

B. 研究方法

第15回(1997年—1998年発症例)、および第16回(1999年—2000年発症例)川崎病全国調査を調査対象とし、生後60日以下に川崎病が発症した計126名の報告施設に追跡調査アンケートを送付した。なお、同じ施設で同じ年度に入院治療した1歳から3歳の川崎病児をコントロール群として同じアンケートを同封した。今回、回収したアンケート結果を基に川崎病発症の背景因子に関する手がかりを得る目的で解析・集計を行った。(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ように調査した。

C. 研究結果

1. アンケートの回収について

126名の追跡調査アンケート中81名(64%)の報告があった。この81名中7名は該当しないことが判り統計から除外した。コントロール例は48名の報告があったが、3施設では対象年齢の川崎病の入院が無く、1施設からは乳児例の報告だったため集計から除外した。

2. アンケート結果について

(1) 性別

男39名、女32名、不明3名だった。

コントロール群では、男22名、女14名、不明8名だった。

(2) 生後30日以内の栄養法(図1)

母乳栄養は28名(38%)と多く、ミルク単独例は7例(10%)と低い比率であった。一方、コントロール群では、栄養法の記載例が8例(18%)と極めて悪く比較は出来ないが母乳栄養は3名(7%)であった。

(3) 同胞数の検討(図2)

61名(82%)の記載があった。独り子が

多く36名(50%)認めた。一方、コントロール群では36名(82%)の記載があり、独り子は6名(14%)と低い比率であった。なお、コントロール群で同胞2名の群では川崎病児は第1子では5名、第2子では15名だった。同胞3名の群では第1子が0名、第2子は5名、第3子では4名と当然若年者の頻度が高く認めた。

(4) 川崎病発症時に生じていた両親・同胞の病気(表1)

家族のかぜ罹患6名、下痢1名、ストロフルス1名、口唇ヘルペス1名、扁桃腺炎1名、食道潰瘍治療中1名、などの記載があったが、特徴的では無かった。

(5) 家族外との接触

1か月検診をうけた4日後に川崎病が発症した1名の記載があった。

(6) 動脈血細菌培養結果

動脈血細菌培養検査は35名(47%)で行われていたが有意な菌の検出は認めなかった。

(7) 咽頭細菌培養結果(表2)

48名(65%)で検査が行われ、6名で菌の検出は無かった。黄色ブドウ球菌が18名で検出されMRSAがこの18名中7名に認められた。

D. 考察

平成14年度の報報告書では、第15回、第16回全国調査を基に実施した追跡アンケート調査結果を分析・集計し報告した。その結果、主要症状が4以下の例が38%と高頻度といわゆる典型例が少ないことが個別の主要症状の検討からも明らかとなった。なお、最も頻度が低いのはリンパ節腫脹の35%であった。さらに、今回、主要症状以外の症状も検討ができ、下痢・嘔吐などの消化器症状、尿沈渣の白血球

増多などの頻度は高く、髄液の単核球の増加、痙攣などの神経症状も多く認められ川崎病の診断をより困難にしていると考えられた。

今回、川崎病発症につき何らかの背景因子の手がかりを得る目的で追跡調査アンケート結果を集計した。その結果、60日以下の新生児・若年乳児では母乳栄養の頻度が不明例を入れた頻度では38%、不明例を除いた頻度では57%と高頻度であった。一方、コントロール群では記載の無い報告(82%)が多く直接の比較は不正確と言わざるを得ないが母乳栄養児は少数であった。日本子ども資料年間によれば平成12年の母乳栄養頻度は45%に達している。この結果から考察すれば、コントロールの川崎病群ではむしろ母乳栄養は低い頻度の可能性も考慮される。

独り子の頻度に関して、60日以下の新生児・若年乳児では50%(、不明例を除いた頻度は59%)とコントロール群の14%に比べ明らかに高頻度であった。この結果も日本子ども資料年間によれば平成12年の独り子の頻度は50%でコントロール群の川崎病児の頻度がむしろ低いことが示唆される。

川崎病発症との関連で両親・同胞の病気との強い影響は認めなかった。また、家族外との接触として必ず1か月検診があり、銘記する必要がある。

なお、咽頭細菌培養検査では種々の菌が検出されているが、MRSAを含む黄色ブドウ球菌の検出頻度が高い結果を得た。川崎病以外の幼若乳児での咽頭細菌培養結果と比較検討する必要がある。

E. 結論

1. 生後60日以内に発症した川崎病児について追跡アンケート調査を行なった。

2. 対象126名中81名(64%)の報告があり、この81名中7名は該当しなかった。コントロール群は48名の報告があり、その中で4名は該当しなかった。

3. この年齢群ではコントロール群に比べ、母乳栄養が高頻度であったが、コントロール群の不明例が多く比較は不十分となった。

4. また、この年齢群ではコントロール群に比べ、独り子は明らかに高頻度だった。一方、コントロール群では本邦の平均よりもむしろ低い傾向を示した。

5. 今回の集計検討から川崎病発症に関し新生児・若年乳児群では他の年齢群に比べ何らかの背景因子が相違する可能性が考慮された。

F. 健康危機情報

生後60日以下の新生児・若年乳児も川崎病に罹患することを知る必要がある。なを、今回の集計検討から川崎病発症に関する背景因子には川崎病児の年齢により差がある可能性が考慮される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshioka T, Matsutani T, Toyosaki-Maeda T, Suzuki H, Uemura S, Suzuki R, Koike M, Hinuma Y: Relation of streptococcal pyrogenic exotoxin C as a causative superantigen for Kawasaki disease. *Pediatr. Res.* 53: 403-410, 2003.

