

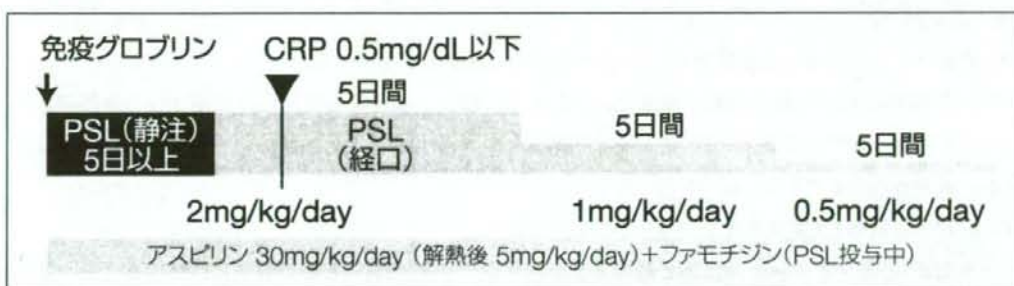
免疫グロブリン (2g/kg 24時間で静注)



アスピリン 30mg/kg/day (解熱後 5mg/kg/day)

#### 〈P群：免疫グロブリン超大量+プレドニゾロン療法 (IVIG+PSL療法)〉

- G群の治療に加え、プレドニゾロン (PSL) 2mg/kg/day静注を初期治療として併用します。静注時PSLは1日3回に分けて投与します。PSLは最低5日間経静脈的に投与し、PSL投与開始6日後以降、解熱しているようであれば投与方法を経口 (分3) に変更しても構いません。
- 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分3の投与を継続し、6～10日目まで1mg/kg/day分2、11～15日目まで0.5mg/kg/day分1とPSL投与を漸減中止して下さい。
- 再燃が疑われた際にPSLの再増量や投与期間の延長は可としています。
- PSL投与中はファモチジン0.5mg/kg/dayを併用して下さい (経口、静注どちらでも可)。



PSLの最大投与量は60mg/dayとする。そのため体重30kg以上の患者に対してはPSLを60mg/day→30mg/day→15mg/dayと減量する。

## 7.2. 併用療法

2003年に小児循環器学会より発表された「川崎病急性期治療のガイドライン」を基本的な併用療法として行う<sup>32)</sup>。以下に概略を示す。

### 7.2.1 治療抵抗例に対する治療選択

治療抵抗例に対する治療法については、現在さまざまな検討が行われているが、いずれの治療方法に関しても治療抵抗例に対する追加治療の有用性は証明されていない。各々が併用されることもある。

現時点ではIVIGの追加投与が最も多く行われており、AHAのガイドラインでもIVIG 2g/kg単回投与が推奨されているが<sup>1)</sup>、IVIG追加投与の有用性はcontrol trialで確認されていない。また、他のいずれの治療方法に関しても治療抵抗例に対する追加治療の有用性は証明されていない。治療抵抗例に対する追加治療の手段として、本試験では以下の治療法を許容される治療方法とした。

#### (1) IVIGの1g/kgないし2g/kg追加

現在最も多く行われている追加治療方法であり、経験的に高い安全性を有する事がわかっている。AHAのガイドライン<sup>13)</sup>でもIVIG 2g/kg単回投与が推奨されているが<sup>1)</sup>、IVIG追加投与の有用性はcontrol trialで確認されていない。繰り返す大量投与によって血液粘調度が増し、脳梗塞の危険因子となりうる事が近年報告されている<sup>33)</sup>。

## (2) ステロイド療法 (メチルプレドニゾンパルス療法ないしプレドニゾン静注または経口療法)

解熱効果は顕著だが、使用例に巨大冠動脈瘤を合併する例が増加し、また動脈瘤が破裂しやすくなるという初期の報告によってこれまで禁忌と考えられてきた。しかし、初期治療や治療抵抗例に対するプレドニゾンの静注または経口、ないしはメチルプレドニゾンのパルス療法の有用性を再認識させる研究が近年多く報告されている。血清中の炎症性サイトカインをより早期に鎮静化させるとの報告<sup>34)</sup>もあり、重症例に対する治療手段の一つとしての意義をもつ。また、IVIG+PSL療法におけるプレドニゾン減量中に再燃した症例に対し、プレドニゾンの再増量や投与期間の延長を行うことは可とする。

## (3) ウリナスタチン静注療法

国内で多施設から有効性が報告されている<sup>35)~37)</sup>が川崎病に対する使用は適応外であり、また最適投与量、投与期間は検討中である。時に発疹、好中球減少などの副作用が認められる事がある。IVIGと同じ静脈経路での同時投与は避ける。

## (4) ASA経口投与

## (5) ステロイド以外の免疫抑制剤 (シクロスポリンA、メトトレキサート)

IVIG不応例に対する追加治療が無効であった症例に対し、各種免疫抑制剤が使用され、有用であったとの症例報告が散見される<sup>38)~41)</sup>。しかし川崎病に対する至適投与量や病態にどのような影響を及ぼすかの検討は行われていない。

