

第3回

東京川崎病連絡会レポート

日時 平成10年11月28日(土) 会場 日本赤十字社医療センター

開会の辞 代表 日本赤十字社医療センター小児科 菌部友良 先生

1. 特別講演

座長 東京女子医科大学第二病院小児科 浅井利夫 先生

川崎病疫学像と各種原因説との 整合性について

自治医科大学公衆衛生学教室 柳川 洋 先生

2. 討 論

座長 慶應義塾大学小児科 小島好文 先生

初回ガンマグロブリン療法 (400mg/kg×5日間)の不应例

症例呈示

- ・ウリナスタチン使用の不应例

日本大学板橋病院小児科 鮎沢 衛 先生

- ・ウリナスタチン使用の有効例

慶應義塾大学小児科 上田秀明 先生

〔特別講演〕.....

川崎病疫学像と各種原因説との整合性について
自治医科大学公衆衛生学教室 柳川 洋先生

基本的な考え方

川崎病の原因説として、これまでに表1に示すような病因が提唱されてきたが、いずれも川崎病の臨床像と疫学像を十分に説明しうるものではなく、現在のところ定説はないといってよい。しかし、これまでに得られた疫学研究の結果から、川崎病の発症に感染が何らかの形で関与していることは間違いないといえるが、その病原体が細菌なのか、或いはウイルスなのかを特定することはできない。

1970年に厚生省川崎病研究班が初めて発足したときに第1回目の川崎病全国疫学調査が実施された。その後、現在まで2年に1回の間隔で14回の調査が継続的に実施され、1996年末までに14万人以上の患者が報告されている。本日の講演は、全国調査のほかに、日本各地で行われた疫学研究、外国で実施された疫学研究の結果を総括し、感染の可能性に焦点を絞って、川崎病の疫学像をみていくことにしたい。

感染症の疫学像に影響を及ぼす要因として、第1に病原微生物固有の性質があげられ、病原巢（病原体が自然界で存在する場所）感染性（宿主に進入して感染する能力）病原性（病原体が感受性のある宿主に疾病を引き起こす能力）免疫性（宿主に免疫力を与える性質）などがあげられる。

第2に感染経路をあげなければならない。直接接触、飛沫散布、胎盤感染（垂直感染）水系感染、食物感染、その他の媒介物感染（食器、寝具、生物製剤、おもちゃ他）空気感染、媒介動物感染などの経路がある。

第3に宿主であるヒト、特に乳幼児の感受性をあげなければならない。川崎病の罹患率は生後3か月未満は著しく低い、その後1歳にかけて急上昇するのは



特別講演者 柳川 洋先生



座長 浅井利夫先生

母体免疫の消長に依存する。個人の免疫水準と発病、集団免疫の状況と流行規模とは密接な関係がある。

川崎病の疫学像

川崎病の地域性（国内と国際比較）、時間的な特徴、性・年齢分布、家族発症、生活環境、食生活、既往歴、再発などの面から、川崎病の疫学像を要約すると以下のようなになる。川崎病の疫学像のうち、感染の関与を支持すると考えられる所見に印をつけた。

1. 地域性

同時期に世界各国で局地的流行
流行の移動と時間集積性
高率地域の集積性（人の移動と密接な関係）
局地的な流行の頻発
近接地域の同時発生

- ・罹患率の南北差は不明確（ただし南九州、沖縄は低い傾向）多くの感染症は明確な南北差
- ・院内発症は稀（これまでの報告は3例程度）
- ・周辺諸国に比べて日本は高罹患率
- ・白人の若年男に重症例が多い

2. 時間的な特性

- ・1960年以前の発症はほとんど見られない
- ・最近の増加傾向（1996年の罹患率は史上第3位）
全国規模の流行（1979年、1982年、1986年の3回）
流行ピークの季節性（3～5月）
- ・患者発生の季節性（通常10月が最も少ない）
- ・離島では流行時とずれた多発
（宮古島1980年12月～1981年1月）

