

総説 (第23回徳島医学会賞受賞論文)

川崎病は今も増え続けている — 徳島県下10年間の集計 —

松岡 優¹⁾, 森 一博¹⁾, 湯浅安人²⁾, 久保雅宏²⁾, 吉田哲也³⁾,
中津忠則³⁾, 市岡隆男⁴⁾, 山田正⁵⁾, 上田隆⁶⁾, 佐藤登⁷⁾,
井上美紀⁸⁾, 早淵康信⁸⁾

徳島川崎病懇話会, ¹⁾徳島市民病院, ²⁾徳島県立中央病院, ³⁾徳島赤十字病院, ⁴⁾鳴門健保病院, ⁵⁾麻植協同病院, ⁶⁾阿南共栄病院,
⁷⁾阿波病院, ⁸⁾徳島大学病院

(平成21年10月2日受付)

(平成21年11月4日受理)

はじめに

川崎病は1961年に報告され、1970年代になってから、急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群 (MCLS: 後の川崎病) として病名が確立された。その後、48年が過ぎたが、今だ、原因不明である。日本人に多く、遺伝的な背景が指摘され¹⁾、2008年には累計28万人を超えた^{2,3)}。川崎病は5歳未満に多く、季節性があり、なんらかの感染が関与した高サイトカイン血症の病態である⁴⁾。現在までに、ダニ、リケチア、溶連菌、ブドウ球菌、エルシニア、EBウイルス、レトロウイルスなどが原因として検討されてきたが、いずれも確定に至っていない⁴⁾。一方、5歳未満の対人口10万人当たりの発病数は年々増加し、過去に3回の全国的な流行があったが、近年、その流行時の頻度に迫っている (図1)。その理由は不明であるが、個人の免疫環境、家庭環境、地球環境などが関与している

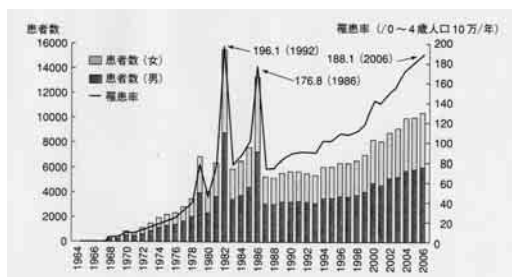


図1 わが国における川崎病患者数と罹患率の年次推移 (川崎病全国調査)

と思われる。

1. 徳島県における罹患数

1961年の川崎先生の報告以前に徳島県において川崎病があったかどうかを検討する目的で、1955年以降の徳島大学病院小児科の入院カルテを調査した。その結果、1963年には川崎病が発見されていた。その患児はもう46歳になっている。一方、1961年以前には、今日の川崎病の診断基準を持っている症例はいなかった。近い疾患名としては Subsepsis Allergica と診断される例が1962年、1963年にあった。当時、乳児結節性動脈周囲炎や Stevens-Johnson 症候群との鑑別に苦慮されていた。

1999年より徳島県における入院施設のある病院を中心に川崎病の登録を開始し、2008年までの10年間に643例を集計した (図2)。診断基準の3項目を満たす容疑例が13%、4項目を満たす確実例が18%、5項目以上を満たす典型例が69%であった。5歳未満の対人口10万人当たりの発病数は全国平均 (181人) と比べて、徳島県は217人と多く、1995年、1998年は全国1位であった。

2. 川崎病罹患者の疫学的特徴

季節的には12月から2月の発病数が多く、3月から11月発病の1.5倍と季節性を認めた。男児61%、女児39%と男児に多く、川崎病の同胞例も4名 (0.6%) に認め

