

RAISE Study

重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用投与のランダム化比較試験

FAX 登録・割付申込用紙

申込日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 申込者名： \_\_\_\_\_

施設名： \_\_\_\_\_ 施設登録番号： \_\_\_\_\_

患者情報

患者イニシャル(姓・名)： \_\_\_\_\_ ・ \_\_\_\_\_ 性別： 男 ・ 女

リスクスコア点数 \_\_\_\_\_ 点

患者背景

月齢： \_\_\_\_\_ ヶ月 治療開始病日 (割付時病日)： \_\_\_\_\_ 病日

血液検査結果

好中球%： \_\_\_\_\_ % 血小板数： \_\_\_\_\_  $\times 10^4/\text{mm}^3$

AST： \_\_\_\_\_ IU/L Na： \_\_\_\_\_ /mmol CRP： \_\_\_\_\_ mg/dL

対象基準 (該当している場合は□にチェックを入れる)

- 発熱を伴っている
- 診断病日が第8病日以内
- 治療開始前に冠動脈病変を合併していない (心エコー検査)
- 川崎病に初めて罹患
- 川崎病類似疾患でない
- 活動性重症細菌感染症を合併していない
- 1ヶ月以内に内服、静注、筋注、皮下注の経路でステロイド投与を受けていない
- 6ヶ月以内にガンマグロブリン静注を受けていない
- 重篤な基礎疾患がない
- 文書で家族、もしくは本人の本試験への参加同意が得られている

データセンター記入欄

FAX 返送日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

割 付： 適 格 ・ 不 適 格 割付番号： \_\_\_\_\_

治療方法： \_\_\_\_\_

# RAISE Study 有害事象急送一次報告書

急送報告に該当する有害事象発生から 72 時間以内にデータセンターへ連絡してください

データセンターへの報告日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

施設名： \_\_\_\_\_ 担当医名： \_\_\_\_\_ 記入者名： \_\_\_\_\_

施設研究責任者名： \_\_\_\_\_ FAX： \_\_\_\_\_ TEL： \_\_\_\_\_

## ① 症例に関する情報

登録番号： \_\_\_\_\_ 有害事象発生時月齢： \_\_\_\_\_ ヶ月 性別： M / F

## ② 有害事象の転帰（有害事象発生日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日）

- プロトコール治療中またはプロトコール治療薬最終投与日から 30 日以内の全ての死亡  
 その他

有害事象の概要（有害事象の具体的内容、関連する治療歴や検査データを含む）

## ③ 有害事象と因果関係が疑われる治療

薬剤名： \_\_\_\_\_ 投与量/日： \_\_\_\_\_ 投与方法： \_\_\_\_\_

薬剤名： \_\_\_\_\_ 投与量/日： \_\_\_\_\_ 投与方法： \_\_\_\_\_

薬剤名： \_\_\_\_\_ 投与量/日： \_\_\_\_\_ 投与方法： \_\_\_\_\_

## ④ プロトコール治療との因果関係について報告者の評価

- |                                       |          |                        |  |
|---------------------------------------|----------|------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> definite     | 明確に      | } → 死亡と関係があると思われる有害事症  | <div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 30px;"></div> |
| <input type="checkbox"/> probable     | 多分、十中八九は |                        |  |
| <input type="checkbox"/> possible     | ありそうな    |                        |  |
| <input type="checkbox"/> unlikely     | ありそうにない  | } → 事故、自殺、殺人、急死、不明から選択 | <div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 30px;"></div> |
| <input type="checkbox"/> not related  | 関係ない     |                        |  |
| <input type="checkbox"/> unassessable | 評価不能     |                        |  |

## ⑤ 研究事務局受領記録

報告受領日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 研究事務局署名： \_\_\_\_\_

# RAISE Study 有害事象報告書

急送二次報告 (15日以内)   
  通常報告 (15日以内)   
  追加報告

データセンターへの報告日：西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日

施設名：\_\_\_\_\_ 担当医名：\_\_\_\_\_ 記入者名：\_\_\_\_\_

施設研究責任者名：\_\_\_\_\_ FAX：\_\_\_\_\_ TEL：\_\_\_\_\_

## ① 症例に関する情報

登録番号：\_\_\_\_\_ 有害事象発生時月齢：\_\_\_\_\_ヶ月 性別：M / F

## ② 有害事象の転帰 (有害事象発生日：西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日)

- 死亡：最終治療日より\_\_\_\_\_ →  30日以内     31日以降  
 Grade4の有害事象 \_\_\_\_\_ →  予期されないもの     予期されるもの  
 予期されないGrade3の有害事象  
 その他

## ③ 有害事象の内容とプロトコール治療との因果関係

有害事象の内容	Grade	因果関係が疑われる 治療法・薬物	因果関係 の程度 <sup>1)</sup>	発生時期 (第何病日)	転帰	死亡の場合 因果関係の程度

1) 因果関係の程度： definite(明確に)、probable (多分、十中八九は)、possible (ありそうな)  
 unlikely (ありそうにない)、not related (関係ない)、unassessable (評価不能)

