日本川崎病学会 研究小委員会活動報告書

内径の Z スコアによる川崎病冠動脈瘤の重症度の評価 研究小委員会

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: 加藤 太一 名古屋大学大学院 医学系研究科成長発達医学

賀藤 均 国立成育医療研究センター 循環器科

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

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

須田 憲治 久留米大学医学部 小児科

野村 裕一 鹿児島大学医学部 小児発達機能病態学分野

(現:鹿児島市立病院 小児科)

濱岡 建城 京都府立医科大学大学院 小児循環器・腎臓学

(現:宇治徳洲会病院 小児循環器・川崎病センター)

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

布施 茂登 NTT東日本札幌病院 小児科

山岸 敬幸 慶應義塾大学医学部 小児科

脇 研自 倉敷中央病院 小児科

佐地 勉 東邦大学医療センター大森病院 小児科

要約

【背景】川崎病の冠動脈瘤の重症度は内径の実測値で分類されてきたが、体格の要素を考慮するとZスコアによる分類が適切な可能性がある。しかし、内径のZスコアと冠動脈イベントの発生の関連について調査した大規模な研究は存在しない。

【方法】1992~2011年に冠動脈造影を行った 18 歳未満の川崎病患者を対象に、多施設共同後方視的コホート研究を行った。急性期の心エコー所見に基づき、冠動脈瘤の内径の Z スコア 5 未満を小瘤、Z スコア 5 以上 10 未満かつ実測値 8 mm 未満を中等瘤、Z スコア 10 以上または実測値 8 mm 以上を巨大瘤に分類した。各群の冠動脈イベント(血栓形成、狭窄、閉塞)の回避率を、全体と男女別で Kaplan–Meier 法と Log-rank 検定で評価し、さらに Cox比例ハザードモデルでリスク因子を検討した。

【成績】44 施設から得られた 1,033 例のうち、Z スコアを計算できた 1、006 例を解析した。 冠動脈瘤の重症度で有意差があり、小瘤、中等瘤、巨大瘤の 10 年後の冠動脈イベント回避率 は、100%、 96%、 61% (P < 0.001)。 冠動脈イベント回避率は性差があり、それぞれ男性 100%、 94%、 52% (P < 0.001)、女性 100%、100%、75% (P < 0.001) であった。 Cox 比例ハザードモデルによる有意なリスク因子とハザード比(95%信頼区間)は、巨大瘤 8.9 (5.1-15.4)、男性 2.8 (1.7-4.8)、免疫グロブリン療法不応例 2.2 (1.4-3.6)であった。

【考察】内径の Z スコアによる冠動脈瘤の分類は、冠動脈イベントの経時的な発生の評価に有用である。巨大瘤、特に男性と免疫グロブリン不応例では、急性冠症候群予防のために慎重な管理を要する。

1. 背景・目的

川崎病は発生数が増加し、主に冠動脈 瘤の合併のため、先進国では小児の後天 性心疾患の最大の原因である。特に巨大 瘤では、血栓形成・狭窄・閉塞をともな い、不安定狭心症・心筋梗塞、さらには 死亡を引き起こす 1)-4)。最近の巨大瘤の 全国的調査によれば、死亡を6%、心筋梗 塞を 16%に認め、多くは 2 年以内に発症 していた ⁴⁾ 。日本 (JCS:日本循環器学 会)¹⁾、米国 (AHA:アメリカ心臓協会) 2) のガイドラインや英国の総論 3)では、 冠動脈瘤の内径の実測値に基づき管理が 行われてきた。JCS のガイドラインでは、 冠動脈瘤の重症度を内径の実測値により、 4 mm 未満 (拡大あるいは小瘤) 、4 mm 超8mm未満(中等瘤)、8mm以上(巨 大瘤)に分類している。しかし、このよ うな従来の分類は成長や体格の要素を考 慮していない欠点があり、冠動脈瘤の重 症度を過小評価する恐れがある 5。最近、 Tsuda et al.は ^{6), 7)}、体表面積 0.5 m²未満 では実測値 6 mm 以上、0.5 m2以上では 8 mm 以上で冠動脈狭窄や心イベント発 生のリスクが高いと報告した。

