

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590657

研究課題名(和文) 成人期に達した川崎病既往者は生活習慣病危険因子を有するか

研究課題名(英文) Association between potential risk factors for lifestyle related diseases and a history of Kawasaki disease in young adults

研究代表者

上原 里程 (UEHARA RITEI)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90276999

研究成果の概要(和文)：川崎病は5歳未満に多く発症する疾患である。子どもの頃の川崎病既往が動脈硬化を引き起こす危険因子と関係するのかどうかを検討した。栃木県内の5事業所の協力を得て、20-39歳の従業員2,984人の中から子どもの頃に川崎病に罹った人を見出し、その従業員の健康診断の結果を川崎病の既往がない従業員の結果と比較した。川崎病既往者は13人だった。川崎病既往者は喫煙する頻度が小さい傾向であり収縮期血圧が低い傾向であったが、いずれも統計学的には有意ではなかった。成人に達した川崎病既往者は意識的に健康な生活習慣を心がけているのかもしれない。

研究成果の概要(英文)：Kawasaki disease (KD) is a systemic vasculitis affecting mostly children aged younger than 5 years. Revealing whether or not there is an association between a history of KD and potential risk factors for atherosclerosis is an important issue. We studied workers aged 20-39 years in Tochigi prefecture, Japan. Of 2,984 workers from five companies, 13 were confirmed as having a history of KD. Although there was no statistical significance, the proportion of current smokers or ever smoking tended to be small, and systolic blood pressure tended to be low in workers with a history of KD. Results suggested that young adult workers with a history of KD intentionally maintain a healthy lifestyle.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学、川崎病、動脈硬化、危険因子

1. 研究開始当初の背景

川崎病は5歳未満の乳幼児が主に罹患する急性熱性疾患であり、標準的な治療を行っても5-10%の患者に冠動脈障害を残すことが問題である。しかし、たとえ明らかな冠動脈障

害を残さずとも幼少期の冠動脈の炎症が成人期に動脈硬化促進因子となるのではないかと危惧されている。約112,000人にも及ぶ20歳以上となった成人期の川崎病既往者に対し、動脈硬化促進因子を健常者より多く保

有しているのかどうか、保有しているとすれば動脈硬化進展の予防をどのようにおこなうべきか、という情報提供をする必要がある。

これまでの研究では限られた医療機関を受診していた川崎病既往者を対象としていること、そして冠動脈障害を有する既往者が多く含まれていることが研究の限界といえる。成人期に達した川崎病既往者の多くは冠動脈障害がなく、このような既往者が動脈硬化促進の危険因子を有しているのかどうかという研究は非常に少ない。川崎病患者で冠動脈障害がない場合は、発症後5年を区切りとして以後の経過観察は主治医と保護者との協議により個々に対応することになっているため、医療機関では成人期の川崎病既往者、特に冠動脈障害を有さない既往者を評価することは非常に困難である。

2. 研究の目的

成人期に達した川崎病既往者の多くは就業後、職域での定期健康診断（以下、健診）を受診するであろうことに着目して以下の2つの目的を設定した。

(1) 職域における川崎病既往者の頻度を明らかにすること。

(2) 健診結果を用いて動脈硬化危険因子の保有頻度を川崎病既往者と非既往者との間で比較すること。

3. 研究の方法

(財) 栃木県保健衛生事業団の協力を得て、同事業団が委託契約を結んでいる栃木県内の事業所のうち同意が得られた5事業所で2009年度および2010年度の健診時に20-39歳の受診者に対して川崎病既往の有無を尋ねる調査票を配布した。この調査票は「子どもの頃に川崎病にかかったことがありますか」という設問に加え、「かかったことがある」と回答した場合には、氏名、性別、生年月日を尋ねるものである。健診の案内状と一緒に該当の従業員に配布し、健診当日に回収した。

職域集団のなかから川崎病既往者を同定する場合、乳幼児期に本当に川崎病に罹患していたかどうかを確認することが大きな課題である。発症後の急性期のみ医療機関を受診していた既往者であれば成人になって既往を記憶していないかもしれない。そこで、既往の有無を確認する方法として、1970年から継続して実施されている川崎病全国調査のデータベースに照合する方法を採用した。川崎病全国調査はほぼ2年に1回実施され、2009年1月に第20回の調査が行われた。小児科を標榜する100床以上の病院と小児科のみを標榜する100床未満の専門病院を受診した川崎病初診患者が対象であり、過去20回

のすべての調査においてほぼ共通の調査方法を用いている。また、調査のデータベースは研究代表者の所属する自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門で管理されている。

既往ありと回答した健診受診者について、氏名、性別、生年月日をもとに、川崎病全国調査のデータベースに報告があったかどうか照合した。

(1) 乳幼児期の罹患が全国調査で確認できた例を既往確実例とし、該当年齢の健診受診者のなかでの頻度を算出した。

(2) 既往確実例1人につき性、年齢、事業所をマッチさせた2人の非既往者を無作為抽出した。健診で得られた動脈硬化に関連する喫煙歴、BMI、血圧、HDLコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖を既往者と非既往者と比較した。身長、体重、血圧はすべての事業所で同一の機器を用いて測定し、HDLコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖は1か所の測定機関で測定した。カテゴリ変数についてはMantel-Haenszel法、連続変数については条件付きlogistic回帰分析を用いた。オッズ比とその95%信頼区間を求め、 $P < 0.05$ のときに統計学的に有意であると判断した。

この研究は、自治医科大学疫学研究倫理審査委員会の承諾を得て実施した (No. 08-29、2008年10月6日)