2) 上村 茂:川崎病Q&A;乳児期(4か月未満)の川崎病の特徴、*小児内科* 35:1414-1415, 2003

3) 上村 茂:川崎病Q&A;川崎病における血液、生化学、検尿の特徴、*小児内科*

35:1521-1523, 2003

4) 上村 茂:川崎病Q&A:川崎病急性期の治療に対する考え方、*小児内科* 35:1558-1559, 2003

5) Suzuki H, Takeuchi T, Minami T,

Shibuta S, Uemura S, Yoshikawa N: Water retention in the acute phase of Kawasaki disease: relationship between oedema and the development of coronary arterial lesions Eur. J. Pediatr. 162: 856-859, 2003.

6) 南 孝臣、鈴木啓之、武内 崇、上村 茂、
渋谷昌一、吉川徳茂:急性期CRP低値で経過し、
冠動脈瘤を形成した川崎病男児例、Prog. Med.
23:1737-1740, 2003.

7) 清沢伸幸、上村 茂、荻野廣太郎、
西岡研哉、菌部友良、柳川 洋:川崎病不全型
の再調査について、Prog. Med.
23:1752-1756, 2003.

8) 花井直美、鈴木啓之、南 孝臣、武内 崇、
上村 茂、渋谷昌一、吉川徳茂:子供の川崎病発
症を契機に発見された川崎病親子例、日本小児科
学会雑誌、107: 1375-1377, 2003.

2. 学会発表

1) 渋谷昌一、島 裕子、帽子はるな、武内崇、
南 孝臣、鈴木啓之、上村 茂:川崎病罹患後の
左鎖骨下動脈狭窄と誤認した胸郭出口症候群の男
子例、第14回日本Interventional Cardiology
研究会学術集会、2003.1.16-18,吹田市

2) 南 孝臣、鈴木啓之、武内 崇、上村 茂、
渋谷昌一、吉川徳茂:川崎病における血小板活性
化因子分解酵素の遺伝子多型の検討、第23回日
本川崎病研究会、2003.9.26-27,名古屋市

3) 菌部友良、佐治 勉、赤木禎治、鮎沢 衛、
上村 茂、浅井利夫、加藤裕久、長嶋正實、原田
研介:シンポジウム「川崎病のガイドライン」1.
急性期の治療ガイドライン、第23回日本川崎病
研究会、2003.9.26-27,名古屋市

4) 上村 茂、南 孝臣、渋谷昌一、武内 崇、
鈴木啓之、吉川徳茂:心筋Perfusion MRIと遅延造
影MRI法を用いた川崎病遠隔期の冠動脈病変の検
討—第2報—、第39回日本小児循環器学会、
2003.7.神戸市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1

生後60日以下で発症した川崎病児の追跡アンケート結果
(栄養法について、コントロール群との比較)

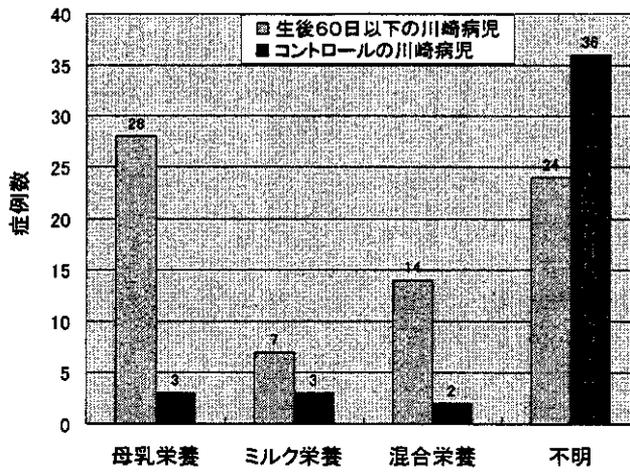


図2

生後60日以下で発症した川崎病児の
追跡調査アンケート結果(同胞数の比較)

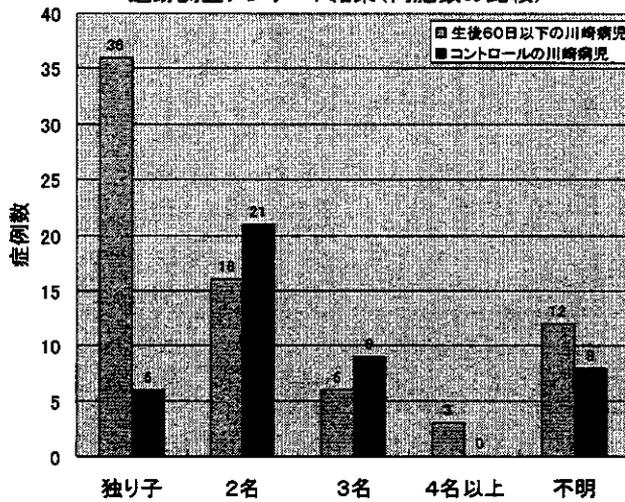


表1

患児発症時の家族の病気

父(21歳)	かぜ罹患
母(30歳)	かぜ罹患-5日前
母(38歳)	下痢-1日前
兄(2歳)	かぜ罹患
兄	ストロフルス
家族	かぜ罹患
父	咽頭痛-1週間前
母	口唇ヘルペス-3日前
母(21歳)	扁桃炎
母	かぜ罹患, 発熱
母	食道潰瘍で治療中
患児	1か月検診ご4日で川崎病発症

表2

生後60日以下で発症した川崎病児
追跡調査アンケート結果(咽頭培養について)

検査 有り	48名	MRSA	7名
検査 無し	24名	MSSA	4名
検出出来ず	6名	St. Aureus	7名
不明	2名	α Strept.	14名
		Neiseria	6名
		大腸菌	2名
		Acinetobacter SP.	2名
		肺炎球菌	1名
		インフルエンザ菌	1名
		常在菌	6名
		Enterobactor	2名
		γ Hemo. Strept.	2名

