

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

## 最近の全国調査にみる死亡例の状況－第13～16回全国調査での検討－

厚生労働省 川崎病の発生実態及び長期予後に関する疫学的研究

分担研究者：鮎沢 衛（日本大学医学部小児科講師）

研究協力者：金丸 浩、唐澤賢祐、原田研介（日本大学医学部小児科）

川崎病患児の死亡例について、昨年度研究した平成7年から12年の全国調査における報告例に、平成5、6年の第13回全国調査に報告された13例を加えて再検討を行った。各調査期間内における死亡率は、患者総数52,269例中死亡例42例で、0.080%であった。死亡原因が心臓合併症によると報告された例の割合は、42例中20例（47.6%）で半数以上が心臓外の合併症による死亡であったことが判明した。その中には急性脳症5例、SIDSあるいはそれに類する状態4例、多臓器不全、溺水などの事故各3例などが共通した原因として報告されており、心臓合併症以外の死亡につながる病態である可能性があり、その具体的な病像について、今後追加調査を進める必要があると考えられた。

キーワード： 川崎病死亡例、心臓合併症、ガンマグロブリン療法、川崎病全国調査

### A. 研究目的

近年、川崎病の死亡率は年々減少しているが、同時に最近の死亡例にどのような特徴があるか検討することは重要である。死亡例の推定原因が報告されている第13～16回全国調査について死亡例の疫学像を再検討した。

### B. 研究方法

昨年度の検討された第14～16回全国調査に報告された死亡例29例に加えて、新たに、平成5、6年の新規患者を対象とした第13回全国調査に報告された死亡例13例の内容を抽出し、性別、初診時月齢、死亡時月齢、死亡病日、報告された死亡原因、ガンマグロブリン療法（IVIG）の有無、診断の確実度について集計しなおした。

### C. 研究結果

#### ①死亡例数と調査期間内死亡率

各回の全国調査に報告された新規登録患者数とその中で各調査期間中の死亡例数は、

表1に示すように、第13回（平成5、6年）が、11,458例中13例（0.113%）、第14回（平成7、8年）が12,531例中10例（0.080%）、第15回（平成9、10年）が12,966例中11例（0.085%）、第16回（平成11、12年）が15,314例中8例（0.052%）であった。この4回の調査での総計は52,269例中42例で、死亡率は全体で0.08%であった。

#### ②初診時および死亡時月齢

死亡例の初診時年齢は平均 $15.8 \pm 17.7$ か月（最少：日齢49、最長：4歳9か月）で、長期化した後の他病院からの転院者2名（初診病日81および39）を除くと、初診病日は平均 $6.95 \pm 2.97$ 日であった。

死亡時年齢は平均 $20.3 \pm 18.8$ か月（最少：2か月14日、最長：5歳10か月）、死亡病日の平均は $139.0 \pm 165.5$ 日（最短：第3病日、最長：第681病日）であった。

#### ③性比

男女比は図 1 に示すように、33:9 (3.6) で男が明らかに高頻度であった。

#### ④診断の確実度

診断の確実度は確実 A が 33 例、確実 B が 4 例、容疑例が 5 例であった。

#### ⑤再発例

再発例は 3 例あった。

#### ⑥IVIg の有無と投与方法

IVIg は 36 例に行われ、追加投与が 16 例 (44.4%) に行われていた。総投与量は平均  $1,444 \pm 1,155$  mg/kg、投与開始病日は平均  $4.57 \pm 4.13$  日、平均投与日数は  $3.86 \pm 1.85$  日であった。

#### ⑦死亡した病日と年齢との関係

死亡した病日と年齢との関係を図 2 に示した。発症 1 か月未満の死亡が 15 例、1 か月以降～3 か月未満の死亡が 9 例、3 か月以降の死亡が 18 例であった。

##### 1) 発症 1 か月未満の死亡例

発症 1 か月未満の死亡例 15 例について報告された死亡原因としては、図 3 に示すように、9 例が心合併症による死亡で、6 例は心臓以外の合併症による死亡と判断された。また、その期間の死亡例の死亡時年齢は 1 歳 7 か月以下が 10 例で、3 歳 5 か月以上が 5 例であった。

