

序

昭和61年度より独立して出発した厚生省「川崎病に関する研究班」は3年をめどに、2つの大きな目標つまり、病因ならびに発症機序の解明および治療と管理の確立を達成すべく、5つの分担研究プロジェクトチームを組織して発足した。昭和63年度はその3年間の研究プロジェクトの最終年度であり、ここにその3年間の研究成果のまとめを報告する。

1. 川崎病の病因ウイルスの探求（高橋理明班長）

昭和61年と62年度の日沼頼夫班長の研究を引継がれた高橋班長のグループはアメリカより提唱された川崎病レトロウイルス病因説の真偽を確かめるべく、精力的な患者リンパ球よりのウイルス分離努力がなされたが、日沼班同様、陰性の成績を得、アメリカのレトロウイルス説は決定的に否定された。また、北大グループの提唱になる、川崎病EBウイルス初感染説も、高橋班により、ほぼ否定的となった。一方、新しいヘルペスウイルスHHV-6と川崎病との関係が調べられたが、このHHV-6ウイルスと川崎病との間には因果関係のないことが判った。ところが、この高橋班の研究過程で、今まで病因不明であった突発性発疹症の病因ウイルスが、HHV-6であるという大きな発見が副産物としてもたらされた。このようなことは、科学の歴史ではよくあることで、要は正確な実験組立と行動が偶然の思いがけない新しい発見をもたらすので、誤った実験や、行動の伴わない批評的言動からは何も新しいものが生まれないことを物語っており、今後の川崎病病因探求も臨床像、疫学、および今までの病因探求のネガティブデータを参考に、新しい病因仮説を立て、正しい実験を今後とも続けて行くことの重要性を示唆しているといえよう。高橋班ではこの他、初代サル腎培養細胞を用いて、患者材料より7株のRNA型のウイルスを分離しているが、今のところ川崎病との因果関係は不明とのことであり、今後の追求が期待される。また、患者血清を超遠心し、電子顕微鏡で、ヘルペスウイルス様の粒子を4例中3例に見出している。今後の追求を期待したい。

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）

川崎病の急性期には種々なる免疫異常が生じていることは、内外の研究者の報告しているところであるが、その成績は必ずしも一致せず、いずれも、普遍性のある確実なものとはいえない。奥村班では61年度および62年度で、患者の急性期皮膚生検材料や以前に生検した急性期頸部リンパ節生検材料の免疫病理学的検索を行った。また、患者血清のIgGのサブクラスの検討を行い、細菌感染よりむしろウイルス感染に近いパターンを示唆する成績を得てきた。63年度では視点を変えて、全身の血管炎を併発する各種自己免疫疾患に検出される抗リン脂質抗体のうち、特に抗カルジオリビン抗体の検索をしたところ、正常人対照は全例陰性であったが、患者血清では65%に、特に動脈瘤残存例では78%にIgG抗カルジオリビン抗体が陽性であった。

この新知見の意義が本症の血管炎とどう関連しているのか、今後更なる研究を期待したい。

また、北里研究所グループの提唱する *Strept. sanguis* の病原性について、種々なる毒性試験が行われたが、患者群と健康人対照群との菌株間に差が認められず、本菌の培養上清中に患者血清と特異的に反応するバンドは確認されなかった。一方、川崎病血清中の各種サイトカイン（TNF、1L-2Rおよび1FN-2）の検索では、急性期にいずれも高値を示し、モノサイト/マクロファージやT cellなどの免疫担当細胞の活性化がみられ、これが本症の血管炎の発症機序に一端の関与が示唆された。

3. 川崎病の疫学研究（柳川洋班長）

昭和63年度の疫学研究では4種のプロジェクトを実施乃至実施中である。すなわち、第1は「川崎病の発症要因に関する患者対照研究」である。第2は「第10回の全国実態調査」である。この両者は現在、調査研究が進行中で、まだまとまった結論は出ていない。第3は「川崎病のサーベイランス」であるが、今までのサーベイランス成績と、全国実態調査成績の比較では前者の患者数をおおよそ、3倍すれば全国実態調査数になることが証明されているので、今回のサーベイランス成績も第10回全国調査成績の最終結果が出れば、これを裏付けるものと期待できる。これによると、1987年と1988年はともに患者発生数は少なく、1987年が年間5,400人程度、1988年が4,700人程度で1985年11月から1986年5月にみられた第3回の全国的な流行以降、患者数は減少傾向にある。過去3回の流行がいずれも、その徴候が前年の11月から12月に始まっていることから、今回予想された第4回目の流行は、恐らく無いものと推測され、1989年の後半、特に11月、12月に流行のはじまる可能性が予測され、十分な監視の必要がある。

第4のプロジェクトの「ガンマグロブリン療法に関する研究」では、古庄らのグループの成績で、冠動脈拡大病変の残存率は急性期、遠隔期共に、ガンマグロブリン群がアスピリン群より格段に少ないことを再確認されている。これは、ガンマグロブリン療法が、冠動脈拡大病変発生率を低下させるのみならず、退縮率にも好影響を与えていることを示唆するものである。また、ガンマグロブリン療法を中止する時期を末梢白血球数を指標にした場合、急性期に白血球数が1万以下となり、好中球数が5千以下になった例では、冠動脈拡大病変発生危険性が極めて少なくなるという新しい指標を示して、ガンマグロブリン療法終了時期の安全域を示唆した。