第17回川崎病全国調査における川崎病容疑例および 主要症状数4項目以下の例の冠動脈障害の研究

分担研究者 菌部友良 日赤医療センター小児科部長
(共同研究者 清沢伸幸、土屋恵司*、麻生誠二郎*、今田義夫*
京都第2赤十字病院小児科、日赤医療センター小児科*)

第17回調査でも、従来と同じ方法で解析した冠動脈障害出現頻度は主要症状数4以下の広義不全型の方が主要症状数5以上の例よりも高かった。今回の調査で、主要症状数別の実態が明らかになり、それを用いた解析では、主要症状数が減るほど冠動脈障害出現頻度が増していた。今回の解析には種々の限界があるが、主要症状数が少ない例でも冠動脈障害が発生しており、その頻度も5主要症状数例と大きな差のないことが今回も証明された。実際川崎病冠動脈障害者の約20%は4主要症状数以下の広義不全型から発生している。主要症状数が少ないことは決して軽症を意味するものではなく、確実例同様に適切な時期からの診断・治療が大切である。

キーワード：川崎病、容疑例、不全型、冠動脈障害

A. 研究目的

川崎病容疑例やいわゆる不全型例の冠動脈障害に対して関心が高まっている。第16回調査の解析では主要症状数4項目以下の例の冠動脈障害(CAL)出現頻度が確実例よりも高かった。今回第17回川崎病全国調査成績を用いて、容疑例や主要症状4項目以下の例の冠動脈障害などを明らかにする。

B. 研究方法

上記調査成績を用い、容疑例や広義不全型例(冠動脈障害の有無を問わない主要症状数4

項目以下の例と定義した。実際は容疑と確実Bを合わせたもの)の発生頻度、男女比、免疫グロブリン(IG)使用頻度、CAL出現頻度、主要症状数別CAL出現頻度、年齢別CAL出現頻度を明らかにする。重複例と再発例を含む総数16,952例のうち記載者による診断分類の記載のない142例を除いて解析した。

また、今回は6主要症状の有無が個別に記載されているので、これを用いた診断分類(診断2とした)による同様の解析も行った。

CALには弁膜障害を含まず、狭窄と心筋梗塞は最終的には巨大冠動脈瘤に含めた。また、

同一症例に複数の障害項目が記載されている時は、重い病変(瘤と拡大ならば瘤)を用いた。

(倫理面への配慮)

川崎病全国調査自体に個人名は入力されておらず、その上本研究もあくまでも診断群として解析するので、個人プライバシーの侵害はない。

C. 研究結果

診断分類不明を除く総数16,810例のうち、まず調査票記載者による診断(診断1)に基づき解析を行った。確実A(主要症状数が5以上の例)は14,068例(83.7%)、確実B(CALを持つ4主要症状例)は506例(3.0%)、容疑(確実A・B以外)は2,236例(13.3%)、広義不全型(CALの有無を問わない主要症状数4以下の例)は2,742例(16.3%)であった。

男女比は、確実Aは1.36、確実Bは1.77、容疑は1.24、広義不全型は1.32であった。免疫グロブリン使用頻度は、確実Aは91.4%、確実Bは76.5%、容疑は54.7%、広義不全型58.7%であった。

診断1の診断別急性期のCAL総出現頻度は、確実Aは14.4%、確実Bは68.0%、容疑は6.9%、広義不全型は18.2%であった。全体として15.0%であった。同じく後遺症期では、確実Aは4.7%、確実Bは18.2%、容疑は2.9%、広義不全型は5.7%であった。全体としては4.7%であった。

次に主要症状数から作り直した診断を診断2として、これの解析を行った。対象は診断不明例と主要項目に記載のない例計204例を除いた16,748例であった。

今回発熱項目に関しては、「発熱期間」ではなく「発熱」(今回は全例にみられる)を用い

て、他の主要症状数と冠動脈障害の有無と併せて確実Aなど3群に分けた。

診断2では、確実Aは84.8%、確実Bは2.1%、容疑は13.0%、広義不全例は15.2%であった。男女比は、確実Aは1.36、確実Bは1.86、容疑は1.24、広義不全例群は1.31であった。免疫グロブリン使用頻度は、確実Aは90.1%、確実Bは79.2%、容疑は60.0%、広義不全型は62.7%であった(表1)。

診断2に基づくCAL出現頻度は、表2のごとく、急性期では、確実Aは14.3%、確実Bは100.0%、容疑は5.6%、広義不全型は19.0%であった。全体としては15.0%であった。同じく後遺症期では、確実Aは4.5%、確実Bは26.7%、容疑は2.3%、広義不全型は5.8%であった。全体としては4.7%であった。又病期別、冠動脈障害重症度別の出現頻度も表2に記した。

診断2の主要症状数別に患者出現頻度を見ると、6症状は43.5%、5症状は41.3%、4症状は11.6%、3症状は3.0%、2症状は0.6%であった。容疑例に占める4症状例は72.3%であった。この主要症状数別に急性期CAL出現頻度を見ると、5症状以上は14.3%、4症状は18.6%、3症状は19.4%、2症状は24.8%で、広義不全型は19.0%であった(表3)。また全CAL障害者の内で広義不全型が占める割合は19%であった。

年齢群別のその総数に占める広義不全型の比率は、3カ月未満が22.4%、3-5カ月が22.3%、6-11カ月が19.3%、1歳が15.2%、2歳-4歳が11.5%、5歳以上が15.9%であった。年齢群別に急性期CAL出現頻度を見ると、3カ月未満が19.7%、3-5カ月が19.4%、6-11カ月が15.1%、1歳が13.3%、2歳-4歳が14.0%、5歳以上が18.4%であった。

診断群別の主要症状の出現率は、発熱はすべ

ての群で100%であった。確実Aでは、結膜充血97%、口唇口腔変化96%、発疹94%、四肢変化90%、リンパ節腫脹75%であった。広義不全型では、結膜充血73%、口唇口腔変化59%、発疹63%、四肢変化40%、リンパ節腫脹38%であった(表4)。