## (6) 抗TNF $\alpha$ 抗体 (インフリキシマブ)

ヒトTNF- $\alpha$ モノクローナル抗体であるインフリキシマブは、TNF- $\alpha$ を特異的に阻害することによってその下流にある炎症性サイトカインの産生を抑制し川崎病血管炎の進展を抑える可能性がある。近年米国と日本より各種治療に抵抗例であった川崎病患者に対するインフリキシマブ投与の有用性が報告されている<sup>42)~44)</sup>、川崎病に対する保険適応はない。また、成人領域では心不全の増悪、結核の再燃といった感染症の増悪、infusion reaction、悪性腫瘍の出現<sup>45)</sup>といった重篤な副反応が報告されているため、川崎病患者に対する投与は慎重に行うべきである。

## (7) 血漿交換療法

他の治療法に反応しない一部の重症例では有効性が報告されている<sup>46)~47)</sup>。また乳児等の体格の小さい患児では技術的に難しいこと、また施行できる施設が限られている等の問題点がある。

治療法	薬剤名	投与方法	副作用と注意点
ステロイド	プレドニゾン	2mg/kg/dayから開始し漸減中止 (本試験の投与方法を行う)	漸減時再燃有り、感染症 リバウンドによる再発熱、高血圧
	メチルプレドニゾン	10~30mg/kg/日×1~3回点滴静注	血栓症、電解質異常
好中球 エラスターゼ阻害剤	ウリナスタチン	ミラクリッドとして5000単位/kg 3~6回/日 点滴静注数日間	白血球減少、発疹
血漿交換(5%アルブミン液)		循環血液量と同 1~3日間	ショック、血管損傷
ステロイド以外の 免疫抑制剤	シクロスポリンA	1~4mg/kg/day 分2~3	感染、シクロスポリン脳症
	メトトレキサート	10mg/体表面積	肝機能異常、粘膜障害
抗TNF $\alpha$ 抗体	インフリキシマブ	5mg/kg/日×1回 2時間点滴静注	ショック、心不全増悪、結核

### 7.2.2. 抗血栓療法

川崎病の死亡原因の多くは冠動脈瘤内で形成された血栓による冠動脈の血栓性閉鎖と内膜肥厚による急性虚血性心疾患である<sup>48)</sup>。この血栓形成は急性期に存在する内皮細胞障害や、血小板凝集能の亢進と著明な血小板数増加、血液凝固能亢進、冠動脈瘤内の血流停滞等が要因と考えられている。冠動脈に障害を残さない場合でも血小板凝集能は数ヶ月間亢進しており<sup>49)</sup>、ASAは炎症の程度が陰性化した後2~3ヶ月間は継続されるのが望ましい。冠動脈瘤形成例では冠動脈瘤の退縮が確認される時期まで投与が必要である。巨大冠動脈瘤を合併した場合にはASA単独では血栓形成を防止できないことも知られており、チクロピジン、ジピリダモールなど他の抗血小板薬や抗凝固薬(ワルファリン)の併用が望ましいとされている<sup>13),50),51)</sup>。抗凝固薬(ワルファリン)を使用する際は、INRを測定するかトロンボテストを実施し、最適値になるように投与量を調節する。可能であれば凝固線溶分子マーカーであるD-Dimer、TAT等を測定することが望ましい。また抗凝固薬に関しては効果に個人差があり、出血性副作用に十分注意した適正な管理が望まれる。

薬剤名	投与方法	副作用と注意点
アセチルサリチル酸 (アスピリン)	急性期 30mg/kg/日 分3 解熱後 5mg/kg/日 分1	肝機能障害、消化管潰瘍、水疱や インフルエンザに伴うReye症候群
フルルビプロフェン (フロベン)	3~5mg/kg/日 分3	アスピリン肝障害が強いときの代替 肝機能障害、消化管潰瘍
ジピリダモール (アンギナール、ベルサンチン)	2~5mg/kg/日 分3	高度冠動脈狭窄例での狭心症悪化 出血傾向
チクロピジン (パナルジン)	2~5mg/kg/日 分2	汎血球減少、出血傾向、薬剤性血小板 減少性紫斑病の出現に注意、 投与初期は2週毎に血液検査が必要
ワルファリン (ワーファリン)	0.05~0.12mg/kg/日 分1	INR(1.2~2.0)、TT(10~20)に調節 作用に個人差が大きく出血に注意

### 7.3. 全身管理および支持療法

急性期には冠動脈障害のほかに、心筋炎、心膜炎、弁膜症、不整脈などの循環器系合併症があり、治療を必要とする心機能低下や心不全を来す場合もある。浮腫、低アルブミン血症、電解質異常(低ナトリウム血症)、麻痺性イレウス、肝機能障害、胆嚢炎、意識障害、痙攣、貧血、下痢、嘔吐、脱水徴候等の全身諸臓器の合併症に対する一般療法も重要である。特にIVIGをはじめとする静注薬の大量投与に際しては、容量負荷にならないように心掛け、心不全の発症ないし増悪には十分注意する<sup>52),53)</sup>。

#### 7.3.1. 許容される薬剤投与

- (1) 利尿剤(フロセミド等)
- (2) 強心剤(カテコラミン、hANP、PDEⅢ阻害薬等)
- (3) 抗不整脈薬( $\beta$ 遮断薬、イオンチャンネル遮断薬、ATP等)
- (4) 血管拡張剤(Ca遮断薬、ニトログリセリン等)
- (5) ヘパリン(ヘパリンナトリウム、低分子ヘパリン)
- (6) 抗菌薬
- (7) アルブミン製剤



