

序

昭和61年度より新しく独立して発足した、厚生省心身障害研究「川崎病に関する研究」班は昭和62年度に2年目を迎え、基本的には前年度の研究目的を継続発展させるべく、5つの分担研究が行われた。

1) 川崎病の病因ウイルスの探求(日沼頼夫班長)

前年度に引き続いて患者末梢血リンパ球を材料として計142例につき、病原ウイルスの検出が鋭意試みられたが、結果はすべて陰性であった。

更に、患者末梢リンパ球の培養上清や混合培養上清より、逆転写酵素活性の測定が行われた。これによると、患者23例中7例では正常人由来のリンパ球培養上清の活性よりやや高い値を示したが、その値は低く、細胞継代培養でも持続的に上昇を認めず、レトロウイルス増殖によるものとの判定はできなかった。これと同様の陰性結果は、奥村班の吉田光昭班員および下遠野邦忠・岡本尚研究協力者の研究でも認められており、アメリカから提唱されたレトロウイルス説は否定的と言えよう。

川崎病患児ではEBVに対する抗体保有率が対照に比べて異常に低いことが、以前から指摘されてきたが、今回の検索でも同様の事実が認められた。その病因論的意義はまだ不明であり、今後更に追求する必要がある。

2) 川崎病の病因および発症機序に関する免疫病理学的研究(奥村康班長)

患児の急性期皮膚生検材料の免疫病理学的追求を前年に引き続き行い、本症の皮膚病変は真皮乳頭層での毛細血管拡張を伴った著しい浮腫を特徴とする強い滲出性炎症所見を呈するが、好中球の浸潤は殆ど認められず、単核細胞の浸潤が真皮に認められる。この細胞は主に活性化したLeu3陽性T細胞とLeuM3陽性マクロファージであり、表皮KeratinocyteにHLA-DRを認め、これらの所見は遅延型過敏症の病変との類似性を示すと考えられ、この遅延型過敏反応を皮膚に誘発するような病因を検索することが、重要としている。

頸部リンパ節生検材料の免疫病理学的研究は本症の病因解明に極めて重要な手掛かりを与えるものと考えられるが、今日リンパ節生検材料を得ることは臨床上極めて困難で、今回は新しい材料からの新しい研究はできなかったが、以前の材料を3例、電顕的に検策し、すべて皮質リンパ小節の軽度の反応性肥大、Sinus histiocytosisがみられ、一例で旁皮質のPostcapillary venule(PCV)を中心に壊死を認めた。PCV基底膜は疎解し、フィブリンの析出もあるが、好中球は極めて少なかった。内皮細胞は腫大しているが、胞体内、リンパ球内、マクロファージ内にはウイルス様粒子は確認できなかった。しかしながらこれら上記の所見はウイルスの関与を尚、示唆するであろうとしている。また、患者血清のIgGのサブクラスの検討では、川崎病はIgG1、G3、G4が急性期から回復期にかけて上昇する傾向があり、IgG2は変動しなかった。この点からみると、細菌性よりむしろ、何かのウイルス性の関与が示唆されるとしている。また、川崎病患者の血清中TNF、IL-2RおよびINF- γ の検索では、いずれも高値を示し、本症の血管炎の発症機序にこれらが単独ないし協同で関与している可能性があることを示唆した。一方、川崎病に対して免疫グロブリン大量療法が有効とされているが、その理由を検索すべく、ガンマグロブリンのマクロファージ/モノサイト系への影響を末梢血のLeuM3陽性

細胞の減少率でみる試みを行い、アスピリンおよびペプシン処理ガンマグロブリン完全型免疫グロブリンが、LeuM3陽性細胞の減少率が有意に高かったとし、グロブリン製剤が有効なのは、Fc部分を介してLeuM3陽性細胞の関与する免疫反応の改善にかかわっているためと考えているようである。この点に関しては、なかなか難しい問題であり、結論に至るには更なる追試確認が必要であろう。

3) 川崎病の疫学研究(柳川洋班長)

第9回川崎病全国調査が実施され、64.8%の高率の回答が得られた。その調査結果の要点は、昭和60年1月から、昭和61年12月末までの2年間に受診した川崎病初診患者は、60年度7,611名、61年度12,847名、合計20,458名であった。このあいだ昭和60年11月から昭和61年5月にかけて全国的な流行があり、関東地方からはじまって、3~4ヶ月で全国に波及した。今回の調査でガンマグロブリン療法が年と共に増加して、昭和61年には38.6%に達していることがわかった。同胞例では1.8%、再発例は3.7%、死亡例は0.14%、心後遺症例は16.8%であった。今回の流行は前回の昭和57年前半の流行からほぼ4年の間隔であり、本症が3~4年間隔で流行する疾患であることを裏付けると共に、何らかの微生物による感染が少なくとも発症のtriggerとして重要な役割を果たしていることを強く示唆する貴重なデータと考える。この疫学的データが病因解明の一つの道標となることを期待したい。

4) 川崎病の治療に関する研究(原田研介班長)