D. 考察

今までの解析法と同様に重複例と再発例を含んだ。両者は解析結果に影響を及ぼすが、全体として約3%であるので、少なくとも大きな影響はないものと思われる。

記載者による診断群に関しては第16回調査に比して、確実Bが1.1%、容疑が約0.5%減少し、広義不全型は約1.6%減少していた。

男女比は確実Bで高く、容疑で低かった。これはCAL出現頻度の高い男児の影響である。

CAL出現頻度に関しては今回も第16回調査成績と同様に、急性期、後遺症期ともに広義不全型のCAL出現頻度が、確実Aにおける出現頻度より高かった。

次に今回は主要症状の有無を調査しているので、これを用いた別の診断(診断2)を作成して解析を行った。この際問題になるのが診断の手引き第5版で改訂された発熱項目である。調査票には「5日以上の発熱、あるいは5病日未満の治療解熱」と回答欄以外の所に記載されているが、今回の診断2では全例とも「発熱」有りとして記載されていた。又、「有熱期間」を記載するようになっているが、有熱期間5日未満が11.5%存在した。川崎病の5日以上の発熱出現頻度は種々の調査から約97%であるので、解析にあたり「有熱期間」ではなく、97%に近い「発熱」項目を選んだ。これは調査者の意図に反して、調査票記載者が本来の5日以上の発熱を、1日でも発熱していたら発熱有りと

したり、本来ならば第1病日からの有熱期間を記載すべきところを転院などでその病院での有熱期間を記載した例が含まれていると思われる。これは次回調査で、回答欄に「5日以上の発熱」と「解熱病日」と書いて記入してもらうのが良いと思われる。そのため診断2の解析結果の解釈にあたり、以下の点に注する必要がある。すなわち用いた発熱項目が100%とは考えられない。もし発熱項目が97%と仮定すると、約500例が影響を受けるものである。その結果、症状数が減少するので、広義不全型は少し増えるなどの影響がでる。

診断2での診断分類は、診断1より確実Aが1.1%増加し、確実Bが0.9%、容疑が0.3%、広義不全型が1.1%減少した。

免疫グロブリン使用頻度は確実Bで確実Aより約15%低い。この使用しなかった主な理由として症状が軽く思えたか、診断が遅れたためと考えられる。それだけ広義不全型の診断が難しいことの現れと思われる。

CAL出現頻度は、確実Bが100%になった以外は、診断1と大きな差はなかった。診断2においても今回も第16回調査成績と同様に、急性期、後遺症期ともに広義不全型のCAL出現頻度が、確実Aにおける出現頻度より高かった。

主要症状数からみた分類からも4主要症状以下の群、特に3主要症状以下の群のCAL出現頻度が5症状以上の群より高かった。又主要症状数が減るとCAL出現頻度が増していた。

広義不全型が多い年齢は1歳未満と5歳以上であった。6カ月未満と5歳以上の年齢の広義不全型にCALが多かった。

主要症状の出現率をみると広義不全型で特に減少したものは、四肢変化とリンパ節腫脹であった。

今回の調査も第16回調査と同様の結果であった。すなわち4主要症状数以下の広義不全型の冠動脈障害出現頻度は5主要症状数以上の例の頻度より高かった。

この調査の限界は色々存在するが、一番問題になるのは、本来は広義不全型として報告されるべき症例（特に冠動脈障害がない例）が入院しない、あるいは川崎病でないとするなどのために報告されていない可能性である。そのため広義不全型のCAL出現頻度が実際より少し高くなったものと推定している。主要症状数が減るとCAL出現頻度が増していたこともこれで説明できる。

最終的に主要症状数が少ない例が軽症とは言えず、5症状以上の例と同様の適切な時期からの検査と治療が必要である。

また今回の調査で川崎病冠動脈障害者の約20%は主要症状4項目以下の例で発生していた。これらを考慮すると、見落としを防止するためにも、主要症状数4項目を確実例とするように、川崎病診断の手引きを改訂することも論議に値するものと思われる。

E. 結論

1. 第17回調査でも、従来と同じ方法で解析した冠動脈障害出現頻度は主要症状数4項目以下の広義不全型の方が主要症状数5項目以上の例よりも高かった。

2. 今回の調査で、主要症状数別の実態が明らかになり、それを用いた解析では、主要症状数が減るほど冠動脈障害出現頻度が増していた。

3. 今回の解析には種々の限界があるが、主要症状数が少ない例でも冠動脈障害が発生しており、その頻度も5主要症状数例と大きな差のないことが今回も証明された。

4. 実際川崎病冠動脈障害者の約20%は4主

要症状数以下の広義不全型から発生している。主要症状数が少ないことは決して軽症を意味するものではなく、確実例同様に適切な時期からの診断・治療が大切である。

F. 健康危機情報

川崎病の主要症状数が少ない例は軽症を意味するものではなく、確実例同様に適切な時期からの診断・治療が大切である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 菌部友良. 川崎病の疫学- 30年の総括- . 日本医師会雑誌 2003:129:940-941

2) 菌部友良. 川崎病不全型診断の決め手はなんですか. 小児内科 2003:35:1409-1410

3) 菌部友良. 川崎病診断の手引き- 改訂5版はどこを改訂しましたか. 小児内科 2003:35:1524-1527

4) 菌部友良. 川崎病罹患後の予防接種スケジュールを、免疫グロブリン療法後を中心に教えてください. 小児内科 2003:35:1618-1620

5) 清沢伸幸、上村 茂、荻野廣太朗、西岡研哉、菌部友良、柳川 洋. 川崎病不全型例の再調査について. Prog. Med. 2003:23:1752-1756

6) 安川久美、菌部友良、山本和歌子、土屋恵司、麻生誠二郎、今田義夫、武村 濃、鈴木敦子. 新たな冠動脈瘤を形成した2例の経過- MRCAの有用性について-. Prog. Med. 2003:23:1778-1783