## ④ 症例報告の詳細 (別紙添付付\_\_\_\_\_枚)

## ⑤ 研究事務局の記録

1. 報告受領日：西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日 研究事務局署名：\_\_\_\_\_
2. 研究代表者への報告日：西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日
3. グループ代表者への報告日：西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日
4. 本有害事象への研究代表者としての対応
  - 参加施設への通知日：西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日
  - 症例登録一時中止日 (データセンターへの連絡日)：西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日
  - 効果・安全性評価委員会への審査依頼日：西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日
5. 厚労省への「医薬品等安全性情報」の提出確認日：西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日
6. 当該企業への「副作用自発報告」の提出確認日：西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日

### 参考資料3 本研究で使用する各薬剤の副作用（添付文書より抜粋）

#### プレドニゾン

##### （1）重大な副作用

1)誘発感染症，感染症の増悪，2)続発性副腎皮質機能不全，糖尿病，3)消化管潰瘍，消化管穿孔，消化管出血，4)膵炎，5)精神変調，うつ状態，痙攣，6)骨粗鬆症，大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死，ミオパチー，7)緑内障，後囊白内障，中心性漿液性網脈絡膜症，多発性後極部網膜色素上皮症，眼圧上昇，緑内障，8)血栓症，9)心筋梗塞，脳梗塞，動脈瘤，10)硬膜外脂肪腫，11)腱断裂

##### （2）その他の副作用

過敏症：発疹等

内分泌系：月経異常，クッシング症候群様症状等

消化器：下痢，悪心・嘔吐，胃痛，胸やけ，腹部膨満感，口渇，食欲不振，食欲亢進等

精神神経系：多幸症，不眠，頭痛，めまい等

筋・骨格：筋肉痛，関節痛等

脂質・蛋白質代謝：満月様顔貌，野牛肩，窒素負平衡，脂肪肝等

体液・電解質：浮腫，血圧上昇，低カリウム性アルカローシス等

眼：網膜障害，眼球突出等

血液：白血球増多等

皮膚：ざ瘡，多毛，脱毛，色素沈着，皮下溢血，紫斑，線条，そう痒，発汗異常，顔面紅斑  
脂肪織炎等

その他：発熱，疲労感，ステロイド腎症，体重増加，精子数及びその運動性の増減，尿路結石，創傷治癒障害，皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

#### 免疫グロブリン製剤

##### （1）重大な副作用

1)ショック，アナフィラキシー様症状，2)肝機能障害，黄疸，3)無菌性髄膜炎，4)急性腎不全，5)血小板減少，6)肺水腫，7)血栓塞栓症，8)心不全

##### （2）その他の副作用

過敏症：発疹，蕁麻疹顔面潮紅，局所性浮腫，そう痒感，全身発赤等

精神神経系：振戦，痙攣，傾眠，意識障害，不穏

循環器：顔色不良，四肢冷感，血圧上昇，徐脈

呼吸器：咳嗽，喘息様症状，低酸素血症

消化器：悪心，嘔吐，下痢，腹痛

血液：好酸球増多，溶血性貧血，好中球減少

その他：頭痛，発熱，悪寒，体温低下，戦慄，倦怠感，関節痛，四肢痛，背部痛，CK上昇，ほてり，不機嫌

## アスピリン

### (1) 重大な副作用

1) ショック，アナフィラキシー様症状，2) 脳出血等の頭蓋内出血，肺出血，消化管出血，鼻出血，眼底出血等，3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群），4) 再生不良性貧血，血小板減少，白血球減少，5) 喘息発作の誘発，6) 肝機能障害，黄疸，7) 消化性潰瘍，小腸・大腸潰瘍

### (2) その他の副作用

消化管：食欲不振，胸やけ，悪心・嘔吐，胃痛，胃腸障害，腹痛，便秘，下痢，食道炎，口唇腫脹，吐血，胃部不快感等

過敏症：蕁麻疹，発疹，浮腫，鼻炎様症状等

血液：貧血，血小板機能低下（出血時間延長）等

皮膚：そう痒，発汗

精神神経系：めまい，頭痛，興奮

肝臓：AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇

腎臓：腎障害

循環器：血圧低下，血管炎，心窩部痛

呼吸器：気管支炎

感覚器：耳鳴，難聴，角膜炎，結膜炎

その他：過呼吸，代謝性アシドーシス，倦怠感，低血糖等

## ファモチジン

### (1) 重大な副作用

1) ショック，アナフィラキシー様症状，2) 汎血球減少，無顆粒球症，再生不良性貧血，溶血性貧血，3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群），4) 肝機能障害，黄疸，5) 横紋筋融解症，6) QT延長，7) 意識障害，痙攣，8) 間質性腎炎，急性腎不全，9) 間質性肺炎，10) 不全収縮

### (2) その他の副作用

血液：白血球減少，血小板減少，好酸球増多

過敏症：発疹・皮疹，蕁麻疹（紅斑），顔面浮腫

消化器：便秘，下痢・軟便，口渇，悪心・嘔吐，腹部膨満感，食欲不振，口内炎等

循環器：血圧上昇，顔面潮紅，耳鳴，徐脈，頻脈，房室ブロック

肝臓：AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 上昇，Al-P 上昇，総ビリルビン上昇，LDH 上昇，肝機能異常，黄疸

