

日本川崎病学会 学会主導研究活動報告書

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 (KIDCAR)

委員長	三浦 大	東京都立小児総合医療センター	循環器科
構成委員	鮎澤 衛	日本大学医学部附属板橋病院	小児科
	池田 和幸	京都府立医科大学附属病院	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	名古屋大学医学部附属病院	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
	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
	前田 潤	慶應義塾大学病院	小児科
	三谷 義英	国立大学法人三重大学医学部附属病院	小児科
	須田 憲治	久留米大学病院	小児科
	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

要約

【背景・目的】冠動脈瘤（CAA）をともなう川崎病に対する適切な管理法のエビデンスは、十分確立していない。そこで、後向き研究（ZSP2）の多施設共同体制を基に、レジストリ研究（KIDCAR）を開始した。

【方法】2015年以降に発症し、30病日以降の心エコーで中等瘤（内径4 mm以上かZスコア5以上）のCAAを合併したKD症例を対象に、臨床情報をEDCシステムにより年1回、5年間収集する。一次評価項目は冠動脈イベントの経年的発生率で、リスク因子との関連を解析する。

【成績】47施設から登録された110例について解析した。年齢は、0歳3か月～18歳（中央値2歳7か月）で、男が85例（77%）であった。不全型が59例（54%）、巨大瘤は11例（10%）を占めた。初回免疫グロブリン療法（IVIG）は106例（初期ステロイド併用33例）に行われ、53例（49%）は4病日以内に、19例（18%）は8病日以降にIVIGが開始された。初回IVIG反応例は28例で、78例（72%）は不応例で追加治療を要した。冠動脈イベントは発症1年1か月後までに5例（巨大瘤が4例、中等瘤が1例）に認め、全例ワルファリンを服用していた。

【結語】川崎病のCAAの予防には、早期のIVIG開始と不応例の対策が重要である。CAAが生じた際は、ワルファリン冠動脈イベントの発生に注意が必要である。本レジストリ研究体制は、CAAの管理に関する質の高い臨床研究の基盤になることが期待される。

1. 背景・目的

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、本稿では拡大を含む)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回全国調査によれば¹⁾、2015~16年の発生数は年間約16,000人、罹患率(0~4歳人口10万対年間)は約310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%(拡大1.3%、瘤0.6%、巨大瘤0.05%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²⁾、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、日本の従来³⁾の基準では、冠動脈内径の実測値の4mmと8mmで区分し³⁾、拡大(小瘤)、中等瘤、巨大瘤に分類されてきた。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⁴⁾⁵⁾、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³⁾。

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⁶⁾、Zスコアの5.0と10.0で区分し、実測値の8mmも加味し、小瘤、中等瘤、巨大瘤に区分された。日本でも小児の冠動脈径の正常値が確立したことから⁷⁾、多施設共同後向きコホート研究(ZSP2)が実施され、Zスコアによる分類の妥当性が示された⁸⁾。

CAA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⁹⁾、従来¹⁰⁾の管理法の妥当性は検討を要する。ワルファリン療法¹⁰⁾、直接経口抗凝

固薬(DOAC)、スタチン¹¹⁾、アンジオテンシン受容体拮抗薬¹²⁾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施設共同レジストリ研究体制の基盤が必要である。

すでに北米では、2013年からThe North American Kawasaki Disease Registry (NAKDR)というレジストリ研究が始まっている¹³⁾。今後、北米のビッグデータに伍するような研究成果を、川崎病が発見され患者数が最も多い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。

2. 方法

(1) 研究デザイン

多施設共同前向きレジストリ研究。

(2) 対象

2015年以降に発症した川崎病(不全型を含む)の患者で、発症3年以内に診療を開始し、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CAAを合併した例を登録対象とする。

(3) 調査項目と研究期間

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：症例番号(連結表は各施設で保管)、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、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。

症例登録から5年間の研究期間とする。期間中は最長でも1年毎に定期的な診察と検査を行い、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・治療について報告する。本研究は、5年以上の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。

東京都立小児総合医療センターの臨床試験科内に置かれるデータセンターへの送付は、EDC (REDCapによる電子的データ収集システム)で行う。

(4) 評価項目と統計解析

一次評価項目は、血栓形成、狭窄、閉塞のいずれかによる冠動脈イベントの発生率である。二次評価項目は、主要心イベントの発生率、退縮の発生率、これらのイベントと内服薬の関連である。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。

それぞれのイベントの発生率と95%信頼区間を経年的に算出する。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。

(5) 目標症例数

日本での川崎病の新規患者が年間約16,000人とすると、対象となる中等瘤以上の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例と予想される。

(6) 倫理的事項

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て行う(東京都立小児総合医療センター研究倫理審査委員会承認番号、H28b-60)。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る。本研究は、大学病院医療情報ネットワーク「臨床試験登録システム」に登録し(UMIN 000024768)。

患者・保護者に対する説明と同意取得は、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、診療録に記録する。本研究では、患者の氏名・カルテ番号・住所などの個人情報とは扱わない。登録患者の同定や照会は症例番号を用いて行われる。研究対象者に対する直接的な利益や不利益はないが、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。

(7) 研究資金、利益相反等

日本川崎病学会研究費、東京都立病院臨床研究費を利用した。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。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。

3. 結果

(1) 症例数とCAAの重症度分類

参加47施設から110例が登録され、このうち追跡1年目が75例、2年目が40例であった。年齢は、0歳3か月~18歳(中央値2歳7か月)で、1歳未満が27例、5歳以上は25例であった。性別では男が85例(77%)、診断では不全型が59例(54%)といずれも多数を占めた。