2. 学会発表

1) 菌部友良. 川崎病最近の話題. 第122回日本小児科学会鹿児島地方会. 2003. 2. 16

2) 清沢伸幸、上村 茂、荻野廣太朗、西岡研

哉、菌部友良、柳川 洋、川崎病不全型例の再調査について。第27回近畿川崎病研究会、2003.3.1

3) 安川久美、菌部友良、山本和歌子、土屋恵司、麻生誠二郎、今田義夫、武村 濃、鈴木敦子。新たな冠動脈瘤を形成した2例の経過- MRCAの有用性について-。第27回近畿川崎病研究会、2003.3.1

4) 菌部友良。川崎病治療最近の動向- EBMから見た川崎病治療-。第12回茨城県小児循環器研究会。2003.3.6

5) Kazuo Misumi, Daisuke Iiduka, Takafumi Kubo, Yoko Kurasaki, Hiroshi Shibayama, Kimiko Saeki, Yasumasa Itakura, Hirotaka Yoshiwara, Tomoyoshi Sonobe. Optimal IV US-guided Rotablator to provide favorable long-term prognosis for calcified coronary stenosis in Kawasaki Disease, stratified by Burr-size Selection. The 67th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society 2003.3.28

6) 菌部友良。川崎病の治療。第106回日本小児科学会総会。2003.4.27

7) 菌部友良。川崎病急性期治療のガイドライン。第23回日本川崎病研究会総会 2003.10.17

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 : 第 17 回調査の基本解析

	全体	确实 A	确实 B	容疑	広義不全型
総数					
診断 1	16,810	14,068	506	2,236	2,742
診断 2	16,748	14,204	360	2,184	2,544
出現比率					
診断 1	100.0%	83.7%	3.0%	13.3%	16.3%
診断 2	100.0%	84.8%	2.1%	13.0%	15.2%
男女比					
診断 1	1.35	1.36	1.77	1.24	1.32
診断 2	1.35	1.36	1.86	1.24	1.31
I G 使用率					
診断 1	86.1%	91.4%	76.5%	54.7%	58.7%
診断 2	86.4%	90.7%	79.2%	60.0%	62.7%

注) 診断 1 は記載者診断、診断 2 は「発熱」を含む主要症状数による診断

表 2. 症状数による診断分類 (診断 2) と病期別冠動脈障害出現頻度

診断	全体	确实 A	确实 B	容疑	広義不全型
総数	16,748	14,204	360	2,184	2,544
急性期					
異常なし	85.0%	85.7%	0.0%	94.4%	81.0%
拡大	12.8%	12.2%	87.2%	4.3%	16.0%
瘤	1.9%	1.8%	11.7%	1.2%	2.7%
巨大瘤	0.3%	0.3%	0.3%	0.1%	0.2%
狭窄	0.1%	0.1%	0.6%	0.0%	0.1%
心筋梗塞	0.0%	0.0%	0.3%	0.0%	0.0%

後遺症期冠動脈障害

異常なし	95.3%	95.5%	73.3%	97.7%	94.2%
拡大	3.0%	2.9%	18.3%	1.3%	3.7%
瘤	1.3%	1.2%	8.1%	0.9%	1.9%
巨大瘤	0.3%	0.3%	0.3%	0.1%	0.2%
狭窄	0.1%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%
心筋梗塞	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

表 3. 川崎病主要症状数別症例出現頻度と冠動脈障害出現頻度

主要症状数	症例出現頻度	冠動脈障害出現頻度
6項目	43.5%	15.5%
5項目	41.3%	13.1%
4項目	11.6%	18.4%
3項目	3.0%	19.4%
2項目	0.6%	24.8%
再掲		
5項目以上	84.8%	14.3%
4項目以下	15.2%	19.0%
3項目以下	3.6%	20.3%

表 4. 診断群別主要症状出現頻度（診断 2）

診断	全体	確実 A	確実 B	容疑	広義不全型
主要症状					
発熱	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
結膜充血	93.3%	96.8%	80.3%	72.1%	73.2%
口唇変化	90.0%	95.5%	63.3%	58.5%	59.2%
発疹	89.1%	93.9%	66.7%	61.8%	62.5%
四肢変色	82.6%	90.3%	47.2%	38.3%	39.5%
リンパ節	69.1%	74.8%	42.5%	37.0%	37.8%

川崎病児の心後遺症に対する危険因子に関する研究

分担研究者 石井 正浩 久留米大学医学部小児科, 循環器病研究所講師

ガンマグロブリン(GG)による早期治療と心後遺症の関係、および6歳以上の年長例の臨床像について第17回全国調査成績を用いて解析した。1-4病日にGG治療を開始された早期治療群と5-7病日に治療開始された通常投与群にわけ、急性期心障害、心後遺症の合併頻度を比較したが、有意差は認めなかった。しかし、GG追加投与は有意に多く見られた。以上の結果より、早期に診断・加療されている群には重症例が多く、GG追加投与などの積極的加療を行うことで、心後遺症を予防できていると考えられた。年長例では、他の年齢群と比較して、頸部リンパ節腫脹が多く見られ、ガンマグロブリン(GG)使用が少なく、また使用されても量が少なく開始が遅かった。また、年長例であること自体が、心後遺症の独立した危険因子であった。

キーワード：川崎病、早期治療、年長例、心後遺症

A. 研究目的

昨年度までの研究で、4病日以内開始の早期治療群と5-9病日開始の通常投与群で、心後遺症の合併頻度に差はみられないことがわかっている。また、6歳以上の年長例では初診が遅く、そのためガンマグロブリン(GG)治療が遅くなっており、年長であること自体が心後遺症の危険因子であることがわかっている。第17回全国調査では入院日数の項目、発熱期間、主要症状の有無の項目が新たに加わったため、医療経済学的観点から、早期治療群および通常投与群の心後遺症の合併頻度に加えて、有熱期間・入院日数についても比較検討した。また、年長例、好発年齢群、年少例の3群に分類し、主要症状の出現頻度についても比較検討した。

