

川崎病に関する研究

川崎 富作

本研究班3年間のまとめとして、小冊子“川崎病にかかった子ども—管理の手引き—”を作成し、川崎病罹患児を取り扱う保母、養護教諭、その他の方々に役立ててもらうことにした。分担研究として、疫学では11回に亘る全国調査のまとめなど、治療研究ではガンマグロブリン投与条件に関する研究、再発調査成績、ガンマグロブリン療法後の免疫能、ステロイド療法とガンマグロブリン療法との対照研究、不整脈研究、虚血性心疾患外科療法の検討、その他数々の個別研究が報告された。

見出し語：管理の手引き、ガンマグロブリン療法、免疫能、再発調査、虚血性心疾患、外科療法

1) 疫学研究のまとめ

1970年に厚生省研究班がはじめて行った川崎病第1回の全国実態調査より、ほぼ2年間隔で、1990年末までに計11回の全国調査が実施された。柳川らによると、この11回の全国実態調査により厚生省川崎病研究班に報告された川崎病罹患児の総数は1990年12月31日までに、105,627名(男61,211名、女44,416名)に達した。他に行っている川崎病サーベイランス事業の1991年度の成績によると1991年の罹患児は約5,100名と推定されるので、現在では、11万名を優に上回る患者が累積発生したと言える。この発生数はいわゆる膠原病に属する各疾患単位の症例数をはるかに上回り、

麻疹や風疹、猩紅熱等の古典型の伝染性疾患との中間に位置するものといえよう。この間1979年、1982年および1986年と過去に3回流行があり、その間隔が3-4年間隔であったので、1986年以降第4回目の流行が、1989年、1990年頃予測されたが、幸か不幸か第4回目の流行は、未だに起こっていない。しかし、1987年以降1991年末までの5年間に毎年5,000名以上の新患者が発生していて、この数はほぼ定着している如くに見える。しかし、心血管後遺症は、12-15%に未だにみられているので、相当数の罹患児が将来に問題を残していることになり、将来の国民保健上由々しき問題といわざるを得ない。幸いにして、治療と管理は著し

く進歩したため、致命率は急速に低下し、研究班発足当時の1-2%から0.1-0.2%に低下したことは、20年以上に亘る研究班の研究成果と言えよう。過去の平均致命率は0.4%である。(患者総数105,627名に対し死亡数383名)急性期治療薬として急速にのびてきたのがガンマグロブリンで、1982年には2.5%の使用程度であったが、年々増加して1990年にはほぼ70%の症例に使われるようになった。1990年にガンマグロブリンが保健適用とされたので、今後は更に増えるものと予想される。

また、川崎病の流行を迅速に把握するため、1984年以降サーベイランス事業が続けられてきたが、サーベイランスで報告された患者数と全国調査で報告された患者数とを比較すると最近3年間はサーベイランスによる患者数の3.4倍となるのでまだ全国調査がされていない1991年の全国患者数はサーベイランスで報告された数から、ほぼ5,100名と推定された。また、川崎病罹患児の追跡調査はその長期予後を明らかにする重要な研究で、今後何十年と継続すべき調査であるが、全追跡対象者4,676名中4,608名(98.5%)が追跡でき、13名の死亡を確認した。このことは川崎病既往児が一般の小児に比べて死亡危険が高く、特に男児に著しいことが判った。

2) 川崎病に対するガンマグロブリン投与条件に関する研究

川崎病罹患児の約80%は冠動脈障害を残さずに治癒すると考えられているので、(病理学的には種々問題があるが、少なくとも臨床的にはという意味である。)これらの後遺症を残さない症例にまで、ガンマグロブリン療法をやるのは薬剤の過

剰投与といえよう。まして、高価なガンマグロブリンであるから、できるだけ無駄な投与はさけるべきである。この目的で、本研究班では川崎病に対するガンマグロブリン投与のガイドラインを原田を中心に作成したが、このガイドラインの正当性を検討したところ、ガンマグロブリンの投与率は約70%で、投与しない症例(約30%)からは重症な冠動脈障害例の発生はなかった。理想的にはガンマグロブリンを20-30%に使用し使用しない70-80%の症例群からは冠動脈障害例の発生がないというガイドラインができればこれに越したことはないのであるが、予知法の難かしさから推論すれば、30%の症例に無駄な投与がさけられる点でも、大いに価値があると評価できるのではなかろうか。今後、更に、改良できれば幸いである。

3) 川崎病の再発調査をアスピリン単独群とガンマグロブリン併用群とで比較したところ、調査対象全例690例中18例(2.6%)が再発したが、アスピリン単独群とガンマグロブリン併用群との間には統計的な有意差は認めなかった。