##### 2) 発症 1 か月～3 か月未満の死亡例

発症 1 か月以後 3 か月 (90 病日) 未満の死亡例 9 例について報告された死亡原因としては、図 4 に示すように、4 例が心合併症による死亡で、5 例は心臓以外の合併症による死亡と判断された。心合併症には大動脈弁閉鎖不全が 2 例含まれていた。また、その期間の死亡例の死亡時年齢は全例 1 歳 2 か月以下であった。

##### 3) 発症 3 か月以後の死亡例

発症 3 か月 (90 病日) 以後の死亡例 18 例について報告された死亡原因としては、図 5 に示すように、8 例が心合併症による死亡で、うち 6 例は心筋梗塞に関連していると考えられた。10 例は心臓以外の合併症による死亡と判断された。また、その期間の死亡例の死亡時年齢は 5 か月から 6 歳 10 か月であった。

#### ⑧心合併症と死亡原因の関係

死亡例 42 例中、川崎病による心合併症が死因と考えられた例は 20 例 (47.6%)、心臓合併症以外の死因が 22 例でそれらの内訳を表 2 に示した。

心合併症によると報告された 20 例のうち、心筋梗塞であることが明記されたものは 8 例で、全体の 19.1% であった。心筋炎および急性期の心不全と考えられたものは 5 例、大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全が各 2 例であった。他には冠動脈瘤破裂、腹部大動脈瘤破裂、心血管障害とされるものが各 1 例ずつあった。

いっぽう、心臓以外の合併症によると報告されたものとしては、急性脳症と報告されたものが 5 例と最も多く、SIDS あるいはそれに類する状態が報告されたものが 4 例 (1 例巨大瘤合併)、多臓器不全、溺水などの事故によると報告されたものが各 3 例、白血病 2 例、Reye 症候群、敗血症、肺動脈閉鎖が各 1 例、原因不明 2 例であった。

剖検率は 42 例中 14 例で 33.3% であった。

#### D. 考察

川崎病の予後はガンマグロブリン療法 (IVIg) が普及してから急速に改善された。その結果、各施設とも死亡例の遭遇することはきわめて少なくなってきたため、IVIg

普及後の死亡例について、臨床的な死亡原因をまとめた報告は見られない。

昨年度、本研究対象は14～16回の全国調査への報告例であったが、今年度は第13回全国調査での報告例を加え、例数を増やして検討した。死亡例の推定原因は、第13回以前の全国調査では調査項目とされていなかったため、死亡例の原因に関する疫学的調査対象は今回の42例が最大限であると考える。

全体として死亡率は減少傾向にあり、ここ6年は0.1%を下回っている。診断の手引き改訂5版の備考も死亡率は以前の「0.3%」から「0.1%前後」と改められた。

これまで川崎病の死亡原因の大半は、心合併症とくに冠動脈瘤を形成して血栓を形成し、心筋梗塞が発症するためとされてきた。しかし、今回まとめた結果では、42例の死亡例中、心筋梗塞のために死亡した報告は8例(19.1%)にすぎなかった。最近ガンマグロブリン療法の普及により冠動脈瘤とくに巨大冠動脈瘤の発生率が減少したことと、抗凝固療法、小児循環器病学の進歩によって、心筋梗塞に陥る例は著明に減少していると考えられる。

その一方で、心筋梗塞以外の死亡原因に注目する必要があるように思われる。心筋梗塞以外の心合併症で、報告されたものとしては、発病1か月以内は心筋炎、心不全、冠動脈瘤や大動脈瘤の破裂、発病1～3か月では大動脈あるいは僧帽弁の閉鎖不全なども心合併症として主要な死因であるといえる。しかし、発病3か月以後では、心合併症による死亡8例中6例が心筋梗塞で、それ以外の心合併症による死亡はまれであったことも特徴的である。

今回の検討では心合併症以外の死因が半数を超えていたため、その原因分析は今後も重要であると思われる。とくに、急性脳症、あるいはSIDSとそれに類似した状態、多臓器不全が、各5例、4例、3例ずつあり、これらを併せると死亡例の28.6%を占めていた。SIDSは平成6年度厚生省心身障害研究「小児の心身障害予防、治療システムに関する研究」による調査では、出生1,000対0.44人の発生率であったとされ、今回の対象者については、のべ52,269例中4例でSIDSの発生率は1,000対0.07でむしろ小さかった。しかし、それらの経過は川崎病の死亡例に共通した危険要素のある病態である可能性があり、次年度に臨床経過や治療法を当該施設の協力を依頼して進める予定である。