精神神経系：全身倦怠感，無気力感，頭痛，眠気，不眠，可逆性の錯乱状態，うつ状態，痙攣，意識障害

内分泌系：月経不順，女性化乳房

その他：CK (CPK) 上昇，味覚異常

参考資料3 本研究で使用する各薬剤の副作用（添付文書より抜粋）

プレドニゾロン

（1）重大な副作用

1)誘発感染症，感染症の増悪，2)続発性副腎皮質機能不全，糖尿病，3)消化管潰瘍，消化管穿孔，消化管出血，4)膵炎，5)精神変調，うつ状態，痙攣，6)骨粗鬆症，大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死，ミオパチー，7)緑内障，後嚢白内障，中心性漿液性網脈絡膜症，多発性後極部網膜色素上皮症，眼圧上昇，緑内障，8)血栓症，9)心筋梗塞，脳梗塞，動脈瘤，10)硬膜外脂肪腫，11)腱断裂

（2）その他の副作用

過敏症：発疹等

内分泌系：月経異常，クッシング症候群様症状等

消化器：下痢，悪心・嘔吐，胃痛，胸やけ，腹部膨満感，口渇，食欲不振，食欲亢進等

精神神経系：多幸症，不眠，頭痛，めまい等

筋・骨格：筋肉痛，関節痛等

脂質・蛋白質代謝：満月様顔貌，野牛肩，窒素負平衡，脂肪肝等

体液・電解質：浮腫，血圧上昇，低カリウム性アルカローシス等

眼：網膜障害，眼球突出等

血液：白血球増多等

皮膚：ざ瘡，多毛，脱毛，色素沈着，皮下溢血，紫斑，線条，そう痒，発汗異常，顔面紅斑  
脂肪織炎等

その他：発熱，疲労感，ステロイド腎症，体重増加，精子数及びその運動性の増減，尿路結石，創傷治癒障害，皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

免疫グロブリン製剤

（1）重大な副作用

1)ショック，アナフィラキシー様症状，2)肝機能障害，黄疸，3)無菌性髄膜炎，4)急性腎不全，5)血小板減少，6)肺水腫，7)血栓塞栓症，8)心不全

（2）その他の副作用

過敏症：発疹，蕁麻疹顔面潮紅，局所性浮腫，そう痒感，全身発赤等

精神神経系：振戦，痙攣，傾眠，意識障害，不穏

循環器：顔色不良，四肢冷感，血圧上昇，徐脈

呼吸器：咳嗽，喘息様症状，低酸素血症

消化器：悪心，嘔吐，下痢，腹痛

血液：好酸球増多，溶血性貧血，好中球減少

その他：頭痛，発熱，悪寒，体温低下，戦慄，倦怠感，関節痛，四肢痛，背部痛，CK上昇，ほてり，不機嫌

## アスピリン

### (1) 重大な副作用

1) ショック，アナフィラキシー様症状，2) 脳出血等の頭蓋内出血，肺出血，消化管出血，鼻出血，眼底出血等，3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群），4) 再生不良性貧血，血小板減少，白血球減少，5) 喘息発作の誘発，6) 肝機能障害，黄疸，7) 消化性潰瘍，小腸・大腸潰瘍

### (2) その他の副作用

消化管：食欲不振，胸やけ，悪心・嘔吐，胃痛，胃腸障害，腹痛，便秘，下痢，食道炎，口唇腫脹，吐血，胃部不快感等

過敏症：蕁麻疹，発疹，浮腫，鼻炎様症状等

血液：貧血，血小板機能低下（出血時間延長）等

皮膚：そう痒，発汗

精神神経系：めまい，頭痛，興奮

肝臓：AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇

腎臓：腎障害

循環器：血圧低下，血管炎，心窩部痛

呼吸器：気管支炎

感覚器：耳鳴，難聴，角膜炎，結膜炎

その他：過呼吸，代謝性アシドーシス，倦怠感，低血糖等

## ファモチジン

### (1) 重大な副作用

1) ショック，アナフィラキシー様症状，2) 汎血球減少，無顆粒球症，再生不良性貧血，溶血性貧血，3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群），4) 肝機能障害，黄疸，5) 横紋筋融解症，6) QT延長，7) 意識障害，痙攣，8) 間質性腎炎，急性腎不全，9) 間質性肺炎，10) 不全収縮

### (2) その他の副作用

血液：白血球減少，血小板減少，好酸球増多

過敏症：発疹・皮疹，蕁麻疹（紅斑），顔面浮腫

消化器：便秘，下痢・軟便，口渇，悪心・嘔吐，腹部膨満感，食欲不振，口内炎等

循環器：血圧上昇，顔面潮紅，耳鳴，徐脈，頻脈，房室ブロック

肝臓：AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 上昇，Al-P 上昇，総ビリルビン上昇，LDH 上昇，肝機能異常，黄疸

精神神経系：全身倦怠感，無気力感，頭痛，眠気，不眠，可逆性の錯乱状態，うつ状態，痙攣，意識障害

内分泌系：月経不順，女性化乳房

その他：CK (CPK) 上昇，味覚異常

# 川崎病（MCLS、小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）診断の手引き （厚生労働省川崎病研究班作成改訂5版）

初版	1970年9月
改訂1版	1972年9月
改訂2版	1974年4月
改訂3版	1978年8月
改訂4版	1984年9月
改訂5版	2002年2月

本症は、主として4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患で、その症候は以下の主要症状と参考条項とに分けられる。

