

川崎病のサーベイランスに関する研究

平成4年度総括研究報告

分担研究者 加藤裕久

要約：川崎病のサーベイランスに関する研究として5つのプロジェクトを設定し、各プロジェクトの目的、目標および初年度研究成果を報告した。5つのプロジェクトとは、1) 川崎病の疫学像の解明、第12回全国調査。2) 川崎病早期発見システムに関する研究、特に病因、病態の研究。3) 川崎病についての教育のあり方に関する研究教育用小冊子の作成。4) 川崎病の長期追跡に関する研究。5) 川崎病治療について医療経済学的分析に関する研究。で構成される。

見出し語：川崎病、サーベイランス、心血管後遺症、長期予後、生活管理、 γ -グロブリン療法

研究組織：

分担研究者：加藤裕久（久留米大学小児科）

研究協力者：柳川 洋（自治医科大学公衆衛生学）

佐藤哲雄（山形大学小児科）

大川澄男（日赤医療センター小児科）

原田研介（日本大学小児科）

浅井利夫

（東京女子医科大学第2病院小児科）

中野博行（静岡こども病院循環器科）

神谷哲郎

（国立循環器病センター小児科）

馬場 清（倉敷中央病院小児科）

直江史郎（東邦大学病理部）

長嶋正實（名古屋大学小児科）

大国寿士

（日本医科大学老人病研究所免疫部門）

内山竹彦（東京女子医科大学微生物）

竹田美文（京都大学微生物）

古川 漸（順天堂大学小児科）

古庄巻史（N T T九州病院）

阿部 淳（国立小児病院免疫研究室）

1. 川崎病の疫学像の解明

本研究班では柳川らを中心に第12回全国調査として1991年1月から1992年12月までの患者発生を調査中である。今回の対象施設は、全国の医

久留米大学医学部小児科：Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine

また適応がなかった例ではすべて基準値以下であった。このため血漿エンドセリン濃度は血管炎をより直接的に反映する指標として、川崎病心血管合併症発生の予測においてガイドラインによる特異性を向上させる可能性が期待される。

高橋らは川崎病剖検例を用い、冠状動脈炎発生から鎮静化にいたるまでの組織学的推移を検討した。すなわち、川崎病血管炎は炎症が一度始まると急速に極期へ達しやがて鎮静化に向かうという一峰性の推移を呈すること、またこの炎症の場に出現する細胞は全経過を通じ組織球、リンパ球が主体をなし結節性動脈周囲炎やWegener肉芽腫症のような好中球浸潤が前面にたつ炎症とは異なる病像を呈する事である。

井上らは川崎病急性期および回復期での血清総胆汁酸を測定し冠動脈病変の出現や肝機能障害との関連を検討した。急性期には36%が高値を示し、回復期にはほとんどが正常化した。また肝機能を伴ってなくても血清総胆汁酸が上昇している例が存在し、subclinicalな胆汁うっ滞のある可能性を示唆した。

3. 川崎病についての教育のあり方に関する研究

川崎病患児の多くがすでに学童に達してきている現在、学校や家庭の日常生活において適切な管理、指導がおこなわなければならない。

長嶋らは学校心臓検診の一環としての川崎病検診について検討をおこない、最近の小学1年生症例の多くは定期検診を受けているので、検診を受けていない例だけに精査を行えば良くなったと報告している。これに対し中学生、高校生では心エコー検査を受けていない場合もあり、注意深いアンケートチェックを勧めている。

浅井らは小中学校の養護教諭を対象に川崎病罹患児の医学的管理や生活管理状況の現状について調査し、数は少なかったものの不適切な管理がなされている例があり、同時に罹患児の管理に学校群差、地域差があることを報告した。

馬場らは自施設における学童以上の川崎病患児の外来管理状況を検討した。それによると心血管後遺症のため服薬が望ましいと判断される症例のなかでドロップアウトした例は4例のみであったと報告している。

蘭部らは急性期に強い心血管異常を認めなかった川崎病患児の外来受診および健康状況を調査した。それによると約10%の症例は発症1年半以降受診しなくなるが、全体として約半数以上は医師の指示通りに定期検診を受けていることがわかった。これらの症例で新たな冠状動脈病変や有意の弁疾患等の発生はみとめられず、定期検診体制の拡充が必要と提言している。

以上の観点から川崎病罹患児や関係者の教育用資料を作成し、全国的に統一のある適切な管理指導が出来るようにすることが重要と考えられ、また川崎病既往児の定期検診の在り方についての検討も必要であると考えられる。本研究班では川崎病罹患児を直接管理する教師、養護教諭ならび親に対し、川崎病を十分理解してもらい、もっとも適切な管理、指導がどこでも行われるようなマニュアルをつくる計画であり、既に前研究班(班長:川崎富作)で作製した小冊子をもとに、より読みやすい解説書作りにとりかかっている。

4. 川崎病の長期追跡に関する研究

川崎病既往児のかんりの症例がすでに成人領域へ達し、また本症が若年成人における二次性冠状

療施設のうち小児科を併設する100床以上の病院および小児科のみを標榜する100床未満の専門病院とし、全国2669施設に調査票および診断の手引きを発送した。現在の日本の医療体制から考えると、川崎病と診断されたほとんどの患児が今回の調査で評価されるものと思われる。現在調査票を回収している段階であり、93年1月末で約30%が回収されている。調査結果はまとめ次第報告される予定であり、注意深い検討が必要である。

