

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

川崎病の原因究明、診断、治療、長期予後管理に向けた
研究の方向性の検討

平成18年度 総括研究報告書

平成18年度 分担研究報告書

主任研究者 中村 好一

平成19(2007)年 3月

平成18年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）総括研究報告
「川崎病の原因究明、診断、治療、長期予後管理に向けた研究の方向性の検討」

総括研究課題

川崎病の原因究明、診断、治療、長期予後管理に向けた研究の方向性の検討

主任研究者 中村 好一 自治医科大学公衆衛生学 教授

研究要旨 今日までの川崎病の研究を疫学、原因究明、診断、長期管理の観点から総括し、今後の研究の方向性を検討した。

A. 研究目的

川崎病は小児の原因不明の疾患で、我が国では過去35年間にわたる全国調査で約20万人の患者が確認されている。近年、患者数が増加し、2005年に実施された第18回全国調査では対象となった2003年、2004年の両年で年間9000人を超える患者が発生した。最近の全国調査では患者の約5%が心後遺症を残しており、単純計算でも毎年400~500人の小児に川崎病による心後遺症が発生している計算となる。

本研究では疫学、原因究明、診断、長期管理の観点から総括し、今後の研究の方向性を検討した。

B. 今後の展望（研究によって明らかにしなければならないこと）

(1) 疫学

- a. 全国調査の継続
- b. 追跡調査の継続

c. 流行への対処

d. 新しい原因説への対処

e. 海外での発生状況の把握

(2) 病因

- a. 内因性を重視した遺伝的要因を主体とする病因論
- b. 病態解明のための分子病理組織学的検討
- c. 遺伝子多型、分子生物学よりの各種病態の検討

(3) 診断

- a. 遺伝的要因を加味した新たな診断基準、重症度分類の構築

(4) 長期管理

- a. 追跡調査の継続

なお、それぞれの項目については、分担
研究報告で詳細に議論しているので、そち
らを参照していただきたい。

平成18年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）分担研究報告
「川崎病の原因究明、診断、治療、長期予後管理に向けた研究の方向性の検討」

分担研究課題

今後の川崎病疫学研究の方向性に関する検討

主任研究者 中村 好一 自治医科大学公衆衛生学 教授

研究要旨 今日までの川崎病の疫学研究を総括し、今後の研究の方向性を検討した。その結果、（1）全国調査の継続、（2）追跡調査の継続、（3）流行への対処、（4）新しい原因説への対処、（5）海外での発生状況の把握、の5点が今後の課題としてあげられた。

A. 研究目的

川崎病は小児の原因不明の疾患で、我が国では過去35年間にわたる全国調査で約20万人の患者が確認されている。近年、患者数が増加し、2005年に実施された第18回全国調査では対象となった2003年、2004年の両年で年間9000人を超える患者が発生した。最近の全国調査では患者の約5%が心後遺症を残しており、単純計算でも毎年400～500人の小児に川崎病による心後遺症が発生している計算となる。

過去30余年にわたる厚生労働省（旧厚生省）の研究班により、この疾患に対する様々な点が明らかになり、また、新たな、今後解決していかなければならない課題も明らかになってきた。本稿では川崎病の疫学研究について、今後の方向性を検討した。

B. これまでに明らかになった点

1970年から実施している過去18回（第19回は現在実施中）の全国調査により、

川崎病の疫学像を明らかにしてきた。過去3回（1979年、1982年、1986年）に渡って全国的な流行があったが、その後は全国的な流行は観察されていない¹⁾。しかしながら患者数は増加し、少子化と相まって罹患率も上昇し、2004年の罹患率は全国規模の流行が観察された1979年の罹患率よりも高い0～4歳人口10万対150となっている（図1及び図2参照）。

年齢別罹患率、流行の形式、団地や離島の小集団での発生などから、川崎病の発生には感染症が何らかの形で関与していることが疑われる²⁾。逆に疫学像と一致しない原因説（たとえば米国で一時主張されたじゅうたんのシャンプー³⁾）を批判してきた。また、兄弟例⁴⁾や親子例⁵⁾の疫学像から、感染症の関与と共に宿主側の要因も発症に関係していることが示唆されている。

国際的には世界の60以上の国・地域から川崎病が報告され、韓国^{6, 7)}、米国⁸⁾などでの流行や患者数の増加も報告されている。10年ほど前までは患者がいなかったとされていた中国では我が国と同様の方式で

