

学位論文

川崎病再発患者の疫学研究（2003～2012年）

論文博士

須藤 大輔

屋久島町永田へき地出張診療所

総合診療科

2020年2月15日 申請の学位論文

担当指導教員

地域医療学系 専攻 公衆衛生学 教授 中村 好一

研究指導協力委員

地域医療学系 専攻 公衆衛生学 教授 牧野 伸子

目次

1. 研究背景と目的

2. 方法

- (1) 研究デザイン
- (2) 患者コホート群
- (3) 川崎病診断及び心合併症の分類基準
- (4) 評価項目
- (5) 統計解析
- (6) 倫理審査

3. 結果

- (1) 再発罹患率
- (2) 再発の危険因子
- (3) 患者コホート群の比較
- (4) 再発患者での心後遺症の合併割合
- (5) 再発患者での心後遺症合併の危険因子
- (6) 初発時から再発時にかけての冠動脈瘤の経時的変化

4. 考察

- (1) 再発罹患率
- (2) 再発の危険因子
- (3) 再発患者での心後遺症の合併割合
- (4) 再発患者での心後遺症合併の危険因子
- (5) 初発時から再発時にかけての冠動脈瘤の経時的変化
- (6) 制約事項

5. 結論

6. 参考文献

1. 研究背景と目的

川崎病は1歳前後の乳児に好発する急性熱性疾患であり、日本を含めた先進諸国においては小児の後天性心疾患の最大原因として報告されている [1,2]。その病態像は全身の中型・小型の筋性動脈の血管炎を主病変とする血管炎症候群であり、無治療だと約25~30%の割合で冠動脈瘤を生じる [3]。生じた冠動脈瘤の中には巨大瘤を形成し、破裂により致死的な経過をたどる例がある。しかしながら、川崎病の明らかな発症原因についてはいまだ解明されていない。川崎病は1967年に、川崎富作氏により小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群として初めて報告された [4]。日本では1970年以降、2年に1回の割合で川崎病の全国調査を行い疫学的知見を積み重ねている [5]。過去3回の流行（1979年、1982年、1986年）を経て罹患率は年々増加し、現在は過去の流行年以上の値を記録し続けている。

川崎病の発症原因については様々な手法によりその検索が行われてきた。特に疫学研究からは、周辺地域に流行が広がっていくという発症様式や季節性の流行が示されており、何らかの感染性因子の存在が示唆されている [6]。また、同胞例で罹患率が高いこと [5] や、罹患率に人種差がある（東アジアで最も高い）こと [7] から、宿主の疾患に対する遺伝的易感受性も川崎病の発症に関与していることが推察されている。川崎病の病態を考える上で興味深い疾患特徴の一つに、再発という現象がある。川崎病の再発様式は、他の一般的な感染症（麻疹や風疹など）とはやや異なる特徴を有している。川崎病の再発は初発後1年以内が最も多く、以後年数がたつにつれ減少する [8-10]。また、中には3回以上の複数回の発症を繰り返す例も報告されている

[11]。川崎病の再発割合は国によって異なっており、日本では 2–4%[5,12,13]、韓国では 3.8%[14]、中国では 1.9%[15]、台湾では 1.5%[16]、ジャマイカでは 3.5%[17]、アメリカ合衆国では 1.7%[18]、カナダでは 1.5%[19]、と報告されている。これら再発割合の違いは、人種差に基づく川崎病自体への遺伝的易感受性の差を反映しているものと推察される[20]。

川崎病の治療の最大の目的は、心合併症の発症予防である。その発症予防において、免疫グロブリン (IVIG; intravenous immunoglobulin) 療法が従来のアスピリン単独療法より効果があることが示された[21,22]。1990 年代以降は、免疫グロブリン (IVIG) 療法 (200–400 mg/kg) +アスピリン内服併用が標準治療として実施され、心合併症の発症予防に大きな効果をあげてきた[23]。特に高用量 IVIG 療法 (>1 g/kg) の普及により (日本では 2003 年に保険適用)、心障害の合併割合が更に減少し[5]、以後高用量 IVIG 療法+アスピリン内服併用療法が標準治療として実施されている。

以前の研究[24,25]から、川崎病既往歴のある子どもは一般小児集団と比較し、川崎病へ罹患 (再発) しやすく、かつ、再発時に心後遺症も合併しやすいことが報告されている。海外の研究でも同様の報告があり[18]、川崎病の再発は再発時の心後遺症合併の危険因子とみなされてきた。川崎病の再発罹患率について行った過去 2 回の報告[8,9]はいずれも、高用量 IVIG 療法が保険適応された 2003 年より以前に行われた全国調査のデータに基づいている。したがって本研究では、2003 年以降に行われた全国調査のデータ (2003 年～2012 年) を基にして川崎病の再発罹患率を算出し以前の値と比較した。また同時に、再発患者の心後遺症の合併割合や危険因子についても解析し、

以前の研究[25]と比較した。

2. 方法

(1) 研究デザイン

日本において川崎病全国調査は1970年以降、2年に1度行われている。この調査は日本川崎病研究センター（特定非営利活動法人）によって作成された調査用紙及び診断ガイドライン[26]を用いた後ろ向き研究である。調査用紙は主に郵送または電子メール（インターネット調査システム）によって、小児科専門病院または小児科を有する100床以上の病院に送られている。調査票の回収率は概ね7～8割で推移している。