冠動脈内径の Z スコアの計算式が、幾つかのグループから提唱され 8 - 11)、冠動脈イベントの発生予測と適切な管理に有用である可能性がある。2017年の新しい AHA のガイドライン 120では、内径の Z スコアに基づく分類が提唱された。 Friedman et al.は 130、この Z スコアに基づく冠動脈瘤の分類と主要イベントや退縮が関連することを報告したが、十分な統計学的パワーと追跡期間で明らかにした研究はない。さらに、年齢、性、瘤の発生に関連するかどうかも不明である。

そこで、冠動脈瘤を有する川崎病患者の大規模なコホートにおいて、内径の Z スコアが経時的な冠動脈イベントの発生に与える影響と他の因子との関連を明らかにするため本研究 140を行った。

2. 方法

(1) 研究デザイン

本研究は、日本の44施設による多施設

共同の後方視的コホート研究である 14)。 1992年1月から2011年12月までに心 臓カテーテル検査、造影 CT 検査、MRI 検査による冠動脈画像の評価造影を受け た 19 歳未満の連続した川崎病患者を対 象とした。急性期に心エコー検査による 冠動脈内径のデータがない患者、参加施 設で初回の冠動脈造影を行っていない患 者、家族性高コレステロール血症・心筋 症・重症先天性心疾患といった冠動脈病 変や生命予後に影響を与える疾患の患者 は除外した。本研究はヘルシンキ宣言と 厚生労働省の倫理指針に準拠し、中央施 設である東京都立小児総合医療センター の倫理委員会の承認を得て(承認番号 H23-105) 、UMIN ネットワークに登録 して (UMIN000010606) 実施した。

(2)変数

川崎病患対象患者について、年齢、性、 最も早期の体重・身長、最終診察日、生 死、冠動脈の内径、瘤の形状・数、薬物 療法、カテーテル・外科的治療、心予後 に関するデータを収集した。診断時の年 齢は、1歳未満、1以上5歳未満、5歳以 上に分類した。薬物療法は、免疫グロブ リン療法(IVIG)、ステロイド(プレド ニゾロンまたはメチルプレドニゾロンパ ルス)、ウリナスタチン、インフリキシ マブ、シクロスポリン、血漿交換といっ た急性期の抗炎症療法、急性期・慢性期 の抗血小板療法、慢性期のワルファリン の使用である。本研究では、90 病日以内 を急性期、91 病日以降を慢性期とし、初 回 IVIG の後に何らかの追加治療を受け た場合に IVIG 不応例と定義した。

右冠動脈および左冠動脈の主幹部・左前下行枝・回旋枝の最大内径は急性期の心エコー検査で、冠動脈瘤の形状と個数は初回の冠動脈造影で評価した。冠動脈瘤の形状は、横径が縦径の半分より大きいものを球状、半分以下のものを紡錘状(管状を含む)と分類した 15)。複数の冠動脈瘤がある場合は、最大径の瘤の形状と存在する血管における瘤の個数をデータとした。

冠動脈のカテーテル・外科的治療は、

血栓溶解術、経皮的カテーテルインター ベンション(バルーン拡張、ステント留 置)、バイパス手術とし、その実施、血 栓、狭窄(AHA 分類で 75%以上)、閉塞、 不安定狭心症、心筋梗塞、心臓関連死の 有無を調査した。血栓は心エコーまたは 冠動脈造影で、狭窄と閉塞はフォローア ップ時の冠動脈造影で診断した。本研究 では、血栓、狭窄、閉塞を冠動脈イベン ト、心臓カテーテル・外科的治療、安定 狭心症、心筋梗塞、心臓関連死を主要心 イベントと定義した。冠動脈瘤の有無は、 日本の厚生労働省の定義 16)によった:① 冠動脈径が5歳未満は3 mm以上、5歳 以上は 4 mm 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。

(3) 冠動脈瘤の重症度

急性期の心エコーによる各枝の内径の最大値を、LMS 法で導かれたモデルで Z スコアに変換した ¹¹⁾。冠動脈瘤の重症度は、AHA の Z スコアに基づく分類によった ^{4),6)}:小瘤 Zスコア 5 未満、中等瘤 Zスコア 5 以上 10 未満かつ実測値 8 mm 未満、巨大瘤 Zスコア 10 以上または実測値 8 mm 以上。 Z スコアが計算できず実測値が 8 mm 未満の場合は分類不能とした。また、JCS のガイドラインを参照し¹⁾、内径の実測値 4 mm 未満、4 mm 以上 6 mm 未満、6 mm 以上 8 mm 未満、6 mm 以上 7 mm 以上 6 mm 未満、6 mm 以上 8 mm 大高、6 mm 以上に重症度分類した評価も行った。

