

川崎病に関する研究

川崎 富作

要約：本研究班は、川崎病のトータルケアの確立のため、まず全国の小・中学校における川崎病の既往をもつ児童・生徒の管理の実態を把握すると共に、第11回の全国実態調査と川崎病罹患児の追跡調査を開始し本症既往児の span of life を長期的視点から調査した。その他、ガンマグロブリン療法の諸問題、冠動脈病変残存例と正常例での長期予後の予測因子など、更に、川崎病の病因ならびに発症機序の追求など、本報告書には川崎病のトータルケアの基礎的ならびに応用のデータが盛り込まれている。

見出し語：川崎病罹患児，児童・生徒の管理，追跡調査，長期予後

平成元年度より発足した本研究班は第2年度に入り、次のような9つのプロジェクト研究を行った。

① 川崎病の全国疫学調査成績予測

柳川らは1989年1月から1990年12月までの2年間における川崎病初診患者を対象として第11回の全国調査を実施しつつあり、いずれ第11回の全国調査成績が集計されるであろう。今までの数次の疫学調査成績によると、全国の新患者の実態はサーベイランスで得られた成績のほぼ3倍に当るので、1989年の場合は5,277例つまり、5,000例を少し上廻る数が推定され、1990年の場合は4,608例、つまり5,000例を少し下廻る数が推定される。従っ

て、1986年の第3回の全国的な流行以来、年々5,000例程度が発生しており、ほぼ一定化しているように思われたが、1990年には5,000例を割る可能性があり、今後次第に減少して行く兆かも知れない。今後のサーベイランス結果と全国実態調査を注意深く検討する必要がある。

1970年に発足した厚生省川崎病研究班はほぼ2年に1回全国調査を実施してきたが、前回までの10回の調査の集計は1988年12月末までに94,330名であるから、1989年と1990年の2年間を加えるとすでに10万例を優に越える川崎病罹患児が存在したことになる。わが国における本症の重要性を強く感ずる次第である。

川崎病研究情報センター；Kawasaki Disease Research Information Center

② 川崎病罹患児の追跡調査（中間報告）

川崎病は全身の血管炎特に冠動脈炎が高率におこっている可能性があるため、たとえ、心エコー法で、冠動脈障害が証明されない例でも、冠動脈炎治癒の名残りを残している例が、アクシデントで死亡した例などにみられる。従って、川崎病既往児の長期予後を明らかにすることは極めて大切である。中村らによる本プロジェクトでは第8回から第10回の川崎病全国調査で報告された患者のうち、一定の条件をみたした4,775例を追跡対象として、追跡調査をしたところ、1991年2月21日の時点で、死亡例13名（致命率0.3%）で、生存例は4,540名で、まだ追跡調査が終了していない症例が1157名、生死不明65名となり、この調査の重要性を物語っている。long term follow up studyを続けることが是非必要である。

③ 小、中学校における川崎病の既往を持つ児童、生徒の管理の実態；調査表による全国調査

加藤らは、本研究班の主目的である川崎病罹患児のトータルケアという視点から、全国の小、中学校にアンケート調査を行い、医療上の管理の問題点のみならず、罹患児の生活、教育および心理的問題について調査がなされた。

その結果、調査表の回収率は平均62%と非常に高く、川崎病に対する学校側の関心の高さを物語っていた。川崎病の既往がある児童・生徒が在籍している学校は小学校で53~83%（平均65%）、中学校で31~73%（平均52%）で、地域によるバラツキがみられた。既往歴のある児童、生徒の管理について、校医の協力状況は地域による違いが大きく、近畿、関東地区は高いが、北海道、東北、九州地区では低くなっている、

これは都会と地方という交通の便、不便の差かも知れない。このような都市と地方の違いは、専門的医療機関の有無、学童心臓病管理指導表を用いている学校の有無にも表われている。注目すべきは心臓後遺症がない児童や生徒に対して、小学校で1~5%、中学校でも0~6%の学校で、何らかの運動制限をしている点である。このような間違った指導を学校でなくすためには川崎病に対する学校教育の更なる普及が必要であろう。運動負荷心電図や心エコー図検査についての養護教諭の認識は、小、中学校共に約50%前後が説明できるとか何とか説明できるようである。管理上の問題で主治医と連絡をとったことがある学校は小中学校共9%であった。運動会や色々な行事の際に多いようである。さて、今回の調査で、川崎病の既往例を指導するうえでの疑問点および問題点が学校の現場から種々寄せられているが、いずれも学校現場での重要なことなので、“川崎病のトータルケア”を確立する上で、さけて通れない問題である。

④ ガンマグロブリン療法後の免疫能調査

菌部らは今年度より新しいプロジェクトとして上記のテーマで研究を開始した。川崎病に対するガンマグロブリン療法はその有効性が認められ、年々その使用頻度が高くなって1988年末で、ほぼ60%の症例に使われるようになった。現在は更にその使用頻度は高くなっているであろう。