本研究は第18～22回の全国調査のデータ（2003年～2012年）に基づき、以前の研究[9]と同じ方法で行った。研究対象患者は川崎病の診断基準を満たし、初診時病日が14病日以内の患者である。2012年12月まで追跡し、川崎病を再発したり或いは亡くなったたりした場合に追跡終了としている。川崎病全国調査のデータベースには、個人情報保護の観点から患者氏名のフルネームではなくイニシャルが登録されている。観察期間内で、患者の性、生年月日、名前イニシャル、受診医療機関が全て同一の場合に再発患者として定義し、初発時と再発時の患者情報のデータリンクを行った。

観察期間は以前の研究[8,9]と比較するため複数年設定し、4年間（2003年1月～2006年12月、2007年1月～2010年12月）、7.5年間（2003年7月～2010年12月）、10年間（2003年1月～2012年12月）である。研究対象患者の最低追跡期間は観察期間中に川崎病を再発するかまたは亡くなった場合を除き、以前の研究[8,9]と比較するた

め同様の期間を設定した。つまり観察期間が 7.5 年間の場合は少なくとも 1 年間、観察期間が 4 年間、10 年間の場合は少なくとも 2 年間の追跡を行った。

(2) 患者コホート群

本研究では川崎病再発患者からなる 2 つのコホートの比較検討を行った。1 つ目のコホート（前コホート）は第 11～13 回全国調査のデータベース（1989 年～1994 年）を基に構成し、2 つ目のコホート（新コホート）は第 18～22 回全国調査のデータベース（2003 年～2012 年）を基に構成した。コホート登録患者の選定は共通の方法を用いて行い、初発時と再発時の患者情報のデータリンクを行うことで、各再発患者内で心合併症の経時的変化を追跡できるようになっている。両コホートを構築する際に次の患者は除外した：（1）初診時病日が 15 病日以後の患者、（2）初発時から 2 か月以内の再発患者（これは初発期内の再燃患者として定義されている）、（3）2 回目以上の再発患者。以上の方法により、全国調査データベースに登録された 113,371 症例のうち 1,842 人の再発患者が新コホートに登録された。一方、33,976 症例のうち 559 人の再発患者が前コホートとして登録されているが[25]、このうち 300 人は心後遺症の内訳に関するデータを欠いている（第 11 回以前の川崎病全国調査では心後遺症の有無の情報のみで、その内訳についての情報は収集されていない）。したがって前コホートでは心後遺症の内訳についての解析は、これら 300 人の患者を除外した残り 259 人のデータを用いて行っている。

(3) 川崎病診断及び心合併症の分類基準

川崎病全国調査では、日本川崎病研究センターによって準備された診断ガイドライン[26]を用いている。川崎病（確実例）は6つの主症状（①5日以上続く発熱：治療により5日未満で解熱した場合も含む、②眼球結膜の充血、③口唇及び口腔所見：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：硬性浮腫・掌蹠ないしは指趾先端の紅斑、⑥非化膿性頸部リンパ節腫脹）のうち5つ以上を有する患者と定義されている。不全型川崎病は4つの主症状を有し心合併症を合併する患者、及び川崎病の診断基準は満たさないが他の疾患が除外された患者、と定義されている。本研究では、不全型川崎病症例も含め全例で解析を行った。

心合併症は、急性期（川崎病発症後1か月以内）と後遺症期（発症より1か月経過）に区分している。心合併症の内訳としては、冠動脈瘤（拡大を含む）、冠動脈狭窄（狭小を含む）、心筋梗塞、弁膜病変に分類している。冠動脈瘤に関しては日本の厚生省（当時）の分類基準[27]を用いて評価しており、5歳未満の子どもでは内径3mm以上、5歳以上の子どもでは4mm以上か隣接領域より1.5倍以上、と定義している。巨大冠動脈瘤に関しては、内径8mm以上と定義している。前コホートにおいては調査プロトコルの違いにより、心合併症の急性期のデータはなく後遺症期のデータのみ存在する。再発患者における冠動脈瘤の経時的変化は、次の3群に分けて追跡評価した：

- （1）巨大冠動脈瘤（内径8mmを超える）を有する群、（2）中小サイズの冠動脈瘤（内径3-8mm、拡張を含む）を有する群、（3）冠動脈瘤を有さない群。

(4) 評価項目及び統計解析

再発罹患率は次の式を用いて計算した：再発罹患率 = 再発患者数 / 各患者の観察人年の総和。次に、初発時の因子（性、年齢、初診時病日、急性期心障害や心後遺症の有無、IVIG 治療や追加 IVIG 投与やステロイド療法の有無）別に観察人年の総和を算出し、罹患率比を算出した。更に、交絡因子調整のため COX 比例ハザードモデルを用いて、各因子のハザード比及び 95% 信頼区間を算出した。前コホートと新コホート間の比較においては、再発時の心後遺症合併の危険因子を検索するため、ロジスティック回帰モデルを用いた。全ての解析は、IBM SPSS Statics ソフト第 23 版または 25 版（IBM 社、Armonk、NY、USA）を用いて行った。

(6) 倫理審査

本研究は自治医科大学の倫理審査会によって承認されている（2012 年 8 月 22 日、疫 12-18）。

3. 結果

(1) 再発罹患率

2003 年 1 月から 2012 年 12 月までの期間内で川崎病全国調査に登録された総 113,371 症例のうち、6,776 人の患者を解析から除外した（データ欠損：6,040 人、初診時病日が 15 病日以上：360 人、2 か月以内での再発（再燃患者）：214 人、2 回目以上の再発：162 人）。更に追跡期間中に、再発や死亡がない限り最低 1 年間または 2 年間の観察期

