

表6 性別、初診時年齢別、診断別死亡例の割合

総数		総数	死亡例	(%)
		23,337	6	0.03
性別	男	13,523	5	0.04
	女	9,814	1	0.01
年齢別	0～5カ月	2,033	4	0.20
	6～11カ月	4,075	1	0.02
	1歳	5,845	1	0.02
診断別	定型例	18,620	5	0.03
	不定型例	648	0	—
	容疑例	4,069	1	0.02

状をもつ患者の割合が高かった (表5)。

7. 家族歴

同胞例ありの割合は報告患者中1.4%(男1.4%, 女1.5%)であった。

両親のいずれかに川崎病の既往歴ありは165人(男103人, 女62人)報告され, 報告患者中0.7%(男0.8%, 女0.6%)であった。既往歴を有する両親の内訳は父76人, 母85人, 不明4人であった。これらは前回報告[102人(父45人, 母55人)]よりも多かった。

8. 再発例

再発例の割合は, 報告患者中3.5%(男3.6%, 女3.4%)であった。

性・年齢別にみると, 男女とも5歳までは年齢とともに再発患者の割合が増加していた。

9. 死亡例

死亡例は2年間で6人(男5人, 女1人)報告され, 致命率は0.03%であった。死亡例の初診時年齢は4人が6カ月未満の若年児で, そのうち3人が発病後1カ月以内の急性期の死亡であった。診断別には5人が定型例であった(表6)。

10. 心障害例

心障害については, 発病後1カ月以内に出現した「急性期」と1カ月以降も残存する「後遺症」に分けて調査を実施した。

報告患者中, 急性期の割合は11.0%(男

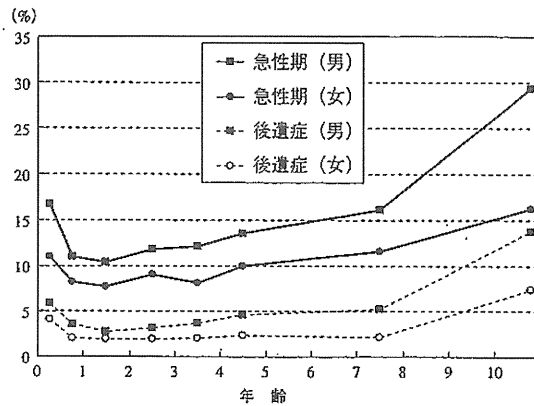


図6 性別、年齢別心障害の出現率

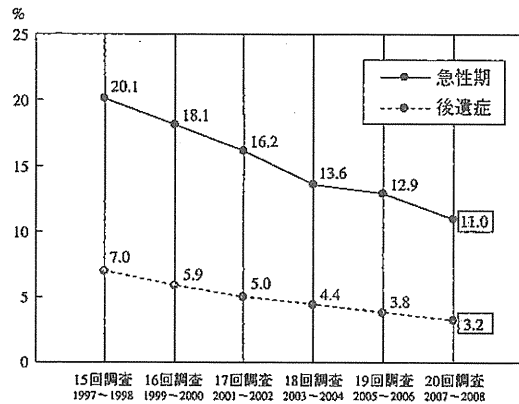


図7 心障害の出現割合の年次推移

12.5%, 女9.0%), 後遺症の割合は3.2%(男3.9%, 女2.3%)であり, 急性期の割合は前回よりも減少した。今回も後遺症は急性期に比べて男女とも1/3以下に減少していた。両者とも男が高率を示し, 性・年齢別にみると男女とも若年児と高年児が高く, 急性期, 後遺症ともに1歳に窪みをもつゆるやかなU字型のカーブを示していた(図6)。どちらの割合も, 第15回調査(1997～1998年)から第20回調査(2007～2008年)の間に半分ちかくに減少していた(図7)。

報告患者に占める急性期の心障害種類別割合は, 冠動脈の拡大8.54%, 弁膜病変1.64%, 瘤1.21%, 巨大瘤0.25%, 狭窄0.03%, 心筋梗塞0.01%であった。前回と比べて, 狭窄以外はいずれも減少した。性別にみると, 弁膜病変以外

表7 種類別, 性別, 年齢別心障害の出現率

		総数(%)	巨大瘤(%)	瘤(%)	拡大(%)	狭窄(%)	心筋梗塞(%)	弁膜病変(%)
急性期	総数	23,337 (100)	58 (0.25)	282 (1.21)	1,992 (8.54)	8 (0.03)	3 (0.01)	383 (1.64)
	性別							
	男	13,523 (100)	44 (0.33)	203 (1.50)	1,331 (9.84)	5 (0.04)	3 (0.02)	212 (1.57)
	女	9,814 (100)	14 (0.14)	79 (0.80)	661 (6.74)	3 (0.03)	0 (-)	171 (1.74)
後遺症	年齢別							
	2歳未満	11,953 (100)	24 (0.20)	147 (1.23)	969 (8.11)	2 (0.02)	3 (0.03)	164 (1.37)
	2歳以上	11,384 (100)	34 (0.30)	135 (1.19)	1,023 (8.99)	6 (0.05)	0 (-)	219 (1.92)
	総数	23,337 (100)	59 (0.25)	188 (0.81)	435 (1.86)	5 (0.02)	2 (0.01)	114 (0.49)
後遺症	性別							
	男	13,523 (100)	48 (0.35)	138 (1.02)	307 (2.27)	4 (0.03)	2 (0.01)	68 (0.50)
	女	9,814 (100)	11 (0.11)	50 (0.51)	128 (1.30)	1 (0.01)	0 (-)	46 (0.47)
	年齢別							
2歳未満	11,953 (100)	23 (0.19)	91 (0.76)	233 (1.95)	1 (0.01)	1 (0.01)	47 (0.39)	
2歳以上	11,384 (100)	36 (0.32)	97 (0.85)	202 (1.77)	4 (0.04)	1 (0.01)	67 (0.59)	

はすべて男で高かった。出現率を2歳未満と2歳以上の2区分に分けてみると、巨大瘤、冠動脈の拡大、狭窄、弁膜病変の出現率は2歳以上で高率にみられた。

報告患者に占める後遺症の種類別割合は、冠動脈の拡大1.86%、瘤0.81%、弁膜病変0.49%、巨大瘤0.25%、狭窄0.02%、心筋梗塞0.01%であった。性別にみると、すべて男で高かった。とくに巨大瘤は、男が女の3.2倍の出現率であった。出現率を2歳未満と2歳以上の2区分に分けてみると、巨大瘤、瘤、狭窄、弁膜病変の出現率は2歳以上で高率にみられた。とくに巨大瘤は、2歳以上が2歳未満の1.7倍の出現率であった。

心障害の種類別の観察では、瘤、冠動脈の拡大、狭窄、弁膜病変は、急性期に比べて後遺症では減少していたが、巨大瘤では減少がみられなかった(表7)。

11. 初診時病日および γ -グロブリン治療開始時病日

患者の初診日は第4病日をもっとも多く24.6%であり、第4病日までに受診した者は67.0%であった。2歳未満と2歳以上の2区分に分けてみると、第4病日までに受診した者は2歳未満では71.4%を占めていたが、2歳以上では62.4%であり、2歳以上の年長児の受診が遅れる傾向がみ

られた。

γ -グロブリンの投与開始日は第5病日をもっとも多く37.5%であった。年齢別にみると、2歳未満に早く投与を開始する傾向がみられ、第5病日までに投与を開始された者の割合は2歳未満では69.3%、2歳以上では59.6%であった(表8)。

12. γ -グロブリン治療

γ -グロブリン治療を受けた者は87.0%(男87.4%、女86.6%)であった。

γ -グロブリン1日あたりの投与量は、1,900~2,099 mg/kgの者がもっとも多く77.0%、次いで900~1,099 mg/kgが19.7%であった。投与期間は1日をもっとも多く87.5%、次いで2日11.6%であった。 γ -グロブリンの1日投与量と使用日数から計算した使用総量は、1,900~2,099 mg/kgがもっとも多く88.5%、次いで900~1,099 mg/kgが8.5%、1,700~1,899 mg/kg、2,100 mg/kg+がともに1.1%であった。前回に比べてさらに2,000 mg/kg×1日の短期間大量投与が増加し、治療を受けた者の9割近くを占めていた(表9, 図8)。

13. 追加治療

追加治療(γ -グロブリン投与)の割合は、前回 γ -グロブリン使用例のうち16.5%であった。診断別では定型例が多く、男女別では男で多

かった。2歳未満と2歳以上の2区分に分けてみると、2歳以上で多かった。

追加治療（ステロイド投与）の割合は全体の5.0%であった。診断別では不定型例がやや多く、性別では男で多かった。2歳未満と2歳以上の2区分に分けてみると、2歳以上で多かった。

追加治療（インフリキシマブ投与）の割合は全体の0.4%であった。診断別では不定型例がやや多く、性別では男で多かった。2歳未満と2歳以上の2区分に分けてみると、2歳以上で多かった。

追加治療（免疫抑制薬投与）の割合は全体の

0.2%であった。診断別では定型例が多く、性別では男で多かった。2歳未満と2歳以上の2区分に分けてみると、2歳未満で多かった（表10）。

14. 心臓以外の合併症

今回の調査ではじめて心臓以外の合併症を調べた結果、肝障害（入院時のASTとALTがともに50 IU/L以上）27.4%、胆嚢腫大1.6%、関節痛または関節炎1.1%、無菌性髄膜炎0.55%、麻痺性イレウス0.45%、播種性血管内凝固（DIC）0.081%、顔面神経麻痺0.0043%であった。