### 7.3.2. 許容されない薬剤投与

(1) NSAIDs (アセトアミノフェン、メフェナム酸等) : secondary endpointsの一つである治療開始後解熱するまでの日数を判定する際、影響を与える可能性が考えられるためASAとフルビプロフェン以外のNSAIDsは本試験において使用しないこととする。

## 7.4. プロトコール治療中止基準

- (1) 登録後、診断・重症度分類の誤り等患者の不適格性が判明した場合
- (2) 著しいプロトコール違反のため、研究事務局より中止の指示があった場合
- (3) 患者本人ないしは代諾者からプロトコール治療中止の申し出があった場合
- (4) 担当医師により中止が必要と判断された場合
- (5) プロトコール治療中の死亡
- (6) 効果・安全性評価委員会から有害反応のため中止の指示があった場合

## 8. 予期される有害反応

### 8.1. 有害反応の評価

予期される有害反応は「8.2. 予期される有害反応」「3. 薬剤情報」に記載されている全ての有害反応とする。(下記以外は予期されない有害反応とする。)

### 8.2. 予期される有害反応

本試験において予想される有害反応は下記の通りである。

- ① 感染症
- ② アレルギー・免疫 : アレルギー反応/過敏症
- ③ 心血管系 : 低血圧、高血圧、不整脈、心機能障害、血栓塞栓症
- ④ 血液 : 貧血、白血球減少、血小板減少、出血傾向
- ⑤ 皮膚 : 出血斑、発疹
- ⑥ 消化器系 : 潰瘍、膵炎、腸炎、下血、吐血、嘔吐
- ⑦ 肝臓 : 総ビリルビン/AST/ALTの異常
- ⑧ 内分泌・代謝 : 高血糖、低血糖、高コレステロール血症
- ⑨ 出血 : 鼻出血、皮下出血、頭蓋内出血
- ⑩ 骨格筋系 : 関節炎、筋脱力、骨壊死
- ⑪ 神経 : 無菌性髄膜炎
- ⑫ 眼球・視覚 : 緑内障、白内障、視覚異常
- ⑬ 疼痛 : 腹痛、関節痛、頭痛、筋痛
- ⑭ 呼吸器系 : 咳嗽、無呼吸、呼吸困難、低酸素血症、肺炎
- ⑮ 腎・泌尿生殖器 : 血尿、蛋白尿、排尿痛、腎不全
- ⑯ その他 : 低体温

### 8.3. 有害反応の重篤度分類基準

#### ①感染症

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
感染症	重篤な症状を伴わないウイルス感染症 経口抗菌剤投与で改善する細菌感染症	重篤な症状を伴うウイルス感染症 経静脈的抗菌剤投与を要する重症細菌感染症

#### ②アレルギー免疫 アレルギー反応/過敏症

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
皮膚症状	局所の蕁麻疹 掻痒	広範囲に分布する発疹 皮膚粘膜眼症候群 中毒性皮膚壊死症 Stevens-Johnson症候群
全身症状	血管浮腫(咽頭浮腫以外)	Hypersensitivity syndrome アナフィラキシー 血管浮腫(咽頭浮腫)

#### ③心血管系

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
低血圧	無症候性の低血圧	症候性の低血圧
高血圧	無症候性の高血圧	症候性の高血圧
不整脈	上室性期外収縮 心室性期外収縮(単発性) Ⅰ度房室ブロック	上室性頻拍 心室性期外収縮(二連発以上) 心室頻拍 Ⅱ度・Ⅲ度房室ブロック 心室細動、TdP、心静止
心機能障害 血栓塞栓症	心エコーで左室駆出率60%以下	心エコーで左室駆出率40%以下 深部静脈血栓症 動脈血栓症

#### ④血液

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
貧血	ヘマトクリット 20~25%	ヘマトクリット 20%未満
白血球	4000~3000 /mm <sup>3</sup>	3000 /mm <sup>3</sup> 未満
好中球	2000~1000 /mm <sup>3</sup>	1000 /mm <sup>3</sup> 未満
血小板	100000~50000 /mm <sup>3</sup>	50000 /mm <sup>3</sup> 未満
出血傾向	皮下出血	膜出血、臓器内出血

#### ⑤皮膚

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
出血斑	限局性	全身性
発疹	関連症状のない小紅斑、丘疹	かゆみまたは他の症状を伴う 全身性紅皮症、紅斑、丘疹

## ⑥消化器系

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
潰瘍	びらん	胃潰瘍、十二指腸潰瘍 出血性潰瘍、消化管穿孔
肝炎	酵素上昇のみ	酵素上昇を伴う腹痛 肝壊死、出血性肝炎
腸炎	時折の血液付着や直腸不快感を 伴う排便回数増加	大量輸液を要する排便回数増加 出血性腸炎
下血	便潜血陽性	ショックまたはヘモグロビン低下を 伴う下血で輸血を要する
吐血	軽度で輸血を要さない	輸血を要する
嘔吐	治療前に比し24時間で2-5回多い	治療前に比し24時間で6回以上多い

