

川崎病治療法 3 群プロスペクティブ・スタディの follow up 及び臨床データの検討に関する小委員会

- 委員長 浅井 利夫 (金沢医科大学)
委員 多田羅勝義 (東京女子医科大学第 2 病院)
 藪部 友良 (日赤医療センター)
 原田 研介 (日本大学板橋病院)
顧問 柳川 洋 (自治医科大学)
 草川 三治 (東京女子医科大学第 2 病院)

1. はじめに

前厚生省川崎病研究班(班長:草川三治)が行った 3 群治療(Aspirin 群、Flubiprofen 群、Predonisolone + Dipyridamole 群)を用いた prospective な治療効果についての研究は、本症の治療方法の確立および今後、他の薬剤による治療効果を判定する上に変に意義のある研究である。そこで本研究班(班長:川崎富作)でもこの研究を引き継ぎ 3 群治療症例のフォローアップと多数例の臨床資料を分析、検討を昨年度より行っている。今年度はこの 3 群治療症例について冠動脈病変のフォローアップスタディの 2 年目の成績と臨床症状・検査成績について昭和 46 年度厚生省「小児 MCL S 研究班」の成績と比較検討したので報告する。

2. 研究目的

a) 冠動脈後遺症のフォローアップスタディ

3 群治療症例のフォローアップスタディの 1 年目の結果として Aspirin 群では 101 例中 1 例(1.0%)に冠動脈異常がみられたのみで Flubiprofen 群では 104 例中 12 例(11.5%)、Predonisolone + Dipyridamole 群では 101 例中 9 例(8.9%)で冠動脈病変の残存率は Aspirin 群が有意に低頻度であった。この研究を 1 年目の時点で Aspirin が有効と結論づけ、打ち切るのは問題であると判断し今後も可能な限り長期にわたり、年変化を年 1 回調査することは本症の治療法の確立および今後、他の薬剤の治療効果を判定する上にも有意義である。この目的で本年度は発症 2 年目における冠動脈病変の残存率を調査した。

b) 登録された症例についての臨床所見および検査成績の解析

川崎病の臨床症状の出現頻度及び検査成績については昭和 46 年度厚生省「小児 MCL S 研究班」が多数の全国例について調査検討し、その時の報告書である「小児 MCL S 全国調査成績補遺(診断基準別再分類および要因調査成績)」に詳しく記載している。今回は前回より多数の例が収集された上、前回の調査よりすでに十数年経過しているので、臨床像や検査成績を比較することは本症病態の変化などを知る上に有意義である。この目的のために今年度は 3 群治療症例の急性期臨床症状検査成績をまとめると同時に昭和 46 年度厚生省「小児 MCL S 研究班」の臨床症状・検査成績と比較した。

3. 対象および方法

a) フォローアップスタディ

研究協力8病院より登録されている全症例(除く誤診例)の発症2年後の経過観察と冠動脈病変の経過変化を問い合わせ、返送されたデータに基づき、発症2年後の冠動脈病変の残存率を3群の治療法に分けて検討した。

b) 臨床症状および検査成績の解析

対象となった全症例で、各病日の臨床所見及び検査成績について、各症例の個人票のデータをNEC社PC980/コンピュータに入力しまず始めに第5±1、10±1、15±1、20±1、25±1、30±1病日の赤沈値(1時間値)、CRP、白血球数、好中球数(%),リンパ球数(%),血小板数、赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量の9項目の治療方法別、年令別、性別、冠動脈病変別の平均値、最大値、最小値、標準偏差を求めた。次いで昭和46年度厚生省「小児MCLS研究班」の成績と比較する目的で、各症例の第15病日までの赤沈値(1時間値)、CRP、白血球数の最大値、血色素量、赤血球数、血清総蛋白の最小値を求めた。

結果

a) フォローアップスタディ成績

対象は全登録例345例から誤診例6例を除き取り消し例も含めた339例である。339例中326例の返信が得られ集計した。その結果、現在も定期的に経過観察が続けられていたのは277例(85%)であった。一方指導に従わず来しなくなった症例も31例(9.1%)など非継続例は49例であった。