いくつかの地域で調査を行ったところ、相当数の患者が存在することが明らかになった^{9, 10)}。

川崎病の本態は血管炎であり、小児期にこのような炎症を起こすと将来、動脈硬化が進行しやすいという仮説がある。しかしながら現状では川崎病既往が脳血管疾患や虚血性心疾患の危険因子となっているかどうかは定かではない、これを明らかにする目的で現在 6576 人の既往者の集団を追跡中である¹¹⁾。現在までのところ、心後遺症を残さなかった者では死亡率の上昇は見られていないが、心後遺症を残した男では死亡率が一般集団の 2 倍程度に上昇している。

C. 今後の展望（研究によって明らかにしなければならないこと）

（1）全国調査の継続

前述の通り、川崎病の患者数・罹患率は上昇しつつあり、今後とも全国調査を中心とした発生動向の監視が必要である。また診断や治療の進歩により病像や心後遺症も変化してきており、これらの観察も欠かすことができない。

わが国における川崎病罹患率は世界で最も高いものであり、今後の動向が世界中から注目されている。わが国の少子高齢化により、患者数の増加もさることながら、分母となる小児の人口が減少しているため、罹患率の上昇は患者数の増加割合よりも急峻である。今後ともこの発生動向を監視する必要がある。なお、1985 年を最後に 20 年以上にわたって全国規模の川崎病の流行は観察されていないが、近年の患者数／罹患率の上昇は都道府県、あるいはそれ以下の小地域単位での短期間の患者の集中発生

（小規模な流行）が各地で見られている可能性がある。小地域単位での記述疫学的研究はこれまでもいくつかなされてきた^{12, 13)}が、最近では状況が変化した可能性もあり、今後の詳細な解析が原因論にも何らかの示唆を与える可能性がある。

心後遺症を残す患者の割合は治療法の改善などにより減少しつつあるが、5%弱であり、年間の患者数を 1 万人と仮定すると、毎年 400 人から 500 人の川崎病の心後遺症をもつ小児が発生していることになる。特に、最も問題が大きい巨大冠動脈瘤の頻度は少ないものの、依然として毎年 50 人前後発生している。

治療法の変遷の確認や、これらに基づく治療方法の認可に関しても全国調査は重要なデータを提供している。治療方法の認可については免疫グロブリンの体重 1 kg あたり 2g の単回投与が 2003 年 7 月から保険適用になったが、その背景には全国調査に基づく本治療法の普及の裏付けがあった。川崎病の急性期の治療で近年問題となっているのは、免疫グロブリンを投与してもこれに反応しない、いわゆる不応例に対する次の治療法であり、現在実施中の 2005 年、2006 年の 2 年間の患者を対象とした第 19 回全国調査でも追加投与についての情報収集を行い、特にステロイドを追加投与した症例については情報を追加して収集している。このような情報収集を重ねることによって、心後遺症を残さないことを目的とした急性期の治療法の改善について、重要なデータを提供することが期待できる。

更に、わが国では川崎病患者の 82% が急性期に小児循環器専門医が常勤・非常勤を問わず勤務する医療機関で治療を受けていることが第 18 回全国調査で明らかになった¹⁴⁾。基本的にはすべての川崎病患者について急性期における小児循環器専門医

による心障害の評価が必要であり、2004/2005年には小児循環器専門医が勤務していない医療機関から患者の18%が報告されたが、この数値の今後の推移にも注目する必要がある。

(2) 追跡調査の継続

川崎病患者の長期予後は未だに明らかではなく、多くの既往者がいわゆる生活習慣病の好発年齢となるこれからが重要である。川崎病の既往が脳血管疾患や虚血性心疾患の危険因子の1つであるならば、既往者の重点的な健康管理が重要な課題の1つとなってくる。

前述の追跡調査は2004年末日までの第7回追跡が完了した(論文は現在投稿中)。6576人の追跡対象者のうち、追跡不能者26人を除く6550人(追跡率:99.6%)の追跡が完了し、そのうち36人の死亡を確認した。人口動態統計を基準とした標準化死亡比を計算すると、急性期以降(川崎病での初診後2か月以降)で、心後遺症を持つ男で期待死亡数3.9に対して実際の死亡数10人が観察され、標準化死亡比は2.55(95%信頼区間:1.23-4.70)と、統計学的に有意な上昇が観察された。一方、心後遺症を持たない群では男女とも死亡率の上昇は今のところ観察されていない。

以上の結果より、心後遺症を残した患者は医師による管理が重要であることを疫学的に裏付けている。一方で、心後遺症を残さなかった川崎病患者については、いつの時期まで小児科医によるフォローが必要であるかが議論の1つの焦点であるが、この追跡研究結果は、時期をいずれとするかはさておきとしても、一定の時期にフォローを中止することとが妥当であることを提示している。

