

厚生科学研究
(子ども家庭総合研究事業)

川崎病のサーベイランスとその治療法に
関する研究

原
田
研
介

平成12年度研究報告書

平成13年 3 月

主任研究者 原 田 研 介

目 次

I 総括研究報告書	
川崎病の早期診断に関する検討—発熱日数が5日未満で診断した場合の影響について—	705
原田研介・日本大学医学部小児科教授	
II. 分担研究報告	
1. 柳川 洋・県立埼玉大学副学長	709
2. 第15回川崎病全国調査からみた施設特性に関する研究	715
中村好一・自治医科大学保健科学教授	
3. 川崎病の末梢血Tリンパ球内CTLA-4の解析	718
古川 漸・山口大学医学部小児科教授	
4. 川崎病全国調査成績よりみた川崎病不全型の冠動脈障害	721
川崎病診断の手引きの改訂について	725
菌部友良・日赤医療センター小児科部長	
5. ガンマグロブリン不応例の一部検例	728
直江史郎・東邦大学大橋病院病理学教授	
6. γ グロブリン投与開始日の検討	732
川崎病ガンマグロブリン療法の検討：製剤間における医療効果の比較	
加藤裕久・久留米大学医学部小児科教授	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	736
IV. 研究成果の刊行物・別刷	737
V. 総合研究報告書	738

厚生科学研究費補助金(こども家庭総合研究事業)

総括研究報告書

川崎病の早期診断に関する検討
 —発熱日数が5日未満で診断した場合の影響について—

主任研究者 原田研介 (日本大学医学部小児科主任教授)

研究要旨 川崎病の早期診断のために、診断の手引きにおける発熱が1日でもあれば主要症状の1項目とみなすことにした場合の影響について、自施設の症例を用いて後方視的に検討した。

発熱が5日未満でも主要症状の1つとみなすと、第4病日で確定診断できる例が全体の17.5%から約40%に増加すると考えられた。早期に診断することによって入院期間の短縮効果があり、合併症の増加やガンマグロブリン必要量の増加などのevidenceはなかった。

分担研究者

- 柳川 洋・県立埼玉大学副学長
- 中村好一・自治医科大学保健科学教授
- 古川 漸・山口大学医学部小児科教授
- 藪部友良・日赤医療センター小児科部長
- 直江史郎・東邦大学大橋病院病理学教授
- 加藤裕久・久留米大学医学部小児科教授
- 川崎富作・日本川崎病研究センター長

研究協力者

- 鮎沢 衛・日本大学医学部小児科
- 金丸 浩・日本大学医学部小児科
- 唐澤賢祐・日本大学医学部小児科
- 能登信孝・日本大学医学部小児科

でもあれば主要症状の1項目とみなすことにした場合、さらに診断と治療が早く行なえる可能性があると思われる。その場合の影響について、自施設の症例を用いて後方視的に検討した。

B. 研究方法

昭和55(1980)年から平成11(1999)年の20年間に、日本大学板橋病院に入院した急性期川崎病のうち、不全型70例を除く544例について、後方視的に主要症状の出現病日を調べた。4病日以前に発熱と4つ以上の主要症状が揃っていた236例を、早期診断が可能であったと仮定される「早期群」とし、5病日以降になって発熱を含めた5つ以上の主要症状が揃って診断された308例を通常の方法で診断された「通常群」として2群に分けた。病日ごとに認められた主要症状の数を、図1に示した。発熱については、診断の手引きどおり5日以上続いた場合に1項目とみなした。各病日のグラフに示すように、確定診断に必要な5項目以上を揃えた症例は、4病日までは約20%であったが、5病日になると約70%に急増していた。

A. 研究目的

川崎病は、罹患率の増加と知識の普及に伴って、年々早く診断されるようになっており、それに伴って、より早い病日で治療をはじめる例が多くなっている。

診断の手引きの主要症状として、ほぼ全例に見とめられ、もっとも頻度が高い症状である発熱は、5日以上続くことが条件になっているが、発熱が1日

図1. 病日ごとの主要症状数

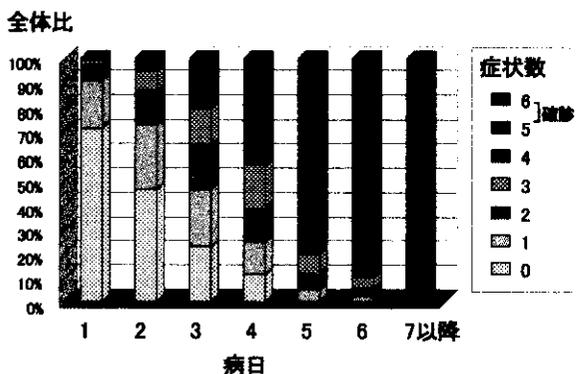
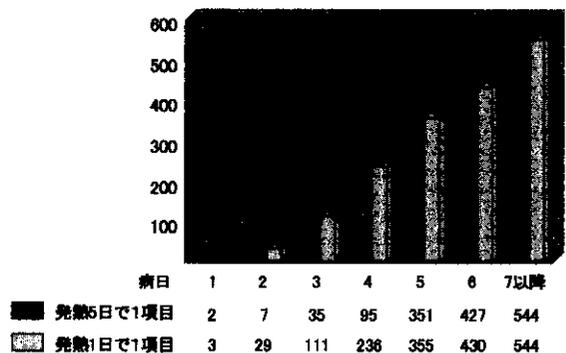


図2. 発熱日数の判定による確定診断例数の変化



これに対して、発熱が1日でもあれば主要症状の1項目とみなすことにした場合、4症状の例が確定診断に至り、4病日での確定診断例は約40%に増加する。症例数で図2に示すように、4病日での確定診断例は、発熱日数の定義の違いで95例から236例に増加する。この236例が早期群で、その他が通常群である。この2群について、入院日数、退院病日、ガンマグロブリン療法(IVIG)については施行率、総投与量、開始病日、解熱に要した日数、および冠動脈病変発生率を調べて比較検討した。

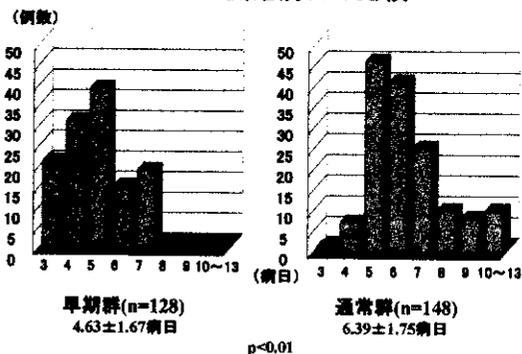
C. 研究結果

表に示すように、早期群は通常群に比べて、男児の割合がやや多い、平均月齢はやや小さい、IVIGの施行率がやや高い、ガンマグロブリンの総投与量はわずかに少ない、冠動脈病変の合併率はやや少ないといった傾向があったが、いずれも有意差は認められなかった。

表 両群の比較

	早期群(n=236)	通常群(n=306)	有意差
男女比	155:81=1.914	191:117=1.632	NS
月齢	25.2±20.3	28.1±29.5	NS
IVIG施行率	128/236=54.2%	148/306=48.1%	NS
IVIG総投与量	1.29±0.76g/kg	1.34±0.73g/kg	NS
冠動脈病変合併率	39/236=16.5%	58/306=18.8%	NS

図3. IVIG開始病日の比較



両群のIVIGの開始病日についてみると、図3に示すように、早期群では3または4病日にIVIGを開始していた例が約40%にみられたが、通常群では約5%であった。また早期群では98%の例で7病日までにIVIGが開始されていたが、通常群では約80%であった。平均開始病日は4.63と6.39で、危険率1%未満で早期群が早いことが示された。

両群のIVIG施行例について、図4に解熱した病日を示した。平均解熱病日は、早期群 8.73、通常群

9.91であり、危険率1%未満で早期群が早いことが示された。

両群のIVIG開始後からの解熱に要した日数を図5に示した。平均日数は、早期群 3.89であり、通常群 4.40に対してやや早い可能性があったものの、有意差は認められなかった。

