厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

川崎病のサーベイランスとその治療法に関する研究

分担研究者　柳川　洋　（埼玉県立大学）

研究要旨：1997年1月～1998年12月の2年間の川崎病患者を対象に、全国の医療機関(2,663カ所)の協力を得て第15回全国調査を実施した結果、1,825施設から回答が得られ12,966人の患者が報告された。性、年齢別罹患率は、男では9－11か月、女では3-5か月にピークを示す一峰性のカーブであった。0-4歳人口10万対罹患率は、1997年108.0、1998年111.7であった。1998年は関東、近畿から四国地方にかけての広い地域に局地的な流行がみられた。同胞例、再発例、心障害(急性期)例、心障害(後遺症)例の出現頻度は、それぞれ1.1%、3.1%、20.1%、7.0%であった。死亡例は0.08%を占めていた。

A．研究目的

わが国の川崎病患者の発生実態及び疫学像を明らかにする目的で、1970年以来合計15回の川崎病全国調査を実施した。今回1997年1月～1998年12月の2年間の患者を対象に実施した成績より、報告患者数、性・年齢分布、同胞例、再発例、心障害例等の疫学特性を明らかにした。

B．研究方法

2年間の調査期間に小児科を併設する100床以上の全病院、および小児科のみを標榜する100床未満の専門病院を受診した川崎病初診患者を対象にした。調査を依頼した施設数は2,663か所であった。

C．調査結果

回答は1,825施設から得られ、回答率は68.5%であった。そのうち、患者報告があった施設は1,071施設（回収施設の58.7%）であった。今回の調査で報告された2年間の患者数は、1997年6,373人、1998年6,593人のあわせて12,966人であった。性別患者数は、男7,489人、女5,477人で、2年間平均の罹患率は0-4歳人口10万対年間109.8（男123.8、女95.1）であった。患者数の性比は1.37、罹患率の性比は1.30で男が多かった。過去14回に報告された患者を含めると1998年12月末までの患者数は、合計153,803人（男89,272人, 女64,531人）になった。患者数の年次推移をみると男女とも1970年頃から着実に増加する傾向がみられる。これまでに1979、1982、1986年の3回にわたり流行があったが、1987年以降は全国的な流行はみられない。しかし、1987年以後も増加傾向がみられ、ここ数年患者数は6,000人を越え、ゆるやかに増加の傾向を示している。罹患率の年次推移をみると、3回目の流行直後に比べて1994年には37%増加し100を越した。1995年以降も増加傾向が持続し、1998年には51%増加して111.7となった。

罹患率の年次推移を性別にみると、男女とも同じような傾向を示している。

2年間の月別、性別患者報告数は、男女とも秋（9-11月）は少なめであった。1998年の1月は他の月

に比べて患者数が増加していた。またすべての月で男が多かった。年齢別にみると3歳未満の者が全体の70.7%（男71.9%、女69.2%）を占めていた。1997、1998年平均の性・年齢別罹患率は、男は9-11か月、女は3-5か月にピークがみられる一峰性のカーブを示していたが、男女とも6-8か月に小さな窪みがみられた。罹患率の性比は、月齢が6-8か月で最も大きく1.57であった。

1997、1998年の2年間について、0-4歳人口10万対罹患率の実測値の地域差を示す都道府県別罹患率の地図を作成した。都道府県によって回答率が異なるので、未回答施設も同じ患者数があると仮定して回答率を100%に補正した上で地域差をみた結果、1997年は関東、近畿、四国、九州に罹患率の高いところがみられたが、東北、南九州、沖縄では低かった。1998年は、関東、近畿から四国地方にかけての広い地域に罹患率の高いところが拡大していた。このことから、1997年から1998年にかけて、この地域を中心に局地的な流行があったと推測される。

診断基準への一致度をみると、定型例84.3%（男85.3%、女82.9%）、不定型例3.7%（男3.5%、女3.9%）、容疑例12.0%（男11.2%、女13.2%）であった。

今回新たにヘマトクリット値および白血球数、好中球数を調査項目に追加した。年齢別にみたヘマトクリット値は、若年齢では32.5%未満の低い値の者が多く、年齢が高くなるにつれて高い値の者が多くなった。白血球数の分布は、10000/μl未満の割合は、年齢が高くなるにつれて増加する傾向がみられたが、明らかな年齢差はみられなかった。好中球数は、2歳未満は60%未満の低い値の者が多く、年齢が高くなるにつれて高い値の者が多くなり、著明な年齢差がみられた。

同胞例ありの割合は報告患者中1.1%（男1.0%、女1.3%）であった。同胞例ありの者の割合を性・年齢別にみると、男は年齢とともに上昇する傾向がみられた。女は、例外的に4歳で極端に低くなっていた。