右冠動脈は中等瘤61例、巨大瘤10例、左冠動脈瘤は中等瘤76例、巨大瘤8例で、11例(10%)はいずれかに巨大瘤があった。

(2) 急性期治療

初回免疫グロブリン療法(IVIG)は106例(初期ステロイド併用33例)に行われた。このうち、53例(49%)は4病日以内に、34例は5~7病日に、19例(18%)は8病日以降にIVIGが開始された。

初回IVIG反応例は28例で、2ndライン以降の追加治療を78例(72%)例が受け、このうち58例は3rdライン以降の追加治療を要した。

(3) 慢性期治療と冠動脈イベント

慢性期治療は、アスピリン99例(91%)、ジピリダモール12例、パナルジン14例、

クロピドグレル 19 例、ワルファリン 58 例 (54%)、アンジオテンシン受容体拮抗薬 13 例などに行われていた。

冠動脈イベントは発症 1 年 1 か月後までに 5 例 (5%) に認め、巨大瘤が 4 例 (36%; 心筋梗塞 1 例、不安定狭心症 1 例、血栓 2 例)、中等瘤が 1 例 (1%; 血栓 1 例) であった。4 例は男で、IVIG 未使用が 1 例、IVIG 使用 4 例は全例であった。全例ワルファリンを服用し、クロピドグレルを投与されていた 1 例以外の 4 例はアスピリンを服用していた。

4. 考察

本研究 (KIDCAR) は、日本では初めての冠動脈瘤をともなう川崎病患者のレジストリ研究である。まだ症例数は十分ではないものの、47 施設の協力による体制を確立し、EDC によるデータ収集のシステムを構築したことは意義が大きい。

対象例の急性期治療では、初回 IVIG の開始が 4 病日以内のものが約半数あり、不応例は 72% を占めた。IVIG 不応例が CAA のリスク因子になることが知られている^{3),6)}。不応例予測スコアを基にしたステロイド^{14),15)}、シクロスポリン¹⁶⁾、インフリキシマブ¹⁷⁾などによる初期強化療法および迅速な追加療法が CA 予防に重要と考えられる。

不全型の診断が約半数を占め、8 病日以降に IVIG 開始されたものが 20% 弱であった。これは不全型の診断が難しく、IVIG が遅れた症例も CAA の要因となることを意味する。最近改訂された川崎病診断の手引き (第 6 版) を活用し、症例が揃わない例であっても迅速な診療が行われることが望まれる。

冠動脈イベントは、抗血小板薬とワルファリンの併用にもかかわらず、発症後約 1 年以内に 5% (巨大瘤の 36%) に合併した。全国調査を利用した巨大瘤の後向き研究でも、発症後 2 年以内に心筋梗塞などの重大なイベントが多いことが指摘されており、特に早期の管理に留意すべきである。ワルファリンの CAA のイベント防止に対する有用性は、後向き研

究でのみ示されており¹⁰⁾、効果が不十分である可能性^{8),19)}や出血の副作用やコントロールの難しさが指摘されている²⁰⁾。

今後、ワルファリンに変わる DOAC の適応も期待される。

本研究の限界は、第 1 に目標症例数が到達できてこないことで、より広範囲に施設のリクルートを進めるべきである。第 2 に、二次評価項目である退縮や薬物との関連性が解析できておらず、症例数の蓄積による詳細な解析には至っていない。第 3 に、レジストリ研究の限界として、重症度などの交絡因子の調整が不十分である。

5. 結論

CAA をともなう川崎病患者のレジストリ研究体制を構築した。CAA の予防には IVIG の遅れと不応例の対策が重要で、CAA の管理ではワルファリンを服用していても発症後約 1 年以内の冠動脈イベントの発生に注意が必要である。今後、適切な管理法を確立するためには、より多数例の登録と詳細な解析が期待される。

6. 研究発表

- 1) 三浦大, 鮎澤衛, 池田和幸, 他. 冠動脈瘤をともなう川崎病患者のレジストリ研究 (KIDCAR) 計画. 第 36 回日本川崎病学会・学術集会. 2016 年 10 月.
- 2) 三浦大, 小林徹, 沼野藤人, 他. 冠動脈瘤をともなう川崎病患者のレジストリ研究 (KIDCAR) 体制の構築. 第 54 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 2018 年 7 月.
- 3) Miura M. Long-term outcomes and management of coronary artery (CA) aneurysms in Kawasaki disease (KD)- New findings of multi-institutional collaborative studies in Japan -. 53rd Annual Meeting for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC 2019), Spain. May, 2019.
- 4) 三浦大, 小林徹, 沼野藤人, 他. 冠

動脈瘤をともなう川崎病患者の多施設共同研究 (ZSP2 と KIDACR) : 国際評価に挑む. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 2019 年 6 月.

7. 参考文献

- 1) 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/kawasaki-byou/20170928/mcls24report.pdf>
- 2) 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.
- 3) 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
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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:e927-e999.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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
- 14) Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al.

- Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012 ;379:1613-1620.
- 15) Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2855-862.
 - 16) Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 ;393:1128-1137.
 - 17) Tremoulet AH, Jain S, Jaggi, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1731-1738.
 - 18) 鮎澤衛, 高橋啓, 阿部淳, 他. 川崎病診断の手引き改訂6版
<http://www.jskd.jp/info/tebiki.html>
 - 19) Fukazawa R, Kobayashi T, Mikami M, et al. Nationwide Survey of Patients With Giant Coronary Aneurysm Secondary to Kawasaki Disease 1999-2010 in Japan. *Circ J*. 2017;82:239-246.
 - 20) Baker AL, Vanderpluym C, Gauvreau KA, et al. Safety and Efficacy of Warfarin Therapy in Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2017;189:61-65.