#### E. 結論

初期に比べ死亡率は激減し、心臓合併症とくに心筋梗塞が死因になることは減少した。最近の死亡例には、以前の調査では明らかにならなかった急性脳症、あるいはSIDSとそれに類似した状態、多臓器不全などの死亡原因に関係した危険因子を明らかにできる可能性があり、追加調査が望まれる。

#### 参考文献

鮎沢 衛：第14～16回川崎病全国調査による急性期死亡例の特徴。平成13年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第2/7)(主任研究者 柳川 洋) p.244-247

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ayusawa M, Takahashi\* M, Harada K:  
Identification of interleukin-4  
responsive genes by representational  
difference analysis in Kawasaki disease.  
Nihon University Journal of Medicine  
44 : 1-11, 2002

2) 鮎沢 衛：総説 循環器病学からみた川  
崎病. 小児科臨床55 (11) 2009-20. 2002

3) 鮎沢 衛：川崎病治療の現状と未来.  
CURRENT REVIEW:最近の川崎病の臨床と病  
因究明. 日本小児循環器学会雑誌第19巻  
(1) 付録, S11-15

学会発表

1) 鮎沢 衛、金丸 浩、宮下理夫、唐澤賢  
祐、原田研介、柳川 洋：第13回～16回  
川崎病全国調査による急性期死亡例の特徴.  
厚生労働省「川崎病の発生実態及び長期予  
後に関する疫学的研究」分担研究 第22回  
日本川崎病研究会 2002.9月 (北九州市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 第13回～16回川崎病全国調査による  
各調査期間中に死亡した例の頻度

第13回（平成5, 6年）：13例／11,458（0.113%）

第14回（平成7, 8年）：10例／12,531（0.080%）

第15回（平成9, 10年）：11例／12,966（0.085%）

第16回（平成11, 12年）：8例／15,314（0.052%）

計42例（死亡時年齢2か月～5歳10か月）

図1：急性期死亡報告例 —男女比—

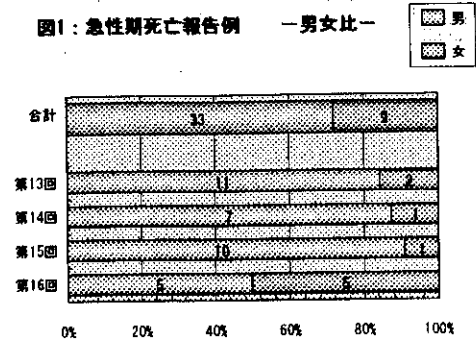


図2. 死亡病日と年齢（月齢）との関係

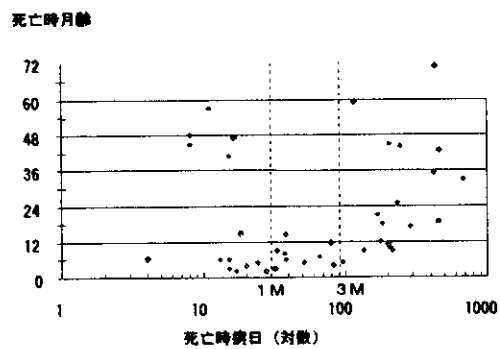
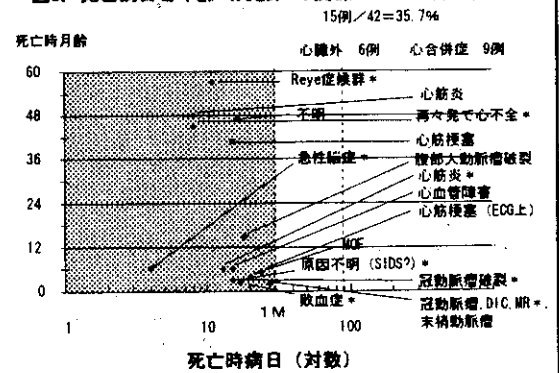
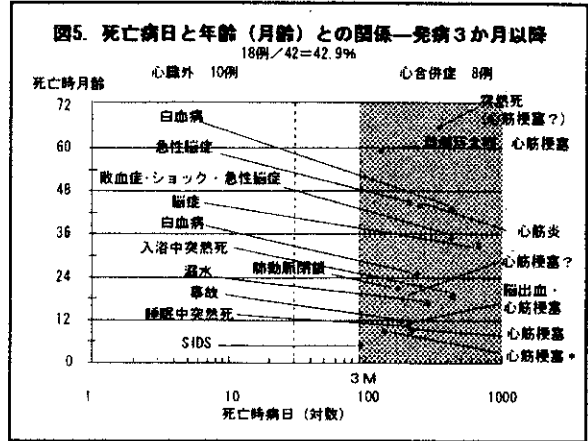
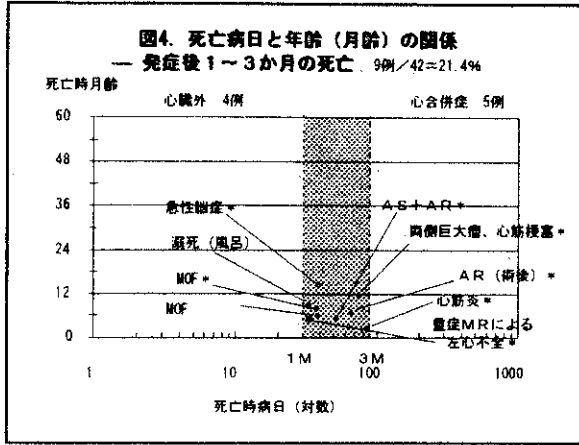


