

厚生科学研究
(子ども家庭総合研究事業)

柳
川
洋

川崎病の発生実態及び長期予後に
関する疫学的研究

平成13年度研究報告書

平成14年 3 月

主任研究者 柳 川 洋

川崎病の発生実態及び長期予後に関する疫学的研究

主任研究者

柳川 洋 埼玉県立大学 副学長

分担研究者

中村好一 自治医大保健科学講座公衆衛生学部門 教授

蘭部友良 日赤医療センター小児科 部長

上村 茂 和歌山県立医大小児科 助教授

石井正浩 久留米大学医学部小児科 講師

鮎沢 衛 日大医学部小児科 助手

総括研究報告-----	199
川崎病全国調査のデータベース構築 (柳川 洋) -----	209
川崎病巨大冠動脈瘤の症例対照研究及び親子例に関する研究 (中村好一) ---	215
川崎病診断の手引きの改訂及び川崎病不全例の冠動脈障害 (蘭部友良) -----	226
川崎病発症時、生後60日以下児に関する研究 (上村 茂) -----	235
ガンマグロブリン早期治療に関する研究 (石井正浩) -----	241
第14回～第16回全国調査による急性期死亡例の特徴 (鮎沢 衛) -----	244
研究成果の刊行に関する一覧表-----	248

平成13年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

川崎病の発生実態及び長期予後に関する疫学的研究

主任研究者 柳川 洋 埼玉県立大学 副学長

1970年以来合計16回の川崎病全国疫学調査が実施され、2000年末までの30年間に把握された169,117人の患者情報のデータベースを作成した。これまでに報告された患者のうち、すでに成人に達している者は約4万人になり、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。

川崎病全国疫学調査に基づく患者情報のデータベースを用いて、川崎病による巨大冠動脈瘤の危険因子の解析、川崎病親子例の解析、川崎病不全例（容疑例、主要症状4以下の例）にみられる冠動脈障害の解析、生後60日以内に発症した若年川崎病患者の解析、ガンマグロブリン早期治療の効果に関する解析、急性期死亡例の解析などを行った。

1984年の改訂以来18年間使用してきた「川崎病診断の手引き」を一部改訂した。

キーワード：川崎病、疫学、冠動脈瘤、長期予後、診断基準

研究組織

主任研究者

柳川 洋 埼玉県立大学 副学長

分担研究者

中村好一 自治医大保健科学講座公衆衛生学部門 教授

菌部友良 日赤医療センター小児科 部長

上村 茂 和歌山県立医大小児科 助教授

石井正浩 久留米大学医学部小児科 講師

鮎沢 衛 日大医学部小児科 助手

A. 研究目的

われわれは、1970年以来継続的に2年間隔で16回にわたる川崎病全国疫学調査を実施し、2000年末までに16万9千人の患者が報告された。

川崎病患者は、毎年約6000人発生しており、年間の患者発生数および罹患率は増加傾向を示しているので、今後も継続的に患者発生の実態に関する継続的な情報収集を続けることにより、疫学像の変化を注意深く監視する必要がある。また、本疾患は全身性の血管炎であり、後遺症の有無に関わらず成人後

の動脈硬化の危険因子として、長期間の経過観察が必要であり、患者登録に基づく追跡体制を確立し、予後要因を明らかにする必要がある。以上の理由により、以下の研究を実施した。

- (1)川崎病全国調査のデータベース構築
- (2)川崎病巨大冠動脈瘤の症例対照研究
- (3)川崎病親子例に関する研究
- (4)川崎病診断の手引きの改訂
- (5)川崎病不全例の冠動脈障害
- (6)生後60日以内に発症した川崎病患者の特性
- (7)ガンマグロブリン早期治療に関する研究
- (8)川崎病急性期死亡例の特徴

B. 研究方法

1. 川崎病全国調査のデータベース構築

調査対象は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。第11回調査以降は小児科のみを標榜する100床未満の専門病院も加えた。調査方法は、あらかじめ作成した様式を依頼状および“川崎病診断の手引き”と共に郵送し、回収する方式をとった。

2. 川崎病巨大冠動脈瘤の症例対照研究

急性期以降に巨大冠動脈瘤を残した患者の特徴を明らかにするための症例対照研究を実施した。解析は、症例群と対照群をもとに、conditional logistic regression modelsを用いて各因子の巨大冠動脈瘤に対するオッズ比とその95%信頼区間を求めた。観察因子としては、性、年齢、同胞例、ガンマグロブリン使用状況、検査所見を取り上げた。

3. 川崎病親子例に関する研究

1999年～2000年に報告された川崎病患者のうち、両親のいずれかが川崎病既往歴を有する者の割合の出現頻度を評価して、患者発生

の宿主要因を評価した。

4. 川崎病診断の手引きの改訂

川崎病診断の手引きは1984年の改訂第4版以後18年間経過したので、今回これを見直して、一部変更を加え、「川崎病診断の手引き改訂第5版」とした。

5. 川崎病不全例の冠動脈障害

旧厚生労働省川崎病研究班が実施した第16回全国調査で報告された患者のうち、川崎病不全例（川崎病容疑例と冠動脈障害の有無にかかわらず4主要症状以下の者）の発生頻度、男女比、免疫グロブリン使用頻度、冠動脈障害発生頻度などを解析した。

6. 生後60日以内に発症した川崎病患者の特性

1995-2000年の6年間に発症した患者のうち生後60日以内に発症した患者の臨床的特徴を他の年齢層と比較検討した。

7. ガンマグロブリン早期治療に関する研究

川崎病全国調査で報告された1997-2000年発症の患者で3病日以内に初診した者のうち、早期群（1-3病日にガンマグロブリン治療を開始した2449人）、待機群（5-7病日に治療開始された3803人）の計6252人について、1か月以内の急性期心障害および1か月以降の後遺症期の出現状況を比較した。

