

内径の Z スコアによる川崎病冠動脈瘤の重症度の評価  
多施設共同研究実施計画書

第 1.0 版 2012 年 4 月 13 日 作成  
第 2.0 版 2012 年 6 月 27 日 作成  
第 3.0 版 2012 年 8 月 20 日 作成  
第 4.0 版 2013 年 2 月 28 日 作成

東京都立小児総合医療センター倫理委員承認（受付番号 23-105）

## 0. 概要

### 0.1. 研究課題名

内径の Z スコアによる川崎病冠動脈瘤の重症度の評価 (ZSP2: Z score project 2nd stage)

### 0.2. 目的

川崎病に罹患した小児の冠動脈瘤内径の Z スコアと予後との相関を調べ、適切な冠動脈瘤病変 (CAL) の管理法を明らかにすること。

### 0.3. 研究デザイン

後方視的コホート研究

### 0.4. エンドポイント

#### 0.4.1. 主要評価項目

冠動脈瘤内径の Z スコアと血栓形成・狭窄・閉塞との相関

#### 0.4.2. 副次評価項目

冠動脈瘤内径の Z スコアと退縮との相関

冠動脈瘤内径の Z スコアと狭心症・心筋梗塞・心臓関連死との相関

冠動脈瘤内径の拡大倍率と血栓形成・狭窄・閉塞との相関

冠動脈瘤内径の拡大倍率と退縮との相関

冠動脈瘤内径の拡大倍率と狭心症・心筋梗塞・心臓関連死との相関

### 0.5. 対象

#### 0.5.1. 対象患者

0 歳～18 歳時に川崎病 (不全型を含む) を発症し、CAL の検査を目的とし 1992 年 1 月～2011 年 12 月研究参加施設で初回心臓カテーテル検査・冠動脈造影 (CAG) を行った患者。CAG を行わずに、造影 CT や MRI で冠動脈を評価した症例も対象に加える。

#### 0.5.2. 対象患者除外基準

以下のいずれかを満たす者は対象から除外する。

- 1) 急性期の心エコーのデータが不十分で CAL の径が全くわからない。
- 2) 初回 CAG, 造影 CT, MRI のいずれかによる CAL の評価を他院で行なった。
- 3) CAL や生命予後に影響を与える基礎疾患がある。