間を確保するため、2011 年 1 月以降の初発患者 25,285 人も解析から除外した。最終的に残った 81,310 人のデータを用いて再発罹患率を計算し、さらに再発時の心後遺症合併の危険因子を検索した。追跡期間中に 17 名の死亡例があったが、全て非再発患者であった。

総じて 473,310.4 人年が川崎病再発集団の解析に用いられた。平均観察期間は 5.82 年であった。観察集団のうち 1,842 人（2.3%）が川崎病を再発し、再発罹患率（観察期間 10 年間）は 3.89 人（千人年当たり）であった（表 1）。日本では川崎病の罹患率は年々増加していることが報告されているが[5]、再発罹患率についても同様の傾向があるかどうかを検証するため、3 つの異なる観察期間（4 年間、7.5 年間、10 年間）で再発罹患率を算出し以前の研究結果[8,9]と比較した。この結果、川崎病の再発罹患率は過去 30 年間あまり大きく変わっていないことが示された。また初発時からの経過年数別に解析すると、年数がたつにつれ再発罹患率は減少していた（表 2）。特に初発時から 1 年以内で最も高い値を認めた。

表 1. 過去 30 年間の川崎病再発罹患率

	観察期間	再発患者数	観察人年	再発罹患率 (/千人年)
中村ら[8] (1994)	7.5年間 (1982年7月 - 1989年12月) ^a	86	16500.4	5.21
平田ら[9] (2001)	4年間 (1993年1月 - 1996年12月) ^b	217	31501.9	6.89
本研究	10年間 (2003年1月 - 2012年12月) ^b	1842	473310.4	3.89
	7.5年間 (2003年7月 - 2010年12月) ^a	1346	271718.4	4.95
	4年間 (2003年1月 - 2006年12月) ^b	361	55730.7	6.48
	4年間 (2007年1月 - 2010年12月) ^b	439	67449.4	6.51

各研究において川崎病患者は再発あるいは死亡しない限りは、少なくとも 2 年間^aまたは 1 年間^b追跡した。本研究においては過去の研究と比較するため、複数の観察期間での再発罹患率を算出した。

表 2. 初発から再発までの期間ごとの川崎病再発罹患率

初発から再発までの期間	再発患者数	観察人年	再発罹患率 (/千人年)
総合計	1842	473310.4	3.89
2-11か月 ^a	839	80929.4	10.37
12-23か月	531	80162.1	6.62
24-35か月	256	74827.6	3.42
36-47か月	122	64657.8	1.89
48か月+	94	172733.5	0.54

^a2 か月以内の再発については初発期内的での再燃として取り扱い、解析から除外した。

(2) 再発の危険因子

初発時の各因子を用いて多変量解析を行い、川崎病再発の危険因子を検索した（表 3）。その結果、男児は女児に比べると統計的に有意に再発しやすかった。また初発時に 1 歳未満の患者が最も再発しやすく、次に 1-2 歳児で再発しやすかった。さらに初発時に IVIG 治療やステロイド療法を受けた患者は、受けていない患者より再発しやすかった。一方、初発時の初診時病日や、急性期及び後遺症期での心合併症の有無は再発罹患率には影響を与えていなかった。

表 3. 初発時の各因子別の川崎病再発罹患率

	観察患者数	再発患者数	観察人年	再発罹患率 (/千人年)	再発罹患率比	ハザード比(95% 信頼区間) ^a
総合計	81310	1842	473310.4	3.89		
性別						
男児	46842	1111	272899.1	4.07	1.12	1.10 (1.01-1.21)
女児	34468	731	200411.3	3.65	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
年齢						
<1歳	21055	557	121514.8	4.58	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
1-2歳	33874	831	197263.9	4.21	0.92	0.93 (0.83-1.03)
3-4歳	16997	366	99257.4	3.69	0.81	0.81 (0.71-0.93)
5歳+	9384	88	55274.2	1.59	0.35	0.35 (0.28-0.44)
初診時病日						
1-5日	68693	1582	399620.9	3.96	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
6-9日	11894	242	69434.9	3.49	0.88	0.95 (0.83-1.08)
10日+	723	18	4254.7	4.23	1.07	1.26 (0.79-2.01)
急性心障害 ^b						
-	71962	1629	416074.0	3.92	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
+	9348	213	57236.4	3.72	0.95	0.98 (0.83-1.15)
心後遺症 ^c						
-	78503	1778	456190.8	3.90	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
+	2807	64	17119.6	3.74	0.96	0.97 (0.72-1.29)
IVIG治療 ^d						
-	8242	141	56381.1	2.50	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
+	73068	1701	416929.3	4.08	1.63	1.40 (1.18-1.67)
追加IVIG投与						
-	69051	1511	405342.0	3.73	1.00 (Reference)	
+	12259	331	67968.4	4.87	1.31	
ステロイド療法						
-	77703	1735	454846.7	3.81	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
+	3607	107	18463.7	5.80	1.52	1.39 (1.14-1.70)

^aCOX 比例ハザードモデル

^{b,c} 急性期心障害は川崎病発症後 1 か月以内に生じたもの、心後遺症は発症後 1 か月より後にも残存していたものと定義されている。

^dIVIG, intravenous immunoglobulin.