8. 川崎病急性期死亡例の特徴

1995年-2000年の川崎病全国調査成績から、死亡例を抽出し、性別、月齢、死亡時病日、報告されている死亡原因、ガンマグロブリン療法の有無、診断の確実度などの特徴を明らかにした。

（倫理面への配慮）

全国調査情報の収集に当たっては、人権擁護の立場から個人名を除外し、住所地に関する情報は地域集積性の解析に必要な最小限の情報に限る（市町村コード番号のみ）。収集された個人データはすべて数値データとして保管し、個人に関するデータ（出生年月、初診年月、医療機関コード）と切り離して保管する。データは研究班員、研究班員が所属する施設のコンピュータ技術者のみ扱うこととし、厳重なデータ管理体制を整える。

C. 研究結果

1. 川崎病全国調査のデータベース構築

1970年以来合計16回にわたって実施された川崎病全国疫学調査で得られた2000年末までの30年間の患者169,117人のデータベースを作成した。

各回の調査項目のうち、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168,660人であり、年齢分布をみると、成人に達している者は、49,153人になり、そのうち30歳以上の者は5,523人になると推測される。

2. 川崎病巨大冠動脈瘤の症例対照研究

巨大冠動脈瘤の危険因子として、性（男）、年齢（乳児例）、早い初診病日（第1～第3病日）、死亡例、白血球数（高値）、好中球割合（高値）、ヘモグロビン（低値）、ALT（GPT、高値）、血清ナトリウム（低値）があげられた。IVIg療法については、初期の開始（第1～第3病日）、追加投与、2,500mg/kg以上の投与でリスクの上昇が見られた。投与期

間が3日以上の場合と比較すると1～2日の短期投与でリスクが低下していた。さらに、従来からの400mg/kg×5日間投与と比較して、1000mg/kg×1日、あるいは2000mg/kg×1日投与でリスクが低下していた。

3. 川崎病親子例に関する研究

14,163組の両親のうち33人（母25人、父8人）に川崎病の既往があった。両親が既往を有した患者の臨床疫学的特徴として、年齢では6か月未満の割合が大きく、男女比は2.3だった。発症1か月以降の冠動脈障害を有する割合は2倍の大きさであった。再発と同胞を有する割合は、それぞれ5倍と6倍大きかった。一般集団における既往を有する母および父の期待数は8.4人、7.7人であるのに対して、観察数は父8人、母25人であり、母は3倍の高率を示した。

4. 川崎病診断の手引きの改訂

今回改訂した主な変更点としては、（1）治療により発熱期間が5日未満に短縮した場合は、発熱が5日以上あるとして取り扱うこと、（2）容疑例にも冠動脈障害が発生していることに対する対応、（3）主要症状の記載順序の変更などがあげられ、第17回全国調査から本版を用いることにした。

5. 川崎病不全例の冠動脈障害

今回は容疑例および確実B例の比率がそれまでの合計15%から17.8%に上昇していた。また、冠動脈障害発生頻度を4主要症状以上例の頻度と比較したところ、容疑例では約1/3と低いものの、4主要症状以下の群では5症状以上の例に比して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。しかし今後重複例の解析などの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。

6. 生後60日以内に発症した川崎病患者の特性

該当患者数は183人(0.45%)であった。川崎病定型例は68.3%と低値であり、主要症状が出揃わないことを示し診断の難しさをあらわしていた。初診時病日は早く、平均で 2.31 ± 1.76 日と他の年齢群より短縮していた。ガンマグロブリン治療の頻度は他の年齢群と差はみられなかったが、投与開始病日は平均 4.70 ± 3.59 日で、他の年齢群よりも早期から治療を始めていた。

急性期心障害は30.2%と高かった。1か月以降の心臓後遺症は11.1%と高いが、6か月以下および6歳以上の年齢群と同等に高頻度であった。

7. ガンマグロブリン早期治療に関する研究

早期群には容疑例が多かった。ガンマグロブリン投与量は、1日投与量、総投与量共に差はみられなかった。ガンマグロブリン追加投与の状況をみると、待機群ではガンマグロブリン再投与を受ける例が少なかった[オッズ比 0.554 (95%信頼区間0.475-0.646)]。急性期心障害および発病1か月以降の心後遺症の出現は、急性期心障害、心後遺症とも両群間に差を認めなかった。

8. 川崎病急性期死亡例の特徴

死亡年齢は2か月～4歳9か月の範囲であった。男女比は2.4で男が多く、死亡原因としては、心筋梗塞(5人)、心筋炎(4人)など、心臓合併症に起因する者が14人で、多臓器不全、急性脳症、事故など心臓以外の原因が考えられた者が12人SIDSに類した原因不明の突然死が3人あった。死亡例の中には主要症状4項目以下の例と容疑

例が24%も含まれていた。

D. 考察

1. 川崎病全国調査のデータベース構築

第1回調査が実施された1970年から30年間経過する間に、新たにわかった事実、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。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のための基礎資料として役立つはずである。

2. 川崎病巨大冠動脈瘤の症例対照研究

本研究では、男、乳児例、炎症反応が強い例(白血球数、好中球割合)、貧血傾向(ヘマトクリット、ヘモグロビン)、肝機能障害、血清ナトリウム低値などが巨大冠動脈瘤の危険因子として明らかになった。本研究ではこれらを数量的に評価したことが、新たな点として挙げられる。

ガンマグロブリン療法は、超大量単回投与法が徐々に浸透してきているが、本研究でも投与期間が3日以上に対して1～2日、 $400\text{mg}/\text{kg} \times 5$ 日に対して $1000\text{mg}/\text{kg} \times 1$ 日や $2000\text{mg}/\text{kg} \times 1$ 日で巨大冠動脈瘤のリスクが低下していることが示された。しかし、本研究は介入研究ではなく、観察研究であり、IVIg投与法の選択について患者の状態や主治医の判断が交絡因子として働いている可能性を考慮しなければならない。