診断別では、関節痛または関節炎、無菌性髄

表8 年齢別、初診時およびγ-グロブリン投与開始時病日の分布

	総数 (%)	2歳未満 (%)	2歳以上 (%)
初診時			
総数	23,332 (100)	11,949 (100)	11,383 (100)
第1病日	1,151 (4.9)	763 (6.4)	388 (3.4)
第2病日	3,478 (14.9)	2,094 (17.5)	1,384 (12.2)
第3病日	5,261 (22.5)	2,770 (23.2)	2,491 (21.9)
第4病日	5,741 (24.6)	2,899 (24.3)	2,842 (25.0)
第5病日	4,057 (17.4)	1,920 (16.1)	2,137 (18.8)
第6病日	1,999 (8.6)	861 (7.2)	1,138 (10.0)
第7病日	819 (3.5)	320 (2.7)	499 (4.4)
第8病日	373 (1.6)	140 (1.2)	233 (2.0)
第9病日	184 (0.8)	56 (0.5)	128 (1.1)
第10病日以上	269 (1.2)	126 (1.1)	143 (1.3)
投与時			
総数	20,290 (100)	10,238 (100)	10,052 (100)
第1病日	12 (0.1)	7 (0.1)	5 (0.0)
第2病日	188 (0.9)	130 (1.3)	58 (0.6)
第3病日	1,128 (5.6)	738 (7.2)	390 (3.9)
第4病日	4,150 (20.5)	2,383 (23.3)	1,767 (17.6)
第5病日	7,608 (37.5)	3,836 (37.5)	3,772 (37.5)
第6病日	3,991 (19.7)	1,807 (17.6)	2,184 (21.7)
第7病日	1,848 (9.1)	757 (7.4)	1,091 (10.9)
第8病日	735 (3.6)	291 (2.8)	444 (4.4)
第9病日	304 (1.5)	121 (1.2)	183 (1.8)
第10病日以上	326 (1.6)	168 (1.6)	158 (1.6)

*1: 初診時病日不明5人を除く23,332人を集計した

*2: γ-グロブリン使用例20,313人のうち1日投与量、投与日数、投与開始時病日不明23人を除く20,290人を集計した

膜炎, 麻痺性イレウス, DICは不定型例でやや多く, 肝障害, 胆嚢腫大は定型例が多かった。

性別では関節痛または関節炎, 無菌性髄膜炎, 肝障害は女で多く, 胆嚢腫大, 麻痺性イレウスは男で多かった。

年齢を2歳未満と2歳以上の2区分にして観察すると, 関節痛または関節炎, 胆嚢腫大, 麻痺性イレウス, DICは2歳以上で多く, 無菌性髄膜炎, 肝障害は2歳未満が多かった。

顔面神経麻痺は1例のみ (6歳の男の定型例) にみられた (表11)。

◆ 要 約

①2年間の報告患者数は23,337人〔2007年11,581人 (男6,684人, 女4,897人), 2008年11,756人 (男6,839人, 女4,917人), 性比1.38〕

で, 2008年12月末までの患者数は合計249,019人 (男144,350人, 女104,669人) となり, 2000年以降, 患者数は急上昇を続けている。

②0~4歳人口10万対罹患率は, 2007年215.3 (男242.6, 女186.6), 2008年218.6 (男248.2,

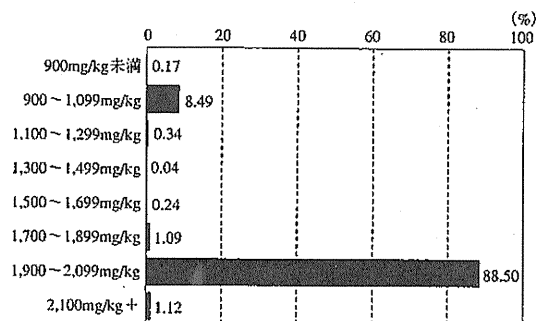


図8 γ-グロブリン使用総量 (初回) の分布
γ-グロブリン使用例20,313人のうち1日投与量, 投与人数不明9人を除く20,304人を集計

表9 γ-グロブリン1日投与量 (mg/kg) 別, 投与日数の分布

投与量 (mg/kg)	総数・割合 (%)		1日	2日	3日	4日	5日	
	総数	割合 (%)	総数	総数	総数	総数	総数	
総数*	20,304	100	17,765 (87.5)	2,346 (11.6)	41 (0.2)	21 (0.1)	131 (0.6)	
~299 mg/kg	17	0.08	3	3	1	1	9	
300~499 mg/kg	143	0.70	3	8	13	9	110	
500~699 mg/kg	27	0.13	4	3	6	9	5	
700~899 mg/kg	30	0.15	12	11	3	0	4	
900~1,099 mg/kg	4,006	19.73	1,712	2,272	17	2	3	
1,100~1,299 mg/kg	71	0.35	58	12	1	0	0	
1,300~1,499 mg/kg	7	0.03	6	1	0	0	0	
1,500~1,699 mg/kg	34	0.17	33	1	0	0	0	
1,700~1,899 mg/kg	199	0.98	199	0	0	0	0	
1,900~2,099 mg/kg	15,642	77.04	15,607	35	0	0	0	
2,100 mg/kg+	128	0.63	128	0	0	0	0	
再投	200 mg/kg	11	0.05	0	2	1	0	8
	400 mg/kg	130	0.64	2	8	12	9	99
	1,000 mg/kg	3,872	19.07	1,636	2,215	16	2	3
	2,000 mg/kg	15,209	74.91	15,175	34	0	0	0
	その他	1,082	5.33	952	87	12	10	21

*: γ-グロブリン使用例20,313人のうち1日投与量, 投与日数不明9人を除く20,304人を集計した
() 内は横向き%を示す

女187.4)であった。両年とも、罹患率は史上第1位となった。

③最近8年間(2001~2008年)の月別患者数は男女とも、10月が少なく1月が多かった。ま

た、すべての月で男が多かった。とくに2006年以降の1月は、以前に比べて極端に多くなって

いた。
④2007年、2008年平均の性・年齢別罹患率で

表10 性別、年齢別、診断別追加治療ありの割合

		総数* (%)	γ-グロブリン追加投与 (%)	総数 (%)	ステロイド投与 (%)	インブリキシマブ投与 (%)	免疫抑制薬投与 (%)
総数		20,313 (100)	3,351 (16.5)	23,337 (100)	1,173 (5.0)	81 (0.35)	54 (0.23)
性別	男	11,813 (100)	2,112 (17.9)	13,523 (100)	754 (5.6)	54 (0.40)	40 (0.30)
	女	8,500 (100)	1,239 (14.6)	9,814 (100)	419 (4.3)	27 (0.28)	14 (0.14)
年齢別	2歳未満	10,251 (100)	1,549 (15.1)	11,953 (100)	486 (4.1)	25 (0.21)	36 (0.30)
	2歳以上	10,062 (100)	1,802 (17.9)	11,384 (100)	687 (6.0)	56 (0.49)	18 (0.16)
診断別	定型例	17,304 (100)	3,018 (17.4)	18,620 (100)	1,027 (5.5)	76 (0.41)	49 (0.26)
	不定型例	534 (100)	85 (15.9)	648 (100)	38 (5.9)	3 (0.46)	1 (0.15)
	容疑例	2,475 (100)	248 (10.0)	4,069 (100)	108 (2.7)	2 (0.05)	4 (0.10)

*: γ-グロブリン使用例20,313人を集計した

表11 性別、年齢別、診断別心臓以外の合併症の数

		患者数 (%)	心臓以外の合併症の種類 (%)						
			関節痛または関節炎	無菌性髄膜炎	肝障害	胆嚢腫大	麻痺性イレウス	顔面神経麻痺	DIC
総数		23,337 (100)	264 (1.13)	129 (0.55)	6,396 (27.41)	379 (1.62)	104 (0.45)	1 (0.00)	19 (0.08)
性別	男	13,523 (100)	149 (1.10)	74 (0.55)	3,568 (26.38)	240 (1.77)	67 (0.50)	1 (0.01)	11 (0.08)
	女	9,814 (100)	115 (1.17)	55 (0.56)	2,828 (28.82)	139 (1.42)	37 (0.38)	0 (-)	8 (0.08)
年齢別	0~5カ月	2,033 (100)	8 (0.39)	46 (2.26)	413 (20.31)	12 (0.59)	3 (0.15)	0 (-)	2 (0.10)
	6~11カ月	4,075 (100)	6 (0.15)	18 (0.44)	1,277 (31.34)	56 (1.37)	4 (0.10)	0 (-)	1 (0.02)
	1歳~	5,845 (100)	32 (0.55)	8 (0.14)	1,646 (28.16)	82 (1.40)	9 (0.15)	0 (-)	3 (0.05)
	2歳~	3,842 (100)	45 (1.17)	8 (0.21)	1,054 (27.43)	56 (1.46)	14 (0.36)	0 (-)	1 (0.03)
	3歳~	2,697 (100)	43 (1.59)	16 (0.59)	702 (26.03)	62 (2.30)	19 (0.70)	0 (-)	0 (-)
	4歳~	2,135 (100)	42 (1.97)	12 (0.56)	549 (25.71)	42 (1.97)	19 (0.89)	0 (-)	4 (0.19)
	5歳~	1,186 (100)	40 (3.37)	7 (0.59)	313 (26.39)	29 (2.45)	8 (0.67)	0 (-)	1 (0.08)
	6歳~	681 (100)	16 (2.35)	10 (1.47)	196 (28.78)	20 (2.94)	13 (1.91)	1 (0.15)	4 (0.59)
	7歳~	358 (100)	14 (3.91)	2 (0.56)	98 (27.37)	9 (2.51)	5 (1.40)	0 (-)	0 (-)
	8歳~	190 (100)	4 (2.11)	0 (-)	57 (30.00)	5 (2.63)	1 (0.53)	0 (-)	0 (-)
診断別	定型例	18,620 (100)	219 (1.18)	87 (0.47)	5,492 (29.50)	333 (1.79)	85 (0.46)	1 (0.01)	15 (0.08)
	不定型例	648 (100)	11 (1.70)	7 (1.08)	139 (21.45)	9 (1.39)	7 (1.08)	0 (-)	2 (0.31)
	容疑例	4,069 (100)	34 (0.84)	35 (0.86)	765 (18.80)	37 (0.91)	12 (0.29)	0 (-)	2 (0.05)

は、男女とも月齢9～11カ月にピーク（人口10万対男449.4，女305.5）をもつ一峰性の山がみられた。罹患率の性比は、月齢12～14カ月でもっとも大きく1.56であった。

⑤最近4年間の都道府県別罹患率の地域差をみると、2005年に罹患率の高い地域は、和歌山、大分、石川と関東、近畿、九州の一部の県であったが、2006年にはそれらの周辺地域に拡がり、関東甲信越では罹患率の上昇が目立った。2007年には、関東甲信越のみでなく近畿、四国でも罹患率の上昇がみられ、東北、北海道でも高い罹患率が観察されるようになった。2008年には、さらに中国、四国、九州南部にも高率地域が拡がった。