## ⑦肝臓

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
総ビリルビン	3.0-9.9 mg/dL	10.0 mg/dL以上
AST、ALT (川崎病血管炎により上昇するため、 治療中に上昇したか否かを重視する)	100-499 IU/L	500 IU/L以上
症状等		黄疸、肝腫大 出血傾向・意識障害等の肝不全

## ⑧内分泌・代謝

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
高血糖	無症候性の高血糖	症候性の高血糖
低血糖	無症候性の低血糖	症候性の低血糖
高コレステロール血症	総Chol値 220-399mg/dL	総Chol値 400mg/dL以上

## ⑨出血

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
鼻出血	軽度で輸血を要さない	輸血を要する
皮下出血	散在性の皮膚点状出血	全身性の皮膚点状出血
頭蓋内出血		CT等にて認められる出血 症状を伴う頭蓋内出血

## ⑩骨格筋系

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
関節炎	炎症、関節腫脹を伴う軽度の疼痛 機能障害なし	炎症、関節腫脹を伴う中等度以上の疼痛 機能障害あり
筋脱力	症状なく診察でのみわかる筋脱力	機能障害を来たす症状あり
骨壊死	症状なく画像のみで検出される	機能障害を来たす症状あり

## ⑪神経

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
無菌性髄膜炎	軽度の頭痛、嘔吐症状のみ	症状を伴い、髄液検査にて 髄液細胞数の上昇を認める

## ⑫眼球・視覚

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
緑内障	眼圧上昇あるが視覚障害なし	網膜変化を伴う眼圧上昇 視覚障害
白内障	症状なし	視覚障害等の症状あり
視覚異常	軽度で機能障害なし	機能障害あり

### ⑬疼痛

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
腹痛・関節痛・頭痛・筋痛	軽度の疼痛で機能障害なし	鎮痛薬投与を要し、機能障害あり

### ⑭呼吸器系

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
咳嗽	軽度で、一般薬により改善する	麻薬性鎮咳薬を要する
無呼吸	酸素投与を要する	人工換気を要する
呼吸困難・低酸素血症	酸素投与を要する	労作時、安静時呼吸困難 人工換気を要する
肺炎	一般的な治療で改善する	人工換気を要する

### ⑮腎・泌尿生殖器

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
血尿	顕微的血尿のみ	肉眼的血尿 輸血を要する
蛋白尿	定性にて2+以下	定性にて3+以上
排尿痛	軽い症状で処置を要さない	症状があり治療を要する
腎不全	—	透析を要する

### ⑯その他

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
低体温	34.0～35.0℃	34.0℃未満

## 9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

### 9.1. 登録前評価項目

#### 1) 患者背景

月齢、性別、身長、体重、治療開始病日、川崎病罹患の有無

#### 2) 血液検査

血算：白血球数、好中球%、ヘマトクリット、血小板数

生化学：T.Bil、AST、ALT、LDH、Na、K、Cl、BUN、Cr、TP、Alb、BS、T.Chol、HDL

免疫血清：CRP、IgG、BNP

#### 3) 尿検査（採取できなければ省略可）

尿定性（糖、蛋白、潜血）、尿沈渣

#### 4) 心エコー：DVDもしくはビデオテープに録画する。

冠動脈径、左室駆出率、弁膜症の有無、心嚢液貯留の有無

### 9.2. 治療期間中の検査と評価

#### 1) 血液検査：①治療開始2日後②治療開始1週後③治療開始2週後④治療開始4週後の時点で行う。①

②の2点における±1日の誤差は可とする。③における±2日の誤差、④における±5日の誤差も可とする。また、CRP 0.5mg/dL 以下になるまでは少なくとも週2～3回は血液検査を行う事が望ましい。

血算：白血球数、好中球%、ヘマトクリット、血小板数

生化学：T.Bil、AST、ALT、LDH、Na、K、Cl、BUN、Cr、TP、Alb、BS、T.chol、HDL、CRP

#### 2) 尿検査：適宜行う

尿定性（糖、蛋白、潜血）、尿沈渣



3)心エコー：①治療開始1週後 ②治療開始2週後 ③治療開始4週後の時点でを行い、DVDもしくはビデオテープに録画する。①における±1日の誤差、②における±2日の誤差、③における±5日の誤差は可とする。

冠動脈径、左室駆出率、弁膜症の有無、心嚢液貯留の有無

4)有害反応：毎日

心血管系：心拍数、不整脈、血圧

## 10. データ収集

以下の書類はデータセンターへFAX(027-220-8741)で提出する。郵送も可とするが、その場合は施設に原本を保管し、コピーをデータセンターに郵送する。書類の提出にあたっては、個人の特定が可能となる氏名はイニシャルに変更し、症例登録番号の記入を確実にを行う。心エコー所見を記録したDVDもしくはビデオテープをデータセンターへ郵送する。心エコー所見に個人名やIDが入力されている場合は、データセンターで個人情報のマスキングを行った上で再記録し、元のデータは適切に破棄する。

RAISE Studyデータセンター：群馬大学医学部附属病院臨床試験部

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15

TEL：027-220-8740

FAX：027-220-8741

### 10.1. 記録用紙等の種類

- ①研究施設参加申込書
- ②FAX割付申込書：オンライン登録が行えない場合
- ③経過記録用紙(データシート)
- ④有害反応急送一次報告書
- ⑤有害反応報告書
- ⑥心エコー所見録画用のDVDもしくはビデオテープ

