



- 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, 菌部友良, 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, 瀬島斉, 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. γ 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 with methotrexate. *Scand J Rheumatol.* 2005;34 : 136-139.
- 42 Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol.* 2004;31 : 808-10.
- 43 Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, Balfour I, Shen CA, Michel ED, Shulman ST, Melish ME. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005;146 : 662-667.



- 44 Saji T, Kemmotsu Y. Infliximab for Kawasaki syndrome. *J Pediatr*. 2006;149 : 426
- 45 Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents : findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34 : 819-836.
- 46 森雅亮. γ -グロブリン不応例に対する血漿交換療法. *小児科診療* 2006;69 : 1005-1010.
- 47 Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Ito S, Nakamura T, Yasui K, Kimura H, Yokota S. Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2004;163 : 263-264.
- 48 厚生省MCLS研究班. MCLS死亡例の検討. *小児科臨床* 1971;24 : 2546-2559.
- 49 酒井道生, 白幡聡. 抗血小板療法の基礎と臨床. *小児科診療* 2001;64 : 1175-1181.
- 50 菅原洋子, 伊藤晋一, 工藤嘉公, 須田憲治, 石井正浩. 巨大冠動脈瘤の抗血栓療法. *小児科診療* 2006;69 : 1039-1042.
- 51 Zenshiro O, Hamaoka K, Sakata K, Ozawa S, Shiraishi I, Itoi T, Kiyosawa N. Long-Term Changes in Coronary Artery Aneurysms in Patients With Kawasaki Disease : Comparison of Therapeutic Regimens. *Cir J* 2005;69 : 265-272.
- 52 Suzuki H, Takeuchi T, Minami T, Shibuta S, Uemura S, Yoshikawa N. Water retention in the acute phase of Kawasaki disease : relationship between oedema and the development of coronary arterial lesions. *Eur J Pediatr*. 2003;162 : 856-859.
- 53 Terai M, Honda T, Yasukawa K, Higashi K, Hamada H, Kohno Y. Prognostic impact of vascular leakage in acute Kawasaki disease. *Circulation*. 2003;108 : 325-330.
- 54 Lan K, DeMets L. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983; 70 : 659-663



17. 付表 Appendix

ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)

人間を対象とする医学研究の倫理的原則

- 1964年 6月第 18回 WMA総会(ヘルシンキ、フィンランド)で採択
- 1975年 10月第 29回 WMA総会(東京、日本)で修正
- 1983年 10月第 35回 WMA総会(ベニス、イタリア)で修正
- 1989年 9月第 41回 WMA総会(九龍、香港)で修正
- 1996年 10月第 48回 WMA総会(サマーセットウェスト、南アフリカ)で修正
- 2000年 10月第 52回 WMA総会(エジンバラ、スコットランド)で修正
- 2002年 10月 WMAワシントン総会(アメリカ合衆国)で修正(第29項目明確化のため注釈追加)
- 2004年 10月 WMA東京総会(日本)で修正(第 30項目明確化のため注釈追加)
- 2008年 10月 WMAソウル総会(韓国)で修正

A.序言

- 1.世界医師会(WMA)は、個人を特定できるヒト由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究の倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。
本宣言は、総合的に解釈されることを意図したものであり、各項目は他のすべての関連項目を考慮に入れず適応されるべきではない。
- 2.本宣言は、主として医師に対して表明されたものであるが、WMAは人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対しても、これらの原則の採用を推奨する。
- 3.医学研究の対象となる人々を含め、患者の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
- 4.WMAジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の国際倫理綱領は、「医師は医療の提供に際して、患者の最善の利益のために行動すべきである」と宣言している。
- 5.医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである。医学研究に十分参加できていない人々には、研究参加への適切なアクセスの機会が提供されるべきである。
- 6.人間を対象とする医学研究においては、個々の研究被験者の福祉が他のすべての利益よりも優先されなければならない。
- 7.人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症、および影響を理解し、予防、診断ならびに治療行為(手法、手順、処置)を改善することである。現在最善の治療行為であっても、安全性、有効性、効率、利用しやすさ、および質に関する研究を通じて、継続的に評価されなければならない。
- 8.医学の実践および医学研究においては、ほとんどの治療行為にリスクと負担が伴う。
- 9.医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康と権利を擁護するための倫理基準に従わな

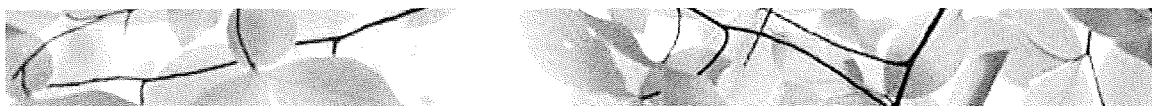


なければならない。研究対象の中には、特に脆弱で特別な保護を必要とする集団もある。これには、同意の諾否を自ら行うことができない人々や強制や不適切な影響にさらされやすい人々が含まれる。