再発例の割合は報告患者中3.1%（男3.2%、女2.9%）であった。性・年齢別にみると、男女とも年齢とともに上昇していた。

死亡例は2年間に11人（男10人、女1人）報告され0.08%を占めていた。性別にみると、男が圧倒的に多く、年齢別にみると、0-11か月が0.16%で最も高かった。

今回から心障害については、発病後1か月以内に出現した急性期の心障害と1か月以降も残存する後遺症にわけて調査を実施した。心障害例（急性期）の割合は報告患者中20.1%（男22.0%、女17.6%）であり、男が高率を示していた。心障害（急性期）ありの者の割合を性・年齢別にみると男女とも6か月未満の若年児と9歳以上の高年児が高く、ゆるやかなU型のカーブを示し、各年齢とも女は男に比べて低かった。心障害（急性期）の種類別の割合は報告患者中、冠動脈の拡大15.51%、瘤3.15%、弁膜病変1.68%、巨大瘤0.55%、狭窄0.05%、心筋梗塞0.05%であった。それを男女別にみると、弁膜病変以外すべて男が高かった。心障害（急性期）の種類別の出現率を2歳未満と、2歳以上の2区分に分けてみると、拡大、弁膜病変、狭窄の出現率は2歳以上でやや高率にみられ、瘤、巨大瘤、心筋梗塞の出現率は2歳未満の若年児に高率にみられた。心障害例（後遺症）の割合は報告患者中7.0%（男8.2%、女5.5%）であり、男が高率を示していた。心障害例（急性期）に比べて男女とも約1/3に低下していた。心障害（後遺症）ありの者の割合を性・年齢別にみると男は6か月未満の若年児

と9歳以上の高年児が高く、他の年齢ではあまり変化がなかった。女は6か月未満の若年児と8歳以上の高年児が高くゆるやかなU型のカーブを示していた。8歳以上の高年齢以外、女は男に比べて低かった。心障害（後遺症）の種類別の割合は報告患者中、冠動脈の拡大4.43%、瘤1.97%、巨大瘤0.52%、弁膜病変0.43%、、狭窄0.11%、心筋梗塞0.06%であった。それを男女別にみると、心筋梗塞と狭窄以外すべて男が高かった。心障害（後遺症）の種類別の出現率を2歳未満と、2歳以上の2区分に分けてみると、弁膜病変、瘤の出現率は2歳以上でやや高率にみられ、それ以外は2歳未満の若年児に高率にみられた。

患者の初診日は第4病日が最も多かった。2歳未満と2歳以上の2区分に分けてみると、第4病日までに受診した者は2歳未満の者では63.2%を占めていたが、2歳以上の者では50.4%であり、2歳未満の若年児が早く受診する傾向を示していた。

ガンマグロブリンの治療を受けた者は84.0%（男84.6%、女83.2%）を占めていた。性・年齢別ガンマグロブリン使用ありの割合は、男女とも4歳未満の若年児では約85%を占め、高年児では下降していた。ガンマグロブリンの1日あたりの投与量は、301-400mg/kgの者が最も多く48.9%、次いで901-1000mg/kgの者13.9%、201-300mg/kgの者9.9%となっていた。投与期間は5日が最も多く、56.8%、次いで1日15.8%、3日10.3%であった。前回に比べて1日大量投与が増加した。ガンマグロブリンの1日投与量と使用日数から計算した使用総量は、2000mg/kgが最も多く47.0%、次いで1000mg/kgが18.0%、1200mg/kgが10.3%であった。ガンマグロブリンの投与開始日を年齢別にみると、2歳未満が早く投与を開始する傾向がみられ、第5病日までに投与を開始した者の割合は2歳未満では67.5%、2歳以上では54.5%と10%以上の開きがあった。

D．考察

われわれは1970年以来、およそ2年間隔で100床以上の病院のうち小児科を有する日本国の全施設を対象に川崎病患者の発生に関する全国疫学調査を実施した結果、これまでに報告された患者の合計は153,803人であった。今回までの成績よりいくつかの重要な疫学像が明らかにされた。

１．　患者数の着実な増加傾向

1986年に見られた3回目の大流行以後は、5歳未満の小児の数の減少にも関わらず、患者数は増加傾向を示している。1987年以降の患者数は5,000人台であったが、1994年以降の患者数は6,000人を越え、0-4歳人口10万対患者数も100を越した。1995年以降も増加傾向が持続し、1998年には111.7となった。川崎病患者発生数の増加傾向は今後も続くことが予測されるので、患者発生状況を慎重に見守る必要がある。

２．局地流行を示唆する疫学像

1979年、1982年、1986年の3回にわたる流行以来、現在までに全国レベルの明らかな異常増加または流行の兆候は見られない。しかし近年では、1995年には東京を中心とした地域に、1996年には西日本を中心とした地域に、1997年から98年にかけては関東、近畿、四国地方の広い地域に明らかな患者発生の増加がみられた。このことから、川崎病は全国的な流行はみられないものの局地的な流行があると推測される。

