬、抗凝固薬、スタチン、アンジオテンシン受容体拮抗薬などに関する研究の発展も期待されます。冠動脈のカテーテル治療やバイパス手術もなどの有効性や安全性を確立するためにも、多施設共同によるレジストリ研究の体制が必要です。

第11回の国際川崎病シンポジウムでは、2013年から冠動脈瘤をともなう川崎病の患者さんを対象に北米のレジストリ研究(NAKDR)が始まったことが発表されました。今後、北米の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ています。そこで、われわれ日本人における冠動脈瘤をともなう川崎病患者さんの実態と経過を把握し、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。

2. 研究の目的

本研究の主な目的は、冠動脈瘤をともなう川崎病患者さんにおける冠動脈イベント(血栓形成、狭窄、閉塞)の経時的な発生率を明らかにすることです。このほかにも、虚血性心疾患や退縮の発生率についても調査し、冠動脈イベントを含め治療法との関連性も解析いたします。

3. 対象

本研究は、発症してから30日以降の心エコー検査で、内径の実測値4.0 mm以上またはZスコア5.0以上の冠動脈瘤をともなう患者さんを対象に行います。



4. 登録

本研究の参加にご同意いただけた場合、各施設の研究責任者は患者さんの情報をデータセンターに登録します。各施設では、患者さんの識別番号と個人情報の連結表を厳重に保管し、データセンターに提出することはありません。

5. 研究計画

本研究のデザインは、多施設共同前向きレジストリ研究です。症例登録から5年間を研究期間とし、最長でも1年毎に定期的な診察と検査を行い、川崎病の発症日を起点としてN年～N年+60日(Nは1～5の整数)の情報をデータセンターに送ります。研究期間中に他院にご紹介した場合も、紹介先の施設にご連絡し、なるべくデータ収集を継続させていただきます。本研究は、さらに長期の観察で成果が得られる可能性があり、研究終了前に延長の是非につき協議する予定です。研究の変更や中止は、研究協力者と協議し、倫理委員会の承認・指示に従って行います。

6. 調査項目

発症日を起点としてN年～N年+60日(Nは1～5の整数)の範囲で、なるべくN年に近い時点を調査日とし、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ります：症例番号、通院の有無、川崎病再発の有無、内服薬、心エコー検査所見、身体計測値、冠動脈造影所見、虚血性心疾患の発症・治療など。

7. 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します。データセンターへの送付は手書きの書類のFAXまたはEDC(電子的データ収集システム)で行います。

8. 評価項目

主な一次評価項目は、冠動脈イベントの経時的な発生率です。そのほか、二次評価項目として、虚血性心疾患や退縮と発生率を調査し、内服薬との関連性を解析します。

9. 統計解析

一次評価項目である冠動脈イベント発生率を経時的に算出します。前述した日本でのZスコアに関する先行研究によれば、発症5年後における冠動脈イベントの発生率は、中等瘤では約5%、巨大瘤では約25%でした。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3～7%、19～31%と予想されます。性別・年齢、薬剤の使用状況、冠動脈瘤の径・形状・部位等の要因を用いてサブグループ解析や多変量解析を行います。二次評価項目である虚血性心疾患と退縮の発生率についても同様に解析します。

10. 研究期間と目標症例数

登録期間は2016年11月1日～2021年10月31日で、登録後最低5年間観察します。期間終了後も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します。

新規患者の目標症例数は、日本での川崎病の新規発生数が年間約15,000人、対象となる中等瘤・巨大瘤の発生率が1.0～1.2%で、このうち約2/3が参加するとして、年間約120例、5年間で約600例と予想されます。

11. 倫理的事項

本研究のすべての関係者は、「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則(2013年、フォルタレザ修正)」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(2015年4月施行、厚生労働省・文部科学省)」を遵守して実施します。多施設共同研究として代表施設での倫理委員会の承認を得ます。各参加施設は、施設長から代表施設に一括した倫理審査を求めるか、あるいは各施設の倫理委員会で個別に審査を受け、実施に先立ち承認を得ます。試験期間を通じ、審査対象となる文書が変更・改訂された場合(軽微な変更・改訂は除きます)には、再度審議し承認を受けた上で本研究を行います。

患者さんと保護者の方には、文書を用いてご説明し、同意いただける場合はご署名いただきます。患者さんが低年齢の場合は、口頭で補足説明し年齢に応じた理解を得るようにします。なお、原則として、研究計画変更に伴う再同意は必要としません。

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いません。登録患者の同定や照会には症例番号を用いて行われます(連結可能匿名化と呼びます)。連結表は各施設の責任者が厳重に管理し、データセンターに提出を求められることはありません。

本研究により、研究対象者に対する直接的な利益や不利益は生じません。ただし、レジストリ体制により確実な観察ができることは、対象者の診療上有益になると考えられます。



12. 研究結果の管理と利用

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。

得られたデータは本研究の目的以外に使用しません。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ます。

本研究は、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」に登録します。

本研究は、日本川崎病学会研究費、東京都立病院臨床研究費等を利用する予定です。

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)はありません。

13. 問い合わせ先

本研究について、ご質問や何かわからないことがありましたら、担当医師または以下の責任医師におたずねください。

研究責任医師

職 名

連絡先

研究代表者と連絡先は以下の通りです。

三浦 大

東京都立小児総合医療センター 循環器科 部長

〒183-8561 東京都府中市武蔵台2-8-29

連絡先: Tel.042-300-5111

