

令和 4 年 9 月 7 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03042

研究課題名(和文) 川崎病患者の長期予後解明のための分析疫学手法を用いた追跡研究

研究課題名(英文) Mortality among those with a history of Kawasaki disease in Japan: Results of the 30-year follow-up

研究代表者

中村 好一 (Nakamura, Yoshikazu)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：50217915

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,000,000円

研究成果の概要(和文)：川崎病既往者6576人の生命予後に関する追跡を戸籍を用いて行った。平均追跡期間は30年であった。人口動態統計との死亡率の比較で、(1)急性期の死亡率は高かったが、急性期以降の死亡率の上昇は観察されなかった。(2)心後遺症を残した者の死亡率は有意に上昇していた。多くの対象者がまだ30歳代なので、「川崎病の既往が動脈の粥状硬化を促進するか」という課題に対する回答を得るためには、さらなる追跡が必要である

研究成果の学術的意義や社会的意義

川崎病既往者の長期予後に関する追跡研究はいくつかあるが、どれもが医療機関ベースであり、心後遺症を持つものが中心である。一方、本研究は川崎病既往者すべて(心後遺症を持たない者も含めて)を対象としている点がユニークである。また、川崎病既往者の長期予後を明らかにすることにより、川崎病既往者の管理に関する検討を行う際の重要なデータを提供し、医療や患者管理に貢献する成果である。

研究成果の概要(英文)：The long-term prognosis of those with a history of Kawasaki disease is still unknown. Using permanent registry system in Japan named koseki, 6576 persons with a history of Kawasaki disease were followed up, of which average follow-up period of time was 30 years. The endpoint was deaths. With 99.5% of follow-up rate, 68 deaths (48 males and 20 females) were observed. The overall standard mortality ratio, of which reference was vital statistics in Japan, was not elevated, but that for those with cardiac sequelae due to Kawasaki disease was significantly high. Nine persons, all of which were males, died of Kawasaki disease including suspected, but all of age at deaths were under 20 years. This study revealed the long-term prognosis of Kawasaki disease, but almost all participants were younger than 40 years. Continuing follow-up of this cohort is required to clarify whether the history of Kawasaki disease promote atherosclerosis when they become middle aged or older.

研究分野：小児科学、疫学、統計学

キーワード：川崎病 疫学 追跡研究 長期予後 心後遺症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 川崎病既往者の長期予後は明らかではない。特に心後遺症を残さなかった既往者の予後に関する追跡研究はほとんどない。

(2) 循環器系が幼弱な乳幼児期の全身の血管炎である川崎病の罹患が、成人期以降に動脈の粥状硬化を促進するか否かには論争がある。

### 2. 研究の目的

(1) 心後遺症を持たない者も含む川崎病既往者の長期予後を明らかにする。

(2) 動脈の粥状硬化に起因する脳血管疾患や冠動脈疾患による死亡率が高いか否かを明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) 戸籍を用いて、川崎病の既往者 6,576 人を、死亡をエンドポイントとした追跡調査を行った。

(2) 対象者は 1982 年～1992 年に 52 の医療機関を受診した川崎病患者のうち、特定の要件を持つ者を除外した 6576 人で、初診日から死亡日、または 2017 年末日までの追跡を行った。

(3) 追跡は、法務省の許可を得た上で、対象者の本籍地の市町村から対象者の戸籍抄本を郵送で入手することによって行った。すなわち、戸籍に記載されていればその時点までの死亡や失踪の届出がなされておらず、生存と見なした。逆に死亡の場合には除籍されており、園理由として「死亡」が記載されているので、これにより死亡を確認した。このようにして死亡が確認された対象者については、改めて法務省の許可を得て、対象者の本籍地の(地方)法務局に保管されている死亡届に添付された死亡診断書(死体検案書)の写しを入手し、死亡年月日と死亡の原因を確認した。

### 4. 研究成果

(1) 30 人を除いて観察終了日まで観察でき、平均追跡期間は 30 年であった。

(2) 追跡期間中に 68 人の死亡が確認された。急性期以降で 9 例の川崎病関連死が確認された。

(3) 急性期の死亡の原因は、川崎病によるものが 7 例(相貌部 b 閉鎖不全 [2 例]、冠動脈流、心筋梗塞、心筋炎、心不全、急性脳症)、自宅の風呂での溺死が 1 例であった。

