

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

総括研究報告書

急性期における川崎病患者の血液検査成績

—第15回全国調査成績から—

主任研究者 原田研介（日本大学医学部小児科）

分担研究者 中村好一（自治医科大学保健科学）

分担研究者 柳川 洋（埼玉県立大学）

研究要旨

第15回川崎病全国調査において、急性期の臨床検査値として末梢血の白血球数、好中球数または百分率、およびヘマトクリット値を調査し、それぞれの項目と心後遺症との関係を検討した。心後遺症の発生率は、白血球数30000以上の群では19.8%、好中球数17000以上の群では13.1%、ヘマトクリット30%未満の群では10.9%で有意に高率であった。従来同様、白血球数と好中球数増加、Ht低値はCALの危険因子であると考えられた。10歳以上の例では典型的な検査値が揃いにくいと考えられた。

分担研究者名=中村好一(自治医科大学保健科学), 柳川 洋(埼玉県立大学)、加藤裕久(久留米大学医学部), 古川 漸(山口大学医学部), 藪部友良(日本赤十字社医療センター), 直江史郎(東邦大学大橋病院、病院病理学), 川崎富作(日本川崎病研究センター)

A. 研究目的

川崎病の急性期における血液検査成績について全国規模で調査し、急性期の心後遺症の発生との関係を検討する。

B. 研究方法

第15回全国調査では報告される各患者について、入院時の末梢血白血球数と好中球数および百分率、ヘマトクリット(Ht)値を調査した。

白血球数(／mm³)は8000から30000を2000ごとの群、好中球数(／mm³)は3000から17000を2000ごと、好中球百分率は30から90%を10%ごと、Htは30から40%を2.5%ごとの群に区分して集計し、各群の度数分布と冠動脈障害合併率(CAL)を比較した。

C. 調査結果

報告された患者数は、総数12,966人、男7,489(57.7%)、女5,477(42.3%)であった。それらのうち、白血球数は12,633人(97.4%)、男7,287人(97.3%)、女5,346人(97.6%)、好中球数は10,849人(83.7%)、男6,252人(83.5%)、女4,597人(83.9%)、Ht値は12,068人(93.1%)、男6,950人(92.8%)、女5,118人(93.4%)で報告された。各検査項目の報告者数の男女比率は母集団と比較して有意差を認めなかった。

白血球数：全体では12000-14000の例が18.2%で最も多かった。10歳以上は8000未満の群が最も多かった(図1)。CALは30000以上の群では19.8%で他の群よりも有意に高率であった($p<0.01$)(図2)。

好中球数：全体では7000-9000の例が21.0%で最も多かった。10歳以上は9000-11000の群が18.0%で最も多かった(図3)。CALは17000

以上の群では13.1%で他の群よりも有意に高率であった($p<0.01$)(図4)。

好中球百分率：全体では60%以上70%未満の例が22.5%で最も多かった。年齢層別には1歳未満で50-60%の群、5歳以上で80%の群が最も多く、年齢とともに比率の高い例が増えていた(図5)。CALは70%以上の各群で有意に高率であり、90%以上の群では11.9%であった(図6)。

Ht：全体では32.5-35%の例が32.1%で最も多かった。年齢層別には5-10歳以上で35-37.5%の群、10歳以上で37.5-40%の群が最も多く、年齢とともに高い例が増えていた(図7)。CALは30%未満の群では10.9%で有意に高かった(図8)。

D. 考察

川崎病の急性期における検査所見についてはこれまで多くの研究者がさまざまな項目について研究されてきた。今回、全国調査によってこれまでで最大規模の対象に対して白血球数、好中球数、ヘマトクリット値に関する調査が行われ、その結果が集計された。結果として、白血球数、好中球数と心後遺症発生率は相関が

あり、特に白血球数 30000 以上の例では約 20%に心後遺症が合併していた。

逆にヘマトクリット値と心後遺症発生率は逆相関していた。我々が以前からガンマグロブリンの適応ガイドラインとして用いている原田スコアにおいても、白血球数の増多とヘマトクリットの低下がスコア項目の中にあり、従来の考えと一致していた。

E. 結論

従来同様、白血球数と好中球数増加、Ht 低値は CAL の危険因子であると考えられた。10 歳以上の例では典型的な検査値が揃いにくいと考えられた。

F. 研究発表

論文発表

鮎沢衛(日本大 小児科), 原田研介

【感染症症候群(III)】 専門領域別

感染症 小児感染症 川崎病

日本臨床(0047-1852) 別冊 感染症

症候群 III Page 102-106 (1999.03)

学会発表

鮎沢 衛、唐澤賢祐、原田研介、屋代真弓、中村好一、柳川 洋：急性期における川崎病患者の血液検査成績—第 15 回全国調査成績から—。第 19 回日本川崎病研究会. 1999 広島