(研究協力者) 久留米大学小児科 牟田広実

B. 研究方法

第17回全国調査成績を用いて、上記について解析を行った。また、これまでに起こった第15、16回全国調査成績を用いた調査結果との比較検討もあわせて行った。

(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ように調査した。

C. 研究結果

1) 早期治療について

早期治療群と通常投与群で、急性期心障害[オッズ比1.07(95%信頼区間 0.97-1.18)]、心後遺症[オッズ比1.15(95%信頼区間 0.97-1.37)]と有意差は認めなかった。しかし、GG追加投与は[オッズ比1.98(95%信頼区間 1.79-2.18)]と有意に多く見られた。また容疑例をのぞ

いたサブ解析でも同様の結果が見られた。これらの結果は、第15,16回全国調査成績を用いた結果とも同様であった。有熱期間は5.8 vs. 6.9日と早期治療群の方が短かったが、退院時病日は19.0 vs. 19.4日と有意差はみられなかった。

2) 年長例について

好発年齢群と比較して年長例に特徴的な症状としては、不定型発疹(79% vs. 89%)、四肢末端の変化(75% vs. 83%)が見られる割合が有意に少なく、頸部リンパ節腫脹(87% vs. 70%)が多く見られた。また年長例は、初診時病日は 4.6 ± 2.5 日で有意に遅い、診断分類では確実A例(いわゆる定型例)が少なく、確実B例+容疑例(いわゆる不全例)が多い、再発例は6.9%で有意に多い、GG開始病日は 5.9 ± 2.2 病日で有意に遅い、GG使用例は81.0%で有意に少ない、GG総量は $1,692 \pm 570$ mg/kgで有意に少ない、などの特徴は第16回全国調査での結果と同様であった。また、心後遺症の合併率は、8.8%で有意に多かった(オッズ比1.80、95%信頼区間 1.42-2.28)。

D. 考察

以上の結果より、早期に診断・加療されている群には重症例が多く、GG追加投与などの積極的加療を行うことで、心後遺症を予防できていると考えられた。また、年長例は不定型例が多いため、診断が遅くなりやすい。そのため、一般小児科医は年長例であっても、長く続く発熱や川崎病らしい症状を見た際には、常に川崎病を念頭に置く必要がある。加えて、年長例であること自体が心後遺症の独立した危険因子であるため、できるだけ早くGG大量療法を行うことが必要であり、またこの年齢に対する新しい治療戦略も必要であると考えられた。

E. 結論

1. GGを早期に投与することにより心後遺症が増加することはない。
2. 早期に診断・加療を受けている患児には重症例が多く、適切な追加療法をおこなうことで、心後遺症を予防できていると考えられた。
3. 6歳以上の年長例であることは、それ自体が心後遺症の独立した危険因子である。

F. 健康危機情報

早期に診断・加療されている群には重症例が多く、GG追加投与などの積極的加療を行う必要がある。また、6歳以上の年長例であることは心後遺症の独立した危険因子であるため、早期にGG大量療法などの適切な治療が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uehara R, Yashiro M, Hayasaka S, Oki I, Nakamura Y, Muta H, Ishii M, Matsuishi T, Sonobe T, Yanagawa H. Serum alanine aminotransferase concentration in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:839-42
- 2) Muta H, Ishii M, Sakaue T, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, Nakamura Y, Yanagawa H, Matsuishi T. Older age is a risk factor for the development of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease from a nationwide survey in Japan. *Pediatrics*. (in press)
- 3) Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, Nakamura Y, Yanagawa H, Matsuishi T. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: The nationwide surveys in J

apan. J Pediatr. (in press)

- 4) 姫野和家子, 赤木禎治, 石井正浩, 前野泰樹, 浦辺大策, 大部敬三, 加藤裕久, 松石豊次郎. 3カ月未満に発症した川崎病の臨床像に関する検討. 日本小児科学会雑誌 2003;107(7):1014-9
 - 5) 赤木禎治, 家村素史, 石井正浩, 加藤裕久. 川崎病と虚血性心疾患の関係について教えてください. 特集川崎病Q&A 川崎病と生活習慣病の関係. 小児内科 2003;35(9):1432-4
 - 6) 石井正浩, 牟田広実, 菅原洋子, 古井潤, 籠手田雄介, 松石豊次郎. 川崎病の急性期にγ-グロブリンの早期投与は本当に悪いのでしょうか. 特集川崎病Q&A 急性期の治療. 小児内科 2003;35(9):1563-6
 - 7) 江上公康, 石井正浩, 赤木禎治. 早期に冠動脈の著しい変化を認めた川崎病例の長期予後について教えてください. 特集川崎病Q&A 後遺症の治療と予後. 小児内科 2003;35(9):1604-5
2. 学会発表
- 1) 古井潤, 石井正浩, 牟田広実, 菅原洋子, 赤木禎治, 松石豊次郎. 川崎病冠動脈障害残存患者における血管内皮機能: ビタミンC投与による検討. 第14回日本心エコー図学会 2003.4(神戸)
 - 2) 牟田広実, 石井正浩, 赤木禎治, 中村好一, 柳川洋, 松石豊次郎. 川崎病全国調査で報告された治療が遅れた症例に関する検討. 第106回日本小児科学会 2003.4(福岡)
 - 3) 牟田広実, 石井正浩, 赤木禎治, 松石豊次郎, 中村好一, 柳川洋. 川崎病全国調査で報告された治療が遅れた症例に関する検討. 第2回九州川崎病研究会 2003.5(福岡)
 - 4) 牟田広実, 石井正浩, 赤木禎治, 松石豊次郎. 川崎病年長例の検討-第16回全国調査成績より-. 第40回日本小児循環器学会 2003.7(神戸)
 - 5) 古井潤, 石井正浩, 牟田広実, 菅原洋子, 江上公康, 赤木禎治. 川崎病冠動脈障害残存患者における血管内皮機能-ビタミンC投与による検討-. 第40回日本小児循環器学会 2003.7(神戸)
 - 6) 古井潤, 石井正浩, 牟田広実, 菅原洋子, 江上公康, 赤木禎治, 松石豊次郎. 川崎病冠動脈障害残存患者における血管内皮機能: ビタミンC投与による急性及び慢性効果の検討. 第51回日本心臓病学会 2003.9(東京)
 - 7) 江上公康, 石井正浩, 古井潤, 牟田広実, 赤木禎治, 松石豊次郎. Gene Chipを用いた川崎病関連遺伝子の検討. 第23回日本川崎病研究会 2003.09(名古屋)
 - 8) 牟田広実, 石井正浩, 江上公康, 古井潤, 赤木禎治, 松石豊次郎. 川崎病既往児の喫煙状況. 第23回日本川崎病研究会 2003.9(名古屋)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