(3) 患者コホート群の比較

心合併症の比較に用いた2つのコホート（前コホート：1989年～1994年、新コホート：2002年～2012年）の概要を表4に記した。両コホート間で、性及び年齢の分布に違いは認めなかった。初発から再発までの平均期間は前コホートで1.78年、新コホートで1.41年であった。

表4. 比較に用いた両コホートの概要

	前コホート (中村ら, 1998[25])	新コホート (須藤ら, 2017[10])
観察期間	1989-1994	2003-2012
初発から再発までの平均期間	1.78年	1.41年
観察患者数	33417	81310
再発患者数	559* (1.7%)**	1842 (2.3%)
性別		
男児	333 (59.6%)	1111 (60.3%)
女児	226 (40.4%)	731 (39.7%)
初発時年齢		
<1歳	182 (32.6%)	557 (30.2%)
1-2歳	282 (50.4%)	831 (45.1%)
3歳+	95 (17.0%)	454 (24.6%)
初発から再発までの期間		
0年間	228 (40.8%)	839 (45.5%)
1年間	145 (25.9%)	531 (28.8%)
2年間+	186 (33.3%)	472 (25.6%)
初発時の心後遺症		
(-)	491 (87.8%)	1778 (96.5%)
(+)	68 (12.2%)	64 (3.5%)
再発時の心後遺症		
(-)	449 (80.3%)	1747 (94.8%)
(+)	110 (19.7%)	95 (5.2%)

*この人数は心後遺症の内訳についての情報を欠いている300人を含む。前コホートでは、心後遺症の内訳についての解析（表5）は残り259人のデータを用いて行った。

**括弧内は再発割合を表す。

(4) 再発患者での心後遺症の合併割合

両コホートの心後遺症の内訳を表 5 に記載した。前コホートにおいては、心後遺症の内訳の情報がない 300 人を除いた 259 人の再発患者のデータを用いて解析した。新コホートにおいては、初発時と再発時に心後遺症を合併する再発患者の割合はそれぞれ 3.5%と 5.2%であった。これらの値は前コホートでの値（それぞれ 10.8%と 17.4%）と比較すると大きく減少していた。ちなみに前コホートの 559 人全てのデータを用いた解析ではそれぞれ 12.2%と 19.7%であり（表 4）、新コホートでの心後遺症の合併割合の大きな低下に変わりはない。次に心後遺症の内訳をみると、新コホートでは瘤の大きさに関わらず冠動脈瘤の合併割合は大きく減少していた。また、狭窄と弁膜病変については標本数が少ないため正確な比較は困難であるが、狭窄において減少傾向を認めた。

表 5. 両コホート間での心後遺症の内訳の比較

	前コホート (1989年-1994年)		新コホート (2003年-2012年)	
	初発時	再発時	初発時	再発時
総合計 (人)	259		1842	
心後遺症なし	231 (89.2%)	214 (82.6%)	1778 (96.5%)	1747 (94.8%)
心後遺症あり	28 (10.8%)	45 (17.4%)	64 (3.5%)	95 (5.2%)
巨大冠動脈瘤 (> 8mm)	5	4	2	3
+ 冠動脈瘤 (3-8mm)	1	0	0	1
+ 冠動脈狭窄	1	1	0	0
冠動脈瘤 (3-8 mm)	22 [*]	41	57	82 [†]
+ 冠動脈狭窄	0	2	0	1
冠動脈狭窄	1 [*]	3 ^{**}	0	1 ^{††}
弁膜病変	2	0	5	11

冠動脈瘤は冠動脈拡大を含み、冠動脈狭窄は冠動脈狭小を含む。本研究の患者内では心筋梗塞は認めなかった。^{*}巨大冠動脈瘤 1 例の合併を含む。^{**}巨大冠動脈瘤 1 例と冠動脈瘤 2 例の合併を含む。[†]巨大冠動脈瘤 1 例の合併を含む。^{† †}冠動脈瘤 1 例の合併を含む。

(5) 再発患者での心後遺症合併の危険因子

前コホートの解析時と同じ初診時因子を用いて、新コホートにおいても多変量解析を行い両コホート間で比較した (図 1)。新コホートにおいて性 (男児) が統計的有意でなくなったことを除けば、各因子のオッズ比は両コホート間でほぼ同じような傾向を認めた。

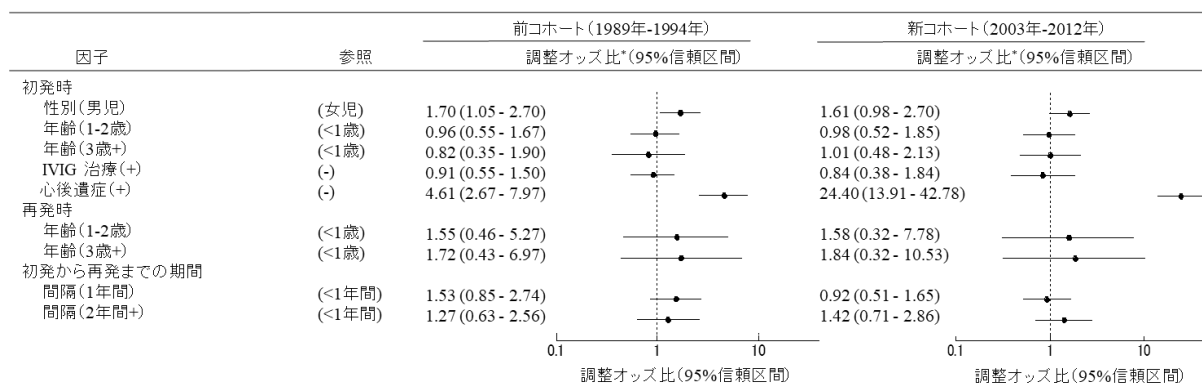


図 1. 両コホート間での再発時心後遺症発症の各因子のオッズ比の比較

両コホートで共通の因子を用いて多変量解析を行い比較した。

*多重ロジスティック回帰モデル

IVIIG, intravenous immunoglobulin.