## A 主要症状

1. 5日以上続く発熱（ただし、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、口腔所見：口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
4. 不定形発疹
5. 四肢末端の変化：（急性期）手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑  
（回復期）指先からの膜様落屑
6. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴うものを本症とする。

ただし、上記6主要症状のうち、4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは、心血管造影法で、冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認され、他の疾患が除外されれば本症とする。

## B 参考条項

以下の症候および所見は、本症の臨床上、留意すべきものである。

1. 心血管：聴診所見（心雑音、奔馬調律、微弱心音）、心電図の変化（PR・QTの延長、異常Q波、低電位差、ST-Tの変化、不整脈）、胸部X線所見（心陰影拡大）、断層心エコー図所見（心膜液貯留、冠動脈瘤）、狭心症状、末梢動脈瘤（腋窩など）
2. 消化器：下痢、嘔吐、腹痛、胆嚢腫大、麻痺性イレウス、軽度の黄疸、血清トランスアミナーゼ値上昇
3. 血液：核左方移動を伴う白血球増多、血小板増多、赤沈値の促進、CRP陽性、低アルブミン血症、 $\alpha$ 2グロブリンの増加、軽度の貧血
4. 尿：蛋白尿、沈査の白血球増多
5. 皮膚：BCG接種部位の発赤・痂皮形成、小膿疱、爪の横溝
6. 呼吸器：咳嗽、鼻汁、肺野の異常陰影
7. 関節：疼痛、腫脹
8. 神経：髄液の単核球増多、けいれん、意識障害、顔面神経麻痺、四肢麻痺

備考1. 主要症状Aの5は、回復期所見が重要視される。

2. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹は他の主要症状に比べて発現頻度が低い（約65%）
3. 本症の性比は、1.3～1.5：1で男児に多く、年齢分布は4歳以下が80～85%を占め、致命率は0.1%前後である。
4. 再発例は2～3%に、同胞例は1～2%にみられる。
5. 主要症状を満たさなくても、他の疾患が否定され、本症が疑われる容疑例が約10%存在する。この中には冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認される例がある。

連絡先 〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-2 2  
日本医療センター小児科川崎病研究班  
電話 03-3400-1311, FAX03-3400-1394

## 同意書

医療機関名 \_\_\_\_\_ 病院長 殿

カルテ番号 \_\_\_\_\_

患者氏名 \_\_\_\_\_

臨床研究名：「重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと  
免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用投与のランダム化比較試験」

説明内容：

- 病名，病状，治療
- 本研究の目的，意義
- 本研究では2種類の治療法のいずれかをランダムに決めること
- 本研究の副作用
- 本研究の参加にともなう利益と不利益
- 本研究に参加しない場合でも不利益を受けないこと
- 本研究への参加は自由で，参加に同意した場合で随時やめることができること
- 個人情報や記録は保護されること
- 本研究の費用は健康保険制度にしたがった自己負担であること
- 本研究が厚労省研究助成金に基づく公的研究で，倫理委員会の承認を得ていること
- 質問の自由

上記の臨床試験について担当医から説明を受け理解しましたので，試験に参加します。

患者本人署名： \_\_\_\_\_

患者代諾人署名： \_\_\_\_\_

署名年月日： 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

私は，今回の試験について上記の項目を説明し，同意が得られたことを認めます。

担当医署名： \_\_\_\_\_

説明年月日： 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

## 患者さんへ

### 重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・ プレドニゾン初期併用投与のランダム化比較試験 に関する研究の説明

この文書は、標準的な免疫グロブリンが効きにくいと予想される重症の川崎病の患者さんに対し、プレドニゾンという薬を併用した場合の効果を、併用しない場合と比較する研究（臨床試験）を説明したものです。わかりにくいこと、疑問点などがありましたら、担当医に御遠慮なくおたずねください。担当医の説明を受け、本研究に参加されてもよいと思われる場合は、同意書に御署名をお願いいたします。説明文書と同意書は大切に保管してください。

臨床研究代表者  
東邦大学医療センター大森病院小児科 佐地 勉

臨床研究責任医師  
群馬大学医学部附属病院小児科 森川昭廣

## 1. 川崎病の症状と治療について

川崎病は、主に4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の発熱性疾患です。代表的な6つの症状（①発熱が5日以上続く、②目の結膜の充血、③唇や舌の充血、④からだの発疹、⑤手足のむくみ・回復期の指先の皮むけ、⑥首のリンパ節の腫れ）のうち5つ以上を認める場合に、通常、典型的な川崎病と診断します（資料1の診断の手引きを御参照ください）。

川崎病では血管に炎症が起きるため、心臓の筋肉に血液を送る冠動脈という血管に瘤（冠動脈瘤）を合併することがあります。適切な治療を行わないと、20～30%の患者さんに冠動脈瘤が生じます。冠動脈瘤が巨大になると、瘤の破裂や心筋梗塞を起こす危険もあり得ます。したがって、この冠動脈瘤の発生を防ぐことが治療の大きな目標になります。