発病1年の時点で冠動脈後遺症を残していた22例のうち、さらに2年の時点で異常を残していたのは、Aspirin群1例(動脈瘤1例)1.0%、Flubiprofen群10例(動脈瘤7例)9.5%、Predonisolone + Dipyridamole群6例(動脈瘤5例)5.9%であった。(表1)

なお、277例中この2年間に死亡した例は1例もなく、心筋梗塞を起こしたものが1例(Flubiprofen群1例)僧帽弁閉鎖不全がみられたものが2例(Aspirin1例, Flubiprofen群1例)再発したものが4例あった。

登録取り消し例39例での取り消し理由及び冠動脈病変の有無は表2に示した。

b) 検査成績の検討

まず始めに3群治療症例の病日別、年令別、性別、治療剤別、冠動脈病変別の検討結果、年令別、性別ではどの9検査項目でも統計的に有意差がなかった。治療剤別ではPredonisolone群で白血球数が第5±1、10±1病日で統計的には有意ではなかったが、高い傾向があった。これはステロイド剤の白血球増加作用によるものと判断された。冠動脈病変別では第30病日で冠動脈瘤が形成された症例では白血球数の増加が著しい例、赤沈値 CRPが著しく亢進したり、強陽性の例が多く正常化が遅い例があったが、冠動脈正常例との間に統計的有意差がなかった。

そこで、predonisolone群を除いた205例で、病日別に変化のあった検査項目CRP、赤沈値(1時間値)、白血球数、リンパ球数(%),好中球数(%),血小板数の病日別の平均値、最大値、最小値、標準偏差を図1～図6に示した。

c 昭和46年度の調査臨床症状 検査成績との比較

今回の対象と昭和46年度の対象の臨床症状を比較した結果は表3に示した。本症の主要症状の出現頻度はどの臨床症状でも大きな差はなかったが、今回の対象の方が口腔内病変の頻度がやや低かった。

次に昭和46年の成績と比較し得た検査項目血色素量、赤血球数、CRP、赤沈値(1時間値)、白血球数、血清総蛋白の6項目について今回の成績と比較した結果は表4-9にそれぞれ示した。

i) 血色素量(表4)

今回の成績では大きな差はなかった。

ii) 赤血球数(表5)

貧血の目安である $299万/mm^3$ 以下の頻度には差はなかったが、 $449万/mm^3$ 以上とやや赤血球増多の例が今回の成績では28.7%と昭和46年の11.2%に比して多かった。

iii) CRP(表6)

今回の成績と昭和46年度の成績では大きな差がみられた。今回の成績の方が陰性例から1+例など正常例、弱陽性例が63.1%と昭和46年度の15.5%に比して多く、逆に4+など強陽性が4.5%と昭和46年度の51.3%に比して少かった。

iv) 赤沈値(1時間値)(表7)

今回の成績と昭和46年度の成績ではCRP同様に大きな差があり、 $39mm/1時間$ 以下の軽度亢進例が今回の成績では58.1%に比して昭和46年度は17.2%であり、今回の方が軽度亢進例が多かった。逆に $100mm/時間$ 以上の高度亢進例は今回は7.7%で昭和46年度は15.7%であり、高度亢進例が今回は少かった。

v) 白血球数(表8)

今回の成績では9,999以下の正常範囲から軽度増加例が24.8%であったが、昭和46年度の18%に比して多く、逆に25,000以上の高度増加例は、6.2%と昭和46年度の10.2%に比して減少していた。

vi) 血清総蛋白(表9)

今回は $4.9g/dl$ 以下の低蛋白血症例が0.9%と昭和46年度の7.0%に比して減少していた。

以上をまとめると、今回の方が全体に急性炎症反応の軽い例が増加していた。この意味づけはこの2つの調査が全く同じ条件でなされたものではなく、決定的なことはいえない。しかし、昭和46年頃に比して川崎病に関する知識が普及し、小児科医の診断能力があがったこともこの原因の1つとしてあげられる。