しかしながら、この研究の追跡対象者はまだ最年長者が30歳代の前半であり、対象者の80%以上は10歳代後半から20歳代前半である。今後、川崎病既往者が年齢を重ねていくに従って、虚血性心疾患や脳血管疾患の好発年齢となっていく。その際に、川崎病の既往がこれらの疾患のリスクを上昇させるかどうかを明らかにすることは、わが国の死因の中でも重要な部分を占めるこれらの疾患の管理の面からも重要な課題である。川崎病の本態は全身の血管炎であり、循環器系が幼弱な乳幼児期に血管炎を起こすとその後の動脈硬化の進展が年齢相応以上に速いという仮説もある。そうだとすれば川崎病の既往が虚血性心疾患や脳血管疾患のリスクファクターとなる可能性もある。今後ともこのコホート集団の追跡を継続し、川崎病既往が循環器疾患のリスクを上昇させているかどうかを疫学的に確認する必要がある。その上で、もし上昇させている場合には、既往者の管理体制を確立させ、循環器疾患の1次予防に寄与することは重要な課題である。

(3) 流行への対処

1985年の全国規模の川崎病流行から20年以上、同様の全国規模の流行は観察されていない。しかしながら前述の通り、小規模な流行は各地で発生している可能性はあり、これが再度全国規模の流行となる可能性もある。

不幸にして全国規模の流行が発生した場合には、(1)記述疫学研究により、(a)人、(b)場所、(c)時間の3つの観点から発生状況を明らかにする、(2)症例・対照研究を実施する、といった研究の機会であり、川崎病の原因究明について有益な情報を入手することができる

可能性もある。

(4) 新しい原因説への対処

川崎病が原著論文として初めて報告されてから本年度で40年になり、既に20万人以上の患者が報告されているが、原因はいまだに不明である。これまでも様々な原因説が提唱されたが、研究者の間で認められたものはない。

提唱される原因論が認められるためには、まず川崎病の疫学像をその原因論で説明できなければならない。たとえば以前、特に米国から提唱されたじゅうたんのシャンプーが川崎病のリスクを高めるといふ仮説に対しては、(1)日米を比較すると日本での罹患率の方が圧倒的に高い、という記述疫学的な事実があり、一方では(a)日本の住宅においては米国ほどはじゅうたんが普及していないこと、および(b)日本においては米国のような大規模なじゅうたんのシャンプーは一般的ではないこと、の2点により、この仮説を一貫して批判してきた。そのためと思われるが、近年はこのような仮説は下火になっている。

さらに、今後新たな原因説が提唱された際の検証にも疫学データが欠かせないし、必要があれば症例・対照研究などで確認する必要も出てくる。そのためにも、最新の記述疫学像を把握しておくことは重要である。

(5) 海外での発生状況の把握

国際的な観察では、今後とも患者が報告される国・地域が増えてくることが予想される(最近10年間ではアフリカで新たに患者報告があった国が目立った)。このような状況の中で北朝鮮からの患者報告はな

く、(1)患者がいない、(2)患者はいるが診断がつかない、(3)診断はついているが報告されていないだけ、のいずれであるかを見極めることは重要である。人種・民族的にはすでに流行が報告されている韓国と同一でありながら一般人の交流がほとんどない北朝鮮での患者の動向は原因論を検討する上でも重要である。

中国と国境を接するモンゴルからは、論文としてはいまだに患者の報告はない。しかしながら、2005年にわが国の全国調査と同じ方式で全国調査を実施したところ、少なくとも3人の患者が発生していたことが判明した(現在、論文作成中である)。

D. 文献

1. 中村好一, 屋代真弓, 上原里程, 大木いずみ, 萱場一則, 柳川洋. 第18回川崎病全国調査成績. 小児科診療 2006; 69(2): 281-292.
2. 柳川洋. 日本における川崎病疫学研究の総括. 柳川洋, 他編. 川崎病の疫学: 30年間の総括. 診断と治療社(東京), 2002: p22-28.
3. Fatica NS, Ichida F, Engle MA, Lesser ML. Rug shampoo and Kawasaki disease. Pediatrics 1989; 84: 231-4.
4. 藤田委由, 永井正規, 中村好一, 柳川洋. 川崎病家族集積性の測定. 日本公衆衛生雑誌 1986; 33(2): 67-72.
5. Uehara R, Yoshiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. Acta Paediatr 2003; 92: 694-697.
6. Park YW, Han JW, Park IS, Kim CH, Yun YS, Cha SH, et al. Epidemiologic picture of Kawasaki disease in Korea, 2000-2002. Pediatr Int 2005; 47: 382-7.
7. Kim DS. Kawasaki disease. Yonsei Med J

2006; 47: 759-72.

8. Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, Schonberger B. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003.

Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 245-9.

9. Zhang T, Yanagawa H, Nakamura Y. The profiles of Kawasaki disease in China. *J Epidemiol* 2001; 11: 103-8.

10. Huang GY, Ma XJ, Huang M, Chen SB, Huang MR, Gui YH, et al. Epidemiologic Pictures of Kawasaki disease in Shanghai from 1998 through 2002. *J Epidemiol* 2006; 16: 9-14.

11. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, et al. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: Can pediatricians safely discontinue follow-up of children with a history of the disease but without cardiac sequelae? *Acta Paediatr* 2005; 94: 429-34.

12. 中村好一. 川崎病の地域集積性および時間集積性に関する記述疫学的研究. *日本小児科学会雑誌* 1987; 91: 896-910.

13. 屋代真弓, 中村好一, 尾島俊之, 谷原真一, 大木いずみ, 柳川洋. わが国で最

近みられる川崎病の局地的流行. *日本公衆衛生雑誌* 1998; 45: 1068-77.

14. 中村好一, 屋代真弓, 上原里程, 大木いずみ, 萱場一則, 柳川洋. わが国の川崎病患者は小児循環器専門医が勤務している病院を受診しているか. *日本小児科学会雑誌* 2007; (掲載予定)

E. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表
該当なし

F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

図1. 川崎病年次別、性別患者数

千人

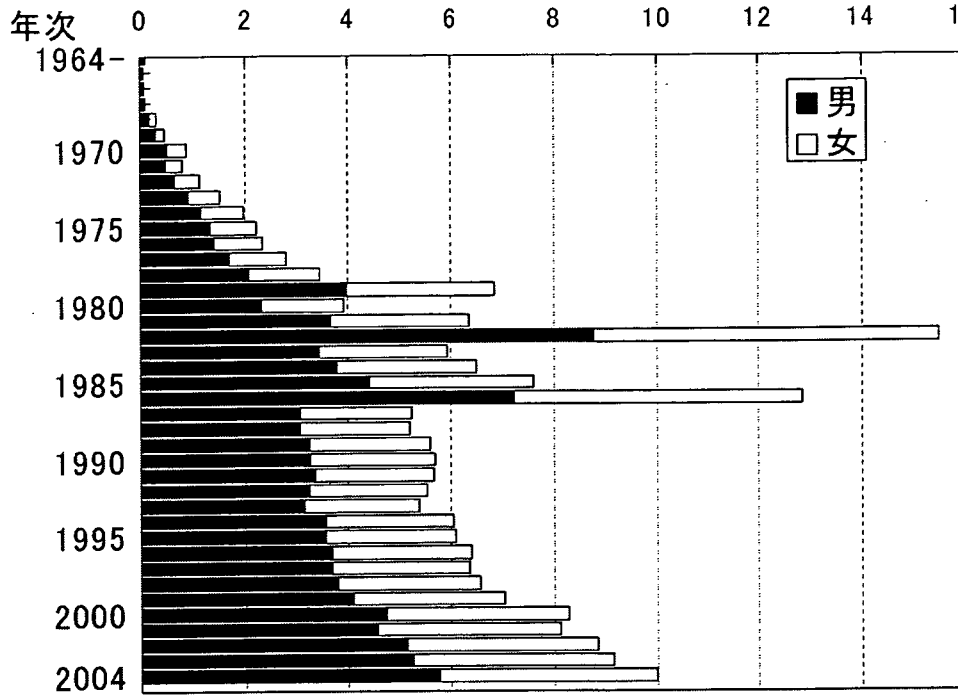
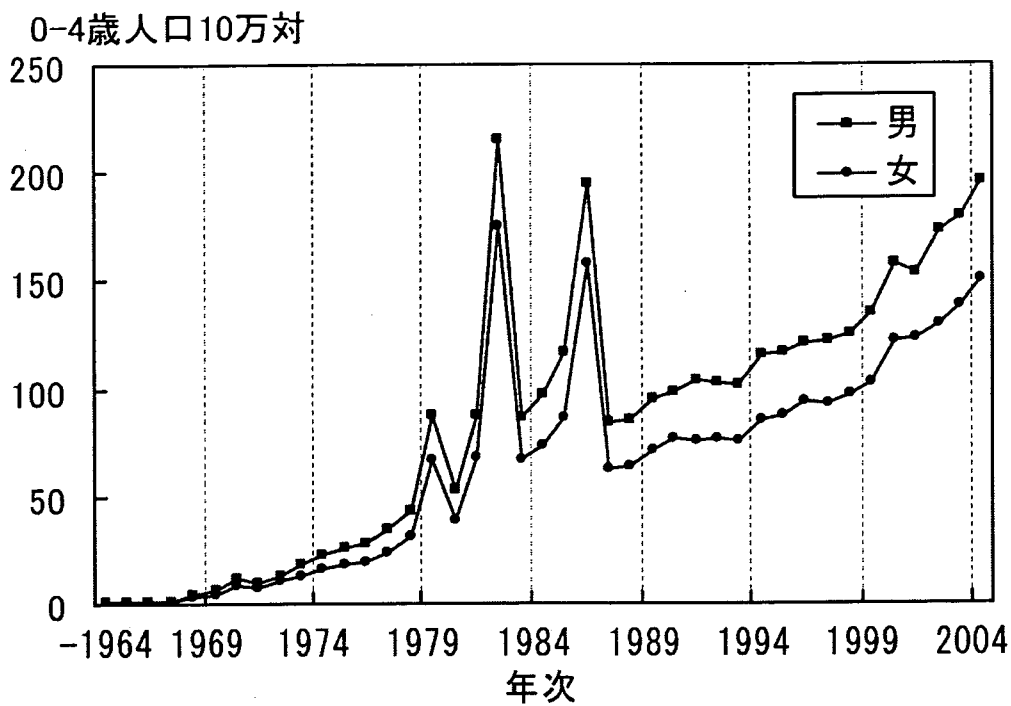