図3. 死亡病日と年齢（月齢）の関係 —1か月以内の死亡





**表2. 死亡原因の内訳**

心臓合併症と思われる例 20/42		心臓以外の合併症と思われる例	
心筋梗塞	8 (19. 1%)	急性脳症	5
心筋炎/心不全	5	多臓器不全	3
大動脈弁障害	2	溺水など事故	3
僧帽弁障害	2	白血病	2
心血管障害	1	Reye症候群	1
冠動脈瘤破裂	1	敗血症	1
腹部大動脈瘤破裂	1	肺動脈閉塞	1
		不明	2
		SIDSに類する状態	4
		(1例巨大瘤合併)	
		割検率	14/42=33.3%

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
川崎病免疫グロブリン療法における初回投与量と投与開始病日とからみた  
冠動脈障害の発生頻度－第15回・16回全国調査結果から－

研究協力者 荻野廣太郎 関西医科大学附属洛西ニュータウン病院 助教授  
主任研究者 柳川 洋 埼玉県立大学 副学長

第15回、第16回の川崎病全国調査資料を用い、急性期の治療として免疫グロブリンが使用された症例を対象として、その初回投与量と投与開始病日とからみた冠動脈障害（CAL）の発生頻度と死亡の頻度とを検討した。第16回調査ではCALの発生頻度・致命率ともに減少し、その改善の要因として1,000mg・2,000mg/kgの超大量用量を使用した群の増加と200mg・400mg/kgの低用量使用群の減少とが大きく寄与していた。2回の全国調査ではともに初回投与量が200mg/kgの成績は不良なため、初回投与量は可能な限り超大量用量を使用すべきであると考えられた。投与開始病日に関しては、第2－4病日に投与が開始された症例のCALと死亡とを合わせた頻度は、第5－7病日に投与が開始された症例の頻度に比して有意に高く、また超大量用量を使用してもその頻度を低下させることはできなかった。症例ごとに慎重に投与開始時期を検討することが必要である。

キーワード：川崎病、免疫グロブリン療法、冠動脈障害、初回投与量、投与開始病日

#### A. 研究目的

第15回、第16回の川崎病全国調査成績を比較すると、心障害の発生頻度はすべての調査項目において急性期、後遺症期ともに着実に

減少し、死亡率も0.08%から0.05%へと減少した。この改善の理由を知ることは更なる改善点を知ることに繋がるものと考えられる。その改善点を探るため、2回の川崎病全国調査成績を用いて、川崎病の急性期治療としての免疫

グロブリン療法における初回投与量と投与開始病日とに焦点を当てて検討した。

## B. 研究方法

対象は、初回投与量別の検討では、第15回全国調査と第16回全国調査とで報告された症例のうち、重複症例を一本化した後、免疫グロブリンの初回投与量が記載されている症例とした。その結果、対象症例数は第15回調査では10,842例、第16回調査では13,009例であった。また投与開始病日別の検討では、上記対象症例のうち投与開始病日の記載がない症例を除外して行った。第15回調査では92例、第16回調査では116例がこれに該当した。