### 0.5.3. 登録数と予定研究期間

#### 0.5.3.1. 目標症例数

1,000 例

#### 0.5.3.2. 予定研究期間

2012年6月～2013年12月

## 0.6. 研究組織

### 0.6.1. 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 部長

### 0.6.2. 事務局

福島 直哉 東京都立小児総合医療センター循環器科 医員

### 0.6.3. 研究分担者

加藤 太一 名古屋大学小児科 講師

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

金子 徹治 東京都立小児総合医療センター臨床試験科

小林 徹 群馬大学大学院小児科学分野 助教

佐地 勉 東邦大学医療センター大森病院小児科 教授

須田 憲治 久留米大学医学部小児科 准教授野村 裕一 鹿児島大学小児発達病態

分野 准教授

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

廣野 恵一 富山大学医学部小児科 助教

深澤 隆治 日本医科大学小児科 准教授

布施 茂登 NTT 東日本札幌病院小児科 医長

山岸 敬幸 慶應義塾大学医学部小児科 専任講師

脇 研自 倉敷中央病院小児科 部長

坂本 なほ子 独立行政法人国立成育医療研究センター母性医療診療部 臨床研究員

### 0.6.4. データセンター

坂本 なほ子 独立行政法人国立成育医療研究センター母性医療診療部 臨床研究員

## 目次

	Page
0. 概要 .....	1
0.1. 研究課題名 .....	1
0.2. 目的 .....	1
0.3. 研究デザイン .....	1
0.4. エンドポイント .....	1
0.4.1. 主要評価項目 .....	1
0.4.2. 副次評価項目 .....	1
0.5. 対象 .....	1
0.5.1. 対象患者 .....	1
0.5.2. 対象患者除外基準 .....	1
0.5.3. 登録数と予定研究期間 .....	2
0.5.3.1. 目標症例数 .....	2
0.5.3.2. 予定研究期間 .....	2
0.6. 研究組織 .....	2
0.6.1. 研究代表者 .....	2
0.6.2. 事務局 .....	2
0.6.3. 研究分担者 .....	2
0.6.4. データセンター .....	2
1. 背景 .....	5
2. 目的と意義 .....	6
2.1. 本研究の目的 .....	6
2.2. 本研究の意義 .....	6
3. 本研究で用いる基準・定義 .....	6
3.1. 川崎病診断の定義 .....	6
3.2. 冠動脈の名称 .....	6
3.3. 冠動脈病変と退縮の定義 .....	6
3.4. Zスコアの定義 .....	7
3.5. 冠動脈瘤の形態の定義 .....	7
3.6. 冠動脈の血栓形成・狭窄・閉塞の定義 .....	8
3.7. 狭心症・心筋梗塞 <sup>20)</sup> 、心臓関連死の定義 .....	8
4. データの収集 .....	8
4.1. 対象患者 .....	8
4.2. 対象患者除外基準 .....	9
4.3. 登録数と予定研究期間 .....	9

4.4.	調査項目とデータ入力.....	9
4.5.	データの匿名化.....	13
5.	統計学的事項.....	13
5.1.	研究デザイン.....	13
5.2.	エンドポイント.....	13
5.3.	データセンター.....	14
6.	倫理的事項.....	14
6.1.	患者の保護.....	14
6.2.	倫理委員会の承認.....	14
6.3.	個人情報保護.....	14
7.	特記事項.....	14
7.1.	利益相反.....	14
7.2.	研究結果の発表.....	14
8.	研究組織.....	15
8.1.	研究代表者.....	15
8.2.	研究事務局.....	15
8.3.	研究分担者.....	15
8.4.	データセンター.....	16
8.5.	参加施設.....	16
9.	参考文献.....	17

## 1. 背景

川崎病は乳幼児に好発する原因不明の血管炎症候群で、特に冠動脈の炎症が拡大・瘤などの冠動脈病変 (CAL) を惹起し、巨大瘤から破裂や心筋梗による突然死をきたすこともある。発生数は増加し続け、第 21 回全国調査によれば 2 年間発生数は 12,000 人、0~4 歳の罹患率は人口 10 万人対 200 人を突破した<sup>1)</sup>。日本を始め先進国では、川崎病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との関連も示唆されることから世界的な問題となっている。

川崎病の CAL は無治療では 20~30%に生じるが、免疫グロブリン療法とアスピリンを適切な時期に開始すれば、5%未満に抑制できる<sup>2)~4)</sup>。一方、免疫グロブリン療法を行っても発熱などの症状が改善しない不応例が 15~20%存在し、CALの主な原因になっている<sup>2)~4)</sup>。免疫グロブリン療法不応例には、ステロイド<sup>5),6)</sup>、シクロスポリン<sup>7)</sup>、インフリキシマブ<sup>8)</sup>など種々の治療法が試みられる。われわれが関与した RAISE 試験では<sup>5)</sup>、免疫グロブリン療法不応予測例に対するランダム化比較試験によって、プレドニゾロン併用療法の CAL 抑制効果が示された。しかし、これらの治療法を行っても CAL は完全には抑制できない。

川崎病に合併した CAL は、著変なく経過することもあるが、狭窄性病変から虚血性心疾患を合併したり、正常化 (退縮) したりすることもある。Kato et al.の長期の観察によれば<sup>9)</sup>、心臓カテーテル検査による冠動脈造影 (CAG) 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 CAL の予後には、瘤の形態や発症年齢なども関与するが、瘤の大きさが最も影響を与えると報告されている<sup>10)</sup>。実際、日常診療では、冠動脈径の実測値に基づき、拡大 (小動脈瘤)、中等瘤、巨大瘤 (日本<sup>2)</sup>では内径 4 mm と 8 mm、米国<sup>3)</sup>では 3 mm と 6 mm で区分) に区分し管理されている。また、4 mm 超では残存病変があり、6 mm 超では狭窄のリスクがあることから<sup>11),12)</sup>、前者では狭窄に注意し、後者は巨大瘤に準じた観察が推奨されている<sup>2)</sup>。

一方、小児では成長の要素があるので、冠動脈径は実測値でなく体表面積で補正した Z スコアで評価の方が妥当である可能性がある。実際、米国では Z スコアによる CAL の判定法が一般的となり、中等瘤の定義として Z スコア 3~7 の間も併記されている<sup>3)</sup>。また、従来から年長児に用いられている周辺冠動脈径との比較<sup>2)</sup> (小動脈瘤 1.5 倍未満、中等瘤 1.5 倍以上 4 倍以下、巨大瘤 4 倍超) は、体格による補正の一種と言える。しかし、このような区分と CAL の予後との関連性は明らかでなく、米国の Z スコア算出法<sup>3)</sup>には心エコーの計測法やデータの統計処理など問題点がある。

