

氏名	須藤 大輔
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 791 号
学位授与年月日	令和 2 年 8 月 13 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	川崎病再発患者の疫学研究 (2003~2012 年)
論文審査委員	(委員長) 教授 石川 鎮 清 (委員) 教授 市橋 光 准教授 森澤 雄 司

論文内容の要旨

1 研究目的

川崎病は日本を含めた先進諸国において、小児期の後天性心疾患の最大原因として報告されている。しかし、その発症原因については未だ解明されていない。過去の研究により川崎病の発症には、外部環境からの発症因子（発症様式から何らかの感染性因子の存在が推定されている）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ことが推察されている。しかし、具体的な発症因子の特定には至っていない。川崎病の病態を考える上で興味深い疾患特徴の 1 つに、再発という現象がある。日本を含めた複数各国で川崎病既往児のうち 1.5~4%の割合で川崎病を再発することが知られており、特に初発後 1 年以内の再発が最も多い。日本においては川崎病既往児は一般小児集団と比較し川崎病に罹患（再発）しやすく、かつ再発時に心後遺症を合併しやすいことが 1990 年前後の川崎病全国調査の解析で示されていた。川崎病の治療で最も大切なことは心合併症の予防である。1990 年台頃から免疫グロブリン (IVIG) 療法+アスピリン内服併用が標準治療として実施され、心合併症予防に大きな効果をあげてきた。特に高用量 IVIG 療法 (>1 g/kg) の普及 (日本では 2003 年に保険適応) により、心障害の合併割合が更に減少し、現在の川崎病治療ガイドラインにおいては診断後なるべく早期の高用量 IVIG 療法の実施が推奨されている。本研究においては高用量 IVIG 療法が保険適用された 2003 年以後の川崎病全国調査のデータを用いて、川崎病再発患者の解析を行い過去の研究結果と比較した。

2 研究方法

日本の川崎病全国調査は 1970 年以降、2 年ごとに一定規模以上の小児科を有する病院や専門施設を対象に行われている。調査票の郵送またはインターネットシステムを介してデータを回収する後方視的研究であり、調査票の回収率は概ね 7~8 割で推移している。今回、2003 年~2012 年の川崎病全国調査 (第 18~22 回) のデータベース (113,371 症例) から抽出された再発患者 1,842 人 (新コホート) の解析を行った。評価項目としては、再発罹患率、再発の危険因子 (COX 比例ハザードモデル)、心後遺症の合併割合、再発時の心後遺症合併の危険因子 (多重ロジスティック回帰モデル)、初発時から再発時にかけての冠動脈瘤の経時的変化、について解析を行った。再発

罹患率については、過去2回の報告（中村等、1994年 平田等、2001年）と比較した。さらに、1989年～1994年の全国調査（第11～13回）のデータベース（33,976症例）から構築した再発患者559名のコホート（前コホート）と、今回構築した新コホートとの間で心合併症についての比較した。

3 研究成果

2003年～2012年の川崎病全国調査データから算出した川崎病の再発罹患率は、観察期間ごとに3.89/千人年（観察期間10年：2003年1月～2012年12月）、4.95/千人年（観察期間7.5年：2003年7月～2010年12月）、6.48及び6.51/千人年（観察期間4年：2003年1月～2006年12月及び2007年1月～2010年12月）であった。以前の報告では5.21/千人年（7.5年：1982年7月～1989年12月）、6.89/千人年（4年：1993年1月～1996年12月）であり、同一観察期間の再発罹患率同士の比較では大きな違いはなかった。また1年以内の再発が839人（45.5%）と最も多く、これも以前の研究と同じ傾向であった。次に川崎病再発の危険因子を検索したが（COX比例ハザードモデル）、男児は女児より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心合併症の存在は、再発罹患率に影響を与えていなかった。