た。発病時の年齢は、5歳未満が88%と低年齢に高頻度であった(図3)。

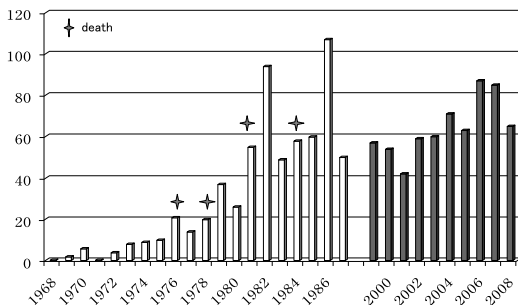


図2 徳島県における年度別、川崎病発病数 †は死亡例

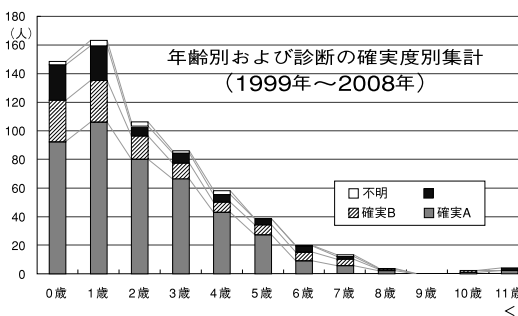


図3 徳島県における年齢別、川崎病発病数

3、川崎病の心後遺症について

発病1ヵ月以降に心臓の後遺症を残さなかった例が91%、冠動脈拡張例が8.0%であった。冠動脈瘤の残存は全国平均が2.4%に対して徳島県は1.1%、巨大冠動脈瘤も全国平均(0.4%)よりも0.16%と低率であった。特に巨大冠動脈瘤は経過中に動脈硬化、Segment狭窄、閉塞へと進み、生涯、心筋梗塞のリスクを抱えることになる。図4は急性期に巨大動脈瘤を呈した乳児例である。図5は23年後のヘリカルCTおよび冠動脈造影画像である。石灰化したSegment狭窄を示す(図4とは別症例)。

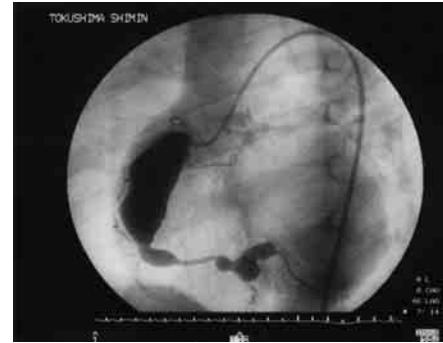


図4 右冠動脈の巨大冠動脈瘤

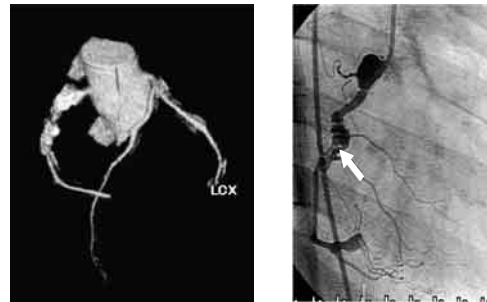


図5 右冠動脈に石灰化を伴ったSegment狭窄例24歳、23年前に川崎病罹患

4、川崎病の治療法の変遷

γ-ガンマグロブリン療法の投与方法は時代によって変わり、1999年が200mg/Kgの5日連日投与例が90%以上であったものが2004年からは2g/kg単回投与例が半数を超え、2008年度には単回投与例が90%近くになっている(図6)。