3. 川崎病親子例に関する研究

子供が川崎病であった両親のうち川崎病の

既往を有した人数は、一般集団において既往を有すると期待される人数よりも有意に多かった。また、両親に川崎病既往歴のある患児では、再発と同胞発症を有する率がともに高かった。このことは、子供が川崎病であった両親の既往数が一般集団における両親の既往期待数より大きいことと併せて、ある患者には川崎病発症に遺伝的な疾患感受性が強く関与していることを示している。

4. 川崎病診断の手引きの改訂

今後の全国調査を含む疫学調査は、この診断の手引き改訂第5版を使用することになる。今後この改訂が疫学調査上、どのような変化をもたらすかも調査を続ける必要がある。また今後の治療法の改善を含む、川崎病の諸般の情勢の変化に基づき、改訂が検討されることになる。

5. 川崎病不全例の冠動脈障害

容疑例や主要症状4以下の患者割合は、1歳未満または5歳以上で高い。この年齢層は、急性期冠動脈障害の発症が高く、この年齢群における容疑例の見落としには特に注意を払う必要がある。

容疑例や主要症状4以下のいわゆる不全例では、冠動脈障害の発症頻度が高かったが、その原因としては、報告されなかった例の存在を考慮する必要がある。確かに主要症状が2または3しか認められない症例では、断層心エコー検査で冠動脈拡大性病変が存在した場合は、容疑例として報告し、存在しない場合には報告しないということが十分考えられる。その結果として、容疑例における冠動脈障害の頻度が高くなったのかもしれない。

これに対し、一般的には4主要症状が存在すれば冠動脈障害が存在しなくとも容疑例として報告するものと思われる。

6. 生後60日以内に発症した川崎病患者の特性

60日以下の新生児・乳児では母がこまやかに子供を観察している時期であり、初診日は早い。川崎病の主要症状は出揃いにくく容疑例が多い。また、治療を早く開始しているが心障害の頻度は高く、この年齢層の重症度が高いことが考慮される。

今後の課題として、主要症状のどの症状の欠落によって容疑例が多いのか、心障害はどうして多いかなど治療法との比較検討の必要がある。

7. ガンマグロブリン早期治療に関する研究

今回の検討のlimitationとして、全国調査による観察研究であるため、施設間の治療方針の差・治療開始時の重症度の差などを考慮できない。また、5-7病日に投与された群(待機群)のほとんどは、おそらく治療を“待機”されたわけではなく、その頃になり症状がそろったため、治療を開始された症例と思われる。そのため、真の“待機群”と今回の結果が一致するかは不明である。

3病日までに医療機関を受診して、治療された群と5-7病日に治療開始された群で、急性期心障害、心後遺症とも発生率に差はみられなかったが、ガンマグロブリン再投与例は、早期投与群に多かった。早期投与群では再投与をすることが多いため冠動脈障害の発生率に差がなくなったのか、あるいは早期にガンマグロブリンを使用する例は、症状が早く出現する重症例であるために再投与例が多いのかという疑問に答えることは困難であり、今後多施設間のコントロールスタディを実施する必要がある。

8. 川崎病急性期死亡例の特徴

これまで死亡例の死因は、ほとんどが心臓合併症によって起こると考えられてきたが、心合併

症によると考えられた死亡例は半数に及ばなかった。その理由としては、ガンマグロブリン療法の普及によって急性期症状の消失が早期化し、冠動脈瘤の合併が減少したこと、高率に心筋梗塞を合併する巨大瘤が少なくなったこと、抗血栓療法が進歩してきたことが考えられる。

診断については、容疑例にも死亡がみられた点は臨床的にも重要な所見である。

E. 結論

1. 1970年以来合計16回の川崎病全国疫学調査が実施され、2000年末までの30年間に把握された169,117人の患者情報のデータベースを作成した。

2. これまでに報告された患者のうち、すでに成人に達している者は約4万人になり、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、本データベースは今後の前向きな追跡研究に役立つと考える。

3. 川崎病による巨大冠動脈瘤の危険因子として、性別（男）、乳児例、炎症反応が強い例、貧血傾向、肝機能障害、血清ナトリウム低値などがあげられた。また、IVIg療法では、短期大量療法が巨大冠動脈瘤のリスクを下げていることが示された。

4. 川崎病親子例の頻度は既往歴の期待数より多く、一部の患者では家族性因子が疾患発症に関与していることが示唆された。

5. 1984年の改訂以来18年間使用してきた「川崎病診断の手引き」を一部改訂した。

6. 川崎病不全例（主要症状数4以下の例）にみられる冠動脈障害の頻度は、主要症状数5以上の確実例と差がなかった。

7. 生後60日以下に発症した川崎病患者の頻度は0.45%であった。この群の特徴として、初診日が早いこと、容疑例が多く、診断が困難であること、心合併症の生じる頻度が高く重症であることがあげられた。

8. 川崎病のガンマグロブリンによる早期治療と心後遺症の関係を早期治療群と治療待機群で比較した結果、治療待機群ではガンマグロブリン追加投与の割合は少なかった。しかし、急性期心障害、心後遺症とも、発生率に差は認めなかった。

9. 川崎病の死亡例は著しく減少している。特に冠動脈瘤に伴う心筋梗塞の発症による死亡は確実に減少しており、治療、管理の進歩の結果と考えられるが、今後、死亡例をゼロに近づけるために治療法の再検討が必要である。

F. 健康危機情報

川崎病の発生と予後に関する情報を将来にわたって継続的に収集することにより、川崎病の異常発症、治療による副作用の状況を迅速に認知して、必要な対策を講ずることができる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋. 川崎病患者に対する最近8年間のガンマグロブリン治療方式の変遷. 日本小児科学会雑誌 2001;105(1):12-16

2) Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki

disease in Japan. *Acta Paediatrica* 2001; 90(1):40-44

3) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Hirata S, Zhang T, Kawasaki T. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;107(3):e33

4) 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋. 第15回川崎病全国調査で観察された年齢別罹患率曲線の変化. *日本小児科学会雑誌* 2001;105(4):437-441

5) Zhang T, Yanagawa H, Nakamura Y. The profiles of Kawasaki disease in China. *J Epidemiol* 2001;11(3):103-108

6) 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;64(9):1404-1408

7) 伊藤陽里, 清沢伸幸, 荻野廣太郎, 中村好一, 柳川洋. 川崎病急性期におけるガンマグロブリンの投与開始病日と心臓後遺症の関係について. *Prog Med* 2001;21(7):1608-1611

8) 柳川洋, 中村好一, 屋代真弓. 第16回川崎病全国調査成績. *小児科診療* 2002;65(2):332-342

9) Hirata S, Nakamura Y, Matsumoto K, Yanagawa H. Long-term consequences of Kawasaki disease among first-year junior high school students. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(1):77-80

10) Nakamura Y, Yanagawa H, Harada K, Kato H, Kawasaki T. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: the fifth look. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(2):162-165

11) 蘭部友良: 川崎病の臨床症状と不全型. *小*

児科臨床 64:1133-1139, 2001

12) 川崎病の病態と薬物療法. *東京都薬剤師会雑誌* 50:315-319, 2001

13) 上村茂, 鈴木啓之, 武内崇. 川崎病; 最新の治療とケアの実際、川崎病の診断と必要な検査. *小児看護* 2001; 24(2); 189-195

14) 武内崇, 井上徳浩, 南孝臣, 鈴木啓之, 上村茂, 吉川徳茂, 宮下律子, 洪田昌一。

ガンマグロブリン投与により速やかに解熱したが、冠動脈障害を生じた2例. *Progress in Medicine* 2001; 21(7); 1630-1635

15) 鈴木啓之, 村垣泰光, 武内崇, 南孝臣, 上村茂, 吉川徳茂, 大島章, 洪田昌一, 吉岡健, 鈴木隆二. 川崎病血管炎発症における溶連菌外毒素 (SPE-C) と抗血管平滑筋自己抗体の関与について. *Progress in Medicine* 2001; 21(7); 1663-1668

16) 篠原徹, 上村茂, 荻野廣太郎, 清沢伸幸, 横山達郎. 経過観察終了が可能な川崎病既往児に対する管理への提言(案). *Progress in Medicine* 2001; 21(7); 1654-1657

17) Suzuki H, Noda E, Miyawaki M, Takeuchi T, Uemura S, Koike M; Serum levels of neutrophil activation cytokines in Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2001;43:115-119

18) Ishii M, Ueno T, Akagi T, Baba K, Harada K, Hamaoka K, Kato H, Tsuda E, Uemura S, Saji T, Ogawa S, Echigo S, Yamaguti T, Kato H. Guidelines for catheter intervention in coronary artery lesion in Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2001;43:558-562

19) 鮎沢 衛: 原田のスコアの有用性. 小児科診療64 (8) 1140 - 1144, 2001

20) 石井正浩, 牟田広実, 菅原洋子, 橋野かの子, 古井潤, 佐藤登, 加藤裕久: 免疫グロブリン療法 of すべて. 小児科臨床 2001;64:1159-1164

2. 学会発表

1) Nakamura Y, Yanagawa H, Kato H, Harada K, Kawasaki T: Mortality among patients with a history of Kawasaki disease. The 5th International Conference on Preventive Cardiology, 2001. 5. 28 (日本循環器病予防学会誌36 (Suppl):25, 2001)

2) Zhang T, Yanagawa H, Oki I, Nakamura Y. Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease 1 month after onset. The 5th International Conference on Preventive Cardiology, 2001. 5. 29 (日本循環器病予防学会誌36 (Suppl):173, 2001)

3) 柳川洋, 屋代真弓, 中村好一. 全国調査で報告された川崎病重複受診の観察. 第21回日本川崎病研究会, 2001. 9. 14 (第21回日本川崎病研究会プログラム集・抄録集:44, 2001)

4) 大木いずみ, 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋. 川崎病における心後遺症の観察: 1か月後, 1年後の頻度について. 第21回日本川崎病研究会, 2001. 9. 14 (第21回日本川崎病研究会プログラム集・抄録集:45, 2001)

5) 上原里程, 中村好一, 屋代真弓, 柳川洋. 川崎病に対する冠動脈造影実施の過去10年間の動向. 第21回日本川崎病研究会, 2001. 9. 14 (第21回日本川崎病研究会プログラム集・抄録集:45, 2001)

6) 渡辺晃紀, 中村好一, 柳川洋. 小児慢性特定疾患認定情報を用いた川崎病全国調査の精度

分析. 第21回日本川崎病研究会, 2001. 9. 14 (第21回日本川崎病研究会プログラム集・抄録集:46, 2001)

7) 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋, 原田研介, 川崎富作. さらに増加し続ける川崎病: 第16回川崎病全国調査成績から. 第21回日本川崎病研究会, 2001. 9. 14 (第21回日本川崎病研究会プログラム集・抄録集:47, 2001)

8) 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結果. 第21回日本川崎病研究会, 2001. 9. 14 (第21回日本川崎病研究会プログラム集・抄録集:47, 2001)

9) 菌部友良, 中村好一, 小川俊一, 鮎沢衛, 清沢伸幸, 上村茂, 石井正浩, 原田研介. 川崎病診断の手引き改定案. 第21回日本川崎病研究会, 2001. 9. 15 (第21回日本川崎病研究会プログラム集・抄録集:56, 2001)