⑥診断基準への一致度をみると、定型例79.8%，不定型例2.8%，容疑例17.4%であった。

⑦容疑例の主要症状の数は四つがもっとも多く65.4%，次いで三つ26.1%，二つ5.9%，一つ0.8%，不明1.8%であった。性別にみても同じ傾向であった。

⑧同胞例の出現頻度は1.4%，再発例の出現頻度は3.5%であった。両親のいずれかに川崎病の既往歴がある者の割合は0.7%であった。

⑨死亡例は2年間に6人（男5人，女1人）報告され、全体の0.03%を占めていた。

⑩急性期の心障害の割合は11.0%であった。種類別の割合は、冠動脈の拡大8.54%，弁膜病変1.64%，瘤1.21%，巨大瘤0.25%，狭窄0.03%，心筋梗塞0.01%であった。前回と比べて、狭窄以外いずれも減少した。弁膜病変以外すべて男が高く、巨大瘤、冠動脈の拡大、狭窄、弁膜病変の出現率は2歳以上で高率にみられた。

⑪後遺症の割合は3.2%であった。種類別の割合は、冠動脈の拡大1.86%，瘤0.81%，弁膜病変0.49%，巨大瘤0.25%，狭窄0.02%，心筋梗塞0.01%であった。すべて男で高く、巨大瘤、瘤、狭窄、弁膜病変の出現率は2歳以上で高率であった。瘤、冠動脈の拡大、狭窄、弁膜病変は、急性期に比べて後遺症では減少していたが、

巨大瘤では減少がみられなかった。

⑫患者の初診日は第4病日をもっとも多く24.6%であり、第4病日までに受診した者は67.0%で、2歳以上の年長児の受診が遅れる傾向が観察された。

⑬ γ -グロブリンの投与開始日は第5病日をもっとも多く、37.5%であった。年齢別にみると、2歳未満に早く投与を開始する傾向がみられた。

⑭ γ -グロブリン治療を受けた者は87.0%を占め、1日あたり投与量は2,000 mg/kgがほとんどであり、2,000 mg/kg×1日の短期間大量投与が前回に比べさらに増加した。初回 γ -グロブリン治療を受けた者のうち、 γ -グロブリンの追加治療を受けた者の割合は16.5%であった。

⑮ γ -グロブリン以外の追加治療（ステロイド投与、インフリキシマブ投与、免疫抑制薬投与）の割合は、それぞれ全体の5.0%，0.4%，0.2%であった。

⑯心臓以外の合併症の割合は、肝障害27.4%，胆嚢腫大1.6%，関節痛または関節炎1.1%，無菌性髄膜炎0.55%，麻痺性イレウス0.45%，DIC 0.081%，顔面神経麻痺0.0043%であった。診断別では、関節痛または関節炎、無菌性髄膜炎、麻痺性イレウス、DICは不定型例がやや多く、肝障害、胆嚢腫大は定型例で多かった。性別では、関節痛または関節炎、無菌性髄膜炎、肝障害は女で多く、胆嚢腫大、麻痺性イレウスは男で多かった。2歳未満と2歳以上の2区分に分けてみると、関節痛または関節炎、胆嚢腫大、麻痺性イレウス、DICは2歳以上で多く、無菌性髄膜炎、肝障害は2歳未満で多かった。

◆ おわりに

本研究は、特定非営利活動法人日本川崎病研究センター（理事長：川崎富作）の研究費によって実施しました。第1回全国調査以来、終始変らぬご協力を賜った関係医療機関の小児科医各位に深く感謝いたします。

文献

- 1) 小児MCLS研究班(班長:神前章雄):小児MCLS全国調査成績,昭和45年度予備調査成績と昭和46年度個人調査成績の概要. 1971
- 2) 重松逸造,柳川 洋:いわゆる川崎病について. 日本公衆衛生雑誌 22 (6):306-312, 1975
- 3) 柳川 洋:川崎病の実態. 公衆衛生情報 5 (12):22-29, 1975
- 4) 柳川 洋:川崎病の疫学. 日本臨牀 34 (2):275-283, 1976
- 5) 川崎病研究班:最近(1977-78年)におけるMCLS(川崎病)の実態-第5回全国調査結果の速報-. 小児科 20 (7):755-757, 1979
- 6) 川崎病研究班:MCLS(川崎病の多発)-第6回全国調査成績の速報-. 小児科 22 (1):53-58, 1981
- 7) 川崎病研究班:最近(1981年1月-82年6月)におけるMCLS(川崎病)の実態-第7回全国調査成績の速報-. 小児科 24 (1):53-58, 1983
- 8) 厚生省川崎病研究班:第8回川崎病全国調査成績. 小児科 26 (9):1049-1053, 1985
- 9) 柳川 洋:川崎病の全国調査成績. 川崎病疫学データのすべて,日本心臓財団川崎病原因究明委員会・編,ソフトサイエンス社,東京, 37-51, 1986
- 10) 厚生省川崎病研究班:第9回川崎病全国調査成績. 小児科 28 (9):1059-1066, 1987
- 11) 柳川 洋,屋代真弓,藤田委由:川崎病の全国調査成績. 川崎病,川崎富作,重松逸造,濱島義博・他編,南江堂,東京, 18-31, 1988
- 12) 厚生省川崎病研究班:第10回川崎病全国調査成績. 小児科 31 (5):569-576, 1990
- 13) 厚生省川崎病研究班:第11回川崎病全国調査成績. 小児科 33 (3):309-316, 1992
- 14) 厚生省川崎病研究班:第12回川崎病全国調査成績. 小児科 35 (1):61-73, 1994
- 15) 厚生省川崎病研究班:第13回川崎病全国調査成績. 小児科 37 (4):363-383, 1996
- 16) 厚生省川崎病研究班:第14回川崎病全国調査成績. 小児科診療 61 (3):406-420, 1998
- 17) 厚生省川崎病研究班:第15回川崎病全国調査成績. 小児科診療 63 (1):121-132, 2000
- 18) 厚生省川崎病研究班:第16回川崎病全国調査成績. 小児科診療 65 (2):332-342, 2002
- 19) 柳川 洋,中村好一,屋代真弓・他編:川崎病の疫学-30年間の総括-. 診断と治療社,東京, 2002
- 20) 厚生労働省川崎病研究班:第17回川崎病全国調査成績. 小児科診療 67 (2):313-323, 2004
- 21) 厚生労働省川崎病研究班:第18回川崎病全国調査成績. 小児科診療 69 (2):281-292, 2006
- 22) 屋代真弓,中村好一,柳川 洋:川崎病疫学像の最近の推移 1989~2004. 日児誌 111 (6):740-745, 2007
- 23) 厚生労働省川崎病研究班:第19回川崎病全国調査成績. 小児科診療 71 (2):349-360, 2008
- 24) Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S et al.:A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. Pediatrics 54:271-276, 1974
- 25) Yanagawa H, Kawasaki T, Shigematsu I: Nationwide survey on Kawasaki disease in Japan. Pediatrics 80:58-62, 1987
- 26) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M et al.: A nationwide survey of Kawasaki disease in 1985-1986 in Japan. J Infect Dis 158 (6):1296-1301, 1988
- 27) Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y et al.: Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: From the nationwide survey in 1991 and 1992. Pediatrics 95 (4):475-479, 1995
- 28) Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y et al.: Results of 12 nationwide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan. Arch Pediatr Adolesc Med 149:779-783, 1995
- 29) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M et al.: Update of the epidemiology of Kawasaki disease in Japan, From the results of 1993-94 nationwide survey. J Epidemiol 6 (3):148-157, 1996
- 30) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M et al.: Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. Pediatrics 102 (6):e65, 1998
- 31) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M et al.: Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. Pediatrics 107 (3):e33, 2001
- 32) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R et al.: Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results from Nationwide Survey in 2005-2006. J Epidemiol 18 (4):167-172, 2008
- 33) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R et al.: Monthly observation of the numbers of patients and incidence rates of Kawasaki disease in Japan: results from nationwide surveys. J Epidemiol 18 (6):273-279, 2008

著者連絡先

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1
 自治医科大学公衆衛生学教室気付
 川崎病全国疫学調査事務局
 屋代真弓

川崎病容疑例（狭義の不全型）の疫学的特徴

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門¹⁾，日本赤十字社医療センター小児科²⁾

上原 里程¹⁾ 屋代 真弓¹⁾ 中村 好一¹⁾
柳川 洋¹⁾ 藺部 友良²⁾

川崎病容疑例（狭義の不全型）の疫学的特徴

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門¹⁾、日本赤十字社医療センター小児科²⁾

上原 里程¹⁾ 屋代 真弓¹⁾ 中村 好一¹⁾
柳川 洋¹⁾ 藺部 友良²⁾

要 旨

【目的】我が国の川崎病容疑例の疫学像を明らかにすること。【方法】1991年から2006年までの16年間に初診患者として川崎病全国調査に報告された患者のうち、診断について回答があった119,886人を対象とした。容疑例は診断の手引きに合致しないが川崎病の疑いが有る例として報告された患者で、人、場所、時間という記述疫学の三要素に着目して典型例（確実A）との相違を観察した。また、初回ガンマグロブリン投与頻度の経年変化と急性期の冠動脈障害発生頻度の経年変化を典型例と比較した。【結果】川崎病患者全体に占める容疑例の頻度は1991年では10.0%であったが2006年には14.8%となり、有意な増加傾向を示した($p < 0.001$)。3歳での頻度が最も低く(9.5%)、3歳より低年齢になる程および高年齢になる程容疑例の頻度は有意に上昇した(ともに $p < 0.001$)。2000年以降は冬と夏にピークを形成する典型例の発生パターンとほぼ同様の季節変動が観察された。容疑例の初回ガンマグロブリン投与頻度は1999年以降51%から58%の範囲でほぼ横ばいであった。1997年から2006年までの急性期冠動脈障害発生の頻度は典型例では19.2%から10.9%へ有意に減少していたが($p < 0.001$)、容疑例では4.3%から7.4%の範囲で有意な減少は観察されなかった($p = 0.64$)。【結論】川崎病容疑例の疫学像は典型例とは異なるが同様の季節変動を示すことから、典型例と同様の疾患をみている可能性が高いと考えられる。