川崎病の急性期死亡例に関する研究

分担研究者 鮎沢 衛 日本大学医学部小児科講師

前年度までの本研究で、第13回～16回の全国調査に報告された死亡例42例の死因を分析した。これに最新の第17回調査の結果により、新たに2例の死亡報告が追加され、最近10年間で44例の川崎病の死亡例の死因を分類した。最近10年間の発症者に対する調査からの合計は69,221例中死亡44例で、調査期間内死亡発生率は全体で0.064%であり、減少傾向がいっそう明らかになった。心合併症以外の死因を報告された22例や、心合併症の内容が不明確な2例には再調査を行い、その回答により集計結果が変更され、心合併症による死亡の割合は44例中21例（47.7%）と半数以下になった。

キーワード：川崎病、死亡、心合併症、脳症、多臓器不全

A. 研究目的

ガンマグロブリン療法の普及とともに、川崎病の急性期における死亡例は著明に減少しており、最近の全国調査では年間に数例報告されるのみになった。最近の死亡例の状況について検討された報告はなく、今後、川崎病による死亡例を可能な限り減少させるために、最近の死亡例にはどのような特徴があるか検討することは重要である。全国調査への報告から、死亡例の疫学像を検討した。

B. 研究方法

最新の第17回（2001、2002年の発症者）の結果を加えて、10年間の発症者に関するデータとして分析した。さらに、これまであまり調べられなかった心合併症以外の死因に関して調査を進めるため、症例報告されている例を確認したほか、心合併症以外の死因を報告された22例と、心合併症による死亡例で内容が不明確な2例（「心血管障害」「大動脈瘤破裂」）の報告施設に対して協力要請し、同意を得られた施設には表1～4に示したような質問紙を送付し、再調査を行った。

（倫理面への配慮）

再調査にあたっては、事前に当該施設に調査

への協力をお願いし、同意を得られた施設のみに調査票を送付した。また、死亡した患者のデータは、患者と家族のプライバシーを厳守し、一切本研究以外のためには使用しないことを表示した。

C. 研究結果

平成15年度は、第17回全国調査結果が判明し、各回の調査期間内死亡例発生率は、第13回が前述のように0.113%、第14回が12,531例中10例（0.080%）、第15回が12,966例中11例（0.085%）、第16回が15,314例中8例（0.052%）、第17回（2001、2002年）が16,952例中2例（0.01%）と、減少傾向が認められることがわかった。新しく報告された2例の死因は、多臓器不全と心筋炎が各1例ずつ記載されており、ともに2002年の発症者であった。

これらによって最近10年間の発症者に対する調査からの合計は69,221例中死亡44例で、調査期間内死亡発生率は全体で0.064%であることがわかった。

再調査の結果では、回答は全国調査の段階で心血管障害と記されていたため、心合併症による死

亡に分類集計していた6か月乳児例が、心後遺症ないまま15病日に2峰性発熱を呈した際に急変したという死亡状況であったことから、心合併症以外による死亡に変更した。再集計の結果、この10年間の全国調査に報告された死亡例44例中、心合併症による死亡例は21例(47.7%)であった。(表1, 2)

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し、各施設とも死亡例を経験することがまれになったため、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。

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は今回の10年間の44例が最大規模であると思われる。

全体として死亡率は減少傾向にあり、この研究では2年間の各調査期間内での死亡が報告された例を調査したが、その死亡発生率は、1995、96年における第14回全国調査を境にして0.1%を下回るようになった。診断の手引き改訂5版の備考でも、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に伴う心筋梗塞のためとされてきた。しかし、今回の結果では、44例の死亡例中、心筋梗塞のために死亡した報告は8例(18.2%)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と思われる。心筋梗塞以外の心合併症として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おり、その原因分析が重要である。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、溺水などの事故が各5例、4例、3例、3例ずつあり、これらを併せると死亡例の34.1%を占めていた。

E. 結論

1. 川崎病急性期(発症後2年以内)の死亡率は、最近10年間で0.06%、2000~2001年の2年では0.01%にまで減少した。
2. 急性期の死因は、心合併症によると考えられる例が半数に満たず、心筋梗塞による死亡は死亡例の20%前後であった。
3. 死因となった心合併症としては、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が主であった。
4. 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。
5. 急性期の死因のうち、心合併症以外の原因として、急性脳症、あるいはSIDSとそれに類似した状態、多臓器不全、溺水などの事故が比較的多かった。