図1. 初診時の白血球数

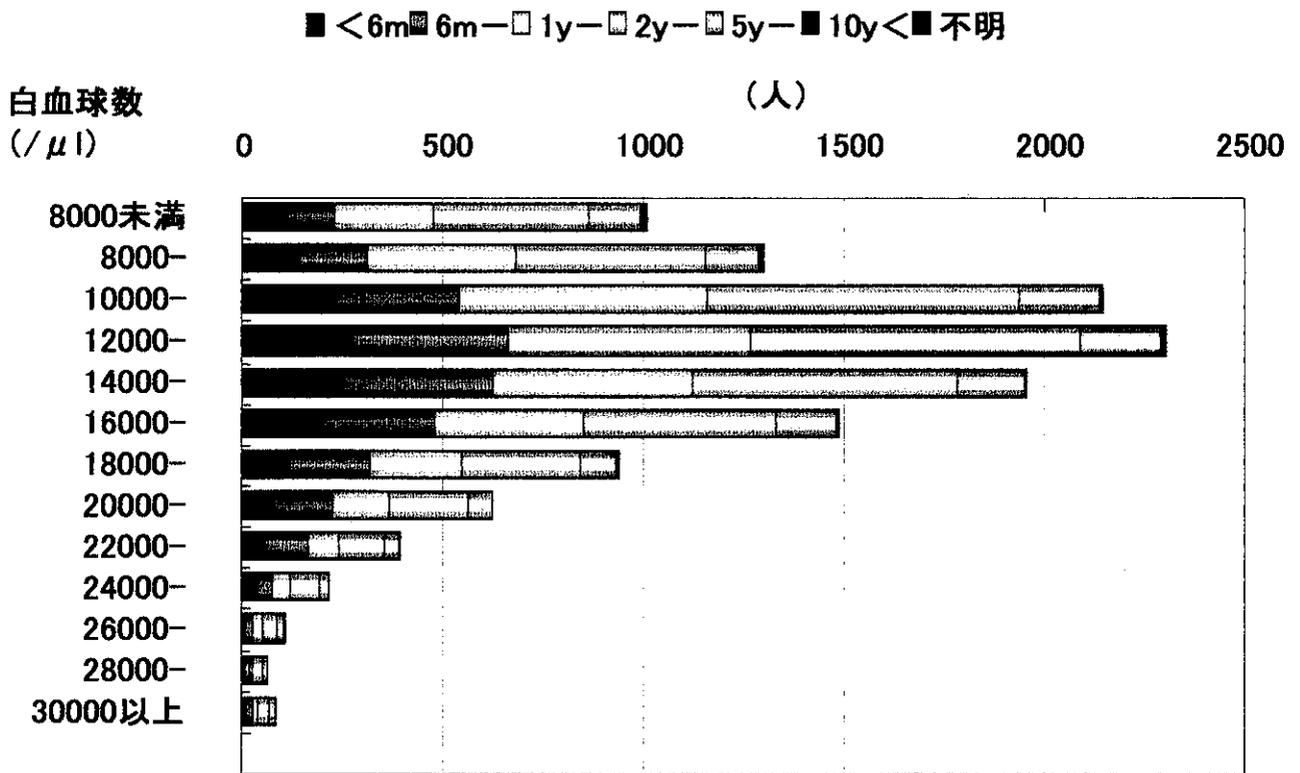


図2. 白血球数区分別の心後遺症合併率

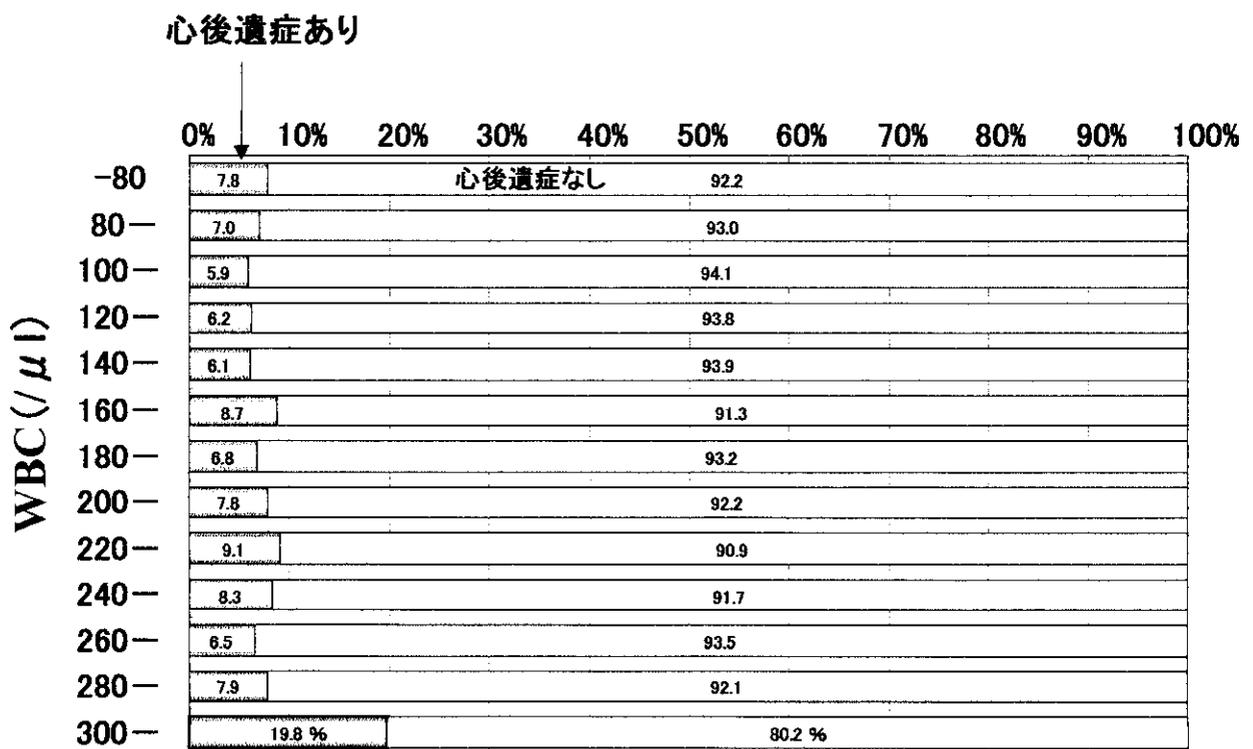


図3. 初診時の好中球数

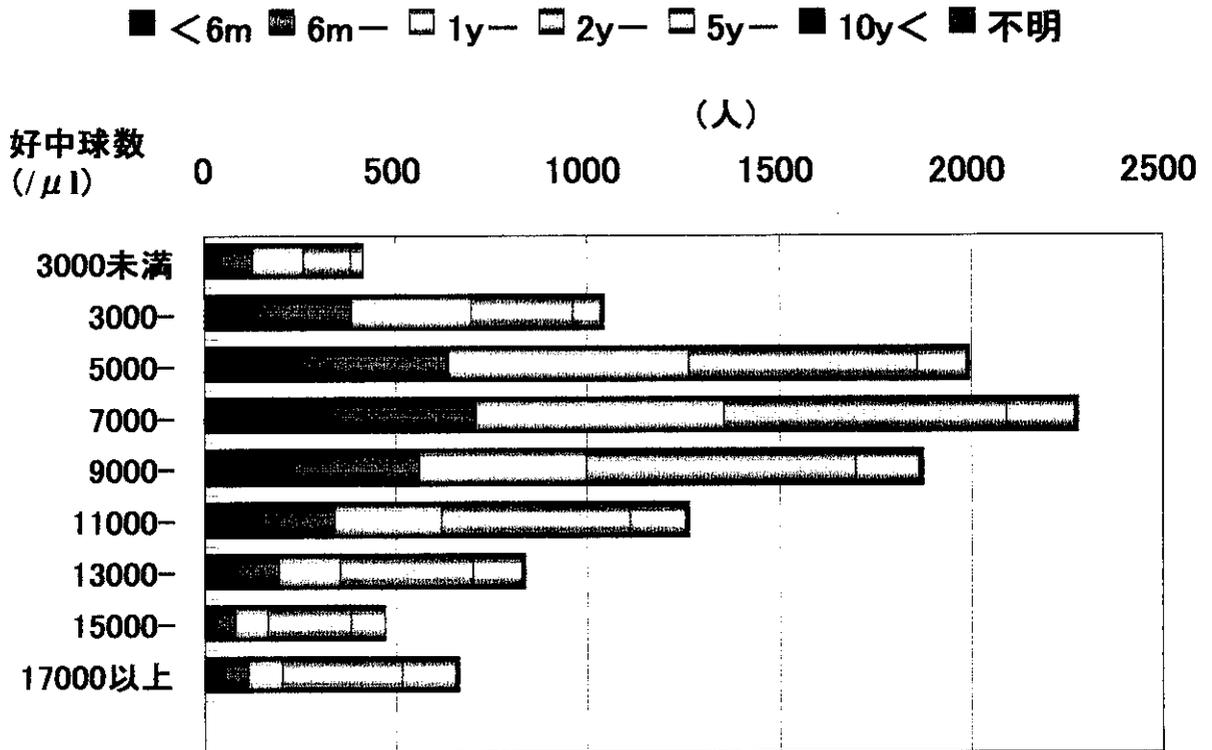


図4. 好中球数区分別の心後遺症合併率

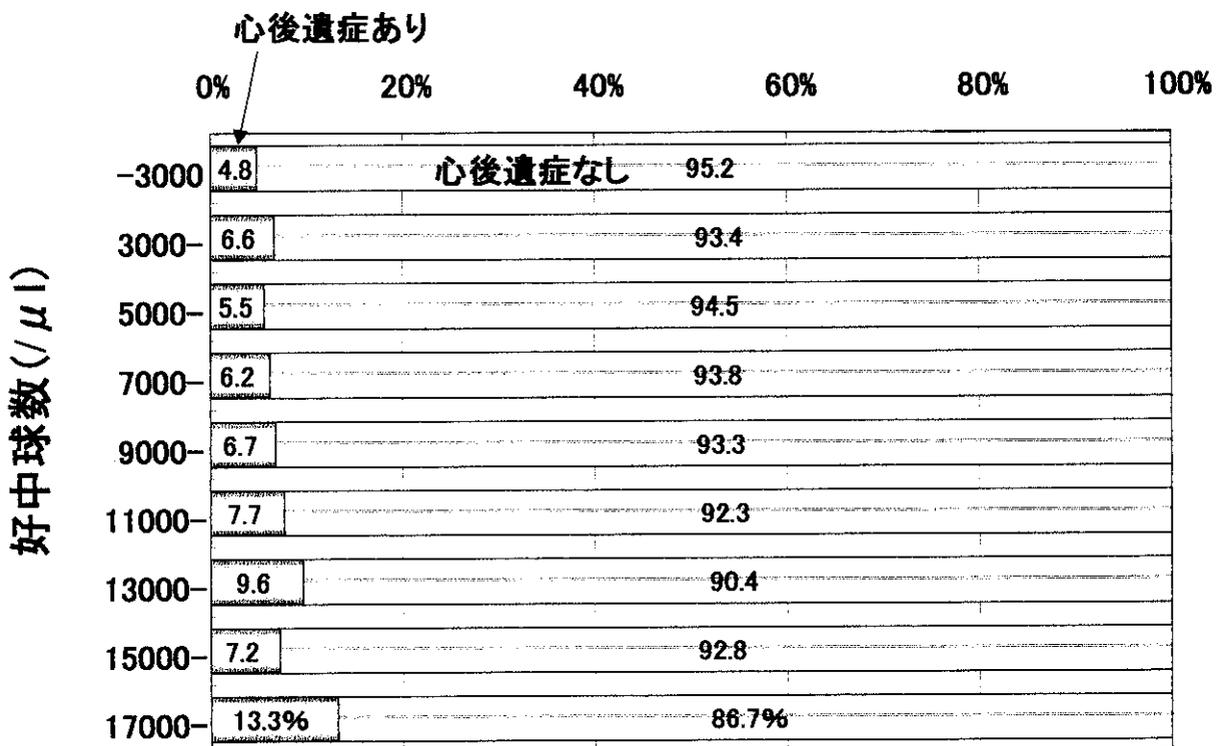


図5. 初診時の好中球百分率

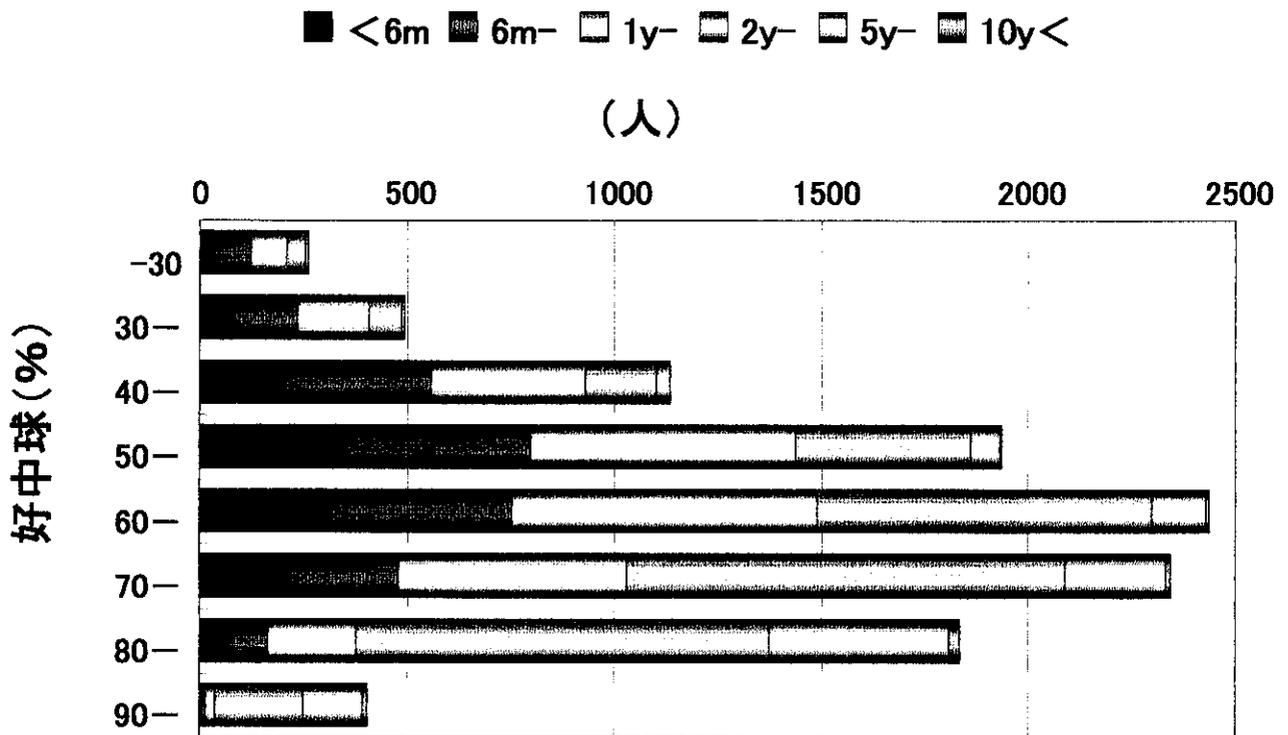


図6. 好中球%区分別の心後遺症合併率

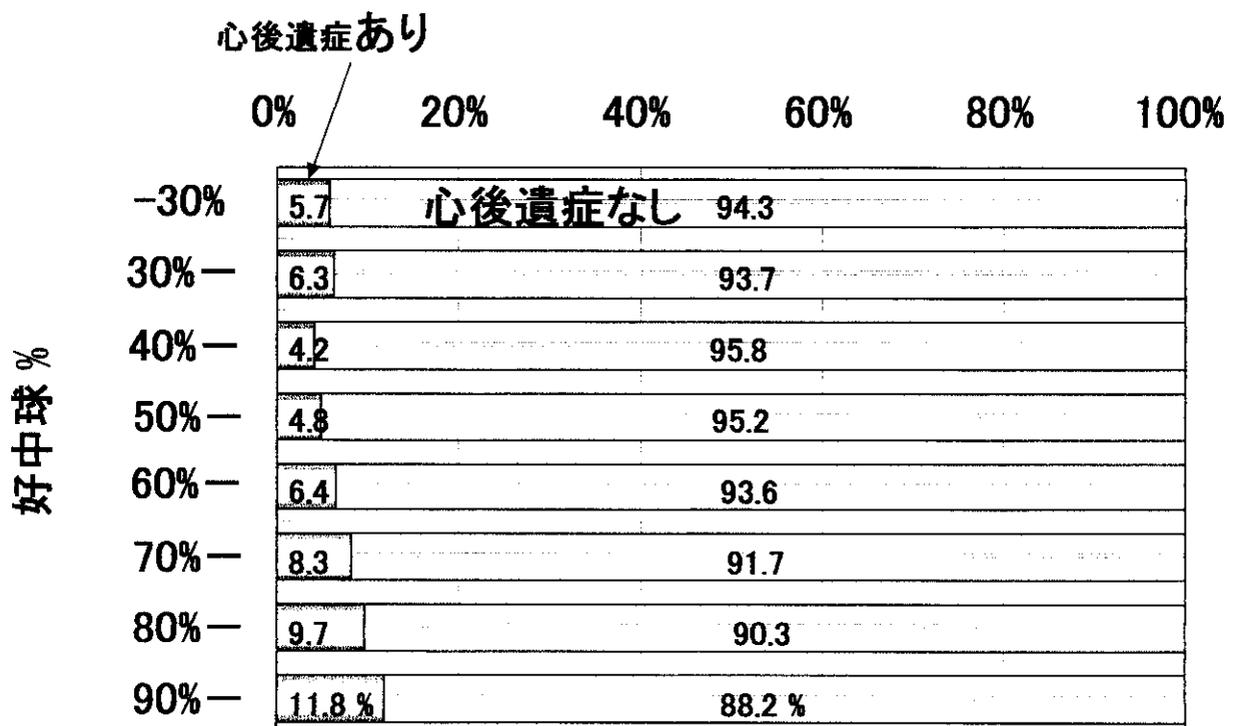


図7. 初診時のヘマトクリット値

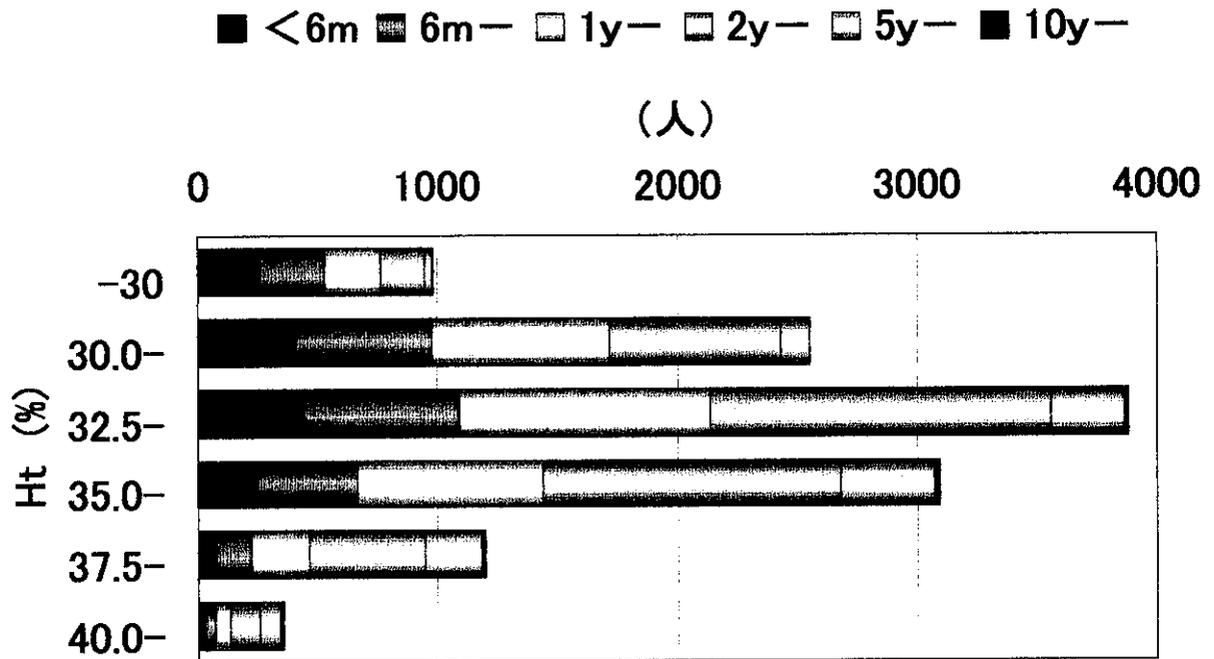
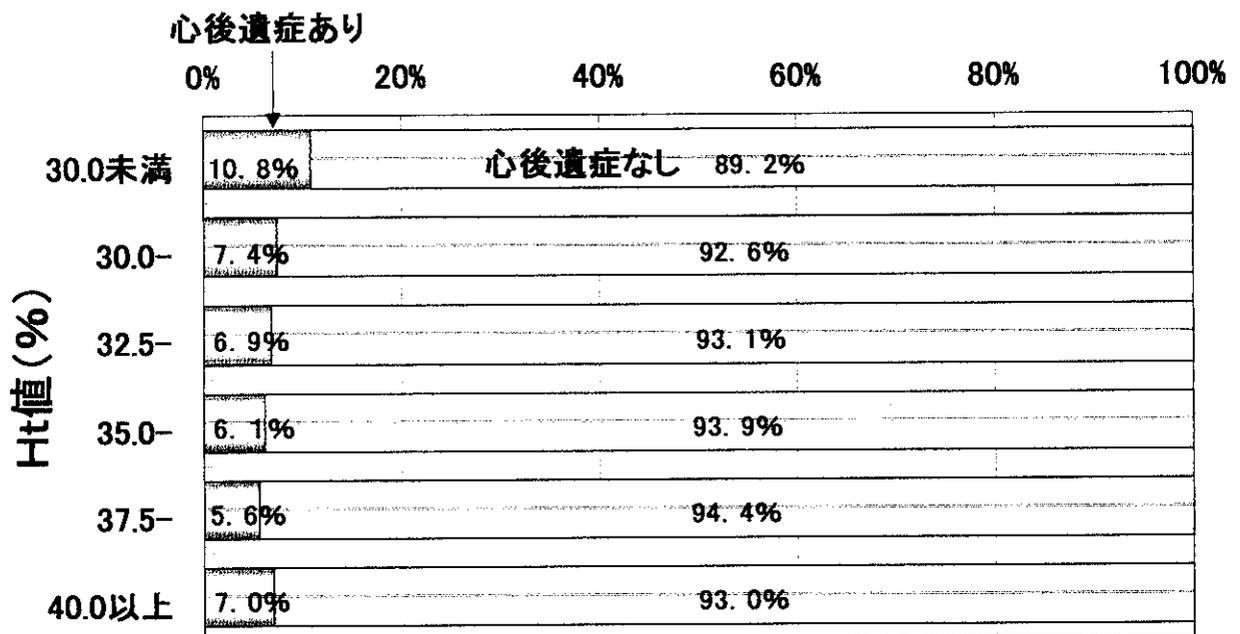


図8. Ht値区分別の心後遺症合併率



厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

川崎病のサーベイランスとその治療法に関する研究

分担研究者 柳川 洋（埼玉県立大学）

研究要旨：1997年1月～1998年12月の2年間の川崎病患者を対象に、全国の医療機関(2,663カ所)の協力を得て第15回全国調査を実施した結果、1,825施設から回答が得られ12,966人の患者が報告された。性、年齢別罹患率は、男では9-11か月、女では3-5か月にピークを示す一峰性のカーブであった。0-4歳人口10万対罹患率は、1997年108.0、1998年111.7であった。1998年は関東、近畿から四国地方にかけての広い地域に局地的な流行がみられた。同胞例、再発例、心障害(急性期)例、心障害(後遺症)例の出現頻度は、それぞれ1.1%、3.1%、20.1%、7.0%であった。死亡例は0.08%を占めていた。

A. 研究目的