両群の入院日数と退院病日を図6に示した。平均入院日数は、早期群15.9、通常群17.2であり、危険率5%未満で早期群が短いことが示された。また、平均退院病日はそれぞれ19.8と22.3であり、危険率1%未満で早期群が早いことが示された。

図4. IVIG施行例の解熱病日

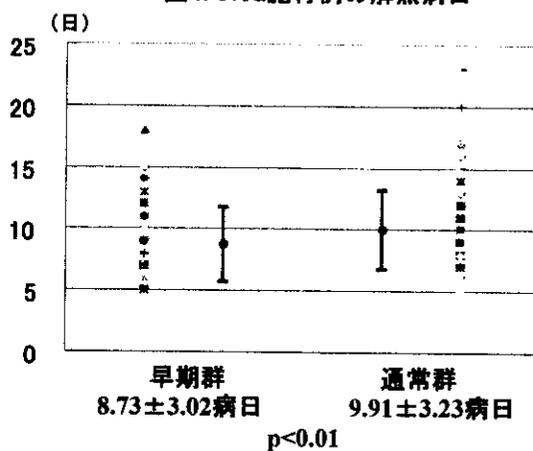


図5. IVIG開始から解熱までの日数

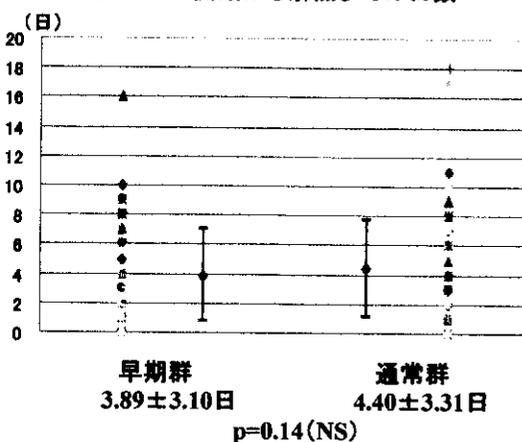
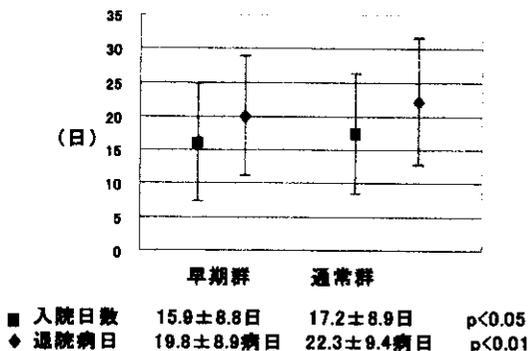


図6. 両群の入院期間の比較



D. 考察

主要症状の筆頭である5日以上発熱という項目については、臨床医が確実に除外診断を行ない、各主要症状を確認するのに必要な条件である。しかし、診断の手引きに忠実に従うと、典型的な症状が4病日以内にそろったとしても、5病日になるまでは確定診断ができないため、治療が開始されず不安を覚えることがあるのも事実である。自施設における後方視的検討では、日数の条件をなくすことで40%以上の例で診断が1日以上早くなることが示された。

今回の検討で、そのような早期に確定診断したい例では、IVIGが平均で5病日より前に開始されており、解熱に要する日数は有意に変わらないものの、早い病日で解熱し、平均で約1.2日入院日数は短く、2.5病日退院病日は早くなっていた。このことから、発熱が5日未満であっても予測的に診断を行なって早期に対応していることが示された。

一方、最近増加している米国と同様の単回大量投与方法での検討では、治療開始の病日が5病日より前では、解熱効果が不良であるため、追加投与が必要であることや冠動脈後遺症が多いという報告もある。われわれの施設での、この期間のIVIGは200または400mg/kgの3日から5日間の分割投与であるため、早期投与の欠点がマスクされている可能性があるが、後遺症やガンマグロブリンの総投与量は早期群と通常群で有意差がなく、数値も早期群の方が良好でそれらの報告と一致しなかった。臨床的には、早期に診断されれば、早期に治療開始を望むのが一般的であると思われ、投与開始の病日とその効果については今後も再検討が必要であると思われる。

E. 結論

1. 20年間の後方視的検討で、発熱が5日未満でも主要症状の1つとみなすと、第4病日で5項目以上を満たして確定診断できる例(早期群)が全体の17.5%から約40%に増加すると考えられた。
2. 早期群のIVIG開始病日は5日未満であり、解熱病日、入院日数、退院病日はいずれも確定診断に5日以上を要した例(通常群)と比べて有意に早く、自施設ではこの群に対して早期に対応していたことが示された。
3. IVIG施行率、総投与量、冠動脈障害合併率は、通常群と比べて有意差がなかった。
4. 早期にIVIGを開始することがよいのか議論があるが、自施設では入院期間の短縮効果こそあれ、合併症の増加やIG必要量の増加などのデメリットが生じるevidenceはなかった。

F. 研究発表

1 発表論文

- 鮎沢衛(日本大 小児科),原田研介:【再び川崎病をめぐって】川崎病は軽症化したか. 小児科 41巻 4号 Page 541-546 (2000.04)

2.学会発表

- 鮎沢 衛,谷口和夫,金丸 浩,山菅正郎,唐澤賢祐,能登信孝,住友直方,山口英夫,泉 裕之,岡田知雄,原田研介:川崎病の早期診断に関する検討-発熱日数が5日未満で診断した場合の影響について-。第20回日本川崎病研究会 (2000.10) 東京
- 唐澤賢祐,山菅正郎,鮎沢衛,能登信孝,住友直方,岡田知雄,原田研介:川崎病急性期における冠動脈壁の超音波組織性状に関する検討 Integrated Backscatter 画像を用いて。第48回日本心臓病学会 (2000.09. 大阪)
- 谷口和夫,唐澤賢祐,山菅正郎,鮎沢衛,能登信孝,住友直方,岡田知雄,原田研介:川崎病後重症冠動脈狭窄に対するPTCRA 治療前後の心筋 SPECT 所見. 第36回日本小児循環器学会 (2000.07. 鹿児島)
- 能登信孝,金丸浩,山菅正郎,唐澤賢祐,鮎沢衛,住友直方,岡田知雄,原田研介:川崎病冠動脈障害例における経静脈性心筋コントラストエコー法の意義. 第36回日本小児循環器学会 (2000.07. 鹿児島)
- 能登信孝,谷口和夫,原光彦,唐澤賢祐,鮎沢衛,住友直方,泉裕之,岡田知雄,原田研介:総頸動脈リモデリングから見た若年性動脈硬化の進展様式-家族性高脂血症,川崎病冠動脈障害,健常例の比較検討-。第36回日本小児循環器学会 (2000.07. 鹿児島)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
とくになし
2. 実用新案登録
とくになし
3. その他
とくになし

研究費の名称=厚生科学研究費補助金

研究事業名=子ども家庭総合研究事業

国庫補助金精算所要額（円）=3,000,000

研究期間（西暦）=1998-2000

研究年度=2000

主任研究者=原田研介

分担研究者=柳川洋（埼玉県立大学）

研究目的=1970年以来実施してきた川崎病全国調査によって報告された川崎病患者情報約16万件、医療施設情報3000件を集大成し、川崎病の疫学及び臨床疫学研究のための基礎資料とする。

研究方法=1970年以来2年ごとに実施してきた川崎病全国調査で報告された患者情報15万件及び2000年末に実施予定の第16回川崎病全国調査で報告される約1万件（推定値）をデータベース化して、疫学研究、予後の評価に役立てる。また、将来の循環器疾患の発生リスクといわれる川崎病既往者の長期予後評価のための準備をする。

結果=1970年に実施された第1回川崎病全国調査以来、合計15回の全国調査が行なわれ、1998年末までに153,803人の患者が把握されている。今回実施中の第16回調査の患者も含めると、16万人以上の患者が把握される見込みである。全国調査は2000年末の段階で16回を重ねることになる。第1回調査が実施された1970年から30年間経過する間に、新たに分かった事実、川崎病に対する診断技術と治療の進歩などにより、調査項目が変わっている。