現在、われわれは、統一した心エコー計測法を用い<sup>13)</sup>、多施設共同研究によって日本人小児の冠動脈内径標準値を作成している (データ集積は終了した)。本標準値によって、年齢・体格を考慮した小児の冠動脈内径の Z スコアを算出が可能となる。さらに、Z スコアを用いた CAL の重症度の評価ができれば臨床的な有用性は高い。そこで、本研究の目的は、

冠動脈瘤内径の Z スコアと CAL の予後、特に冠動脈の血栓形成・狭窄・閉塞との関係を後方視的に調べ、適切な管理基準を明らかにすることである。

## 2. 目的と意義

### 2.1. 本研究の目的

川崎病に罹患した小児の冠動脈瘤内径の Z スコアと予後（血栓形成・狭窄・閉塞，狭心症・心筋梗塞，心臓関連死，退縮）との相関を調べ、適切な冠動脈瘤の管理法を明らかにすること。

### 2.2. 本研究の意義

- ・年齢・体格に応じた川崎病冠動脈瘤の重症度を評価することが可能となり，通院間隔，治療薬，画像診断などの適切な診療に有用である。
- ・わが国が推進すべき冠動脈瘤の管理に関する前方視的研究の基礎的なデータとなる。

## 3. 本研究で用いる基準・定義

### 3.1. 川崎病診断の定義

川崎病診断の手引き改訂第5版<sup>14)</sup> に準拠し，①5日以上続く発熱（治療により5日未満で解熱した場合も含む），②両側眼球結膜の充血，③口唇・口腔の発赤，④不定形発疹，⑤四肢末端の変化（急性期における手足の硬性浮腫・掌蹠の紅斑，回復期における指先からの膜様落屑），⑥非化膿性頸部リンパ節腫脹の主要6項目のうち，5項目以上を満たした症例を川崎病患者診断する。また，主要症状4項目以下も，他の類似疾患が否定されれば広義の川崎病不全型と診断する。

### 3.2. 冠動脈の名称

冠動脈の部位と CAL 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<sup>15)</sup> と 1975 年のアメリカ心臓病学会（AHA report）の冠動脈分類<sup>16)</sup> に従う。

### 3.3. 冠動脈病変と退縮の定義

CAL の定義は日本の従来の基準<sup>17)</sup> による：①冠動脈径が 5 歳未満は 3mm 以上，5 歳以上は 4mm 以上，②冠動脈径が周辺冠動脈径の 1.5 倍以上，③明らかな内径の不整（①はそれぞれ 3 mm 超，4 mm 超と英訳されていることが多い）。退縮は，急性期に生じた CAL が 30 病日以降に本基準を満足しなくなったものと定義し，心エコー，CAG，造影 CT，MRI

のいずれかで判定する。拡大は、CALの基準を満たし、5歳未満4mm未満、5歳以上周辺径の1.5倍未満で瘤状でないものとする<sup>2)</sup>。

### 3.4. Zスコアの定義

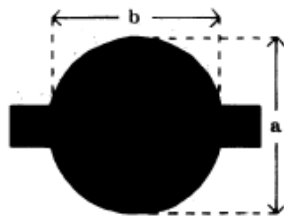
現在、日本川崎病学会 小児冠動脈内径標準値作成小委員会研究代表者 布施 茂登らが進めている日本人小児を対象とした冠動脈内径標準値に基づき<sup>13)</sup>、CALの内径をZスコアでも評価する。体表面積計算式は、性別を問わず、以下のHaycock式を使用する。

$$BSA (m^2) = \text{身長 (cm)}^{0.39646} \times \text{体重 (kg)}^{0.5378} \times 0.02465$$

なお、左右冠動脈における優位性 (dominancy もしくは inequality) の問題は、本標準値作成委員会で検討する。

### 3.5. 冠動脈瘤の形態の定義

冠動脈病変は拡大と瘤に区分し、瘤の形態は、心エコーではなく、CAG, CT, MRI のいずれかで評価する。形態は Onouchi et al. の報告<sup>18)</sup> により以下のように分類する。画像が残されていない場合、スケッチなどを基に判定しても差し支えない。