キーワード：川崎病、記述疫学、容疑例、季節変動、冠動脈障害

はじめに

川崎病は診断の手引き（改訂5版）に記載されている6項目の主要症状のうち、5項目以上を満たす場合を典型例としているが、4項目しか満たさなくとも経過中に冠動脈瘤（拡大も含む）の発生を認める場合も川崎病と診断される¹⁾。2年ごとに実施している川崎病全国調査では、1991年と1992年の初診患者を対象とした第12回調査から典型例を確実A、主要症状の4項目を満たし冠動脈瘤（拡大）を伴う例を確実Bとして集計している。さらに、診断の手引きに合致しないが川崎病の疑いが有る場合を容疑例として初回の全国調査から集計している。1984年の改訂4版作成以降の全国調査での容疑例は、主要症状4項目を満たすが冠動脈瘤（拡大）を伴わない患者と冠動脈瘤（拡大）の有無に関わらず主要症状3項目以下のみ満たす患者を含んでいる²⁾。

川崎病容疑例は、川崎病患者の約10%程度に存在

し、1歳未満の低年齢や5歳以上の高年齢で頻度が高い^{3)~5)}。また、容疑例の約5%が急性期に冠動脈拡張病変を合併するし、全冠動脈瘤例の約15%は4主要症状例であり、約5%は3主要症状以下の例である⁶⁾。冠動脈瘤あるいは巨大冠動脈瘤を合併する例の報告も散見される⁷⁾⁸⁾。

本研究では1991年から2006年に発症し川崎病全国調査に報告された川崎病容疑例の疫学像を、典型例（確実A）との相違に注目して記述疫学的に明らかにすることを目的とした。

方 法

1991年から2006年までの16年間に初診患者として川崎病全国調査に報告された患者のうち、診断について回答があった119,886人を対象とした。容疑例と報告された患者数および川崎病全体に占める容疑例割合の経年変化、患者全体における年齢別の容疑例割合、および月別患者数の経年変化について典型例（確実A）との相違を観察した。川崎病全体に占める容疑例の割合を、2003年から2006年までの4年間について都道府県別に地図にして、川崎病全体の罹患率の地理的分布と比較した。また、初回ガンマグロブリン投与頻度の経年変化と急性期の冠動脈障害発生頻度の経年変

(平成21年5月25日受付)(平成21年9月16日受理)

別刷請求先：(〒329-0498) 下野市薬師寺3311-1

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学
部門 上原 里程

E-mail: u-ritei@jichi.ac.jp

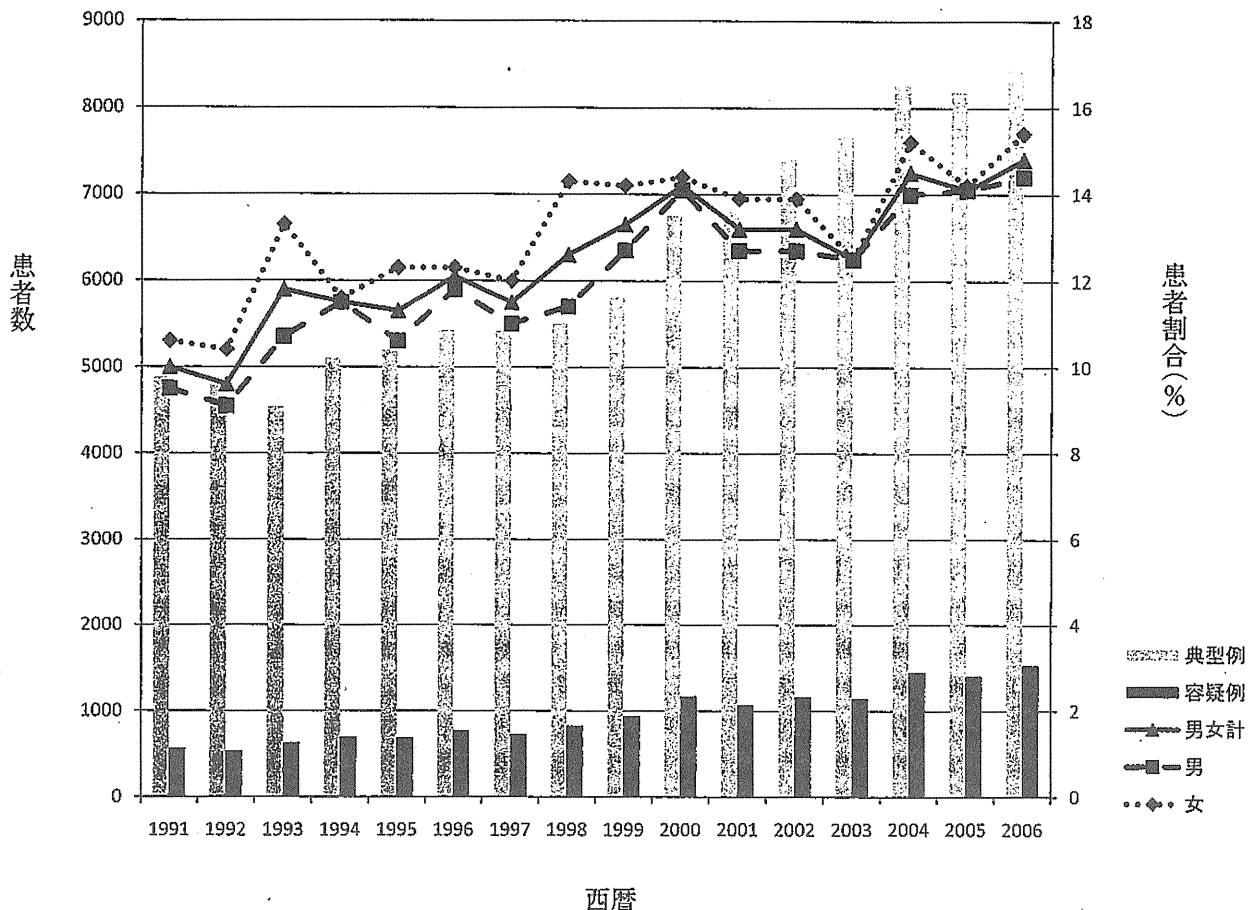


図1 容疑例と典型例(確実 A)の川崎病初診患者数および川崎病患者全体に占める容疑例の性別割合の経年変化: 1991 ~ 2006 年

化を典型例(確実 A)と比較した。冠動脈障害に関しては、1997年と1998年の2年間の初診患者を対象とした第15回全国調査から急性期と発症後1か月以降の後遺症とを分けて情報収集するようになったため、1997年から2006年までの10年間の経年変化を観察した。冠動脈障害は、拡張、瘤、および巨大瘤とした。経年変化の傾向性の検定は、Cochran-Armitage法を用い、有意水準5%未満を統計学的に有意と判断した。統計ソフトはSAS9.1(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

結果

1991年から2006年までの川崎病容疑例および典型例(確実 A)の初診患者数の経年変化を図1に示した。典型例(確実 A)だけでなく容疑例の患者数も増加傾向にあり、容疑例の患者数は1991年では565人だったのに対し2006年では1,530人となり、約3倍に増加した。川崎病患者全体に占める容疑例の頻度は1991年では10.0%であったが2006年には14.8%となり、有意な増加傾向を示した ($p < 0.001$) (図1)。性別の観察では男女ともに同様の傾向で、常に女兒において川崎病

全体に占める容疑例の頻度が大きかった。1991年から2006年までに報告された患者全体について容疑例と典型例(確実 A)の年齢別頻度を観察した。典型例の分布とは対照的に、容疑例では3歳での頻度が最も小さく(9.5%)、1歳未満では16.2%、10歳以上では17.5%というように、3歳より低年齢になる程および高年齢になる程容疑例の頻度は有意に上昇した(ともに $p < 0.001$)。月別患者数の観察では、1991年から1999年までは明確な季節変動は見られなかったのに対して、2000年以降は冬と夏にピークを形成する典型例(確実 A)の発生パターンとはほぼ同様の季節変動が観察された(図2)。2003年から2006年までの4年間における、川崎病全体に占める容疑例割合の地理的分布からは川崎病全体の罹患率の分布のような地理的な広がりを確認できなかった(図3)。また、沖縄県のように川崎病全体の罹患率が低いにも関わらず容疑例の頻度が高い地域があり、容疑例頻度の地理的分布は川崎病全体の罹患率の分布とは異なる特徴が観察された。初回ガンマグロブリン投与頻度は典型例(確実 A)において1999年以降90%以上であるのに対し、容疑例においては51%から58%の範囲ではほぼ横ばいで