10) Yanagawa H, Yashiro M, Oki I, Nakamura Y, Zhang T. Thirty-year-observation of the incidence rate of Kawasaki disease in Japan. The 7th International Kawasaki Disease Symposium, 2001. 12. 4 (The 7th International Kawasaki Disease Symposium Abstract:31, 2001)

11) Zhang T, Wang D, Jiao F, Du F, Zhou X, Yanagawa H, Nakamura Y, Kawasaki T. Epidemiological aspects of Kawasaki disease in four Chinese provinces. The 7th International Kawasaki Disease Symposium, 2001. 12. 4 (The 7th International Kawasaki Disease Symposium Abstract:32, 2001)

12) Burns JC, Mason WH, Yanagawa H, Kawasaki T, Nakamura Y, Tong G, Diaz HF, Turner CL, Miller E, Cayan DR. Kawasaki disease: a climate connection? The 7th International Kawasaki Disease Symposium, 2

001.12.5(The 7th International Kawasaki Disease Symposium Abstract:60,2001)

13) Uehara R, Nakamura Y, Yashiro M, Eto Y, Yanagawa H. Roles of coronary angiography for patients with Kawasaki disease in the recent decade. The 7th International Kawasaki Disease Symposium, 2001.12.5(The 7th International Kawasaki Disease Symposium Abstract:60,2001)

14) Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, Ishii M, Harada K. Revision of diagnostic guidelines of Kawasaki disease in the recent decade. The 7th International Kawasaki Disease Symposium, 2001.12.5(The 7th International Kawasaki Disease Symposium Abstract:47,2001)

15) Sonobe T, Aso S, Imada Y, Tsuchiya K, Nakamura Y, Yanagawa H. The incidence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease in the recent decade. The 7th International Kawasaki Disease Symposium, 2001.12.5(The 7th International Kawasaki Disease Symposium Abstract:48,2001)

16) Du ZD, Zhang TH, Liang Lu, Meng XP, Li T, Kawasaki T, Nakamura Y, Yanagawa H. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Beijing from 1995 to 1999. The 7th International Kawasaki Disease Symposium, 2001.12.5(The 7th International Kawasaki Disease Symposium Abstract:65,2001)

17) Oki I, Yashiro M, Tajimi M, Ojima T, Nakamura Y, Yanagawa H. Prevalence of cardiac sequelae due to Kawasaki disease d

uring the acute phase, 1 month and 1 year after onset. The 7th International Kawasaki Disease Symposium, 2001.12.5(The 7th International Kawasaki Disease Symposium Abstract:65,2001)

18) Nakamura Y, Yanagawa H, Harada K, Kato H, Kawasaki T. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: the fifth look. The 7th International Kawasaki Disease Symposium, 2001.12.7(The 7th International Kawasaki Disease Symposium Abstract:53,2001)

19) 菌部友良ほか：川崎病診断の手引き改訂について。日本川崎病研究会、2001.9.14-15

20) Ayusawa M, Sonobe T et al.: Revision of diagnostic guidelines of Kawasaki Disease. The 7th International Kawasaki Disease Symposium, 2001.12.4-8

21) Sonobe T, Yanagawa H et al: The incidence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. The 7th International Kawasaki Disease Symposium. 2001.12.4-7

22) 菌部友良：川崎病不全型と最近のトピックス。第23回長野小児循環器談話会。2001.2.3

23) 菌部友良：川崎病不全型。第1回宮城川崎病研究会。2001.3.23

24) Uemura S, Suzuki H, Takeuti T, Shibuta S, Minami T, Yoshikawa N. Navigator-echo-based Retrospective Respiratory Gating Three-dimension Gadolinium Enhanced Coronary MR Angiography to Detect the Thrombus in the Giant Coronary Aneurysm. The Seventh International Kawasaki Disease Symposium, 2001.12.4-7.

25) Suzuki H, Muragaki Y, Uemura S, Tak

teuti T, Minami T, Shibuta S, Ooshima A, Yoshikawa N, Yoshioka T, Suzuki R. Does Streptococcal Pyrogenic Exotoxin-C Trigger the Onset of Kawasaki Disease?— Association between Superantigens and Autoantibody against Vascular Smooth Muscle Cells—. ; The Seventh International Kawasaki Disease Symposium, 2001.12.4-7.

26) Takeuti, T, Inoue N, Minami T, Shibuta S, Suzuki H, Uemura S, Yoshikawa N, Koyama H, Miyashiro R. Two Cases of Kawasaki-Disease Who Showed Coronary Arterial Dilatation Even after Good Response to a Single High-dose Intravenous Immunoglobulin Infusion. The Seventh International Kawasaki Disease Symposium, 2001.12.4-7.

27) Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogasawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, Ishii M, Harada K. Revision of Diagnostic Guideline of Kawasaki Disease. The Seventh International Kawasaki Disease Symposium, 2001.12.4-7

28) 上村 茂、南孝臣、武内 崇、鈴木啓之、吉川 徳茂、渋谷 昌一、木村 桂三。川崎病後心筋梗塞遠隔期の造影高速MRI法を用いた心筋性状の評価—第1報。 第21回日本川崎病研究会、2001.9.14-15.

29) 鈴木 啓之、上村 茂、武内 崇、吉川 徳茂、渋谷 昌一；アンギオ・CTを用いた選択的冠動脈心筋造影法の川崎病冠動脈閉鎖または閉鎖が疑われた例への応用。第37回日本小児循環器学会、2001.7.4-6.