F. 健康危機情報

原因不明の乳幼児突然死症候群の一部に、川崎病を基礎にした病態が存在する可能性がある。

平成13年発症の川崎病患者からは、平成14年末までの発症後1~2年間のうちに、死亡した例は全く報告されなかった。これは全国調査始まってから初めてのことである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鮎沢衛：【川崎病 Q&A】 急性期の治療 冠動脈病変が合併しないことを確実に予測することは可能ですか。小児内科 35 巻 9 号 Page1572-1573(2003.09)
- 2) 鮎沢衛：【川崎病 Q&A】 川崎病に関する疫学的事項 川崎病は軽症化しているのでしょうか。小児内科 35 巻 9 号 Page1423-1425(2003.09)
- 3) 鮎沢衛：後遺症のない既往児の追跡を終了することに問題はないか 後遺症のない川崎病既往児のフォローアップ状況。 Progress in Medicine(0287-3648)23 巻 7 号 Page1831-1832(2003.07)
- 4) 鮎沢衛：心臓病検診 学校検診における川崎病調査票に基づく管理の現状。東京都予防医学協会年報 第 32 号、2003 年度版
- 5) 鮎沢衛：【最近の川崎病の臨床と病因究明】 川崎病治療の現状と未来。日本小児循環器学会雑誌 19 巻 1 付録 PageS11-S15(2003.01)
- 6) Karasawa K; Miyashita M; Taniguchi K; Kanamaru H; Ayusawa M; Noto N; Sumitomo N; Okada T; Harada K :Detection of myocardial contractile reserve by low-dose dobutamine quantitative gated single-photon emission computed tomography in patients with Kawasaki disease and severe coronary artery lesions. Am J Cardiol (United States), Oct 1 2003, 92(7) p865-8
- 7) Sato Y; Kato M; Inoue F; Fukui T; Imazeki T; Mitsui M; Matsumoto N; Takahashi M; Karasawa K; Ayusawa M; Kanamaru H; Harada K; Kanmatsuse K : Detection of coronary artery aneurysms, stenoses and occlusions by multislice spiral computed

tomography in adolescents with kawasaki disease. Circ J (Japan), May 2003, 67(5) p427-30

2. 学会発表

- 1) 鮎沢 衛、松村昌治、金丸 浩、宮下理夫、唐澤賢祐、住友直方、岡田知雄、原田研介、中村好一、柳川 洋：川崎病死亡例と心合併症の関係－第13回～16回全国調査からの検討－。第39回日本小児循環器学会学術集会 神戸市（2003.7）
- 2) 鮎沢衛：「川崎病のガイドライン」 4. 生理検査。第23回日本川崎病研究会シンポジウム 名古屋市（2003. 9）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 全国調査による川崎病の心後遺症の有無と、
 推定される死因（平成5～14年：2年毎の調査）
 死因は報告書および再調査の記載内容をもとに分担研究者が分類したもの

報告死因	心後遺症の記載			計
	巨大瘤	その他心後遺症	なし	
MI	8		1	9
心筋炎		4	1	5
MR	1	1		2
AR+/-S		2		2
巨大瘤破裂	1			1
大動脈瘤破裂			1	1
心不全		1		1
心合併症によると考えられる報告例				21
報告死因	巨大瘤	その他心後遺症	なし	計
脳症・Reye			6	6
SIDS/不明	2	1	2	5
溺水	1		2	3
白血病		1	1	2
事故			1	1
多臓器不全		1	3	4
敗血症			1	1
肺動脈閉鎖			1	1
心合併症以外によると考えられる報告例				23
計	13	12	19	44

返答	返答概要	川崎病との関連(主治医判断)	依頼受諾	全国調査時報告死亡原因等	分類	全国調査(回)	性	初診時月齢	初診時病日	死亡時月齢	死亡病日	診断	MIG	再発
	再再発でIVIG追加投与時に心停止、剖検ミクロで心筋炎		Prog Med20. 2, 2000	川崎病を再々発(3月、4月)し、心不全に陥った。剖検にて肺うっ血、肺出血	心不全	15	2	45	2	45	8	2	2	2
	不応例、15病日LAD瘤破裂、心タンポナーゼ		Prog Med19.7, 1999	冠動脈瘤破裂	瘤破裂	15	1	2	3	3	15	1	2	1
	IVIG4回、パルス2回、LCA巨大瘤		日児誌105(6),2001	左側巨大冠動脈血栓症による心筋梗塞	MI	16	1	4	3	9	135	1	2	1
	IVIG4回、両側冠動脈瘤、腎不全、MOF		小児科臨床52:199, 1999	多臓器不全	MOF	15	1	3	3	4	20	2	2	1
○	心後遺症なし、2峰性発熱直後に急変、SIDS様	Y	○	心血管障害	心血管障害	16	2	5	1	6	15	1	2	1
○	心肺停止で来院、アスピリン投与、剖検でReye(急性脳症)	Y	○	Reye症候群	Reye症候群	14	1	57	4	57	11	1	2	1
○	不応例、両側総腸骨動脈瘤破裂	Y	○	合併する腹部大動脈瘤破裂のため	大動脈瘤破裂	13	1	14	3	15.4	19	1	2	1
○	自宅でのうつぶせ寝、事故	N	○	SIDS?	SIDS	16	1	2	2	5	92	2	2	1
○	発症後7か月目、自宅の風呂で溺水	N	○	溺水	溺水	16	1	8	5	17	283	1	2	1
○	発症1年8か月後、心後遺症なく他院で死亡(急性脳症?)	N	○	脳症(疑い)(川崎病と関連なしと思われる)	脳症	14	2	11	6	33	681	1	2	1
○	1か月児、乏尿で長野こどもへ転送 敗血症が死因	?	○	敗血症	敗血症	15	1	1	1	2	17	1	2	1
○	他院で加療 詳細不明	?	○	AMOL	白血病	13	1	30	39	43.7	434	1	2	1