川崎病の標準的な治療は、免疫グロブリン製剤の点滴注射（免疫グロブリン療法）とアスピリンの内服です。この治療法は世界的にも確立していて、冠動脈瘤の発生率を約10%に減らすことができます。上記のような典型的な症状がそろわない場合でも（不全型）、冠動脈瘤を合併することがあるので、免疫グロブリン療法を行うことがあります。

しかし、免疫グロブリン療法を行っても、15～20%の患者さんでは、発熱が続いたり、いったん解熱しても再び発熱したりします。このように反応が不十分な例（免疫グロブリン抵抗例、免疫グロブリン不応例）では、冠動脈瘤の合併率も高くなりますが、有効な治療法はまだ確立していません。今後、川崎病の冠動脈瘤をさらに減らすためには、免疫グロブリン抵抗例の対策が重要です。

## 2. この研究の目的

さまざまな炎症性の疾患に使用されているステロイドという薬が、川崎病の免疫グロブリン不応例に投与されることがあり、熱を下げ、冠動脈瘤を減らすことにも有効といわれています。最近、私たちは、川崎病の患者さんに、免疫グロブリンだけでなく、ステロイドの一種のプレドニゾロンという薬を併用すると、免疫グロブリン抵抗例の割合も冠動脈瘤の発生率も減ることを報告しました。このデータにもとづき、免疫グロブリン抵抗例になると予測される患者さんに対し、プレドニゾロンを併用すると発熱などの症状も早く改善し、冠動脈瘤を抑制できる可能性が示唆されました。

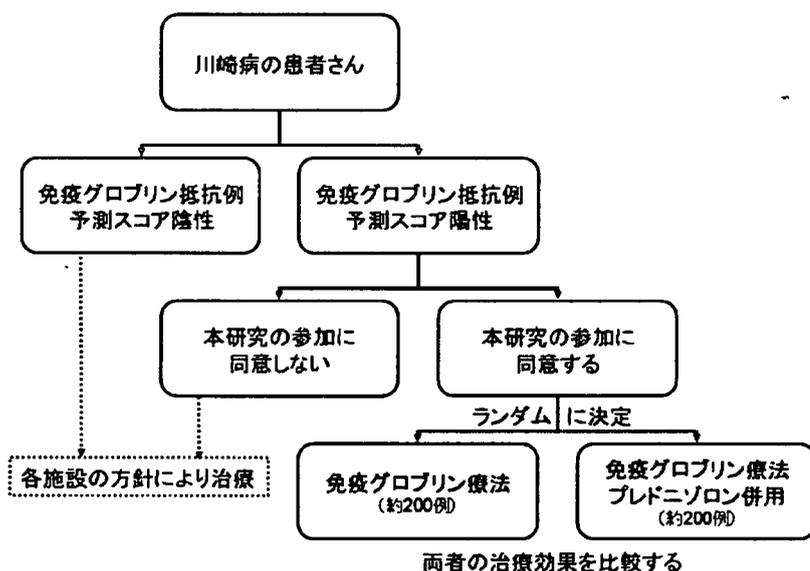
しかし、川崎病に対するステロイドの使用には懐疑的な意見もあり、まだ使用のよし悪しははっきりしていません。この点を本当に明らかにするためには、ステロイドを使用する方と使用しない方を比較することが必要です。そこで、免疫グロブリン不応例と予測される重症川崎病の患者さんに対し、プレドニゾロンを併用した際の効果を、併用しない方と比べるために本研究がはじまりました。

## 3. この研究の方法について

免疫グロブリン療法を行う前に、血液検査などのデータから抵抗例と予測される患者さんに、本研究への御参加をお願いしています。御参加に同意が得られた場合、まず事務局に登録しプレドニゾロンを併用するかしないかをランダム（無作為）に

決めます。ランダムに決める方法とは、事務局のコンピューターを用いて、プレドニゾン併用治療を受けるか受けないかを五分五分に割り振るやり方のことです。一見バラバラですが、最終的には2つの治療法の参加人数、年齢、男女などが平等になるようにします。そのため担当医は自分で治療法を選ぶことはできません。

プレドニゾンを併用する方には、免疫グロブリン療法とアスピリンに加え数週間プレドニンを投与します。プレドニゾンを併用しない方には、標準的な免疫グロブリン療法とアスピリンによる治療を行います。そして、免疫グロブリン不応例の割合、発熱の期間、血液検査値の変化、心エコー検査による冠動脈瘤の程度などのデータを解析し、両者を比較します。免疫グロブリン不応例で、発熱などの症状が改善しない場合は、各施設の方針にしたがい追加の治療が行われます。



#### 4. 本研究の副作用について

プレドニゾロンを使用すると、食欲亢進、高血圧、消化性潰瘍、免疫力低下（感染しやすくなる）、凝固能亢進（血がかたまりやすくなる）、満月様顔貌（顔が丸くなる）、精神症状（うつ状態など）、電解質異常、高コレステロール血症などの副作用が生じることがありますが、ほとんどの場合は薬剤の中止後に回復します。消化性潰瘍予防のため、本研究でプレドニゾロンを併用する患者さんには、抗潰瘍剤（ファモチジン）も内服していただきます。本研究では短期間の使用ですが、他の状況でステロイドを長期間投与した際に、骨粗鬆症（骨がもろくなる）、白内障・緑内障などの眼の合併症を起こすことが知られています。