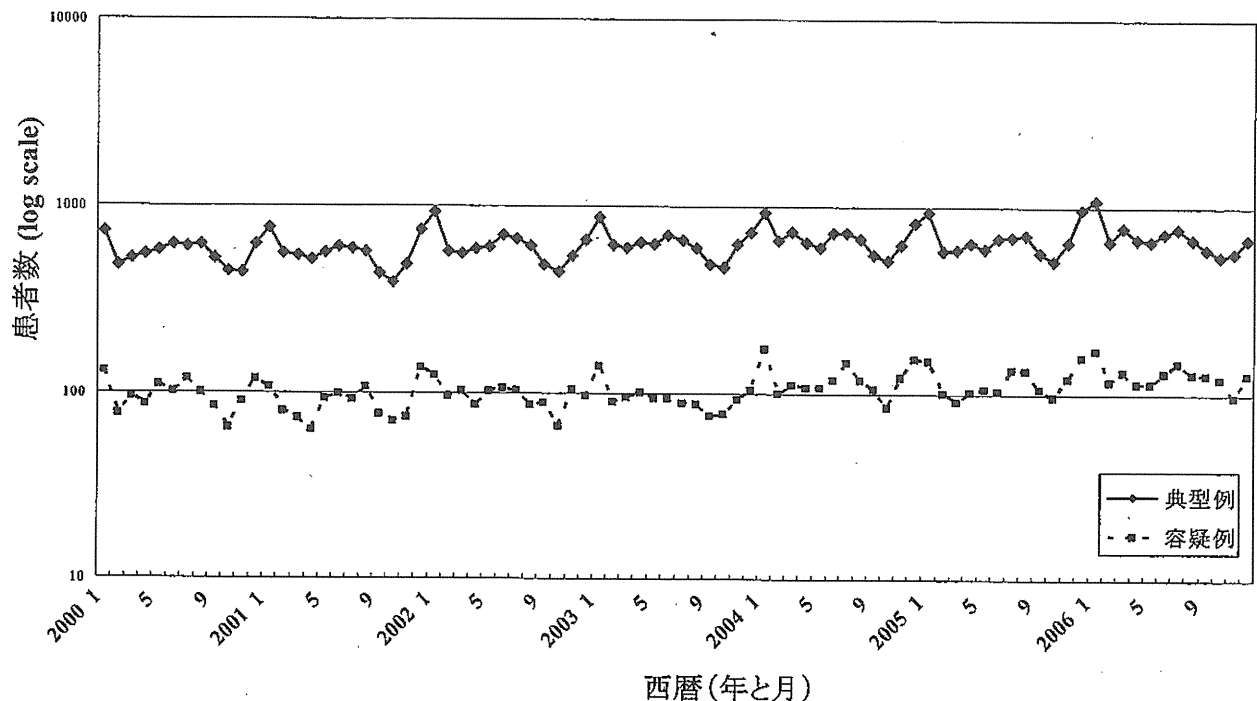


図2 川崎病の月別患者数の経年変化：容疑例と典型例（確実 A），2000～2006年
縦軸は患者数を log scale で示した。

あった。1997年以降の急性期冠動脈障害発生の頻度は、典型例（確実 A）では1997年の19.2%から2006年の10.9%へ有意に減少していたが（ $p < 0.001$ ），容疑例では4.3%から7.4%の範囲で有意な減少は観察されなかった（ $p = 0.64$ ）（図4）。

考 察

川崎病容疑例については診断の手引き（改訂5版）の備考欄に「主要症状を満たさなくても、他の疾患が否定され、本症が疑われる容疑例が約10%存在する」と記述されているが、実際の定義は定められていない。川崎病全国調査における容疑例の定義は「診断の手引きに合致しないが疑いがある」例であり、主要症状4項目を満たすが冠動脈瘤（拡大）を伴わない例と冠動脈瘤（拡大）の有無に関わらず主要症状3項目以下の例が含まれる。臨床的には確実 B と容疑例を合わせて広義の川崎病不全型と称してこの広義の不全型について患者特性を示す場合もあるが⁶⁾⁹⁾、本研究では全国調査の定義に従った容疑例の疫学特性を示した。患者の主要症状数を調査した第17回全国調査結果によれば、容疑例の約70%は冠動脈障害がない4主要症状例であり、冠動脈障害の有無に関わらない3主要症状以下の例は容疑例の約30%であった⁶⁾。第12回調査以降の全国調査では第17回調査を除いて主要症状数の調査がされていないため、今回は主要症状数別の分析はできなかった。

川崎病容疑例の疫学特性を示すために、人、場所、

時間という記述疫学の三要素に着目した¹⁰⁾。川崎病全体の患者数は、1990年半ば以降に明らかな流行はないものの急峻な増加が観察されている¹¹⁾。その内訳は、主に典型例（確実 A）の増加であるが、容疑例の患者数も1991年から2006年にかけては約3倍に増加しており、川崎病全体に占める容疑例の割合も有意に増加していた。容疑例の定義から考えられることは、容疑例には川崎病の病態を有するが主要症状が少なく診断の手引きを満たさなかった例から EB ウイルスなどのウイルスや細菌感染症など病態は異なるが症状が川崎病のそれと似ているいわゆる川崎病類似疾患¹²⁾の例まで幅広く含まれているということである。このことは、川崎病容疑例の患者数および容疑例割合の増加の解釈を難しくする。すなわち、川崎病ではあるが症状が少ない例が増えたのか、あるいは川崎病類似疾患の患者増加により容疑例が増加したのか区別ができないという問題である。ただし佐地らの記載した類似疾患¹²⁾の患者実数が全国調査に影響を及ぼすくらいに多いのかどうかは不明である。この問題を解決する糸口をつかむために、本研究では容疑例として報告される患者と典型例（確実 A）との相違に焦点をあて、容疑例の患者特性を典型例（確実 A）のそれと比較することにした。

年齢別頻度に関して、1991年から2006年までの全国調査に報告された患者全体のうち低年齢ほど容疑例の頻度が高くまた高年齢ほどその頻度が高いという結果は、これまでの報告と同様である⁶⁾。主要症状の揃い

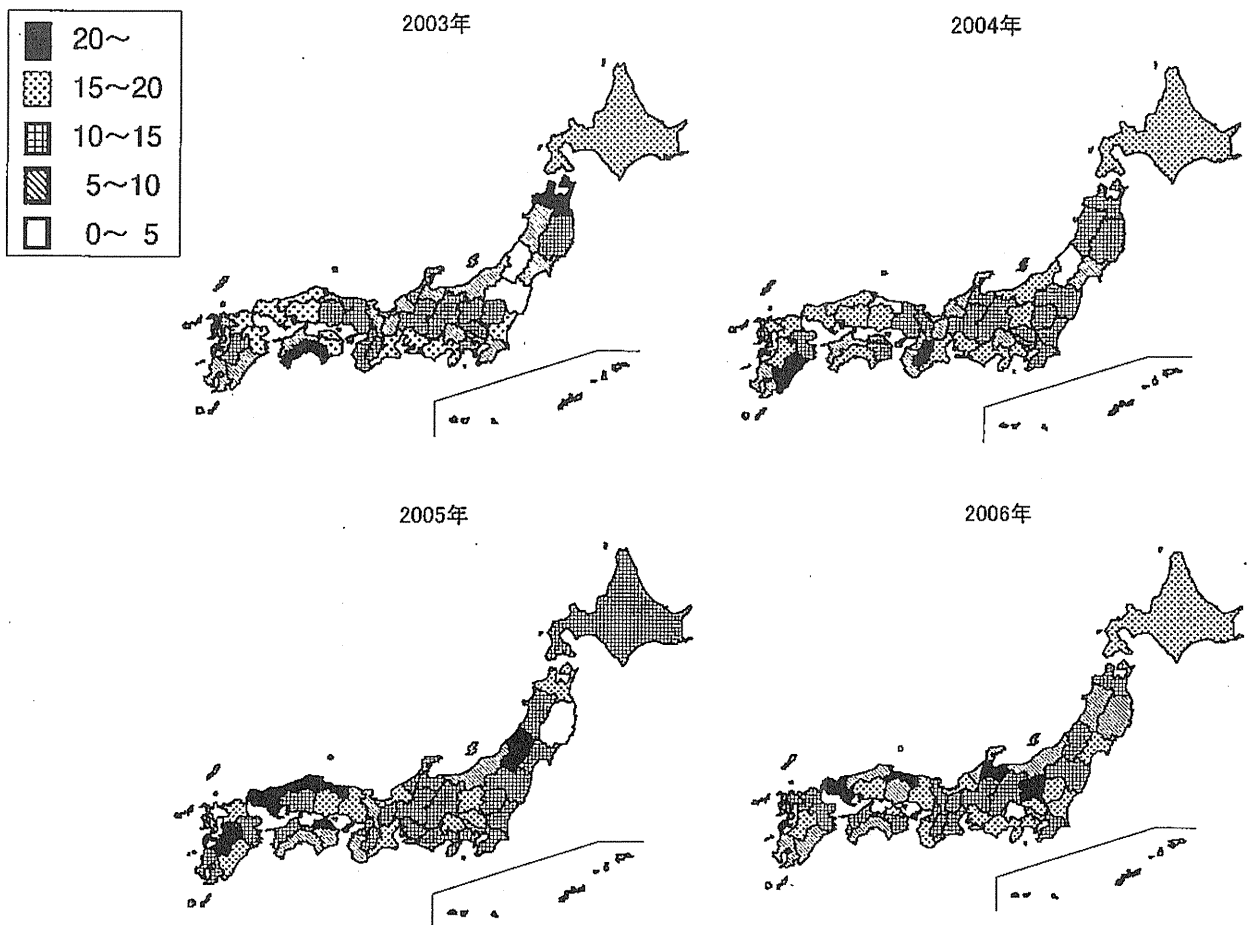


図3 川崎病患者全体に占める容疑例の割合：都道府県別，2003～2006年
塗り分け地図は，川崎病患者全体に占める容疑例の割合を5区分（5%未満，5%以上10%未満，10%以上15%未満，15%以上20%未満，20%以上）に分けて示した。

にくい低年齢と高齢では，持続する発熱がある患者では常に川崎病を念頭に入れる必要があるといえる。

川崎病の月別患者数の推移を観察した研究からは，1月に患者数が最も多く続いて7月にピークがある二峰性の周期性変動が報告されている¹³⁾。この周期性変動には，患者の約82%を占める典型例（確実A）の患者数変化が大きく寄与しているが，容疑例の患者数変化も2000年以降は同様の周期性変動を示したことは大変興味深い。1990年代の容疑例患者数の季節変動は典型例（確実A）のそれと異なり周期的な変化がなかった。同時期の容疑例には川崎病類似疾患の紛れ込みがかなりあったのではないかとすることも否定はできない。一方，2000年以降，容疑例患者数の季節変動パターンが典型例（確実A）のそれと極めて似ていたことから，2000年以降は容疑例として報告される患者には典型例（確実A）と発生原因を同じくする患者が相当数含まれていた可能性があると考えられる。川崎病の原因は不明であるが，これまでの疫学研究からはなんらかの感染症が関与していると考えられるの

で¹³⁾，容疑例の原因の一部には典型例（確実A）と同様になんらかの感染症の関与があるといえるかもしれない。

川崎病全体に占める容疑例割合の地理的分布の観察は，川崎病全体の罹患率の地理的分布と比較するために2003年から2006年の4年間について実施したが，罹患率の地理的変化と同様の変化は観察されなかった。この4年間の罹患率の地理的変動に関しては，全国に分散していた高罹患率地域が周辺に拡大し，2005年から2006年にかけて関東，中国，四国，九州地方へと広がっていく様子が観察された¹³⁾。しかし，容疑例割合の分布に小地域の流行とその拡大という変化はみられなかった。罹患率と容疑例割合という異なる指標で比較するという問題はあるにせよ，患者発生の多い地域で容疑例も多いというような関連はなさそうである。一方，罹患率は低い容疑例割合が大きいという地域が存在するのは興味深い。ただし，その地域の医師が容疑例をより診断する傾向にあるなどの影響も考慮しなければならない。