### 10.2. データクリーニング

データセンターでは登録内容および提出された書類を確認し、疑義があった場合は電子メール、FAX、あるいは電話にて施設に問い合わせを行う。プロトコル治療内容に関して、あらかじめ定められた許容範囲を超えている逸脱例は研究事務局に報告され、審査・検討される。著しい逸脱例に関しては研究代表者にすみやかに報告され、迅速に対応される。

## 11. 有害反応の報告

有害反応が生じた場合には原則としてデータセンター宛にFAXで報告を行う。

### 11.1. 報告義務のある有害反応

#### 11.1.1. 急送報告義務のある有害反応

プロトコル治療中またはプロトコル治療薬最終投与日から30日以内の全ての死亡(プロトコル治療との因果関係の有無は問わない)





### 11.1.2. 通常報告義務のある有害反応

以下のいずれかに該当する有害反応は通常報告の対象となる。

- ①薬剤投与に関連すると考えられるショック
- ②重篤な感染症への罹患
- ③症候性の高血糖、高血圧
- ④35.0℃未満の低体温
- ⑤白内障・緑内障等の眼病変の出現
- ⑥血栓塞栓症
- ⑦重篤な出血
- ⑧その他重大な医学的事象（上記のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究事務局・研究参加施設で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの）

## 11.2. 試験研究責任者の報告義務と報告手順

有害反応の報告には急送報告と通常報告がある。各々の手順は以下の通りである。

### 11.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害反応が発生した場合、担当医師はすみやかに施設研究責任者に伝える。連絡が取れない場合は担当医師がその責務を代行する。

研究代表者へは以下の手順で報告する。

#### 一次報告：

施設研究責任者は有害反応発生後72時間以内に「有害反応急送一次報告書」に必要事項を記入し、研究事務局に連絡後データセンターにFAXする。すみやかに情報を伝えるため、報告内容に未入力項目があってもかまわない。施設からの報告後、データセンターはすみやかに研究事務局と研究代表者に情報を伝達する。

#### 二次報告：

施設研究責任者は、より詳しい情報を「有害反応報告書（急送二次報告）」に記入し、有害反応発生後15日以内にデータセンターにFAXする。施設からの報告後、データセンターはすみやかに研究事務局と研究代表者に情報を伝達する。その後、研究代表者はすみやかに効果・安全性評価委員会に情報を伝達しその後の研究遂行の意義について協議を行う。

### 11.2.2. 通常報告

施設研究責任者は有害反応発生後15日以内に「有害反応報告書（通常報告）」に必要事項を記入し、データセンターにFAXする。施設からの報告後、データセンターはすみやかに研究事務局と研究代表者に情報を伝達する。

## 11.3. 研究代表者/研究事務局の責務

### 11.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、緊急連絡の対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書（FAX・郵送・電子メール）による連絡も行う。



### 11.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は施設から急送報告または通常報告された有害反応が、「11.1. 報告義務のある有害反応」に該当すると判断した場合、研究事務局に相談した上で、有害反応の発生を知り得てから15日以内に効果・安全性評価委員会宛に文書で報告し、同時に当該有害反応に関する研究代表者の見解と有害反応に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。その際、施設から提出された報告書に研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行/中止の判断含む）等を含めること。

### 11.3.3. 定期モニタリングにおける有害反応の検討

定期モニタリングに際しては、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害反応報告を慎重に検討し、施設からの報告もれがないことを確認する。

### 11.3.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改定の要否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

## 12. 統計学的事項

### 12.1. 主たる解析と判断基準

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群であるIVIG療法に対し、試験治療群であるIVIG+PSL療法が、Primary endpointである冠動脈病変合併頻度において有意に下回るかどうかを検証することである。主たる解析における両群の冠動脈病変合併頻度が等しいという帰無仮説の検定は、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象にFisherの直接法で行う。試験治療群が標準治療群に劣っている可能性は完全に否定できないため、検定は両側検定を行う。試験全体の有意水準は両側5%とする。

試験治療群の冠動脈病変合併頻度が標準治療群のそれを統計学的に有意に下回った場合、試験治療であるIVIG+PSL療法がより有効な治療法であると結論する。有意に下回らなかった場合は標準治療であるIVIG療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

### 12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.3.4. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、IVIG療法の冠動脈病変合併頻度を18%と仮定し、IVIG+PSL療法のそれが10%下回るかどうかを検出するデザインとした。登録3年、追跡1ヶ月、 $\alpha=5\%$ （両側）、検出力80%として必要登録数を求めると、1群176例、両群352例が必要となる。若干の不適格例を見込んで下記のように設定した。

予定登録数：各群196例、両群計392例

登録期間：3年、追跡期間：登録終了後1ヶ月

### 12.3. 中間解析と試験の早期中止

#### 12.3.1. 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で1回の中間解析を行う。中間解析は研究期間中に症例登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で行い、試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。

