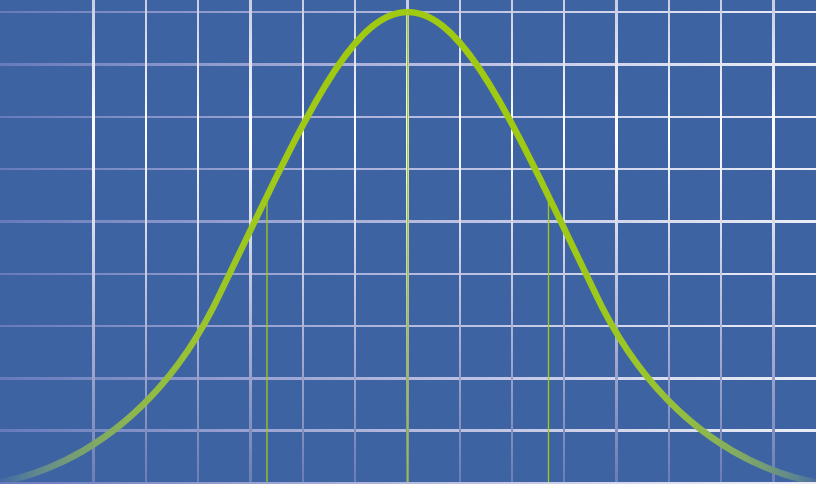


Z-Score Project

冠動脈超音波検査のポイント



日本川崎病学会 小児冠動脈内径標準値作成小委員会

小児冠動脈内径標準値作成多施設共同研究

実施計画書

■ 厚生労働科学研究費補助金 臨床研究・予防・治療技術開発研究事業 [H20 臨床研究 一般 008]
「重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の効果を検討する前方視的無作為化比較試験」班

■ 厚生労働省科学研究費補助金 難治疾患克服研究事業 [H21 難治 一般 039]
「難治性川崎病の治療ガイドライン作成研究」班

■ 研究代表者

布施 茂登

NTT東日本札幌病院 小児科

〒060-0061 北海道札幌市中央区南1条西15丁目

TEL: 011-623-7728 FAX: 011-623-7527 E-mail: shigeto_fuse@east.ntt.co.jp

■ 研究事務局

布施 茂登

NTT東日本札幌病院 小児科

〒060-0061 北海道札幌市中央区南1条西15丁目

TEL: 011-623-7728 FAX: 011-623-7527 E-mail: shigeto_fuse@east.ntt.co.jp

小林 徹

群馬大学大学院 小児科学分野

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

TEL: 027-220-8205 FAX: 027-220-8215 E-mail: torukoba@nifty.com

■ 2010年2月 6日 小児冠動脈内径標準値作成小委員会 コンセプト承認

■ 2010年3月12日 計画書案第1版作成

■ 2010年3月16日 NTT東日本札幌病院 倫理委員会承認

Z-Score Project

1. 目的	1
2. 背景と研究計画の根拠	1
2.1. 背景	1
2.2. 対象	1
2.3. 研究計画の根拠	2
2.4. 研究デザイン	3
2.5. 研究参加に伴って予想される利益と不利益	3
2.6. 本研究の意義	3
3. 本研究で用いる基準・定義	3
3.1. 冠動脈の名称	3
3.2. 冠動脈内径の計測方法とその根拠	3
3.3. 測定時相とその根拠	3
3.4. 体表面積計算式	4
4. 超音波診断装置	4
5. 経胸壁冠動脈超音波検査法	4
5.1. 被検者の体位	4
5.2. 超音波検査装置の設定	4
5.3. 冠動脈の計測	4
5.4. 計測部位	6
5.5. アーティファクト	7
6. データ収集	7
6.1. データシート	7
6.2. データの匿名化	8
6.3. データシートの送付方法	8
6.4. 予定患者数	8
6.5. データの除外	8
6.6. 統計学的事項	8
6.7. 統計学的研究手法の証明	9

Z-Score Project

7. 倫理的事項	10
7.1. 患者の保護	10
7.2. インフォームドコンセント	10
7.3. 倫理委員会の承認	10
7.4. 研究実施計画の内容変更について	10
8. モニタリングと監査	11
8.1. 研究開始前モニタリング	11
8.2. 研究開始時モニタリング	11
8.3. 研究開始時モニタリング項目	11
8.4. 中間モニタリング	11
9. 研究組織	11
9.1. 小児冠動脈内径標準値作成小委員会	11
9.2. 研究代表者	12
9.3. 研究事務局	12
9.4. データセンター	12
9.5. 参加施設、施設群	12
10. 研究結果の発表	12
11. 参考文献	13
12. 付表Appendix	14