30) 鮎沢 衛、宮下理夫、谷口和夫ほか；急性期に欠落していた症状に関する検討。 第21回日

本川崎病研究会 2001. 9月 (倉敷)

31) Sugahara Y, Ishii M, Muta H, Furui J, Himeno W, Akagi T, Kato H: The effective and safety of early intravenous immune globulin treatment for Kawasaki disease. The seventh international Kawasaki disease symposium, 2001.12.7

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

川崎病全国調査のデータベース構築

分担研究者 柳川洋 埼玉県立大学 副学長

1970年以来合計16回にわたって実施された川崎病全国疫学調査で得られた2000年末までの30年間の患者169,117人のデータベースを作成した。本研究で作成した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。共通項目として、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）、死亡の有無などがあり、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168,660人であり、成人に達している者は49,153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。

キーワード：川崎病、データベース、全国調査、疫学調査、長期予後

研究協力者

中村好一、屋代真弓

（自治医科大学保健科学講座公衆衛生学部門）

A. 研究目的

1970年以来合計16回にわたって実施された川崎病全国疫学調査で得られた2000年末までの30年間の患者169,117人のデータベースを作成し、川崎病の疫学像の解析および予後要因の解析に役立つ。

B. 研究方法

調査対象は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。第11回調査以降は小児科のみを標榜する100床未満の専門病院も加えた。調査方法は、あらかじめ作成した様式を依頼状および“川崎病診断の手びき”と共に郵送し、回収する方式をとった。

（倫理面への配慮）

人権擁護の立場から、個人名を除外し、住所情報等は地域集積性の解析に必要な最小限に限る。個人データはすべて数値として保管し、患者データと切り離して保管する。データは研究班員、研究班員が所属する施設のコンピュータ技術者のみ扱うこととし、厳重なデータ管理体制を整える。

死亡に関する追跡情報の収集に当たっては、主治医と協議の上、地方法務局に所定の手続きを行い、許可を得た範囲内で使用する。すべての追跡資料は統計解析にのみ使用する。

C. 研究結果

表1は各回の全国調査の概要をまとめたものであり、表2に各回調査の項目対照表を示す。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168,660人であり、年齢分布をみると、成人に達している者は、49,153人になり、そのうち30歳以上の者は5,523人になると推測される（表3）。

D. 考察

第1回調査が実施された1970年から30年間経過する間に、新たにわかった事実、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。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のための基礎資料として役立つはずである。

E. 結論

1970年以来合計16回の川崎病全国疫学調査が実施され、2000年末までの30年間に把握さ

れた169,117人の患者情報のデータベースを作成した。このデータベースを用いて、疫学像の再解析、長期予後の追跡ができる。

これまでに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168,660人であり、成人に達している者は49,153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前向きな追跡研究の資料として役立つ。

F. 健康危機情報

川崎病の発生と予後に関する情報を将来にわたって継続的に収集することにより、川崎病の異常発生、治療による副作用の状況を迅速に認知して、必要な対策を講ずることができる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋. 第15回川崎病全国調査で観察された年齢別罹患率曲線の変化. 日本小児科学会雑誌 2001;105(4):437-441
- 2) 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;64(9):1404-1408
- 3) 柳川洋, 中村好一, 屋代真弓. 第16回川崎病全国調査成績. 小児科診療 2002;65(2):332-342
- 4) Nakamura Y, Yanagawa H, Harada K, Kato H, Kawasaki T. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: the fifth look. Arch Pediatr Adol

2. 学会発表

1) Nakamura Y, Yanagawa H, Kato H, Harada K, Kawasaki T: Mortality among patients with a history of Kawasaki disease. The 5th International Conference on Preventive Cardiology, 2001. 5. 28 (日本循環器病予防学会誌36(Supp1):25, 2001)

2) 大木いずみ, 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋. 川崎病における心後遺症の観察: 1か月後, 1年後の頻度について. 第21回日本川崎病研究会, 2001. 9. 14 (第21回日本川崎病研究会プログラム集・抄録集:45, 2001)

3) 上原里程, 中村好一, 屋代真弓, 柳川洋. 川崎病に対する冠動脈造影実施の過去10年間の動向. 第21回日本川崎病研究会, 2001. 9. 14 (第21回日本川崎病研究会プログラム集・抄録集:45, 2001)

4) 渡辺晃紀, 中村好一, 柳川洋. 小児慢性特定疾患認定情報を用いた川崎病全国調査の精度分析. 第21回日本川崎病研究会, 2001. 9. 14 (第21回日本川崎病研究会プログラム集・抄録集:46, 2001)

5) 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋, 原田研介, 川崎高作. さらに増加し続ける川崎病: 第16回川崎病全国調査成績から. 第21回日本川崎病研究会, 2001. 9. 14 (第21回日本川崎病研究会プログ

ラム集・抄録集:47, 2001)

6) Yanagawa H, Yashiro M, Oki I, Nakamura Y, Zhang T. Thirty-year-observation of the incidence rate of Kawasaki disease in Japan. The 7th International Kawasaki Disease Symposium, 2001. 12. 4 (The 7th International Kawasaki Disease Symposium Abstract:31, 2001)

7) Uehara R, Nakamura Y, Yashiro M, Eto Y, Yanagawa H. Roles of coronary angiography for patients with Kawasaki disease in the recent decade. The 7th International Kawasaki Disease Symposium, 2001. 12. 5 (The 7th International Kawasaki Disease Symposium Abstract:60, 2001)

8) Oki I, Yashiro M, Tajimi M, Ojima T, Nakamura Y, Yanagawa H. Prevalence of cardiac sequelae due to Kawasaki disease during the acute phase, 1 month and 1 year after onset. The 7th International Kawasaki Disease Symposium, 2001. 12. 5 (The 7th International Kawasaki Disease Symposium Abstract:65, 2001)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 16回の全国調査概要

