

<特集「川崎病医療の現状と今後の問題点を考える」>

「川崎病疫学調査よりわかってきたこと」

小 澤 誠 一 郎*

舞鶴共済病院循環器小児科

A Study of Kawasaki Disease in Epidemiology

Seiichiro Ozawa

Maiduru Kyosai Hospital, Pediatric Cardiology

抄 録

川崎病のべ患者数は27万人を数え、2005年以降の年間患者数は連続して1万人を越える。疫学的な特徴として、先ず、患者数と年齢分布において、6~11ヶ月にピークを持つ一峰性である。次に、患者数の増加する時期は年間を通じて、秋は少ないが、冬から春に増加する。また、川崎病発生数に地域差を認める点である。この結果から、何らかの感染症罹患をきっかけに発症し、発生に季節の関与つまり、感染症の流行と伝播が関与し、地域集簇性から環境的因子が関与している可能性が示唆される。この他に、残存する心血管後遺症（冠動脈瘤など）の割合、同胞発症例の割合、再発例の割合に大きな変動がなく、日系人、アジア人は白人と比較して発症頻度が高い。

急性期治療としてガンマグロブリン大量療法（IVIG）に加え、ステロイド、インフリキシマブ、免疫抑制剤が用いられ、心血管後遺症の出現頻度は減少している。今後、全国調査より得られた疫学的事実を説明できる病因、病態把握と冠動脈病変の発現を抑止する根本的な治療法の開発が強く望まれる。

キーワード：川崎病，疫学，全国調査，病因。

Abstract

The total number of patients in Kawasaki disease (KD) is counted over 270,000 until now. And, since 2005, the annual number of KD patients is exceeded over 10,000 in every year. In epidemiology, KD is very characteristic disease. In nationwide survey, at first, the incidence rate showed a monomodal distribution with a peak at age 9-11 months. Secondly, KD patients increase from winter to spring throughout the year, on the other hand, decrease in autumn. And the number of KD patients is different in area of Japan. Interestingly, infectious diseases are similar to KD, because infectious diseases are increased from 6th to 11th months and from winter to spring. And also, prevalence of infectious diseases is different in each area. These observations are suggested the possibility that infectious diseases are led to the chance of developing KD. In addition, characteristically, the ratio of cardiovascular sequelae (such as coronary artery aneurysm), the ratio of cases from siblings and the ratio of recurrent cases are

平成24年1月24日受付

*連絡先 小澤誠一郎 〒625-8585 舞鶴市字浜1035番地

sozawa@koto.kpu-m.ac.jp

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

no major change. Japanese and Asians have a higher incidence compared with whites. And the reason of these results is not clear.

Key Word: Kawasaki disease, Epidemiology, Nationwide survey.

川崎病は小児期に好発する代表的かつ特徴的な全身性血管炎の一つであり、未だ原因は不明である。まず組織学的な特徴として、血管炎は実質外の筋型動脈に限られ、実質内の小動脈に炎症が及ぶことは少ない。臨床的な症状は、発熱、眼球結膜充血、口唇口腔所見（口唇の紅潮、亀裂、口腔咽頭粘膜の発赤、いちご舌）不定形発

疹、四肢末端の変化として、硬性浮腫（急性期）・膜様落屑（回復期）、非化膿性頸部リンパ節腫脹が挙げられ、また、血管の炎症に伴い、全身の各組織、臓器での多彩な症状、所見を認める。特に、本症に特異的な所見としては、肝機能障害、BCG接種部の発赤・痂皮形成、心血管系所見（聴診、心電図所見）などがある（表1）。

表1 川崎病診断の手引き（厚生労働省川崎病研究班作成改訂5版）

本症は、主として4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患で、その症候は以下の主要症状と参考条項とに分けられる。

A 主要症状

1. 5日以上続く発熱（ただし、治療により5日未満で解熱した場合も含む）
2. 両側眼結膜の充血
3. 口唇、口腔所見：口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
4. 不定形発疹
5. 四肢末端の変化：（急性期）手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑（回復期）指先からの膜様落屑
6. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴うものを本症とする。

ただし、上記6主要症状のうち、4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは、心血管造影法で、冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認され、他の疾患が除外されれば本症とする。

B 参考条項

以下の症候および所見は、本症の臨床上、留意すべきものである。

1. 心血管：聴診所見（心雑音、奔馬調律、微弱心音）、心電図の変化（PR・QTの延長、異常Q波、低電位差、ST-Tの変化、不整脈）、胸部X線所見（心陰影拡大）、断層心エコー図所見（心膜液貯留、冠動脈瘤）、狭心症状、末梢動脈瘤（腋窩など）
2. 消化器：下痢、嘔吐、腹痛、胆嚢腫大、麻痺性イレウス、軽度の黄疸、血清トランスアミナーゼ値上昇
3. 血液：核左方移動を伴う白血球増多、血小板増多、赤沈値の促進、CRP陽性、低アルブミン血症、 α_2 グロブリンの増加、軽度の貧血
4. 尿：蛋白尿、沈査の白血球増多
5. 皮膚：BCG接種部位の発赤・痂皮形成、小膿疱、爪の横溝
6. 呼吸器：咳嗽、鼻汁、肺野の異常陰影
7. 関節：疼痛、腫脹
8. 神経：髄液の単核球増多、けいれん、意識障害、顔面神経麻痺、四肢麻痺

