

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：24701
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22590598
 研究課題名（和文） 前向きコホートによる川崎病冠動脈炎の長期経過の解明と関連要因探索のパイロット研究
 研究課題名（英文） Epidemiological study on Kawasaki disease
 研究代表者
 北野 尚美（KIKANO NAOMI）
 和歌山県立医科大学・医学部・助教
 研究者番号：40316097

研究成果の概要（和文）：

- (1) 川崎病罹患者の長期観察を目的に、2000 年以降に和歌山県下全域で発生した川崎病の全数調査に相当するデータベースを作成した。和歌山県の川崎病罹患率を算出し、全国疫学調査における和歌山県データと比較した。冠動脈障害のリスク要因、治療の効果について分析した結果、免疫グロブリン超大量療法の普及後も発症時の年齢が重要な要因であり、低年齢層と高齢層で冠動脈障害のリスクの上昇を認めた。
- (2) 特定地域の 19-20 歳を対象とした横断調査で川崎病の病名認知は約 1/4 にあった。川崎病既往歴について尋ねたところ回答は、ある 2.3%、あるかもしれない 1.9%、わからない 38.5%であった。
- (3) 川崎病による冠動脈の長期経過を低侵襲で経過観察することを目的に、研究協力の同意が得られた罹患後 15 年以上を経過した川崎病既往者 7 名に対して、3 テスラ MRI 装置を用いて冠動脈を撮影した。

研究成果の概要（英文）：

We presented the descriptive epidemiological characteristics of patients with KD and the incidence based on complete enumeration surveys in Wakayama prefecture in Japan. The average annual incidence rate of KD was 258.0 per population 100,000 aged <5 years old during a 9-year period (2000-2008). The highest in age-specific incidence rate in 2005 was at 3-5 months in male and at 6-8 months in female. We presented the risks for coronary artery lesions elevated in both infant group and advanced age group by logistic regression models.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2010 年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 2011 年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 2012 年度 | 400,000 | 120,000 | 520,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 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、冠動脈瘤、危険因子

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

川崎病は6主要症状(5日以上続く発熱、リンパ節腫脹、発疹、眼球結膜充血、口唇発赤、手足の硬性浮腫・膜様落屑)やBCG接種部位の発赤と特徴的な検査所見(好中球増多、CRP上昇、など)で臨床診断する症候群で、病態は全身性血管炎である。5歳未満に好発し、アジア特に日本人に多い。川崎病全国疫学調査の第20回成績によると、2008年12月時点の累計新規患者数249,019、0~4歳人口10万対罹患率は218.6(男248.2、女187.4)と近年急速な増加が指摘されている。第20回全国疫学調査によると、急性期心障害11.7%、冠動脈拡大8.5%、瘤の出現率1.21%であった。

また、川崎病既往歴を有する集団の年齢は上昇し、10万人を超える川崎病罹患者が成人に達してきている。一部はすでに職域健診や特定健診・特定保健指導の対象となっている。医療機関が把握できているのは冠動脈瘤など心後遺症を残して通院治療中の患者に限られていると考えられ、相当数の治療中断患者もいるとされている。

2. 研究の目的

本研究の全体構想は、川崎病罹患が将来の心血管イベントや死亡のリスクとなるか、罹患者で若年からの動脈硬化の促進がみられるか、罹患者集団を長期間前向きに追跡観察して疫学的に解明することである。

3. 研究の方法

本研究期間中に3研究を行った。いずれの研究計画も、和歌山県立医科大学が設置する倫理委員会で疫学研究に関する倫理指針に基づいた審査で承認を得て実施した。

1) 和歌山県下で発生した症例について、

既存の悉皆的な調査に基づく資料からデータベースを作成した。国勢調査の0-4歳日本人人口を用いて、県下の川崎病罹患率を算出した。近年の診断と治療環境での臨床疫学像を記述し、冠動脈障害と関連する要因を分析した。

2) 川崎病の病名認知度と、本人の既往の認識について、新成人を対象に無記名自記式質問紙調査を実施した。調査は特定地域のすべての成人式会場で、医師会、保健所および教育委員会の協力を得て、喫煙防止活動と連動させた。

3) 高校生以上の川崎病既往者からパイロット的な長期観察研究に参加同意を得た。参加者に対し、低侵襲で繰り返し可能な冠動脈画像評価を目的に、3テスラMRI装置で冠動脈を撮影した。