初回ガンマグロブリン投与および急性期冠動脈障害

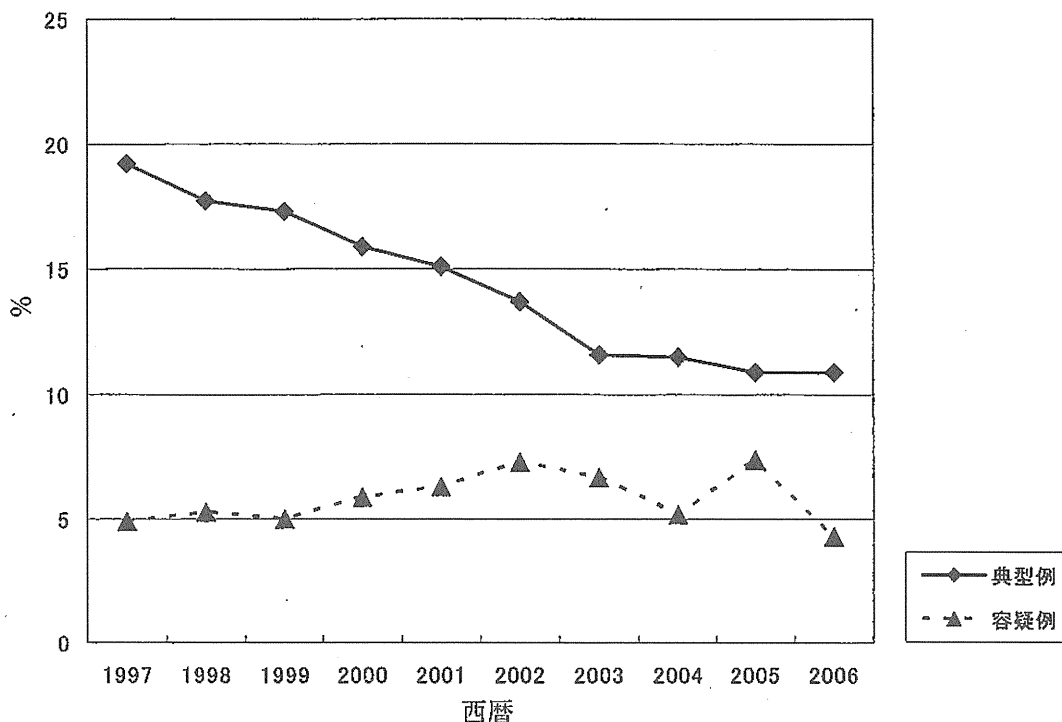


図4 急性期冠動脈障害を有した川崎病患者割合: 容疑例と典型例(確実 A), 1997～2006年

の頻度についても経年変化を観察した。2000年以降の初回ガンマグロブリン投与割合が典型例(確実 A)では90%以上であるのに対し、容疑例では55%程度であった。容疑例には軽症例が含まれているという認識もあり⁹⁾、ガンマグロブリン投与の必要性がないと判断された症例が多いことの表れと言える。しかし、症状が揃わないことから診断が遅れ、結果的にガンマグロブリン投与の適切な時期を逸してしまった例も含まれていると思われる。急性期冠動脈障害を有する頻度が1997年以降容疑例では減少していないという事実からも診断の遅れにより適切な治療が施せなかった症例が存在していることも推測される。容疑例のような症状が揃わない症例においても、巨大瘤を合併した例が報告されていることから⁷⁾、1歳未満の低年齢あるいは年長児では持続する発熱を有する患者に対しては適切な時期に治療が施せるよう常に川崎病を念頭に置く必要がある。

結 論

川崎病容疑例の疫学像は典型例(確実 A)とは異なるが同様の季節変動を示すことから、典型例(確実 A)と同様の疾患をみている可能性が高いと考えられる。

謝辞 川崎病全国調査にご協力下さった全国の小児科医各位に深謝する。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 厚生労働省川崎病研究班報告. 川崎病診断の手引き 改訂5版. 日児誌 2002; 106: 836-837.
- 菌部友良. 川崎病の臨床像と川崎病不全型. 小児科診療 2001; 64: 1133-1139.
- 藤山純一, 斉藤 徹, 近岡秀郎, 他. 川崎病不全型の臨床的検討. 小児科臨床 1993; 46: 1381-1385.
- Fukushige J, Takahashi Y, Ueda Y, et al. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. Acta Paediatr 1994; 83: 1057-1060.
- 菌部友良, 村松一洋, 土屋恵司, 他. 第16回川崎病全国調査成績よりみた川崎病容疑例および4主要症状以下例の冠動脈拡大性病変出現頻度. 小児科診療 2004; 67: 837-842.
- Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, et al. Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. Pediatr Int 2007; 49: 421-426.
- 深澤 満, 上田義治, 大淵典子, 他. 川崎病不全型. Prog Med 1988; 8: 91-95.
- 菌部友良. 川崎病不全型は重症化しやすいか—発熱1日で両側冠動脈瘤を形成した例を中心に—. 小児科診療 2000; 63: 685-691.
- 小川俊一. 不全型の診断と治療. 小児内科 2009; 41: 57-61.
- 中村好一. 基礎から学ぶ楽しい疫学. 第2版. 東京: 医学書院, 2006.
- Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006. J Epidemiol 2008; 18: 167-172.

- 12) 佐地 勉, 石北 隆, 小嶋靖子, 他. 川崎病類似疾患—Disease or Syndrome?—. 小児科 2000 ; 41 : 555—564.
- 13) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Monthly observation of the number of patients with Kawasaki disease and its incidence rates in Japan : Chronological and geographical observation from nationwide surveys. J Epidemiol 2008 ; 18 : 273—279.

Epidemiologic Features of Incomplete Kawasaki Disease in Japan

Ritei Uehara¹⁾, Mayumi Yashiro¹⁾, Yosikazu Nakamura¹⁾,
Hiroshi Yanagawa¹⁾ and Tomoyoshi Sonobe²⁾

¹⁾Department of Public Health, Jichi Medical University

²⁾Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Medical Center

[Background] The purpose of this study was to show the epidemiologic features of incomplete cases with Kawasaki disease in Japan.

[Methods] We investigated the epidemiologic characteristics of patients who were diagnosed as having incomplete Kawasaki disease on the database of nationwide surveys in Japan from 1991 to 2006. Those incomplete cases were defined that patients did not fulfill the clinical criteria of Kawasaki disease but other diseases could be excluded. We compared epidemiologic features of incomplete cases with those of complete cases with Kawasaki disease, which had five or six clinical symptoms.

[Results] The proportions of incomplete cases among total patients with Kawasaki disease were 10.0% and 14.8%, in 1991 and 2006, respectively. Those proportions significantly increased from 1991 to 2006 (trend $p < 0.001$). When we observed those proportions by age, it was the smallest in 3 years of age (9.5%). In a 7 year-period from 2000 to 2006, seasonal variation of number of incomplete cases was similar to that of complete cases with Kawasaki disease, which the number was the highest in January and the lowest in October. While the proportions of patients with complete Kawasaki disease who had coronary artery abnormalities in acute phase significantly declined from 1997 to 2006 (from 19.2% to 10.9%, trend $p < 0.001$), variation of those of incomplete cases who had coronary artery abnormalities in same period was not significant (range : 4.3—7.4%, $p = 0.64$).

[Conclusion] Similar seasonal variation between incomplete cases and complete cases may indicate that incomplete Kawasaki disease reported to the nationwide surveys probably have similar etiology of complete Kawasaki disease.

川崎病急性期にステロイド投与を受けた症例の冠動脈障害発生分析

和歌山県立医科大学小児科¹⁾, 関西医科大学小児科²⁾, 自治医科大学公衆衛生学³⁾

鈴木 啓之¹⁾ 荻野廣太郎²⁾ 中村 好一³⁾

上原 里程³⁾ 屋代 真弓³⁾ 柳川 洋³⁾

川崎病急性期にステロイド投与を受けた症例の冠動脈障害発生の分析

和歌山県立医科大学小児科¹⁾, 関西医科大学小児科²⁾, 自治医科大学公衆衛生学³⁾

鈴木 啓之¹⁾ 荻野廣太郎²⁾ 中村 好一³⁾
上原 里程³⁾ 屋代 真弓³⁾ 柳川 洋³⁾

要 旨

第19回川崎病全国調査(2005~06年)で報告された20,475例の内、ステロイド(ST)治療記載があった801例に2次調査を行い、情報を得た685例を対象とした。免疫グロブリン静注療法(IVIG)の追加の有無とST治療法(パルス±後療法・非パルス)によって対象をA-1群:IVIG+STパルス(97例)、A-2群:IVIG+STパルス+後療法(50)、A-3群:IVIG+ST非パルス(52)、B-1群:IVIG+追加IVIG+STパルス(154)、B-2群:IVIG+追加IVIG+STパルス+後療法(170)、B-3群:IVIG+追加IVIG+ST非パルス(162)の6群に分類し、背景因子や冠動脈障害(CAL)発生頻度を後方視的に検討した。各群の平均ST開始病日と30病日でのCAL出現頻度(拡大+瘤+巨大瘤:%)は、A-1群6.7(日);5.2(%), A-2群8.1;24.0, A-3群8.6;11.5, B-1群9.2;31.2, B-2群9.3;34.7, B-3群10.4;30.9であった。ST投与前後のCAL重症度悪化率は、それぞれ2.1, 20.0, 5.8, 24.0, 26.5, 23.5%であった。B群のCAL出現頻度やST治療後のCAL重症度悪化率が高く、追加IVIG不応例へのSTはCAL発症を抑制しない可能性が示唆された。