表 1：病日別冠動脈異常所見出現頻度

治療群 \ 病日	入院時 (2~18病日)	1ヶ月	2ヶ月	1年	2年
Aspirin 群 101例	16 (1) 15.8%	22 (8) 21.8%	11 (4) 10.9%	1 (1) 1.0%	1 (1) 1.0%
Flurbiprofen 群 104例	13 (3) 12.5%	40 (21) 38.5%	27 (15) 26.0%	12 (7) 11.5%	10 (7) 9.6%
Prednisolone 群 Dipyridamole 群 101例	14 13.9%	27 (12) 26.7%	20 (9) 19.8%	9 (7) 8.9%	6 (5) 5.9%

()内は冠動脈瘤

表 2：治療群別登録取り消し例

登録取り消し理由		Aspirin 群	Flubiprofen 群	Prednisolone Dipyridamole 群	小 計
誤 診		2	3	1	6
対象条件不適例	8病日以降入院	2	1	2	5
	入院前に Aspirin 服用	1	1	1	3
	年齢条件不適	1			1
	Indomethacin 服用	1			1
副作用	Aspirin 肝機能障害	6			6
	Aspirin 汎血球減少	1*			1
	Dipyridamole			1	1
親の承諾得られず				3	3
冠動脈所見経過観察不十分			1	1	2
そ の 他		2	3*	5***	10
計		16	9	14	39

* P群、“その他”の5例中2例が冠動脈瘤、1例が拡張。

* F群、“その他”の3例中1例が拡張。

* A群、“Aspirin汎血球減少”例が拡張。

表3：主な臨床症状の出現頻度

	今回の資料	昭和46年資料
発熱 (5日以上)	97%	100%
発疹	96%	98%
眼球結膜充血	98%	97%
口唇発赤	94%	97%
口腔内発赤	71%	95%
頸部リンパ節 腫脹	73%	65%
硬性浮腫	73%	68%
皮膚落屑	94%	92%
対象例数	289例	213例

表4：血色素量

	今回の資料	昭和46年資料
7.9 g/dl以下	1 (0.4%)	1 (0.5%)
8.0～9.9 g/dl	41 (15.9%)	26 (13.5%)
10.0～11.9 g/dl	156 (60.4%)	117 (60.6%)
12.0～13.9 g/dl	57 (22.1%)	44 (22.8%)
14.0～15.9 g/dl	1 (0.4%)	5 (2.6%)
16.0以上	2 (0.8%)	0
計	258例	193例

表5：赤血球数

	今回の資料	昭和46年資料
299万以下	4 (1.6%)	3 (1.5%)
300～349万	19 (7.5%)	35 (17.8%)
350～399万	60 (23.6%)	78 (39.6%)
400～449万	98 (38.6%)	59 (29.9%)
449万以上	73 (28.7%)	22 (11.2%)
計	254例	197例

表6：C R P

	今回の資料	昭和46年資料
陰性	63 (28.4%)	15 (8.0%)
±	17 (7.7%)	
1+	60 (27.0%)	14 (7.5%)
2+	46 (20.7%)	25 (13.4%)
3+	26 (11.7%)	37 (19.8%)
4+以上	10 (4.5%)	96 (51.3%)
計	222例	187例

表7：赤沈値（1時間）

	今回の資料	昭和46年資料
9mm以下	27 (11.5%)	5 (2.5%)
10～39mm	109 (46.6%)	29 (14.7%)
40～69mm	60 (25.6%)	67 (34.0%)
70～99mm	20 (8.6%)	65 (33.1%)
100mm以上	18 (7.7%)	31 (15.7%)
計	234例	197例