中間解析は臨床試験開始後1年経過した時点以降に問い合わせを行う最初のモニタリングのデータを

用いて行う。1年経過時点で登録数が200症例に満たない場合は中間解析を200症例登録時点に行うこととする。また、原則として中間解析中も症例の登録は停止しない。

### 12.3.2 中間解析の方法

中間解析はデータセンターが行う。試験全体の $\alpha$ エラーを5%に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性をLan & DeMetsの $\alpha$ 消費関数を用いて調整し、群間の比率の差について統計学有意性を調べる。 $\alpha$ 消費関数として、O'Brien & Flemingタイプを用いる<sup>54)</sup>。中間解析の詳細について、データセンターの統計スタッフが研究代表者・研究事務局と協力して、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。中間解析においてIVIG+PSL療法の冠動脈病変合併頻度がIVIG療法のそれを下回り、Fisherの直接法のP値が上記方法によって規定された水準を下回った場合、統計学的に有意と判断し、原則として試験を中止する。

### 12.3.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとしてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、運営委員会の場において試験継続の可否を検討し、試験結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。試験を中止または試験の一部を変更して継続する場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願」または「プロトコル改正願」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することが出来る。

## 12.4. Secondary Endpointsの解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的でsecondary endpointsの解析を行う。Secondary endpointsの解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、群間比較の結果が有意でない場合には両群に差がないということの意味しないことに注意する。

### 12.4.1. 安全性のsecondary endpointsの解析

Secondary endpointsのうち、安全性のエンドポイントは有害反応出現頻度であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする(14.1. 定期モニタリング)。

### 12.4.2. 有効性のsecondary endpointsの解析

Secondary endpointsの有効性のエンドポイントは、治療開始4週後の冠動脈病変合併頻度、右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝のZ Score、治療開始後解熱するまでの日数、治療抵抗例の頻度、治療開始1週後・2週後のCRP値であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。Secondary endpointsの解析では多重性の調整は行わない。

治療開始4週後の冠動脈病変合併頻度は経過中の冠動脈最大径に関連すると位置づけられるので、IVIG+PSL療法はIVIG療法に比べ頻度が少ないことを期待する。

治療抵抗例の頻度は治療の有効率を反映すると位置づけられるので、IVIG+PSL療法はIVIG療法に比べ頻度が少ないことを期待する。



治療開始後解熱するまでの日数、治療開始1週後・2週後のCRP値は血管炎早期鎮静化のsurrogate endpointと位置づけられるため、IVIG+PSL療法はIVIG療法に比べ治療開始後解熱するまでの日数が短縮し、CRP値が低値であることを期待する。

治療開始4週後の冠動脈病変合併頻度、治療抵抗例の頻度はFisherの直接法を用い、区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝のZ Score、治療開始後解熱するまでの日数、治療開始1週後・2週後のCRP値は、正規性の検定をKolmogorov-Smirnov検定で行った後、正規分布している変数は対応のない検定を、正規分布をしていない変数はMann-WhitneyのU検定を用いて比較する。

## 12.5. 試験治療群における巨大冠動脈瘤多発による試験中止

川崎病治療の最終目標は永続的な治療が必要となる巨大冠動脈瘤の発生を抑制することである。そのため試験治療群において対象治療群における一般的な巨大冠動脈瘤発生頻度を上回った場合、試験治療は巨大冠動脈瘤を抑制する効果がないと判断し、試験を中止する。

巨大冠動脈瘤発生頻度は川崎病全症例の0.35%であり<sup>9)</sup>、それらの症例がすべてリスクスコア5点以上の重症例に含まれると仮定すると、試験対象患者の1.1%に巨大冠動脈瘤を合併すると予想される。これらのデータより、試験治療群において4例以上巨大冠動脈瘤患者が発生した場合、データセンターは研究代表者に対して効果・安全性評価委員会開催を勧告し、効果・安全性評価委員会は各症例の詳細を吟味した上で試験中止の可否を決定することとする。

## 12.6. 最終判断

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後に全てのエンドポイントに対する解析を行う。

それ以外の時期にはプロトコルに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpointの群間比較、有効性のsecondary endpointsの群間比較を行わない。

最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者に提出する。研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、「試験終了」とする。

## 13. 倫理的事項

### 13.1. 患者の保護

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)に従って本試験を実施する。

### 13.2. インフォームド・コンセント

#### 13.2.1. 患者家族と本人への説明

登録に先立って、担当医は患者家族もしくは本人に施設のIRB承認が得られた説明文書を渡す。患者本人が16歳未満のときは代話者に説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、重症度、推測される予後に関する説明
- 2) 臨床試験であること  
臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い。
- 3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)



- 4) プロトコル治療の内容  
薬品名、投与方法、投与量、プロトコル治療全体の期間など。
- 5) プロトコル治療により期待される効果
- 6) 予期される有害反応、合併症、後遺症とその対処法について  
予期される有害反応の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について。
- 7) 費用負担と補償  
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。
- 8) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益  
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益について。
- 9) 病歴の直接閲覧について  
「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こと」など監査の受け入れに関する説明。
- 10) 同意拒否と同意撤回  
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。
- 11) 人権保護  
氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 12) データの二次利用  
個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があること。
- 13) 質問の自由  
担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

### 13.2.2. 同意

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試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本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。同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテに保管する。

### 13.3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャルを用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。



## 13.4. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

## 13.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

### 13.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会またはIRB(機関審査委員会: Institutional Review Board)で承認されなければならない。IRB承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターはIRB承認文書をデータセンターへFAXする。IRB承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