急性期の心エコーによる各枝の内径の最大値を、LMS 法で導かれたモデルで Zスコアに変換した $^{11)}$. 冠動脈瘤の重症度は、AHA の Z スコアに基づく分類によった $^{4),6}$: 小瘤 Zスコア 5 未満、中等瘤 Zスコア 5 以上 10 未満かつ実測値 8 mm 未満、巨大瘤 Zスコア 10 以上または実測値 8 mm 以上. Zスコアが計算できず実測値が 8 mm 未満の場合は分類不能とした。また、JCS のガイドラインを参照し $^{1)}$ 、内径の実測値 4 mm 未満、 4 mm 以上 6 mm 以上 8 mm 以上に重症度分類した評価も行った。

(4) 統計学的解析

患者背景は全対象について重症度別に 記述し、連続変数は中央値と四分位、カ テゴリ変数は頻度と割合で示した。左右 の冠動脈については、冠動脈イベントの 累積発生率を重症度別に Kaplan-Meier 法で評価し、Log-rank 検定で比較し、さ らに性別に分け同様の解析を行った。冠 動脈イベントの危険因子を同定するため に、強制投入法による Cox 比例ハザード モデルを用い、ハザード比と 95%信頼区 間を算出した。説明変数は年齢、性、冠 動脈瘤の形状、個数、重症度、急性期・ 慢性期の薬物療法である。主要心イベン トについても、Kaplan-Meier 法と Cox 比例ハザードモデルを用い同様に解析し た。すべての統計解析は SPSS ver. 23.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) で行っ た。

3. 結果

(1) 症例数と特徴

研究期間中に参加44施設で冠動脈造影 を実施した患者は合計1.033例であった。 そのうち、急性期の心エコー検査で冠動 脈内径のデータが得られなかった患者は 27 例あり、冠動脈病変や生命予後に影響 を与える重大な疾患の合併例はなかった。 したがって、本研究では 1,006例 (男 714) 例、女 292 例)を対象とした。川崎病と 診断した年齢は中央値 1.8 年 (最小値 0.07、最大值15.7年、四分位0.6-3.8年) で、フォローアップ期間は中央値 6.4 年 (最小値 0.04、最大値 22.5 年、四分位 2.8-11.1年)だった。初回冠動脈造影は、 3 例の造影 CT を除きすべて心臓カテー テル検査で評価し、発症から 0.0~14.7 年(中央値 0.4 年、四分位 0.2-1.4 年) に実施し、799例 (79%)を2年以内に行 った。

初期治療として、IVIG を 882 例 (88%) に行い、42 例 (5%) にステロイド。36 例 (4%) に蛋白分解酵素阻害薬、3例 (0.3%) にインフリキシマブを併用した。IVIG の時期については調査しなかった。このう

ち、510 例(58%)が不応例で追加治療 を受けた: IVIG 追加 442 例、ステロイド 209 例、蛋白分解酵素阻害薬 112 例、シ クロスポリン 17 例、インフリキシマブ 25 例、血漿交換 16 例。

(2) 冠動脈瘤の重症度分類

対象を小瘤、中等瘤、巨大瘤、分類不能に分け、性、年齢、冠動脈瘤の形状・個数、IVIGの反応性、ワルファリン使用、冠動脈イベント数と主要心イベント数を含めた各群の特徴を表1に示す。冠動脈イベントと主要心イベントは、それぞれ中等瘤の17例(4%)と7例(2%)、巨大瘤の93例(34%)と50例(18%)に生じた。