10. 医師は、適用される国際的規範および基準はもとより、人間を対象とする研究に関する自国の倫理、法律および規制上の規範ならびに基準を考慮するべきである。いかなる自国あるいは国際的な倫理、法律、または規制上の要請も、この宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃するべきではない。

B. すべての医学研究のための諸原則

11. 研究被験者の生命、健康、尊厳、完全無欠性、自己決定権、プライバシーおよび個人情報の秘密を守ることは、医学研究に参加する医師の責務である。
12. 人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、関連性のある他の情報源および十分な実験、ならびに適切な場合には動物実験に基づき、一般的に受け入れられた科学的原則に従わなければならない。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない。
13. 環境に悪影響を及ぼすおそれのある医学研究を実施する際には、適切な注意が必要である。
14. 人間を対象とする各研究の計画と作業内容は、研究計画書の中に明示されていなければならない。研究計画書は、関連する倫理的配慮に関する言明を含み、また本宣言の原則にどのように対応しているかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、その他起り得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究に参加した結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。この計画書には、その研究の中で有益であると同定された治療行為に対する研究被験者の研究後のアクセス、または他の適切な治療あるいは利益に対するアクセスに関する取り決めが記載されるべきである。
15. 研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため、研究開始前に研究倫理委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサーおよびその他のあらゆる不適切な影響から独立したものでなければならない。当該委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国々の法律と規制を考慮しなければならないが、それらによってこの宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃することは許されない。この委員会は、進行中の研究を監視する権利を有するべきである。研究者は委員会に対して、監視情報、とくに重篤な有害事象に関する情報を提供しなければならない。委員会の審議と承認を得ずに計画書を変更することはできない。
16. 人間を対象とする医学研究を行うのは、適正な科学的訓練と資格を有する個人でなければならない。患者あるいは健康なボランティアに関する研究は、能力があり適切な資格を有する医師もしくは他の医療専門職による監督を要する。被験者の保護責任は常に医師あるいは他の医療専門職にあり、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。
17. 不利な立場または脆弱な人々あるいは地域社会を対象とする医学研究は、研究がその集団または地域の健康上の必要性と優先事項に応えるものであり、かつその集団または地域が研究結果から利益を得る可能性がある場合に限り正当化される。
18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合に



人間を対象とするすべての医学研究では、研究に関わる個人と地域に対する予想しうるリスクと負担を、彼らおよびその調査条件によって影響を受ける他の人々または地域に対する予見可能な利益と比較する慎重な評価が、事前に行われなければならない。

- 19.すべての臨床試験は、最初の被験者を募集する前に、一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。
- 20.医師は、内在するリスクが十分に評価され、かつそのリスクを適切に管理できることを確信できない限り、人間を対象とする研究に関与することはできない。医師は潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合は、直ちに研究を中止しなければならない。
- 21.人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に内在する被験者のリスクと負担に勝る場合にのみ行うことができる。
- 22.判断能力のある個人による、医学研究への被験者としての参加は、自発的なものでなければならない。家族または地域社会のリーダーに打診することが適切な場合もあるが、判断能力のある個人を、本人の自由な承諾なしに、研究へ登録してはならない。
- 23.研究被験者のプライバシーおよび個人情報の秘密を守るため、ならびに被験者の肉体的、精神的および社会的完全無欠性に対する研究の影響を最小限にとどめるために、あらゆる予防策を講じなければならない。
- 24.判断能力のある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こりうる利益相反、研究者の関連組織との関わり、研究によって期待される利益と起こりうるリスク、ならびに研究に伴いうる不快な状態、その他研究に関するすべての側面について、十分に説明されなければならない。被験者候補は、いつでも不利益を受けることなしに、研究参加を拒否するか、または参加の同意を撤回する権利のあることを知らされなければならない。被験者候補ごとにどのような情報を必要としているかとその情報の伝達方法についても特別な配慮が必要である。被験者候補がその情報を理解したことを確認したうえで、医師または他の適切な有資格者は、被験者候補の自由意思によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で求めなければならない。同意が書面で表明されない場合、その文書によらない同意は、正式な文書に記録され、証人によって証明されるべきである。
- 25.個人を特定しうるヒト由来の試料またはデータを使用する医学研究に関しては、医師は収集、分析、保存および／または再利用に対する同意を通常求めなければならない。このような研究には、同意を得ることが不可能であるか非現実的である場合、または研究の有効性に脅威を与える場合があり得る。このような状況下の研究は、研究倫理委員会の審議と承認を得た後にのみ行うことができる。
- 26.研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特別に注意すべきである。このような状況下では、インフォームド・コンセントは、そのような関係とは完全に独立した、適切な有資格者によって求められるべきである。
- 27.制限能力者が被験者候補となる場合、医師は、法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めなければならない。これらの人々が研究に含まれるのは、その研究が被験者候補