4. 研究成果

1) 和歌山川崎病研究会では、和歌山県下の小児科を有する全ての病院を対象に、川崎病の新規発生例の調査を実施してきた。この調査は悉皆性があり、県下で発生した川崎病のほぼ全数が把握できている。川崎病の定義は、厚生労働省の川崎病診断の手引き第4版、2002年以降は第5版を用いた。診断の確実度は、6主要症状のうち4以下の場合に不全型とした。発症1か月時点での冠動脈障害の評価は、第30病日前後に小児循環器専門医または訓練された小児科医によって実施された経胸壁二次元心臓超音波検査所見を用いた。

本研究から得られた和歌山県下の川崎病の全体の罹患率は、2000年175.3(0-4歳日本人人口10万対)、2005年

335.8、2010年378.5であった。

1999年10月から2011年9月に連続して発生した川崎病症例は1295例で、本研究では一方の親が外国人であった2症例を除外した1293例を連結不可能匿名化して抽出したデータセットを解析した。男730、女563（男/女比=1.3）、発症時年齢10か月以下19.6%、50か月以上19.6%で、再発例2.2%、不全型1.9%であった。アスピリン内服98.3%、IVIG治療91.7%で、追加IVIG治療は16.1%であった。発症1か月時点で冠動脈障害は42例（3.2%）で巨大瘤は6例（0.5%）であった。

性別、初再発、診断の確実度、アスピリン治療、IVIG治療（開始病日、レジメ、追加投与）を調整したロジスティック回帰分析で、発症1か月時点の冠動脈障害は、10か月未満のオッズ比4.0（1.7-9.3）、50か月以上のオッズ比4.3（1.9-9.7）であった。

- 2) 対象地域の成人式出席者は1575人（出席割合80.4%）で、調査票回収数1199（回収割合76.1%）であった。川崎病に関する質問項目に欠損のなかった1077（有効回答割合68.4%、新成人の54.9%）について記述疫学分析を行った。『「川崎病」という病名を知っていますか?』に対し、知っている256（23.8%）、知らない821（76.2%）であった。『小さい頃に「川崎病（疑いも含めて）」にかかったことがありますか?』に対し、ある25（2.3%；男18、女5、性別不明2）、あるかもしれない20（1.9%；男14、女6）、ない57.3%、わからない38.5%であった。

川崎病既往があると回答したもので

現在喫煙5、過去喫煙5、喫煙なし13、未回答2であった。既往があるかもしれないと回答したもので現在喫煙3、過去喫煙3、喫煙なし12、未回答2であった。川崎病の既往歴があると回答した群で喫煙割合が低くはなかった。

- 3) 期間中に研究参加の同意が得られた10名はいずれも川崎病罹患後15年以上を経過していた。日程調整が可能であった7名に対して、3テスラMRI装置を用いて冠動脈撮影を行った。撮像プロトコルは成人循環器領域のものを参考に、独自に設定した。

撮影所要時間は呼吸による横隔膜の位置変動の影響に左右され、40-80分であった。7名いずれにおいても検査に伴う合併症の発生はなかった。川崎病急性期に明らかな冠動脈拡大・瘤形成を認めなかった症例では、壁肥厚は明らかでなかった。急性期に瘤形成しその後の冠動脈造影検査で退縮が確認されている症例で壁肥厚が疑われた。

研究参加者から冠動脈画像評価の検査に対する被験者としての感想や意見を聴取した。MRI装置による検査は、放射線被曝がなく造影剤も使用しないため受けやすい、撮像所要時間が呼吸等の影響で左右され予測しにくい、と指摘があった。心臓カテーテル検査を経験したことがある被験者全員がMRI検査なら繰り返して受けてよいと回答した。今後、川崎病既往用の標準プロトコルの開発を検討中である。