しかし、ガンマグロブリンの投与量が増えるにしたがって、再発は少なくなる傾向がみられるので、この点は今後詳しく検討する必要がある。

4) 川崎病ガンマグロブリン(GG)療法後の免疫能調査では、GG療法後の麻疹HI抗体の推移状況と、GG療法後5-6ヶ月以降にワクチン接種した症例の抗体価上昇の度合いから、GG療法後7ヶ月以降にワクチンを接種するのが望ましいことが判明した。

5) 川崎病急性期治療にガンマグロブリン療法が最も有効であることは、今日普遍的な合意を得て

いるが、この療法は経済的に豊かな先進国では可能であるが、(ドイツではやはりガンマグロブリンが高価なので、ステロイドとアスピリンの併用療法が主流である。) 発展途上国では全く用いられていない。そこで、研究班では、ドイツの実績(ステロイドとアスピリン併用療法で十分有効とする)を踏まえて、まだ十分にコントロールスタディーのされていない、ステロイド+アスピリン群とガンマグロブリン+アスピリン群の2群間の有効性の比較をすることとした。もし、前者と後者の間にあまり有効性に差がなければ、前者のもつ経済性が発展途上国で十分活用できるからである。

前川らは長年、ステロイド+アスピリン療法を続けてきた経験で、本研究班の企画に積極的に参加し、目下、両群のコントロールスタディーを継続中であるが、流行がない昨今では、症例数が十分とはいえないが、今回までのデータでは、両者間に有意差は認められなかった。今後も引き続き本研究を続行して、十分な症例に基づき検討が必要であろう。

6) 成人の虚血性心疾患では不整脈、特に心室性不整脈が危険因子であるが、川崎病既往児の中で、最も重症と考えられる冠動脈閉塞性病変を有する患者を対象に検討したところ、有意に病的な不整脈が多いことが判明した。従って、重症心後遺症のある川崎病既往児の遠隔期には病的な不整脈を十分に留意して管理していく必要がある。

7) 川崎病に起因する小児虚血性心疾患の外科治療はわが国で最も多く経験されているが、北村らは全国調査で170例の検討を行ったところ、内胸動脈を主とする動脈グラフトの長期開存性は有意

に静脈グラフトより優れており、術後遠隔期死亡(約5%)でも、大伏在静脈使用例が多く、動脈グラフトを用いた冠動脈血行再建術が最も優れた治療法と結論した。

8) 本研究班プロジェクト研究中唯一の病因解明研究として、竹田らはA群溶連菌感染症(猩紅熱)と川崎病との臨床的類似性に注目して、川崎病患者由来のいわゆる非病原性連鎖球菌(川崎病患者からはA群溶連菌は殆ど検出されない)の中に、A群溶連菌が産生する発赤毒(Streptococcal pyogenic exotoxin, SPE)ないしはSPE類似毒素を産生する菌の存在を検索しつつあり、目下その基礎的実験が着々と進行中であり、将来にその成果を期待したい。というのは、腸内細菌の中では、例えば、赤痢菌の毒素とほぼ同様の毒性を持つVerotoxin産生性大腸菌(主にO157H7病原大腸菌)の存在が明らかになっており、自然界で、種や属を超えて細菌毒素が移行しうることが判ってきた。この事実から、咽頭に常在する細菌叢の間でも同様の現象が起こっている可能性が十分考えられる。咽頭常在菌中にSPEと50-60%のhomologyを持つ毒素を産生する菌の存在は十分期待されるので、この点の証明の基礎的な研究が進行中である。

古庄らは川崎病患者の口腔内から高率に検出されるStreptococcus sanguis培養液に蔗糖および微量の界面活性剤を添加すると大量のグルカンを産生し、これが川崎病の発症に関与している可能性を追求しているが、この不溶性グルカンの免疫学的活性を検べたところ、ヒト単核球に作用させると著明にIL-1, TNF IL-6を産生することを証明し、川崎病の臨床症状はこれらの免疫学的変

化により惹起こされるものと考えたいとした。

松本らはPCR法により川崎病患者末梢単核球中にEBV感染細胞が異常に多く存在することを明らかにし、EBVが川崎病の原因であるのか、単に二次的に再活性化しているのかを今後明らかにしたいとしている。

古川らは川崎病末梢血T細胞の活性を明らかにする目的で、急性期と回復期の末梢血T細胞上にLymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) と Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) が表現しているかどうかを調べて比較した。その結果、川崎病急性期では回復期に比べてbrightLFA-1 α とLFA-1 β を表現するCD3+T細胞が減少し、dimLFA-1 α LFA-1 β を表現する細胞は増加していた。しかし、ICAM-1では急性期と回復期とで差がなかった。この事は以前に報告した急性期のT細胞の機能と併せ考えると、川崎病急性期では末梢血T細胞は明らかにanergy状態にあり、活性化されたT細胞が腐骨化していることが川崎病の特徴ではないかと述べている。このような考えははじめてであり大変重要なので今後の研究の進展が期待される。