に代表される集団の健康増進を試みるためのものであり、判断能力のある人々では代替して行うことができず、かつ最小限のリスクと最小限の負担しか伴わない場合に限られ、被験者候補の利益になる可能性のない研究対象に含まれてはならない。

28. 制限能力者とみなされる被験者候補が、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合には、医師は、法律上の権限を有する代理人からの同意のほか、さらに本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不同意は尊重されるべきである。
29. 例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的に同意を与えることができない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態が、その対象集団の必要な特徴である場合に限って行うことができる。このような状況では、医師は法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めるべきである。そのような代理人が存在せず、かつ研究を延期することができない場合には、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象とする特別な理由を研究計画書の中で述べ、かつ研究倫理委員会で承認されることを条件として、この研究はインフォームド・コンセントなしに開始することができる。研究に引き続き参加することに対する同意を、できるだけ早く被験者または法律上の代理人から取得するべきである。
30. 著者、編集者および発行者はすべて、研究結果の公刊に倫理的責務を負っている。著者は人間を対象とする研究の結果を一般的に公表する義務を有し、報告書の完全性と正確性に説明責任を負う。彼らは、倫理的報告に関する容認されたガイドラインを遵守すべきである。消極的結果および結論に達しない結果も積極的結果と同様に、公刊または他の方法で一般に公表されるべきである。刊行物の中には、資金源、組織との関わりおよび利益相反が明示される必要がある。この宣言の原則に反する研究報告は、公刊のために受理されるべきではない。

C. 治療と結びついた医学研究のための追加原則

31. 医師が医学研究を治療と結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上の価値があり得るとして正当化できる範囲内にあり、かつ被験者となる患者の健康に有害な影響が及ばないことを確信する十分な理由を医師がもつ場合に限られる。
32. 新しい治療行為の利益、リスク、負担および有効性は、現在最善と証明されている治療行為と比較考慮されなければならない。ただし、以下の場合にはプラセボの使用または無治療が認められる。
- 現在証明された治療行為が存在しない研究の場合、または、
 - やむを得ない、科学的に健全な方法論的理由により、プラセボ使用が、その治療行為の有効性あるいは安全性を決定するために必要であり、かつプラセボ治療または無治療となる患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合。この手法の乱用を避けるために十分な配慮が必要である。
33. 研究終了後、その研究に参加した患者は、研究結果を知る権利と、例えば、研究の中で有益であると同等された治療行為へのアクセス、または他の適切な治療あるいは利益へのアクセスなどの、研究結果から得られる利益を共有する権利を有する。
34. 医師は、治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分に説明しなければならない。患者の



研究参加に対する拒否または研究からの撤退の決定は、決して患者・医師関係の妨げとなつてはならない。

- 35.ある患者の治療において、証明された治療行為が存在しないか、またはそれらが有効でなかった場合、患者または法律上の資格を有する代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めた後であれば、医師は、まだ証明されていない治療行為を実施することができる。ただし、それは医師がその治療行為で生命を救う、健康を回復する、または苦痛を緩和する望みがあると判断した場合に限られる。可能であれば、その治療行為は、安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、適切な場合には、一般に公開されるべきである。

WMAヘルシンキ宣言第29項目明確化のための注釈

WMAはここに、プラシーボ対照試験を行う際には最大限の注意が必要であり、また一般にこの方法は既存の証明された治療法がないときに限って利用するべきであるという立場を改めて表明する。しかしながら、プラシーボ対照試験は、たとえ証明された治療法が存在するときであっても、以下の条件のもとでは倫理的に行つてよいとされる。

- やむを得ず、また科学的に正しいという方法論的理由により、それを行うことが予防、診断または治療方法の効率性もしくは安全性を決定するために必要である場合。
- 予防、診断、または治療方法を軽い症状に対して調査しているときで、プラシーボを受ける患者に深刻または非可逆的な損害という追加的リスクが決して生じないであろうと考えられる場合。ヘルシンキ宣言の他のすべての項目、特に適切な倫理、科学審査の必要性は順守されなければならない。

WMAヘルシンキ宣言第30項目明確化のための注釈

WMAはここに次の見解を再確認する。すなわち、研究参加者が研究によって有益と確認された予防、診断および治療方法、または他の適切なケアを試験終了後に利用できることは、研究の計画過程において明確にされていることが必要である。試験後の利用に関する取決めまたはその他のケアについては、倫理審査委員会が審査過程でその取決めを検討できるよう、実験計画書に記載されなければならない。



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、その症候は以下の腫瘍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)指先からの模様落屑
6. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

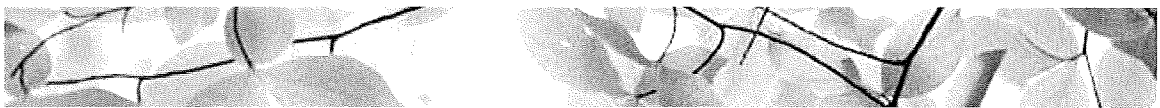
6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴うものを本症とする。

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、 α 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4-1-22
日本赤十字社医療センター
TEL 03-3400-1311 FAX 03-3400-1394

研究組織

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


2. 研究事務局

群馬大学大学院小児科学分野
代表 : 小林 徹
事務担当 : 金田 佳子
〒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

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(パ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





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

データマネジメント担当者 : 岡田真実

データマネジメント担当者 : 福島紗由梨

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
菌部 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
濱岡 建城	京都府立医科大学発達循環病態学小児循環器学
原 寿郎	九州大学大学院成長発達医学分野
小川 俊一	日本医科大学小児科
荒川 浩一	群馬大学大学院小児科学分野
竹内 一夫	埼玉大学教育学部
市田 露子	富山大学医学部小児科
阿部 淳	国立成育医療センター研究所 免疫アレルギー研究部免疫療法研究室
中村 哲也	群馬大学医学部附属病院臨床試験部
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
尾内 善広	独立行政法人理化学研究所横浜研究所
井上 佳也	井上こどもクリニック
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

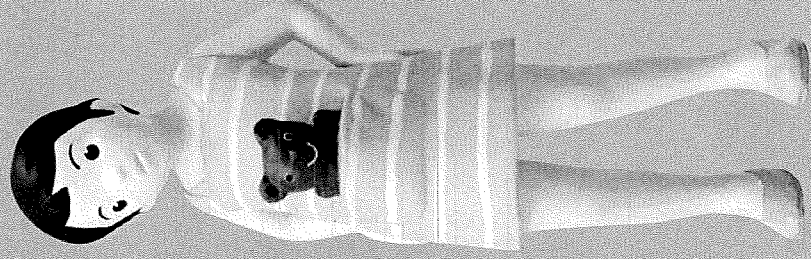
6. 外部評価委員

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

7. 施設参加リスト (2009.7.24現在)

愛生会山科病院	明石市立市民病院
綾部市立病院	伊勢崎市民病院
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
金沢医科大学	金沢大学附属病院
鹿屋医療センター	九州大学
京都府立医科大学小児科	京都府立医科大学小児循環器・腎臓学
桐生厚生総合病院	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
公立山城病院	国立国際医療センター
国立病院機構高崎病院	済生会滋賀県病院
JA広島総合病院	自治医科大学附属さいたま医療センター
社会保険京都病院	社会保険群馬中央総合病院
社会保険神戸中央病院	社会保険中京病院
昭和大学病院	市立福知山市民病院
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	獨協医科大学病院
利根中央病院	富山大学
トヨタ記念病院	中津川市民病院
名古屋記念病院	名古屋大学
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
半田市立半田病院	深谷赤十字病院
福岡市立こども病院感染症センター	藤岡総合病院
藤田保健衛生大学	藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院
舞鶴医療センター	舞鶴共済病院
前橋赤十字病院	松下記念病院
武蔵野赤十字病院	

いみんな いっしょ。



ALL TOGETHER

JKDC
Japan Kawasaki Disease Genome Consortium

Japan Kawasaki Disease Genome Consortium

子どもが病をうつめる、親は子どもを守り、この光景を私たちはとても大切に思っています。誰もが健康な生活を望んでいる、そんな中子どもに多い川崎病という病は、とても複雑でどんな子がかわかりやすいかなど、その原因は分かっていません。私たちは、今、川崎病の原因をさがしています。その原因をさがすための遺伝子研究という方法は、ひとりどりの遺伝子という個性をいかに異なると、川崎病で苦しんでいる世界中の子どもたちのためにみんないっしょに集まって、わかりあい、助けあえば色々な難しさと出会い、そして答えが見えてくると思っています。

下記コードから川崎病遺伝子研究の
詳細サイト(検索用)をご覧ください。
<http://www.jkdc.jp/kdgc/>
Page: <http://www.jkdc.jp/kdgc/>