1. 目的

国際標準となる小児の冠動脈内径の標準曲線をLMS法により作成し、体表面積ごとにZスコアを計算可能にすること。

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 背景

川崎病冠動脈障害を客観的に判断するために、年齢や体格ごとの小児の冠動脈内径の標準値、とくにZスコアでの評価の要請が高まっている。そのような背景のもと、欧米ではすでにZスコアによる冠動脈拡大の評価が普及しつつある。

しかし、欧米にて使用されているZスコア(AHA statement)¹⁾は、冠動脈の超音波検査による計測方法の統一がなされておらず、回帰分析によりZスコアを算出しているといった統計学的な誤りが存在する。McCrindleらが報告した標準曲線²⁾は、超音波診断装置が古いため計測精度の信頼性が劣り、対象人数が221人と少なく、回帰分析にてZスコア曲線を描いている点に統計学的誤りがある。

日本での標準値曲線は、布施らの標準曲線³⁾がある。標準曲線を作成する統計学的手法は正しいが、対象人数が544人と少なく、冠動脈内径の計測手技も統一がなされていないため、十分な信頼性が担保されていない。

以上のように国内外において、信頼性の高い小児の冠動脈内径の標準値曲線は未だ作成されていない。冠動脈の内径の標準値は川崎病の診療、研究において、もっとも基礎的で重要な事項である。そのため早急に正確な正常小児における冠動脈内径標準値曲線を作成する必要がある。

2.2. 対象

2.2.1. 対象患者

下記理由で心臓超音波検査を実施した0歳～18歳の小児。

- 器質的機能的疾患が存在しない患者(機能性心雑音、胸痛、学校検診での心電図異常など)
- 不明熱の精査として心臓超音波検査をおこなった患者
- 期外収縮、WPW症候群、QT延長症候群等の不整脈患者
- 自然閉鎖した心室中隔欠損(VSD)、動脈管開存(PFO)、心房中隔欠損(ASD)、動脈管開存(PDA)患者
- 有意な血行動態の異常がない先天性心疾患患者(左右短絡量が少ないVSD/PFO/PDA、左上大静脈(PLSVC)など)
- 有意な血行動態の異常がない弁膜症(1° 以下の大動脈弁逆流(AR)、僧房弁逆流(MR)、肺動脈弁逆流(PR)、三尖弁逆流(TR)、流速が2.0m/秒未満の大動脈狭窄(AS)、肺動脈狭窄(PS)、流速が1.5m/秒未満の僧帽弁狭窄(MS)、三尖弁狭窄(TS)患者)

2.2.2. 対象患者選択の根拠

本研究は標準値曲線を作成することを目的としているため、正常小児の冠動脈内径の測定が必要である。しかし実際的に正常小児を多数募集することは現実的に困難である。また他の理由により病院を受診し、冠動脈超音波検査を含む心臓超音波検査を受けた患者のなかから、心臓に有意な異常がない患者を選択することは容易であり、患者にとっても特段の不利益はない。

また心臓超音波検査により、対象者の心臓に有意な異常がないことは確認されているので、対象者の冠動脈は正常小児の冠動脈と同義と見なし得る。

2.2.3. 対象患者除外規準

- 川崎病罹患児
- 明らかな血行動態の異常が存在する先天性心疾患
- 冠動脈奇形、冠動脈の極端な走行異常、先天性冠動脈瘻患者
- II°以上の逆流が存在する弁膜症患者
- 流速が $\geq 2.0\text{m/sec}$ 以上のAS, PS、流速が $\geq 1.5\text{m/sec}$ 以上のMS, TS
- 心筋症患者
- 先天性心疾患術後患者
- 心拍数180/分以上の患者
- 1500g以下で出生した低出生体重児
- Down症候群、Turner症候群、Noonan症候群、Marfan症候群、Williams症候群、22q11等の染色体および遺伝子異常をもつ児
- 他の重篤な基礎疾患を持っている児（血液疾患、腎疾患、脳性麻痺、成長ホルモン投与中の低身長、甲状腺機能亢進症、糖尿病、先天性副腎皮質過形成、治療中の高脂血症、先天性多発奇形症候群など）

2.3. 研究計画の根拠

2.3.1. 経胸壁冠動脈超音波検査手技

経胸壁冠動脈超音波検査手技の標準方法は確立されていない。そのため日本川崎病学会小児冠動脈内径標準値作成小委員会において標準的検査手技についての検討を行った。「5. 経胸壁冠動脈超音波検査法」において本研究における心臓超音波検査技法について記述する。