３．心後遺症出現頻度の疫学特性

今回は心障害について、発病後1か月以内に出現した急性期の心障害と1か月以降も残存する後遺症にわけて調査を実施したために過去の調査との

整合性はみられないが、発生頻度が１歳未満の若年者および高年児に高いことは、過去の調査成績と一致する。心後遺症の出現率は年々低下してきており、その理由として、ガンマグロブリン治療を受けた患者の割合が増加したこと､1日の投与量が増加したことが考えられる。

E．結論

１．2年間の報告患者数は12,966人であった。

２．月別患者数は男女とも、秋は少なめであった。1998年の1月は他の月に比べて増加していた。また、すべての月で男が多かった。

３．性、年齢別罹患率は男女とも0歳台にピークを示す一峰性のカーブであった。

４．0-4歳人口10万対罹患率は、1997年が108.0（男122.0、女93.2）、1998年は111.7（男125.6、女97.0）であった。

５．罹患率の地域差をみると、関東、近畿、四国、九州に罹患率の高いところがみられたが、東北、南九州、沖縄では低かった。このことから､1997年から1998年にかけてこれらの地域を中心に局地的な流行があったと推測される。

６.診断基準への一致度をみると､定型例84.3%、不定型例3.7%、容疑例12.0%であった。

７．同胞例、再発例、心障害（急性期）例、心障害（後遺症）例の出現頻度は、それぞれ1.1%、3.1%、20.1%、7.0%であった。

８．死亡例は2年間に11人（男10人、女1人）報告され、全体の0.08%を占めていた。

９．心障害（急性期）の内容では、冠動脈の拡大15.51%、瘤3.15%、弁膜病変1.68%、巨大瘤0.55%、狭窄0.05%、心筋梗塞0.05%であり、弁膜病変以外すべて男が高かった。年齢別にみると、拡大、弁膜病変、狭窄の出現率は2歳以上でやや高率にみられ、瘤，巨大瘤、心筋梗塞の出現率は2歳未満の若年児にやや高率にみられた。

１０．心障害（後遺症）の内容では、冠動脈の拡大4.43%､瘤1.97%、巨大瘤0.52%、弁膜病変0.43%、、狭窄0.11%、心筋梗塞0.06%であり、心筋梗塞と狭窄以外すべて男が高かった。年齢別にみると、弁膜病変、瘤の出現率は2歳以上でやや高率にみられ､それ以外は2歳未満の若年児にやや高率にみられた。

１１．患者の初診日は第4病日が最も多く、2歳未満の若年児がやや早く受診していた。

１２.ガンマグロブリンの治療を受けた者は84.0%を占め､1日あたり投与量は301-400mg／kgの者がもっとも多かった。ついで901-1000mg／kgの者が多く､1日大量投与が増加した｡また総投与量は、2000mg/kgが最も多く47.0%､次いで1000mg/kgが18.0%、1200mg/kgが10.3%であった。

１３．年齢別にみた検査項目値は、ヘマトクリット値では、若年齢では32.5%未満の低い値の者が多く、年齢が高くなるにつれて高い値の者が多かった。白血球数の分布では、10000/μl未満の割合は年齢が高くなるにつれて増加する傾向がみられた。好中球数では､2歳未満は60%未満の低い値の者が多く、年齢が高くなるにつれて高い値の者が多かった。

F．研究発表

１．論文発表

厚生省川崎病のサーベイランスとその治療に関する研究班．第１５回川崎病全国調査成績．小児科診療 2000;63:121-132.

屋代真弓、中村好一、尾島俊之、谷原真一、大木いずみ、柳川洋．北海道、四国に

おける１０年間の川崎病地域集積性．日小会誌 1999;103:832-837.

Zhang T, Yanagawa H, Oki I, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S..
Factors related to cardiac sequelae of Kawasaki disease. Eur J Pediatr 1999;
158:694-697.

２．学会発表

Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Tanihara S, Ojima T. Changes in epidemiologic pictures of Kawasaki disease over the period of 26 years. The 15th International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association, Firenze, Sept. 3, 1999.

屋代真弓、中村好一、柳川洋、原田研介、川崎富作．増加傾向を続ける川崎病．第１９回日本川崎病研究会，1999.11.19.

土屋恵司、稲毛章郎、麻生誠二郎、今田義夫、薗部友良、屋代真弓、中村好一、柳川洋．急性期における川崎病心障害の実態、第１５回全国調査から．第１９回日本川崎病研究会，1999.11.19.

柳川洋、屋代真弓、中村好一、薗部友良、原田研介、加藤裕久．川崎病患者に対するガンマグロブリン治療の実態、第１２回～１５回全国調査から．第１９回日本川崎病研究会，1999.11.19.