## 14. モニタリングと監査

### 14.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年二回定期モニタリングを行う。

モニタリングはデータセンターに収集される経過記録用紙(データシート)の記入データに基づいて行われる中央モニタリング(central monitoring またはin-house monitoring)とする。施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリング(on site monitoring)はデータセンターが必要と判断した際に施行することとする。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出される。

#### 14.1.1. モニタリングの項目

- ①集積達成状況: 登録数-累積/期間別、全施設/施設別
- ②適格性: 不適格例/不適格の可能性のある患者: 群/施設
- ③プロトコル治療中/治療終了の別: 群/施設
- ④治療前背景因子: 群
- ⑤重篤な有害反応/有害反応: 群/施設
- ⑥プロトコル逸脱: 群/施設
- ⑦その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

#### 14.1.2. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として予めデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

##### 1) 違反 violation

原則として以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ①試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす affecting endpoint evaluation
- ②担当医/施設に原因がある caused by investigator
- ③故意または系統的 intentional or systematic
- ④危険または逸脱の程度が著しい dangerous or extreme
- ⑤臨床的に不適切である clinically inappropriate

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

## 2) 許容範囲 acceptable deviation

研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、事前にまたは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

## 3) 逸脱 deviation

違反にも許容範囲にも該当しない逸脱。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する。

## 14.2. 施設訪問監査

研究の科学的・倫理的な質の向上を目的とする施設訪問監査を行う。

監査担当者が本研究参加施設を訪問して施設IRB承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等を行う。なお、各施設の監査結果は、当該施設の施設研究責任者、データセンター、研究事務局、研究代表者のみに報告され、これら以外に公表される場合には施設名は伏せられる。

## 15. 研究組織

### 15.1. 研究代表者

佐地 勉

東邦大学医療センター大森病院小児科

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

TEL: 03-3762-4251

FAX: 03-3298-8217

E-mail: saji34ben@med.toho-u.ac.jp

### 15.2. 研究事務局

群馬大学大学院小児科学分野


代表: 小林 徹

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

TEL: 027-220-8205 携帯: 090-9101-1996

FAX: 027-220-8215

E-mail: raise-discussion@umin.ac.jp



### 15.3. 効果・安全性評価委員会

友政 剛

群馬大学大学院小児科学分野 (ハルこどもクリニック院長)

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

TEL : 027-220-8205

FAX : 027-220-8215

E-mail : tomomasa@showa.gunma-u.ac.jp

### 15.4. データセンター

群馬大学医学部附属病院臨床試験部

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15

TEL : 027-220-8740

FAX : 027-220-8741

代表 : 中村哲也

E-mail : nakamurt@showa.gunma-u.ac.jp

データマネジメント担当者 : 岡田真実

E-mail : mamio@showa.gunma-u.ac.jp

データマネジメント担当者 : 徳田史恵

E-mail : fumiet@showa.gunma-u.ac.jp

### 15.5. RAISE Study運営委員

佐地 勉	東邦大学医療センター大森病院小児科
藺部 友良	日本赤十字社医療センター小児科
森川 昭廣	北関東アレルギー研究所
市田 路子	富山大学医学部小児科
小川 俊一	日本医科大学小児科
竹内 一夫	埼玉大学教育学部
中村 哲也	群馬大学医学部附属病院臨床試験部
荒川 浩一	群馬大学大学院小児科学分野
野村 裕一	鹿児島大学大学院小児発達機能病態分野
三浦 大	東京都立清瀬小児病院循環器科
小林 徹	群馬大学大学院小児科学分野
大谷 哲也	国立成育医療センター研究所 成育政策科学研究部

### 15.6. 外部評価委員

川崎 富作	日本川崎病研究センター理事長
浅井 満	川崎病の子供をもつ親の会代表



## 15.7. 施設参加リスト (2008.12.03現在)

伊勢崎市市民病院	大垣市民病院
岡崎市民病院	鹿児島市医師会病院
鹿児島大学	鹿屋医療センター
桐生厚生総合病院	九州大学病院
近畿大学医学部奈良病院	群馬県済生会前橋病院
群馬県立小児医療センター	群馬大学医学部附属病院
慶應義塾大学	高知医療センター
高知大学医学部附属病院	公立藤岡総合病院
国立国際医療センター	社会保険群馬中央総合病院
社会保険中京病院	昭和大学病院
聖隷佐倉市民病院	聖路加国際病院
館林厚生病院	帝京大学医学部附属溝口病院
東京医科歯科大学	東京都立清瀬小児病院
東京臨海病院	東邦大学医療センター大森病院
戸田中央総合病院	獨協医科大学
利根中央病院	富山大学
名古屋記念病院	名古屋大学医学部附属病院
日本医科大学多摩永山病院	日本医科大学附属病院
日本赤十字社医療センター	日本大学板橋病院
深谷赤十字病院	藤田保健衛生大学
前橋赤十字病院	武蔵野赤十字病院

## 16. 研究結果の発表


研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点での運営委員会で決定されたポリシーに従う。発表時点で明確なポリシーが定まっていない場合、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。

プロトコルで規定された最終解析または公表目的での中間解析がプロトコルに明記されている以外は、効果・安全性評価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、研究のエンドポイントの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て行うことができる。

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事務局とし、以下、研究代表者、公表のための解析を行った統計担当とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、運営委員、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

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。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者は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または施設コーディネーターの中から、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、研究事務局とデータセンター長の了承なく、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。