前コホート（1989年～1995年）と新コホート（2003年～2012年）とで心合併症について比較した。前コホートでは心後遺症の合併割合は初発時10.8%及び再発時17.4%であったのに対し、新コホートでは初発時3.5%及び再発時5.2%と大きな減少を認めた。また再発時の心後遺症の危険因子を検索したが（多重ロジスティック回帰モデル）、新コホートにおいて男児で統計的に有意差が消えた以外は、両コホート間での各因子のハザード比は同じ傾向であり、心後遺症自体の臨床的特徴には大きな違いはなかったといえる。次に新コホートにおいて、冠動脈瘤の経時的変化を巨大瘤（> 8mm）、中小サイズの瘤（3～8mm）、瘤なし、の3群に分けて追跡した。その結果、初発時及び再発時の両期において、急性期から後遺症期にかけて中小サイズの瘤が巨大瘤に進展することはなかった。これは前コホートでも同じ傾向であった。新コホートでの冠動脈瘤の合併割合は、再発時（急性期12.7%、後遺症期4.6%）では初発時（急性期10.4%、後遺症期3.2%）より高かった。しかし初発時に冠動脈瘤を合併した患者を除いて解析すると、再発時（急性期10.8%、後遺症期3.1%）となり初発時とでほぼ同じ値になった。また、これらの値は2003年～2012年の川崎病患者集団での値（急性期10.0%、後遺症期3.2%）ともほぼ同じであった。一方、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59人が再発時に心後遺症を合併する割合（15.9%）は、1989年～1995年の川崎病患者集団での値（12.8%）より高かった。しかし、初発時に後遺症期にわたり形成された冠動脈瘤の再発時の残存率は両コホートとも約50%であり、両コホート間で大きな違いはなかった。

4 考察

本研究において、川崎病の再発罹患率はここ30年間あまり大きく変わっていないことが示された。これは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。川崎病の発症には、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。川崎病自体の罹患率が年々増加していることから感染性因子自体の増加が示唆されている。本研究において再発罹患率はあまり変化していないことが示されたことから、再発患者群は疾患への遺伝的易感受性の高いサブグループを構成し、その遺伝的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。

高用量 IVIG 療法が普及する以前の前コホートでは、初発時に心後遺症を合併していなくても再発時に心後遺症を合併する割合が高かった。この原因については、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からではないかと考察されている。新コホートでは、初発時に冠動脈瘤を合併した患者を除いて解析すると、初発時と再発時とで冠動脈瘤の合併割合は同程度であった。これについては、高用量 IVIG 療法の早期投与の普及により冠動脈への損傷の蓄積が減ったからではないかと推察される。しかしながら、初発時に後遺症期にわたり冠動脈瘤が形成されると再発時の残存率は約 50%と高く、この傾向は前コホートの時と変わっていなかった。したがって、川崎病患者に残存する冠動脈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。

5 結論

本研究では、川崎病自体の罹患率が年々増加しているのに対し、再発罹患率はここ 30 年間あまり大きく変わっていないことが示された。また以前の研究では、再発患者は再発時に心後遺症を合併しやすい傾向があったのに対し、本研究では初発時に冠動脈瘤を合併しなければ、再発時の冠動脈瘤の合併割合は川崎病患者集団と同程度まで低下していた。これには高用量 IVIG 療法の早期投与の普及が大きく貢献したと思われる。

論文審査の結果の要旨

・川崎病全国調査のデータを用いた川崎病再発患者の疫学研究として、2003～2012 年の新コホートを 1989～1994 年の前コホートとの比較も交えて検討した研究である。

・心合併症については、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。また、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、川崎病再発は再発時の冠動脈瘤合併の危険因子となっていなかった。IVIG 大量療法が開始された後は、その前とは異なり、再発症例でも心合併症の頻度は高くないという結論は、今後の川崎病診療にとっても有益な内容である。

・将来的な発展として治療方法の変化による再発臨床像の変化や冠動脈病変以外の病型・病状、あるいは新しい診断基準の影響など、さらなる研究のテーマも明確にされていた。

・以上より、川崎病の再発における病態に疫学的にアプローチできていると思われ、貴重な内容であり、学位論文にふさわしいものであると判断する。

試問の結果の要旨

発表においてもスライドを用いて分かりやすく説明がなされた。質疑応答においても、審査員の質問にも真摯な態度で的確に答えており、また、最近の話題である COVID-19 と川崎病の関係など、論文の内容と直接には関係ないポイントまで学術的に興味をもって視野を拡げようとされていることが明らかである。学位の授与に問題のない研究者であると判断する。