①球状 (saccular) : 瘤の最大横径 (a) が縦径 (b) 以上。  
 $a \geq b$



②球・紡錘状 (sacculofusiform) : ①と③の中間型。  
 $a < b < 2a$



③紡錘状 (fusiform) : 縦径 (b) が最大横径 (a) の2倍以上。  
 $2a \leq b$



④管状 (tubular) : ③の一種で横径の変化がほとんどないもの。ソーセージ状とも呼ばれる。



### 3.6. 冠動脈の血栓形成・狭窄・閉塞の定義

冠動脈瘤内の血栓形成は、心エコー、CAG、造影 CT、MRI 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、冠動脈径が周辺健常部に比べて 25%未満(すなわち 75%以上狭窄)であるものと定義し、CAG、造影 CT、MRI のいずれかで判断する。狭窄には長い範囲に及ぶセグメント狭窄と局所性狭窄が含まれる<sup>15),19)</sup>。冠動脈閉塞は、CAG、造影 CT、MRI のいずれかで血流が完全に途絶したものとし、閉塞後再疎通を含む。閉塞の機序は、血栓により急に生じる場合と狭窄が徐々に進行して生じる場合がある<sup>19)</sup>。

### 3.7. 狭心症・心筋梗塞、心臓関連死の定義

狭心症は、胸骨部を含む痛み・不快感が労作時やストレス時に出現し、安静やニトログリセリン投与により 10 分以内に軽快する症状で、以下のいずれかの心電図変化を伴うものとする<sup>20)</sup>：非発作時や安静時の所見に比し、①ST 低下：J 点の 0.05 mV 以上の低下および ST 部の水平または下行傾斜型の ST 部下降、②T 波変化：0.1 mV 以上の陰性 T 波。乳幼児では、不機嫌・顔面蒼白・全身状態不良などの変化により、痛みの出現・消失を類推することがある。

心筋梗塞は、30 分以上持続する胸骨下の高度な痛みで、心電図変化および血清酵素の変化があるものとする<sup>20)</sup>。心電図変化は、上記①②のほか、深い Q 波 (0.03 秒以上、Q/R 振幅比 1/3 以上)、左脚ブロックのいずれか、血清酵素の変化は、CK 上昇、AST 上昇、LDH 上昇 (上昇の基準は施設における正常上限の 2 倍以上)、トロポニン T 陽性化のいずれかと定義する。乳幼児では、狭心症と同様に他の症状から痛みを類推することがある。

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構わない。

## 4. データの収集

### 4.1. 対象患者

0 歳～18 歳時に川崎病(不全型を含む)を発症し、CAL の検査として 1992 年 1 月～2011 年 12 月までの 20 年間に、参加施設において初回心臓カテーテル検査・CAG または造影 CT、MRI のいずれかを行った患者。転院例では、他施設で急性期治療や心エコーを行ない各施設で CAG を行った例、各施設で CAG を行った後に他施設に移った例 (転院後の経過を追跡する必要はないが、得られた情報は適宜記載) も含める。川崎病に複数回罹患した例は対象とし、CAL を初めて生じた際のデータを記載する。

## 4.2. 対象患者除外基準

以下のいずれかを満たす者は対象から除外する。

- 1) 急性期の心エコーのデータが不十分で CAL の径が全くわからない。一部でも径がわかっていれば対象に含める（例：右の径はわかるが左が不明の例は対象とする）。
- 2) 初回 CAG, 造影 CT, MRI のいずれかによる CAL の評価を他院で行なった。
- 3) CAL や生命予後に影響を与える基礎疾患がある（例：重篤な先天性心疾患・心筋症・不整脈, 家族性高脂血症, ダウン症等染色体異常, 重篤な他臓器疾患など）。

## 4.3. 予定研究期間と目標症例数

予定研究期間は 2012 年 6 月～2013 年 12 月とし、目標症例数は 1,000 例とする。本研究は、探索的予備研究であるため、統計手法に基づく症例数設定は行っていない。共同研究の参加施設が 15～20 で、各施設の川崎病冠動脈病変に対する CAG, 造影 CT, MRI の件数が平均 50 例と見積られる。精度を高めるためには多数例の症例数が望ましいので、後方視的研究の最大値として 1,000 例と設定した。