わが国の川崎病患者の発生実態及び疫学像を明らかにする目的で、1970年以来合計15回の川崎病全国調査を実施した。今回1997年1月～1998年12月の2年間の患者を対象に実施した成績より、報告患者数、性・年齢分布、同胞例、再発例、心障害例等の疫学特性を明らかにした。

B. 研究方法

2年間の調査期間に小児科を併設する100床以上の全病院、および小児科のみを標榜する100床未満の専門病院を受診した川崎病初診患者を対象にした。調査を依頼した施設数は2,663カ所であった。

C. 調査結果

回答は1,825施設から得られ、回答率は68.5%であった。そのうち、患者報告があった施設は1,071施設(回収施設の58.7%)であった。今回の調査で報告された2年間の患者数は、199

7年6,373人、1998年6,593人のあわせて12,966人であった。性別患者数は、男7,489人、女5,477人で、2年間平均の罹患率は0-4歳人口10万対年間109.8(男123.8、女95.1)であった。患者数の性比は1.37、罹患率の性比は1.30で男が多かった。過去14回に報告された患者を含めると1998年12月末までの患者数は、合計153,803人(男89,272人、女64,531人)になった。患者数の年次推移をみると男女とも1970年頃から着実に増加する傾向がみられる。これまでに1979、1982、1986年の3回にわたり流行があったが、1987年以降は全国的な流行はみられない。しかし、1987年以後も増加傾向がみられ、ここ数年患者数は6,000人を越え、ゆるやかに増加の傾向を示している。罹患率の年次推移をみると、3回目の流行直後に比べて1994年には37%増加し100を越した。1995年以降も増加傾向が持続し、1998年には51%増加して111.7となった。

罹患率の年次推移を性別にみると、男女とも同じような傾向を示している。

2年間の月別、性別患者報告数は、男女とも秋（9-11月）は少なめであった。1998年の1月は他の月に比べて患者数が増加していた。またすべての月で男が多かった。年齢別にみると3歳未満の者が全体の70.7%（男71.9%、女69.2%）を占めていた。1997、1998年平均の性・年齢別罹患率は、男は9-11か月、女は3-5か月にピークがみられる一峰性のカーブを示していたが、男女とも6-8か月に小さな窪みがみられた。罹患率の性比は、月齢が6-8か月で最も大きく1.57であった。

1997、1998年の2年間について、0-4歳人口10万対罹患率の実測値の地域差を示す都道府県別罹患率の地図を作成した。都道府県によって回答率が異なるので、未回答施設も同じ患者数があると仮定して回答率を100%に補正した上で地域差をみた結果、1997年は関東、近畿、四国、九州に罹患率の高いところがみられたが、東北、南九州、沖縄では低かった。1998年は、関東、近畿から四国地方にかけての広い地域に罹患率の高いところが拡大していた。このことから、1997年から1998年にかけて、この地域を中心に局地的な流行があったと推測される。

診断基準への一致度をみると、定型例84.3%（男85.3%、女82.9%）、不定型例3.7%（男3.5%、女3.9%）、容疑例12.0%（男11.2%、女13.2%）であった。

今回新たにヘマトクリット値および白血球数、好中球数を調査項目に追加した。年齢別にみたヘマトクリット値は、若年齢では32.5%未満の低い値の者が多く、年齢が高くなるにつれて高い値の者が多くなった。白血球数の分布は、10000/ μ l未満の割合は、年齢が高くなるにつれて増加する傾向がみられたが、明らかな年齢差

はみられなかった。好中球数は、2歳未満は60%未満の低い値の者が多く、年齢が高くなるにつれて高い値の者が多くなり、著明な年齢差がみられた。

同胞例ありの割合は報告患者中1.1%（男1.0%、女1.3%）であった。同胞例ありの者の割合を性・年齢別にみると、男は年齢とともに上昇する傾向がみられた。女は、例外的に4歳で極端に低くなっていた。

再発例の割合は報告患者中3.1%（男3.2%、女2.9%）であった。性・年齢別にみると、男女とも年齢とともに上昇していた。

死亡例は2年間に11人（男10人、女1人）報告され0.08%を占めていた。性別にみると、男が圧倒的に多く、年齢別にみると、0-11か月が0.16%で最も高かった。