備考

1. 主要症状Aの5は、回復期所見が重要視される。
2. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹は他の主要症状に比べて発現頻度が低い（約65%）
3. 本症の性は、1.3～1.5：1で男児に多く、年齢分布は4歳以下が80～85%を占め、致命率は0.1%前後である。
4. 再発例は2～3%に、同胞例は1～2%にみられる。
5. 主要症状を満たさなくても、他の疾患が否定され、本症が疑われる容疑例が約10%存在する。この中には冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認される例がある。

ここで、川崎病の疫学像を明らかにする上で、最も有用なのが「川崎病全国調査」である。全国調査は1970年から2年毎、小児科を標榜する全国の施設を対象に施行され、現在までに行われた調査回数は21回を数える。全国調査は強制でないにもかかわらず、毎回約1500の施設が協力してきた歴史がある。この調査は第15回までは厚生労働省の研究費で実施されていたが、第15回以降は川崎病研究センターからの助成金のみで行われている。調査の項目は、第1回から少しずつ改変されており、現在は、患者のイニシャル、住所、生年月日、初診年月日、性別、初診時病日、診断の確実度、 γ -グロブリン治療、再発、同胞、両親の既往歴、心障害、死亡の有無といった共通項目に加えて、最新の第21回全国調査(2009~2010年の患者対象)では追加項目として、容疑例(主要症状の

数)、免疫グロブリン以外の治療(ステロイド、インフリキシマブ、免疫抑制剤)、心臓以外の合併症についても尋ねている。

全国調査結果では、1967年に川崎富作博士によって最初に報告されて以来、近年の少子化に反して、患者数が年々増加し続けており、今日までののべ患者数は27万人を越える。過去の1982年、1986年の流行(図1のピーク)を除けば、2005年以降は連続で年間患者数が1万人を超えている(図1)。しかし、その理由は明らかでない。

川崎病の疫学的な特徴として、第一に、発症年齢が挙げられる。全体の約70%の川崎病は3歳までに発症する。年齢毎に患者数の分布を検討すると、乳児期前半の5ヶ月までは少なく、6~11ヶ月にピークのある一峰性であり、その後次第に減少している(図2)。この変化は、種々

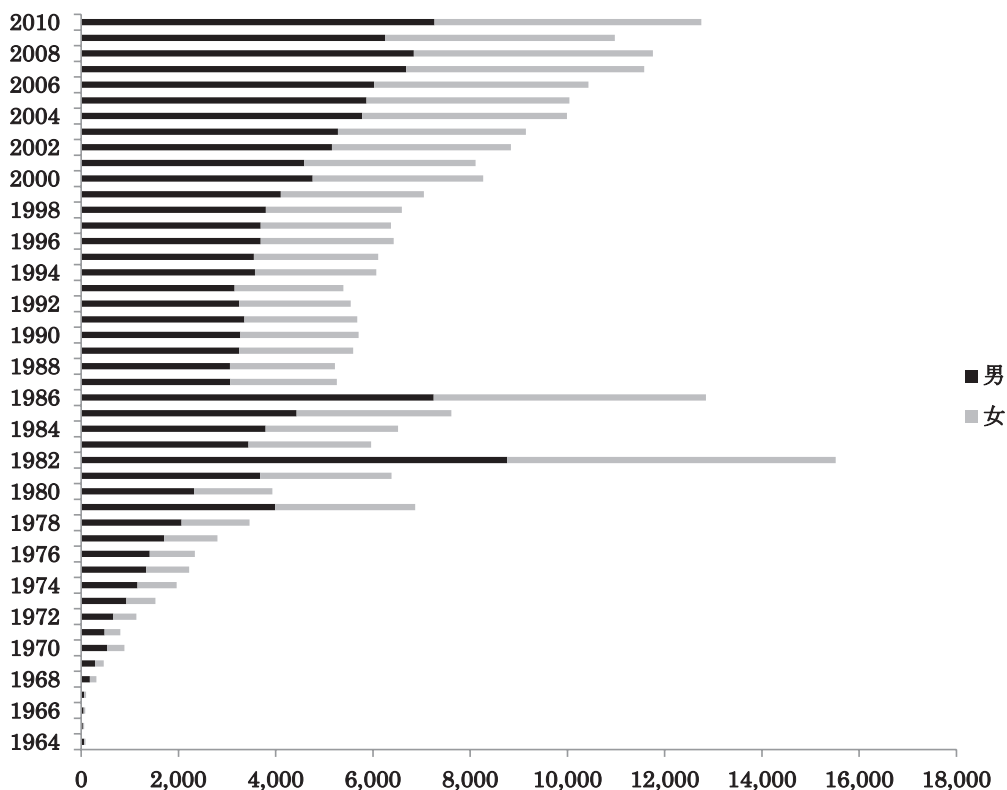


図1 川崎病患者数(川崎病全国調査より)