調査回	調査対象	患者報告数 (内は各回の 合計)	調査施設数	回答施設数 (回答率)	症例あり施設数	診断の手引き	調査年月	調査方法
第1回	～1964	88	1,466	631 (43.0)	第1次調査 415	初版 (1970・9)	1970・10 ～ 71・10	(1) 第1次調査 (はがき) 症例経験の有無、初めて経験した年次、 診断名などを調査、415施設より3140例の症 例ありと報告された。 (2) 第2次調査 (簡略個人票) 氏名、性、生年月日、初診年月日、診断の確実 度、死亡などを第1次調査に回答した631施設 に送付。 (3) 第3次調査 (精密個人票) 主要症状、参考系項、検査所見、治療状況など 主として臨床面の項目を抽出した。 症例943名 (20例以上の患者を報告した施設 16病院については、1施設20例抽出、20例未 満の施設399病院については全数) を調査。
	1965	61						
	1966	79						
	1967	101						
	1968	310						
	1969	461 (1,100)						
第2回	1970	887	1,452	821 (56.5)	第1次調査 518	改訂1版 (1972・9)	1972・12 ～ 73・3	(1) 第1次調査 (はがき) 3年間 (1970. 1～72. 12) の概数を調査、 518施設より3098例の症例ありと報告された。 (2) 第2次調査 (簡略個人票) 第1回調査と同じ様式を第1次調査に回答した 821施設に送付
	1971	804						
	1972	1,135 (2,826)						
第3回	1973	1,524	1,638	620 (37.9)	379	改訂2版 (1974・4)	1974・9 ～ 74・12	(1) 第3回調査以降は調査を一本化し、連名簿 方式で氏名・住所 (第3回以降、ただし第16回 ～氏名はイニシャルのみ、住所は市区町村ま で)、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 (第3回のみ)、薬 剤の使用 (ステロイド: 第4回～第11回、抗生 物質: 第4回～第11回、アスピリン: 第6回～ 第11回、その他の薬剤: 第8回、γグロブリン : 第9回以降)、γグロブリン投与開始日、γ グロブリン1日投与量 (第12回～第16回)、γ グロブリン品名 (第12回)、γグロブリン追加 投与の有無 (第13回～第16回)、同院例 (第5 回以降)、再発 (第6回以降)、再発回数、初発 年月 (第12回～第14回)、死亡、剖検 (第6回 以降)、心エコーの実施 (第8回～第11回)、 心後遺症の有無 (第8回～第14回)、心後遺症 の内容 (第12回～第14回)、心障害 (急性期・ 後遺症) の有無 (第15回～第16回)、心障害 (急 性期・後遺症) の内容 (第15回～第16回)、検 査所見 (第13回: 白血球数、CRP (最高値)、 第14回: 血小板数、血清アルブミン (最低値)、 第15回: ヘマトクリット、白血球数、好中球数、 (初診時)、第16回: Hb、ALT (GPT)、 血清Na (初診時)、両親の川崎病既往歴 (第 16回)
	1974 7～12月	890						
第4回	1975	2,216	1,683	653 (38.8)	478	改訂2版	1976・12 ～ 77・3	
	1976	2,337 (5,443)						
第5回	1977	2,798	1,688	943 (55.9)	643	改訂3版 (1978・8)	1979・1 ～ 79・5	
	1978	3,459 (6,257)						
第6回	1979	6,867	1,697	1,199 (70.7)	1979・1 ～1980・4 の本調査 761	改訂3版	1980・5 ～ 80・7	(2) 第6回調査では、1979・1～1980・4の初診 患者を対象として1980・5～7に本調査を実施し た後、1980・5～12の初診患者についても、198 1・1～3に補足調査を行った。(この補足調査は 本調査で回答のあった施設1199の所のみを対象 とした。)
	1980 1～4月	3,932						
	1980 5～12月	1,199 (10,799)						
第7回	1981	6,383	1,940	1,472 (75.9)	949	改訂3版	1982・9 ～ 82・12	
	1982 1～6月	12,061 (18,444)						
第8回	1982 7～12月	3,458	2,315	1,433 (61.9)	966	改訂4版 (1984・9)	1984・12 ～ 85・4	
	1983	5,961						
	1984	6,154 (15,933)						

調査回	調査対象	患者報告数 ()内は各回の 合計	調査施設数	回答施設数 (回答率)	症例あり施設数	診断の手引き	調査年月	調査方法
第9回	1985	7,611	2,336	1,514 (64.8)	1,058	改訂4版	1987・1	
	1986	12,847 (20,458)					87・5	
第10回	1987	5,256	2,247	1,443 (64.2)	949	改訂4版	1989・1	
	1988	5,217 (10,473)					89・5	
第11回	1989	5,591	2,679	1,789 (66.8)	1,087	改訂4版	1991・1	
	1990	5,706 (11,297)					91・5	
第12回	1991	5,677	2,652	1,826 (68.9)	1,056	改訂4版	1993・1	
	1992	5,544 (11,221)					93・5	
第13回	1993	5,389	2,639	1,730 (65.6)	1,063	改訂4版	1995・1	
	1994	6,069 (11,458)					95・5	
第14回	1995	6,107	2,626	1,777 (67.7)	1,059	改訂4版	1997・1	
	1996	6,424 (12,531)					97・5	
第15回	1997	6,373	2,663	1,825 (68.5)	1,071	改訂4版	1999・1	
	1998	6,593 (12,966)					99・5	
第16回	1999	7,047	2,619	1,741 (66.5)	1,077	改訂4版	2001・1	
	2000	8,267 (15,314)					01・5	

表3 過去16回の全国調査で報告された患者の現時点における年齢分布の推定
2001年1月1日現在の年齢(死亡が確認されている457人を除く168660人の集計)

年齢区分	総数	男	女
総計	168660	97822	70838
0-4歳	20024	11721	8303
5-9歳	29895	17350	12545
10-14歳	27627	16157	11470
15-19歳	41140	23580	17560
20-24歳	30923	17763	13160
25-29歳	12707	7526	5181
30-34歳	4510	2665	1845
35-39歳	887	492	395
40歳以上	126	85	41
年齢不明	821	483	338