図2. 川崎病年次別、性別罹患率



平成18年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）分担研究報告
「川崎病の原因究明、診断、治療、長期予後管理に向けた研究の方向性の検討」

分担研究課題

川崎病の原因究明および診断に対する研究の方向性に関する検討

分担研究者 小川 俊一 日本医科大学小児科学 教授

研究要旨 今日までの川崎病の原因究明・病態の把握および新たな診断に関する研究を総括し、今後の研究の方向性を検討した。その結果、（１）内因性を重視した遺伝的要因を主体とする病因論、（２）病態解明のための分子病理組織学的検討、（３）遺伝子多型、分子生物学よりの各種病態の検討、（４）遺伝的要因を加味した新たな診断基準、重症度分類の構築の４点が今後の課題としてあげられた。

A. 研究目的

川崎病の原著論文が発表された1967年より、早30年の年月が経過した。この間、多くの原因論および診断に関する知見が報告されてきた。診断に関しては、臨床に供されているものも少なくないが、原因論に至っては、未だ確たるものは無い。以前は、ウイルス、細菌など特定の病原微生物に言及した外因論が主体であった。一方、川崎病は、その発症率において人種差があり、しかも同胞発症率、親子間発症率が高いことから、何らかの遺伝的要因の関与が示唆されてきた。最近になりポストゲノム時代と呼ばれ、ゲノム全体の塩基配列が決定された結果、一塩基多型(SNP)を用いたり、分子クローニングの技術を用いて、病因・病態の解明に迫ることが可能となった。本研究では、これら遺伝的方法を用いて、内因からの原因究明・病態の把握、また、新たな診断法の確立を行う。

B. これまでに明らかになった点

まず、病因に関して、いくつかの遺伝学的検討を行った報告が散見される。米国、加州の大学サンジューズ校のBurnsらは、269名の川崎病患者とその両親について76遺伝子の144カ所のSNPを解析した。その結果、サイトカインの一種である、IL-4遺伝子のプロモーター領域において川崎病患者に有意な偏りが認められた。IL-4の生産を有意に増加させる異常アレルを有する確率が川崎病患者で有意に低いとの結果であった¹⁾。本邦においても、尾内らは川崎病に罹患した同胞例81例を対象に、全染色体の中で特定な遺伝子多型が存在するかどうか検討し、4カ所の染色体領域において健常者に比して有意に増加し、その中で、日本人427人を用いてSNPを検討し、X染色体に存在する、CD40Lにおいて有意な差異が認められ、川崎病の原因の一つであると報告している²⁾。我々は、遺伝子多型と川崎病の各種病態との関連を検討している。その一環として、日本人の川崎病患者281人を対象に、冠動脈障害とそれに関連するSNPを検討した。その結果、ACE (Angiotensin-I converting enzyme)-Dアレル、お

よび AT1R (Angiotensin-II type-1 receptor)-C7ドメインが冠動脈障害の発症に有意に関連していることを報告した³⁾。さらに阿部らは、DNA マイクロアレイを用いて、川崎病急性期の末梢単核球およびモザイク分画の両方で、発現が亢進していた 18 の遺伝子を同定し、活性型の免疫グロブリン受容体遺伝子(FCGR1A, FCGR3A)や、S100 カルシウム結合蛋白の遺伝子(S100A9, S100A12)の遺伝子発現が免疫グロブリン療法前に有意に増加し、免疫グロブリン療法後に有意に低下することを報告し、これらの蛋白が川崎病の病態を理解する上で重要であると報告している⁴⁾。

最近になり、川崎病の各種病態と SNP を検討した報告が少しずつ認められるようになったが、いずれも、対象数が少なく、有意なものでは得られていない。遺伝解析より一定の結論を得るには膨大な症例が必要であり、今後の多施設間での共同研究が必要となる。

診断方法に関しての新たな知見はないが、川崎病に対する新たなリスクスコアが小林らにより報告された⁵⁾。従来は、原田スコアにて、重症度分類をし、免疫グロブリン製剤の使用必要性の有無を検討してきたが、新たなリスクスコアは川崎病の患者 750 症例を対象に 5 項目の血液検査結果、2 項目の患者背景より構成されている。臨床に使用され始められており、その有用性に対する評価が待たれる所である。

C. 今後の展望 (研究によって明らかにしなければならないこと)

(1) 内因性を重視した遺伝的要因を主体とする病因論

川崎病血管炎発症遺伝子や蛋白を分子生物学的手法にて探索する。この分子の同定

により川崎病の遺伝的要因だけでなく新たな治療戦略へと展開できる

まず、分子細胞学的に血管炎発症因子を探索する。そのために、血管内皮細胞やリンパ管内皮細胞を用いた *in vitro* での検討や、マウスを用いた *in vivo* での検討を行い、血管炎発症因子を検討する。次に、川崎病患者より治療前後および、急性期と回復期での血清を用いてプロテオーム解析や、同患者の DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイル解析を行い、血管炎発症因子を特定する。さらに、これら分子の発現に関する遺伝子多型や人種差の解明を行う。以上の検討には多くの対象者数が必要となり、一施設での症例数では不十分である。従って、多施設に協力を呼びかけ、共同研究するシステムを構築する必要がある。

(2) 病態解明のための分子病理組織学的検討

川崎病剖検例を用い、免疫組織化学的手法により各種病態の解析を行う。さらに、川崎病類似血管炎誘発モデルを用いて血管炎発症機序の解明や治療実験を行う。

まず、急性期川崎病剖検例の冠状動脈標本を用いて、炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6, MCP-1 など)の発現の有無およびその程度を検討する。さらに、現在までに、川崎病の発症と関連があるとされ報告されてきた新型コロナウイルス、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、ヒトヘルペスウイルス、トモウイルス、パラキソウイルスなどの存在を免疫組織学的、あるいは ISH 法を用いて検討する。

(3) 遺伝子多型、分子生物学よりの各種病態の検討

急性期から遠隔期における遺伝子の発現を

網羅的に検索し、同定し得た遺伝子多型と各種病態、臨床情報との関連を検討し、より効果的な治療法の確立を目指す。

まず、川崎病患者の急性期および遠隔期での好中球、単球、リンパ球、および患者血清を用いて、培養血管内皮細胞を刺激し、その後 DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイル解析を行い遺伝子発現を網羅的に検索する。この検索により同定された遺伝子の多型と症例の臨床情報との関連を検討する。また、*in vitro* で当該遺伝子 Silencing やシグナル伝達阻害機構についても検討する。

(4) 遺伝的要因を加味した新たな診断基準、重症度分類の構築

川崎病では、再発例、同胞発症例が一般発症率より高く、既往者を親に持つ児での罹患率が、期待値より高い。患者側の遺伝的素因を明確にし、本疾患の診断、重症度の評価法を検討する

さらに、川崎病不全型の早期診断法の確立のために、臨床像の解析および各種特殊検査の有用性を検討する。

まず、急性期川崎病患者白血球と、他の発熱性疾患および無熱対照患者の白血球より mRNA を抽出し、特徴的な遺伝子多型の差が存在するか、RDA 法または Gene Chip 解析によって比較する。血管炎に関連が深い因子について定量を行い、重症度との関係を検討する。

その他、川崎病不全型の早期診断を行う。

臨床像解析は、川崎病全国調査の成績を用いる。急性期検査では、BNP, cTnI の迅速測定を行う。また心機能、他の心筋マーカー、Interleukin -1, Endothelin-1 など測定し、BNP 分泌亢進の機序を解明する。合わせて IVIG 不応例の予測についても検討する

D. 文献

1. Burns JC, Shimizu C, Shike H et al.: Family-based association analysis implicates IL-4 in susceptibility to Kawasaki disease. *Gene Immunity* 2005 ; 6 : 438-444.
2. Onouchi Y, Onoue S, Tamari M et al.: CD40 ligand gene and Kawasaki disease. *Eur J Hum Gen* 2004;12:1062-1068
3. Fukazawa R, Sonobe T, Hamamoto K et al.: Possible synergic effect of angiotensin-I converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and angiotensin-II type-1 receptor 1166A/C gene polymorphism on ischemic heart disease in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2004;56(4):597-601
4. Abe J, Jibiki T, Noma S et al.: Gene expression profiling of the effect of high-dose intravenous Ig in patients with Kawasaki disease. *J Immunol* 2005;174:5837-5845
5. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al.: Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113:2606-2612

平成18年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）分担研究報告
「川崎病の原因究明、診断、治療、長期予後管理に向けた研究の方向性の検討」

分担研究課題

今後の川崎病疫学研究の方向性に関する検討

分担研究者 石井 正浩 北里大学医学部小児科学 教授

研究要旨 川崎病の診断および効果的治療法について考察した。その結果、今後、臨床像と分子遺伝学的検索により治療法を開発することの重要性が示唆された。

A. 研究目的

川崎病の治療に免疫グロブリン製剤が用いられるようになった現在においても、約10%の川崎病児に心血管障害、特に冠状動脈障害を呈している。診断において、川崎病の主要6症状中4症状以下しか満たさない不全型が存在する。しかし、それら不全型における心血管障害の合併については不明である。また、免疫グロブリン治療において治療抵抗性を示す群が約15%存在するが、治療前にそれらを予測することは困難であった。また、それら治療抵抗群に対する効果的治療法は依然として確立されていない。本稿では、これらのことに対して、川崎病研究における、今後の方向性を検討した。

B. これまでに明らかになった点

第17回川崎病全国調査16952例のうち川崎病の主要症状が4症状以下の者を不全型と定義した。不全型2384例(15%)存在し、完全型13569例(85%)であった。冠状動脈

障害の発生頻度は完全型で5%であり不全型では9%と統計学的有意差を持って不全型で多かった ($p < 0.05$)。また冠状動脈障害を持つ者は778例報告されておりその内、不全型は153例(20%)を占めた。不全型の内訳は4症状の者が95例(12%)、3症状および以下58例(8%)であった。これらの結果より、不全型は、決して軽症例でなく迅速な診断と的確な治療の必要性が示唆された。川崎病不全型の診断に超音波を用いる試みを行い、その有用性を報告した¹。急性期に冠状動脈周囲のエコー輝度を測定することにより、川崎病不全型の早期診断が可能となった。また、我々は、川崎病急性期に免疫グロブリンの治療有効性を予測するスコアを開発し、それを報告した²。今後、それらを用いてより効果的治療法を開発を行う予定である。免疫グロブリン治療に抵抗する群に対する治療法として、ステロイドによる追加療法の有効性を報告した³。また、米国からは抗サイトカイン療法の有効性が報告されている⁴。今後、これらの治療法と遺伝子発現の変化を評価し、分子遺伝学的に検討していく。

C. 今後の展望 (研究によって明らかにしなければならないこと)

第17回川崎病全国調査16952例のうち川崎病の主要症状が4症状以下の者を不全型と定義した。不全型2384例(15%)存在し、完全型13569例(85%)であった。冠状動脈障害の発生頻度は完全型で5%であり不全型では9%と統計学的有意差を持って不全型で多かった ($p < 0.05$)。また冠状動脈障害を持つ者は778例報告されておりその内、不全型は153例(20%)を占めた。不全型の内訳は4症状の者が95例(12%)、3症状および以下58例(8%)であった。これらの結果より、不全型は、決して軽症例でなく迅速な診断と的確な治療の必要性が示唆された。川崎病不全型の診断に超音波を用いる試みを行い、その有用性を報告した¹。急性期に冠状動脈周囲のエコー輝度を測定することにより、川崎病不全型の早期診断が可能となった。また、我々は、川崎病急性期に免疫グロブリンの治療有効性を予測するスコアを開発し、それを報告した²。今後、それらを用いてより効果的治療法の開発を行う予定である。免疫グロブリン治療に抵抗する群に対する治療法として、ステロイドによる追加療法の有効性を報告した³。また、米国からは抗サイトカイン療法の有効性が報告されている⁴。今後、これらの治療法と遺伝子発現の変化を評価し、分子遺伝学的に検討していく。

D. 文献

1. 石井正浩 川崎病心エコー診断のコツ：小児から成人まで Jpn J Med Ultrasonics 2007;34:19-26
2. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K,

Sugahara Y, Iemura M, Matsuishi T. Prediction of resistance to intravenous immuno-globulin treatment in patients with Kawasaki disease. J Pediatr 2006;149:237-240

3. Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. Pediatr Int, 2001;43:211-217
4. Burns JC, Mahson WH, Hauger SB, Janai H, Bastain JF, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. J Pediatr. 2005;146:662-667