## 17. 参考文献

- 1 川崎富作. 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴结候群—自験例50例の臨床的観察. アレルギー 1967;16 : 178-222.
- 2 中村好一. 川崎病21世紀への展望 疫学の立場から. 小児科診療 2001;64 : 1129-1132.
- 3 蘭部友良. 川崎病の疫学 30年の総括. 日本医師会雑誌 2003;129 : 940-941.
- 4 Burns JC, Cayan DR, Tong G, Bainto EV, Turner CL, Shike H, Kawasaki T, Nakamura Y, Yashiro M, Yanagawa H. Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology*. 2005;16 : 220-225.
- 5 Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112 : 495-501.
- 6 Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, Kohata T, Takahashi O, Kimura K, Takamiya M. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease : cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986;7 : 3-9.
- 7 Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364 : 533-544.
- 8 増田弘毅, 直江史郎, 田中昇. 川崎病 (MCLS) における冠状動脈の病理学的検討—特に冠状動脈炎と動脈瘤の形態発生の関連について—. 脈管学 1981;21 : 899-912.
- 9 第19回川崎病全国調査成績. [http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyouto/20070904/kawasaki19\\_report.pdf#search='19回川崎病全国調査'](http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyouto/20070904/kawasaki19_report.pdf#search='19回川崎病全国調査')
- 10 Furusho K, Sato K, Soeda T, Matsumoto H, Okabe T, Hirota T, Kawada S. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2 : 1055-1058.
- 11 Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, Glode MP, Mason WH, Reddy V, Sanders SP, Shulman ST, Wiggins JW, Hicks RV, Fulton DR, Lewis AB, Leung DYM, Colton T, Rosen FS, Melish ME. Treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315 : 341-347.
- 12 Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP, Manson WH, Meissner HC, Rowley AH, Shulman ST, Reddy V, Sundel RP, Wiggins JW, Colton T, Melish ME, Rosen FS. Single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324 : 1633-1639.
- 13 Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST,

- Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. 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.
- 14 Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17 : 1144-1148.
- 15 Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gamma globulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105 : e78.
- 16 Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113 : 2606-2612.
- 17 伊藤保彦. 血管炎症候群 川崎病, Henoch-Schoenlein紫斑病を除く. *小児科診療*2006;69 : 327-330.
- 18 太田茂. Henoch-Schoenlein紫斑病. *小児科診療* 2006;69 : 324-327.
- 19 尾崎承一. 血管炎症候群. *日本医師会雑誌* 2005;134 : S188-S194.
- 20 Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease : effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979;63 : 175-179.
- 21 Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128 : 146-149.
- 22 Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease : a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001;43 : 211-217.
- 23 Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999;135 : 411-413.
- 24 Jibiki T, Terai M, Kurosaki T, et al. Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163 : 229-233.
- 25 Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newberger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease : report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003;142 : 611-616.
- 26 Wooditch AC, Aronoff SC. Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease : a meta-analysis of 862 children. *Pediatrics*. 2005;116 : 989-995.
- 27 Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T, Takeuchi K, Morikawa A. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary



- therapy for Kawasaki disease : clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr.* 2006;149 : 336-341.
- 28 Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, Atz AM, Li JS, Takahashi M, Baker AL, Colan SD, Mitchell PD, Klein GL, Sundel RP; Pediatric Heart Network Investigators. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med.* 2007 15;356: 663-675.
- 29 Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, Sano T. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2002;44: 1-4.
- 30 Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, Ishii M, Harada K; Kawasaki Disease Research Committee. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition) . *Pediatr Int.* 2005;47 : 232-234.
- 31 Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation.* 1975;51 (Suppl) : 5-40.
- 32 佐地勉, 齋部友良, 上村茂, 赤木禎治, 鮎澤衛, 加藤裕久, 原田研介, 長嶋正実, 浅井利夫, 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 日本小児科学会雑誌2003;107 : 1713-1715.
- 33 Wada Y, Kamei A, Fujii Y, Ishikawa K, Chida S. Cerebral infarction after high-dose intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2006;148 : 399-400.
- 34 Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003;143 : 363-367.
- 35 中野正大, 横井暁子, 上條義則, 荒川武, 小久保義一, 木村勝則, 岩城利充. 急性期川崎病に対する我々の選択的ウリナスタチン・免疫グロブリン併用療法の9年間の治療成績と新たな提言. *Progress in Medicine* 2003;23 : 1798-1801.
- 36 安田謙二, 羽根田紀幸, 内山温, 瀬島齊, 山口清次. 川崎病に対するウリナスタチンの有効性の検討. *小児科診療* 2002;65 : 1694-1696.
- 37 佐地勉. ウリナスタチン療法の作用メカニズム. *小児科診療* 2006;69 : 994-998.
- 38 Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T. Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporin A therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Jun;20 (6) : 635-7.
- 39 松尾康, 北條恵子, 井上美保子, 中河いよう, 澤本好克, 中島充, 塚田周平. シクロスポリンが著効した難治性川崎病の1男児例. *小児科臨床* 2006;59 : 2158-2162.
- 40 三上志野, 野村博昭.  $\gamma$ グロブリン不応性川崎病にシクロスポリンを投与した1例. *小児科臨床* 2006;59 : 471-476.
- 41 Ahn SY, Kim DS. Treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease