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5件）

- ① Hamada H, Suzuki H, Abe J, Suzuki Y,

- Suenaga T, Takeuchi T, Yoshikawa N, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Honda T, Onouchi Y, Terai M, Hata A. Inflammatory cytokine profiles during Cyclosporin treatment for immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Cytokine*. 査読有、60(3):681-5 (2012)
- ② Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, Honda T, Suzuki H, Suenaga T, Takeuchi T, Yoshikawa N, Suzuki Y, Yasukawa K, Ebata R, Higashi K, Saji T, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Ouchi K, Kishi F, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Sato Y, Honda A, Kobayashi H, Sato J, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Murata Y, Sasago K, Takahashi A, Kamatani N, Kubo M, Tsunoda T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T. Japan Kawasaki Disease Genome Consortium; US Kawasaki Disease Genetics Consortium. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet*. 査読有、44(5):517-21 (2012)
- ③ Ikeda W, Inaba Y, Takeshita T, Yoshida K, Ogoshi K, Okamoto K. Does the Japanese Society for Hygiene need its own Code of Conduct? -A comparison of questionnaire between councilors and junior members-. *Environ Health Prev Med*. 査読有、16(3):178-84 (2011)
- ④ Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T, Yoshikawa N, , Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Onouchi Y, Sasago K, Suzuki Y, Hata A. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J*. 査読有、30(10):871-6 (2011)
- ⑤ Suzuki H, Suenaga T, Takeuchi T, Shibuta S, Yoshikawa N. Marker of T-cell activation is elevated in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 査読有、52(5):785-9 (2010)
- [学会発表] (計 20 件)
- ① Kitano N, Suzuki H, Takeuchi T, Suenaga T, Kakimoto N, Shibuta S, Uemura S, Yoshikawa N, Takeshita T, Wakayama Kawasaki Disease Study Group: Epidemiological Study of Risk Factors of Coronary Aneurysm induced by Kawasaki Disease in Japan. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, 2012.3. Tokyo
- ② Kitano N, Suzuki H, Takeuchi T, Suenaga T, Kakimoto N, Shibuta S, Uemura S, Yoshikawa N, Takeshita T. Epidemiologic profile of Kawasaki disease in a complete enumeration study from 1999 to 2010 in Wakayama prefecture, Japan. The 10th International Kawasaki Disease Symposium, 2012.2, Kyoto
- ③ Kitano N, Suzuki H, Takeuchi T, Suenaga T, Shibuta S, Minami T, Uemura S, Takeshita T. Incidence of Kawasaki Disease in Wakayama Prefecture from 2000 to 2008. The 3th Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society, 2010.7, Chiba
- ④ 北野尚美, 大谷和正, 家永信彦, 中井寛明, 高辻幹雄, 池田明彦, 野尻孝子, 鈴木啓之, 竹下達也, 日高医師会学校医部会: 成人式を迎えた若者の川崎病の病名認知度および既往歴認識と喫煙状況に関する調査成績. 第 33 回日本川崎病学会, 2013. 9, 富山
- ⑤ 北野尚美, 鈴木啓之, 武内 崇, 末永智浩, 垣本信幸, 渋田昌一, 上村 茂, 西尾信宏, 吉川徳茂, 竹下達也, 和歌山川崎病研究会: 川崎病発症時年齢と冠動脈障害の関連—和歌山川崎病研究会による 12 年間の症例調査結果—. 第 23 回日本疫学会, 2013. 1, 吹田
- ⑥ 北野尚美, 鈴木啓之, 武内 崇, 屋代真弓, 上原里程, 中村好一, 柳川 洋, 末永智浩, 垣本信幸, 吉川徳茂, 渋田昌一, 上村 茂, 松尾健司, 竹下達也, 和歌山川崎病研究会: 第 17 回~第 21 回川崎病全国調査への和歌山県からの症例報告割合に関する検討. 第 32 回日本川崎病学会, 2012. 10, 東京
- ⑦ 北野尚美, 鈴木啓之, 武内 崇, 末永智浩, 垣本信幸, 渋田昌一, 南 孝臣, 上村 茂, 吉川徳茂, 竹下達也: 川崎病患者における免疫グロブリン治療抵抗性と冠動脈異常発生のリスク—和歌山県下 12 年間連続症例の分析疫学研究—. 第 48 回日本小児循環器学会学術集会, 2012. 7, 京都
- ⑧ 北野尚美, 竹下達也, 鈴木啓之, 武内 崇, 渋田昌一, 末永智浩, 垣本信幸, 上村 茂, 西尾信宏, 吉川徳茂, 和歌山川崎病研究会グループ: 川崎病における冠動脈瘤発生に関わるリスク因子の分析疫学的検討. 第 76 回日本循環器学会学術集会, 2012. 3, 福岡
- ⑨ 北野尚美, 屋代真弓, 上原里程, 中村好一, 柳川 洋, 鈴木啓之, 武内 崇, 末

