

序

昭和58年度より発足した「川崎病に関する研究班」は3年を目標に、(1)冠動脈瘤形成を防止する治療法の確立と、(2)冠動脈後遺症例の適切な管理(死亡を予防し、適切な生活を営ませる)の確立を旨として、次の小委員会をもって研究班活動が行われた。

(1)今まで、冠動脈病変の記載がまちまちであったが、治療効果の判定、予後の予測にあたって、その記述を一定にし、共通の基準で比較し、論ずる必要がある。この目的で“冠動脈障害診断の基準化に関する小委員会”(神谷哲郎委員長)が結成され、専門委員による十分な検討の結果、「川崎病による心血管障害の診断基準」(1983年)が作成された。この英文小冊子は1985年6月の第2回国際小児心臓病会議(ニューヨーク)で、神谷委員長により配布され、すでにアメリカの論文にも文献として採用されるに至っている。

(2)前研究班(草川三治班長)から引続き研究調査が行われた“川崎病治療法3群プロスペクティブ・スタディのfollow upおよび臨床データの検討に関する小委員会”(浅井利夫委員長)は3年間に亘る長期の症例追跡調査成績をまとめた。これによると3年間でアスピリン群では冠動脈拡大例が1例(1%)あるのみで、冠動脈瘤例は0になっていた。今回は登録取り消し例の冠動脈後遺症もついても検討された。また冠動脈以外の後遺症も調査された。これらの結果、本研究の初期の対照となった全登録例345例(うち登録取り消し例39例)中、死亡例は0であり、心筋梗塞例1例、冠動脈後遺例17例(5%)、冠動脈以外では腋窩動脈瘤 鎖骨下動脈瘤+総腸骨動脈瘤の合併1例と、腋窩動脈瘤の合併1例で、僧帽弁閉鎖不全の2例は正常化した。以上の成績は、本症症例が早期に入院して適切な管理化におかれるときは、治療法の如何を問わず急性期死亡を0に近づけうることを示しており、本症の予後は単に急性期の薬剤選択のみならず、その管理のよし悪しにもかかっていることを示したものと推定できよう。

(3)川崎病全国実態調査は昭和45年の第1回から、本研究班の第8回まで一貫して厚生省研究班が実行してきた。今日、柳川洋委員長による、8回にわたる川崎病全国調査の総括が行われた。これによると、昭和59年12月末までに登録された患者総数は63,999名であった。この20年間で、患者数は年々増加の傾向を示し、特に昭和54年の前半と昭和57年の前半とに全国的な流行を経験し、更に昭和60年11月から第3次の全国的流行がはじまった。この流行は昭和59年1月より始まった川崎病サーベイランス事業によりいち早く察知され、全国実態調査をまたずに、流行の実態が早く知ることができることが証明された。過去8回の全国実態調査で321例の死亡例が報告されたが、その致死率は昭和49年までは1~2%であったものが、昭和50年以降は急速に減少しはじめ、昭和55年以降の致死率は0.2~0.3%と低い値となった。ここにも本症に対する治療ならびに管理の進歩が裏付けられたといえよう。

(4)川崎病の治療と管理にとっての有力な機器は断層心エコー法である。この機器の改良と全国的な応用普及が、急性期死亡を減少させた有力な理由と考えられる。浅井委員長らによる全国調査により、断層心エコー法の全国的普及状況の実態が把握される。これによると昭和57年7月以降、昭和59年12月末日までの新患を対象とした第8回全国調査に際し、心エコー法の普及状況が同時に調査された結果、

全国的にはほぼ平均して本法が普及しており、患者の95%が本法により管理されていることが判明した。

(5)剖検例の臨床病理学的検討小委員会(浜島義博委員長)の川崎病陳旧期死亡31例中冠動脈疾患で死亡した29例が全例に冠動脈瘤の内径が5mm以上であり、そのうち25例では内径が8mm以上の巨大冠動脈瘤であったことが指摘された。これは次項で述べる「心血管後遺症小委員会」および「外科的治療小委員会」が作成した「川崎病心血管血管後遺症の病態と治療・管理の手引き」に述べられている急性期の冠動脈瘤が閉塞性病変へと進展する危険因子の第1にあげた“巨大冠動脈瘤(直径8mm以上)”と軌を一にする所見であり、病理側からの検索と臨床側とのアプローチが、一致したものといえよう。これは昭和59年度研究報告書の中野らによる「川崎病冠動脈病変の推移に影響する因子の検討」報告に述べられた“冠動脈病変の推移に関与する最大の要因は病初期の冠動脈瘤の大きさで、8mm以上の内径を示す氏らの重症度3度である。”とする見解、一の瀬、加藤らおよび鈴木、神谷らの冠動脈障害の予後推定の試みとも一致している。これらの点を考慮すると、本症症例の冠動脈病変の評価は今後動脈瘤の大きさという質によってなされるべきではなかろうか。