そこで、ガンマグロブリン療法後に予防接種をしたとき、take率が下がるのではないかとの疑問が生ずる。今回は麻疹予防接種に焦点をしばってガンマグロブリン療法後、いつ頃が麻疹予防接種に最も適した時期かを検討することなど、麻疹予

防接種とガンマグロブリン療法の関係を多角的に検討しようとする準備をすゝめている。

⑤ 免疫グロブリン療法の検討—再発例の発生状況調査—

古庄らはガンマグロブリン療法をうけた川崎病患児の再発率が高いのではないかという指摘に対して、再発率のアンケート調査を行ったところ、アスピリン群にくらべて、むしろ再発率は低くそうであるという成績であった。

⑥ ガンマグロブリン投与条件の正当性に関する prospective study

原田らは、1990年に厚生省川崎病研究班の班研究の一つとしてガンマグロブリン適応のガイドライン案を作成し、「第9病日以内に7項目中、4項目以上を満足しない例にはガンマグロブリンを投与しない。7項目中4項目以上を満足する例にガンマグロブリンを投与する。」という条件作りを行った。今回はこのガンマグロブリン適応のガイドライン案を、prospectiveに検討したところ、プロトコル適合例124例中、91例(73.4%)にGGが投与され、33例(26.6%)にGGが投与された。はじめの予測ではこのプロトコルは患者の約60%にGGを投与することになると考えられたが、予測より10%多くの症例にGGが投与されたことになる。この選別法で、非投与群に疑陰性例が一例もなかった点は注目すべき点で、今後症例を重ねても、同様の効果が得られれば、信頼度は更に高まるであろう。GGでも、投与しなくてすむのであれば、それに越したことはないのであるから。ただこの方法を一般化するには更に症例を増し、十分慎重に検討する必要がある。

⑦ 川崎病のプレドニゾン療法について

—ガンマグロブリン療法とのコントロールスタディ—

前川らは長年に亘り、川崎病治療にプレドニゾンとアスピリンの併用療法を行ってきており、現在も継続中である。他方、西ドイツのCremerは同様、西ドイツにおいて、プレドニンとアスピリンの併用療法の有効性を第3回国際川崎病シンポジウムで報告し、「日本でしかできない、ガンマグロブリン大量療法+アスピリン群と、プレドニゾン+アスピリン群とのコントロールスタディを是非やって欲しい。お願いします。」とProceedings of the Third International K.D. Symposiumの300ページで述べている。現在、ガンマグロブリン療法が川崎病治療の大勢を占めている時、なかなか、このような研究は色々な意味で難かしいが、前川らは柳川洋教授をコントローラーに選び、厳格な規準をもうけて、1990年12月より、本コントロールスタディを開始した。幸か不幸か、流行がなく、症例数が少ないので、結論がでるのに時間がかかると考えられるが、どのような結論がでるか、期して待ちたい。

⑧ 冠動脈閉塞例の不整脈

馬場らは川崎病の冠動脈有病変児、特に冠動脈閉塞性病変を有する例の不整脈が本症の長期予後にどう影響するかを、学童例のホルター心電図所見を中心に検討を開始した。また、その緒についたばかりであるが、その成果を期待したい。

⑨ 川崎病の病原因子の究明：A群溶血性連鎖球菌

菌の産生するpyrogenic toxinの検出法の確立

竹田は川崎病の病態がA群溶血性連鎖球菌感染症の病態と類似している点に着目し、SPEに類似した毒素によって引き起こされるのではないかと

考え、まずSPE A, B, Cの特異的なDNAプローブを作り、次いでPCR法による毒素遺伝子の検出法を確立するためSPE A, B, Cのそれぞれの primer を設計した。この反応系を用いて、8例の咽頭炎などから検出された*S. pyogenes*のSPE A, B, C 遺伝子保有状況を検べたところ、極めて多種類のパターンであることが判明した。今後、作成したDNAプローブ及び確立したPCR法を用いて、川崎病患者由来のStreptococcus 属ないし他属の菌がこれらの遺伝子ないし、類似遺伝子を保有しているかどうかを検べて行く予定である。このような毒素の基礎的な解析から病原菌の検出を行う新しい方法が、川崎病病原因子に応用されるのははじめてで、その成果を大いに期待したい。更に、既知のブドウ球菌由来毒素、例えばTSSTIIなども、同様に解析して、その検索の幅を広げて行けば、川崎病病原菌捕獲の夢が達成されるかも知れない。

以上が、本研究班の9つのプロジェクトによる研究成果乃至は研究中の成績の概要であるが、他に個別研究が多数寄せられた。これらを大別すると、臨床研究と基礎研究に分かれるが、いずれも、川崎病のトータルケアの確立にむけての milestone と考えてよい。以下、その個別研究についてふれよう。

清沢は“京都における川崎病既往学童生徒の管理状況”を詳細に検討し、過去に心エコー検査で異常なしとされていても入学時点でできれば再調査すべきであるとの結論を述べている。横山らは川崎病心血管病変の予後に関する検討を600例に対する心血管造影所見をもとにして行い、(1)罹病後2年を経過すると病変の変化の速度が落ちること、(2)造影上、正常であると判断していた箇所