2.3.2. 超音波診断装置の精度管理

日常臨床において使用している超音波診断装置を使用するため、協力施設においての超音波ファントム等を用いた保守点検をおこなうことを推奨する。

2.3.3. 統計学的手法

小児冠動脈内径標準解析はLMS法を用いて作成する。詳細は「6.6. 統計学的事項」、「6.7. 統計学的研究手法の証明」において記述する。

2.4. 研究デザイン

- 観察型研究（前方視的コホート研究）

2.5. 研究参加に伴って予想される利益と不利益

本研究は保険診療に伴っておこなわれた検査の結果を診療録から調査するため、患者が本研究に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益および不利益はない。

2.6. 本研究の意義

- ① 小児の体格に合わせた冠動脈内径の標準値を作成することで、冠動脈が拡大、狭窄する疾患である川崎病の診断、治療、研究の基礎的資料となる。
- ② 川崎病の診断、治療、研究の発展に不可欠な資料となる。
- ③ 多施設における冠動脈超音波検査の標準化が図れ、精度の高い多施設共同研究が実施可能となる。

3. 本研究で用いる基準・定義

3.1. 冠動脈の名称

冠動脈の名称は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⁴⁾と1975年のAHA reportの冠動脈分類⁵⁾に従う。

- 右冠動脈近位部 (RCA proximal、セグメント1)
- 左冠動脈主幹部 (LM、セグメント5)
- 左冠動脈前下行枝近位部 (LAD proximal、セグメント6)
- 左冠動脈回旋枝近位部 (LCX proximal、セグメント11)

3.2. 冠動脈内径の計測方法とその根拠

冠動脈の内径は内膜間距離を測定する。

- 前壁側のtrailing edgeから後壁側のleading edgeまでを計測する。

超音波診断装置の特性として前壁側のleading edgeを明確に描出することは、困難である。しかし最近の超音波診断装置の画像処理技術の進歩により、trailing (裾引き) が非常に少なくなっている。そのため上記計測方法が最も精度が高いと考えられる。

3.3. 測定時相とその根拠

冠動脈の計測は早期拡張期におこなう。

体血管の動脈は収縮期に血流が多く、収縮期に動脈の径が最大になる。しかし、冠動脈では、心臓の収縮により、冠動脈血流は早期拡張期に多く、冠動脈の内径は早期拡張期に最大になる。そのため拡張早期の計測が最も適している。

3.4. 体表面積計算式

体表面積計算式はDu Bois式を使用する。

$$BSA (m^2) = \text{身長 (cm)}^{0.725} \times \text{体重 (kg)}^{0.425} \times 0.007184$$

4. 超音波診断装置

心臓超音波検査装置であればメーカー、機種を問わないが、2000年以降製造の比較的新しい装置を使用する事を推奨する。外部精度管理モニターのために、冠動脈内径計測時の画像を事務局に送付する必要があるため、静止画のデジタル保存が可能な機種を使用する事を推奨する。1年に1回程度の保守点検をおこなっている装置の使用を推奨する。

5. 経胸壁冠動脈超音波検査法

5.1. 被検者の体位

被検者の体位は仰臥位を基本とし、肺での超音波の大きな減衰をうけないように工夫する。被検者が安静を保てるように工夫し、安静を保てない場合は、鎮静下で検査をおこなう。

5.2. 超音波検査装置の設定⁶⁾

5.2.1. セクター型探触子、中心周波数

集束型のセクター型探触子を使用する。計測精度を考慮し、中心周波数は5Mz以上の探触子を極力選択する。

5.2.2. フォーカス、ズーム、フレームレート

フォーカス深度を関心領域に設定する。計測はできる限り画面の中央でおこない、3から5倍に拡大 (Zoom) して計測する事を推奨する。フレームレートは60/秒以上を推奨する。

5.2.3. ゲイン、コントラスト

適正なゲイン、コントラストを設定して観察する。計測においては、trailingが最小になるように冠動脈が観察できる最小のゲイン設定でおこなう。⁷⁾

5.2.4. 心電図モニター

計測時相を確認するために、心電図モニターを装着する事を原則とする。

5.3. 冠動脈の計測

5.3.1. 冠動脈内径の計測 (internal measurement)⁸⁾

計測は冠動脈のできる限り長軸方向が観察できる画像を描出し、冠動脈内側縁から冠動脈内側縁までおこなう。

5.3.2. 冠動脈内径計測におけるleading edgeとtrailing edge

冠動脈の径など血管の径を正確に測定する方法は、本来leading edgeからleading edgeの計測がよい。しかし最近の装置は適切なゲインの設定を行えばtrailingはほとんど見られなくなっているため、trailing edge から leading edge の計測でほとんど問題にならないといわれている。(図1)