γ-ガンマグロブリンの治療効果は、約11%が無効(全国平均20%)で、γ-ガンマグロブリンの追加療法を行っ

た例が9.5%(全国平均7.7%)であった。2003年と比べると、2005年には有効例が多かったが、近年、再び不応例が多くなる傾向である(図7)。

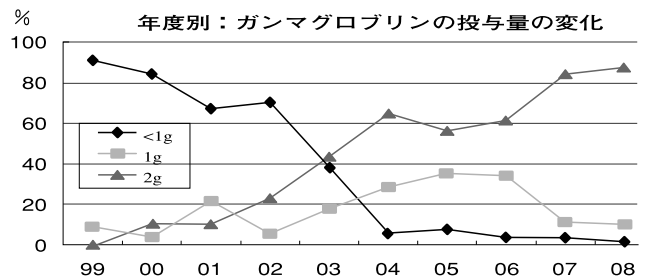


図6 年度別、γ-ガンマグロブリンの投与方法

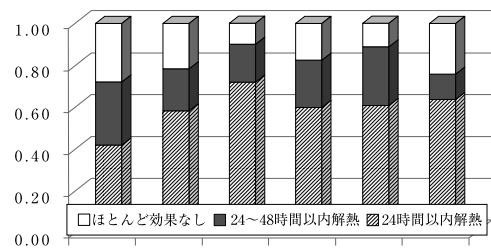


図7 年度別、γ-ガンマグロブリンの治療効果

5、川崎病発症時の咽頭培養所見

川崎病の起炎菌検索として、抗生物質を使用していない初発時の咽頭培養を検討した。しかし、多くの報告⁴⁾と同様に、共通な有意な起炎菌は発見できなかった。一方、 α -溶連菌の多くがペニシリン耐性になっていることを発見した(表1, 2)。これは α -溶連菌が常在菌であるがゆえに、川崎病の起炎菌というよりも免疫異常によって起こった二次現象と考えられた。

表1

塗抹										
川崎病児										
培養	A	B	C				A	B	C	
				N-streptococcus (H)						
薬剤感受性										
薬剤	A	B	C	薬剤	A	B	C	A	B	C
PIPC	R			PAP	S					
CEZ	R			AMK	R					
CMZ	R			MNO	S					
S/G	S			CLDM	S					
CAZ	R			FOM	R					
FMOX	R			TFLX	S					
AZT	S									
CFON	R									

塗抹										
対照児										
培養	A	B	C				A	B	C	
				α -Streptococcus (H)						
				Neisseria sp (H)						
薬剤感受性										
薬剤	A	B	C	薬剤	A	B	C	A	B	C
PIPC	S	S		PAP	S	S				
CEZ	S	S		AMK	I	S				
CMZ	S	S		MNO	S	S				
S/G	S	S		CLDM	I	R				
CAZ	S	S		FOM	S	S				
FMOX	S	S		TFLX	S	S				
AZT	I	S		CFON	S	S				
CFON	S	S								

表2 α -溶連菌の薬剤感受性

	PIPC	CEZ	CAZ	MNO
川崎病 (n=21)	19%	56%	78%	78%
対照 (n=20)	94%	76%	94%	91%

6、川崎病とアレルギー疾患との関係

1) アレルギーの家族歴との関係

川崎病の同胞例の発症は同年齢の一般より10倍高く、再発率も3%と一般(5歳未満の頻度0.1-0.2%)より10倍以上高い³⁾。すなわち、遺伝的ないし免疫学的な罹り易さがある。そこでわれわれはアレルギーとの関わりを全国の川崎病患者の会からアンケート調査を行った。調査対象は性年齢をマッチさせた川崎病群1165名(小学1, 2, 3年男子219名, 女子124名; 小学4, 5, 6年男子244名, 女子125名; 中学高校生男子288名, 女子165名)、対照群は5825名(小学1, 2, 3年男子1095名, 女子620名; 小学4, 5, 6年男子1220名, 女子625名, 中学高校生男子1440名, 女子825名)である。その結果、川崎病児のアレルギーの家族歴は父親、母親の単独では有意差がなかった(表3)。しかし、両親ともにアレルギーの

表3

	父親	母親	両親	兄弟
川崎病 (n=1165)	28%	41%	15%	44%
対照 (n=5825)	22%	36%	10%	33%
p	n.s.	n.s.	<0.01	<0.01

ある率および兄弟にアレルギーのある率は有意に高率であった。すなわち、アレルギーの遺伝因子がホモの状況ではその児は川崎病に罹患しやすいことが示唆された。

2) 川崎病後のアレルギー疾患の頻度

川崎病罹患後のアレルギー疾患の発症について検討した。その結果、川崎病罹患児は食物アレルギーと気管支喘息の罹患率に対照群と差がなかった(表4)。一方、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎そしてアレルギー性結膜炎は有意に高率に発症していた⁵⁾。すなわち、川崎病によって免疫が偏り、その後の免疫系の発達が修飾されると考えられる。また、アレルギーに罹りやすい遺伝体質が背景にある率が高く、川崎病をきっかけに免疫がアレルギー発病の方向、すなわち、Th2/Th1バランスがTh2優位にシフトする可能性を示唆した。判明している高サイトカイン血症は主にTNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF, MIP-1などの炎症性サイトカイン、ケモカインである⁶⁾。

表4

	川崎病群	対照群	p	relative Risk
n	1165	5825	(KD&Cont)	(KD/Cont)
食物アレルギー	2.6%	2.4%	n.s.	×1.08
アトピー性皮膚炎	23%	16%	<0.01	×1.46
気管支喘息	8.5%	6.5%	n.s.	×1.16
アレルギー性鼻炎	33%	21%	<0.001	×1.56
アレルギー性結膜炎	16%	9.2%	<0.001	×1.75

7、おわりに

川崎病は原因不明の疾患であり、数%が心後遺症を残す。後遺症を残した者は一生、抗血小板剤や抗凝固剤を服用しなくてはならない。また、川崎病の既往歴は成人期において、動脈硬化の要因として影響を残す。この現状において、少なくとも急性期の状態を母子手帳のように記録し、成人に達した時にも生活習慣や病歴として意識する必要がある。

文 献

1) Onouchi, Y., Gunji, T., Burns, J. C., Shimizu, C., et al. : ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. Nat. Genet., 40 : 35-42,

- 2008
- 2) 中村好一：全国調査成績からみた最近の川崎病の動向. 小児内科, 41 : 9-13, 2009
- 3) 中村好一：川崎病の疫学的特徴. 日本臨床, 66 : 229-234, 2008
- 4) 小松陽樹, 藤澤知雄：川崎病と感染症. 日本臨床, 66 : 278-281, 2008
- 5) Matsuoka, S., Tatara, K., Nakagawa, R., Mori, K., *et al.* : Tendency toward atopy in Kawasaki disease. *Eur. J. Pediatr.*, 156 : 30-32, 1997
- 6) 阿部 淳：川崎病の病態，一サイトカインと免疫異常の関与. 小児内科, 41 : 26-29, 2009

*Incidence rate of Kawasaki Disease is increasing, still now
- survey for 10-years in Tokushima Prefecture -*

*Suguru Matsuoka¹⁾, Kazuhiro Mori¹⁾, Yasuhito Yuasa²⁾, Masahiro Kubo²⁾, Tetsuya Yoshida³⁾,
Tadanori Nakatsu³⁾, Takao Ichioka⁴⁾, Tadashi Yamada⁵⁾, Takashi Ueda⁶⁾, Noboru Satou⁷⁾,
Miki Inoue⁸⁾, and Yasunobu Hayabuchi⁸⁾*

*Tokushima Meeting for Kawasaki Disease :¹⁾Tokushima Municipal Hospital ;²⁾Tokushima Prefectural Central Hospital ;
³⁾Tokushima Red Cross Hospital ;⁴⁾Naruto Health Insurance Hospital ;⁵⁾Oe Kyoudou Hospital ;⁶⁾Anan Kyouei Hospital ;
⁷⁾Awa Hospital ; and ⁸⁾Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Tomisaku Kawasaki saw his first case of unusual illness in a four-year-old with high fever, bilateral nonexudative conjunctivitis, redness of the lips and oral mucosa, a rash and cervical lymphadenopathy in 1961, and published in 1967. The cause of Kawasaki Disease (KD) has not known yet. In 1963, we saw a first case in Tokushima. The incidence rates per 100,000 children younger than the age of five have been steadily increasing, involving with two big prevalence in 1982 and 1986. From 1999, we enrolled 643 patients with KD for 10 years in Tokushima Prefecture. Most cases 88% were less than 5 years old and a peak incidence in children from 0 to 2 years old. KD has been more popular in winter season (1.5 times) than in other seasons. These suggest that both genetic susceptibility and environmental factors play a role in KD. In Tokushima, coronary artery aneurysm developed in 1.1% (2.4% in all Japan). Aneurysm persist and become occlusive, thereby increasing the risk of atherosclerosis, myocardial infarction or sudden cardiac death. In 1999, the standard treatment for acute-phase KD was a 5-days regimen of intravenous (IV) gammaglobulin (200 mg/kg/day), supplemented with aspirin. Now, a single infusion of IV gammaglobulin (2 g/kg) followed by low-dose aspirin therapy. Recent regimen is more effective, but the 11% recipients were non-responder in Tokushima (20% in all Japan). Therefor, further research is required to know the pathogenesis and host genetics in KD.

Key words : Kawasaki disease, incidence