3. 性・年齢分布

- ・性比(男/女)罹患のリスク=1.3、再発のリスク=1.1、同胞例=1.1
生後6か月をすぎて罹患率が最高値になる。その

表1 これまでに提起された川崎病原因説

川崎病原因説		
細菌	ウイルス	その他
A群化膿連鎖球菌（上野・松見、秋山） ビリダンス群連鎖球菌（宮本、橋本・鶴水、浜田、大津） 嫌気性プロピオン酸菌（加藤・藤本） 黄色ブドウ球菌（吉田） グラム陰性球形微粒子（浜島） エルシニア（尾内） [スーパー抗原性細菌毒素]（阿部、Glode、他）	ロタウイルス（杉浦） RSウイルス（沼崎） EBウイルス（大里） レトロウイルス （Leung、Schulman、Burns）	カンジダ（村田） 合成洗剤（坂本） 水銀（大原） ・Acrodynia に類似 ・農薬、ワクチンの保存料、外傷消毒 ダニ抗原（古庄） ・ヒョウダニ 洗剤（Patriarca）

後は年齢とともに低下

流行時の患者は若年化、性比の縮小傾向

- ・心後遺症、死亡の発生は男、若年（特に生後6か月未満）に高い

4. 家族発生

- ・流行時における同胞の発病リスクは10倍以上（同胞例ありは全患者の1%）
- ・同胞発生間隔は1週間以内が多い（50%以上）
- ・同胞例は年長児から発病する例が多い（72%）
- ・患者の発病前後における同胞、両親の風邪症状
- ・同胞例の致命率は高い（平均の3倍）
- ・扁桃腺炎、湿疹、結膜炎、アレルギー性鼻炎、じんましんの家族歴が高い
- ・胎児期の母の異常（扁桃腺炎罹患）

5. 生活環境

- ・発病の誘因として、疲労、環境の変化（旅行、プール、引っ越し、来客）
- ・家屋の種類、居室の階数、建築年月、冷暖房使用に差なし
- ・室内の害虫（ダニ数、ダニ層）、ペットの飼育に差なし
- ・殺虫剤、洗剤に差なし
- ・親の職業に差なし
- ・カーペットの洗濯（アメリカの成績）

6. 食生活

- ・乳児期栄養（母乳・人工栄養）ミルクの種類に差なし

7. 既往歴

- ・かぜ、アレルギー性鼻炎などの罹患傾向が強い
- ・発病前の上気道感染あり
- ・発病前の特定薬剤服用はみられない
- ・予防接種歴に差なし

8. 再発

- ・再発例が患者の3%、再発は初発後2年以内に多い
- ・同胞例で頻回の再発を繰り返す例あり
- ・再発例の中の同胞例の割合は、全患者の場合より高い（3倍）
- ・流行時の再発率は同時期の罹患率の6倍以上
- ・再発例の致命率は高い（平均の3倍）

これまでの疫学調査の結果以上のような特徴が明らかになった。伝染病発生に關与する3要因（病因、感染経路、宿主）を考慮しながら、川崎病の原因について考えていただきたい。

（文責：自治医科大学公衆衛生学教室 柳川 洋）

【討 論】.....

初回ガンマグロブリン療法
（400mg/kg × 5日間）の不应例

今回は、急性期に初回治療としてガンマグロブリンを投与したにもかかわらず、臨床症状も検査所見も改善しない症例（臨床的ガンマグロブリン不应例）にどのように対処したらよいのかをテーマに討論が行われた。

討論に先立ち、日本大学小児科の鮎沢 衛先生から臨床的ガンマグロブリン不应例に対しウリナスタチンを投与したが効果がなく、結局冠動脈瘤を残してしまったという症例が2例呈示され、慶應大学小児科の上田 秀明先生からは、ウリナスタチンが著効を示したと思われる臨床的ガンマグロブリン不应例が呈示された。