(6) 初発時から再発時にかけての冠動脈瘤の経時的変化

初発時と再発時の患者情報をデータリンクすることにより、新コホートでの冠動脈瘤の経時的変化を調べた（図 2）。初発時と比較すると、再発時では巨大瘤も含めて冠動脈瘤の合併割合は、急性期及び後遺症期の両期において高くなっていた（再発時急性期の巨大瘤の合併割合は 0.1% から 0.3% に上昇し、中小サイズの瘤の合併割合は 10.3% から 12.4% に上昇。再発時後遺症期の巨大瘤の合併割合は 0.1% から 0.2% に上昇し、中小サイズの瘤の合併割合は 3.1% から 4.4% に上昇）。しかし、初発時に冠動脈瘤を合併した 59 人の再発患者（巨大冠動脈瘤 2 人、中小サイズの冠動脈瘤 57 人）を除いて解析すると、初発時と再発時において冠動脈瘤の合併割合はほぼ同程度にな

った（図 3）。次に両コホート間で、初発時と再発時の冠動脈瘤（後遺症期）の経時的変化を比較した（図 4）。新コホートにおいて、瘤の大きさに関係なく冠動脈瘤の合併割合が前コホートと比較して大きく減少していた（再発時後遺症期の巨大瘤の合併割合は 1.5%から 0.2%に減少し、中小サイズの瘤の合併割合は 15.8%から 4.4%に減少）。しかし、いったん形成された冠動脈瘤の残存率は両コホート間でほぼ同じであった。つまり前コホートでは、初発時に巨大瘤を有する 5 人の再発患者のうち 2 人（40%）は再発時にも巨大瘤を有しており、初発時に中小サイズの瘤を有する 22 人の再発患者のうち 13 人（59%）が再発時にも中小サイズの瘤を有していた。同様に、新コホートにおいては、初発時に巨大瘤を有する 2 人の再発患者のうち 1 人（50%）は再発時にも巨大瘤を有しており、初発時に中小サイズの瘤を有する 57 人の再発患者のうち 27 人（47%）が再発時にも中小サイズの瘤を有していた。

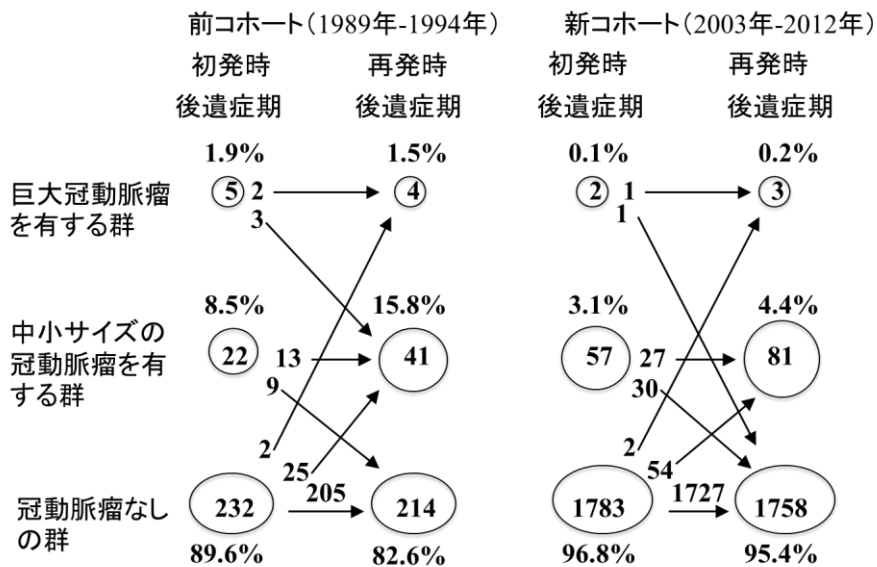


図 4. 両コホート間での冠動脈瘤（後遺症期）の経時的変化の比較

4. 考察

川崎病全国調査のデータベースを用いた再発患者の研究には、主に2つの大きな利点がある。これまで海外での研究も含めて川崎病再発患者の疫学研究では、主に標本サイズの違いや人種差などが原因で結果に一貫性を認めていなかった[15,18,25]。したがって1つ目の利点として、大規模コホートにおいて同一患者内での心合併症の経時的変化を追跡できることが挙げられる。また日本では、川崎病既往歴のある子どもは一般小児集団と比較して川崎病を再び発症（再発）しやすいというという臨床的特徴が示されていた。したがって2つ目の利点として、川崎病に遺伝的易感受性を有する再発患者からなる大規模コホートにおいて、治療効果も含めて一定期間にわたって調査できるという利点がある。

(1) 再発罹患率

本研究では、2003 年から 2012 年の日本の川崎病全国調査をもとに構成された大規模コホートに基づき、川崎病の再発罹患率を算出した。その結果、川崎病の再発罹患率は初発時から 1 年以内が最も高くその後は年々減少しており、これは以前の研究[8,9]と同じ傾向であった。表 1 に示しているように、川崎病の再発罹患率は観察期間が長くなればなるほどその値は小さくなる。したがって再発罹患率の推移を正確に調べるためには、同じ観察期間で算出した罹患率同士を比較することが大切である。表 1 内の同じ観察期間で算出された再発罹患率同士を比較すると、再発罹患率はここ 30 年間にわたりあまり大きく変わっていなかった。この結果は、日本において川崎病自体の罹患率が年々増加していることとは対照的である。川崎病の正確な発症原因は不明であるが、その病態には発症を誘発する感染性因子と宿主の疾患への遺伝的易感受性の両者が関与していると推察されている。川崎病の罹患率が 1 世代（約 30 年間）以内で年々増加していることを考えると、川崎病の発症誘因となる感染性因子自体が日本において年々増加していることが推察される。さらに、再発罹患率がここ 30 年間大きく変わっていないことを考慮すると、再発患者は疾患への遺伝的易感受性が高いサブグループを構成し、さらにその影響は感染性因子の増加による影響を超えたものであるかもしれないとの仮説が提起される。この仮説検証には今後のさらなる研究が必要である。