2. 川崎病早期発見システムに関する研究

本研究は川崎病の病態、病因を解明し、本症の早期診断および治療法を検討することを目的としている。

阿部らは川崎病急性期症例の末梢血中のTリンパ球抗原レセプターのVbレパートリーを解析し、Tリンパ球抗原レセプターにVb2を表現するTリンパ球が有意に増加していることを報告した。これは川崎病の発症に、ブドウ球菌や溶血性連鎖球菌の産生する外毒素に代表されるスーパー抗原が関与していることを示唆する。Vb2陽性リンパ球が川崎病急性期の病態にどのような役割を演じているのかは不明であるが、Vb2陽性リンパ球を実際に増殖刺激するようなスーパー抗原の分離ができれば、川崎病発症のメカニズムに大きな鍵となるであろう。

内山らは *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症から分離した Yptbc 86-15株から、実際にスーパー抗原活性を有する外毒素の分離に成功した。川崎病の臨床症状は *Yersinia* 感染症に極めて類似していることから、川崎病にもスーパー抗原活性を持つ微生物因子が関与している可能性が示唆される。

古川らは p60 soluble TNF receptor が川崎病急

性期、特に冠動脈病変合併例でより高値を示し、炎症や血管炎の病因となる Tumor necrosis factor α と正の相関を示すことを明らかにし、血管炎の重症度を決定するパラメーターとなる可能性を示唆した。また急性期の pentoxifylline 治療は p60 soluble TNF receptor をより低値にすることを報告した。

竹田らは A 群溶血性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) の培養上清から新しい型のマイトジェン因子を精製することに成功した。これは従来報告されている発赤毒のいずれとも分子量、アミノ酸配列と異なっていた。この新しいマイトジェン因子の分布、特に川崎病患者から分離した菌での分布と、スーパー抗原として川崎病の病態とどのように関わっているのかを調べることは興味深い。

古庄らは口腔内常在菌である *Bifidobacterium* 群連鎖球菌である *Streptococcus sanguis* が培養系に蔗糖および界面活性剤を添加すると強い免疫活性物質である不溶性グルカンを大量に産生することを報告していたが、今回他の常在菌である *Streptococcus mutans* でも同様の所見が得られる事を報告し、川崎病の病因として候補に入れる必要のあることを報告した。

大岡らは同じく口腔内常在菌である *Streptococcus mitis* の代謝産物にヒト血小板凝集因子が存在し、川崎病患児または川崎病既往児の血小板が高頻度に反応することを報告した。

原田らは川崎病急性期における血漿エンドセリン濃度を測定した。川崎病有熱期は同解熱期、同遠隔期、および呼吸器感染症と比べ有意に高値を呈し、さらに厚生省ガイドラインによる γ -グロブリン投与の適応があった症例の約55%で高値、

動脈疾患の原因疾患として重要視されてきており、長期の自然歴は重要である。

秋葉らは川崎病罹患後に冠状動脈閉塞をきたした症例の予後を検討し、負荷心筋シンチグラムにより虚血性病変の早期発見が重要であると報告している。

本研究班では厚生省循環器病委託研究班「川崎病による冠動脈障害の長期予後に関する研究班」（班長：加藤裕久）との共同研究で川崎病の急性期に冠動脈異常を認め、発病から10年以上たった症例約150例についてその予後調査を開始している。さらに川崎病に罹患し、現在学童期に達している患児の quality of life (QOL) の調査もあわせて行う。

5. 川崎病治療について医療経営学的分析に関する研究

現在 γ -globulin 療法が有効な治療法としてもちいられているが、その用量、用法についてはまだ結論がでない。

中野らは γ -globulin 投与にもかかわらず中等度（冠動脈瘤の最大径が 4 mm）以上の冠動脈病変をきたした症例について検討し、その危険因子として川崎病の重症度、 γ -globulin 投与開始病日、製剤の種類、投与量、入院病日および併用療法などを想定した。

加藤らは原田のスコア3項目以下の症例では γ -globulin未使用でも冠動脈病変は発生しない事を確認し、本スコアの妥当性を評価した。さらに 2 g/kg 1回投与と 400 mg/kg 5日間投与との比較を行い、冠動脈病変の発生に有意差を認めなかったと報告している。さらに症例数を増やしての検討が期待される。

本プロジェクトでは γ -globulin 療法の無効例を全国の施設から集め検討し、さらに適切で経済効率の良い用量、用法がないかを検討を行っている。



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



要約:川崎病のサーベイランスに関する研究として 5 つのプロゼクトを設定し、各プロゼクトの目的、目標および初年度研究成果を報告した。5 つのプロゼクトとは、1)川崎病の疫学像の解明、第 12 回全国調査。2)川崎病早期発見システムに関する研究、特に病因、病態の研究。3)川崎病についての教育のあり方に関する研究教育用小冊子の作成。4)川崎病の長期追跡に関する研究。5)川崎病治療について医療経済学的分析に関する研究。で構成される。