## 4.4. 調査項目とデータ入力

以下の項目をデータシートに入力して提出する。データの解析はデータセンターにおいて医療従事者以外の者が行い、本研究以外の目的には使用されない。

### 1) 施設名と患者 ID

施設名はコード化し番号を割り付け、施設番号—患者番号で登録。

### 2) 基本情報

- 生年月日
  - 各施設の基準によっては、生年月のみでも差し支えない。
- 性別
- 川崎病発症年月日
  - 川崎病に複数回罹患した例では、初めて CAL を生じた際の発症年月日。
- 川崎病罹患回数
- CAL を生じた川崎病は何回目の罹患か

### 3) 身体計測値

- 入院中体重
- 入院中身長
  - 発症 90 日以内の計測で、川崎病の診断時に近い（最も早い）時点の数値を、小数点以下 1 桁まで記入する。計測値がない場合は-99.9 と入力する。

- Z スコアの計算に必要なので、急性期（本研究では発症 90 日以内とする）の身体計測値を調査する。身体計測値が得られない場合は、Z スコアの計算から除外する。

#### 4) 最終受診日と生死

- 最終受診年月日
- 生死
  - 原則として、最終受診日での生死。その後の情報（例えば転院先での死亡）があれば適宜記載。
- 死亡年月日
- 心臓関連死か否か
  - 心疾患以外の原因が明らかであれば否とする。心筋梗塞や不整脈など（疑いを含む）のほか、原因不明の死亡は関連死とする。

#### 5) 急性期治療

発症 90 日以内の治療内容を記載する。

- 初回免疫グロブリン療法(IG)の有無
- IG の方法
  - 投与期間が 2 日以内の場合・・・一括
  - 投与期間が 3 日以上の場合・・・分割
- アスピリンの有無
- 他の抗血小板薬の有無
- 他の抗血小板薬の種類
  - 治療の種類は以下の略語を使用する。これ以外は適宜記入する。  
DP：ジピリダモール，TC：チクロピジン，CL：クロピドグレル
- その他の初回治療の有無
- その他の初回治療の種類
  - 治療の種類は以下の略語を使用する。これ以外は適宜記入する。  
PSL：プレドニゾロン，MP：ステロイドパルス，UTI：ウリナスタチン，  
IFX：インフリキシマブ，CYA：シクロスポリン，PE：血漿交換
- 追加治療の有無と種類
  - 治療の種類は以下の略語を使用する。これ以外は適宜記入する。  
IG：免疫グロブリン，PSL：プレドニゾロン，MP：ステロイドパルス，  
UTI：ウリナスタチン，IFX：インフリキシマブ，CYA：シクロスポリン，  
PE：血漿交換

#### 6) 慢性期治療

発症 91 日以降の治療内容を記載する。冠動脈の血栓形成・狭窄・閉塞・狭心症・心筋梗塞・心臓関連死のいずれかを認めた例では、その直前に服用していた薬剤を

記載（複数起こした際は初回の発症時）．認めなかった例では，中断したものも含め経過中にすべての薬剤を記載する．

- アスピリンの有無
- 他の抗血小板薬の有無
- 他の抗血小板薬の種類
  - 治療の種類は以下の略語を使用する．これ以外は適宜記入する．  
DP：ジピリダモール，TC：チクロピジン，CL：クロピドグレル
- ワーファリンの有無
- ワーファリンのコントロール目標値
  - PT-INR 値を記入．以前の例で TT 値を目標にしていた場合は%値で記入する．

#### 7) 心エコー

- 右冠動脈（RCA）最大径
- RCA CAL の有無
- 左冠動脈主幹部（LMT）最大径
- LMT CAL の有無
- 左冠動脈前下行枝（LAD）最大径
- LAD CAL の有無
- 左冠動脈回旋枝（LCX）最大径
- LCX CAL の有無
  - CAL の有無にかかわらず，知りうる範囲で発症 90 日以内に行なった心エコーでの冠動脈最大内径（実測値の mm，小数点以下 1 桁；2 桁目は四捨五入）を記入する．測定時期は各部位で異なっても構わない．
  - 計測データがない場合は-99.9 と入力する．
  - 複数の瘤がある場合は，より大きい瘤の径を記入．
  - CAL の有無は 3.3 の定義により判定する．情報が不十分な例は不明とする．