(3) 経時的なイベントの発生

内径の Z スコアに基づき分類した小瘤、中等瘤、巨大瘤の 10 年後の冠動脈イベント回避率は 100%、96%、61% (P < 0.001)で、主要心イベント回避率は 100%、98%、81% (P < 0.001)であった。内径の Z スコアに基づき分類した 冠動脈瘤別の Kaplan—Meier 曲線を性別に作成した(図1、図2)。 冠動脈イベントと主要心イベント回避率は、中等瘤と巨大瘤で女性に比べ男性で低値であった。小瘤、中等瘤、巨大瘤の 10 年後の冠動脈イベント回避率は、男性100%、94%、52% (P < 0.001)、女性 100%、100%、75% (P < 0.001)であった。10 年後の主要心イベント回避

表1. 冠動脈の重症度別の特徴

表1. 対動脈の重症度別の特徴	A				/\ * T → {\\ 2
	全体	小瘤	中等瘤	巨大瘤	分類不能 ^a
患者数	1006	134	425	273	174
男, n (%)	714 (71)	102 (76)	312 (73)	174 (64)	126 (72)
診断時年齢, n (%)					
1歳未満	341 (34)	21 (16)	149 (35)	101 (37)	70 (47)
1歳以上5歳未満	501 (50)	78 (58)	225 (53)	118 (44)	80 (41)
5歳以上	157 (16)	35 (26)	51 (12)	52 (19)	19 (11)
瘤の特性, n (%)					
形状					
正常・退縮	630 (63)	109 (81)	273 (65)	88 (33)	160 (94)
拡張	94 (9)	17 (13)	49 (12)	23 (9)	5 (3)
紡錘状	126 (13)	0 (0)	43 (10)	77 (29)	6 (4)
球状	148 (15)	8 (6)	58 (14)	82 (30)	0 (0)
個数					
1個	231 (23)	19 (14)	99 (23)	79 (29)	34 (20)
2個以上	243 (24)	13 (10)	86 (20)	127 (47)	17 (10)
治療, n (%)					
初回IVIG不応	510 (51)	58 (44)	214 (51)	177 (65)	61 (37)
ワルファリン使用	219 (22)	1 (1)	58 (14)	149 (55)	11 (6)
冠動脈造影所見, n (%)					
血栓形成	47 (5)	0 (0)	3 (1)	42 (15)	2 (1)
狭窄	92 (9)	0 (0)	13 (3)	64 (23)	15 (9)
閉塞	49 (5)	0 (0)	3 (1)	42 (16)	4 (2)
虚血性心疾患, n (%)					
不安定狭心症	14 (1)	0 (0)	1 (0.2)	11 (4)	2 (1)
心筋梗塞	21 (2)	0 (0)	1 (0.2)	19 (7)	1 (1)
心臓関連死	5 (0.5)	0 (0)	0 (0)	5 (2)	0 (0)
冠動脈インターベンション, n (%)					
PCI	23 (2)	0 (0)	3 (1)	18 (7)	2 (1)
PTCR	28 (3)	0 (0)	2 (0.5)	25 (9)	1 (1)
CABG	20 (2)	0 (0)	1 (0.2)	18 (7)	1 (1)
エンドポイント, n (%)					
冠動脈イベント b	127 (13)	0 (0)	17 (4)	93 (34)	17 (10)
主要心イベント ^c	59 (6)	0 (0)	7 (2)	50 (18)	2 (1)

PCI, カテーテル治療; PTCR, 経皮[経管]的冠動脈血栓溶解療法; CABG, 冠動脈バイパス術.

^a 冠動脈瘤の内径のZスコアが計算できず、実測値が8 mm未満の場合、分類不能とした.

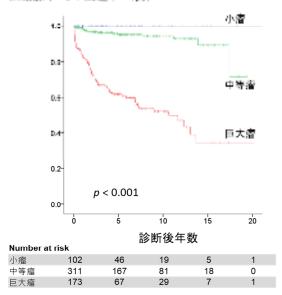
^b 血栓形成, 狭窄, 閉塞を冠動脈イベントと定義した.

^c 不安定狭心症, 心筋梗塞, 心臓関連死, PCI, PTCR, CABGを主要心イベントと定義した.