永智浩, 渋田昌一, 上村 茂, 竹下達也, 和歌山川崎病研究会グループ: 和歌山県で 1991 年~2008 年に発生した川崎病 1,471 症例の疫学像—川崎病全国調査報告例の二次分析研究—. 第 22 回日本疫学会学術総会, 2012. 1, 東京

- ⑩ 北野尚美, 屋代真弓, 上原里程, 中村好一, 柳川 洋, 鈴木啓之, 武内 崇, 末永智浩, 垣本信幸, 渋田昌一, 上村 茂, 竹下達也: 和歌山県で 1977 年~2008 年に診断され報告された川崎病 2,416 例の疫学像—川崎病全国調査に報告された和歌山県症例の分析—. 第 31 回日本川崎病学会, 2011. 9, 横浜
- ⑪ 北野尚美, 鈴木啓之, 武内 崇, 末永智浩, 渋田昌一, 上村 茂, 竹下達也: 和歌山県における川崎病症例悉皆調査 940 例の臨床疫学像と罹患率の検討. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011. 8, 東京
- ⑫ 北野尚美, 鈴木啓之, 武内 崇, 末永智浩, 渋田昌一, 上村 茂, 竹下達也: 和歌山県における悉皆性のある症例調査に基づいた川崎病の臨床疫学像. 第 47 回日本小児循環器学会学術集会, 2011. 7, 福岡
- ⑬ 北野尚美, 鈴木啓之, 武内 崇, 末永智浩, 渋田昌一, 南 孝臣, 上村 茂, 西尾信宏, 竹下達也: 和歌山県における川崎病症例の臨床疫学像と悉皆的調査による罹患率. 第 21 回日本疫学会学術総会, 2011. 1, 札幌
- ⑭ 北野尚美, 鈴木啓之, 武内 崇, 末永智浩, 渋田昌一, 南 孝臣, 上村 茂, 竹下達也: 和歌山県における川崎病症例悉皆調査から算出した疾患罹患率. 第 30 回日本川崎病学会学術集会, 2010. 10, 京都
- ⑮ 松尾健司, 田中直人, 北野尚美, 竹下達也: 川崎病全国調査成績の集計値を用いた罹患率の年齢層別検討と疾患発生の地理的考察. 第 27 回和歌山川崎病研究会, 2012. 12, 和歌山
- ⑯ 齊藤典代, 小畑和香, 森本美紀子, 柏木美由紀, 浅井 満, 川崎病の子供をもつ親の会和歌山県支部, 北野尚美, 竹下達也, 鈴木啓之, 武内 崇, 末永智浩, 垣本信幸, 渋田昌一, 吉川徳茂: 川崎病罹患者の長期支援を考える—親の会と県難病・子ども保健相談支援センターが共同開催した相談会の報告から—. 第 30 回和歌山県公衆衛生学会, 2012. 11, 和歌山
- ⑰ 北野尚美, 鈴木啓之, 武内 崇, 末永智浩, 垣本信幸, 渋田昌一, 上村 茂, 吉川徳茂, 竹下達也: 11 年間に発生した川崎病における冠動脈瘤リスク予測因子の分析疫学的検討および空間疫学的ア

プローチの可能性について. 第 26 回和歌山川崎病研究会, 2011. 12, 和歌山

- ⑱ 北野尚美, 鈴木啓之, 武内 崇, 末永智浩, 渋田昌一, 南 孝臣, 上村 茂, 竹下達也: 2000 年以降に和歌山県で発症した川崎病の臨床疫学像と悉皆的調査に基づく罹患率. 第 25 回和歌山川崎病研究会, 2010. 12, 和歌山
- ⑲ 杉本武哉, 太地 良, 北野尚美, 鈴木啓之, 竹下達也: 第 1 回から第 20 回川崎病全国調査集計データの記述疫学的な二次分析報告. 第 25 回和歌山川崎病研究会, 2010. 12, 和歌山
- ⑳ 北野尚美: 和歌山県における川崎病の疫学的特徴. 川崎病講演会と相談会, 2012. 4, 和歌山

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北野 尚美 (KIKANO NAOMI)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 40316097

(2) 研究分担者

竹下 達也 (TAKESHITA TATSUYA)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20150310
鈴木 啓之 (SUZUKI HIROYUKI)
和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 80196865
西尾 信宏 (NISHIO NOBUHIRO)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号: 278631

(3) 連携研究者

上村 茂 (UEMURA SHIGERU)
昭和大学横浜市北部病院・循環器センター・教授
研究者番号: 50137262