まず、臨床的ガンマグロブリン不应例に対するウリナスタチンの使用経験から話し合われた。多くの施設から発言があり、それらをまとめると、ウリナスタチンを単独で使用した場合は、呈示された症例のように著効を示す例も多いが、全く無効な例も多く、ウリナスタチンと同時にガンマグロブリンの追



座長 小島好文先生

加投与を行った方が効果的であるという感触があるとのことであった。

また、急性期に初回治療をガンマグロブリン400～500mg/kg/日でスタートし、48時間以内に解熱しない場合はプレドニンを静注で併用する。プレドニン開始後24時間たっても解熱しない場合は、さらにウリナスタチンを併用する（3剤併用）という方針をとっているが、これまで全体の約4%位の症例がウリナスタチンの併用となり、いずれの症例もウリナスタチンが有効と考えられた、という報告もあった。

臨床的ガンマグロブリン不応例に対して、ガンマグロブリンの追加投与のみを行っている施設はありますが、という問いかけに対し、フロアーから、現時点ではガンマグロブリンの追加投与だけで対処している、という答えが1施設だけあり、総量7g/kgまで使用した経験があるが、投与量依存性で追加投与の効果があると考えているとのことであった。

ウリナスタチンを、臨床的ガンマグロブリン不応例に対して使用するのではなく、入院時から初回治療として使用している施設がいくつかあり、それらの施設からウリナスタチンの使用経験が述べられた。それらの発言をまとめると、初回治療としてウリナスタチンを単独で投与するよりも、やはりガンマグロブリンと併用した方が効果があり、ガンマグロブリンの追加投与を必要とする症例を減少することができる、という印象をもっているとのことであった。ウリナスタチンの作用機序から考えても、冠動脈病変を予防することを目的とするならば、病初期からウリナスタチンを投与した方がよいのではないかとのことであった。ウリナスタチンの投与対象としては、入院時から全例に投

与しているという施設と、症例を選んで投与している施設があった。症例を選んで投与している施設では、ガンマグロブリンを投与しながらコリンエステラーゼ（ChE）をチェックしていくと、ガンマグロブリンの効きが悪い例は途中でChEが低下するので、その時点でウリナスタチンを投与するが、ChEが低下してもガンマグロブリンが効いている場合は、ウリナスタチンは投与しないとのことであった。

このような方針で100例の川崎病を治療したが、このうちウリナスタチンの投与を必要としたものは約30例で、冠動脈病変を残したものは、1例のみとのことであった。ウリナスタチンの投与量は、今回参加した施設は、いずれも5000単位/kgを1日3回、症状が改善するまで使用するというもので、1日6回投与の経験がある施設はなかった。また、ウリナスタチンの副作用を経験したという施設もなかった。

ガンマグロブリンによる初回治療の方法については、自治医科大学公衆衛生学教室 柳川 洋先生から、川崎病の全国調査の結果、5日間分割投与よりも大量一括投与の方が冠動脈病変を残す率が明らかに低いというコメントがあった。東邦大学大橋病院病理学講座 高橋啓先生からは、冠動脈病変を生じさせないためには第10病日までに血管炎を抑えこむ必要があるとの発言もあり、川崎病の治療は時間との戦いという側面があることを考慮すると、今後は大量一括投与の方向に進む施設が増えると思われるが、保険適用の問題があり、どこの施設も頭を悩ませているとのことであった。

今回の討論をふりかえってみると、ウリナスタチンの有効性に関する評価は、施設によって全く異なっており、やはり、きちんとしたプロトコールに従った臨床研究が必要であると痛感した。

（文責：慶應義塾大学小児科 小島好文）



東京川崎病連絡会 会場風景

かけがえのない「いのち」、守り続けたい。そして、人々の健やかさに貢献——。

日本製薬株式会社は、人々の健やかさに貢献する企業として、一段の努力と研究を重ねユーザーの信頼に応えていきます。

日本製薬株式会社
東京都千代田区東神田一丁目9番8号
TEL 03-3864-8411