#### 8) 初回心臓カテーテル・CAG，造影 CT，MRI のいずれかの検査

複数回心臓カテーテル検査・CAG，造影 CT，MRI を行っている場合も初回（第 1 回）のみを調査対象とする．冠動脈瘤最大内径（実測値の mm，小数点以下 1 桁；2 桁目は四捨五入）のほか，わかる範囲で CAL 瘤の有無と形態，部位についても記載する．

- 施行年月日
- RCA 最大径
- RCA CAL の有無と形態
- RCA CAL の部位
- LMT 最大径

- 
- LMT CAL の部位
- LAD 最大径
- LAD CAL の有無と形態
- LAD CAL の部位
- LCX 最大径
- LCX CAL の有無と形態
- LCX CAL の部位
  - CAL の有無にかかわらず，冠動脈最大内径（実測値の mm，小数点以下 1 桁；2 桁目は四捨五入）を記入する．
  - 計測データがない場合は-99.9 と入力する．
  - CAL の有無と退縮は 3.3 の定義により判定する．心エコーで CAL があつたが，心カテ検査でない場合は退縮とする．情報不十分な例は不明とする．
  - CAL の形態は 3.5 を参照．複数の瘤がある際は，より大きい径の瘤について記載する．
  - 瘤の数と部位は AHA の分類<sup>16)</sup> に従い，#番号で表現する．単数の瘤であれば#a；同じセグメントに複数ある場合は#a,#a',#a"；複数のセグメントにある場合は#a,#b,#c；1つの瘤が複数のセグメントにまたがる場合は#a-#b-#cのように書く（最も範囲の広い枝の欄に記入する）．例：LMT がメインであるが LAD～ LCX にもまたがる瘤および LAD に 2 個の瘤が数珠状になっている場合は，#5-#6-#11，#6',#6"と書く．前者は LMT の欄に径と形態を，後者は大きい方の瘤の径と形態を LAD の欄に記入する．

#### 9) 冠動脈（RCA, LMT, LAD, LCX）の経過

- 退縮の有無
- 退縮確認年月日
- 血栓形成の有無
- 血栓形成発見年月日
- 血栓溶解療法の有無
- 血栓溶解療法施行年月日
  - 血栓溶解療法を複数回行っている場合は初回の年月日を記入する．
- 狭窄の有無
  - 75%以上狭窄を狭窄有と判定する．
- 狭窄性病変発見年月日
- 閉塞の有無
  - 閉塞後再疎通も閉塞有と判定する．
- 閉塞性病変発見年月日

- カテーテル治療（PCI）の有無
- カテーテル治療（PCI）の年月日
  - PCIを複数回行っている場合は初回の年月日を記入する。
- 冠動脈バイパス術（CABG）の有無
- 冠動脈バイパス術（CABG）の施行年月日
  - CABGを複数回行っている場合は初回の年月日を記入する。

#### 10) 狭心症・心筋梗塞の有無

複数回起こした場合は初回のイベントについて記載。

- 狭心症の有無
- 狭心症発症年月日
- 心筋梗塞の有無
- 心筋梗塞発症年月日

#### 11) その他

重篤でない合併症，診療内容の補足，転院の情報（施設名は不要）などを自由記載。

### 4.5. データの匿名化

連結可能匿名化を行う。各施設で入力する患者氏名と診療録IDは、データセンターに提出するシートからは削除されるので、第三者が個人を識別できる情報は含まれない。各施設名はコード化される。本研究の性質上、患者の生年月日は必要であるが、各施設の方針によっては生年月のみでも差し支えない。

## 5. 統計学的事項

### 5.1. 研究デザイン

本研究は後方視的コホート研究である。

### 5.2. エンドポイント

- 主要評価項目

主解析は血栓形成，狭窄，閉塞の発生について、Zスコアで表現された内径のオッズ比算出およびROC曲線の作成である。AUC（area under curve）および感度・特異度を考慮した上で適切なカットオフ値を探索することが最終目的である。

- 副次評価項目

主解析に準じて、退縮、狭心症・心筋梗塞・心臓関連死の発生について、内径のZスコアのオッズ比算出とROC曲線作成を行い、それぞれ適切なカットオフ値を探索する。また、冠動脈内径の拡大倍率についても、Zスコアと同様の解析を行う。

### 5.3. 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母性医療診療部に置く。データセンターでは得られたデータの入力、管理、集計、統計処理を行う。

## 6. 倫理的事項

### 6.1. 患者の保護

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

### 6.2. 倫理委員会の承認

研究代表者の施設の倫理委員会において、本研究実施計画書が承認された（受付番号23-105）。本研究への他の参加施設においては、倫理委員会での更なる承認は必須ではない。