今回から心障害については、発病後1か月以内に出現した急性期の心障害と1か月以降も残存する後遺症にわけて調査を実施した。心障害例（急性期）の割合は報告患者中20.1%（男22.0%、女17.6%）であり、男が高率を示していた。心障害（急性期）ありの者の割合を性・年齢別にみると男女とも6か月未満の若年児と9歳以上の高年児が高く、ゆるやかなU型のカーブを示し、各年齢とも女は男に比べて低かった。心障害（急性期）の種類別の割合は報告患者中、冠動脈の拡大15.51%、瘤3.15%、弁膜病変1.68%、巨大瘤0.55%、狭窄0.05%、心筋梗塞0.05%であった。それを男女別にみると、弁膜病変以外すべて男が高かった。心障害（急性期）の種類別の出現率を2歳未満と、2歳以上の2区分に分けてみると、拡大、弁膜病変、狭窄の出現率は2歳以上でやや高率にみられ、瘤、巨大瘤、心筋梗塞の出現率は2歳未満の若年児に高

率にみられた。心障害例（後遺症）の割合は報告患者中7.0%（男8.2%、女5.5%）であり、男が高率を示していた。心障害例（急性期）に比べて男女とも約1/3に低下していた。心障害（後遺症）ありの者の割合を性・年齢別にみると男は6か月未満の若年児と9歳以上の高年児が高く、他の年齢ではあまり変化がなかった。女は6か月未満の若年児と8歳以上の高年児が高くゆるやかなU型のカーブを示していた。8歳以上の高年齢以外、女は男に比べて低かった。心障害（後遺症）の種類別の割合は報告患者中、冠動脈の拡大4.43%、瘤1.97%、巨大瘤0.52%、弁膜病変0.43%、狭窄0.11%、心筋梗塞0.06%であった。それを男女別にみると、心筋梗塞と狭窄以外すべて男が高かった。心障害（後遺症）の種類別の出現率を2歳未満と、2歳以上の2区分に分けてみると、弁膜病変、瘤の出現率は2歳以上でやや高率にみられ、それ以外は2歳未満の若年児に高率にみられた。

患者の初診日は第4病日が最も多かった。2歳未満と2歳以上の2区分に分けてみると、第4病日までに受診した者は2歳未満の者では63.2%を占めていたが、2歳以上の者では50.4%であり、2歳未満の若年児が早く受診する傾向を示していた。

ガンマグロブリンの治療を受けた者は84.0%（男84.6%、女83.2%）を占めていた。性・年齢別ガンマグロブリン使用ありの割合は、男女とも4歳未満の若年児では約85%を占め、高年児では下降していた。ガンマグロブリンの1日あたりの投与量は、301-400mg/kgの者が最も多く48.9%、次いで901-1000mg/kgの者13.9%、201-300mg/kgの者9.9%となっていた。投与期間は5日が最も多く、56.8%、次いで1日15.8%、

3日10.3%であった。前回に比べて1日大量投与が増加した。ガンマグロブリンの1日投与量と使用日数から計算した使用総量は、2000mg/kgが最も多く47.0%、次いで1000mg/kgが18.0%、1200mg/kgが10.3%であった。ガンマグロブリンの投与開始日を年齢別にみると、2歳未満が早く投与を開始する傾向がみられ、第5病日までに投与を開始した者の割合は2歳未満では67.5%、2歳以上では54.5%と10%以上の開きがあった。

D. 考察

われわれは1970年以来、およそ2年間隔で100床以上の病院のうち小児科を有する日本国の全施設を対象に川崎病患者の発生に関する全国疫学調査を実施した結果、これまでに報告された患者の合計は153,803人であった。今回までの成績よりいくつかの重要な疫学像が明らかにされた。

1. 患者数の着実な増加傾向

1986年に見られた3回目の大流行以後は、5歳未満の小児の数の減少にも関わらず、患者数は増加傾向を示している。1987年以降の患者数は5,000人台であったが、1994年以降の患者数は6,000人を越え、0-4歳人口10万対患者数も100を越した。1995年以降も増加傾向が持続し、1998年には111.7となった。川崎病患者発生数の増加傾向は今後も続くことが予測されるので、患者発生状況を慎重に見守る必要がある。

2. 局地流行を示唆する疫学像

1979年、1982年、1986年の3回にわたる流行以来、現在までに全国レベルの明らかな異常増加または流行の兆候は見られない。しかし近年では、1995年には東京を中心とした地域に、19

96年には西日本を中心とした地域に、1997年から98年にかけては関東、近畿、四国地方の広い地域に明らかな患者発生の増加がみられた。このことから、川崎病は全国的な流行はみられないものの局地的な流行があると推測される。

3. 心後遺症出現頻度の疫学特性

今回は心障害について、発病後1か月以内に出現した急性期の心障害と1か月以降も残存する後遺症にわけて調査を実施したために過去の調査との整合性はみられないが、発生頻度が1歳未満の若年者および高年児に高いことは、過去の調査成績と一致する。心後遺症の出現率は年々低下してきており、その理由として、ガンマグロブリン治療を受けた患者の割合が増加したこと、1日の投与量が増加したことが考えられる。

E. 結論

1. 2年間の報告患者数は12,966人であった。
2. 月別患者数は男女とも、秋は少なめであった。1998年の1月は他の月に比べて増加していた。また、すべての月で男が多かった。
3. 性、年齢別罹患率は男女とも0歳台にピークを示す一峰性のカーブであった。
4. 0-4歳人口10万対罹患率は、1997年が108.0 (男122.0、女93.2)、1998年は111.7 (男125.6、女97.0) であった。
5. 罹患率の地域差をみると、関東、近畿、四国、九州に罹患率の高いところがみられたが、東北、南九州、沖縄では低かった。このことから、1997年から1998年にかけてこれらの地域を中心に局地的な流行があったと推測される。
6. 診断基準への一致度をみると、定型例84.3%、不定型例3.7%、容疑例12.0%であった。

7. 同胞例、再発例、心障害（急性期）例、心障害（後遺症）例の出現頻度は、それぞれ1.1%、3.1%、20.1%、7.0%であった。

8. 死亡例は2年間に11人（男10人、女1人）報告され、全体の0.08%を占めていた。

9. 心障害（急性期）の内容では、冠動脈の拡大15.51%、瘤3.15%、弁膜病変1.68%、巨大瘤0.55%、狭窄0.05%、心筋梗塞0.05%であり、弁膜病変以外すべて男が高かった。年齢別にみると、拡大、弁膜病変、狭窄の出現率は2歳以上でやや高率にみられ、瘤、巨大瘤、心筋梗塞の出現率は2歳未満の若年児にやや高率にみられた。

10. 心障害（後遺症）の内容では、冠動脈の拡大4.43%、瘤1.97%、巨大瘤0.52%、弁膜病変0.43%、狭窄0.11%、心筋梗塞0.06%であり、心筋梗塞と狭窄以外すべて男が高かった。年齢別にみると、弁膜病変、瘤の出現率は2歳以上でやや高率にみられ、それ以外は2歳未満の若年児にやや高率にみられた。

11. 患者の初診日は第4病日が最も多く、2歳未満の若年児がやや早く受診していた。

12. ガンマグロブリンの治療を受けた者は84.0%を占め、1日あたり投与量は301-400mg/kgの者がもっとも多かった。ついで901-1000mg/kgの者が多く、1日大量投与が増加した。また総投与量は、2000mg/kgが最も多く47.0%、次いで1000mg/kgが18.0%、1200mg/kgが10.3%であった。

13. 年齢別にみた検査項目値は、ヘマトクリット値では、若年齢では32.5%未満の低い値の者が多く、年齢が高くなるにつれて高い値の者が多かった。白血球数の分布では、10000/ μ l未満の割合は年齢が高くなるにつれて増加す

る傾向がみられた。好中球数では、2歳未満は60%未満の低い値の者が多く、年齢が高くなるにつれて高い値の者が多かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

厚生省川崎病のサーベイランスとその治療に関する研究班. 第15回川崎病全国調査成績. 小児科診療 2000;63:121-132.

屋代真弓、中村好一、尾島俊之、谷原真一、大木いずみ、柳川洋. 北海道、四国における10年間の川崎病地域集積性. 日小会誌 1999;103:832-837.