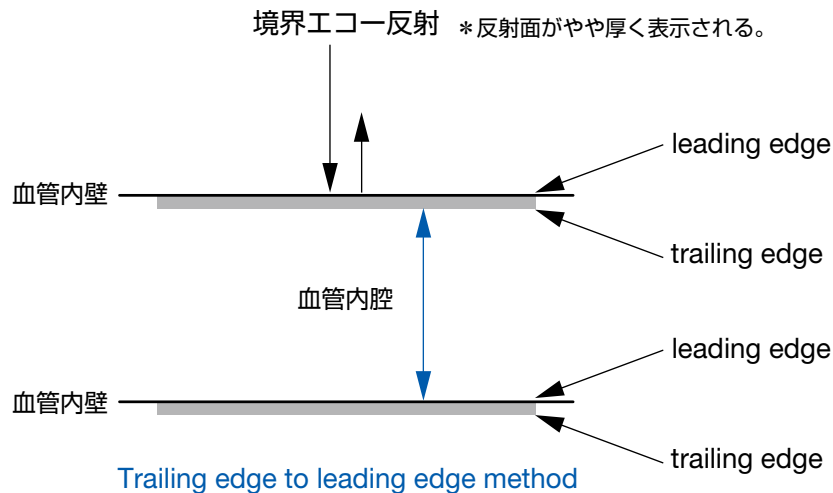


図1 ● leading edgeとtrailing edge

本研究における冠動脈の内径計測は超音波ビームに対して近位側の冠動脈内膜エコーのtrailing edgeから超音波ビームに対して遠位側のleading edgeまでとする。

7MHz以上のプローブでは内膜肥厚がある場合は、内中膜複合を観察できる可能性はあるが^{9,10)}、5MHzでは内中膜複合は一般には観察できないと思われる。

5.3.3. 冠動脈内径の計測方向

正反射エコーをより強くとらえるために、できる限り血管が超音波ビームと垂直になるような位置で観察する。また一般に方位分解能より距離分解能がより優れているため、なるべく計測はビーム方向(分解能がよい方向:画面の縦方向)でおこなう。

5.3.4. 冠動脈内径の計測時相は早期拡張期

左右冠血流量は拡張早期にピークになり、左冠動脈で血流量の変動はより大きい。¹¹⁾ 血管内エコーによる冠動脈内エリアの計測では、冠動脈の内径の最大はend of Tと報告されている。¹²⁾ 冠血流量、冠動脈内エリアの両者の観点から冠動脈内径の計測はできるかぎりT波の終わりにて行うこととする。

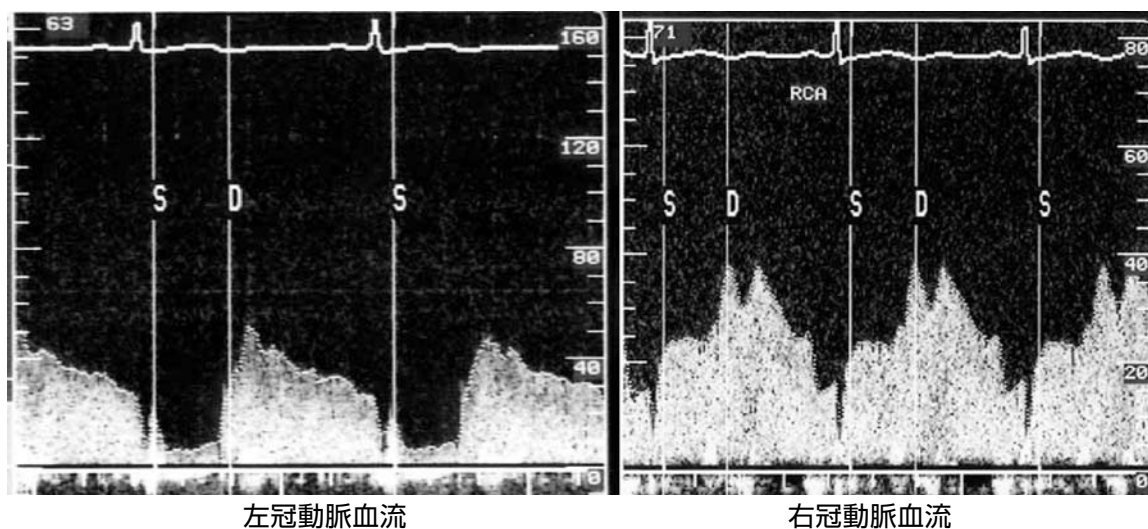


図2 ● 健常小児の冠動脈における血流波形パターン¹¹⁾

5.3.5. 冠動脈内径の計測は分枝のないところで

血管の分枝部は通常でも拡大しているように見えるので、分枝をできるだけ避けて計測する。分枝部で計測する場合は前後の血管内側縁を内挿するなどして工夫して計測する。(図3)