免疫グロブリンの初回投与量は、1-300mg/kgの200mg群、301-900mg/kgの400mg群、901-1,500mg/kgの1,000mg群、1,501mg/kg以上の2,000mg群、の4群に分けた。

免疫グロブリンの投与開始病日別の検討では、最初に第1-第7の各病日と第8病日以降とに分けて行い、次いで第2-4、第5-7、第8-10病日に投与を開始した症例群に分けて行った。

本研究では心後遺症のうち、冠動脈の拡大性病変（拡大以上）と死亡のみを取り上げ、急性期の障害と後遺症期の障害とを一本化して検討した。拡大（Dil）・中等瘤（ANm）・巨大瘤（AN1）は後遺症期の記載に基づき、死亡は急性期、後遺症期のいずれかに記載された症例とした。

統計学的検討にはカイ2乗検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差有りとして判定した。

（倫理面への配慮）

プライバシーに配慮し、個人が特定されないデータベースを用いて調査した。

## C. 研究結果

### 1. 免疫グロブリンの初回投与量の分布

投与された免疫グロブリンの初回投与量の分布をみると、第16回調査では第15回調査と比較して、200mg群、400mg群がそれぞれ19.8%から9.5%に、57.5%から47.8%に減少した。特に200mg群は1/2の使用頻度になった。一方1,000mg群は15.0%から29.9%へと2倍に増加し、2,000mg群も7.7%から12.8%へと増加した。

### 2. 初回投与量別の冠動脈障害（CAL）発生頻度の比較

初回投与量別に拡大以上のCALと死亡とを合わせた頻度をみると、200mg/kgを中心とする低用量群では第15回、16回調査ともにその頻度は高く（15回：7.3%、16回：7.4%）改善はみられなかった。また2,000mg群では両調査ともにCAL+死亡の頻度は低く（15回：5.8%、16回：5.8%）、更なる改善はなかった。一方第16回調査では400mg群（15回：6.9%、16回：5.6%）・1,000mg群（15回：7.5%、16回：5.5%）で改善が見られ、特に1,000mg群で顕著であった。次にAN1の頻度をみると、16回調査では200mg群は0.56%と15回調査（0.51%）に比して改善は見られず、一方400mg群では0.50%から0.39%へと低下し、1,000mg群・2,000mg群ではそれぞれ0.68%から0.31%、0.72%から0.36%へと約1/2の頻度に低下していた。

### 3. 投与開始病日別の症例数の分布

第15回、16回調査の比較で、その分布に大きな差はなかった。第16回調査結果では、第1病日投与開始症例が0.2%、第2病日が1.8%、第3病日が8.3%、第4病日が20.5%、第5病日が32.9%、第6病日が18.9%、第7病日が9.2%、第8病日以降が8.2%で、第15回調査に比して第4・5病日に投与を開始した症例が微増していた。



4. 投与開始病日別のCAL発生頻度の比較  
第16回調査では第15回調査に比して全体的にCAL+死亡の頻度は減少した。第15回調査では第2、第3病日に投与が開始された症例でCALならびに死亡の頻度は高く、両者でともに9%を越えていた。一方第16回調査においても、第3、第4病日に投与が開始された症例でのCALと死亡とを合わせた頻度は6%を越え、AN1・死亡の頻度も高値であった。また2回の調査ともに、第5から第7病日に投与が開始された症例での成績は良好であったが（第15回：5.7-5.9%、第16回：4.6-4.8%）、第8病日以降に遅れて投与が開始された症例では予測された結果であったが、AN1を含めたCALの発生頻度は高値であった（第15回：12.8%、第16回：10.2%）。

5. 投与開始病日と初回投与量とからみたCAL発生頻度の検討（第16回全国調査結果を用いて）

第2-第4病日（早期投与群）、第5-第7病日（通常投与群）、第8-第10病日（遅延投与群）にそれぞれ投与が開始された症例を一本化し、初回投与量とCALの発生頻度との関連を検討した。各投与群について全体のCAL発生頻度と死亡との頻度をみると、早期投与群ではCAL6.5%、死亡0.15%、通常投与群ではそれぞれ4.7%、0.01%、遅延投与群では7.2%、0.0%であった。AN1形成頻度は早期投与群が0.7%と最も高値であった。拡大以上の障害の頻度を統計学的に検討すると、早期投与群vs通常投与群では $p < 0.0001$ （カイ2乗値18.459）、通常投与群vs遅延投与群では $p = 0.0017$ （カイ2乗値9.872）で、早期投与群と遅延投与群の間には有意差はなかった（ $p = 0.5624$ ）。