率は、男性100%、97%、74%(P<0.001)、 女性100%、100%、92%(P<0.001)で あった。同様の性差は、内径の実測値に よる重症度分類でも認められた(図3、 図4)。

また、急性期治療に対する反応別では、 小瘤、中等瘤、巨大瘤の 10 年後の冠動脈 イベント回避率は、IVIG 反応例 100%、 96%、79%(P < 0.001)で、不応例 100%、 96%、51% (P < 0.001) であった。10 年後の主要心イベント回避率は、IVIG 反 応例 100%、97%、90% (P = 0.01) で、

冠動脈イベント回避率 (男)



不応例 100%、 98%、 76% (P < 0.001) であった。

(4) イベントのリスク因子

冠動脈イベントと主要心イベントに関し、中等瘤と巨大瘤に関するリスク因子について Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。イベントの粗リスクと調整リスクを表 2 に示す。単変量解析では、巨大瘤、男性、球状、複数の瘤、IVIG 不応はいずれのイベントでも、5 歳以上は主要心イベントのみの統計学的に有意なリスク因子であった。多変量解析では、

冠動脈イベント回避率(女)

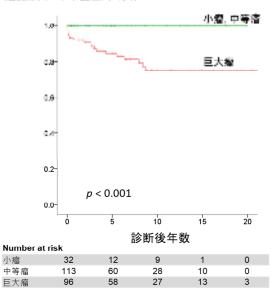


図1. 冠動脈瘤サイズ別, 冠動脈イベント回避率

主要心イベント回避率(男)

主要心イベント回避率(女)

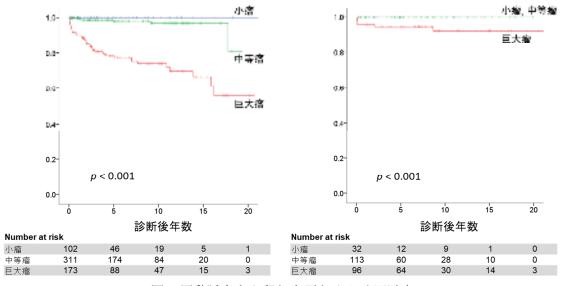
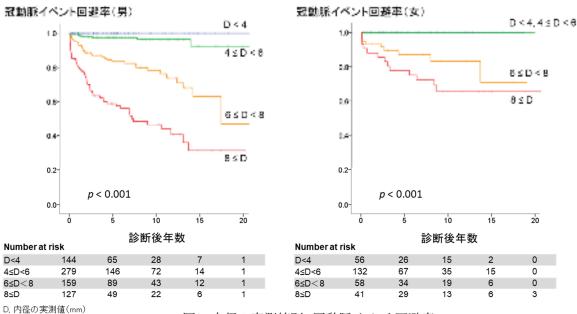


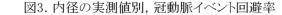
図2. 冠動脈瘤サイズ別, 主要心イベント回避率

巨大瘤、男性、初回 IVIG 不応がいずれのイベントでも、5 歳以上の年齢は主要心イベントのみの独立したリスク因子であった。

ワルファリンの使用を説明変数に加えると、冠動脈イベントにも(ハザード比5.4、95%信頼区間3.6-8.2、P < 0.001)、

主要心イベントにも (8.1、4.3-15.1、P < 0.001) 有意に関連していた。しかし、イベントを血栓、閉塞、経皮的冠動脈血栓溶解術、心筋梗塞、心臓関連死の血栓に関するものに限定すると有意にはならなかった。また、両側冠動脈瘤はいずれのイベントとも有意に関連しなかった。