1年間の川崎病患者数を図に示す。1982年、1986年にピークを認める。2005年以降は1万人を越える。

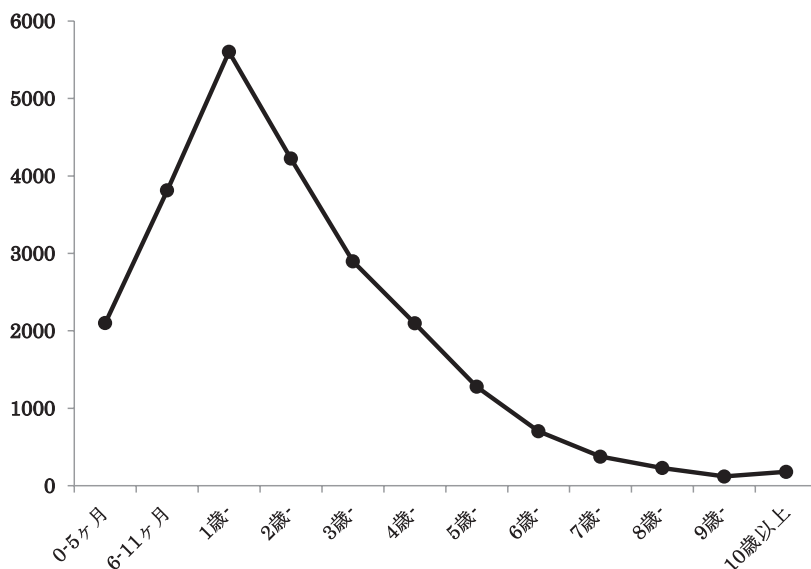


図2 年齢別患者数(第21回全国調査成績より)
1歳前後にピークがある一峰性である。

の感染症罹患パターンと非常に似ている。つまり、母体からの受動免疫がなくなる時期に感染症罹患率は増加し、その後次第に能動免疫が獲得されるにつれ減少する。この罹患パターンを川崎病にも認める。この事実から、何らかの感染症の罹患をきっかけに発症する可能性が考えられる。第二に、患者数の増加する時期が挙げられる。最近10年間の月別患者数は各年とも同じような季節変動を示す。つまり、秋(9~10月)は少ないが、冬から春にかけての増加が観察される。この調査結果から、川崎病発生に季節の関与つまり、感染症の流行と伝播が関与している可能性が示唆される。第三に、川崎病発生数に地域差を認める点である。都道府県別罹患率の地域差をみると、例えば、2007年に罹患率の高い地域は、徳島、愛媛などの四国、和歌山、愛知と、群馬、千葉、東京など、近畿と関東の一部の主に太平洋側であったのが、その翌年の2008年には、九州、東北から日本海側の一部に拡がり、その後、全国に拡がっていった。因みに、2年間とも低いところは、岩手、岐阜、宮崎、沖縄などであった。この地域集簇性からは何らかの環境的因子が関与している可能性が

示唆される。

この他にも疫学調査より、患者数が増加傾向であるにもかかわらず、残存する心血管後遺症(冠動脈瘤など)の割合はほぼ変動なく横ばいである点、同胞発症例の割合、再発例の割合などに大きな変動がない点、さらに、日系人、アジア人は白人と比較して発症頻度が高いことが明らかになっている。

川崎病の予後は冠動脈瘤を中心とする心血管後遺症に規定され、特に、冠動脈炎に伴う拡大性病変や狭窄性病変は虚血性心病変の発生につながることから臨床的に注目されてきた。近年、急性期治療としてガンマグロブリン大量療法(IVIG)に加え、ステロイド、インフリキシマブ、免疫抑制剤が用いられるようになってからは心血管後遺症の出現頻度は減少している。しかし最近、冠動脈病変を残さなかった症例の中にも心筋障害や冠循環障害が後遺症として残る例があることや、成人の冠動脈粥状硬化症の危険因子となる可能性が指摘されている。そのため、全国調査より得られた疫学的事実を説明できる病因、病態把握と冠動脈病変の発現を抑制する根本的な治療法の開発が強く望まれる。

文 献

- 1) 川崎病全国調査担当グループ. 第21回川崎病全国調査成績. 2011年9月.

著者プロフィール



小澤 誠一郎 Seiichiro Ozawa

所属・職：舞鶴共済病院 循環器小児科・部長

略 歴：1994年3月 鹿児島大学医学部医学科 卒業

1994年4月 京都府立医科大学小児疾患研究施設内科

2006年1月 京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓助教

2011年10月～舞鶴共済病院循環器小児科部長

専門分野：小児循環器

- 主な業績：1. 小澤誠一郎. 川崎病冠動脈病変発現における matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) の関与—血管炎動物モデルにおける MMP-9 の局所発現とその動態— 京府医大学誌 113(7): 443-455, 2004
2. Sei-ichiro Ozawa, Kenji Hamaoka Anti-inflammatory effect of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on acute coronary arteritis in a rabbit Model of Kawasaki disease. *Cardiology in the Young* 17; [Suppl 1] 76: MAY 2007.