4. 研究成果

20-39歳の健診受診者2984人のうち2246人(75%)から調査票の回答を得た。このうち20人が子どもの頃に川崎病にかかったことがあると回答した。全国調査結果と照合ができて既往が確実だったと判断できたのは13人(男7人、女6人)であった。

(1) 職域での川崎病既往者の頻度は20-39歳の対象年齢において0.6% (13/2246) だった。

この頻度は、大学入学時に川崎病既往者頻度を調査した結果(0.57%)とほぼ同じであることから¹⁾、職域における20-39歳の成人を対象にした今回の調査方法は妥当であると判断できる。調査対象を20-39歳に限定した理由は川崎病全国調査に報告された2010年1月時点で40歳以上の川崎病既往者が20歳以上の既往者の3.6% (4,060/112,244) にすぎなかったためである。

既往確実だった13人の健診受診時年齢の中央値は28歳だった(範囲は25-38歳)。川崎病に罹患した年齢の中央値は23か月(範囲は6-61か月)であり、1973年から1986年の間に罹患していた。すべての既往者が川崎病の診断基準を満たしていた。6人の既往者

は冠動脈障害の有無について全国調査に報告されており、そのうち4人は冠動脈障害がなく、2人が冠動脈障害を伴っていた。冠動脈障害を伴っていた2人が成人期にも冠動脈障害を残していたかどうかは質問票および全国調査結果からは判断できなかった。残り7人の既往者は冠動脈障害の有無について調査されていなかった。この7人は1982年以前の全国調査に報告されていたが、当時の全国調査には冠動脈障害の有無に関する項目がまだ含まれていなかったためである。

(2) 既往確実だった13人と非既往者26人の健診結果を比較すると、現在喫煙と過去喫煙を合わせた喫煙歴は非既往者の42%に比べて既往者では31%と少ない傾向だった(オッズ比0.4、95%信頼区間0.06-2.8)。収縮期血圧は既往者の中央値が106mmHgと低い傾向(非既往者114mmHg)だった(オッズ比0.5、95%信頼区間0.3-1.1)。いずれも統計学的有意差は認めなかった。BMI、拡張期血圧、HDLコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖はいずれも統計学的に有意な差は観察されなかった。

飲酒歴は動脈硬化の危険因子ではないが、喫煙歴と同様に既往者の方が非既往者より頻度が小さい傾向だった(既往者31%、非既往者46%)。20-39歳の川崎病既往者は喫煙歴、飲酒歴が少ない傾向であり、収縮期血圧も低い傾向であることから、よりよい生活習慣を心掛けていると考えられるかもしれない。このことは川崎病の既往を有する若年成人の健康関連QOLを調査した結果と類似する²⁾。若年成人の既往者は冠動脈障害の有無に関わらず、健康関連QOLは非常に高かった。

一方で、BMI、血圧、喫煙歴、HDLコレステロール、血糖値はいずれも川崎病既往者と非既往者との間で有意な差がなかったとする研究もある³⁾。本研究でも、BMI、拡張期血圧、HDLコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖はいずれも統計学的に有意な差は観察されなかった点は類似している。しかしながら、本研究ではサンプルサイズが小さかったために、喫煙歴、収縮期血圧ともに統計学的な有意差は観察されず、川崎病既往と動脈硬化リスク因子との関連については明確な結論を出すことはできなかった。

先に述べたように、本研究の方法論は対象集団から川崎病既往者を抽出するという点では妥当と判断できるが、20-39歳の川崎病既往者は職域集団の0.6%という少ない頻度であるため、川崎病既往と動脈硬化リスク要因との関連について統計学的に有意な差を導くことができるだけのサンプルサイズを得ることができなかった。統計学的に有意な差を得るにはより多数の対象集団を調査する必要がある。仮に川崎病既往者と非既往者

との喫煙歴の頻度が今回観察された値と同じとすれば、その頻度差が統計学的に有意であるためには約20倍のサンプルサイズが必要になり、20-39歳の対象者数は60,000人程度が必要となる。身長、体重や血圧の測定、あるいは血液生化学検査の標準化を図りつつ、60,000人規模の20-39歳の職域集団を調査することは実行可能性が相当低いと思われる。したがって、より一般集団に近いと考えられる職域集団において川崎病既往と動脈硬化リスク因子との関連を明らかにしようという目的で行える現時点での方法としては、今回実施した方法が実際のであったと考える。今後は、調査対象集団をいかに大きくすることができるかが重要な課題であろう。

結論としては、川崎病既往と成人期における動脈硬化リスク因子との関連は明らかではないが、既往者はより良い生活習慣を心がけているのかもしれない。動脈硬化リスクの軽減のために冠動脈障害のない既往者を含めて生活習慣改善の啓発を継続的にこなうべきである。

参考文献：

1) Tsuji T, et al. Morbidity prevalence rate of Kawasaki disease assessed by single cross-sectional history taking. *Int Heart J* 2007;48:615-621.

2) Muta H, et al. Health-related quality of life in adolescents and young adults with a history of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2010;156:439-443.

3) Gupta-Malhotra M, et al. Atherosclerosis in survivors of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009;155:572-577.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計3件)

- ① 上原里程、乳幼児期に罹患した川崎病は成人期に動脈硬化リスク要因と関連するか-症例対照研究-、日本疫学会、2011年1月21日、かでの2. 7(北海道)
- ② 上原里程、成人期に達した川崎病既往者の頻度、日本公衆衛生学会、2010年10月29日、東京国際フォーラム(東京都)
- ③ 上原里程、川崎病の既往は成人期の動脈硬化リスク因子と関連するか、日本川崎病学会、2010年10月10日、京都国際会館(京都府)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上原 里程 (UEHARA RITEI)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90276999

(2) 研究分担者 なし

()

研究者番号：

(3) 連携研究者 なし

()

研究者番号：