次に各投与群について初回投与量別のCAL+死亡の頻度を検討した。早期投与群vs通常投

与群でみると、200mg群：6.4%vs6.7%、400mg群：6.7%vs4.9%、1,000mg群：6.2%vs4.1%、2,000mg群：7.6%vs4.4%で、早期投与群では初回投与量に関係なくその発生頻度は高く、またAN1+死亡の頻度も通常投与群に比して明らかに高値を示した（早期投与群：0.6-0.9%、通常投与群：0.1-0.2%）。また、遅延投与群では200mg群の成績が他の群と同様に悪く（CAL+死亡：14.6%）、AN1の発生頻度も200mg群と2,000mg群で約2%を示した。

#### D. 考察

第16回調査では、初回投与量が1,000-2,000mg/kgの超大量用量の使用が増加し、200-400mg/kgの低用量使用頻度が減少した。このことがCALの発生頻度の低下と死亡率の減少とに大きく寄与していた。

投与開始病日別の検討では、2回の調査ともに第2-4病日の早期投与開始群でCAL+死亡の頻度が高く、5-7病日投与開始群に比して有意にその頻度は高値であった。

第16回調査結果を用い、第2-4病日、第5-7病日、第8-10病日に投与を開始した症例に分け、初回投与量別にCAL+死亡の頻度を検討すると、3群ともに200mg/kgの低用量使用群の成績は不良であった。そして第2-4病日投与開始群では初回投与量が超大量であってもCAL+死亡の発生頻度を減少させることはできなかった。

今後、この早期に治療が開始された症例群の背景を分析し、更なる治療成績の改善に向けて検討を行う必要がある。

#### E. 結論

第16回調査でみられた心障害の発生頻度、死亡率の減少には超大量用量を使用した群の

増加と低用量使用群の減少とが大きく寄与していた。

川崎病の急性期治療としての免疫グロブリン療法では、初回投与量は1,000-2,000mg/kg/回の超大量を使用すべきである。

第2-4病日に投与が開始された症例の冠動脈障害の発生頻度・死亡率は高く、また高用量を使用してもその頻度を低下させることができないため、症例ごとに慎重に投与開始時期を検討することが必要である。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1) 荻野廣太郎、岡本真道、中村好一：川崎病免疫グロブリン療法における初回投与量と投与開始病日とからみた冠動脈障害の発生頻度-第15回・16回全国調査結果から-。第38回日本小児循環器学会、2002.7.12（日本小児循環器学会雑誌18(2):263, 2002)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

川崎病免疫グロブリン療法における早期投与開始症例の背景分析

-第2・4病日投与開始群 vs 第5・7病日投与開始群-

研究協力者 荻野廣太郎 関西医科大学附属洛西ニュータウン病院 助教授

主任研究者 柳川 洋 埼玉県立大学 副学長

平成13年度研究での第16回全国調査結果を用いた分析において、第2・4病日に免疫グロブリンの投与を開始した症例（早期投与群）では、第5・7病日に投与を開始した症例（通常投与群）に比べて、冠動脈障害（CAL）＋死亡の頻度は有意に高く、また初回投与量が超大量（1,000?2,000 mg/kg）であってもその頻度を低下させることはできなかった。その理由を知るために両投与群の患者背景を分析した。その結果、早期投与群でCALと死亡とを合わせた頻度が高い最大の理由は、この群の男児、特に0?5か月発症児の治療成績の悪さに起因していた。そして早期投与群男児でのみ免疫グロブリンの用量依存性がなかった。早期に免疫グロブリンの投与を必要とする、6か月未満で発症した川崎病男児に対する治療戦略の確立が緊急の課題である。

キーワード：川崎病、免疫グロブリン療法、冠動脈障害、初回投与量、投与開始病日

#### A. 研究目的

平成13年度研究での第16回全国調査結果を用いた分析において、第2・4病日に免疫グロブリンの投与を開始した症例（早期投与群）では、第5・7病日に投与を開始した症例（通常投与群）に比べて、冠動脈障害（CAL）＋死亡の頻度は有意に高く（早期投与群vs通常投与群、拡大：3.6%vs3.2%、中等瘤：2.2%vs1.4%、巨大瘤：0.7%vs0.2%、死亡0.15%vs0.01%）、また初回投与量が高用量（1,000?2,