Zhang T, Yanagawa H, Oki I, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S.. Factors related to cardiac sequelae of Kawasaki disease. Eur J Pediatr 1999; 158:694-697.

2. 学会発表

Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Tanihara S, Ojima T. Changes in epidemiologic pictures of Kawasaki disease over the period of 26 years. The 15th International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association, Firenze, Sept. 3, 1999.

屋代真弓、中村好一、柳川洋、原田研介、川崎富作. 増加傾向を続ける川崎病. 第19回日本川崎病研究会, 1999. 11. 19.

土屋恵司、稲毛章郎、麻生誠二郎、今田義夫、齒部友良、屋代真弓、中村好一、柳川洋. 急性期における川崎病心障害の実態、第15回全国調査から. 第19回日本川崎病研究会, 1999. 11. 19.

柳川洋、屋代真弓、中村好一、齒部友良、原田研介、加藤裕久. 川崎病患者に対するガンマグロブリン治療の実態、第12回～15回全国調査から. 第19回日本川崎病研究会, 1999. 11. 19.

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告

川崎病発病1年後の心後遺症に関する研究
—多施設共同研究による1年後フォローアップ—

分担研究者 柳川洋 埼玉県立大学副学長
分担研究者 中村好一 自治医科大学教授
研究協力者 大木いずみ 自治医科大学助手

研究要旨 川崎病の心後遺症に関する1年後の状況、1年後の予後に影響を及ぼす要因を明らかにする目的で、87施設、1,594人を対象に調査を行い、1か月後、1年後の心後遺症の頻度、性・年齢分布を明らかにした。また、1か月後1年後の心後遺症に影響を及ぼす要因を明らかにした。

A. 目的

心後遺症に関する川崎病の1年後の状況、1年後の予後に影響を及ぼす要因を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

川崎病研究班が実施した第14回全国調査では1,059施設から患者の報告があった。このうち報告患者数の多い123施設に依頼し87施設(70.7%)から協力が得られた。これらの施設において1996年1月～12月に報告された全患者1,594人(全国報告患者数6,424人の24.8%)を対象として、各施設に郵送法で、1年後の心後遺症の状況を調査した。

調査内容は、患者の1年目の状況として、1.当院で経過観察中、2.他院で経過観察中、3.現状不明、4.死亡のいずれかをたずねた。ただし、当院経過観察中の者でも、当該期間1(±3か月)年後の情報が得られない者については、現状不明とした。1年後の心エコー所見、冠動脈造影の実施の有無(ありの場合は所見を記入してもらった)を調査した。

全国調査の情報である、患者初診時の検査所見としての血小板値と血清アルブミン値、治療としてのガンマグロブリン総投与量、開始病日、1か月後の心後遺症の有無、初発か再発かなどを、1年後の情報と合わせて解析し、1か月後と1年後の比較を行った。

C. 研究結果

1年後の調査までに死亡した者が3人(いずれも発症から1か月以内に2人が心筋炎、1人がSIDS疑いで死亡していた)、1年の間に再発した者が1人、現状不明の者が253人であった。1年後の追跡ができたのは1,594人中それらを除いた1,337人(83.9%)で、以下の成績を得た。

1か月後、1年後の心後遺症ありの頻度はそれぞれ、10.2%、4.2%であった。1か月、1年後ともに男が女に比べて頻度が高く、年齢別では、1歳未満と5歳以上が1～4歳に比べて高い傾向を示した。特に1年後は5歳以上で7.7%と高かった。1か月後、1年後ともに血清アルブミン値、血小板値(発症時所見)が低値グループで頻度の高い傾向、また再発例が初発例に比べて高い傾向が観察された。

1か月後、1年後心後遺症の有無を基準変数とし、性別、年齢、初発・再発、血小板値(発症時)、血清アルブミン値(発症時)、ガンマグロブリン総投与量、ガンマグロブリン投与開始日を説明変数として多重ロジスティックモデルでオッズ比を求めた結果、1か月後の心後遺症では、年齢(1歳未満/1歳以上)、血小板値(35万/mm³未満/35万/mm³以上)、血清アルブミン値(3.4g/dL未満/3.4g/dL以上)が危険因子として有意であった。また、1年後心後遺症では血清アルブミン値(3.4g/dL未満/3.4g/dL以上)が有意であった。(有意確率5%)

本追跡調査において発症1か月後の時点で10人の巨大冠動脈瘤（直径8mm以上）が報告されていた。1年後、径が縮小しているものが多く、10人中3人のみが依然として巨大瘤を呈していた。しかし、すべての症例で1年後にも冠動脈の拡大・瘤が認められ、狭窄をきたした症例もあった。

D. 考察

川崎病の急性期における心後遺症（主に冠動脈瘤）は時間が経過するとともに自然に退縮することが多いというが、いくつかの冠動脈瘤は長く残ったり、あらたに狭窄を生じたりする場合がある。診断・治療法の進歩のため川崎病の急性期の予後は大きく改善しているが、長期の予後についても関心と期待がさらに高まっている。施設単位で臨床的に冠動脈造影を用いて1年後の予後を研究したものは先行研究としてあり、多くの成果をあげているが、全国調査から施設を選定し、多施設で全報告患者の4分の1の人数を対象にして行った疫学調査は今のところまだない。また、心後遺症を残さなかった対照群と比較して、交絡因子を制御した多変量解析を用いた解析を行ったことは本研究の特徴であり意義があると考えられる。

本研究の結果を解釈するにあたり考慮しなければならないのは、協力施設が報告症例数が多く、診断や治療に関して先進的である点から、一般病院の川崎病患者に比べて重症例が紹介等で集まる可能性があり、心後遺症の有病率を観察する際セレクションバイアスをおこしていることである。

また、追跡できなかった253人については、48人が他院でフォローされていたが残りの205人は不明である。当院フォロー中であっても当該期間中に情報が無ければ、現状不明になるので、何割かはフォローされているものの1（±3か月）年の情報が得られなかった者と考えられる。あとは、症状が無いために受診しなかったか、転居などの理由からできなくなったかなどが考えられる。いずれにしても、追跡されなかった253人と追跡された1,337人では、性・年齢分布、心後遺症の頻度に差は見られなかった。

1年後の心後遺症の有無を心エコー所見または冠動脈造影所見を質問票で尋ねた

が、多くの施設から心エコーのみ回答を得た。冠動脈造影に対して侵襲的でない利点があるが、狭窄病変の評価などには向かない可能性があり、1年後に新たに発生する狭窄病変については詳しい情報が得られず検討できなかった。同様に冠動脈瘤・拡大の形状や正確な大きさ、位置など1年後に瘤が残存する要因との関係が推測させる情報についても検討していない。

初発と再発で検討したところ、再発の方が1か月後、1年後ともに心後遺症を残す傾向が見られた。再発例における心後遺症は初発の時にできた瘤が残存しているのか、それとも再発の際新たにできたのかを解明しその上で比較していく必要があるが、まずはどのくらいの頻度で心後遺症が初発例と再発例でみられるかを定量的にオッズ比で比較した。

性・年齢・初発か再発か・初診時の検査所見・ガンマグロブリンの投与総量と開始時期を検討して、1か月後、1年後に心後遺症を残す要因を解析し、1か月後では年齢、血小板値、血清アルブミン値が有意な結果として得られたが、1年後は血清アルブミン値のみであった。今後、オッズ比を用いて定量的に示す際症例数を増やし、さらに長期予後を観察する必要がある。

E. 結論

川崎病発病1年後における心後遺症の状況を明らかにし、予後に影響する要因を分析した。

F. 研究発表

1. 論文発表（該当なし）

2. 学会発表

大木いずみ，屋代真弓，中村好一，原山研介，柳川洋．川崎病発病1年後の心後遺症に関する研究．第19回日本川崎病研究会（1999.11.19，広島），第19回日本川崎病研究会抄録集1999：46.