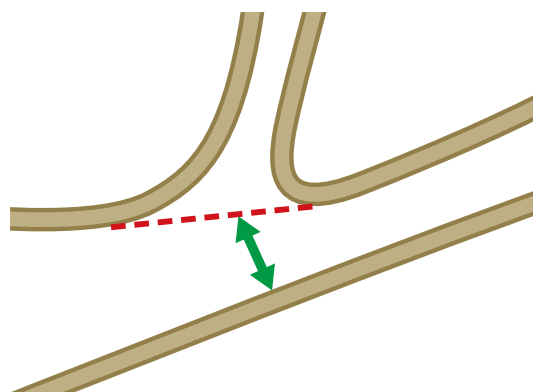


図3 ● 冠動脈分岐部での計測方法

5.4. 計測部位(図4、5)⁵⁾

本研究において計測する冠動脈は、右冠動脈近位部(セグメント1)、左冠動脈主幹部(セグメント5)、左冠動脈前下行枝近位部(セグメント6)、左冠動脈回旋枝近位部(セグメント11)の4ヶ所とする。

- セグメント1：開口部をさけ、右室枝が分枝する手前までの範囲で計測
- セグメント5：開口部をさけ、セグメント11分枝手前までの範囲で計測
- セグメント6：セグメント11分枝後、中隔枝が分枝するまでの範囲で計測
- セグメント11：セグメント5から分枝したあとの観察できる範囲で計測

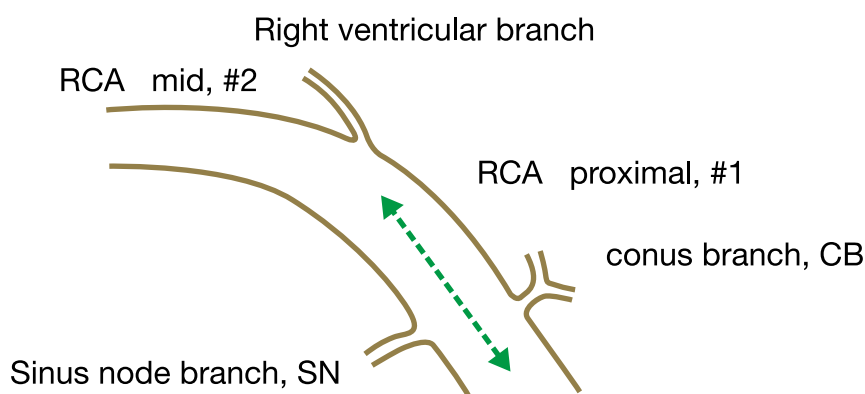


図4●右冠動脈の計測部位と範囲(点線矢印)

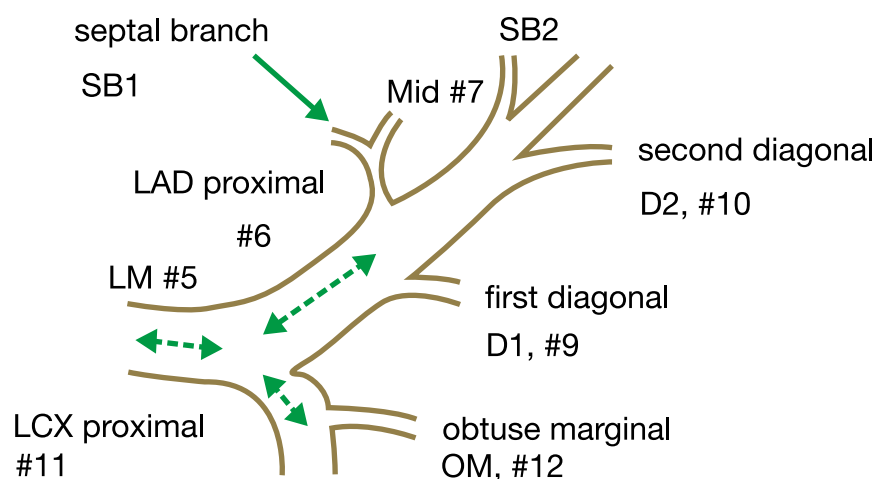


図5●冠動脈の計測部位と範囲(点線矢印)

5.5. アーティファクト

アーティファクトにより実際にはない構造物があるように見えることがあり、逆に実際にあるものがないように見えることもある。そのため計測画像の前後画像を確認して、冠動脈の血管壁の連続性を確認することが重要である。

6. データ収集

6.1. データシート

データシートには以下の項目を記載する。

病院名、実施者氏名、超音波診断装置名、診断名(受診理由)、基礎疾患名、検査日、生年月、性別、身長、体重、冠動脈内径(セグメント1、5、6、11)