臨床病理学的検討小委員会の昭和59年度研究報告によると、昭和55年以降は陳旧期死亡例が全死亡の90%を占めるにいたり、急性期死亡が激減している。今後、発病初期に巨大動脈瘤形成を防止すれば、遠隔期死亡の問題も自ら解決できることが、上記の点から判明したといえよう。

(6)川崎病既往児の学校検診に関する小委員会(神谷哲郎委員長)は川崎病再調査票を作成して、学校心臓検診における川崎病既往児のとり扱いについての基準を作成した。この方法が今後学校心臓検診を通して、全国の関係者に理解され、実行されることが期待される。

これが徹底すれば、川崎病既往児の後遺症のない者が、いわれなき差別により運動を制限されるとか、或は、後遺症児の学校での運動中の突然死などが、可能な限り防げるであろう。

(7)「心血管後遺症」小委員会(加藤裕久委員長)および「外科的治療」小委員会(北村惣一郎委員長)の合同により、両委員会の今までの研究成果を踏まえて、「川崎病心血管後遺症の病態と治療・管理の手引き」が作成された。本症についての治療と管理に関する提案が前研究班によってすでに昭和55年2月と昭和58年2月に日児誌に掲載されているが、それに加えて、今回その後明らかとなった心血管後遺症の病態や自然歴に基づいて「治療・管理の手引き」が作られた。これらの厚生省研究班による、川崎病の治療と管理の手引きを参考としていただければ、現時点での日常診療に十分役に立つと期待している。

(8)川崎病 γ -グロブリン療法に関する小委員会(大国真彦委員長)は γ -グロブリンが本症に有効であるかどうかを決める目的で、まず γ -グロブリン100mg/kg1回法がIntact型とペブシン処理およびアスピリン単独の3群によるControlled Studyが行われた。6ヶ月までの追跡調査の結果、30病日、60病日そして6ヶ月の時点で、この3群間に冠動脈障害発生数および発生率に有意差はなかった。この γ -グロブリン100mg/kg1回法ではアスピリン単独療法と差がないという結果であった。次に γ -グロブリン100mg/kg5日法が実施された。このスタディはまだ各群における症例数が少なく、また30病日におけるデータのみであるが、Intact型群が他の2群に比し、やや発生率が低い傾向がみられた。一方、古庄らはIntact型群400mg/kg5日法で、アスピリン群に比して、著明な冠動脈障害発生率の低下を30病日、60病日の時点で認めた。しかし、一年間の長期観察成績では両者間に有

意差がみられないとのデータを示した。次いでIntact型100mg/kg 5日法、200mg/kg 5日法、400mg/kg 5日法の3群間による投与量による検討が第2のスタディとして実施した。この試みでは200mg/kg 5日法が他の2つよりよいという印象であった。

以上の成績を通覧すると、 γ -グロブリン大量療法はアスピリン療法に比べて、短期的には冠動脈障害発生率を低下させるといえそうである。ただ、厚生省研究班の3回のスタディとも、古庄らのスタディでも、巨大動脈瘤或は神谷委員会のANLがアスピリン群にも、 γ -グロブリン群にも、殆んどみられていない点である。一体、Controlled Studyを行うとハイリスク例は発生しないのであろうか。今までの研究によればローリスク例はregressionする可能性が高く、狭窄病変に進行する可能性も少ないことは、濱島委員会、加藤委員会および中野らの報告の一致した見解である。たしかに、急性期に冠動脈発生率を低下させることは有益であるが、ハイリスク例に対する、有効性は一体どうなのであろうか。 γ -グロブリン大量療法が、冠動脈障害のローリスク例の減少には確かに有効と思われるが、一体巨大冠動脈瘤又はANLの発生を完全に防止できるのであろうか。もし、dose dependencyがあるとすれば、このハイリスク例の発生を完全に阻止するには一体どの程度のhigh doseの使用が必要なのであろうか。もし、 γ -グロブリン大量療法がハイリスク例の発生を防げ得なければ、その意義は相当、割り引いて考えなければならない。今までの成績を検討してこのような疑問が新しく提起されるように思う。もし可能ならば、ハイリスク例を早期に予知する方法がないものであろうか。このような目的で、保崎ら、中野らが種々なる試みを行っており、その将来の発展が期待される。

以上本研究班が3年に亘る川崎病の治療と管理に関する研究を総括したのであるが、最初の第一の目的である冠動脈瘤形成を完全に防止する治療法は残念ながら見出すことができなかった。 γ -グロブリン大量療法は相対的な治療効果が期待できそうであるが、長期的にアスピリンととの差が殆んどみられない点を更に客観的科学的に検討する必要がある。従って、わが国の現状から考えて現時点では、 γ -グロブリン大量療法の適用例の早期予測法の開発が必要で、アスピリン療法における80%以上の冠動脈正常例にまで、本法を適用することは薬剤の乱用に通ずるものとする。次に第2の目的である、冠動脈後遺症例の適切な管理については、同じく、死亡を完全に予防はできなかったが、本研究より、管理の大幅な改善がみられた。