表8：白血球数

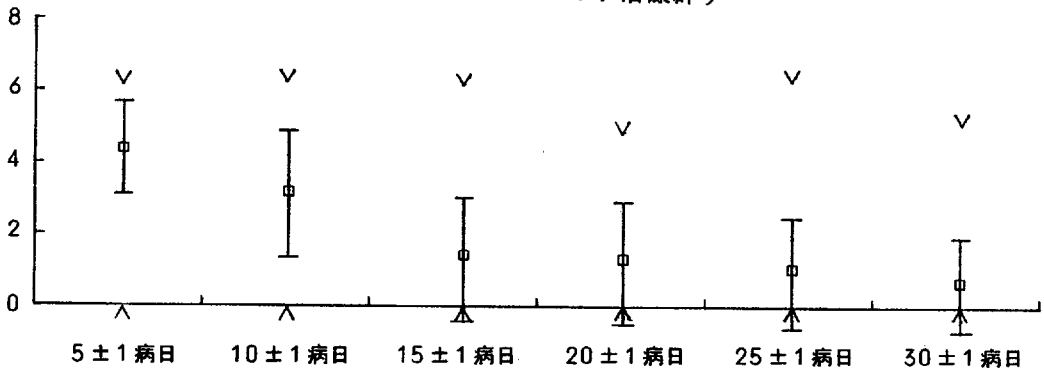
	今回の資料	昭和46年資料
4900以下	0	3 (1.5%)
5000～9999	64 (24.8%)	34 (16.5%)
10000～14999	105 (40.7%)	64 (31.0%)
15000～19999	56 (21.7%)	62 (30.1%)
20000～24999	17 (6.6%)	22 (10.7%)
25000以上	16 (6.2%)	21 (10.2%)
計	258例	206例

表9：血清総蛋白

	今回の資料	昭和46年資料
4.0～4.9 g/dl	2 (0.9%)	10 (7.0%)
5.0～5.9 g/dl	50 (22.6%)	28 (19.7%)
6.0～6.9 g/dl	130 (58.8%)	62 (43.7%)
7.0～7.9 g/dl	35 (15.9%)	37 (26.1%)
8.0～8.9 g/dl	4 (1.8%)	5 (3.5%)
計	221例	142例