000 mg/kg）であってもその頻度を低下させることはできなかった。その理由を知るために両群の背景を分析した。

#### B. 研究方法

対象は、第16回調査で報告された総症例数15,314例のうち重複症例を一本化した後、免疫グロブリンの初回投与量と投与開始病日とが記載された12,893症例とした。

対象を第2・4病日投与開始群（早期投与群）と第5・7病日投与開始群（通常投与群）に分け、

各群における診断の確実性、免疫グロブリンの追加投与率を検討し、さらに性・発症年齢・初回投与量がどのようにCALの発生頻度に関与するかを調べた。

免疫グロブリンの初回投与量は、100・300mg/kgの200mg群、301・900mg/kgの400mg群、901・1,500mg/kgの1,000mg群、1,501mg/kg以上の2,000mg群、の4群に分けた。

また発症時の年齢は、0・5か月、6・11か月、1歳・3歳、4歳以上の4群に分けた。

本研究では心後遺症のうち、冠動脈の拡大性病変（拡大以上）と死亡のみを取り上げ、急性期と後遺症期の障害とを一本化して検討した。拡大（DiI）・中等瘤（ANm）・巨大瘤（AN1）は後遺症期の記載に基づき、死亡は急性期、後遺症期のいずれかに記載された症例とした。

（倫理面への配慮）

プライバシーに配慮し、個人が特定されないデータベースを用いて調査した。

## C. 研究結果

### 1. 診断の確実性と免疫グロブリンの追加投与の割合

全国調査では診断を確実A（主要5症状以上がみられた症例）、確実B（主要4症状＋冠動脈の拡大性病変がみられた症例）、疑い（確実A、B以外で川崎病が疑われた症例）の3項に分けている。この診断の確実性を両群で比較すると、早期投与群ではそれぞれ86.0%、4.1%、9.9%、通常投与群では同じく89.8%、2.9%、7.3%となり、前者で確実Aの頻度が低値であった。

免疫グロブリンの追加投与の割合をみると、早期投与群では17.1%（674 / 3,939）、通常投与群では8.9%であり（697 / 7,875）、早

期投与群で約2倍の頻度で追加投与が行われていた。

### 2. 性別にみた両投与群の患者分布

対象症例のうち、男児は7,494症例、女児は5,399症例で、性比は1.39であった。男児では早期投与群が全体の31.5%、通常投与群が59.9%を占め、女児ではそれぞれ29.2%、62.8%を占めていた。男児で早期投与群の占める割合がやや高かった。

### 3. 両投与群における性別・初回投与量別の患者分布とCAL発生頻度

性別・初回投与量別の患者分布：初回投与量別の患者分布（男児＋女児）をみると、早期投与群では200mg群10.3%、400mg群47.5%、1,000mg群26.6%、2,000mg群12.6%であり、通常投与群ではそれぞれ8.9%、48.7%、29.3%、13.1%であった。早期投与群では200mg群の割合が高く、1,000mg群の割合が低かった。性別に分けて検討を加えたが、両投与群ともに性差はなかった。

性別・投与群別のCAL発生頻度：性別にみた各投与群全体でのCAL＋死亡の頻度を見ると、早期投与群男児では8.29%、同女児で4.12%、通常投与群男児で5.79%、同女児で3.33%であり、両投与群ともに男児での発生頻度が高値であった。特に早期投与群男児での冠動脈障害率が高いのが特徴的で、AN1・死亡の頻度も1.02%・0.21%と通常投与群男児（同0.16%、0.02%）を含めた他の群に比して明らかに高値であった。

性別・初回投与量別のCAL発生頻度：早期投与群男児においては、他の群でみられるような免疫グロブリンの用量依存性がなく、逆に初回投与量が多いほどCAL＋死亡の発生頻度が高くなる傾向を認めた（200mg群：6.25%、400mg群：8.81%、1,000mg群：7.65%、2,000

mg群：9.42%）。またこの群ではAN1+死亡の頻度は各初回投与量群ともに0.97・1.32%を示し、他の投与群での0.033%に比して明らかに高値であった。一方、早期投与群女児においては200mg群の成績が悪く（CAL+死亡：6.71%）、他の投与量分類では同群男児に比して良好な結果であった（4.71・3.40%）。また通常投与群男児では200mg群の成績が悪く（9.37%、他の投与量分類5.54・5.32%）、同群女児の成績は全投与量分類ともに良好であった（3.90・2.62%）。