考察=本研究で作成するデータベースを用いて、疫学像を再解析する場合、全調査共通にコード化された項目と特定回のみ利用可能な項目がある。施設所在都道府県、共通の施設番号、生年月日、初診年月日、診断（確実、容疑）、死亡の有無などの項目は、全調査共通にコード化されているので、基本的な疫学解析については30年の変化を観察することができる。

結論=過去15回の全国調査で報告された患者のうち生存している者は、2001年1月1日現在153,354人であり、年齢分布をみると、成人に達している者は49,150人になる。川崎病罹患によって生じた冠状動脈の変化は将来の虚血性心疾患の危険因子として重視しなければならないが、本データベースはその点に焦点を絞った予後解析に役立つと考える。

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）

研究協力者 屋代真弓、中村好一（自治医科大学保健科学講座公衆衛生学部門）

研究要旨： 1970年以来、今日まで合計15回の川崎病全国調査が実施され、2000年末までの川崎病患者総数は16万人以上になる見込みである。本研究はこれらの調査で報告される患者のデータベースを作成し、過去のデータも含めた再解析及び長期予後に関する前向き研究の基礎資料として役立つことを狙いとして実施した。

第1回調査が実施されてから30年間経過する間に、新たに分かった事実、川崎病に対する診断技術と治療の進歩などにより、調査項目に変更があるが、施設所在都道府県、共通の施設番号、生年月日、初診年月日、診断（確実、容疑）、死亡の有無などの項目は、全調査共通にコード化されているので、基本的な疫学解析については30年の変化を観察することができる。

全国調査で報告された患者のうち生存している者は、2001年1月1日現在153,354人であり、年齢分布をみると、成人に達している者は49,150人になる。川崎病罹患によって生じた冠状動脈の変化は将来の虚血性心疾患の危険因子として重視しなければならないが、本データベースはその点に焦点を絞った予後解析に役立つと考える。

A. 研究目的

1970年度に厚生省医療研究助成金による最初の川崎病研究班が発足したことがきっかけになって1970年10月第1回の川崎病全国調査が実施された。以来今日まで合計15回の調査が実施され、1998年12月31日まで29年にわたる川崎病患者15万人以上が把握されている。

本研究はこれらの資料と2001年に実施予定の第16回全国調査で報告される患者も含めたデータベースを作成し、疫学データの再解析及び長期予後に関する前向き研究の基礎資料として役立つことを狙いとして実施した。

B. 研究方法

1970年に第1回の全国調査を実施したが、当時は小児科臨床医の本病に対する関心は必ずしも高くなく、収集すべき症例を明確にし、一定の基準を設けることは疫学調査の原則でもあるので、研究班として“川崎病診断の手びき”を作成した。

この手引きは現在までに4回の改訂（最終の改訂4版は1984年9月に作成）が行われ、15回にわたる全国調査の症例はすべてこの手引きによって収集してきた。全国調査の対象施設は16回の調査とも全国の医療施設のうち100床以上の病院で小児科を併設する施設とした。ただし、第11回調査から小児科のみを標榜する100床未満の専門病院も対象に加えた。施設の選定は調査時点に利用できる最新の病院要覧（厚生省編、医学書院発行）

によって行った。

調査方法は、あらかじめ作成した調査様式を依頼状および“川崎病診断の手びき”と共に対象施設に郵送し、記入後返信用封筒で返送してもらう方式をとったが、第1回調査、第2回調査は第1次、第2次調査を実施したのに対して、第3回調査以降はすべて第1次調査のみで調査を完結した。各回に実施した調査方法の概要は以下に示すとおりである。

C. 調査結果

1 第1回全国調査

最初の川崎病全国調査であり、まず症例の概数を知ることが目的として(1)症例経験の有無(ありの場合は症例数)(2)初めて症例を経験した年次(3)そのときの診断名、などの簡単な項目からなる調査様式をはがきに印刷し、全国1,466施設に送付して回答を求めた。その結果631施設から回答があり、川崎病症例の経験ありと答えた施設は415施設であった。ここまでが第1次調査である。

次のステップとして、第1次調査によって得られた個々の症例に関する情報収集を目的とした個人票による調査を実施した。これを第2次調査といっている。

調査項目は、患者氏名、性、生年月日、初診年月日、診断の確実度(確実、容疑)、死亡の有無(剖検の有無)など数項目の簡単なものであった。第1次調査に回答のあった415施設を対象に1971年2月に再度調査票を発送して記載を依頼した。この2次調査によって1,100人の患者が報告された。

2 第2回全国調査

1972年には第1回調査とほぼ同一の調査方法により、1970年1月～1972年12月の3年間に発病した患者を対象とした第2回全国調査を実施した。調査票を1,452か所の医療施設に郵送し、821施設から回答が得られた。またこのうち518施設は患者ありと答えた。

第2次調査は第1次調査に回答のあった全施設に行われ、385施設から2,826人(第1回調査で報告された患者のうち1970年1月以降の初診患者も含む)の個人票が得られた。

3 第3回～第7回全国調査

第3回の全国調査は1973年1月～1974年6月の1年6か月の初診患者を対象として1974年9月に実施された。第3回調査からは2段階方式の調査をやめて、連名簿方式で症例の氏名、住所、性、生年月日、初診年月日、初診時病日、診断の確実度、紹介の有無、死亡の有無、剖検の有無などの記載を依頼した。対象施設数は1,638か所で、620施設から回答が得られた。また1年6か月間の報告患者数は2,597人で、379施設から報告があった。

第4回調査は1974年7月～1976年12月の2年5か月の症例、また第5回調査は1977年1月～1978年12月の2年間の症例を対象に実施され、前者では1,683施設に調査を行い653施設より、後者では1,688施設に調査を行い943施設より回答が得られた。このうち症例ありと答えた施設はそれぞれ478施設、643施設、また患者数はそれぞれ5,443人、6,257人であった。

第6回調査はまず1979年1月～1980年4月の患者を対象に実施され、その後補足的に1980年5月～1980年12月の患者を対象とした調査が実施された。1979年1月～1980年4月の患者を対象とした本調査では全対象施設1,697か所に調査票を送付したが、198

0年5月～12月の患者を対象とした補足調査では上記の本調査に回答のあった1,199か所、791か所で、症例ありと答えた施設は761か所、474か所であった。また報告患者数はあわせて10,799人であった。

第7回調査は1981年1月～1982年6月の1年6か月の患者を対象に実施された。研究班ははじめ1982年12月までの2年間の患者を対象に調査を実施する予定にしていたが、1982年春に川崎病の全国的な大流行があり、流行状況をできるだけ早く把握する必要が生じ、急きょ6か月間繰り上げて調査を実施した。調査施設数は1,940か所、回答施設は1,472か所、症例ありの施設数は949か所である。また1年6か月間の患者数は18,444人であった。

第3回～第7回の調査はほぼ同じ方法で実施したが、一部調査項目の追加・変更を行った。患者紹介の有無は第3回のみ調査した。治療に関する項目は第4回以降に設けられ、まずステロイド、抗生物質がとり上げられ、第6回よりアスピリンがとり上げられた。また同胞発生、再発にも関心がもたれるようになり、前者は第5回調査より、後者は第6回調査よりとりあげた。

4 第8回全国調査

1982年7月～1984年12月の2年6か月にわたる初診患者を対象として、1985年1月に“川崎病の手引き”改訂4版（1984年9月に作成）に基づき、第8回全国調査が実施された。以降の調査では、すべて、この改訂4版が使用された。

第1回調査以来、調査対象施設数の著しい増加が認められ、第8回調査では2,315か所となった。この数は第1回調査の対象施設数1,458か所の59%増であった。

調査方法は第3回～第7回と変わらないが、新たに心後遺症の有無、心エコー検査実施の有無、

その他の薬剤の使用（γグロブリン、フラールビプロフェン、ビタミンEなど）の項目が加えられた。また施設に関する調査も新たに実施され、病床数、小児科病床数、小児科医師数（常勤、非常勤）、冠動脈造影、心断層エコーの実施状況などの項目が加えられた。1,433施設から報告があり、そのうち966施設は症例ありという回答であった。2年6か月間の患者数は15,933人となった。

5 第9回～第11回全国調査

第9回調査は1985年1月～1986年12月の2年間の症例、また第10回調査は1987年1月～1988年12月の2年間の症例を対象に実施され、前者は2,336施設に調査を行い1,514施設より、後者は2,247施設に調査を行い1,443施設より回答が得られた。

このうち症例ありと答えた施設はそれぞれ1,058施設、949施設、また患者数はそれぞれ20,458人、10,473人であった。調査はほぼ前回までと同じ方法で実施したが、薬剤の使用の項目にγグロブリンがとり上げられた。

施設に関する調査では、“川崎病診断の手引き”改訂4版（1984年9月に作成）に基づき主要症状4つのみで冠動脈瘤が認められ、川崎病と診断されたものについての項目が加えられた。

第11回調査は1989年1月～1990年12月の2年間の症例を対象に実施された。調査施設数は2,679か所、回答施設は1,789か所、症例ありの施設数は1,087か所であった。2年間の患者数は11,297人となった。

調査方法、調査項目は前回までと同様であった。施設に関する調査では、心断層エコーの実施状況についての項目を削除し、代わりに冠動脈造影検査状況についての項目を追加した。

6 第12回～第15回全国調査

第12回調査から、診断、 γ グロブリン治療、再発に関する項目を詳しくした。まず、診断を3区分（1. 確実A：6つの主要症状のうち5つ以上の症状あり、2. 確実B：4つの症状しかないが冠動脈瘤（拡大）を伴う、3. 容疑：診断の手引きに合致しないが疑いがある）とした。薬剤については、 γ グロブリン治療のみに絞り、治療の有無、治療ありの場合、投与開始日、1日投与量、投与期間、品名の項目を加えた。再発については、再発ありの場合、再発回数と初発年月の項目を加えた。心後遺症ありの場合は、その内容（1. 巨大瘤、2. 瘤・拡大、3. 狭窄、4. 心筋梗塞、5. 弁膜病変）の有無を調査項目に追加した。

第12回調査は1991年1月～1992年12月の2年間の症例を対象に実施された。調査施設数は2,652か所、回答施設は1,826か所、症例ありの施設数は1,086か所である。患者数は11,221人となった。

第13回調査は1993年1月～1994年12月の2年間の症例を対象に実施された。調査施設数は2,639か所、回答施設は1,730か所、症例ありの施設数は1,063か所である。2年間の患者数は11,458人となった。調査方法は前回と変わらないが、 γ グロブリン治療について、品名の項目を削除し、追加投与の有無の項目を加えた。また検査所見（白血球数、CRP（最高値））を調査項目に追加した。施設に関する調査では、 γ グロブリンの投与方式と使用製剤名についての項目を追加した。

第14回調査は1995年1月～1996年12月の2年間の症例を対象に実施された。調査施設数は2,626か所、回答施設は1,777所、症例ありの施設数は1,059か所である。2年間の患者数は12,531人となった。調査方法は前回と変わらないが、検査所見（血小板数、血清アルブミン（最低値））の項目

を変更した。また、心後遺症の内容で、瘤・拡大を瘤と拡大に分けた。施設に関する調査では、心断層エコーの実施状況の項目を削除し、 γ グロブリンの投与状況についての項目を追加した。

第15回調査は1997年1月～1998年12月の2年間の症例を対象に実施された。調査施設数は2,663か所、回答施設は1,825所、症例ありの施設数は1,071か所である。2年間の患者数は12,966人となった。調査方法は前回と変わらないが、再発ありの場合の再発回と初発年月の項目を削除した。心後遺症の項目は、心障害・後遺症の有無とその内容）とに分けた。検査所見（ヘマトクリット、白血球数、好中球数（初診時））の項目を変更した。施設に関する調査では、発病前（48時間）の予防接種患者の有無の項目が追加された。

7 第16回全国調査

第16回調査は1999年1月～2000年12月の2年間の症例を対象として、現在調査を実施しているところである。調査依頼施設は2,655か所（予定）である。調査方法は前回までと変わらないが、新たに両親の川崎病既往歴の有無を調査項目に加え、氏名をイニシャルのみに、患者住所の記載を市区町村までとした。また検査所見（Hb、ALT（GPT）、血清Na（初診時））の項目を変更した。施設に関する調査では、ガンマグロブリン不応例の対応についての項目を追加した。

D. 考察

1970年に実施された第1回川崎病全国調査以来、合計15回の全国調査が行なわれ、1998年末までに153,803人の患者が把握されている。今回実施中の第16回調査の患者も含めると、16万人以上の患者が把握される見込みである。

全国調査は2000年末の段階で16回を重ねることになる。第1回調査が実施された1970年から30年間経過する間に、新たに分かった事実、川崎病に対する診断技術と治療の進歩などにより、調査項目が変わっている。したがって、本研究で作成するデータベースを用いて、疫学像を再解析する場合、全調査共通にコード化された項目と特定回のみ利用可能な項目がある（表参照）。施設所在都道府県、共通の施設番号、生年月日、初診年月日、診断（确实、容疑）、死亡の有無などの項目は、全調査共通にコード化されているので、基本的な疫学解析については30年の変化を観察することができる。

全国調査で報告された患者のうち生存している者は、2001年1月1日現在153,354人であり、年齢分布をみると、成人に達している者は、49,150人になり、そのうち30歳以上の者は5,522人になると推測される。川崎病罹患によって生じた冠状動脈の変化は将来の虚血性心疾患の危険因子として重視しなければならないが、本データベースはその点に焦点を絞った予後解析に役立つはずである。

F. 研究発表

1. 論文発表

厚生省川崎病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、柳川洋. 川崎病疫学の最近の動向. 小児科 2000;41:515-523.

2. 学会発表

屋代真弓、中村好一、大木いずみ、柳川洋. 15回の全国調査で報告された川崎病死亡の疫学特性. 第20回日本川崎病研究会, 2000. 10.

柳川洋、屋代真弓、中村好一. 月齢6-8か月に見られた川崎病低罹患率の原因に関する考察. 第20回日本川崎病研究会, 2000. 10.

上原里程、梶井英治、中村好一、屋代真弓、柳川洋. 第15回全国調査から得た施設特性. 第20回日本川崎病研究会, 2000. 10.

大木いずみ、屋代真弓、中村好一、張拓紅、柳川洋. 川崎病発病1か月後に心後遺症を残す要因の解析. 第20回日本川崎病研究会, 2000. 10.

表 各回調査の項目対照表 +調査あり -調査なし

項目	第1回	第2回	第3回	第4回	第5回	第6回	第7回	第8回	第9回	第10回	第11回	第12回	第13回	第14回	第15回	第16回
施設所在地の都道府県番号	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
施設番号	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
性別	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
出生年	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
出生月	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
出生日	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
初診年	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
初診月	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
初診日	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
初診時病日	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
診断の確実度	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
死亡(調査時)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
剖検	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ステロイド使用	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
抗生物質使用	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
患者住所の都道府県番号	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
患者住所の市区町村コード	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
同胞例の有無	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
再発	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
アスピリン使用	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
γグロブリン使用	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
心後遺症	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
心エコー実施	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
他施設からの紹介	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
初診時年齢(1)	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
特記事項	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
γグロブリン開始病日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
γグロブリン1日投与量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
γグロブリン投与日数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
γグロブリン品名	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
γグロブリン追加投与	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
再発回数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
初発年月	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
白血球(最高値)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
CRP(最高値)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
血小板数(最低値)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
血清アルブミン(最低値)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
ヘマトクリット(初診時)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
白血球(初診時)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
好中球(初診時)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Hb(初診時)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
ALT(GPT)(初診時)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
血清Na(初診時)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
巨大瘤	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
瘤・拡大	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
狭窄	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
心筋梗塞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
弁膜病変	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
心障害急性期	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
心障害後遺症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
巨大瘤(急性期)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
瘤(急性期)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
拡大(急性期)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
狭窄(急性期)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
心筋梗塞(急性期)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
弁膜病変(急性期)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
巨大瘤(後遺症)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
瘤(後遺症)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
拡大(後遺症)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
狭窄(後遺症)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
心筋梗塞(後遺症)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
弁膜病変(後遺症)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
両親の川崎病既往歴	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