### 6.3. 個人情報保護

本研究で得られたデータは他の目的には使用せず、結果を公表する際は患者を特定できる情報は使用しない。研究の元データ、データシートの取り扱いについても、プライバシー保護に十分配慮する。

## 7. 特記事項

### 7.1. 利益相反

本研究には診療に関連する企業等から資金的・人的助成を受けていない。これらの企業等に対して顧問契約等および発行する有価証券をもつ研究者もいない。また、本研究による特許申請などは行わない。

### 7.2. 研究結果の発表

主たる公表論文は、研究代表者または事務局長を筆頭著者として、研究終了後に専門誌に投稿する。副次的な論文は、他の研究者が筆頭著者となって執筆することもある。ただし、研究の紹介目的の学会・総説などの発表は随時行うことができるものとする。公表す

る場合、すべての共著者が投稿前に公表内容を review し、内容に合意した者のみを掲載する。内容に関して議論にても合意が得られない場合、合意しない研究者を共著者に含めないことができる。

### 7.3. 研究資金

本研究は、特定非営利活動法人日本川崎病研究センター 平成23年度川崎病に関する研究助成補助金の提供を受けた。

## 8. 研究組織

### 8.1. 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 部長

〒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 @tmhp.jp

### 8.2. 研究事務局

福島 直哉

東京都立小児総合医療センター循環器科 医員

〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29

TEL: 042-300-5111, FAX: 042-312-8162, E-mail : naoya\_fukushima@tmhp.jp

### 8.3. 研究分担者

加藤 太一 名古屋大学小児科 講師

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

金子 徹治 東京都立小児総合医療センター臨床試験科

小林 徹 群馬大学大学院小児科学分野 助教

佐地 勉 東邦大学医療センター大森病院 小児科 教授

須田 憲治 久留米大学医学部小児科 准教授

野村 裕一 鹿児島大学小児発達病態分野 准教授

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

廣野 恵一 富山大学医学部小児科 助教深澤 隆治 日本医科大学小児科 准教授

布施 茂登 NTT 東日本札幌病院小児科 医長

山岸 敬幸 慶應義塾大学医学部小児科 専任講師

脇 研自 倉敷中央病院小児科 部長



坂本 なほ子 国立成育医療研究センター母性医療診療部 臨床研究員

#### 8.4. データセンター

坂本 なほ子 国立成育医療研究センター母性医療診療部 臨床研究員

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181, E-mail: zscore@ncchd.go.jp

#### 8.5. 参加施設

研究分担者の所属施設をはじめ、RAISE study<sup>5)</sup>に参加した全国の施設を対象とする。1次募集では目標症例数に達しないので、2次募集を行う。

## 9. 参考文献

- 1) 自治医科大学公衆衛生学教室. 第21回川崎病全国調査成績.
- 2) 小川俊一, 赤木禎治, 石井正浩, 他. 2007年度合同研究班報告. 川崎病心臓後遺症の診断と治療に関するガイドライン (2008年改訂版).
- 3) 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.
- 4) 佐地勉, 菌部友良, 上村茂, 他, 日本小児循環器学会学術委員会. 川崎病急性期治療のガイドライン. *日児会誌* 2003;107:1713-1715.
- 5) Kobayashi T, Saji T, Miura M, et al. Randomized Trial of Immunoglobulin plus Prednisolone for Severe Kawasaki Disease. *Lancet*. 2012 ;379:1613-20.
- 6) Miura M, Tamame T, Naganuma T, et al. Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. *Paediatrics & Child Health*. 2011;16:479-484.
- 7) Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:871-876.
- 8) Son MB, Gauvreau K, Burns JC, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr*. 2011;158:644-649.e1.
- 9) 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.
- 10) 一ノ瀬英世, 赤木禎治, 井上治, 他. 川崎病の末梢動脈瘤の検討. *日本小児会誌*. 1986;90:2757-2761.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, et al. Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. *Pediatr Int*. 2010;52:876-82.

- 14) 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.
- 15) 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>
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol.* 1986;7:3-9.
- 19) 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.
- 20) 高齢者高血圧研究グループ. 高齢者高血圧コホート研究.  
<http://www.crsu.org/chears/pdf/keikakusyo.pdf>