4. 川崎病の治療に関する研究（原田研介班長）

昭和63年度の班研究として前年度より継続された川崎病に対する γ -グロブリン療法に関する研究で、 γ -グロブリン100mg/kg/day 5日間のグループと400mg/kg/day 5日間のグループの2群間の治療成績の比較がまとまった。60病日まで追跡できた症例は、100mg群121例、400mg群115例であった。この両者間の冠動脈障害発生頻度をみると100mg群23.0%に対し、400mg群では10.4%で明らかに400mg群が少なかった。この成績は川崎病の γ -グロブリン療法におけるdose dependencyを物語っており、もし γ -グロブリン療法を適用する際は前述の古庄らの白血球数を指標に、400mg/kg/dayで治療を開始し、3日、4日、5日など症例の治療に対する反応によって、投与日数をcase by caseで定めるのが現時点では、妥当であろう。 γ -グロブリン療法が有効であることは、すでに内外から多くの研究報告があり、本研究班の成績でもこれを証明しているが、すべての症例に使用すべきかどうかについては議論のあるところである。川崎病児の80~90%に動脈瘤を残していない点から、早期に動脈瘤を残す可能性のある症例を予知して、使用するのが最も理想的であり、有効な使用方法である。もし、100%誤りのない予知法ができれば、これにこしたことはないが、臨床の仕事では完全を期することは不可能である。この目的の下、研究班ではまずretrospectiveに各病院からある条件下の症例を865例集めて多くの条件の違う組合せで設定された項目別にコンピュータ解析を行い、比較検討したところ、 γ -グロブリン投与率と偽陰性率との兼ね合いでみると、冠動脈瘤の大・中全体に対する偽陰性率を21.7%にするには γ -グロブリン投与率を51.7%にする必要があると予測され、この偽陰性率を13.3%に減らそうとすると、 γ -グロブリン投与率を59.1%に上げなければならないと予測

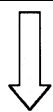
された。このような観点から、第一段階としては、結局、 γ -グロブリンの投与を川崎病全症例の約50%に制限できればよいとの目標を設定した。つまり、“白血球数13,000以上、血小板数35万以下、CRP4+以上、ヘマトクリット35%以下、アルブミン3.5g/dl以下、年齢12ヶ月以下、および男児という7項目の条件を4つ以上満足させる症例に γ -グロブリンを適用する”とするものである。

この方法をとれば、アメリカの研究者のいう“川崎病児には100% γ -グロブリン療法をすすめる”という視点からすれば、半分の症例では γ -グロブリンを使用しなくてもすむことになり、“日本式 γ -グロブリン投与方法”ができたことになる。健康保険の適用にとり、参考になる資料といえよう。

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）

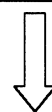
昭和63年度は成人領域における川崎病心血管後遺症の実態調査が行われた。すなわち、全国の主な循環器病診療施設354の内科、外科に調査表を送って、48例の川崎病が原因と思われる成人の虚血性心疾患が集められた。このうち、21例から精しい臨床データが得られたので、これを分析したところ、川崎病発症から心症状が発現するまでの期間は10～20年が多く、突然死例が3例報告された。あとの例は心筋梗塞、狭心症などの虚血性心疾患で、内科を受診していた。ACバイパス例は9例あった。最年長は63才で、川崎病が大分以前から存在していたことを示唆している。また、藤原の内科領域における川崎病後遺症の臨床病理学的検討では、検討された25例はすべて虚血性心疾患の発症時期が12才以上で、このうち16例が20才以上であった点は、小児科領域で無症状に経過した冠動脈瘤をもった川崎病例が思春期以降に虚血性心疾患が生ずることを示しており、内科領域でも川崎病後遺症に十分関心を払うべきことを示唆している。保崎らは、東京地区の川崎病既往学童調査および心血管後遺症を伴う児童の管理の調査を行い、昭和56～57年の第2回の全国流行に罹患した児童が入学したため、昭和62年度の小学校1年生は1.02%、63年度は0.87%と他学年に比して多くなっていることを示した。このため、この両年度には川崎病心血管後遺症を認めた児童も増加していた。その他、多くの貴重な個別研究報告がある。

（結び）昭和63年度の研究報告を総括したが、昭和61年、62年、63年の3年間のプロジェクトを振り返ると、はじめの2つの研究目標つまり、「病因ならびに発症機序の解明」および「治療ならびに管理法の確立」のうち、前者については、わが国を代表するウイルス学者および施設の徹底した研究にもかかわらず、病因ウイルスを発見できなかった。また、発症機序の解明も未だしの感を深くする。今後は、全く視点を変えて、病原微生物の発見に挑戦する必要がある。後者についてはかなりの成果があり、致命率も後遺症率も著しく低下しつつあることは、厚生省の臨床的意義を重点とする本研究班の使命の一端を果たせたものと考ええる。



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



(結び)昭和 63 年度の研究報告を総括したが,昭和 61 年,62 年,63 年の 3 年間のプロジェクトを振り返ると,はじめの 2 つの研究目標つまり,「病因ならびに発症機序の解明」および「治療ならびに管理法の確立」のうち,前者については,わが国を代表するウイルス学者および施設の徹底した研究にもかかわらず,病因ウイルスを発見できなかった。また,発症機序の解明も未だしの感を深くする。今後は,全く視点を変えて,病原微生物の発見に挑戦する必要がある。後者についてはかなりの成果があり,致命率も後遺症率も著しく低下しつつあることは,厚生省の臨床的意義を重点とする本研究班の使命の一端を果たせたものと考えてる。