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, Matsuishi T: Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. J Pediatr, 149(2) : 237-40, 2006.
2. 石井正浩：Ⅲ川崎病 EBMに基づく免疫グロブリン治療は？. EBM 小児疾患の治療 2007-2008, 中外医学社, 東京, 2007, 114-118.
3. 石井正浩：川崎病を総合的に科学する. 小児科診療 特集/川崎病—川崎病を総合的に科学する—, 69(7), 序文 2006.
4. 家村素史, 岸本慎太郎, 石井正浩：Ⅳ. 遠隔期管理 川崎病遠隔期の炎症病変、血管機能・形態、動脈硬化病変への進行抑制. 小児科診療 特集/川崎病—川崎病を

総合的に科学する－, 69 (7),
1021-1026, 2006.

5. 菅原洋子、伊藤晋一、工藤嘉公、
須田憲治、石井正浩：V. 心血管
後遺症の治療 巨大冠動脈瘤の抗
血栓療法. 小児科診療 特集／川
崎病－川崎病を総合的に科学する
－, 69 (7), 1039-1042, 2006.
6. 中畑弥生、石井正浩、平石聰：VI.
画像診断 心臓超音波法. 小児科
診療 特集／川崎病－川崎病を総
合的に科学する－, 69 (7),
1059-1063, 2006.

2. 学会発表

1. Ishii M : Echocardiography for
Kawasaki Disease. 11th Congress
of the World Federation for
Ultrasound in Medicine and
Biology, 2006, Seoul.
2. 石井正浩 : 川崎病の急性期および
遠隔期の諸問題. 第42回日本小児
循環器学会総会・学術集会ラン
チオンセミナー, 2006, 名古屋.
3. 石井正浩 : 川崎病遠隔期の諸問
題：心血管病変を中心として. 第
19回弘前ハートカンファランス,
2006, 弘前.
4. 宮下朋子、越野浩江、石井正浩、
中畑弥生、箕浦克則：心不全を呈
した川崎病の1例. 第18回関東川
崎病研究会, 2006, 東京.
5. 石井正浩、福田直人、森口昌彦、
木村純人、緒方昌平、中畑弥生：
血管内超音波所見よりステント留
置術を選択した右冠状動脈狭窄の
1例. 第18回関東川崎病研究会,
2006, 東京.
6. 石井正浩 : 川崎病冠動脈病変への
カテーテル治療及び外科的治療の
遠隔期予後. 第10回川崎病治療懇
話会, 2006, 東京.
7. Muta H, Tashiro T, Ogawa S,
Ayusawa M, Ikeda H, Iemura M,
Nakahata Y, Kimura S, Suda K,
Matsuishi T, Ishii M . Long-
Term Follow-Up Results of
Catheter Intervention and
Coronary Artery Bypass Grafting
for Stenotic Lesions after
Kawasaki Disease -Multi-Center
Collaborative Study-.
Scientific Sessions 2006, 2006,
Chicago. (Circulation,
Supplement II 114(18):504,
2006)
8. 石井正浩、牟田広実、木村純人、
中畑弥生、家村素史、小川俊一、
鮎沢衛、池田久雄：川崎病後冠動
脈狭窄病変に対するカテーテル治
療の遠隔期予後：多施設による検
討. 第18回日本 Pediatric
Interventional Cardiology 研究
会, 2007, 福岡.
9. 宮下朋子、林初香、箕浦克則、石
井正浩 : 頸部CTにて咽後膿瘍が疑
われた川崎病の一例. 第2回神奈
川県川崎病研究会, 2007, 神奈川.
10. 緒方昌平、木村純人、藤野宣之、
橘田一輝、林初香、箕浦克則、石
井正浩 : 免疫グロブリン不応例に
対する再治療；ステロイドパルス
療法の検討. 第2回神奈川県川崎
病研究会, 2007, 神奈川.
11. 石井正浩、木村純人、中畑弥生、
牟田広実、家村素史、小川俊一、
鮎沢衛、池田久雄：川崎病後冠動
脈狭窄病変に対するカテーテル

治療（PCI）の遠隔期予後に関する
他施設研究. 第2回神奈川県川崎
病研究会, 2007, 新横浜.

2. 実用新案登録
該当なし

F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

3. その他
該当なし

1. 特許取得
該当なし

平成18年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

総合・分担研究報告

「川崎病の原因究明、診断、治療、長期予後管理に向けた研究の方向性の検討」

研究成果の刊行に関する一覧表

（該当なし）

平成18年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
総合・分担研究報告
「川崎病の原因究明、診断、治療、長期予後管理に向けた研究の方向性の検討」

研究成果の刊行物・別刷

(該当なし)