(4) 急性期以降の死亡の原因は、川崎病によるもの(死亡診断書に川崎病の記載あり)が 4 例(川崎病による冠動脈不全 [2 例]、川崎病による心筋梗塞 [2 例])、川崎病が疑われるもの(死亡診断書に川崎病の記載なし)が 5 例(水泳中の溺死、急性心筋梗塞、急性心不全 [3 例])、循環系の先天異常が 4 例(大動脈縮窄症、心内膜欠損症、肺動脈閉鎖症、ファロー四徴症)、悪性新生物が 9 例(急性リンパ性白血病、悪性細網種、骨肉腫 [2 例]、縦隔肺細胞腫、腎癌、肺扁平上皮癌、乳癌、神経内分泌癌)、その他の内因死が 7 例(肺炎 [3 例]、乳児突然死症候群、感冒による肺炎、脳出血、混合性組織結合病)、不慮の事故が 7 例、自殺が 18 例、他殺が 2 例(いずれも親子心中)、事故か自殺か不明の外因死が 3 例であった。

(5) 全体の死亡は観察死亡数 68、期待死亡数 72.0、標準化死亡比 0.94(95%信頼区間:0.74-1.19)であった。男女別に観察すると男では観察死亡数 47、期待死亡数 51.0、標準化死亡

比 0.92 (95%信頼区間:0.68-1.23)、女では観察死亡数 21、期待死亡数 21.0、標準化死亡比 1.00 (95%信頼区間:0.62-1.53)であった。

(6) 急性期以降の死亡率は、心後遺症を持つ群では上昇していたが、心後遺症を持たない群での上昇は見られなかった。

(7) 川崎病と関連しない疾患による死亡(悪性新生物など)による死亡率の上昇は観察されなかった。

(8) 対象者の年齢から外因子が多く、中でも自殺死亡が単独の死因では最も多かったが、死亡率で観察すると一般人の死亡率よりも高くはなかった。

#### 引用文献

Ae R, Makino N, Kosami K, Kuwabara M, Matsubara Y, Nakamura Y. Epidemiology, treatments, and cardiac complications in patients with Kawasaki disease: The nationwide survey in Japan, 2017-2018. *J Pediatr* 2020; 225: p23-29.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2020.05.034.

Argyropoulou OD, Protogerou AD, Sfikakis PP. Accelerated atheromatosis and arteriosclerosis in primary systemic vasculitides: current evidence and future perspectives. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(1):36-43. Doi: 10.1097/BOR.0000000000000453

Dusad S, Singhal M, Pilia RK, Suri D, Singh S. CT coronary angiography studies after a mean follow-up of 3.8 years in children with Kawasaki disease and spontaneous defervescence. *Front Pediatr* 2020; 8:274. Doi: 10.3389/fped.2020.00274

Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, Tsuda E, Nakajima H, Matsuura H, Ikeda K, Nishigaki K, Suzuki H, Takahashi K, Suda K, Kamiyama H, Onouchi Y, Kobayashi T, Yokoi H, Sakamoto K, Ochi M, Kitamura S, Hamaoka K, Senzaki H, Kimura T. JCS/JSCS 2020 guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Circ J* 2020; 84(8):1348-1407. Doi: 10.1253/circj.CJ-19-1094

Lin Z, Zheng J, Chen W, Ding T, Yu W, Xia B. Assessing left ventricular systolic function in children with a history of Kawasaki disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; ;20(1):131. Doi: 10.1186/s12872-020-01409-0

MacMahon B, Pugh TF. *Epidemiology: principles and methods*. 1st ed. Boston, USA: Little, Brown and Company; 1970. p. 99.

McCordle 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. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for

health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135(17):e927-e999. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000484

Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Tsuboi S, Kojo T, Aoyama Y, Kotani K, Uehara R, Yanagawa H. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: Results of the end of 2009. *Journal of Epidemiology* 2013; 23(6): 429-434. Doi: 10.2188/jea.je20130048

Schoenberg BS. Calculating confidence intervals for rates and ratios: Simplified method utilizing tabular values based on the Poisson distribution. *Neuroepidemiology* 1983; 2: 257-265.

Zeng YY, Zhang M, Ko S, Chen F. An update on cardiovascular risk factors after Kawasaki disease. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8:671198. Doi: 10.3389/fcvm.2021.671198

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 中村 好一	4. 巻 -
2. 論文標題 Follow-up of Kawasaki disease based on the nationwide survey data in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中村 好一
2. 発表標題 我が国における川崎病の疫学と、感染症との関連
3. 学会等名 第41回日本川崎病学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村好一
2. 発表標題 川崎病の疫学：第26回全国調査結果および他の感染症との関連を含めて
3. 学会等名 第36回和歌山川崎病研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村好一
2. 発表標題 川崎病の疫学：心病変・後遺症を中心に
3. 学会等名 第66回三重小児循環器談話会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------