第 15 回川崎病全国調査からみた施設特性に関する研究

分担研究者 中村好一 自治医科大学公衆衛生学教授

研究要旨 第 15 回川崎病全国調査で報告された施設の特性を明らかにした。新規の川崎病患者を診察した施設は 1,071 か所（59%）であった。小児科病床数別観察では病床のない施設は新規患者がいない割合が 90 % と多かった。γ-グロブリン製剤の投与方式では 2,000mg/kg 1 日が 25 ~ 99 床の施設で 9 % と最も割合が高かった。冠動脈造影を施行する施設は 9 % であった。

上原里程（自治医科大学地域医療学，東京慈恵会医科大学小児科学）
屋代真弓（自治医科大学公衆衛生学）
梶井英治（自治医科大学地域医療学）
衛藤義勝（東京慈恵会医科大学小児科学）
柳川洋（埼玉県立大学）

が 1 %、不明が 16 % であった（表 1）。小児科病床がない施設では 2 年間での新規患者がいない割合が 90 % と高かった。一方、小児科病床数 100 床までは病床数が増加するにつれ、患者報告数も増える傾向にあり、50~99 床では患者報告数 20 例以上の施設が 53 % であった。

A. 研究目的

厚生省川崎病研究班では 2 年に 1 回の間隔で川崎病の全国調査をおこなってきた。第 8 回全国調査より施設に関する質問が設定され、川崎病患者を扱う施設の規模や検査設備、治療方針などを把握できるようになった。今回、第 15 回川崎病全国調査¹⁾の結果から、報告のあった医療施設の特性について明らかにすることを目的とした。

表 1. 小児科病床数別施設数、患者数の分布

小児科病床数	施設数	患者報告		患者報告あり		
		患者報告なし	患者報告あり	計	1~9人	10~19人
計	1,825 (100)	754 (41)	1,071 (59)			
0	378 (100)	340 (90)	38 (10)	38 (10)	0	0
1~9	386 (100)	146 (38)	240 (62)	216 (56)	22 (6)	2 (1)
10~24	413 (100)	53 (13)	360 (87)	198 (48)	108 (26)	54 (13)
25~49	282 (100)	23 (8)	259 (92)	65 (23)	76 (27)	118 (42)
50~99	62 (100)	13 (21)	49 (79)	11 (18)	5 (8)	33 (53)
100~	16 (100)	10 (63)	6 (38)	2 (13)	1 (6)	3 (19)
不明	288 (100)	169 (59)	119 (41)	88 (31)	25 (7)	11 (4)

カッコ内は%、四捨五入により合計が100にならない部分もある。

B. 研究方法

1997 年 1 月から 1998 年 12 月の 2 年間の患者を対象とした第 15 回川崎病全国調査では、小児科を標榜する 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 2,663 施設に調査表を送付した。このうち 1,825 施設から回答が得られ、回収率は 69 % であった¹⁾。回答のあった 1,825 施設を対象とし、小児科病床数、小児科医師数、γ-グロブリン製剤の投与方法および投与基準、冠動脈造影実施状況について観察した。また、小児科病床数および冠動脈造影施行件数別の検討を加えた。

統計学的な検定は、2 群間の割合の比較を Fisher 直接確率計算法によっておこない、有意水準 5 % で有意差ありとした。

C. 研究結果

2 年間に新規の川崎病患者を診察した施設は 1,071 か所（59%）であった。患者報告数別には 1~9 例が 34 %、10~19 例が 13%、20 例以上が 12% であった。

小児科病床数別内訳は、病床のない施設および 1~9 床が各 21 %、10~24 床が 23 %、25~49 床が 16 %、50~99 床が 3 %、100 床以上

常勤の小児科医の数は 1 人が 26 %、2 人が 18 %、3 人が 11 % であり、常勤小児科医のいない施設は 14 % であった。一方、非常勤の小児科医は 1 人が 22 %、2 人が 9 %、3 人が 7 % であり、非常勤小児科医のいない施設は 29 % であった。

γ-グロブリン製剤の投与方式、すなわち投与量および投与期間を決めている施設は 932 か所（51 %）で、決めていない施設が 645 か所（35 %）、不明が 248 か所（14 %）であった。小児科病床数別に投与方式を決めている施設の割合をみると、病床数が 10~49 床の施設で 78 % と高率であった。

γ-グロブリン製剤の投与方式を決めている 932 施設において、投与総量と、投与量および投与期間について検討した。投与総量が 2,000mg/kg の施設が 71% であり、400mg/kg 5 日間投与が 61 % と最も多く、1,000mg/kg 2 日間、2,000mg/kg 1 日が共に 5 % の割合であった（表 2）。投与総量が 1,000mg/kg の施設が 21 % であり、200mg/kg 5 日間投与が 16 %、1,000mg/kg 1 日が 5 % であった。小児科病床数別に γ-グロブリン製剤の投与量および投与方式について検討した（表 2）。2,000mg/kg 1 日投与は病床数が多い施設ほど割合が高くなる傾向があった。

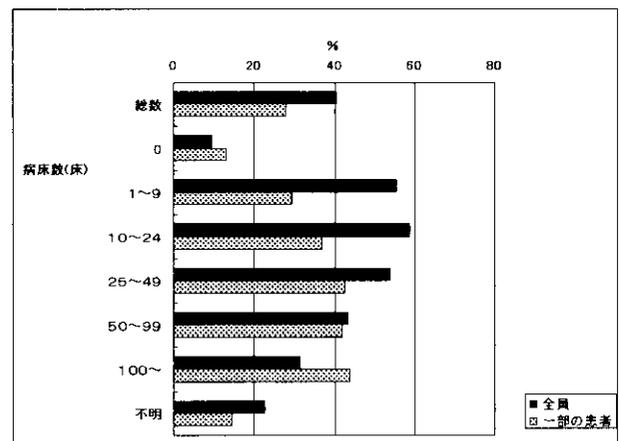
25~99 床で 9%であり、それ以外 (24 床未満と 100 床以上および病床数不明) の施設での 2,000mg/kg 1 日投与の割合 (4%) と比較して有意に高値を示した ($p<0.001$)。

表2. 小児科病棟別γ-グロブリン投与量

小児科病棟別	施設数	1日投与量2,000mg/kg				1日投与量1,000mg/kg				その他	不明
		計	100mg/日	200mg/日	2,000mg/日	計	200mg/日	1,000mg/日	2,000mg/日		
計	932(100)	662(71)	604(65)	60(6)	49(5)	196(21)	149(16)	44(5)	76(8)	18(2)	
0	30(100)	22(87)	21(84)	1(3)	0	9(30)	9(30)	0(0)	0	1(3)	
1~9	294(100)	160(64)	127(59)	7(3)	6(3)	89(28)	49(21)	0(4)	20(9)	5(9)	
10~24	323(100)	239(74)	208(64)	17(5)	14(4)	62(19)	45(14)	15(5)	19(6)	9(3)	
25~49	220(100)	140(64)	126(57)	22(10)	20(9)	39(18)	27(12)	12(5)	8(4)	6(3)	
50~99	431(100)	311(72)	25(6)	2(0)	5(1)	9(2)	3(1)	6(1)	2(3)	1(2)	
100~	5(100)	2(40)	2(40)	0	0	2(40)	2(40)	1(20)	0	0	
不明	74(100)	55(80)	48(70)	1(1)	4(5)	16(22)	15(20)	1(1)	6(8)	2(3)	

γ-グロブリン製剤を川崎病患者全員に投与する施設は 741 か所 (41%) で、一部の患者のみに投与する施設が 509 か所 (28%)、不明が 575 か所 (32%) であった。一部の患者のみに投与する 509 施設のうち、投与選択基準として原田のスコアを用いているのが 294 か所 (58%)、その他が 179 か所 (35%)、不明が 36 か所 (7%) であった。小児科病床数別に、γ-グロブリン製剤を全員および一部の患者に投与する割合を示した (図1)。全員に投与する割合は病床数が 10~24 床の施設で 59%と最多であった。病床数が増加するにつれ全員に投与する割合が減少する傾向にあった。これに対して、一部の患者のみに投与する割合は病床数が多い程増加する傾向にあり 100 床以上の施設で 44%を占めた。