免疫グロブリンは血液製剤の一種です。世界中で色々な病気の治療に、長い間、大変多くの方に使われてきて、その安全性はほぼ確立していますが、未知のウイルスなどの感染は完全には否定できません。その他、体温低下、血圧低下、ショック、発熱、無菌性髄膜炎、溶血性貧血などの副作用があります。アスピリンにも、出血傾向、消化性潰瘍、肝機能障害などの副作用があります。

副作用のあらわれ方には個人差があります。患者さんの副作用は注意深く観察し、

症状によっては治療の調節や中止などの対応を行います（各薬剤の詳しい副作用については、資料2を御参照ください）。

#### 5. 本研究の参加にともなう利益と不利益について

プレドニゾロンを併用するかしないかは事務局が決定します。いずれの場合も免疫グロブリンとアスピリンによる川崎病の標準的な治療法を受けますので、重大な不利益を受けることはないと考えられます。通常の診療と同じことを行いますので、検査回数が増えて患者さんに負担をかけることもありません。

プレドニゾロンを併用する場合は、免疫グロブリン不応になる危険性が減り、発熱期間も短くなり、冠動脈瘤の発生率も抑制できるという利益を受ける可能性があります。一方、少ないながらプレドニゾロンの副作用という不利益が生じる恐れがあります。プレドニゾロンを併用しない場合は、副作用は標準的治療と同じですが、免疫グロブリン不応になる危険性が増え、発熱も長びき、冠動脈瘤の発生率が高まるという不利益を受ける可能性があります。

#### 6. 本研究に参加しない場合の治療について

本研究に参加されない場合でも、川崎病に対する標準的な検査と治療（免疫グロブリン療法とアスピリンの内服が一般的）を行いますので、特に不利益を受けることはありません。免疫グロブリンに不応の際には、各施設の方針にしたがい追加の治療が行われます。

#### 7. 本研究への参加について

本研究に参加するかどうかは、患者さんと御家族が自由に決めていただくことです。参加に御同意をいただいた場合でも、いつでも参加を中止することができます。ただし、途中でやめられた際も、それまでのデータを大切な参考資料とさせていただきますと存じますので、御協力をお願いいたします。

#### 8. 個人情報の保護について

カルテや病院の記録から得られるデータは、センターに集積して本研究の管理者（担当医とは別の第三者）により解析されます。精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧する可能性があります。データの個人情報の保護には十分配慮し、患者さんの名前は完全にわからない状態であつかわれます。

本研究で得られたデータおよび検討結果は学会や論文で報告する予定ですが、その場合も患者さんの個人情報が公表されることは一切ありません。

#### 9. 本研究の費用について

本研究に参加して受ける治療は、実際の医療で用いられるものですので、健康保険制度にしたがって、患者さんか御家族の方にお支払いいただきます。実際の医療費

は、各病院の体制や患者さんの経過などによって異なります。なおプレドニゾロンの保険適応病名に川崎病は含まれておりません。

仮に健康被害が生じた場合も、病院や製薬会社などからの保障はなく、健康保険制度にしたがって御負担いただきます。

#### 10. 本研究の研究費拠出先、組織および倫理性について

本研究は平成19年度厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)にもとづき、関東川崎病研究会を主体とし、約10病院の小児科が共同して行っています。研究代表者は東邦大学医療センター大森病院小児科の佐地勉です。研究事務局は群馬大学大学院小児生体防御学分野におかれています。川崎病の発見者である川崎富作は外部評価委員として参加しています。

本研究は各病院の倫理委員会の承認を受けており、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つことが検討され、問題がないことが確認されています。

#### 11. 臨床研究責任医師または分担医師の氏名、職名および連絡先

この研究を担当する医師および連絡先は以下のとおりです。

臨床研究責任医師（この病院でおこなうこの研究について責任を持つ医師で、患者さんを担当する場合があります）

職名	<u>小児科教授</u>
氏名	<u>森川 昭廣</u>
連絡先	<u>027-220-8200</u>

臨床研究分担医師（責任医師に従い、患者さんを担当する医師）

職名	<u>小児科講師</u>
氏名	<u>井上 佳也</u>
連絡先	<u>027-220-8205</u>

臨床研究協力者（上記以外で、この研究に関して相談にのってもらえる医師）

職名	<u>群馬県立小児医療センター循環器科医師</u>
氏名	<u>小林 徹</u>
連絡先	<u>0279-52-3551</u>

#### 12. 被験者が被験者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡をとるべき相談窓口

あなたがこの研究およびあなたの権利に関してさらに情報が欲しい場合、またはあなたに健康被害が発生した場合に、あなたが連絡をとる病院の担当者は下記のとおりです。何かお聞きしたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡

ください。

職名 東邦大学医療センター大森病院小児科教授  
氏名 佐地 勉  
連絡先 03-3762-4251

1 3. 研究に参加するにあたって、被験者が守らなければならないこと

この研究に参加していただいた場合には、治療の有効性や安全性を調べるためにさまざまな診察、検査を行います。正確なデータを得るために、試験が終了するまで担当医師の指示に従って下さい。研究期間中に何か異常を感じた場合には、診察時に遠慮なくおっしゃって下さい。