表 2 に示したように、初発時から 3 年以内に再発した川崎病患者の割合は 88.3% (1,626 人/1,842 人) と高く、この傾向は以前の研究[8]での値 (90.7%) とほぼ同じで

あった。また Yang らの報告[15]では、22 人の再発患者のうち 21 人が初発時から 2 年以内の再発であった。これらの結果は、年長児ほど川崎病にかかりにくいという川崎病元来の疾患特徴[5]を反映していると思われる。さらに川崎病患者においては、今後の再発の有無に関して初発時から少なくとも 2～3 年間の注意深い経過フォローが必要であることも示唆される。

(2) 再発の危険因子

表 3 の多変量解析の結果、初発時因子のうち、性（男児）、初診時 3 歳以下、が川崎病再発の統計的有意な危険因子であり、以前の研究[8,9]と同じ結果であった。IVIG 治療は以前の研究では統計的有意な危険因子ではなかったが、今回は有意差を認めた。日本では 2002 年以前は、高用量 IVIG 療法（ $>1 \text{ g/kg}$ ）は公的医療保険制度で認められておらず、IVIG 投与量の基準は各医療機関の間で異なっていた。2003 年に高用量 IVIG 療法が日本で保険適応となり、現在においても第一選択の標準療法となっている。高用量 IVIG 療法（ $>1 \text{ g/kg}$ ）はそれ以前の IVIG 療法（ $200\text{-}400\text{mg/kg}$ ）と比較して川崎病患者での冠動脈瘤発症をより効果的に予防することが報告されており[28]、さらに川崎病の診断後なるべく早期の高用量 IVIG 投与を行うことが強く推奨されてきた[29]。したがって本研究で IVIG 治療を受けていない川崎病患者は、以前の研究時[8,9]と比較すると比較的軽症の患者であったと推察される。このことが本研究において IVIG 療法が統計的有意な危険因子であったことを説明できるかもしれない。しかし本研究では採血などの臨床検査データの解析は含まれておらず、上記検証を行うに

は不十分である。

現行の川崎病の治療指針[2,30]では、初回 IVIG 投与に治療抵抗性の患者に対しては追加 IVIG 投与やステロイド療法が検討されている。したがって、追加 IVIG 投与やステロイド療法を受けた患者で再発罹患率が高かったのは、疾患の重症度つまり初回 IVIG 投与への治療抵抗性を反映した結果である可能性が考えられる。

また以前の研究[25]とは異なり、本研究では初発時の心後遺症合併は川崎病再発の危険因子ではなかった。初発時に心後遺症を合併した患者の割合は、以前の研究では 11.8% (1,260 人/10,679 人) であったのに対し、本研究では 3.5% (2,807 人/81,310 人) にまで大きく減少していた。これには川崎病への高用量 IVIG 療法の早期投与の普及が大きく貢献し、本研究での研究結果に反映されているものと推察される。

(3) 再発患者での心後遺症の合併割合

表 5 に示されているように、新コホートにおいては心後遺症を合併する再発患者の割合は前コホートと比較し大きく減少していた。その内訳においても、瘤の大きさに関係なく冠動脈瘤の著明な減少を認めた。高用量 IVIG 療法の普及が、この臨床効果に大きく貢献していると思われる。

(4) 再発患者での心後遺症合併の危険因子

本研究では、再発時の心後遺症合併の危険因子は両コホート間であまり大きな違いはなかった (図 1)。したがって、両コホート間において心後遺症の臨床的特徴自体は

大きく変わっていないのに対し、新コホートでは心後遺症を合併する患者の割合が大きく減少したことが示唆される。

(5) 初発時から再発時にかけての冠動脈瘤の経時的変化

各再発患者における冠動脈瘤の経時的変化を、初発時と再発時の患者情報をデータリンクすることにより追跡調査した（図 2）。新コホートにおいて、再発時に冠動脈瘤を合併する患者の割合は初発時と比較して高くなっていた。ところが初発時に冠動脈瘤を合併する患者を除外して解析すると、再発時の冠動脈瘤合併割合は瘤のサイズに関係なく初発時と同程度にまで減少した（図 3）。前コホートでは、初発時に心後遺症を合併しなかった患者が再発時に心後遺症を有する割合（15.9%）は、当時（1989 年～1994 年）の川崎病患者集団が心後遺症を合併する割合（12.8%）より高かった[25]。このことへの説明としては、川崎病に起因する血管炎により血管壁が繰り返し障害を受けたことが原因ではないかと推察されている[25]。注目すべきことに新コホートでは、初発時に冠動脈瘤を合併する割合は 10.4%（急性期）と 3.2%（後遺症期）であり、同世代（2003 年～2012 年）の川崎病患者集団の値（それぞれ 10.0%と 3.2%）とほぼ同じ値であった[12,13,31-33]。これらの結果から、新コホートにおいては初発時に心後遺症を合併しない限りは、川崎病再発は再発時の冠動脈瘤合併の危険因子ではないといえる。そしてこの結果には、高用量 IVIG 療法の普及が大きく貢献しているものと推察される。また、標本サイズは小さいが中国[15]とカナダ[19]の研究でも、川崎病の再発は冠動脈瘤合併の危険因子ではないという本研究と同じ結果が報告されて