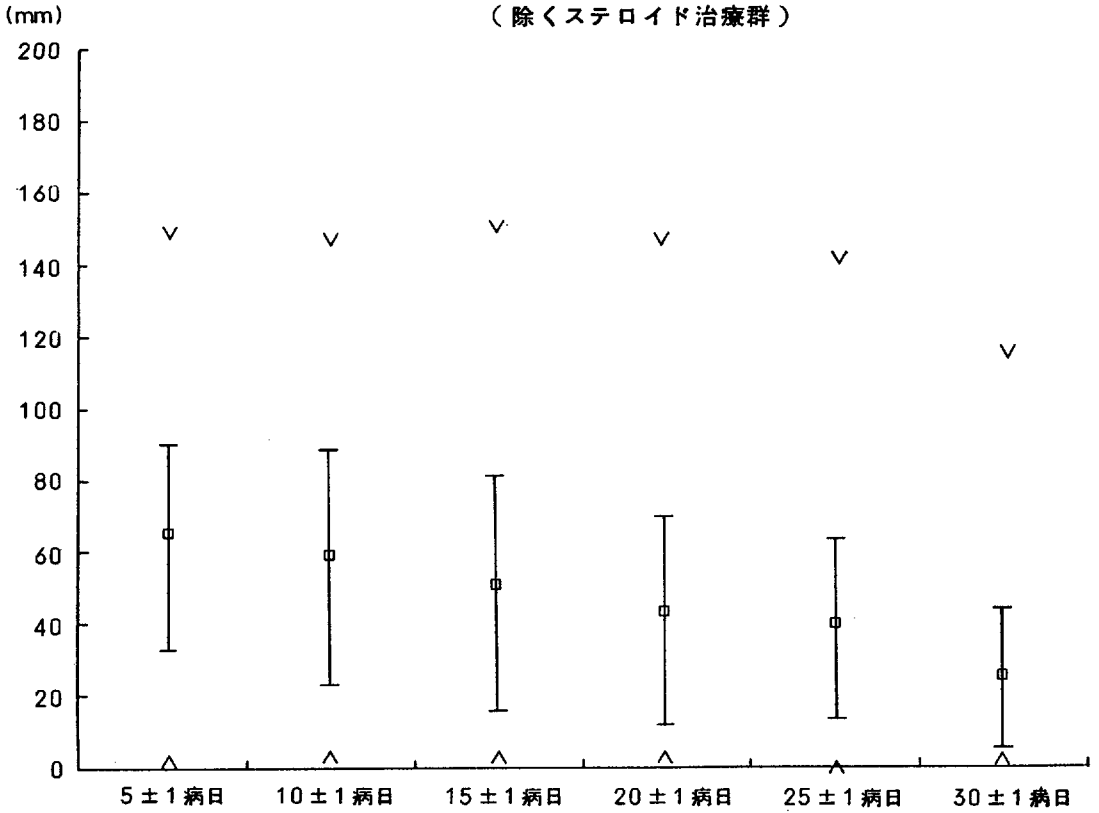
図1：CRP

(除くステロイド治療群)



平均値	4.3	2.7	1.2	0.9	0.8	0.5
最大値	6.0	6.0	6.0	5.0	6.0	5.0
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
標準偏差	1.4	1.7	1.3	1.3	1.2	0.9

図2：赤沈値（1時間）
（除くステロイド治療群）

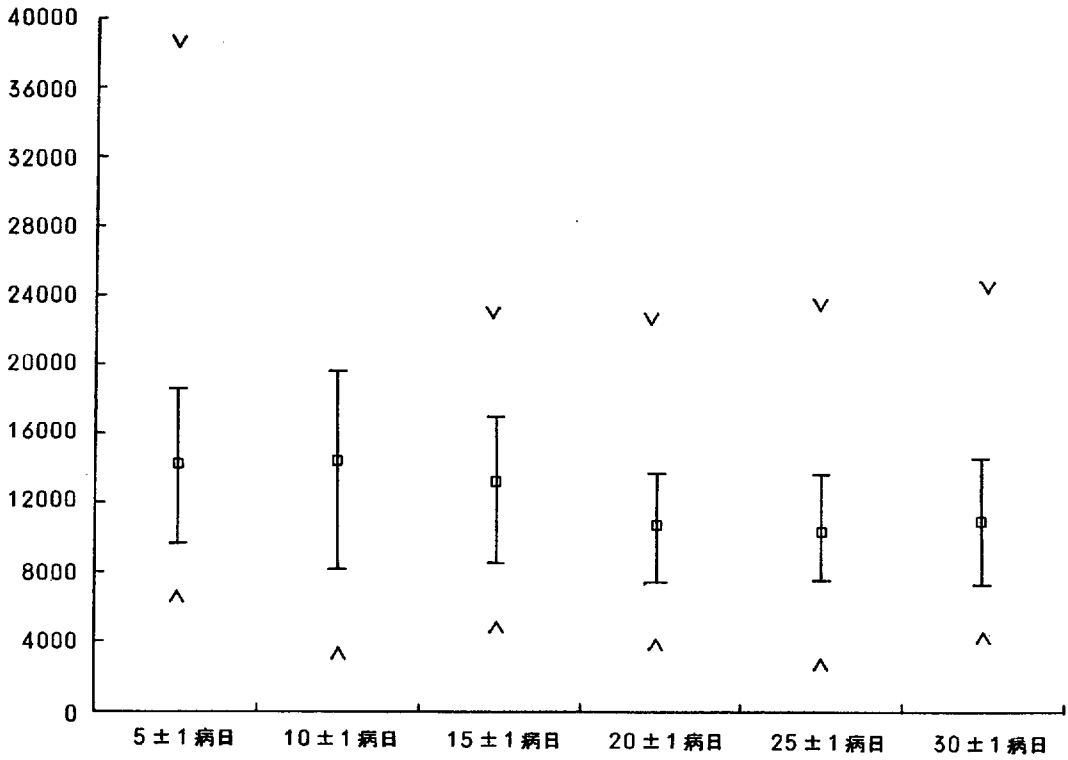


平均値	66.31	54.4	40.9	34.0	31.0	26.6
最大値	146.0	144.0	146.0	138.0	128.0	108.0
最小値	2.0	4.0	3.0	3.0	1.0	3.0
標準偏差	27.5	33.0	29.5	25.5	22.0	19.1