1 4. 利益相反について

本研究を遂行するにあたり、他組織との利益相反はありません。

1 5. おわりに

説明文書をお読みいただきありがとうございました。本研究についてわからないことや不安なことがあれば、いつでも担当医師におたずねください。

平成19年3月12日

## 臨床研究申請書

群馬大学医学部附属病院 病院長 殿

診療科(部)名 小児科  
 診療科(部)長 森川 昭廣 印  
 臨床研究責任医師 森川 昭廣 印

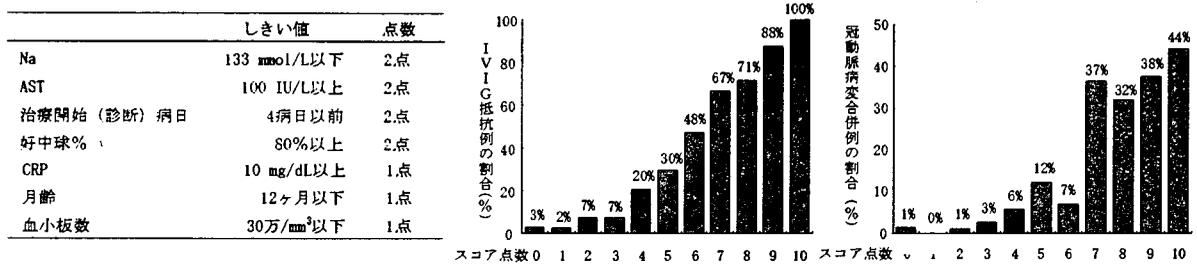
下記のとおり、臨床研究を実施したいと思いますので許可をお願いいたします。

## 記

(1) 臨床研究課題名	重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用投与のランダム化比較試験
(2) 臨床研究代表者名(研究組織として行う場合は組織名も記入すること)	佐地 勉(関東川崎病研究会)
(3) 臨床研究責任医師	森川 昭廣
(4) 臨床研究分担医師	井上 佳也、荒川浩一、小林 徹、水野隆久
(5) 臨床研究分担者	
(6) 臨床研究使用医薬品、医療機器、医療材料等(医薬品の場合は一般名、剤形、薬効も記載すること)	水溶性プレドニン注、プレドニゾロン散、プレドニン錠(一錠 5mg) (一般名:プレドニゾロン、剤形:静注・散・錠、薬効:抗炎症作用)
(7) 臨床研究期間	平成19年9月1日 ～ 平成22年8月31日
(8) 予定症例数	5症例(臨床研究必要総症例数392例)
(9) 臨床研究の必要性及び研究背景の概要	<p>川崎病は1967年に小児科医の川崎富作が初めて報告した原因不明の血管炎症候群である。無治療では約25%に冠動脈瘤を生じ、現在では先進国における後天性心疾患最大の原因であることが知られている。川崎病はその原因が特定されていないため、いまだに特異的な治療はない。1984年に古庄らが、1986年にNewburgerらが相次いで前方視的研究を行い、免疫グロブリン分割投与(400mg/kg×4～5日)+アスピリンがアスピリン単独療法に比べ冠動脈病変合併率を有意に減少させることを明らかにした(古庄:19/45(42%) vs. 6/40(15%)、Newburger: 14/79(18%) vs. 3/79(4%))。その後1991年にNewburgerらが免疫グロブリン超大量単回投与(2g/kg×1日)+アスピリン併用療法(IVIG)が免疫グロブリン分割投与+アスピリン療法と比較して冠動脈病変合併例が少ないことを報告し(相対リスク:2週間時1.94(95%CI 1.01-3.71)、7週間時1.84(95%CI 0.89-3.82))、現在標準治療として世界中で用いられている。80%以上の症例はIVIGで解熱し、それらの患者はほとんど冠動脈病変を合併しない。一方、冠動脈病変を合併する症例の大部分は15～20%のIVIGによって臨床症状が改善しないIVIG抵抗例である。これらの事実はIVIG抵抗例といった重症川崎病患者に対する新たな治療戦略の確立が必要であることを明確に示している。</p> <p>ステロイドはその強力な炎症抑制作用により様々な血管炎症候群に対し広く投与されている。急性期川崎病患者に対しても1970年代には盛んに投与されたが、冠動脈の拡大を助長する上凝固能亢進から血栓形成を促進させて心筋梗塞の危険性を増す可能性があるとの非ランダム化後方視的研究結果が発表されて以降、ほとんど使用されなくなった。一方、1990年代後半よりIVIG抵抗例に対する追加治療や初期治療としてのステロイド投与が冠動脈病変合併抑制や有熱期間の短縮、炎症マーカーの早期鎮静化に有用であるという報告が相次いで報告されるようになり、川崎病に対するステロイド治療は再評価されつつある。初期治療としてのステロイド投与の有用性を解析したメタアナライシスではステロイド初期</p>