- 身長の単位はcmで小数点以下は記入しない。
- 体重の単位はkgで小数点1桁まで記入する。
- 冠動脈内径の単位はmmで小数点1桁まで記入する。

6.2. データの匿名化

連結不可能匿名化をおこなう。データシートには第三者が個人を識別できる情報は含まれない。

6.3. データシートの送付方法

データセンターにMicrosoft Excelで作成されたファイルを、研究開始半年毎にメールに添付して送付することを原則とする。

6.4. 予定患者数

体表面積毎の予定数(男女毎200例、計6400症例)が達成されるまで収集する事を原則とする。データセンターは半年毎に体表面積毎のデータの収集状況を適宜集計し、不足の多い体表面積区分があれば、その区分のデータをより多く収集するように研究参加者にアナウンスする。

6.5. データの除外

冠動脈異常が疑われる診断名および冠動脈内径の左右差が大きい場合には、事務局にて患者情報を検討し、最終解析からデータを除外することがある。

6.6. 統計学的事項

6.6.1. データセンター

データセンターは国立成育医療研究センター研究所成育社会医学研究部成育疫学研究室(室長 坂本 なほ子)におく。データセンターでは得られたデータの入力、管理、集計、統計処理をおこなう。

6.6.2. データ収集方法

冠動脈の各内径を体表面積ごとに16のセル(0.3㎡未満, 0.3-0.4㎡未満, 0.4-0.5㎡未満, 0.5-0.6㎡未満, 0.6-0.7㎡未満, 0.7-0.8㎡未満, 0.8-0.9㎡未満, 0.9-1.0㎡未満, 1.0-1.1㎡未満, 1.1-1.2㎡未満, 1.2-1.3㎡未満, 1.3-1.4㎡未満, 1.4-1.5㎡未満, 1.5-1.6㎡未満, 1.6-1.7㎡未満, 1.7㎡以上)に分割し、1セルあたり200症例以上を目標とする。男女別で、計6400症例を目標にする。

6.6.3. 統計学的方法

年齢および体表面積における冠動脈内径の値をBox-Cox変換¹³⁾により正規分布に変換し、Zスコアが+3以上、または-3以下の値は極端な離れ値として除外する。年齢および体表面積と冠動脈径の標準曲線はLMS法¹⁴⁾により、最適モデルの3次スプライン関数により中央値(M)とZスコア+1、+2、-1、-2の平滑化曲線として求める。¹⁵⁾年齢、体表面積に対するM、Zスコア+2、-2の冠動脈内径、およびL(歪度)、S(変動係数)の値を表に示す¹⁶⁾。標準値曲線、標準値1.5倍曲線とZスコア曲線を表し、比較検討する。

6.6.4. LMS法の説明

Box-Cox変換は、BoxとCoxにより提案されたデータの分布を正規化する変換方法であり、以下の式で表わされる¹³⁾。

$$x = [(y/\mu)^\lambda - 1]/\lambda, \quad \lambda \neq 0 \quad (1)$$

$x = \log_e(y/\mu), \quad \lambda = 0$ (y : variable of interest, μ : median, λ : Box-Cox power transformation skewness)

正規分布化された x のZスコアは、

$$z = x/\sigma \quad (2)$$

$$= [(y/\mu)^\lambda - 1]/\lambda \sigma, \quad \lambda \neq 0$$

$$z = \log_e(y/\mu)/\sigma, \quad \lambda = 0 \quad (\sigma: \text{coefficient of variation})$$

と表すことができる。

y の分布が共変量 t の変化により表わされる時、そのときの λ 、 μ 、 σ は、

$L(t)$ 、 $M(t)$ 、 $S(t)$ の曲線として表わされ、

$$z = \{[y/M(t)]L(t) - 1\}/L(t)S(t), \quad L(t) \neq 0 \quad (3)$$

$$z = \log[y/M(t)]/S(t), \quad L(t) = 0$$

適切な L 、 M 、 S の曲線により、 y の分布のZスコア曲線を作成することができる。

6.7. 統計学的研究手法の証明(付表1)

布施ら³⁾の論文のデータを使用して、本研究における統計学的方法(LMS法)を採用することの妥当性を検討するために以下の検討をおこなった。

1. 標準曲線の推定に最も好ましい説明変数の選択に関する探索的検討

年齢よりも体表面積の方が、冠動脈内径との関係性がより単純であり、頑健な推定が可能であった。

2. 目的変数である冠動脈内径と説明変数間の関係性に対する探索的な検討

体表面積が増加すると、一般的に冠動脈内径の平均・標準偏差が増加し、冠動脈内径の歪度が変化した。

3. 冠動脈内径の分布の正規性に関する検討

残差の分布は正規分布に近いものの、やや裾が広く、かつ歪む傾向を認めた。一方、体表面積と冠動脈内径の関係性は、性別で大きく変化しないことが示唆されたがさらなる多数例での検証が望まれた。