#### 4. 両投与群における性別・発症時年齢別の患者分布とCAL発生頻度

性別・発症時年齢別の患者分布：各発症時年齢別の患者分布を全体でみると、早期投与群では0.5か月15.5%、6.11か月19.2%、1.3歳52.4%、4歳以上12.9%で、通常投与群ではそれぞれ8.0%、15.8%、57.1%、19.2%であった。性別に分けて検討を加えたが、両投与群ともに発症時年齢の分布に性差はなかった。早期投与群では男女ともに1歳未満、特に0.5か月の低年齢発症児が多く（0.5か月男児：15.1%、同女児：16.1%）、通常投与群に比し約2倍の頻度であった。一方、通常投与群では1歳以上、特に4歳以上の高年齢発症児の割合が高かった（4歳以上男児：18.7%、同：女児19.9%）。

性別・発症時年齢別のCAL発生頻度：早期投与群男児においては、各発症年齢ともにCAL+死亡の発生頻度は他の投与群に比して高く（0.5か月：12.36%、6.11か月：7.16%、1.3歳：7.59%、4歳以上：8.14%）、AN1の頻度も各年齢群ともに高値であった（2.81・0.65%）。特に0.5か月発症児でCALの頻度は最も高値で、AN1・死亡の頻度も群を抜いて高かった（Di1：3.65%、ANm：4.78%、AN1：2.81%、死亡1.12%）。早期投与群女児では男児に比

してCAL+死亡の発生頻度は全体的に低値であったが、0.5か月発症児（7.87%）と4歳以上（6.44%）とでその頻度は高かった。一方、通常投与群男児では同群女児と比較してその頻度は高く、6.11か月発症児（6.29%）と4歳以上の患児（7.76%）でその成績は不良であった。通常投与群女児では各発症年齢ともにCALの頻度は低く（4.14・2.92%）、死亡例はなかった。

#### D. 考察

早期投与群は通常投与群に比して、CALの発生頻度と死亡率が高く、診断の確実度では确实Aの頻度が低く、免疫グロブリンの追加投与の割合が高かった。また、投与開始病日別の患者分布では、男児で早期投与群の占める割合が軽度高値であった。

初回投与量別の患者分布では、早期投与群で200mg群の割合が高く、1,000mg群の割合が低かった。また各投与群での患者分布に性差はなかった。

両投与群で初回投与量別にCAL+死亡の発生頻度を検討したが、早期投与群男児でその頻度は最も高く、AN1+死亡の頻度も際だって高かった。またこの群でのみ免疫グロブリンの用量依存性がみられず、その他の群では200mg群の成績は不良であった。

発症時年齢別の患者分布では、早期投与群で1歳未満、特に0.5か月発症児が多く、通常投与群では高年齢発症児が多かった。なお各投与群での患者分布に性差はなかった。

両投与群で発症時年齢別にCAL+死亡の発生頻度を検討したが、早期投与群男児の0.5か月発症児でその頻度は群を抜いて高く、AN1と死亡の頻度も際だって高値であった。

幼若乳児期に発症し、かつ早期に治療が開

始された川崎病男児では重症であるが故に早期に治療が開始されているのか、あるいは単に症状が早く揃うが故に早期治療がなされているのかなど、残された問題点は多い。この群に対する免疫グロブリンの至適投与開始時期・至適用量の検討や、組み合わせる治療法の検討、より確実な重症度分類法などを早急に解明しなければならないと考える。

#### E. 結論

早期投与群でCALと死亡とを合わせた頻度が高い最大の理由は、この群の男児、特に0・5か月発症児の治療成績の悪さに起因していた。また早期投与群男児でのみ免疫グロブリンの用量依存性がみられなかった。

早期に免疫グロブリンの投与を必要とする、幼若乳児期発症の川崎病男児に対する治療戦略が緊急の課題である。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1) 荻野廣太郎、岡本真道、藤原 亨、中村好一、屋代真弓、柳川 洋：川崎病免疫グロブリン療法における早期投与開始症例の背景分析-第16回全国調査、第2-4病日投与開始群 vs 第5-7病日投与開始群-。第22回日本川崎病研究会、2002. 9. 27

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし