川崎病のサーベイランスに関する研究
平成6年度総括研究報告書

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３年間で５つのプロジェクトを設定し，各プロジェクトの目的，目標およびその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，２）川崎病についての教育のあり方に関する研究，３）川崎病治療の医療経済学的分析に関する研究，４）ガンマグロブリン無効例の検討，５）川崎病非定型例の診断に関する検討，で構成される．またそれぞれの個別研究に関しても報告した．

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，治療，ガンマ・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）
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）
馬場国蔵（西神戸医療センター小児科）
神谷哲郎（国立循環器病センター小児科）
浅井利夫
（東京女子医科大学第２病院小児科）
尾内善四郎
（京都府立医科大小児疾患研究施設内科）
馬場　清（倉敷中央病院小児科）
上村　茂（和歌山県立医科大学小児科）

1. 川崎病の疫学像の解明

前年度にも報告したように，本研究班では柳川を中心に第12回全国調査を行った．調査対象医療機関は小児科を併設する100床以上の病院および小児科のみを標傍する100床未満の専門病院 2,652施設である．1991年1月1日から1992年12月31日の2年間に受診した川崎病初診患者を調査した．調査票の回収率は68.9％であった．この２年間に報告された患者数は11,221人であり，第１回全国調査からの報告患者総数は116,848人となった．性別，年齢別罹患率は男女とも０歳後半にピークを示す一峰性のカーブを示していた．死亡例は９例で0.08％であった．心後遺症例の割り合いは13.1％であった．79.8％の患者がガンマ・グロブリン療法を受けていた．1日あたりの投与量は200mg/kgの例が最も多く，ついで400mg/kgが多かった．さらに今年度は川崎病の既往がその後の生命予後に影響を与えるかどうかを観察する目的で，全国52院から10.5年にわたる全国調査で報告された患者で，特定の条件を満たす者全員を対象に追跡調査を行った．10.5年間に受診した川崎病患者は合計8417名でありこのうち，本研究の対象者となるための４条件を総て満たす者は6585名（78.2％）であった．797名（12.1％）が心後遺症あり，1919名（29.1％）がガンマ・グロブリンによる治療を受けていた．生存確認方法は，受診による者3006名，住民票による者3474名，戸籍による者51名であった．1992年12月31日以前の死亡が確認された者が19名おり，全体で6550名（99.5％）の追跡が完了した．急性期の８名の死亡のうち７名は川崎病によるもので，１名は自宅の浴室で溺死とされていた．急性期以降の11名の死

久留米大学医学部小児科 (Department of Pediatrics, Kurume University)

亡の内訳は，川崎病による冠動脈障害２名，外因死３名，先天性心疾患２名，悪性新生物（いずれも血液・免疫系）２名，乳児突然死症候群と肺炎１名であった．

今回の研究により，急性期を過ぎると川崎病の既往をもつ者の死亡率は全国一般のそれと比較して，高くないことが判明した．しかし本研究でのコホートの構成員のうち最も年齢の高い者は観察終了時点で24歳であり，また観察人年が小さいために，今後ともこのコホートを追跡することにより，川崎病の既往が死亡のリスクを高くするかどうかを明かにする必要がある．

2. 川崎病についての教育のあり方に関する研究

現在川崎病患者の多くが成長して学校生活を送っており，また一部の例は成人に達している．このような患者の管理は医学的身体面からのみでは不十分であり，学校や日常生活での指導も含めたトータルライフの観点から行うことが重要である．川崎病に罹患した保護者用や患児用の解説書はこれまでに数冊発刊されているが，主として急性期の病態・治療・管理が中心であった．川崎病に罹患し，心臓後遺症を残した患児の保護者用や患者自身が退院後に読む優しい解説書はなっかた．そこで，本研究班では，川崎病に罹患し，心臓後遺症を残した患児の保護者用や患者自身が退院後に読むやさしい解説書として『川崎病にかかった子ども：管理の手引き』を作成した．『川崎病にかかった子ども：管理の手引き』は17名の専門家が執筆し，19章からなり，B6サイズ，67ページの小冊子である．この小冊子はすでに全国の小中学校へ配布された．

3. 川崎病治療の医療経済学的分析に関する研究

川崎病に対するガンマ・グロブリン療法において，その冠動脈障害発生予防効果は投与量によって異なる．その効果は，dose-dependentであると言える．その結果として，長期的にみた場合，投与量によって，総医療費が異なってくることは明らかである．現在，健康保健で認められている200mg/kg/日×5日投与と，400mg/kg/日×5日大量投与との，中学校卒業時点までの医療費の比較を目的とし，原田らにより検討された．１歳体重10kgの川崎病児に，ガンマ・グロブリン200mg/kg/日×5日と400m/kg/日×5日を投与した場合のモデルを作成し，中学校卒業までの医療費の比較を行った．川崎病の全症例にガンマ・グロブリン療法を投与した場合，中学卒業時においても400mg/kg/日投与例での平均医療費が200mg/kg/日投与例に比べて同額であった．原田スコアを用いて投与の選択を行った場合では，小学校卒業時，もしくは，中学校卒業時において，400mg/kg/日投与例での平均医療費の方が低額であり，全例投与の平均医療費と比べても低額であった．以上より原田のスコアを用いて治療法を選択し，適応患者に大量400mg/kg 5日間用いる方法が，治療効果の面からも，また医療経済の面からももっとも効果的であるといえ，この用量の保健採用が望まれる．