4. 本研究においてLMS法を利用する際の最適なBox-Cox変換、中央値、標準偏差のequivalent degrees of freedom (edf)を示す3次元ベクトルに関する探索的な検討

LMS法により、体表面積と冠動脈内径のセンタイル曲線を頑健に推定でき、 L 、 M 、 S のそれぞれの曲線を直線で推定しても、標準値の判定には大きく影響しなかった。5以上のedfを検討する必要はほとんどなく、 L のedfは2、 M のedfは3あるいは4が好ましいことが示唆された。

5. LMS法を利用して標準曲線を推定するときの推定精度に関する検討

L、M、Sに直線を仮定することで、冠動脈内径データを乱数生成するモデルを容易に構築できることが示唆された。サンプルサイズが500人以下のときには、冠動脈内径の推定精度が十分ではなく、2000人あるいは4000人レベルの結果が必要であることが示唆された。サンプルサイズが大きい体表面積の値では、より精度の高い推定が可能である。

7. 倫理的事項

7.1. 患者の保護

本研究に関するすべての研究者はヘルシンキ宣言¹⁷⁾と疫学研究に関する倫理指針¹⁸⁾に従って本研究を実施する。

7.2. インフォームドコンセント

本研究は診療録からの調査であり、データは連結不可能匿名化されているためインフォームドコンセントの取得は必要ない。ホームページにて研究内容を公開する。

7.3. 倫理委員会の承認

本研究の開始にあたり、研究代表者は研究代表者の施設の倫理審査委員会において、本研究実施計画書が承認されなければならない。本研究への他の参加施設においては、研究代表者の施設において本研究実施計画書が承認されれば、各施設における倫理審査委員会でのさらなる承認は不要である。

7.4. 研究実施計画の内容変更について

本研究は診療録からの調査であり、データは連結不可能匿名化されているためインフォームドコンセントの取得は必要ない。ホームページにて研究内容を公開する。

7.4.1. 改正 (Amendment)

対象患者に不利益を増大させる可能性のある研究実施計画の変更の場合、研究代表者の施設の倫理審査委員会における承認を必要とする。

7.4.2. 改定 (Revision)

対象患者に不利益を増大させる可能性のない研究実施計画の変更の場合、小児冠動脈内径標準値作成小委員会での承認を必要とする。

7.4.3. メモランダム (Memorandum)

研究実施計画の変更ではなく文面の解釈上のばらつきを減らし注意を喚起する目的で、研究事務局から研究の関係者に配布する研究計画書の補足説明で、書式は問わないが小児冠動脈内径標準値作成小委員会での承認を必要とする。

8. モニタリングと監査

8.1. 研究開始前モニタリング

2症例のサンプル画像を用いて、研究に参加する研究者全員において同一画像を2回計測し、計測におけるintra-observer variabilityとinter-observer variabilityを検討する。極端なはずれ値をとった研究参加者には監査を行い、計測方法の統一を行う。

8.2. 研究開始時モニタリング

冠動脈が適切な方法で描出されているかを確認することを目的に、研究開始後1例の冠動脈内径計測時の静止画のデジタル画像を保存し、研究事務局にメール(zscore@nch.go.jp)もしくは郵送(〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院小児科学分野 小林徹宛)にて送付する。事務局では研究開始時モニタリングに関する規定に従って検討され、検査方法等で問題がある施設には適宜指導を行う。

8.3. 研究開始時モニタリング項目

- 画面の設定(ゲイン・フォーカス・拡大率など)
- 冠動脈計測部位
- 冠動脈内径計測方法

8.4. 中間モニタリング

データセンターは研究開始半年後に行われる中間モニタリングにおいて各参加施設のデータを集計する。施設別での検討を行い、測定結果が極端に分布からはずれている施設には超音波検査法の実施方法を含む施設訪問モニタリングを行い、超音波検査法の精度について検証を行う。

9. 研究組織

9.1. 小児冠動脈内径標準値作成小委員会

委員長

佐地 勉 東邦大学医療センター大森病院小児科 教授

委員

新垣 義夫 倉敷中央病院小児科 主任部長

小川 俊一 日本医科大学小児科 教授

賀藤 均 国立成育医療センター第一専門診療部 循環器科医長

小林 徹 群馬大学大学院小児科学分野 助教

坂本なほ子 国立成育医療研究センター研究所成育社会医学研究部成育疫学研究室 室長

濱岡 建城 京都府立医科大学大学院小児循環器・腎臓学 教授

布施 茂登 NTT東日本札幌病院小児科 医長

(五十音順)