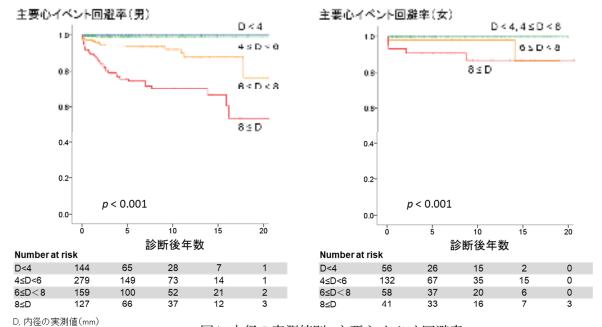


図4. 内径の実測値別, 主要心イベント回避率

表2. 冠動脈イベントと主要心イベントに関するコックス回帰分析

冠動脈イベント									
	単変量				多変量				
	ハザード比	95%信頼区間		P 値	ハザード比	95%信頼区間		P 値	
巨大瘤 vs.中等瘤	9.3	5.4	15.9	<0.001	8.9	5.1	15.4	<0.001	
男	2.4	1.4	4.0	0.001	2.8	1.7	4.8	< 0.001	
診断時年齢 vs.1歳以上5歳未満									
1歳未満	₹ 0.8	0.5	1.3	0.470	0.8	0.5	1.3	0.446	
5歳以上	1.4	0.9	2.4	0.160	1.1	0.7	1.8	0.720	
球状の瘤	2.0	1.3	2.9	0.001	1.1	0.7	1.7	0.609	
2個以上の瘤	2.6	1.7	3.8	<0.001	1.2	8.0	1.8	0.391	
初回MG不応	3.0	1.9	4.9	<0.001	2.2	1.4	3.6	0.001	

主要心イベント										
		単変量				多変量				
	ハザード比	95%信頼区間 P 値		P 値	ハザード比	95%信頼区間		P 値		
巨大瘤 vs.中等瘤	12.3	5.3	28.9	<0.001	11.5	4.8	27.6	<0.001		
男	4.6	1.8	11.6	0.001	5.2	2.0	13.1	0.001		
診断時年齢 vs.1歳以上5歳未満										
1歳未満	1.3	0.7	2.5	0.380	1.5	8.0	2.9	0.211		
5歳以上	2.6	1.3	5.0	0.010	2.3	1.2	4.6	0.016		
球状の瘤	2.2	1.3	3.9	0.003	1.3	0.7	2.2	0.406		
2個以上の瘤	2.5	1.5	4.4	0.001	1.0	0.6	1.8	0.923		
初回IVIG不応	4.0	2.0	8.0	<0.001	3.1	1.5	6.3	0.002		

NIG,免疫グロブリン療法

4. 考察

本研究は ¹⁴⁾、1、000 例以上の冠動脈瘤を対象とした大規模なコホートにおいて、内径の Z スコアに基づく重症度分類が、冠動脈イベントと主要心イベントの経時発生に関連することを示した報告である。巨大瘤では冠動脈イベントも主要心イベントが発生率が高く、小瘤ではイベントがなかった。男性と IVIG 不応例では冠動脈イベントと主要心イベントが高率に発生したことは重要な知見である。

巨大瘤では、冠動脈イベントも主要心イベントも、イベント回避率は最低であった。冠動脈瘤の形態と数は、単変量解析ではイベントに関連していたが多変量では有意でなく、内径の大きさと交絡したためと考えられた。病理学的には内腔の筋線維芽細胞の増殖(LMP: luminal myofibroblastic proliferation)と壁在血栓が生じ 170、血行動態的なずり応力の減少と血流パターンの障害と相まって 18、

巨大瘤の狭窄・閉塞を引き起こすと推測される。Suda et al。はワルファリンが巨大瘤の心筋梗塞の予防に有用と報告しているが 19)、おそらく重症例ほどワルファリンを投与するという交絡のため、本研究では有効性を示すことはできなかった。一方、小瘤の患者は、冠動脈イベントも三避率は 100%であったが、長期の合併症には注意が必要である。

われわれは、女性に比して、男性が冠動脈イベントと主要心イベントの有意なリスク因子であり、性差が冠動脈内径のZスコアと量的交互作用があることを発見した。中等瘤と巨大瘤のイベント回避率は男性で低く女性で高く、特に女性の中等瘤はほとんどイベントがなかった。性差の一因は、男性は血管炎の程度が強いため血管壁の障害も高度なためと推測される。あるいは、成人の虚血性心疾患と同様に200,210、性ホルモン、生活スタイル、行動パターンなどの複雑な要因が関与し

ているかもしれない。心合併症のある川崎病の男性は一般集団に比べ死亡率が高いが、女性では高くないという報告は²²⁾、本研究の成績に合致する。すなわち、女性に比べ、男性は川崎病に罹患し易く冠動脈瘤も合併し易く^{1)、23)}、さらに予後も不良であるといえる。