投与は冠動脈病変合併を抑制するとの結果が得られた。また、2006年に井上らは IVIG とプレドニゾロンの初期治療が冠動脈病変の抑制、有熱期間の短縮、炎症マーカーの早期鎮静化に有用であることを前方視的多施設共同無作為比較試験で明らかにした。しかしエントリー率が低値であったため、予定期間内に必要症例数に達せず study が中途打ち切りとなったという問題点がある。一方 2007年に Newburger らは IVIG・メチルプレドニゾロンパルス併用療法が冠動脈病変の抑制に有用でないと二重盲検化前方視的多施設共同無作為比較試験の結果として報告した。これらの研究結果からは、現時点で川崎病患者にステロイド投与を行うべきか否かは未だ結論が出ていない。

川崎病患者に対する IVIG は 8 割以上の川崎病患者集団で有効な優れた治療である。一方 IVIG が奏功しない IVIG 抵抗例が冠動脈病変を合併するため、IVIG 抵抗例を治療開始前に予想できれば、より必要性が高い症例に限って強力な初期治療を行うことが出来る。小林らは治療開始前に IVIG 抵抗例を高い確率で予測することが出来るリスクスコアを作成した。



リスクスコア 5 点以上の患者では IVIG 抵抗例を感度 74%・特異度 80%で、冠動脈病変合併例を感度 77%、特異度 71%で予想することが出来た。このリスクスコアを用い IVIG 抵抗例であることが予想される症例に限ってより強力な初期治療を行うことによって、強力な初期治療の必要性が低い症例に対する無用な治療薬の投与を避けられることが予想できる。

(10) 臨床研究の概要(対象疾患、用法・用量、投与期間等)

<A 群: IVIG 療法>

IVIG 2g/kg 24 時間かけて点滴静注。初期治療として ASA 30mg/kg/day 分 3 を併用し、解熱確認後は 5mg/kg/day 分 1 に減量してよい。ASA は発症後 1 ヶ月以上の期間は投与することとする。1 ヶ月以降は各施設の方針に従って投与を行う。

IVIG (2g/kg)



ASA  
30mg/kg

ASA 5mg/kg

<B 群: IVIG+PSL 療法>

IVIG 療法に加え、PSL 2mg/kg/day 静注を初期治療として併用する。投与開始後 5 日間 PSL は経静脈的に投与し、PSL 投与開始 6 日後以降、解熱し全身状態が改善しているようであれば投与方法を経口に変更してもよい(経口不可の際は静注の投与を続ける)。CRP 0.5mg/dL 以下になった時点を 1 日目として 5 日目まで 2mg/kg/day の投与を継続する。6~10 日目まで 1mg/kg、11~15 日目まで 0.5mg/kg と PSL 投与を漸減中止する。経験上ステロイド減量中の再燃は 1mg/kg/day に減量したあたりで多く認められる。PSL 投与期間中はファモチジン(0.5mg/kg)の内服を併用する。

IVIG (2g/kg)



PSL 2mg/kg/day iv  
(5日間以上)

CRP 陰性化

5 日間

5 日間

5 日間

2mg/kg/day po

1mg/kg/day po

0.5mg/kg/day po

ASA  
30mg/kg

ASA 5mg/kg

(11) 同様な臨床研究があればその概要

群馬大学の関連病院を中心に IVIG+PSL 療法の有用性を検討する予備的研究（多施設共同非盲検ランダム化比較試験）が 2000 年～2005 年にかけて行われた。結果 IVIG+PSL 療法は、①経過中の冠動脈拡大合併頻度を有意に減少させる②冠動脈後遺症合併頻度が少ない傾向にある③初期治療不応例を減少させることにより IVIG 投与量が減る④早期に解熱し炎症反応も早期に改善するといった効果があることを確認できた。しかし、エントリー率が低値であったため予定症例数の半数で打ち切られたという問題点がある。

(12) 臨床研究における医学倫理的配慮について

1) 臨床研究の安全性に対する配慮

先行研究では試験治療群に1例のロタウイルス感染症、1例の細菌性尿路感染症、1例の一過性歩行失調を認めた。これらは確実に因果関係のあるものとは言えないものの、因果関係を否定しきれないものであった。いずれもすみやかな治療により問題なく回復した。試験薬の性質上懸念される副反応として、①感染症②高血糖③高血圧④低体温⑤骨密度低下による骨折⑥白内障・緑内障による視力低下等が懸念される。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「患者選択規準」、「併用療法」等がグループ内で慎重に検討されている。また、本臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2) 被験者に説明し同意を得る方法

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(付表)に従って本臨床研究を実施する。臨床試験参加に先立って、担当医は患者家族もしくは本人に説明文書を患者家族もしくは本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

1. 試験の目的・方法・内容
2. 試験への参加に伴う利益と不利益
2. 自由意思による参加であり参加に同意しなくても不利益を被らないこと
3. 試験への参加を同意した後でも、いつでも同意を撤回できること。
4. 試験に参加しなかった場合の治療の内容
5. 結果の公表とプライバシーの保護

臨床試験についての説明を行い、患者家族もしくは本人が試験の内容をよく理解したことを確認した上で臨床試験への参加について依頼する。患者家族もしくは本人が臨床試験参加に同意した場合、施設で定められた書式の臨床試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者家族と本人名、同意を得た日付を記載し、医師、患者家族もしくは本人の各々が署名する。