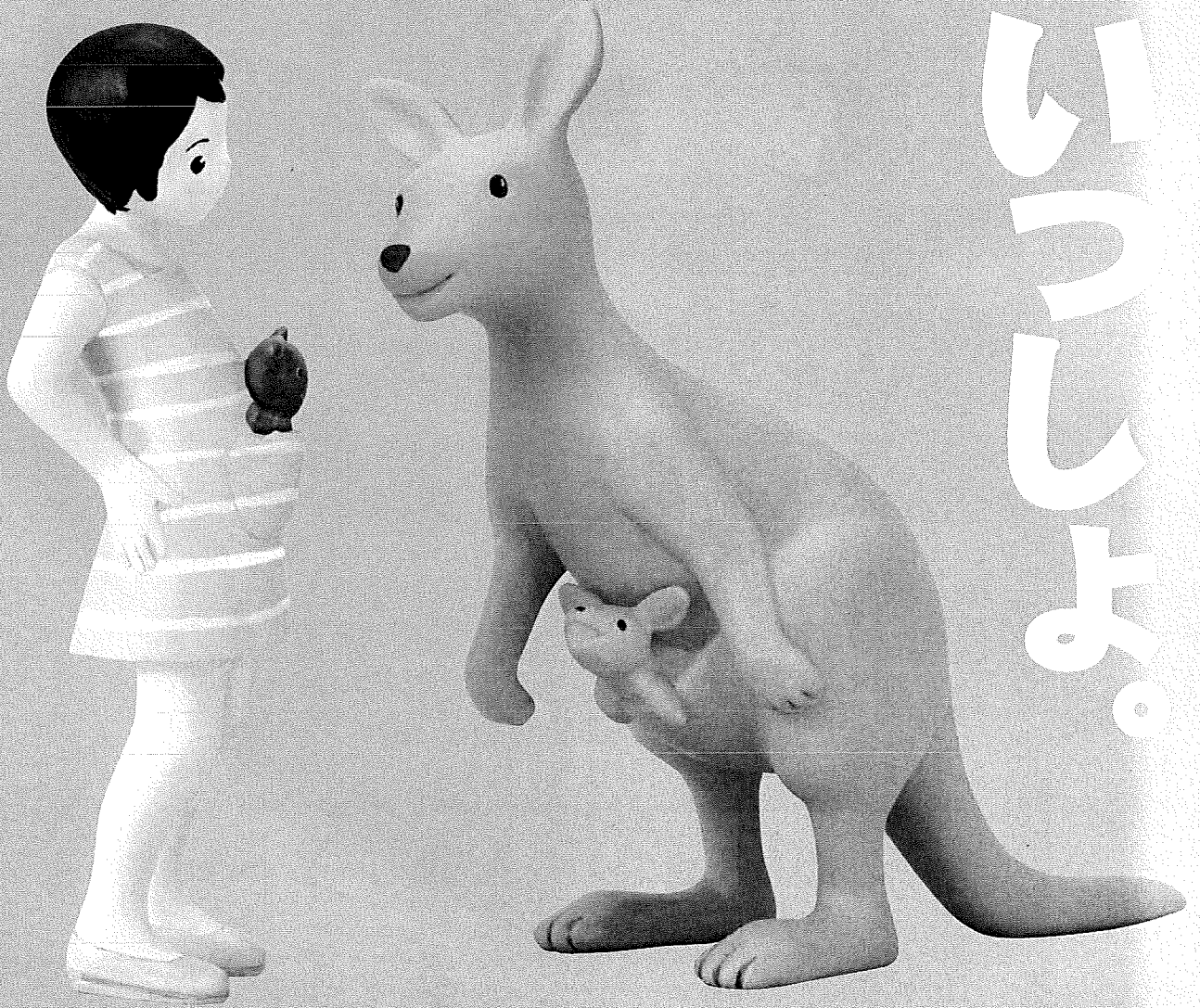




Japan Kawasaki Disease Genome Consortium

子どもが親を見つめる、親は子どもを見守る
この光景を私たちはとても大切に考えています。
誰もが健康な生活を望んでいる、そんな中
子どもに多い川崎病という病気は、とても複雑で
どんな子がかかりやすいかなど、その原因は分かっていません。
私たちは、今、川崎病の原因をさがしています。

その原因をさがすための遺伝子研究という方法は
ひとりひとりの遺伝子という個性をていねいに見ること。
川崎病で苦しんでいる世界中の子どもたちのために
みんないっしょに集まって、わかりあい、助けあえば
色々な優しさと出会い、そして答えが見えてくると信じています。



みんないっしょ。

ALL TOGETHER

右側コードから川崎病遺伝子研究の詳細サイト(携帯版)をご覧頂けます。 <http://www.jskd.jp/jkdgc/k> PC版 <http://www.jskd.jp/jkdgc/>



臨床試験における利益相反について

研究分担者 氏名 中村 哲也

所属 群馬大学医学部附属病院臨床試験部

役職 准教授

研究要旨：大学病院などの医療機関においては、臨床研究を実施するにあたり、その動機付けをどこに求めるかは大変重要な問題である。多くの医療機関では、依頼者が負担する臨床研究の研究費が臨床研究実施の対価としてとらえられ、実施の原動力となっていると考えられている。一方、臨床研究の研究費については、臨床研究コスト高の問題や利益相反マネジメントの問題、医療機関内外における研究費の配分の問題など、検討されるべき課題は多い。

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）（平成21年4月1日より施行）」における利益相反の規定を検討し、RAISE studyにおける利益相反マネジメントについて考察した。