冠動脈イベントと主要心イベントには、 IVIG 不応も有意に関連した。 Onouchi et al。は、IVIG で治療しない患者に比べ、 IVIG で治療した患者は、狭窄率が低く退 縮率が高いと報告している 24% IVIG 不応 例では、炎症による血管壁の障害が高度 であるので、イベントの発生が起こりや すい可能性がある。 Friedman et al。 は 13)、10 病日以内の IVIG とステロイドや インフリキシマブを含む抗炎症薬による 治療では、冠動脈瘤の予後が良いことを 示した。本研究では、IVIG の量や時期、 追加治療の影響などについては、交絡因 子とデータ不足のため解析できなかった。 本研究には、主に後方視的研究に起因 する幾つかの限界がある。第1に、冠動 脈造影の適応や時期は担当医によって異

なり、イベントのリスクがある患者のほ うが冠動脈造影を受けやすい傾向があり 得る。初回の冠動脈造影は必ずしも急性 期に行われていないため。形態や数とい った冠動脈の情報は、心エコーで内径を 測定した状況を反映していない場合があ る。第2に、冠動脈造影を受ける前に死 亡した患者は含まれないので、主要心イ ベントの発生率を過小評価している可能 性がある。第3に、急性期・慢性期の治 療方針は施設間で相違があり、IVIG 不応 例に対する追加治療の選択、抗血小板薬 やワルファリンの開始・中止などは担当 医の決定に依存する。第4に、本研究の 対象は日本人に限定しているので、他国 に適応できるかは明らかでない。

5. 結論

川崎病患者において、内径の Z スコア による冠動脈瘤の重症度評価は、冠動脈 イベントと主要心イベントの経時的な発

生の評価に有用であった。いずれのイベント発生にも、男性と IVIG 不応が有意に関連した。Z スコアによる評価は、国や人種間の比較にも役立ち ²⁵⁾、虚血性心疾患予防の管理のみならず今後の国際的な臨床試験にも有用であると期待される。さらに、性差、IVIG 不応といった因子も臨床的な管理や研究に考慮するべきである。

6. 研究発表

- 1) Miura M. Kobayashi T. Kaneko T. 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.
- 2) Fukushima N, Miura M.
 Estimation of the severity of
 coronary artery aneurysm by
 z-score of the internal diameter in
 Kawasaki disease. Eleventh
 International Kawasaki Disease
 Symposium. Feb, 2015.
- 3) 福島直哉,三浦大,小林徹,他.川 崎病冠動脈瘤の予後に内径の Z スコ アに加えて γ - グロブリン療法の反 応性が関わる-ZSP2 サブ解析-.第 35 回日本川崎病学会・学術集会. 2015 年 10 月
- 4) Miura M, Fukushima N, Kaneko T, et al. Severity assessment of coronary artery aneurysm by z-score of the internal diameter in Kawasaki disease. American Heart Association Scientific Sessions 2015. Nov, 2015.
- 5) 三浦大,小林徹,福島直哉,他.内径のZスコアによる川崎病冠動脈瘤の重症度の評価.第53回日本小児循環器学会総会・学術集会.2016年7月.
- 6) 三浦大. 内径の Z スコアによる川崎 病冠動脈瘤の重症度の評価. 第 36 回 日本川崎病学会. 2017 年 10 月

7. 参考文献

- 1) JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version. Circ J. 2014;78:2521-2562.
- 2) 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;110:2747-2771.
- 3) Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D,et al. Management of Kawasaki disease. Arch Dis Child. 2014;99:74-83.
- 4) 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.
- 5) Manlhiot C, Millar K, Golding F,et al. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. Pediat Cardiol. 2010;31:242-249.
- 6) Tsuda E, Tsuji N, Hayama Y. Stenotic lesions and the maximum diameter of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. J Pedaitr 2018 (in press).
- 7) Tsuda E, Tsuji N, Hayama Y. Cardiac events and the maximum diameter of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. J Pediatr. 2017;188:70-74.e1.
- 8) de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, et al. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. J Pediatr. 1998;133:254-258.