4. ガンマ・グロブリン無効例の検討

川崎病に対してガンマ・グロブリン療法が一般化した現在も，冠動脈瘤を残す患者は約10%にみられる．1991～92年の全国調査から抽出されたガンマ・グロブリン療法の投与にもかかわらず巨大冠動脈瘤を合併した例（ガンマ・グロブリン不応例）52例について，その臨床的特徴を検討した．急性期早期にそれを予測しうる臨床的特徴を調べることを目的とした．男女比は，47：７で圧倒的に男児が多く，年齢分布では，1歳未満が25例（48.1%）を占め，特に６ヶ月未満が18例（34.6%）と多く，母集団の年齢分布に比べそれぞれ有意に多かった．投与後の白血球数，CRP，血清アルブミン，発熱は不応群と対照群を鑑別するaccuracyが高かった．これらと性，年齢を用いて，不応例の予測性を検討した結果，最もaccuracyが高かった予測方式では，不応群の82.7%がこれらのうち3項目以上を満たしていた．偽陰性率は17.3%であった．今回の方式では，完全に不応例を予測することは困難であったが，男児であること，１歳未満特に６ヶ月未満であること，ガンマ・グロブリン投与開始後６日目の時点で発熱や炎症反応が持続することは巨大瘤を合併する危険因子であると考えられた．また尾内らはポログロビンーN（C－425）臨床試験後期第２相133（治療開始時に冠動脈病変を認めなかった症例124，認めた症例９）例のデータをもとに投与終了翌日の検査所見から，その後の冠動脈病変出現の予測を試み，ガンマ・グロブリン追加療法の適応について検討した．投与終了翌日にCRP高価，好中球増多，発熱のうち2項目以上の陽性を場合，ガンマ・グロブリンの追加適応と考えられ投与量については，速やかに且つ確実に必要血中濃度を確保する為に1.0～2.0g/day/dayの超大量投与が適当であると報告した．本プロジェクトは次回研究班でも引き続

き検討される予定である．

5. 川崎病非定型例の診断に関する検討

尾内らは，好発年齢以外で発症した川崎病の臨床症状，治療開始までの経過，治療に対する反応，心血管合併症およびその長期予後について検討を行った．好発年齢からはずれた川崎病発症例は典型的な経過をたどらない場合が多く，早期診断が比較的困難であった．この傾向は特に年長例に多く認められ，治療開始が遅れる原因となっていた．また加藤らは，好発年齢以外での原因不明の発熱の場合でも，川崎病の可能性を考慮し，早期にガンマ・グロブリン療法を開始することが重要と報告した．このプロジェクトも今後の検討が必要であり次回研究班へとひきつがれる予定である．

6．個別研究

加藤らは，川崎病急性期患者の末梢血リンパ球T細胞クローンの解析をおこない，T細胞が産生するTNF-aが川崎病の病態を引き起こしている可能性を報告した．また，重症冠動脈狭窄病変をもつ川崎病既往例に対し，ロータブレーターまたは経皮的冠動脈形成術の有効性を報告した．今後，川崎病に伴う冠動脈狭窄病変に対し，カテーテル治療の重要性は大きなものとなると思われる．さらに，川崎病の心血管後遺症の１つである大動脈弁閉鎖不全症の臨床的検討を行い，大動脈弁閉鎖不全症は稀な合併症であるが長期に渡り増悪し，弁置換術を必要とする症例が存在することを報告した．神谷らは川崎病既往者にGadolinuim-DTPA造影MRIを施行し，心筋の組織性状診断を試み，陳旧性心筋梗塞部の心筋壁の菲薄化を評価するのに有用であることを報告した．馬場らは右室心内膜心筋生検を行い，組織所見と冠動脈障害の程度との比較，および組織所見の経年変化を検討した．上村らは，川崎病における一酸化窒素産生動態を検討するため患児の尿中硝酸塩・亜硝酸塩濃度をビオプテリン・ネオプテンとともに経時的に測定し，冠動脈病変と一酸化窒素との関連について報告した．薗部らは，心血管後遺症をもつ患児の服薬コンプライアンスの調査をアンケート法で施行し，川崎病冠動脈障害治療に当たっては怠薬の事実を認める必要があり，作用時間が長く，服用回数の少ないアスピリン治療の良さが認識されたと報告した．

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3年間で5つのプロジェクトを設定し,各プロジェクトの目的,目標およびその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,2)川崎病についての教育のあり方に関する研究,3)川崎病治療の医療経済学的分析に関する研究,4)ガンマグロブリン無効例の検討,5)川崎病非定型例の診断に関する検討,で構成される.またそれぞれの個別研究に関しても報告した.