G. 知的所有権の取得状況（該当なし）

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告

中国江蘇省および陝西省における川崎病の疫学調査成績

分担研究者 中村好一 自治医科大学教授
分担研究者 柳川 洋 埼玉県立大学副学長
研究協力者 張 拓紅 北京医科大学講師

研究要旨 中国江蘇省および陝西省においてわが国と同様の方式で川崎病の疫学調査を行い、中国における川崎病の疫学像の一端を明らかにした。

A. 目的

中国で発生した川崎病患者を早期に診断し、適切な治療を実施することにより、予後の改善に役立て、健康な生活を営むことができるようになることを目的として、日中両国の研究班が協力して、中国の調査対象地域における川崎病罹患の頻度、分布およびその他の疫学像を明らかにする。さらに、中国の調査対象地域および日本国の川崎病の疫学像を比較し、相違点と類似点を明らかにする。

B. 研究方法

調査対象地区として経済発展地域（江蘇省）、内陸の発展途上地域（陝西省）の2か所を選定した。

（1）対象病院のリスト作成

対象地域内の医学院附属病院、小児専門病院、小児科病床を有する縣市レベル以上の総合病院のリストを作成する。病院リストに含める項目としては、病院名、病院住所、病床数である。

（2）調査票の発送と回収

調査依頼状、調査票、診断の手引き、返信用の封筒を同封して対象施設の責任者（小児病院の場合は院長、総合病院の場合は小児科部長）宛に送付した。

依頼状は中国で作成し、できるだけ回収率をあげるよう努力した。調査票、診断の手引きの中国語版は原案を日本で作成し、両国協議の上同意したものを使用した。

調査票の返送期限は調査票送付後1か月

程度とし、患者がいない施設についても、調査票の返送を依頼した。

（3）回収施設の確認

調査担当責任者は、対象病院のリストに基づき回収施設の確認を行った。

（4）未回収施設に対する再依頼

調査票回収期限後1か月以内に、未回収施設に対する再依頼を行った。

（5）調査票記入状況の確認

調査票を回収したらその都度、調査票記入状況を確認し、記入漏れがある場合は、できるだけ早く該当する施設の担当者に郵送または電話による問い合わせを行い、記入漏れによる不明の項目をできるだけ減らした。

（6）調査票の内容

調査票の内容は、日本で実施している調査項目の一部および診断の手引きに示してある各主要症状の有無とした。調査項目は以下のとおりである。

カルテ番号、患者氏名、患者住所（県、鎮・郷まででよい）、性、生年月日、初診年月日、初診時病日、主要症状の有無、死亡の有無。そのほかに施設に関する基本的な情報（小児科のベッド数、年間の小児科外来・入院患者数）も同時に収集した。

C. 研究結果

調査施設は江蘇省197病院、陝西省150病院で、調査票の回収率はそれぞれ49.7%、70.0%であった。患者を有する施設は江蘇

省 77 (39%)、陝西省 56 (37%) であった。年間の川崎病入院患者数はそれぞれ 509 人および 347 人、罹患率は江蘇省 1.85、陝西省 2.16 (5 歳未満の人口 10 万対年間) であった。江蘇省、陝西省とも 5 歳未満の人口数が年々減少しているが、罹患率は年々増えてくる傾向が観察された。3 歳未満の患者は江蘇省で全体の 58%、陝西省で 69% を占めていた。男女比は、江蘇省の 1.83 : 1 に対して、陝西省で 1.60 : 1 であったが、年齢によって異なり、年齢の高い患者ほど男女比が小さくなっていた。罹患時年齢を見ると、江蘇省も陝西省も 0 歳後半から 2 歳未満までに患者が集中していた。罹患の季節は、春に多く、秋には少なかった。心後遺症がある症例は 13.6% (江蘇省) および 19% (陝西省) であった。江蘇省の心後遺症は動脈瘤 (4.5%) 右冠動脈拡大 (2.9%)、左冠動脈拡大 (4.9%)、巨大動脈瘤 (1%) および心筋梗塞 (0.2%) であったが、陝西省では冠動脈拡大、狭窄および冠動脈瘤が存在したが、巨大動脈瘤や心筋梗塞などは見られなかった。致命率は江蘇省 0.4%、陝西省は 1% であった。初診病日は 4~7 日が多かった。主要な症状としては、発熱、口腔所見および頸部リンパ節腫脹が多くの症例で観察されていた。江蘇省では確実例が 96% で、容疑例は 4% 以下であったが、陝西省で確実例 82%、容疑例 18% であった。

D. 考察

江蘇、陝西両省の川崎病罹患率は日本の約 50 分の 1 であるが、川崎病はすでに主要な後天性心疾患として、しばしば外来で観察されている。中国の医師は川崎病を徐々に認識してきており、多くの川崎病患者を入院させている。日本の疫学像と比べて共通点が多く見られるが、男女比や初診時年齢などは異なっていた。心後遺症の割合が地域によって異なることは、発展途上地域の住民における川崎病に関する知識不足などによることも考えられる。また、世界各地から報告される川崎病症例の年齢構成はほぼ一致しており、今回の結果と併せて考えると、中国においては年少の川崎病が見逃されている可能性もある。今後、臨床観察を含んだ疫学研究を進める予定である。

E. 結論

わが国と同様の方式によって川崎病の疫学調査を中国においても実施し、その疫学像の一部を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表 (該当なし)

2. 学会発表

張拓紅, 中村好一, 柳川洋. 中国江蘇省および陝西省における川崎病の疫学調査成績. 第 10 回日本疫学会学術総会 (2000.01.27, 米子), *Supplement to Journal of Epidemiology* 2000;10(1):80.

G. 知的所有権の取得状況 (該当なし)

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告

川崎病患者の長期追跡調査

分担研究者 中村好一 自治医科大学教授
分担研究者 柳川 洋 埼玉県立大学副学長

研究要旨 川崎病罹患者の長期予後を明らかにする目的で、協力52施設の受診者の内、一定の要件を満たした患者全てを追跡し、生死の確認を行った。川崎病急性期の死亡率は人口動態統計から求めた一般人の死亡率よりも高かった。急性期以降の死亡率は、心後遺症がない群では上昇していなかったが、心後遺症を残した群では、特に男で死亡率の上昇が認められた。

A. 目的

川崎病は乳幼児を好発年齢とした、原因不明の疾患である。その病態は全身の血管炎であり、罹患者の10～15%に冠動脈瘤、冠動脈狭窄、弁障害などの心後遺症を残す。これらの症状が重篤な場合には急性期の死亡もあり、また遠隔期にも心筋梗塞や心不全を起こして死亡に至る例もある。現在ではリウマチ熱に代わって、川崎病が小児の後天性心疾患の原因の最大のものとなっている。

川崎病のように循環器系の幼弱な時期に全身の血管炎を起こすと、将来、動脈硬化が促進するのではないかと、という仮説がある。現に、川崎病の既往を持つ者で他疾患で死亡した剖検例での動脈硬化が、年齢相応以上に進行していたという報告がある。また現在では急性期の治療法として大量ガンマグロブリン療法（体重1kgあたり1000～2000mg）が確立しており、患者の80～90%に適用されている。免疫機能が幼弱な段階で大量のガンマグロブリン製剤を使用することに対して、将来、影響が出ないかどうかを監視する必要もある。

以上のように川崎病罹患者の長期予後を明らかにすることは、重要なことである。しかしながら、川崎病罹患者の追跡研究のほとんどは臨床医（小児科医）が行っており、追跡対象者は研究者の病院に受診を継続している者に限られている。従って、観察される結果は重症例（特に心後遺症を持つ症例）に偏っている。このような状況の中で、厚生省川崎病研究班では心後遺症の

有無にかかわらず、川崎病に罹患した者全員の長期予後を明らかにする目的で、追跡調査を実施した。

B. 研究方法

本研究は過去に3回、追跡調査を実施しており、結果までが公表されている。また、第5回目の追跡を現在実施中である（2000年3月現在）。本報告は第4回追跡調査の結果である。

厚生省川崎病研究班が2年に1度実施している川崎病全国調査の小票をベースライン・データとして用いた。協力の得られた52の医療機関（多くは川崎病研究班の班員が所属する医療機関かその関連医療機関）から川崎病全国調査に報告された患者情報を元に、初診の日から追跡を開始した。第1回追跡は第8回全国調査（1982年7月～1984年12月の初診患者を対象）、第9回全国調査（1985年、1986年の初診患者を対象）、第10回全国調査（1987年、1988年の初診患者を対象）で報告された症例を対象に、1989年末日までの追跡を行った。第2回追跡は第1回追跡対象者に第11回全国調査（1989年、1990年の初診患者を対象）、第12回全国調査（1991年、1992年の初診患者を対象）を加え、1992年末日までの追跡を行った。第3回以降の対象者は第2回と同様で、第3回追跡は1994年末日であった。今回は1997年末日までの追跡を行った。