- 9) Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:60-74.
- 10) McCrindle BW, Li JS, Minich LL,et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. Circulation. 2007;116:174-179.
- 11) Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, et al. (Z Score Project Investigators). 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.
- 12) 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.
- 13) Friedman KG, Gauvreau K,
 Hamaoka-Okamoto A, et al.
 Coronary artery aneurysms in
 Kawasaki disease: risk factors for
 progressive disease and adverse
 cardiac events in the US
 population. J Am Heart Assoc.
 2016;5(9):e003289.
- 14) Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, 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.
- 15) 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.
- 16) 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 (in Japanese).
- 17) Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. PLoS One. 2012;7:e38998.
- 18) Ohkubo T, Fukazawa R, Ikegami E,et al. Reduced shear stress and disturbed flow may lead to coronary aneurysm and thrombus formations. Pediatr Int. 2007;49:1-7.
- 19) 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.
- 20) Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease; Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys. Circulation. 1997;95:252-64.
- 21) Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention; What a difference a decade makes. Circulation. 2011;124:2145-2154.
- 22) Nakamura Y, Aso E, Yashiro M,et al. Mortality among Japanese with a history of Kawasaki disease: results at the end of 2009. J Epidemiol. 2013;23:429-34.
- 23) Lin MT, Sun LC, Wu ET, et al. Acute and late coronary outcomes in 1073 patients with Kawasaki disease with and without intravenous gamma-immunoglobulin therapy. Arch Dis Child. 2015;100:542-547.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) Ronai C, Hamaoka-Okamoto A, Baker AL, et al. Coronary Artery Aneurysm Measurement and Z Score Variability in Kawasaki Disease. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29:150-157.

8. 謝辞

本研究に御協力いただいた下記の皆様に深謝申し上げます。また、本研究をはじめ種々の川崎病研究を御指導いただいた佐地 勉 先生は2017年5月22日に御逝去されました。心からご冥福をお祈り申し上げます。

9. 研究参加施設(協力者)

秋田大学医学部(豊野 学朋)、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(古野 憲司)、群馬県立小児医療セ ンター(下山 伸哉)、群馬県済生会前橋病 院(下山 伸哉)、浜松医科大学(岩島 広島市立広島市民病院(森藤 祐次、 鎌 政博)、北海道大学医学部(武田 人)、茨城県立こども病院(塩野 淳子)、 独立行政法人地域医療機能推進機構大阪 病院(佐野 哲也)、社会保険中京病院(大 森大輔、 加藤 太一)、名古屋第一赤 十字病院(三井 さやか)、鹿児島大学医学 部(野村 裕一)、金沢医科大学医学部(中 常之)、慶應義塾大学医学部(前田 山岸 敬幸)、北里大学医学部(石井 北川 篤史、 緒方 昌平)、高知大学医学 部(山本 雅樹)、倉敷中央病院(脇 久留米大学医学部(須田 憲治)、京都府立 医科大学(池田 和幸、 濱岡 建城)、九 州大学医学部(山村 健一郎)、三重大学医

学部(三谷 義英、大橋 啓之)、名古屋 大学医学部(深澤 佳絵、 加藤 太一)、 国立成育医療研究センター(小林 徹、 益田 博司、金子 正英、賀藤 均)、 防衛医科大学校(川村 陽一)、日本大学医 学部(鮎澤 衛、 小森 暁子)、新潟市民 病院(佐藤 誠一)、新潟大学医学部(鈴木 博、 渡辺 健一)、日本医科大学(林 美 雪、渡邉 誠、深澤 隆治)、NTT東日 本札幌病院(布施 茂登)、大垣市民病院 (倉石 建治、 西原 栄起)、大阪医科大 学(片山 博視、 奥村 謙一)、済生会宇 都宮病院(高橋 努)、札幌医科大学医学部 (堀田 智仙)、信州大学医学部(赤澤 陽 平、 元木 倫子、 松崎 聡)、聖マリア ンナ医科大学(麻生 健太郎)、手稲渓仁会 病院(南雲 淳)、東邦大学医療センター大森病院(高月 晋一、佐地 勉)、東海大学医学部(菅沼 栄介、松田 晋一)、徳島大学医学部(早渕 康信)、東京医科歯科大学(土井 庄三郎)、東京都立小児総合医療センター(福島 直哉、金子 徹治、三浦 大)、東京女子医科大学八千代医療センター(本田 隆文、寺井 勝)、富山大学医学部(廣野 恵一)、横須賀市立うわまち病院(宮本 朋幸).

10. データ管理

友常 雅子、吉田 眞紀子、尾関 彩(東京都立小児総合医療センター 臨床研究 支援センター)