いる。中国の研究は 2002 年から 2010 年に実施されているため、多くの川崎病患者が高用量 IVIG 療法を受けていると推察される。カナダの研究は、1995 年から 2005 年まで実施され IVIG 投与量の詳細については不明であり、また川崎病の再発割合は日本の約半分の報告であった。過去の研究[34,35]において、川崎病の発症に関わる遺伝的易感受性が心後遺症の重症度にも影響を与える可能性が示唆されている。したがって、人種差に基づく疾患への遺伝的感受性の違いがカナダでの研究結果に影響を与えた可能性がある。

本研究で大変興味深いことに、両コホートにおいて巨大瘤も含めて約半分の冠動脈瘤が、急性期から後遺症期の間に退縮或いは消失している（図 4）。この結果は、川崎病発症後 1 か月の時点での冠動脈径が、冠動脈瘤がその後に後遺症として残存するかどうかの重要な予測因子であり[36]、また IVIG 療法を適切に受ければ冠動脈瘤は退縮しやすい[37]、という過去の研究報告と一致している。ところが一方、残り約半分の冠動脈瘤は高用量 IVIG 療法にもかかわらず残存しているのも事実である。したがって、川崎病急性期（発症後 1 か月以内）にできる限り強力な治療を用いて冠動脈瘤形成を防ぐことが、川崎病患者において将来にわたって冠動脈瘤を後遺症として残さないために強く推奨されることである。

(6) 制約事項

本研究は後ろ向き研究であり、結果の解釈にはいくつかの制約がある。本研究では採血などの臨床検査データの解析が含まれていないため、川崎病患者の客観的な疾患

重症度を解析に組み込むことができていない。また、性・生年月日・名前イニシャルの情報だけで初発と再発患者のデータリンクを行うと重複例が多くなってしまい、データリンクの際には受診医療機関の情報も加えた。したがって、再発時に初発時とは別の医療機関を受診した患者は本研究の新コホートから漏れており、再発患者数を過小評価している可能性がある。しかし以下に述べる理由から、この影響は限定的であると思われる。図2に示したように、初発時から3年以内の再発割合が非常に多く（88.3%）、更に1年以内（45.6%）が最も多い。したがって遠くへ引っ越していない限りは、再発患者の多くは初発時の治療記録が残っている同じ医療機関を受診する機会が多いのではないかと推測される。

また本研究では、初発時と再発時の合間の情報を得ることができていない。したがって、初発時に生じた冠動脈瘤が消失しその後再発時に新しい瘤が出現した場合には、初発時から残存している瘤と区別がつかず同じ扱いとなっている。さらに一人の患者に複数の冠動脈瘤が出現した場合には、個別の瘤についての情報は得られない。しかしこういった研究上の制約はあるものの、本研究は全国調査に基づいた大規模研究であり、信頼性のある解析を行うに耐う十分な標本サイズが確保されていると判断される。また一般的に、冠動脈内径を評価するためには体格ごとの小児冠動脈内径の標準値（Zスコア）を用いることが客観的であるとされている。しかし本研究期間中では日本における冠動脈径評価は実測値が中心で、Zスコアはあまり用いられていない。冠動脈瘤の大きさの変化を追跡するには、患者の体重変化の影響を考慮したZスコアを用いることが有用であると思われるが、両コホートにおいて多くの患者（40-45%）

が1年以内に再発しているという事実は、Zスコアを用いていない不利益を少なくしていると思われる。

5. 結論

本研究において、日本では川崎病の再発罹患率は過去30年間あまり大きく変わっていないことが示された。この知見は、川崎病自体の罹患率が日本で年々増加していることとは対照的である。さらに川崎病再発の危険因子として、初発時の性（男児）、年齢（3歳未満）、初回IVIG投与への治療抵抗性、を認めた。しかし以前の報告とは異なり、初発時の心後遺症の合併は本研究では再発の危険因子ではなかった。さらに本研究での新コホートの解析により、初発時に心後遺症を合併しない限り、川崎病の再発は再発時の心後遺症合併の危険因子ではないことが示された。これら結果には、高用量IVIG療法の普及が大きく貢献しているものと思われる。しかしながら初発時に冠動脈瘤が後遺症期にわたり形成されると、その残存率は再発時においても依然として高くこの傾向は両コホート間で変わっていないことが示された。したがって川崎病患者に冠動脈瘤が後遺症として残存した場合、その瘤の臨床的管理の重要性については以前と全く変わっていないといえる。2012年にRAISE研究[38]が発表され、近年は初回IVIG投与に治療抵抗性の川崎病患者へはステロイド療法が積極的に検討されている。しかし本研究は2012年以前の川崎病患者を対象としているため、RAISE研究後のステロイド療法の影響については本研究では検証されていない。これについては今後の研究が待たれる。

6. 参考文献

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 110:2747-2771, 2004
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji TT, Pahl E; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 135:e927-e999, 2017
3. Sosa T, Brower L, Divanovic A. Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *JAMA Pediatr* 173:278-279, 2019
4. 川崎富作. 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群（自験

