

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

川崎病患者の長期追跡調査

分担研究者 中村好一 自治医科大学教授
分担研究者 柳川 洋 埼玉県立大学副学長

研究要旨 川崎病罹患者の長期予後を明らかにする目的で、協力52施設の受診者の内、一定の要件を満たした患者全てを追跡し、生死の確認を行った。川崎病急性期の死亡率は人口動態統計から求めた一般人の死亡率よりも高かった。急性期以降の死亡率は、心後遺症がない群では上昇していなかったが、心後遺症を残した群では、特に男で死亡率の上昇が認められた。

A．目的

川崎病は乳幼児を好発年齢とした、原因不明の疾患である。その病態は全身の血管炎であり、罹患児の10～15%に冠動脈瘤、冠動脈狭窄、弁障害などの心後遺症を残す。これらの症状が重篤な場合には急性期の死亡もあり、また遠隔期にも心筋梗塞や心不全を起こして死亡に至る例もある。現在ではリウマチ熱に代わって、川崎病が小児の後天性心疾患の原因の最大のものとなっている。

川崎病のように循環器系の幼弱な時期に全身の血管炎を起こすと、将来、動脈硬化が促進するのではないかと、という仮説がある。現に、川崎病の既往を持つ者で他疾患で死亡した剖検例での動脈硬化が、年齢相応以上に進行していたという報告がある。また現在では急性期の治療法として大量ガンマグロブリン療法（体重1kgあたり1000～2000mg）が確立しており、患者の80～90%に適用されている。免疫機能が幼弱な段階で大量のガンマグロブリン製剤を使用することに対して、将来、影響が出ないかどうかを監視する必要もある。

以上のように川崎病罹患者の長期予後を明らかにすることは、重要なことである。しかしながら、川崎病罹患者の追跡研究のほとんどは臨床医（小児科医）が行っており、追跡対象者は研究者の病院に受診を継続している者に限られている。従って、観察される結果は重症例（特に心後遺症を持つ症例）に偏っている。このような状況の中で、厚生省川崎病研究班では心後遺症の有無にかかわ

らず、川崎病に罹患した者全員の長期予後を明らかにする目的で、追跡調査を実施した。

B．研究方法

本研究は過去に3回、追跡調査を実施しており、結果までが公表されている。また、第5回目の追跡を現在実施中である（2000年3月現在）。本報告は第4回追跡調査の結果である。

厚生省川崎病研究班が2年に1度実施している川崎病全国調査の小票をベースライン・データとして用いた。協力の得られた52の医療機関（多くは川崎病研究班の班員が所属する医療機関かその関連医療機関）から川崎病全国調査に報告された患者情報を元に、初診の日から追跡を開始した。第1回追跡は第8回全国調査（1982年7月～1984年12月の初診患者を対象）、第9回全国調査（1985年、1986年の初診患者を対象）、第10回全国調査（1987年、1988年の初診患者を対象）で報告された症例を対象に、1989年末日までの追跡を行った。第2回追跡は第1回追跡対象者に第11回全国調査（1989年、1990年の初診患者を対象）、第12回全国調査（1991年、1992年の初診患者を対象）を加え、1992年末日までの追跡を行った。第3回以降の対象者は第2回と同様で、第3回追跡は1994年末日であった。今回は1997年末日までの追跡を行った。

追跡対象者は協力の得られた52医療機関から報告された川崎病患者全員から、（1）初診病日が第14病日以内の者、（2）再発例

を除いた初発例、(3)容疑例を除いた確実例、(4)日本国籍保持者、の4条件を満たした者すべてとした。協力医療機関は比較的規模の大きなところが多く、心後遺症などによって急性期以降に紹介されて受診した患者も含まれている可能性があるので、(1)の条件をつけた。このような患者を含むと、偏りのある結果となる。(2)と(3)の条件は観察対象を均一化することにより、結果の解釈を容易にするため、(4)の条件は日本国籍がない者は住民票や戸籍による追跡(後述)が不可能であるために加えたものである。

追跡は死亡をエンドポイント(end-point)として死亡日、または1997年末日まで行った。住民票か戸籍によって1998年1月以降の生存の確認を行った。死亡が確認された場合には、死亡診断書により死因の確認を行った。死亡診断書は協力医療機関に写しが保管されている場合にはその写しを、そうでない場合には法務省の許可を得て(地方)法務局に保管されている死亡届出に添付されている死亡診断書の写しを利用した。

人口動態統計を元に年ごとに全国の性、年齢階級別死亡率を算出し、これを対象者の観察人年に乗じて、その合計を期待死亡数(the expected number of death)とし、観察死亡数(the observed number of death)を期待死亡数で除した標準化死亡比(SMR, standardized mortality ratio)を計算し、ポアソン分布(Poisson distribution)を仮定した95%信頼区間(95% confidence interval)を求めた。

本研究においては結果は全て統計処理され、個人のデータを直接公開することはない。また、住民票の取得は住民基本台帳法に基づいて行い、戸籍調査については法務省の許可を得て実施した。

C. 研究結果

a. 観察対象者6,576人の初診時の性・年齢分布、心後遺症の割合は全国調査で報告されている川崎病患者の全体像と大きな違いはなかった。

b. 1997年末までに70,087.7人年観察され、平均観察期間は10.7年であった。

c. 1997年末までに25人の死亡が確認され、6,523人の1998年1月1日以降の生存が確認された。観察終了日の生死が不明な者は28人で、追跡率は99.6%であった。

d. 性・病時期・心後遺症の有無別標準化死亡比を計算した。急性期以降は心後遺症がない群では死亡率の上昇はなかったが、心後遺症がある群の標準化死亡比は男で有意に上昇していた。

D. 考察

疾患の予後を観察する上で、死亡は最大の不幸なイベントであるが、その他の事項も含めて議論すべきであることは、論を待たない。例えば、医学的には心後遺症の頻度などが問題となるし、社会的には受診による負担や運動制限についても論じる必要がある。しかし、川崎病罹患者の80%以上は心後遺症を持たず、また、心後遺症を持っていても受診を継続していない者もいる。このような状況の中で、医療機関を通じた情報収集には限度があり、現状ではやむなく生死に関する情報を住民基本台帳や戸籍により調べている。なお、第1回調査では1989年1月以降に受診がなかった対象者2,252人に医療機関から郵送法で調査を行ったが、回答が得られたのは1,265人(56.2%)のみであった。

本研究においては初診日を観察開始日としているため、発病から初診までの期間が観察されていない。従って、初診前の超急性期に死亡したケースがあるとすれば、このような患者は本研究の対象とはならず、結果として全体の死亡率を低く見積もることになる。これを防ぐために、対象者全員を初診時からではなく、発病時に溯って観察する方法もあるが、初診から発病までの時間のために期待死亡数が大きくなり(実際にはほとんど結果に影響を与えないような微々たるものではあるが)、実際よりも低い標準化死亡比を観察することになる(このようなバイアスをback-datingと呼んでいる)。

本研究では期待死亡数の計算の基礎資料として人口動態統計を用いている(このようなコホート研究を一部の疫学者はhistorical cohort studiesと呼んでいる)。人口動態統計の死亡の中にはこの研究の曝露因子である川崎病既往者も含まれるし、さらに、本研究の対象者からの25例の死亡すら含まれている。従って厳密な意味の曝露群と非曝露群の頻度の比較となっていない。しかし、理論的には、仮に川崎病罹患者がその後の死亡のリスクを上昇させているとすれば、このような問題は「期待死亡数を実際よりも高く見積も

る」ことになり、結果として標準化死亡比を1.0に近づける方向に働く。従って、高い標準化死亡比が観察された場合には、「曝露群と真の非曝露群の比較では、さらに相対危険は高い」と考えることができ、大きな問題とはならない。

本研究における曝露は川崎病罹患であり、疾病発生は死亡である。全国調査に報告された患者で一定の条件を満たす者すべてを対象者として追跡しているために、「川崎病罹患がその後の死亡率を上昇させるか」という解くべき課題に対して極めて重要な情報を提供している。

また、一定の手続き（住民基本台帳法に基づく住民票の申請、法務省の許可に基づく戸籍や死亡診断書の入手）を経た上で機械的な情報収集を行っている。このため回答拒否などの影響がなく、選択バイアスも小さなものとなっている。

さらに、死亡診断書に基づく死亡原因を明らかにしているため、将来、死亡者が増えていった場合にも、人口動態統計との比較可能性が保たれており、死因別解析も可能となる。

E．結論

偏りのない川崎病罹患者集団を追跡し、長期の生命予後を明らかにした。

F．研究発表

1．論文発表（該当なし）

2．学会発表

中村好一，柳川洋，加藤裕久，原田研介，川崎富作．川崎病発病患者の長期追跡調査：1997年末までの成績．第102回日本小児科学会学術集会（1999.4.24，東京）．日本小児科学会雑誌 1999；103（2）：128

中村好一，柳川洋，原田研介，加藤裕久，川崎富作．川崎病発病患者追跡調査：第4回追跡結果概要と第5回追跡計画．第19回日本川崎病研究会（1999.11.19，広島），第19回日本川崎病研究会抄録集 1999：48．

G．知的所有権の取得状況（該当なし）