追跡対象者は協力の得られた52医療機関から報告された川崎病患者全員から、

(1) 初診病日が第 14 病日以内の者、(2) 再発例を除いた初発例、(3) 容疑例を除いた確実例、(4) 日本国籍保持者、の 4 条件を満たした者すべてとした。協力医療機関は比較的規模の大きなところが多く、心後遺症などによって急性期以降に紹介されて受診した患者も含まれている可能性があるため、(1) の条件をつけた。このような患者を含むと、偏りのある結果となる。

(2) と (3) の条件は観察対象を均一化することにより、結果の解釈を容易にするため、(4) の条件は日本国籍がない者は住民票や戸籍による追跡（後述）が不可能であるために加えたものである。

追跡は死亡をエンドポイント

(end-point) として死亡日、または 1997 年末日まで行った。住民票か戸籍によって 1998 年 1 月以降の生存の確認を行った。死亡が確認された場合には、死亡診断書により死因の確認を行った。死亡診断書は協力医療機関に写しが保管されている場合にはその写しを、そうでない場合には法務省の許可を得て（地方）法務局に保管されている死亡届出に添付されている死亡診断書の写しを利用した。

人口動態統計を元に年ごとに全国の性、年齢階級別死亡率を算出し、これを対象者の観察人年に乗じて、その合計を期待死亡数 (the expected number of death) とし、観察死亡数 (the observed number of death) を期待死亡数で除した標準化死亡比 (SMR、standardized mortality ratio) を計算し、ポアソン分布 (Poisson distribution) を仮定した 95% 信頼区間 (95% confidence interval) を求めた。

本研究においては結果は全て統計処理され、個人のデータを直接公開することはない。また、住民票の取得は住民基本台帳法に基づいて行い、戸籍調査については法務省の許可を得て実施した。

C. 研究結果

a. 観察対象者 6,576 人の初診時の性・年齢分布、心後遺症の割合は全国調査で報告されている川崎病患者の全体像と大きな違いはなかった。

b. 1997 年末までに 70,087.7 人年観察され、平均観察期間は 10.7 年であった。

c. 1997 年末までに 25 人の死亡が確認さ

れ、6,523 人の 1998 年 1 月 1 日以降の生存が確認された。観察終了日の生死が不明な者は 28 人で、追跡率は 99.6% であった。

d. 性・病時期・心後遺症の有無別標準化死亡比を計算した。急性期以降は心後遺症がない群では死亡率の上昇はなかったが、心後遺症がある群の標準化死亡比は男で有意に上昇していた。

D. 考察

疾患の予後を観察する上で、死亡は最大の不幸なイベントであるが、その他の事項も含めて議論すべきであることは、論を待たない。例えば、医学的には心後遺症の頻度などが問題となるし、社会的には受診による負担や運動制限についても論じる必要がある。しかし、川崎病罹患者の 80% 以上は心後遺症を持たず、また、心後遺症を持っていても受診を継続していない者もいる。このような状況の中で、医療機関を通じた情報収集には限度があり、現状ではやむなく生死に関する情報を住民基本台帳や戸籍により調べている。なお、第 1 回調査では 1989 年 1 月以降に受診がなかった対象者 2,252 人に医療機関から郵送法で調査を行ったが、回答が得られたのは 1,265 人 (56.2%) のみであった。

本研究においては初診日を観察開始日としているため、発病から初診までの期間が観察されていない。従って、初診前の超急性期に死亡したケースがあるとすれば、このような患者は本研究の対象とはならず、結果として全体の死亡率を低く見積もることになる。これを防ぐために、対象者全員を初診時からではなく、発病時に溯って観察する方法もあるが、初診から発病までの時間のために期待死亡数が大きくなり（実際にはほとんど結果に影響を与えないような微々たるものではあるが）、実際よりも低い標準化死亡比を観察することになる（このようなバイアスを **back-dating** と呼んでいる）。

本研究では期待死亡数の計算の基礎資料として人口動態統計を用いている（このようなコホート研究を一部の疫学者は **historical cohort studies** と呼んでいる）。人口動態統計の死亡の中にはこの研究の曝露因子である川崎病既往者も含まれるし、さらに、本研究の対象者からの 25 例の死亡す

ら含まれている。従って厳密な意味の曝露群と非曝露群の頻度の比較となっていない。しかし、理論的には、仮に川崎病罹患がその後の死亡のリスクを上昇させているとすれば、このような問題は「期待死亡数を実際よりも高く見積もる」ことになり、結果として標準化死亡比を1.0に近づける方向に働く。従って、高い標準化死亡比が観察された場合には、「曝露群と真の非曝露群の比較では、さらに相対危険は高い」と考えることができ、大きな問題とはならない。

本研究における曝露は川崎病罹患であり、疾病発生は死亡である。全国調査に報告された患者で一定の条件を満たす者すべてを対象者として追跡しているために、「川崎病罹患がその後の死亡率を上昇させるか」という解くべき課題に対して極めて重要な情報を提供している。

また、一定の手続き（住民基本台帳法に基づく住民票の申請、法務省の許可に基づく戸籍や死亡診断書の入手）を経た上で機械的な情報収集を行っている。このため回答拒否などの影響がなく、選択バイアスも小さなものとなっている。

さらに、死亡診断書に基づく死亡原因を明らかにしているため、将来、死亡者が増えていった場合にも、人口動態統計との比較可能性が保たれており、死因別解析も可能となる。

E. 結論

偏りのない川崎病罹患者集団を追跡し、長期の生命予後を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表（該当なし）

2. 学会発表

中村好一，柳川洋，加藤裕久，原田研介，川崎富作．川崎病患者の長期追跡調査：1997年末までの成績．第102回日本小児科学会学術集会（1999.4.24，東京）．日本小児科学会雑誌 1999；103(2)：128.

中村好一，柳川洋，原田研介，加藤裕久，川崎富作．川崎病患者追跡調査：第4回追跡結果概要と第5回追跡計画．第19回日

本川崎病研究会（1999.11.19，広島），第19回日本川崎病研究会抄録集 1999：48.

G. 知的所有権の取得状況（該当なし）

厚生省科学研究補助金（小児心身障害研究事業）
川崎病のサーベイランスとその治療法に関する研究
分担研究者 菌部友良 日赤医療センター小児科
急性期における川崎病心障害の実態-第15回全国調査成績から-

研究要旨 第15回川崎病全国調査成績から心障害に関して検討した。今回から心障害については発症1ヶ月以内の急性期とそれ以降の後遺症期とに分けて調査するようになり、初めて急性期心障害の実態や後遺症期との関係が明らかになった。第14回調査成績に比して後遺症期心障害発生頻度が約60%に減少していたが、これはこの調査方法の変更と免疫グロブリン総投与量の増加によるものと思われた。

分担研究者 菌部友良 日赤医療センター小児科部長
研究協力者 土屋恵司*、東 浩二*、稲毛章郎*、今田義夫*、麻生誠二郎*
日本赤十字社医療センター小児科*
屋代真弓**、中村好一** 自治医科大学保健科学**
柳川 洋*** 埼玉県立大学***

A. 研究目的

1970年以來2年ごとに川崎病全国調査が行われてきたが、今回1997年～1998年の2年間の初診の患者を対象に実施した第15回川崎病全国調査の成績から心障害に関する結果について検討した。

B. 研究方法

この川崎病全国調査は、1997年1月1日より1998年12月31日の2年間に小児科を併設する100床以上の病院、および小児科のみを標榜する100床未満の専門病院を受診した川崎病初診患者を対象にした。対象施設数は2,663か所であった。

今回の全国調査から心障害については1ヶ月以内の急性期とそれ以降の

後遺症期とに新たに分けられた。そのため心障害に関わる質問項目も1ヶ月以内の急性期と1ヶ月以降の後遺症期に分けて、それぞれについて心障害なし、8mm以上の巨大瘤、瘤、拡大、狭窄、心筋梗塞、弁膜病変につき該当する項目を求めた。また第14回全国調査（1997年1月実施）の後遺症期における心障害の結果との比較、免疫グロブリン治療開始病日、使用総量と心障害の出現についても検討した。

c. 研究結果

今回の調査で報告された2年間の患者数は、1997年6,373人、1998年6,593人の合計12,966人であった。男女比は1.37:1であり、5歳未満の患児が89.5%であった。急性期心障害出