キーワード: 川崎病, ステロイド治療, 冠動脈障害, 大量免疫グロブリン静注療法不応

緒 言

川崎病が報告されてから42年になるが¹⁾, その病因は今なお不明である。また、発症患児数は少子化にも関わらず増加の一途をたどり、いわゆる“流行現象”が存在しないにも関わらず右肩上がり年間1万人を越えてきている²⁾。一方、治療法の進歩によって冠動脈障害(CAL)発症は4%前後にまで減少してきたが、重いCALである巨大瘤の発症を根絶できていない。現在、川崎病治療で最も問題になっているのは初回免疫グロブリン治療(IVIG)に反応しない不応例に対する治療である。この不応例からCAL発症が多いため、これらの不応例に対する新たな治療法が模索されているのが現状である。近年、ステロイド(ST)治療が再評価され、IVIG不応例に対する追加治療として^{3)~5)}, また初回IVIGに併用する治療法として報告されているが^{6)~8)}, そのCAL発生抑制効果はまだ不明である。

今回、第19回川崎病全国調査(2005~2006年)においてST治療を行った児を報告した病院に2次調査の協力を依頼し、後方視的に川崎病治療におけるST治療の現状とST治療を受けた症例の背景因子やCAL発生状況を検討したので報告する。

対象・方法

第19回川崎病全国調査(2005~2006年)において、20,475例の川崎病患児が報告されたが、この内、801例にST治療を行った記載があった。この801例を報告した病院に2次調査票を送付し、回収できた695例(86.8%)の調査票から、分析可能な685例(85.5%)を対象とした。

2次調査票から、この685例の月齢・性・初回IVIGの開始病日・追加IVIGの有無、ST治療については、パルス療法と非パルス療法のどちらのプロトコルを採用したか、またその開始病日、さらに後療法の有無やその開始病日についての情報を収集した。

ST治療を受けた症例を詳細に分析するために、この685例を治療方法の相違によって6群に分類した。分類に際しては、2005~2006年当時のST治療の大部分が不応例に対して使用されていた状況を考慮した。すなわち、初回IVIGに不応な場合に、“①直ちにST治療を採用する(1st rescue), ②追加IVIGを行い、これに対して不応な場合にST治療を採用する(2nd rescue)”の2つを第一の基準とした。従って、追加IVIGの有無によってA群, B群に分類し、さらに、ステロイド治療の方法(パルス・非パルス・後療法)を第二の基準として、1, 2, 3亜群に分類した(図1)。その結果、亜群1はSTパルスのみ、亜群2はSTパルスとST後療法、亜群3は非パルスのSTのみの治療グルー

(平成21年6月19日受付)(平成21年11月18日受理)

別刷請求先: (〒641-0012) 和歌山市紀三井寺811-1

和歌山県立医科大学小児科 鈴木 啓之

E-mail: hsuzuki@wakayama-med.ac.jp

ブとなった。なお、初期強化療法としての ST 治療を受けた症例は A 群に含まれていることが予測されるが、2005~2006 年当時は限定された施設のみで行われていたこと、また今回の 2 次調査票から正確に把握できていないため、これらの症例グループを独立した一群として分析の対象としては扱っていない。

各症例における心断層エコー検査の冠動脈最大径の情報を収集し、CAL 重症度を分類した。すなわち① CAL 無、② 拡張 (Dil. $3 < \phi < 4\text{mm}$)、③ 瘤 (AN, $4 \leq \phi < 8\text{mm}$)、④ 巨大瘤 (ANg. $\phi \geq 8\text{mm}$) の 4 段階に分類した。CAL は①無を陰性、②拡張・③瘤・④巨大瘤

を陽性と判定した。CAL 重症度判定は、ST 治療開始前と 30 病日前後での評価を 2 次調査表に記載された冠動脈径から行った。この情報から各群の ST 治療前と ST 治療後 (30 病日) における CAL 重症度変化を検討した。

統計解析

統計学的検定は、Steel-Dwass 検定、 χ^2 検定、T 検定を用いた。P<0.05 を有意差有りとして判定した。

結果

各群の症例数は、A-1 群、A-2 群、A-3 群、B-1 群、B-2 群、B-3 群が、それぞれ 97 例、50 例、52 例、154 例、170 例、162 例 (表 1) であった。685 例全例の 30 病日における CAL 陽性症例は拡張 109 例、瘤 43 例、巨大瘤 28 例の計 180 例 (26.3%) であった。このように今回対象とした集団の CAL 発症比率は、第 19 回全国調査で登録された全症例 20,475 例中 CAL 陽性症例 (拡大 477 例・瘤 212 例・巨大瘤 71 例) の合計 760 例 (3.71%) に比して有意に高率 (p<0.01) であり、より重症な集団を対象としたことが確認された⁹⁾。

分析した 685 例全体の CAL の有無別に ST 開始病日の検討結果を図 2 に示した。CAL (+) 群 180 例においては、ST 治療開始病日の平均値±標準偏差と中央値はそれぞれ、 10.0 ± 5.0 病日、9 病日であった。一方、CAL (-) 群 505 例では同様に、 8.7 ± 3.9 病日、8 病日であった。この結果から、CAL 陽性患者の方が CAL 陰性患者より有意に遅く ST 治療が開始されていた (p<0.01)。しかし、CAL 陽性であった 180 例中 71

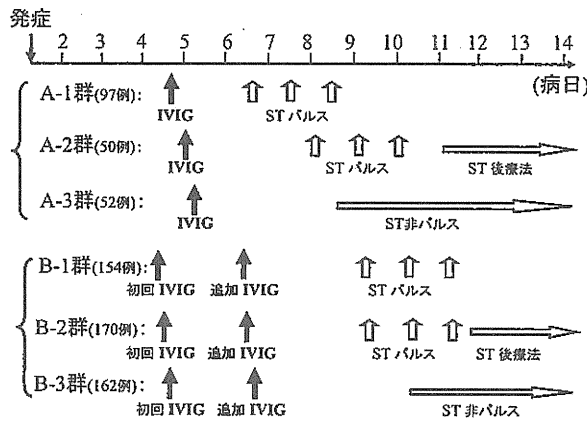


図 1 各群の治療法の模式図
 IVIG: 免疫グロブリン静注療法
 ST: ステロイド
 模式図中の IVIG (↑)・追加 IVIG (↑)・ST (↑) を示す矢印の位置は、各群の実際に行われた治療開始の平均病日に一致して表示している (表 1 参照)。

表 1 急性期にステロイド (ST) 治療を受けた 685 例の治療法別各群の特徴のまとめ

症例数	男/女	月齢 (m±SD)	治療開始病日		CAL (-) CAL (+)		重症度			
			初回 IVIG (m±SD)	ST (m±SD)	症例数	症例数 (%)	Dil	AN	ANg	
A-1 群	97	53/44	46.0±26.3	4.7±1.4 *	6.7±2.2	92	5 (5.2)	4	1	0
A-2 群	50	21/29	43.5±28.3	5.0±1.4	8.1±2.4 *	38	12 (24.0)	8	2	2
A-3 群	52	34/18	45.0±34.1	5.2±1.6 *	8.6±4.7	46	6 (11.5)	5	1	0
B-1 群	154	100/54	34.0±24.1	4.4±1.1	9.2±3.3	106	48 (31.2)	27	16	5
B-2 群	170	119/51	32.6±22.6	4.5±1.2	9.3±2.9	111	59 (34.7)	30	18	11
B-3 群	162	106/56	35.0±27.8	4.7±1.2	10.4±6.2	112	50 (30.9)	35	5	10
全体 (計)	685	433/252	37.6±27.4	4.6±1.3	9.0±4.2	505	180 (26.3)	109	43	28

A-1 群: < IVIG+ステロイド (ST) パルス > 治療群
 A-2 群: < IVIG+ST パルス+ST 後療法 > 治療群
 A-3 群: < IVIG+ST 非パルス > 治療群
 B-1 群: < IVIG+追加 IVIG+ST パルス > 治療群
 B-2 群: < IVIG+追加 IVIG+ST パルス+ST 後療法 > 治療群
 B-3 群: < IVIG+追加 IVIG+ST 非パルス > 治療群
 注)

IVIG: 免疫グロブリン大量療法, ST: ステロイド療法, CAL: 30 病日における冠動脈障害, m±SD: 平均 ± 標準偏差, Dil: 拡張, AN: 瘤, ANg: 巨大瘤

*: Steel-Dwass test, p<0.05, **: χ^2 検定, p<0.01

例(39.4%)が、CAL 陰性であった505例のST治療開始病日の中央値8病日以前にST治療を開始されていた。

治療方法の異なる6群における初回IVIG、ST治療開始病日など患児の背景因子を表1にまとめた。性比・平均月齢には差を認めなかった。初回IVIG開始病日では、A-3群は、B-1、B-2群に比して有意に遅く開始されていた(p<0.05)。一方、A-1、A-2群のST治療は、共にB-1、B-2、B-3群より有意に早く開始されていた(p<0.05)。6群の30病日におけるCAL発症比率はA-2、B-1、B-2、B-3群により高く、A群とB群の比較ではB群の方が有意に多くCALを認めた(表1, p<0.01)。各群の30病日におけるCAL陽性症例の重症度(拡張・瘤・巨大瘤)分布では、巨大瘤といった最重症のCALがA-2群とB群全体に多く発症していた(表1)。

次に各群のST治療前後におけるCAL重症度(①無、②拡張、③瘤、④巨大瘤)変化について検討した

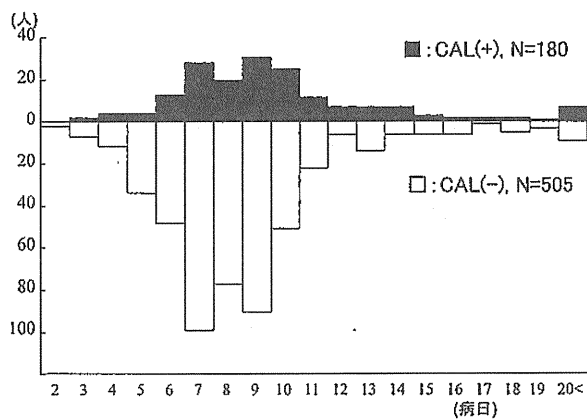


図2 685例の30病日におけるCAL発生の有無別によるステロイド(ST)治療開始病日
 CAL (+) 群: 180例, 10.0±5.0病日, 中央値=9病日
 CAL (-) 群: 505例, 8.7±3.9病日, 中央値=8病日
 P = 0.0018, T-test