今回はガンマグロブリン(ガンマと略)100mg/kg1回投与グループおよびガンマ100mg/kg5日間連用グループの一年後の成績がまとまった。両グループ共、アスピリン単独群、ペプシン処理ガンマ群、完全分子型ガンマ群の3群間で、冠動脈障害率が推計学的には差がないという結果であった。前回のデータでガンマ100mg/kg1回グループは途中経過、30病日、60病日に差がなかったが、ガンマ100mg/kg/day5日間グループでは、30病日、60病日で、完全分子型ガンマ群が、アスピリン単独群よりよい結果であった。しかし、今回の一年後の成績では上記の如く、差がみられなかった。しかし、推計学的には差がでなかったが、完全分子型ガンマ群では一年後に瘤を残した例がなく臨床的には有効であるという印象を与えている。しかし、ガンマ100mg/kg1回グループのアスピリン単独群では、一年後の冠動脈拡大病変残存率が4.1%であるのに対し、ガンマ100mg/kg/day5日間グループでは、アスピリン単独群の一年後の冠動脈拡大病変残存率が1.0%あり、グループが違えば、同じアスピリン単独群でも残存率に相当の差があることを示している。このことは、一見科学的なコントロールスタディーでもその成績の評価が単純にはゆかないことを示していると考えられる。従って、どのような治療法でもその効果判定の評価はいつも相当慎重でなければならぬことを示唆しているといえよう。次に、新しくはじめたガンマ100mg/kg/day5日間群との2群間治療効果の比較研究の中間報告では発熱期間および冠動脈障害発生率共に、前者より後者が有効との傾向がみられるという。このstudyにおいても更に症例を加えることと、長期観察成績も含め、総合的な評価が重要であろう。ガンマ400mg/kg/day4~5日療法は古庄らの成績およびアメリカの追試成績で、アスピリン単独療法より明らかに有効であると報告されその後の他の多くの追試報告でもそれを裏付けるデータが多いので、まず、その有効性は間違いのないものと考えられる。しかし、その至適有効量の問題はまだ未解決で、引続き今後の課題として研究の余地がある。更に、ハイリスク児の早期予知法の開発が本研究班

の昭和63年度の重要課題といえよう。

5) 川崎病心血管後遺症の追跡・管理に関する研究(加藤裕久班長)

ガンマグロブリン大量療法が本症の治療に応用されてから、冠状動脈病変の後遺症残存例が、急速に減少しているという実感が、臨床の多くの現場で持たれているし、事実、今まで行われた多くのコントロールスタディーは、アスピリン療法に比して、有効とするものが大部分といって差し支えなからう。しかし、これらは、川崎病の研究に長年携わって来たいわば川崎病研究者の施設での印象であって、このような療法が研究機関から離れて一般化し、普遍化したときには必ずしも、同じとは云えないかも知れない。今回、厚生省川崎病研究班による、ガンマグロブリン療法に関する全国アンケート調査はこの点の疑問に、一部解答を与えるものであろう。これによると、各地域の基幹病院と考えられる全国384施設を対象としてアンケート調査が行われたが、半数以上の206施設(53.6%)から回答が得られた。これらの中で、ガンマ療法をおこなっていない施設が37施設(18.6%)、症例を選択して施行している施設が131施設(65.8%)、全例に施行している施設が31施設(15.6%)という結果であった。集計された症例は3,442例で、投与開始日、投与量、投与日数などまちまちであるが、冠動脈瘤発生例は全部で321例(9.33%)にみられ、このうち巨大冠動脈瘤例は66例(1.92%)であった。また、心筋梗塞例が10例(0.29%)あり、死亡例も9例(0.26%)に認められている。これらのデータの解析では、投与量の少ない例や、治療開始時間が大分後れた例なども含まれているが、早期に十分な治療を行った例も含まれており、ガンマグロブリン療法の有効性について、まだ検討の余地を残している。

ところで、今まで研究班、その他で行われた多くのcontrolled-studyに際しては、アスピリン単独療法といい、ガンマ療法といい、研究対象として、多施設によるコントロールスタディーを行った場合、どのスタディーグループにおいても、今まで、重大な冠動脈後遺症例や副作用例が、一般に日常診療で経験している場合に比べて、非常に少ないという印象を持っている。これは、無作為的とはいえ、ある制約された条件下、コントロールされた限られた症例に対して行う研究の宿命的な一面であるかも知れない。一方、今度のアンケート調査成績から察すると、各地域の基幹病院のレベルでも、このような死亡例や副作用例がみられたことは、小さな診療所や病院のレベルにガンマグロブリン療法が普及し一般化したとき、もっと副作用例や死亡例などが増加しうる可能性を示唆しているように思う。新しい治療法の一般化の難しさがこの辺にあり、本研究班としても、ガンマグロブリン療法についてのしっかりした指針を早急に出す必要があると思う。

他に、多くの個別研究による珠玉の論文が本報告書に多数含まれているので、詳細は各個の研究報告を参照して載きたい。