新たな病変が出現してくる場合もあること、(3)直径8mm以上の動脈瘤の予後は従来からいわれている如く、良くないこと。などを明らかにし、閉塞像を示す症例の中には無症状であることから病院を受診しなくなる患児も存在し、医師側の指導や教育方法の再考も必要かと思うとしている。柳沢らは川崎病既往児における大動脈脈波速度および大動脈入力インピーダンスを用いて大動脈壁の伸展性について検討したところ、今回のデータでは、大動脈壁の伸展性が低下しているという所見は見出せなかった。

加藤らは川崎病遠隔期冠状動脈の拡張率を冠動脈正常群と冠動脈病変消退群に分けて、冠動脈内ニトロール注入により検討したところ、正常群と消退後早期群ではほぼ正常であったが、異常群では消退後早期群に比し、有意に拡張率の低下を認め消退後早期群も、早期群に比べ、拡張率の低下を認めたので、異常例のみならず消退例も、動脈硬化の危険因子となる可能性があることを示唆した。

神谷らは川崎病の冠動脈障害におけるセグメント狭窄(S.S.)の分類と臨床的意義について検討し、従来一つのSSと分類されていた中に異なった成因、予後のものが混在していて、A型の形成は発症後早期で、瘤形成の有無も確かでないもの、B型は瘤の閉塞後比較的早期にSSの形成がみとめられるもの、C型はすでに石灰化した瘤や局所狭窄を伴っており、瘤の閉塞までに既に年余を経ており、またSSの血管も年余を経て徐々に発達する。とし、この3つの型による予後の差、違いを考慮する必要があると論じた。

佐藤らは川崎病動脈病変形成におけるガンマグロブリン静注療法(IUGG)の効果の検討を行っ

たところ、IVGG療法にも拘らず冠動脈病変を形成した例では好中球数増加およびCRP陽性が持続していて、アスピリン群との間に有意の差があったとして、古庄らがIUGG有効例では白血球数が早く正常化するが、無効例では白血球増多が持続するとする説を裏付けている。

古庄らはサンギス菌と合成洗剤 KOとの関連を検討し、サンギス菌産生の Glucan が界面活性剤の影響をうけ、川崎病の発症に関与している可能性があるとの新しい病因仮説を提唱した。古庄らのデータでは十分その可能性がありうるので、更に慎重な検討がされんことを期待したい。

その他、山田らの抗リン脂質抗体の検索、原田らの血液凝固・線溶能について小児膠原病や血管炎との比較検討、藤原の川崎病様冠動脈瘤の発見された一成人剖検例、直江らの冠状動脈瘤内の血管形成についての組織学的検討、武村の頸部リンパ節微小血管の電顕的検討、鈴木らの急性期末梢血単球の TNF- α 、IL-1 β 産生能についての検討、古川らの急性期血清中の ICAM-1 が、急性期に対照群に比して高く、冠動脈瘤形成群では非形成群に比して有意に高値であったとしている。

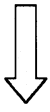
松本らは PCR 法による川崎病患児末梢単核球からの EBV DNA の検出を行い、川崎病の 60% に、対照の 12% に EBV DNA が検出されたとしている。今後 EBV の本症病因的意義を更に明らかにされんことを期待する。

古川らは血清中 INF α 、IL6 活性および ICA-MI 値の著明な上昇を呈した巨大冠動脈瘤を合併して 1 例を含む 3 兄弟例を報告し、川崎病では冠動脈病変の発展にサイトカインおよび細胞間接数因子の重要性を示唆した。

馬場らは川崎病の診断基準を満たしたエルシニア感染症症例の経験から、これらの例には心エコー法は必須で、治療も川崎病に準じて行う必要性があるとしている。

加藤らは日本では極めて稀れな四肢末端に壊疽性変化をきたした川崎病について、富田がアメリカで経験した自験例をもとに文献的考察をした。これによると症例 11 例中白人例が最も多く、6 例で、全例生後 7 ヶ月以下であった。本症の重症化に人種や年齢が重要な要因であることを示唆した。

以上の如く、本報告書に盛られた各研究協力者の報告は、直接ないし間接的に川崎病のトータルケアに関係する貴重なもので、次年度の本研究班最終報告の完結を十分期待できるものといえよう。



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



要約:本研究班は,川崎病のトータルケアの確立のため,まず全国の小・中学校における川崎病の既往をもつ児童・生徒の管理の実態を把握すると共に,第11回の全国実態調査と川崎病罹患児の追跡調査を開始し本症既往児の span of life を長期的視点から調査した。その他,ガンマグロブリン療法の諸問題,冠動脈病変残存例と正常例での長期予後の予測因子など,更に,川崎病の病因ならびに発症機序の追求など,本報告書には川崎病のトータルケアの基礎的ならびに応用のデータが盛り込まれている。