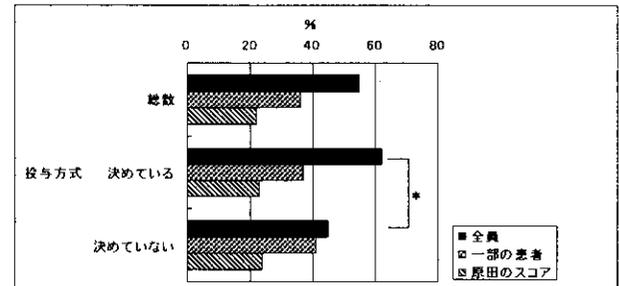
図1. 小児科病床数別ガンマグロブリン投与方法



γ-グロブリン製剤の投与方式と投与の選択との関係について検討した。投与方式を決めていない施設では、投与の選択について不明である割合が 49%と高率であったため、対象施設を患者報告のある 1,071 施設に限定して検討した。その結果、投与方式を決めていない施設において投与の選択が不明の割合は 14%であった。患者報告のある 1,071 施設において、γ-グロブリン製剤の投与方式を決めている施設は 800 か所 (75%) で決めていない施設は 215 か所 (20%) であった。また全員に投与する施設は 55%、一部の患者のみに投与する施設は 36%

であった (図2)。一部の患者のみに投与する施設のうち原田のスコアを用いている施設は 62%であった。全員に投与する施設の割合は、投与方式を決めている 800 施設では 62%と高率であり、投与方式を決めていない 215 施設 (45%) との間に統計学的に有意差を認めた ($p<0.001$)。

図2. ガンマグロブリン投与方法の規定と対象者の関係



各施設が主に使用しているγ-グロブリン製剤は、乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリンが 47%と最も多く、ついでポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリンが 40%であった。

1998 年 1 年間に小児の冠動脈造影を施行した施設は 164 か所 (9%) であった。小児科病床数が多いほど、施行した割合が高い傾向にあり、50~99 床の施設では 36%、100 床以上では 38%が冠動脈造影を施行していた。

冠動脈造影施行数とγ-グロブリン製剤の投与方式について検討した (表3)。冠動脈造影を施行しなかった施設では、投与方式を決めている割合が 59%であったのに対し、施行した施設では 1~9 例で 84%、10 例以上で 83%と高率であった。

表3. ガンマグロブリン投与方法別冠動脈造影実施件数

	冠動脈造影実施件数(件)		
	0	1~9	10~
IG投与方式を決めている割合 (%)	59	84	83
IGを全員に投与する割合 (%)	49	50	42
原田のスコアを用いた割合 (%)	19	30	24

IG: γ-グロブリン製剤

冠動脈造影施行数とγ-グロブリン製剤を全員に投与する割合および原田のスコアを用いた割合に一定の傾向は認めなかった (表3)。

D. 考察

川崎病全国調査の結果から対象医療機関の特性について観察した報告は少ない²⁾。

近年の少子化傾向で小児科病床の削減および廃止をおこなう医療機関の増加が予想される。一般病院において小児科を標榜する施設数は 1995 年から減少が続いている³⁾。このことから川崎病患者を診察する医療機関の特性をより理解しやすいものとするために、小児科病床数別

の検討をおこなった。小児科病床をもたない施設が 21 %であり、100 床以上の大規模な施設は 1 %であった。100 床以上の施設 16 か所のうち、患者報告のあった施設は 6 か所のみで、他は療育施設等であったことより、必ずしも 100 床以上の施設が川崎病患者を多く診察しているとは限らなかった。

小児科病床数別観察から得られた結果の大きな特徴として、ひとつは小児科病床をもたない施設の 90 %において 2 年間に新規の川崎病患者がなかったことが挙げられる。これは新規の川崎病患者が入院を前提に診察されているためと考えられる。

γ -グロブリン製剤の投与量と投与間隔については、2,000mg/kg 1日投与をおこなう施設は 25 ~ 99 床で 9 %と有意にその割合が高いことが特徴であった。

γ -グロブリン製剤を全員に投与するか、一部の患者に投与するかの検討から、小児科病床数の多い施設では γ -グロブリン製剤を投与する患者を選択している傾向があるのに対し、病床数が少ない施設では患者全員に投与する傾向があることが示唆される。一方、 γ -グロブリン製剤の投与方式を決めている施設で有意に患者全員に投与する割合が高いことから、このような施設では γ -グロブリン製剤については川崎病患者に一律の治療をおこなっている可能性が示唆される。

川崎病患者の冠動脈造影を施行した施設の割合は第 9 回全国調査において 18 %⁴⁾、第 13 回全国調査において 12 %²⁾であり、減少傾向にある。これは高度な医療を提供する医療機関が少数に限定されてきていることを示すものであり、医療機関の機能の分担という点から興味深い結果である。今回の検討は横断的な観察にとどまったが、縦断的に検討することで川崎病受診施設特性がさらに明らかになるとと思われる。

E. 参考文献

- 1) 厚生省川崎病研究班：小児科診療 63：121 - 132、2000
- 2) Koyanagi H et al.:Acta Paediatr. Jpn. 38:562-566,1996
- 3) 厚生省：平成 10 年医療施設調査、病院報告（全国編）上巻。厚生統計協会、27、2000
- 4) 菌部友良・他：Prog. Med. 8：7 - 12、1988

F. 研究発表

1. 論文発表
上原里程、中村好一、屋代真弓、梶井英治、衛藤義勝、柳川洋
施設特性から見た川崎病診療の観察：第 15 回川崎病全国調査より
小児科診療：2001 (in press)
2. 学会発表
上原里程、中村好一、屋代真弓、梶井英

治、柳川洋

第 15 回川崎病全国調査からみた施設の特徴

第 20 回日本川崎病研究会、2000 年 10 月 14 日、東京

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

分担研究者 古川 漸 山口大学小児科 教授

研究要旨 Tリンパ球の活性化抑制シグナルを伝達する分子である Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 (CTLA-4, CD152) は、resting Tリンパ球には発現せず、活性化に伴って、細胞表面でなく細胞内に一過性に発現する。川崎病 10 例の末梢血Tリンパ球内CTLA-4の発現をフローサイトメトリーで解析した。急性期の末梢血 CD3+および CD4+Tリンパ球内CTLA-4の発現は回復期および健常小児に比し増加しており、川崎病診断時には、末梢血Tリンパ球は既に活性化の抑制分子の発現がみられていた。

研究協力者
松原知代 山口大学小児科 講師

A. 目的

研究者らは川崎病末梢血では monocyte/macrophage の活性化が重要で、T helper 1タイプTリンパ球は免疫不応答状態にあること (Clin Exp Immunol 116: 554-557, 1999) をすでに報告した。今年度は、Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 (CTLA-4, CD152) について検討した。CTLA-4 は、CD28 と同一のリガンドに結合しTリンパ球の活性化を抑制する負のシグナルを伝達する分子である。Resting Tリンパ球には発現せず、活性化に伴って、細胞表面でなく細胞内に一過性に発現する。川崎病の末梢血Tリンパ球内CTLA-4の発現をフローサイトメトリーで解析した。

B. 対象および方法

3ヵ月-7才（平均1才10ヵ月）の川崎病13例について、急性期治療前（第2-6病日、平均3.9病日）、ヒト免疫グロブリン療法 (IVGG) 後（第7-13病日、平均9.4病日）および回復期（第19-150病日、平均51.1病日）に経時的にサンプリングした。

正常対照は、9ヵ月-6才（平均3.3才）の健常小児13例である。末梢血Tリンパ球の細胞内CTLA-4の発現をPE標識抗CTLA-4抗体 (Immunotech社) を用い、Permeabilizing solution (日本ベクトンディッキンソン社) を使用してフローサイトメトリーで解析した。細胞表面抗体として PerCP 標識抗CD3抗体、FITC 標識抗CD4抗体を用いた。