表2 各回の調査項目対照表 (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	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
診断確実度の定型・不定型区分	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
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*	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
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3回調査以降は出生年月と初診年月より計算できる。

川崎病巨大冠動脈瘤の症例対照研究及び親子例に関する研究

分担研究者 中村好一 自治医科大学公衆衛生学教室 教授

川崎病による巨大冠動脈瘤の危険因子を明らかにする目的で、症例対照研究を行った。第15回、第16回川崎病全国調査で、急性期以降（1か月以降）に巨大冠動脈瘤を残した患者を症例とした。症例と同じ医療機関を受診した患者（第9病日以内の初診の初発例に限る）から3種類の対照を設定した。男、乳児例、炎症反応が強い例（白血球数、好中球割合）、貧血傾向（ヘマトクリット、ヘモグロビン）、肝機能障害、血清ナトリウム低値などが巨大冠動脈瘤の危険因子として明らかになった。IVIg療法では、投与期間が3日以上に対して1～2日、400mg/kg×5日に対して1000mg/kg×1日や2000mg/kg×1日で巨大冠動脈瘤のリスクが低下していることが示された。

川崎病患児の両親において川崎病の既往を有する確率が高いかどうかについて評価した。第16回全国調査に報告された患児と同数の両親が存在すると仮定し、これらの両親について人口動態統計より1962年から1984年までの出生年別の人数を算出した。16回の全国調査すべてに報告された患者データを用いて、上記期間の川崎病既往率を算出し、各出生年別に両親の既往者の期待値を求めた。14,163組の両親のうち33人（母25人、父8人）に川崎病の既往があった。両親に既往歴のあった川崎病患児には再発例、同胞例がともに5～6倍多かった。一般集団における両親の既往期待数は16.1人（母8.4人、父7.7人）であり、観察値以上となる確率は両親および母で0.001未満であった（ポアソン分布）。川崎病患児の両親が既往を有する確率は一般集団に比べ有意に高く、一部の患者では疾患の発症に遺伝的な疾患感受性の関与があることを強く示唆した。

キーワード：川崎病、巨大冠動脈瘤、危険因子、症例対照研究、親子例

A. 研究目的

川崎病による巨大冠動脈瘤の危険因子を明らかにすること及び川崎病患児の両親が既往を有する確率が高いかどうかについて評価することを目的として、2種類の疫学研究を実施した。

本研究のうち、川崎病の親子例に関する研究は、自治医科大学地域医療学特別聴講生上原里程との共同研究として実施した。

B. 研究方法

1. 川崎病巨大瘤の症例対照研究

第15回、第16回川崎病全国調査で、急性期以降（1か月以降）に巨大冠動脈瘤を残した患者を症例とする。ただし、他の医療機関からの紹介例を除外するために、第9病日以内（第9病日を含む）に報告医療機関を受診した患者を対象を限定する。また、解釈を容易にするため、再発例を除外し、初発例に限定する。

対照は、症例と同じ医療機関を受診した患者（第9病日以内の初診の初発例に限る）から選定する。次の3種類の対照を設定する。

（1）巨大冠動脈瘤を残さなかった患者（通常の冠動脈瘤などの心後遺症を含む）

（2）巨大瘤ではない通常の冠動脈瘤を残した患者

（3）心後遺症を残さなかった患者

（1）の方法は第15回全国調査でも行ったもので、巨大瘤の危険因子を単純に明らかにする者である。（2）の方法は通常の冠動脈瘤と比較した場合の巨大瘤の危険を明らかにするものであり、「何が通常の瘤と巨大瘤の分岐点になるのか」ということに焦点が当たる。（3）の方法は、心後遺症を全く残していない者が対照であり、純粋な巨大瘤の危険因子を探る研究といえることができる。すなわち、心後遺症なし→通常の冠動脈瘤→巨大冠動脈瘤と進展することについて一定の危険因子が作用しているとすれば、両極端（巨大瘤と心後遺症なし）を比較することによって、危険因子を際立たせる、という働きがある。

以上の症例群と対照群をもとに、conditional logistic regression modelsを用いて各因子の巨大冠動脈瘤に対するオッズ比とその95%信頼区間を求める。観察する因子は、（1）性、（2）年齢、（3）同胞例、

（4）ガンマグロブリン使用状況（使用の有無、開始病日、使用方法〔単回超大量療法か、5日間に渡る投与か〕、総投与量、追加投与の有無、など）、（5）検査所見、である。

2. 川崎病親子例に関する研究

第16回川崎病全国調査（1999年～2000年の患者を対象）では15,314人の川崎病患者が報告された。両親の川崎病既往歴について回答がなかった1,149人と、重複して報告された2人を除いた14,163人の患者を対象とした。対象患者の両親はすべて一人ずつ存在すると想定し、両親を14,163組（母、父ともに14,163人）と仮定した。

はじめに、対象とした患者14,163人を出生年別に1989年から2000年まで分けた。ここでは、出生年が1988年以前であった患者数は著しく少なかったため、観察対象を1989年以降とした。先の仮定に基づき、各西暦別の両親の人数は、患者数と同数である。

2番目に、人口動態統計に基づき、患者出生年である1989年から2000年の各西暦別に両親の年齢別割合を算出した。ここで、観察した年齢範囲を2000年の時点で15歳から38歳までとした。生殖可能性を考慮し、最少年齢は15歳で固定した。最高年齢は各西暦別に1962年の出生年から年齢に変換した。これは、川崎病患者が1962年生まれ以前は出生年別に連続して報告されていないためである。

続いて1989年から2000年までの各西暦別に、年齢別割合と仮定された両親の人数を掛け合わせて、それぞれの西暦での年齢別の両親の人数を算出した。そして、両親の年齢を出生暦年に変換した。これにより1962年から1984年までの出生年別の両親の人数を