A. 研究目的

わが国は、世界の中でも新薬を開発できる数少ない国の一つであり、世界で最も使われている100の医薬品の中に日本発の医薬品は13あり（平成16年度）、これまでも世界の医薬品産業をリードしてきた。一方、近年、日本以外のアジア諸国においても国家施策として拠点的な臨床研究センターの整備等が進み、アジアにおける医薬品等の開発競争は激化していくと予想される。国際共同試験の増加に伴い、国内外の医療の差が臨床研究の実施において問題となるケースも見られるようになった。

臨床試験においては、研究者は対象者に治療（介入 intervention）を行い、アウトカムに対する影響を観察する。実験的研究が観察的研究に比べて優れているのは、因果関係についての結論を下すことができる

ためである。その方法論の核心は、ランダム化割り付けと盲検化であり、それぞれ、交絡と観察者の判断の偏り（バイアス）の混入を防ぐことによって、因果関係の推論を可能とする。しかし、臨床試験は通常費用と時間がかかり、また一度に試すことのできる問題に限られ、また、場合によっては、対象者に有害な影響を及ぼすことさえある。したがって、臨床試験は、その研究テーマに関する知見が十分成熟した段階、つまり、観察的研究などによってその介入の有効性が示唆され、臨床応用するかどうかを決定するには、より強いエビデンスが求められるという段階に達して初めて、実施されるのが通常である。川崎病に関する多施設共同無作為化比較試験 RAISE study（厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業 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においても、小林らの川崎病に関するリスクスコアの報告(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*. 113: 2606-2612, 2006.)が基礎にあるととらえられる。

臨床試験の対象者を選択する場合には、まず、どのような人を対象とし、どのようにしてリクルートするかを決定しなければならない。研究テーマにふさわしい目的集団や現実に研究対象とできる集団をどのように定義するか、対象の選択をいかに効率的で科学的なものとするか、実際どのようにリクルートするかなどが大切である。

選択基準には、取り込み基準と除外基準があり、臨床試験では、それらを組み合わせることによって、研究にふさわしく、かつ統計学的に有意な介入効果を得やすい集団を定義する。基準としては、主目的とするアウトカムについて適当な発生率を有する、治療による副作用のリスクが小さい、適切な治療効果が期待できる、研究結果が一般化しやすい、リクルートしやすい、治療へのアドヒアランスが高い、フォローアップが行いやすい、などが含まれる。

B. 研究方法

利益相反(Conflict of Interest, COI)とは、ある業務を遂行する上で、経済的もしくはその他の利益が得られる観点から本来の業務目的の趣旨に反する意思決定や行

為を誘発してしまう結果、あり得るべき正しい結果に導かれない状態に至ることをいう。時間や場所といった物理的方法によって制御することが難しいとされる。臨床試験においては、このような「制度上における地位」と「私的な利益」に加えて、「被験者の生命と安全」と「臨床研究データの客観性」を調和させる必要がある。

ヘルシンキ宣言(ヘルシンキ宣言のソウル改訂について ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則

http://dl.med.or.jp/dl-med/teireikaikei/20090114_2.pdf)や「臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)(平成21年4月1日より施行)」(臨床研究に関する倫理指針 平成15年7月30日(平成16年12月28日全部改正) 厚生労働省

<http://www-bm.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>)では、臨床研究に係る利益相反、特に、研究者個人の経済的な利益について、慎重な対応を求めているところである。こうした指針における利益相反に関する規定について、RAISE試験における取扱いを検討した。

C. 研究結果

ヘルシンキ宣言においては、「14. 人間を対象とする各研究の計画と作業内容は、研究計画書の中に明示されていなければならない。研究計画書は、関連する倫理的配慮に関する言明を含み、また本宣言の原則にどのように対応しているかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、その他起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究に

参加した結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。」「24. 判断能力のある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こりうる利益相反、研究者の関連組織との関わり、研究によって期待される利益と起こりうるリスク、ならびに研究に伴いうる不快な状態、その他研究に関するすべての側面について、十分に説明されなければならない。」などと記載されている。

また、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）（平成21年4月1日より施行）」においては、「第4 インフォームド・コンセント 1 被験者からインフォームド・コンセントを受けるとする手続 <細則> 本項及び細則の「起こり得る利害の衝突」とは、いわゆる利益相反（Conflict of Interest：COI）のことをいうものである。利益相反（Conflict of Interest：COI）については、「利益相反ワーキング・グループ報告書」（平成14年11月1日文科科学省科学技術・学術審議会技術・研究基盤部会産学官連携推進委員会利益相反ワーキンググループ）、「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」（平成18年3月文科科学省）及び「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest：COI）の管理に関する指針」（平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定）が参考になるため、利益相反（Conflict of Interest：COI）の管理については、当該報告書、ガイドライン及び指針に留意すること。」などと記載している。

「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関

するガイドライン」（平成18年3月文科科学省）（臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班 協力：国立大学医学部長会議、国立大学附属病院長会議 文科科学省「21世紀型産学官連携手法の構築に係るモデルプログラム」臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン

<http://wwwip.ccr.tokushima-u.ac.jp/servlet/default.asp?MNO=33>)における内容を一部抜粋する。「ヒト対象研究に係る利益相反マネジメントのプロセスは施設・機関ごとの諸事情により異なるが、基本的には、当該研究者（主任，分担を含めて）は臨床研究実施計画書と当該研究に係る利益相反自己申告書を所属する施設・機関の長へ申請し、施設・機関の長は臨床研究利益相反委員会および該当する臨床研究倫理委員会等へ諮問し、審議の結果についての答申を受けた後、申請者へ研究実施の承認の判断を行うものとする。臨床研究利益相反委員会は、研究実施計画書と当該研究にかかる利益相反自己申告書をもとに評価し、研究者が利益相反状態にあると判定された場合、要約書や意見書を当該倫理委員会へ報告する。それを受け、当該倫理委員会（IRB 或いは臨床研究倫理審査委員会等）は臨床研究の実施計画にかかる研究者の利益相反状態、インフォームドコンセント（IC）への記載内容等を含めて総合的に判断し、当該実施計画書について承認か条件付承認、または不承認とすることができる。」

D. 考案

臨床研究の実施環境の整備については、ここ数年、活発に議論されてきた。平成9年に医薬品の臨床試験の実施の基準に関する

省令（GCP 省令）が制定され（平成9年厚生省令第28号）、欧米と同等の治験の信頼性を確保するための基準が、ICH-GCPの合意等に基づき導入されて以来、治験の環境は徐々に整備されてきた。一方、医師主導臨床試験の環境整備は、一部を除き、国内では出遅れている。

GCP 省令の制定に伴い、臨床研究の科学性、倫理性、信頼性を確保するため、治験の契約から実施に係る手続が増加し、また、外国で実施された臨床試験データの受入れが可能となったこと等により、欧米で治験を実施するケースが拡大した。こうして、医薬品のみならず医療機器についても、いわゆる「治験の空洞化」ともいえる日本での治験離れが生じた。「治験の空洞化」は日本国内における臨床研究の低迷に拍車をかけたと考えられている。この状況を改善すべく、文部科学省と厚生労働省は、平成15年4月に「全国治験活性化3カ年計画」を共同で策定した。計画は1年延長され、①治験のネットワーク化の推進、②医療機関の治験実施体制の充実、③患者の治験参加の支援、④企業における治験負担の軽減、⑤臨床研究全体の推進、の5つの柱に取り組んできた。さらに平成19年度からは、新たな治験活性化5ケ年計画を策定し、特に臨床研究の実施環境整備を強化している。

大学病院においては、教育、研究、社会貢献が果たすべき役割・使命と位置付けられている。一般に治験はこの中で研究業務と考えられがちだが、大学病院の医師において治験を研究業務と位置付ける者は少ない。なぜなら、治験データが論文化されることは、日本ではほとんどなく、治験を実施した医師が治験という臨床研究を実施し、

研究者としてその業績を達成したという事実は後世に何も残されないからである。この意味において、治験は大学病院における社会貢献と位置付けられることになるが、患者の診療に当たるといふ忙しさに比べると、製薬企業からの委託に基づく治験という社会貢献は重要視されにくい。

トップジャーナルと称される医学雑誌に掲載される論文の多くが、実は海外では日本という治験として実施されていることに十分気づかれていない。海外では臨床研究と治験が実質的に区別されていないために、価値ある治験データならば、医学雑誌に掲載しようとする流れが自然と形成される。日本においては、治験は医薬品、医療機器の承認申請のために資料を作成することが最優先の目的として掲げられているため、治験データを論文化することが全くと言っていいほど念頭に置かれていない。またその価値すら十分理解されていない。

最近多くの場で日本の基礎研究に比べた臨床研究の水準が、掲載論文数で見劣りがするとの指摘がなされている（高鳥登志郎論文発表にみるわが国の臨床医学研究の現状 医薬産業政策研究所 政策研ニュース2006 No.21, 13-17）。日本で行われる二重盲検無作為比較試験のほとんどが治験として実施されている現状では、治験データを論文化する動きがなければ、最高水準の医学雑誌に日本の臨床研究論文が掲載されることが無いのは当然のことといえる。

E. 結論

臨床研究を実施した医師を研究費という名目で、金銭的に評価するのではなく、臨

床医学の進歩に貢献した者として、医学史に名が刻まれるように論文の著者としてその業績を評価することである。

科学論文の著者となることは、研究者にとって名誉であり、また昇進や研究費の獲得にも影響する。オーサーシップの問題には、研究にわずかな貢献しかしていないのに著者になる場合 (honorary authorship) と、研究に重要な貢献をしたにも関わらず著者からはずされる場合 (ghost authorship) があるとされている (スティーブン・B・ハリーほか、木原雅子、木原正博 (訳) . 医学的研究のデザイン 研究の質を高める疫学的アプローチ 第2版 第1部 2. 研究テーマを考える 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル 2004 : 17-24) 。オーサーシップに関してよく生じる問題は、誰を著者に含めるか、及びその順番である。これらのことについては、研究の開始時点で話し合って明確にし、かつ取り決めておかなければならない。共同研究者が著者たるにふさわしい仕事をしなかった場合には、その仕事を他の人に依頼する時点で、オーサーシップを変更することも交渉しておく必要がある。