C. 結果

末梢血CD3+Tリンパ球全体全体に占める細胞内CTLA-4発現は川崎病急性期治療前 $6.6 \pm 3.7\%$ 、IVGG後 $3.9 \pm 4.2\%$ 、回復期 $1.8 \pm 1.4\%$ 、および健常小児 $2.4 \pm 1.0\%$ で、急性期治療前は、回復期および健常小児に比し増加していた ($p < 0.01$) (図1)。また、末梢血CD4+Tリンパ球内CTLA-4の発現は、川崎病急性期治療前 $4.4 \pm 3.8\%$ 、IVGG後 $3.3 \pm 4.2\%$ 、回復期 $1.0 \pm 0.9\%$ 、および健常小児 $1.0 \pm 0.6\%$ だった。急性期治療前は回復期および健常小児に比し増加していた ($p < 0.05$) (図2)。急性期治療前の末梢血CD3+Tリンパ球細胞内CTLA-4の発現は、同時に測定した血中GOTと正の相関がみられた ($r = 0.52$, $p = 0.02$) (図3)。

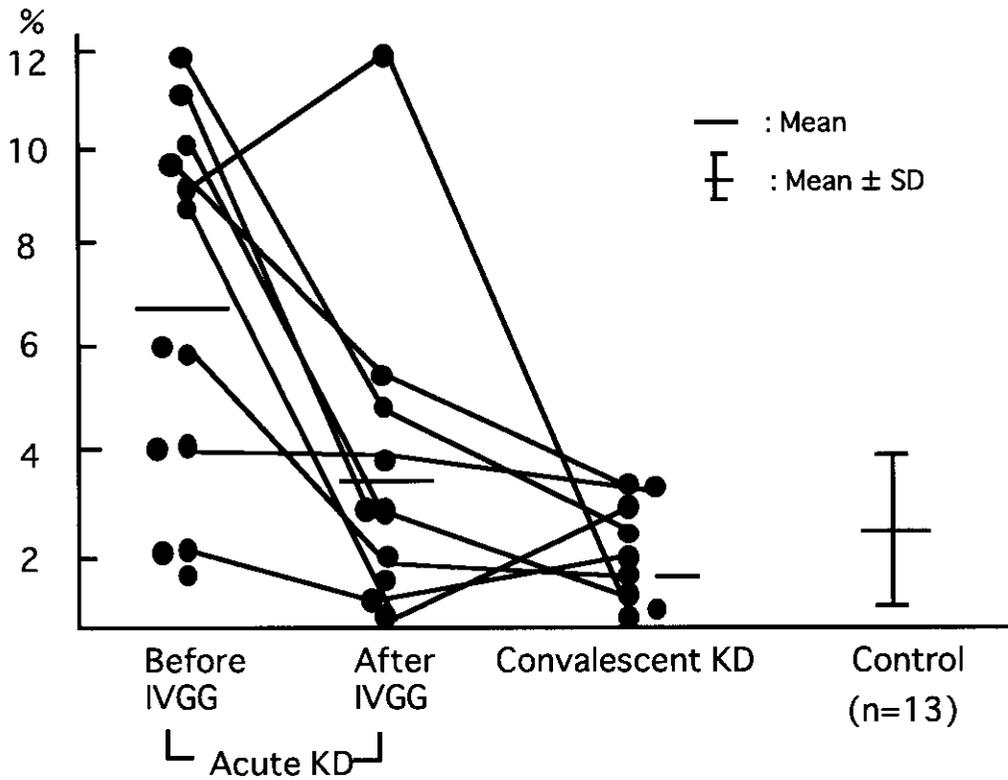


図1 川崎病 (KD) 末梢血 CD3+T リンパ球内 CTLA-4(CD152) の発現数値は、CD3+T リンパ球全体に占める CTLA-4 発現 T リンパ球のパーセント

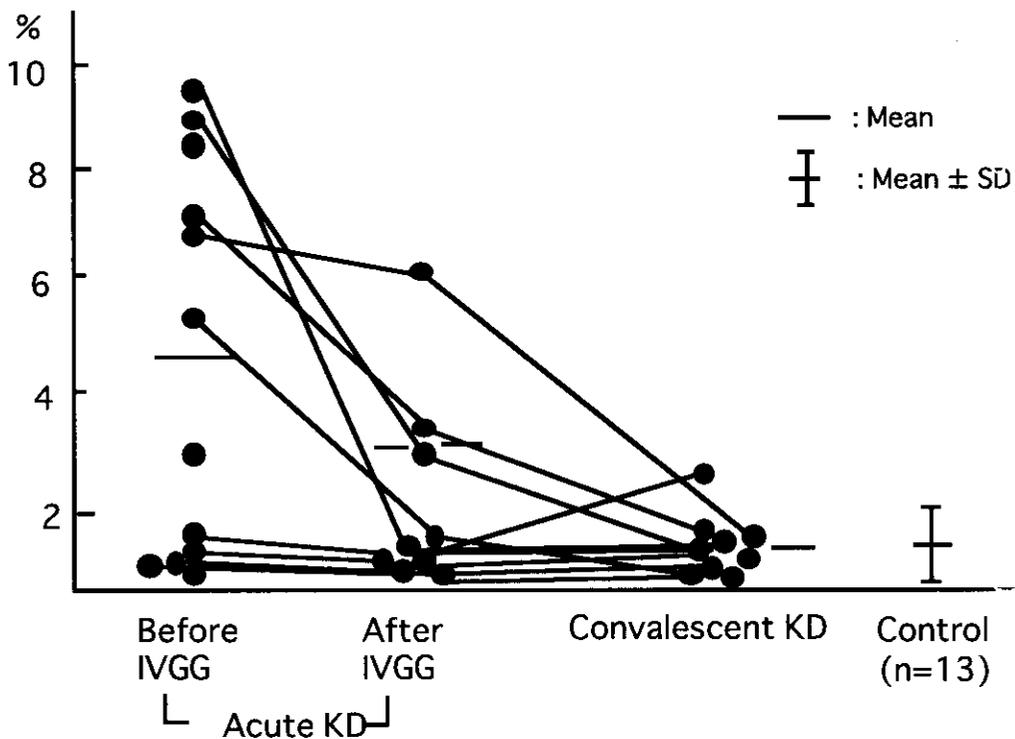


図2 川崎病 (KD) 末梢血 CD4+T リンパ球内 CTLA-4(CD152) の発現数値は、CD4+T リンパ球全体に占める CTLA-4 発現 T リンパ球のパーセント