(表2). CAL重症度の変化には、1) 無から無、2) ST治療前にCALが陽性であったが、治療後に改善した、3) ST治療前にCALが陽性であったが、ST治療後に重症度に変化がなかった、4) ST治療後にCALが発症した、5) 既にST治療前に存在していたCALがST治療後に増悪した群の5つのパターンが想定された。ST治療後にCALが発症ないし悪化した4)と5)の合計は、治療方法の異なる6群において、それぞれ2.1%、20.0%、5.7%、24.0%、26.5%、23.5%であった。表2に示したようにIVIG+STパルス+ST後療法を受けたA-2群がB群全体と共に悪化比率20%以上と高率であり、またこの4群はいずれもST治療前後でCALが改善した比率より悪化比率の方が2~4倍多かった。一方、ST治療によってCALが改善した比率の方が悪化した比率より高かったのはA-1とA-3の2群であった。

考 案

約30年前に、川崎病初期治療にST治療がCALのリスクを増すので好ましくないとの加藤らの報告¹⁰⁾以来、ST治療は川崎病急性期治療にむしろ禁忌と考えられてきた。しかし、近年、難治性川崎病症例(IVIG不応例)に対する治療法を模索する中でST治療が再評価され、不応例を中心にST治療が行われるようになってきた²¹⁻²⁵⁾。しかしながら、このST治療のCAL抑制効果については年単位の長期的な影響はもちろんのこと短期的効果、すなわち30病日における効果も未だ不明の状況である。そこで、今回の第19回川崎病全国調査においてST治療の現状とST治療を受けた症例のCAL発症状況について2次調査票を用いて後方視的に分析した。

ST治療を受けた患児685例の30病日の時点では180例(26.3%)にCALを認めた。このCAL発症比率は、今回の全国調査で登録された全症例20,475例中後遺症症例の合計760例(3.71%)に比して有意に高率で

表2 ST治療前後のCAL重症度変化

	症例数	無→無 ¹⁾	有→改善 ²⁾	有→変化無 ³⁾	無→発症 ⁴⁾	有→悪化 ⁵⁾
A-1群	97	85 (87.6)	7 (7.2)	3 (3.1)	2 (2.1)	0 (0)
A-2群	50	34 (68.0)	4 (8.0)	2 (4.0)	10 (20.0)	0 (0)
A-3群	52	39 (75.0)	7 (13.5)	3 (5.8)	2 (3.8)	1 (1.9)
B-1群	154	100 (64.9)	6 (3.9)	11 (7.1)	26 (16.9)	11 (7.1)
B-2群	170	94 (55.3)	17 (10)	14 (8.2)	33 (19.4)	12 (7.1)
B-3群	162	102 (63.0)	11 (6.8)	11 (6.8)	33 (20.4)	5 (3.1)

() : 各群における%

無→無¹⁾ : ST治療前後共にCAL (-)

有→改善²⁾ : ST治療前にすでにCAL (+), ST治療後にCALの重症度が改善

有→変化無³⁾ : ST治療前にすでにCAL (+), ST治療後にCALの重症度が変化無し

無→発症⁴⁾ : ST治療前にCAL (-), ST治療後にCAL発症

有→悪化⁵⁾ : ST治療前にすでにCAL (+), ST治療後にCALの重症度が悪化

あった。今回の対象である ST 治療を受けた症例には重症例・難治例が多く含まれることは予測されていたが、CAL 発症分析結果からも確認された。従って、ST 治療後の CAL 発症結果を分析・評価するに際しては、今回の研究が後方視的研究であるために対照群が存在しないこと、また追加 IVIG にも不応な症例が 486 例 (486/685=70.9%) も含まれていることを考慮する必要があり、単純に ST 治療の結果として CAL を発症したと判定できないことは明らかである。しかし、本研究から 2005~2006 年当時の ST 治療を受けたあるいは受けざるを得なかった川崎病患者の CAL 発症の実態を把握できたと考えている。

ST 治療において、他の治療法、治療スケジュールを考慮しない開始病日のみから CAL への影響を検討した結果、CAL 陽性群 180 例の方が CAL 陰性群 505 例より有意に開始病日が遅い傾向を認めた。この結果は、ST 治療は早い病日に始めた方が CAL 発症率が低い可能性を示唆するが、図 2 に示したように、8 病日以前のような早期に ST 治療を開始した症例においても 71 例 (71/180=39.4%) が CAL を発症していた。また、早期投与例の中には極く一部の施設であるが、ST 治療を IVIG と併用する初期強化治療プロトコルとして定めている場合も想定され、単純に ST 治療の時期のみによる CAL 発症への影響の判定は困難であった。実際、ST パルス療法と ST 非パルスの相違はあるものの、初回 IVIG 治療に ST 治療を組み込んだプロトコルでも 30 病日における CAL 発生頻度について異なった結果の報告がなされている⁶⁾⁷⁾。

治療法の異なるグループ間での検討から、IVIG を 2 回行った後に ST 治療を行ったグループ B において CAL 発症頻度が 30% 以上と高率であることが判明した。IVIG を 1 回のみ施行した A 群は追加 IVIG を行った B 群全体に比して CAL 発生頻度は低かったが、A-2 群のみ 24% と高率であり、また瘤、巨大瘤の比率も B 群に近いパターンであった。さらに、ST 治療前後の CAL 重症度の悪化率でも、A-2 は 20.0% と B 群と同等に高率であった。一方、A-1 と A-3 の 2 群は CAL 発生頻度、瘤・巨大瘤など重症度比率も低く、さらに ST 治療前後の重症度変化でも CAL の改善比率が悪化比率より高く、明らかに A-2、B1、2、3 群とは異なった傾向を示していた。CAL 発症頻度が A-2 群と B 群全体に高く、A-1 群に最も低かった原因として、A-1 群の ST 治療開始時期が平均 6.7 病日と最も早かったことから、ST 治療の早期開始が関与する可能性がこの分析からも示唆されるが、各群における発熱の状態や検査データの動きを把握できない状況からは、これ以上の分析、評価は困難であった。さらに比較的早期に ST 治療が開始された A-2 群が A-1、A-3 群と異

なった CAL 発症となった原因も不明と言わざるを得ない。このように全国調査資料および 2 次調査資料からの分析では、使用できる資料に限界があり、その分析から導き出される結果の判断にはかなり慎重さが必要であるが、今回の調査から追加 IVIG にも不応で病日の進んだ症例に対する ST 治療は、CAL 発症頻度を抑制しない可能性が示唆された。また、より早期に ST 治療を受けた A-1 群に CAL 発症が低い傾向を認めており、今後は前方視的な、より早い病日での ST 治療の検討結果が待たれる。

謝辞 第 19 回川崎病全国調査および ST 治療に関する 2 次調査に協力を頂いた関係医療機関の小児科医各位に深謝致します。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 川崎富作. 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群. アレルギー 1967; 16: 178-222.
- 2) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: Results from the nationwide survey in 2005-2006. *J Epidemiol* 2008; 18: 167-172.
- 3) Lang BA, Yeung RS, Oen KG, et al. Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2006; 33: 803-809.
- 4) Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2008; 93: 142-146.
- 5) Ogata S, Bando Y, Kimura S, et al. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol* 2009; 53: 15-19.
- 6) Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. A multi-center prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006; 149: 336-341.
- 7) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 663-675.
- 8) Okada K, Hara J, Maki I, et al. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 181-185.
- 9) 中村好一, 屋代真弓, 上原里程, 他. 第 19 回川崎病全国調査成績. *小児科臨床* 2008; 71: 349-360.
- 10) Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; 63: 175-179.

Analysis of the Development of Coronary Arterial Lesions in Patients Receiving Steroid Treatment
in the Acute Phase of Kawasaki Disease (KD), Based on Data from the First and
Second Investigations in the 19th Nationwide Survey of KD in Japan

Hiroyuki Suzuki¹, Hirotaro Ogino², Yoshikazu Nakamura³,
Ritei Uehara³, Mayumi Yashiro³ and Hiroshi Yanagawa³

¹Department of Pediatrics, Wakayama Medical University

²Department of Pediatrics, Kansai Medical University

³Department of Public Health, Jichi Medical University

We analyzed the background factors and the development of coronary arterial lesions (CAL) in patients receiving steroid treatment (ST) in the acute phase of KD retrospectively, using data from both the first and second investigations in the 19th nationwide survey (2005—2006) of KD. In the 19th nationwide survey, 20,475 KD patients were reported. We sent a second letter to the hospitals that had reported the patients receiving ST. We received data on 685 of 801 patients (85.5%), who were subsequently used as the subjects. We divided these patients into six groups according to whether they had or had not received additional intravenous immunoglobulin (IVIG) (groups, A and B) and also the ST protocol adopted. Group A-1, initial IVIG alone + ST pulse (97 cases) ; , Group A-2, initial IVIG alone + ST pulse + additional ST (50 cases) ; , Group A-3, initial IVIG alone + non-pulse ST (52 cases) ; , Group B-1, initial IVIG + additional IVIG + ST pulse (154 cases) ; , Group B-2, initial IVIG + additional IVIG + ST pulse + additional ST (170 cases) ; , Group B-3, initial IVIG + additional IVIG + non-pulse ST (162 cases). We also analyzed the starting day of ST, the presence of CAL on the 30th day and changes in the severity of CAL before and after ST. We classified CAL into dilatation (Dil), aneurysm (AN), and giant AN (ANg).

The starting day of ST in each groups and the incidence of CAL (Dil, AN, ANg) on the 30th day of illness were : Group A-1, 6.7 day, 5.2% (Dil : 4.1%, AN : 1.0%, ANg : 0%) ; , Group A-2, 8.1, 24.0 (16.0, 4.0, 4.0) ; , Group A-3, 8.6, 11.5 (9.6, 1.9, 0) ; , Group B-1, 9.2, 31.2 (17.5, 10.4, 3.2) ; , Group B-2, 9.3, 34.7 (17.6, 10.6, 6.5) ; , Group B-3, 10.4, 30.9 (21.6, 3.1, 6.2) respectively. The rate of deterioration in the severity of CAL before and after ST was 2.1%, 20.0%, 5.8%, 24.0%, 26.5%, and 23.5%, respectively.

As both the incidence of CAL and the deterioration rate of the severity of CAL in group B was high, it seemed that ST for KD patients resistant to additional IVIG did not reduce CAL.