図3：白血球数

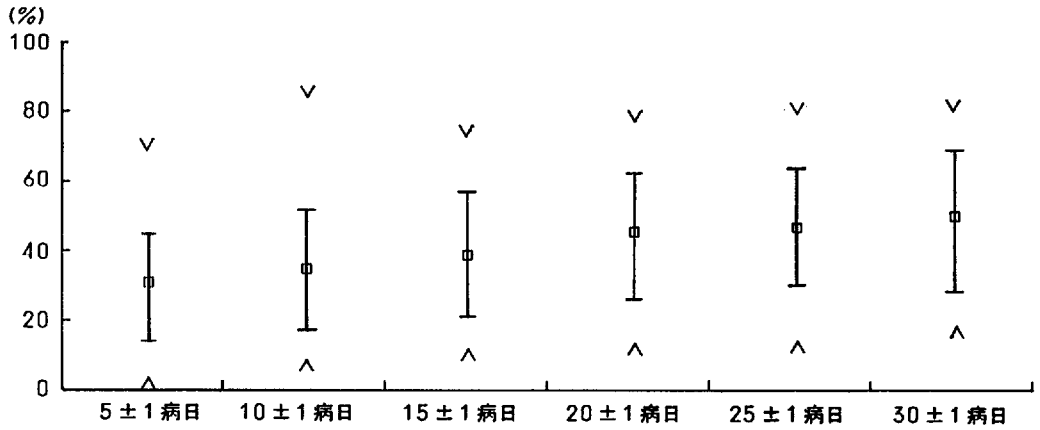
(除くステロイド治療群)

▽ 45600



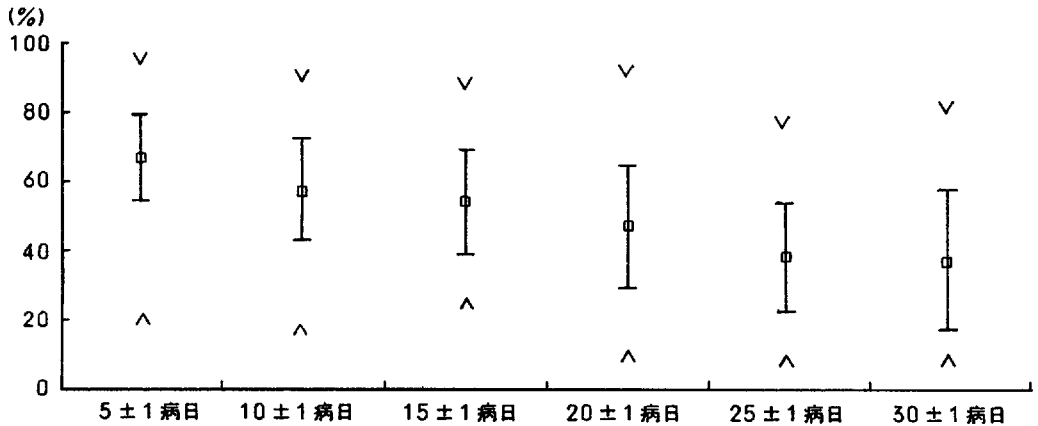
平均値	13272.3	13142.3	11636.0	10045.4	10057.1	10572.7
最大値	37500.0	45600.0	21700.0	21000.0	21200.0	22200.0
最小値	6100.0	4200.0	5000.0	4300.0	3200.0	4300.0
標準偏差	4498.3	5308.0	3662.7	3200.6	3150.1	3623.2

図4：リンパ球数(%)
(除くステロイド治療群)