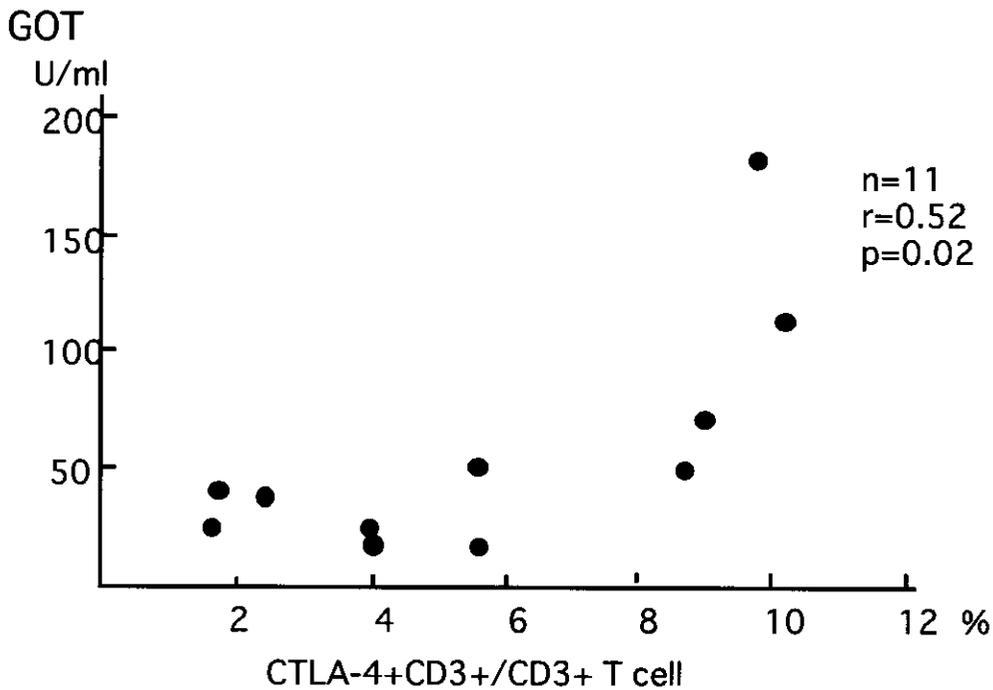


図3 急性期 CD3+T リンパ球内 CTLA-4 発現と血中 GOT との関係

D. 考察 川崎病診断時の末梢血Tリンパ球において、Tリンパ球の活性化を抑制する負のシグナルを伝達する分子である CTLA-4 の発現は既に増加していた。すなわち、末梢血ではTリンパ球の活性化が終息している状態である。また、Tリンパ球内 CTLA-4 の発現は、血中 GPT ではなく GOT と関連がみられたことから、細胞傷害に関与している可能性が考えられた。

F. 研究発表

- 1) 松原知代, ラビカ アンワ, 長谷川俊史, 市山高志, 古賀まゆみ, 古川 漸: 川崎病末梢血Tリンパ球の免疫応答. 第50回日本アレルギー学会総会 2000年12月 (アレルギー49:920, 2000)
- 2) ラビカ アンワ, 松原知代, 藤原元紀, 市山高志, 古賀まゆみ, 古川 漸: 川崎病の末梢血Tリンパ球内 CTLA-4 の解析. 第20回日本川崎病研究会. 2000年10月

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究）研究報告書

主任研究者 原田研介 日本大学小児科教授

川崎病のサーベイランスに関する研究

川崎病全国調査成績よりみた川崎病不全型の冠動脈障害

研究要旨 川崎病の不全型の定義を全国調査分類上の容疑例と确实B（不定形）を合わせた例、すなわち冠動脈障害の有無にかかわらず4主要症状以下の例と便宜的に定義して、冠動脈障害出現頻度などを最近の4回分の川崎病全国調査成績（約4万8千例分）を用いて5主要症状以上例の頻度と比較したところ、両群間で冠動脈障害出現頻度に差がないことが判明した。すなわち主要症状数が少ないから軽症とはいえないものである。しかしこの事実は大変重要なことであるが、あくまでも全国調査のデータを分析したものであるので、2次調査を施行して正確に検証する必要があると思われる。

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：建部俊介、村松一洋、土屋恵司、

今田義夫、麻生誠二郎

屋代真弓*、中村好一*、柳川 洋**

日赤医療センター小児科、

自治医大公衆衛生学*、埼玉県立大学**

A. 目的

川崎病診断の手引きの条件を満たさないいわゆる不全型では一般には冠動脈障害出現頻度が低いとされるが、中には重症例が存在することも知られていた。しかし今までの報告は例数が少なかったり、治療法が古かったりなどで、多数例で、かつ免疫グロブリン療法が普及した最近の例での解析が待たれていた。しかし正式な不全型の定義は定まっていないので、現在使用中の川崎病診断の手引き改訂第4版の川崎病容疑例を含み、冠動脈障害の有無を問わない主要症状4症状以下の例を今回暫定的に不全型と定め

て、解析を行う。解析内容は全国調査成績を用いて川崎病确实例（典型例）、あるいは5主要症状以上の例との比較を行い、4主要症状以下の不全型や容疑例の冠動脈障害などの実態を明らかにする。

B. 方法

対象は厚生省川崎病研究班全国調査成績のうち、免疫グロブリン療法が一般化した最近の4回分（第12回から15回までで、1991年から1998年までの8年分のデータ）の、再発を含む全例である。病型分類は川崎病全国調査の際に使用される分類に従い、确实A例、确实B例（不定形例）と容疑例に分けた。また今回内外の文献との整合性を慮考して冠動脈障害の有無に関わらない4主要症状以下の例を不全型例と暫定的に定義して解析した。すなわち不全型例とは主要症状4症状以下の例で、この中には容疑例と确实B（不定形）例の両者が含まれるものである。

解析項目は各病型の総数、出現頻度、男女比、免疫グロブリン療法施行率、年齢別の出現頻度、

年齢別の冠動脈障害出現頻度（4回分の冠動脈後遺症期と最新の第15回より開始された急性期の2つの時期別出現頻度）である。そしてこれらの項目につき、病型別の出現頻度を比較する。

今回の研究はあくまでも全国調査成績の全体的解析で、個人名を公開するものではない。

C. 結果

全体の総数は再発を含む48,176例である。各4回の調査では病型別出現率の大きな差はなかった。病型別症例数と出現頻度は、確実A例が40,926例(85.0%)、確実B(不定形)例が1,793例(3.7%)、容疑例が5,457例(11.3%)であった。よってこの確実B(不定形)例と容疑例の2群を併せた不全型例(4主要症状以下)は7,250例(15.0%)であり、確実A例とB例を合わせた確実例(典型例)は42,719例(88.7%)であった。各病型群別の免疫グロブリン療法施行率は確実A例が88.5%、確実B例が74.3%、容疑例が49.5%、不全型例が56.6%、確実例(典型例)が88.0%、全体として83.6%であった。各群の男女比は全体が確実A例が1.42:1、確実B(不定形)例が1.42:1、容疑例が1.23:1、不全型例(4主要症状以下)が1.28:1、確実AとB例を合わせた確実例(典型例)1.42:1であった。すなわち容疑例では女性例の比率が高まっていた。(表1)

年齢分布はa. 6月未満、b. 6月から11月、c. 1歳台、d. 2歳から4歳、e. 5歳以上の5群に分けた。総数は年齢不詳を除いた48,090例であった。各年齢群の総数と全体との比率、各病型別の出現比率を表2に記した。主な結果を記せば、容疑例、確実B、不全型例(主要症状4症状以下)の出現頻度は1歳未満と5歳以上の年齢群にやや多かった。たとえば不全

型例出現頻度の平均は15.0%であるが、6月未満は18.6%、6から11月は18.3%、5歳以上は16.8%であった。(表2)冠動脈障害出現率の解析は弁膜異常、急性心筋梗塞、狭窄を除いた冠動脈拡大性病変(冠動脈瘤・大(巨大冠動脈瘤)、冠動脈瘤・中、冠動脈瘤・小(冠動脈拡大))の出現率を検討した。まず冠動脈後遺症(発症1月以後も病変が残存するもの)に関する対象は全国調査4回分である。回により調査方法が異なるので、巨大瘤と、冠動脈瘤・拡大を合わせたものを用いた。病型別年齢別の後遺症期冠動脈障害(冠動脈後遺症)出現率は表3のごとくであった。主な結果を記すと不全型例(主要症状4症状以下)全体の冠動脈後遺症出現率は11.3%であり、主要症状5症状以上の確実A例の10.7%、川崎病例全体(含む容疑例)の10.8%より軽度高かった。ただし不全型例にける巨大冠動脈瘤の出現率は0.5%であり、5症状以上の確実A例の0.9%に比して約半分であった。各年齢群での冠動脈後遺症出現率をその病型全体と比較すると、各病型とも6月未満が高かった。たとえば不全型例では全体は11.3%であるが、6月未満は16.9%あり、その他の年齢では全体より低かった。(表3)

同じく急性期における年齢別病型別冠動脈障害出現率を表4に示した。急性期の調査は第15回調査から施行されたものである。主な結果として、不全型例全体は20.9%であるのに対して、確実A例では19.0%、川崎病例全体(含む容疑例)では19.3%であり、後遺症出現率と同じ傾向が見られた。各病型とも、6月未満と5歳以上の群においても急性期冠動脈障害出現率が高かった。不全型例を例に取ると、全体で20.9%であるが、6月未満で29.8%、5歳以上で22.7%であった。(表4)