9.2. 研究代表者

布施 茂登 NTT東日本札幌病院小児科 医長

9.3. 研究事務局

布施 茂登

NTT東日本札幌病院 小児科

〒060-0061 北海道札幌市中央区南1条西15丁目

TEL : 011-623-7728 FAX : 011-623-7527

E-mail : shigeto_fuse@east.ntt.co.jp

小林 徹

群馬大学大学院小児科学分野

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

TEL : 027-220-8205 FAX : 027-220-8215

E-mail : torukoba@nifty.com

9.4. データセンター

坂本なほ子

国立成育医療研究センター研究所成育社会医学研究部成育疫学研究室

〒157-8535東京都世田谷区大蔵 2-10-1

E-mail: zscore@nch.go.jp

9.5. 参加施設、施設群

研究参加申し込み用紙により研究参加に同意を得た施設並びに施設群を研究参加施設とする(付表1)。

10. 研究結果の発表

研究結果の学会・論文発表に際しては、以下の原則に従う。

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。研究計画書で規定された最終解析以外は、小児冠動脈内径標準値作成小委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし研究代表者または研究事務局は、研究の最終解析結果を含まない研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は研究代表者の了承を経ることが出来る。原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究代表者とし、以下、研究事務局、データセンターの統計担当者1名、小児冠動脈内径標準値作成小委員会委員長、委員とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録対象患者数の多い順に施設、施設群の責任者を施設、施設群毎に選び共著者とする。その他の施設、施設群のうち、50名以上の対象患者を登録した施設、施設群の責任者または心エコー術者1名およびデータセンターのデータ管理者、他の統計解析担当は小児冠動脈内径標準値作成小委員会の名称で共著者とし、個々の所属と名

前はAcknowledgementに明記することとする。

すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論しても合意が得られない場合、研究代表者は小児冠動脈内径標準値作成小委員会委員長の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者が小児冠動脈内径標準値作成小委員会委員長の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

11. 参考文献

- 1 Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki disease. *Circulation* 2004; 110: 2747-2771.
- 2 McCrindle BM, et al. Coronary arterial involvement in children with Kawasaki disease. *Circulation* 2007;116:174-179.
- 3 布施茂登, 他. 小児の心エコー検査による冠動脈内径の標準曲線の作成- LMS法 (歪度、中央値、変動係数により分布を変化させる統計学的手法による) -日本小児科学会雑誌 2009; 113:928-934.
- 4 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>
- 5 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.
- 6 Armstrong WF, et al. Chapter 2: Physics and Instrumentation. Feigenbaum's Echocardiography. seventh ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2010.
- 7 Koike K, et al. Distinguishing between anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk and dilated cardiomyopathy: role of echocardiographic measurement of the right coronary artery diameter. *Br Heart J* 1989;61:192-197.
- 8 Tuomas O, et al. Coronary artery diameter can be assessed reliably with transthoracic echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H1515-H1520, 2004.
- 9 Hamaoka A, et al. Linear shadows inside coronary arterial lesions on two-dimensional echocardiography in Kawasaki disease patients. *J Cardiol.* 2009(53), 349-354
- 10 Wada N, et al. Comparison of High-Frequency Two-Dimensional Transthoracic

Echocardiography Versus Intravascular Ultrasound for Evaluation of the Left Anterior Descending Coronary Artery. Am J Cardiol 2005;96:1746-1749.

- 11 小川俊一. レオロジーから見た冠動脈の血流動態特性. 日本小児科学会雑誌 2009;113(12):1769-1778.
- 12 Junbo Ge, et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in vivo. Br Heart J 1994;71:572-578.
- 13 Box GE, et al. An analysis of transformations. J Roy Stat Soc 1964; 26:211-252.
- 14 13. Cole TJ, et al. Smoothing reference centile curves : The LMS method and penalized likelihood. Stat Med 1992;11:1305-1319.
- 15 Cole TJ, et al. A program calculating age related reference centiles using the LMS method. lmsChartMaker Light version 2.0. Medical Research Council, UK. 25 April 2006.
- 16 Cole TJ, et al. lmsGrowth. Medical Research Council, UK. 13 January 2006.
- 17 ヘルシンキ宣言 (ソウル改訂) http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html
- 18 疫学調査に関する倫理指針
http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/37_139.pdf

12. 付表 Appendix

- 研究参加施設名簿
- 研究施設参加申し込み用紙
- 冠動脈内径計測結果記入シート