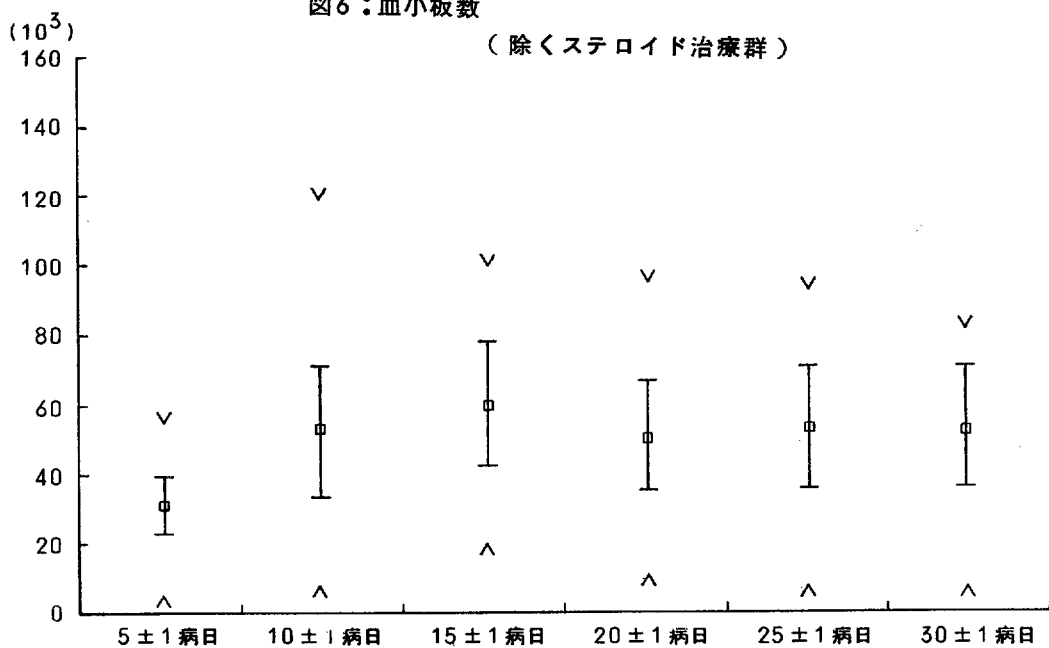
平均値	28.5	34.1	37.9	43.0	46.0	46.5
最大値	72.0	82.0	75.0	81.0	84.0	80.0
最小値	2.0	8.0	12.0	12.0	12.0	17.0
標準偏差	14.7	15.8	15.3	17.3	17.3	16.5

図5：好中球(%)
(除くステロイド治療群)



平均値	64.4	57.7	55.2	49.1	43.4	43.7
最大値	96.0	90.0	86.0	88.0	73.5	76.0
最小値	22.0	17.0	24.0	13.0	12.0	13.0
標準偏差	15.1	15.4	15.2	17.1	14.4	16.3

図6：血小板数
(除くステロイド治療群)



平均値	30.8	50.4	56.8	44.9	44.2	43.7
最大値	55.0	122.0	99.5	90.0	88.0	80.0
最小値	4.4	11.0	19.2	10.6	8.3	8.0
標準偏差	9.3	18.3	16.3	15.0	15.7	14.5



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



1.はじめに

前厚生省川崎病研究班(班長:草川三次)が行った3群治療(Aspirin 群、Flubiprofen 群、Prndonisolone+Dipyridamole 群)を用いた prospective な治療効果についての研究は、本症の治療方法の確立および今後、他の薬剤による治療効果を判定する上に大変に意義のある研究である。そこで本研究班(班長:川崎富作)でもこの研究を引き継ぎ3群治療症例のフォローアップと多数例の臨床資料を分析、検討を昨年度より行っている。今年度はこの3群治療症例について冠動脈病変のフォローアップスタディの2年目の成績と臨床症状・検査成績について昭和46年度厚生省「小児MCLS研究班」の成績と比較検討したので報告する。