鈴木らは急性期川崎病患者末梢単球のIL-1 β 産生能を検べて、免疫グロブリン添加によって単球内のIL-1 β mRNAが有意に多く蓄積することを見出し、GG療法後に炎症性サイトカインの産生が増加するとする鈴木らの前々からのデータを支持するものとした。

藤原らは川崎病陳旧期の心筋梗塞における心室に心房性ナトリウム利尿ポリペプチド (ANP) および脳性利尿ポリペプチド (BNP) が増大す

ることを免疫組織学的に証明し、その臨床的意義を今後追求したいとした。

武村らは在胎23週から42週で出生した新生児剖検心の冠動脈を検索し、中膜は菲薄で、外膜が豊富、過半数の例で内膜の限局的肥厚をみた。これは川崎病の冠動脈瘤形成には乳幼児期の冠動脈の血管構築上の特殊性が関与している可能性を示唆した。

尾内らは動物モデルを使って、高コレステロール食が離乳期の冠動脈炎が将来粥状動脈硬化の危険因子であることを証明した。川崎病罹患児の場合も若年性動脈硬化の危険因子たることが想定された。

児島らは川崎病遠隔期のジピリダモール負荷Tl-201心筋シンチグラフィ (SPECT) による心筋障害の評価を行い、巨大瘤群では動脈造影上および臨床上心筋虚血のエピソードのないものでも、シンチ異常が高頻度にみられ、潜在的な心筋障害の可能性を示唆した。

白幡らは川崎病罹患後1年以上経た遠隔期の線溶系因子と可溶性トロンボモジュリンを測定したところ、線溶系の抑制と血管内皮細胞障害がなお存続していることが示唆され、川崎病に罹患することは将来の粥状動脈硬化症の危険因子と考えるとした。

遠藤らは川崎病の巨大冠動脈瘤患児にニトログリセリンを負荷して、種々測定した結果、川崎病においても狭心症を示す例には亜硝酸薬が有効に働くことを証明した。

加藤らは血管内エコー法を用いて川崎病冠状動脈病変を検討し冠状動脈瘤退縮部でない膜の肥厚を観察し、半病理学的な検索が可能であり、川崎病

における冠状動脈病変に対して今後重要な情報を与えてくれることを示唆した。

岡田らはガンマグロブリン療法のリンパ球機能に対する検討を行い、急性期のリンパ球機能は必ずしも過剰に亢進している状態ではなかったが、IVGG療法はB細胞機能に抑制的に作用していることが示唆された。

野間らは選択的にガンマグロブリンを投与する4項目の基準を独自にもうけて検討し、選択的IVGG療法を39%に行い、巨大瘤例は1例のみで、巨大瘤産生予防にある程度の効果があったが、今後はより確率の高い予知因子を検討して、よりよい基準作りを目指すとしている。

加藤らはガンマグロブリン2g/kg1回投与法の検討を行ったが、まだ症例も少なく、今後更なる検討が必要であろう。同時に原因のスコアも検討されその妥当性も示唆している。

篠原らは左右巨大腸骨動脈瘤に対し血行再建術を施行し良好な結果を得た貴重な例の報告をし

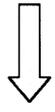
た。

馬場（清）らは経過観察中に冠動脈障害部位に新たに動脈瘤様拡張を来した川崎病既往の2例を報告した。

以上、3年間の研究報告のまとめをしたが、本研究班3年間の川崎病トータルケアに関する研究のまとめとして、加藤らにより“川崎病にかかった子ども—管理の手引き—”が作成された。

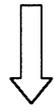
川崎病罹患児を取扱う全国の幼稚園、学校の関係者達に川崎病を正しく理解し、管理してもらうのに役立ててもらえれば幸である。

思えば昭和45年（1970年）に厚生省川崎病研究班が発足して以降、20年に亘って研究班が継続され、この間の班研究成果の数々の蓄積が、今日の如き、治療と管理の両面の進歩をもたらし、致命率は著しく低下し、冠動脈後遺症の発生も著明に低下した。しかし、まだまだ、未解決の問題も多く、引き続いて、班研究が行われることを強く切望する次第である。



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



本研究班3年間のまとめとして、小冊子“川崎病にかかった子ども—管理の手引き—”を作成し、川崎病罹患児を取り扱う保母、養護教諭、その他の方々に役立ててもらうことにした。分担研究として、疫学では11回に亘る全国調査のまとめなど、治療研究ではガンマグロブリン投与条件に関する研究、再発調査成績、ガンマグロブリン療法後の免疫能、ステロイド療法とガンマグロブリン療法との対照研究、不整脈研究、虚血性心疾患外科療法の検討、その他数々の個別研究が報告された。