例 50 例の臨床的観察) . アレルギー 16:178-222, 1967

5. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K, Kojo T, Aoyama Y, Kotani K, Yanagawa H. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. *Pediatr Int* 60:581-587, 2018
6. 第 22 回川崎病全国調査成績. 川崎病全国調査担当グループ. 日本川崎病研究センター (特定非営利活動法人) , 2013
7. Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis* 21:16-19, 2018
8. Nakamura Y, Hirose K, Yanagawa H, Kato H, Kawasaki T. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr* 83:1061-1064, 1994
9. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr* 90:40-44, 2001
10. Sudo D, Nakamura Y. Nationwide surveys show that the incidence of recurrent Kawasaki disease in Japan has hardly changed over the last 30 years. *Acta Paediatr* 106:796-800, 2017
11. Falcini F, D'Adamo G, Rigante D. A four-time-recurring typical complete Kawasaki syndrome successfully treated with intravenous immunoglobulin: a case report with literature review. *Rheumatol Int* 33:2653-2655, 2013
12. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, Kotani K,

- Tsogzolbaatar EO, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 22:216-221, 2012
13. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, Kojo T, Uehara R, Kotani K, Yanagawa H. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol* 25:239-245, 2015
 14. Kim GB, Han JW, Park YW, Song MS, Hong YM, Cha SH, Kim DS, Park S. Epidemiologic features of Kawasaki disease in South Korea: data from nationwide survey, 2009-2011. *Pediatr Infect Dis J* 33:24-27, 2014
 15. Yang HM, Du ZD, Fu PP. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr* 172:1641-1647, 2013
 16. Huang WC, Huang LM, Chang IS, Chang LY, Chiang BL, Chen PJ, Wu MH, Lue HC, Lee CY; Kawasaki Disease Research Group. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics* 123:e401-e405, 2009
 17. Pierre R, Sue-Ho R, Watson D. Kawasaki syndrome in Jamaica. *Pediatr Infect Dis J* 19:539-543, 2000
 18. Maddox RA, Holman RC, Uehara R, Callinan LS, Guest JL, Schonberger LB, Nakamura Y, Yashiro M, Belay ED. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int* 57:1116-1120, 2015
 19. Chahal N, Somji Z, Manlhiot C, Clarizia NA, Ashley J, Yeung RS, McCrindle BW. Rate,

associated factors and outcomes of recurrence of Kawasaki disease in Ontario, Canada.

Pediatr Int 54:383-387, 2012

20. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB.

Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997–2007.

Pediatr Infect Dis J 29:483-488, 2010

21. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, Tamura T,

Hirose O, Manabe Y, Yokoyama T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for

Kawasaki disease. *Lancet* 2:1055-1058, 1984

22. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, Glode MP,

Mason WH, Reddy V, Sanders SP, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with

intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 315:341-347, 1986

23. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD,

Duffy CE, Fulton DR, Glode MP, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin

as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J*

Med 324:1633-1639, 1991

24. Nakamura Y, Yanagawa H, Ojima T, Kawasaki T, Kato H. Cardiac sequelae of Kawasaki

disease among recurrent cases. *Arch Dis Child* 78:163-165, 1998

25. Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H. Cardiac sequelae in recurrent

cases of Kawasaki disease: a comparison between the initial episode of the disease and a

recurrence in the same patients. *Pediatrics* 102:E66, 1998

26. Yanagawa H, Sonobe T. Changes in the diagnostic guidelines for Kawasaki disease. In: Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Kawasaki T, editors. Epidemiology of Kawasaki disease: a 30-year achievement, Tokyo. *Shindan-to-Chiryosha* :24–32, 2004
27. Research Committee on Kawasaki Disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Ministry of Health and Welfare, Tokyo, 1984
28. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 96:1057-1061, 1995
29. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 114:1708-1733, 2004
30. 川崎病急性期治療のガイドライン（平成 24 年改訂版）．日本小児循環器学会学術委員会．日本小児循環器学会雑誌 28:S1-S28, 2012
31. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K, Yanagawa H. Increasing Incidence

- of Kawasaki Disease in Japan: Nationwide Survey. *Pediatr Int* 50:287-290, 2008
32. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results From the Nationwide Survey in 2005-2006. *J Epidemiol* 18:167-172, 2008
 33. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Chihara I, Aoyama Y, Kotani K, Yanagawa H. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2007-2008 Nationwide Survey. *J Epidemiol* 20:302-307, 2010
 34. Tremoulet AH, Devera G, Best BM, Jimenez-Fernandez S, Sun X, Jain S, Burns JC. Increased incidence and severity of Kawasaki disease among Filipino-Americans in San Diego county. *Pediatr Infect Dis J* 30:909-911, 2011
 35. Onouchi Y, Suzuki Y, Suzuki H, Terai M, Yasukawa K, Hamada H, Suenaga T, Honda T, Honda A, Kobayashi H, Takeuchi T, Yoshikawa N, Sato J, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Murata Y, Ebata R, Higashi K, Ozaki K, Sasago K, Tanaka T, Hata A. ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease. *Pharmacogenomics J* 13:52-59, 2013
 36. Chih WL, Wu PY, Sun LC, Lin MT, Wang JK, Wu MH. Progressive Coronary Dilatation Predicts Worse Outcome in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 171:78-82.e1, 2016
 37. Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, Tang A, Berry E, Tremoulet AH, Mahavadi VS, Baker A, deFerranti SD, Fulton DR, Burns JC, Newburger JW. Coronary

- Artery Aneurysms in Kawasaki Disease: Risk Factors for Progressive Disease and Adverse Cardiac Events in the US Population. *J Am Heart Assoc* 5:e003289, 2016
38. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, Hara T, Hamaoka K, Ogawa S, Miura M, Nomura Y, Fuse S, Ichida F, Seki M, Fukazawa R, Ogawa C, Furuno K, Tokunaga H, Takatsuki S, Hara S, Morikawa A; RAISE study group investigators. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 379:1613-1620, 2012