最近、国際共同試験が増加している。国際共同試験の実施計画書には、Publication Policy や Publication Committee などが明確に記載されている。国際共同試験においては、臨床研究データが出版物として、世間に公表されるのは、当然のこととしてとらえられている。国内外の比較で浮かび上がるこの違いは、臨床研究を科学として十分とらえているかどうかの根底に流れる意識の違いによるものと感じざるを得ない。

日本においては、治験は、医薬品や医療

機器の承認申請のために行われる臨床試験というとらえ方が根強い。臨床研究を科学研究ととらえないと解決されない問題も多くあると考える。医師に、より前向きに取り組んでもらうには、臨床研究に協力することが医学の進歩に貢献する、そしてその業績が、医学史に刻まれるといえる枠組みを整備する必要がある。

わが国の強みである新薬・新医療機器開発能力を生かし、世界の保健医療の水準の向上に更なる貢献をするためにも、臨床研究を巡る諸課題を、効率的に解決することが必要である。また、国際的な共同研究への積極的な参加を可能とする等、より活力のある治験・臨床研究の実施体制を確保し、臨床研究による日本発のイノベーションを世界に発信するということを目指さなければならない。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

中村哲也 特集/臨床薬理試験認定医をめぐる課題 5. 研究費の算定と配分 臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 40 (4) : 151-156, 2009

2. 学会発表

中村哲也、竹中直子、岡田真実、増井和美、関口光子、水出英薫子、久保田有香、大山善昭、岡本幸市. 国際共同治験のための治験専用検体処理保管室の整備. 臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 40 (Suppl) : S165, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他

血管マーカーによる川崎病血管炎の層別化

研究分担者 小川俊一 日本医科大学小児科 教授

（研究協力者 勝部康弘 日本医科大学小児科 准教授）

研究要旨：現在の川崎病急性期治療の根幹となっている免疫グロブリン療法の不応例の多くが冠動脈病変合併例である。従って、初期治療前に不応例を予知し、より強力な初期治療を行うことにより冠動脈病変の合併症例を激減することが可能である。その予知には血管炎自体に関わる血管マーカーの検討が有用と考える。我々の提案するマーカーを川崎病の初期治療前・後、治療約1か月後に検討することで免疫グロブリン不応例ばかりか冠動脈病変合併例の早期予知も可能になると考える。最終的にはマーカーの中から統計学的に4種類程度にしぼり、簡易測定キットを作製し、少量の血液で迅速に結果を出し、即、急性期治療に結びつけられるようなシステムの構築を目指す。

A. 研究目的

川崎病は全身の血管炎を主たる病態とする疾患であり、冠動脈障害の有無およびその重症度により予後が規定される。重篤な冠動脈障害では比較的早期より心筋虚血、心筋梗塞を合併し、場合によっては致命的となる。好発年齢は1歳前後であり、血管障害の程度によっては人生のほとんどにおいて生活規制が強いられることになる。最近の川崎病発症患者数は年間1万人を超え、小児100人に1人の罹患率であり、日常診療において無視できない疾患となっている。現在の急性期初期治療の主体は大量免疫グロブリン療法であり、この治療法が行われる以前の冠動脈病変合併率は15-20%と大変高いものであったが、免疫グロブリン大量療法が導入された頃より減少傾向を辿っている。しかし、今でも3.2%に心血管後遺症が認められ(第20回川崎病全国調査成績)、これは決して無視できない数字である。

現在行われている大量免疫グロブリン療法の15~20%は治療不応例であり、その70-80%に冠動脈病変が合併すると報告されている。冠動脈後遺症を残さずに川崎病を治癒させるには川崎病急性期の初期治療が極めて重要となる。それにはまず免疫グロブリン治療不応例、冠動脈病変合併例を初期治療前に予知し、新たなる初期治療法を構築することである。今までに川崎病の重症度判定として浅井・草川のスコア、原田のスコアなどが用いられ、臨床に寄与してきた。また最近になり、より免疫グロブリン不応例を予知するのに優れたスコアとして群馬のスコア(Kobayashi T, et al. *Circulation*. 116:2606-2612, 2006)が汎用されている。これらのスコアは川崎病に伴う臨床症状、血液検査所見を用いた間接的なものであり、多くのバイアスがかかる可能性がある。我々は以前より川崎病の主たる病態が血管炎にあることから、血管自体よりの情報が血管炎の重症度を反映す