

北海道に在住している川崎病患者 の内科通院状況

Follow-Up Studies of Hokkaido Residents With Kawasaki Disease

村上 弘則
五十嵐慶一*¹
浦澤 一史*²
櫻井 正之*³
佐藤 元彦*⁴
田上 清一*⁵
土橋 和文*⁶
中川 俊昭*⁷
西村 光弘*⁸

Hironori MURAKAMI, MD, FJCC
Keiichi IGARASHI, MD*¹
Kazushi URASAWA, MD*²
Masayuki SAKURAI, MD*³
Motohiko SATO, MD*⁴
Seiichi TAGAMI, MD*⁵
Kazufumi TSUCHIHASHI, MD*⁶
Toshiaki NAKAGAWA, MD*⁷
Mitsuhiro NISHIMURA, MD*⁸

北海道川崎病研究会

Hokkaido Kawasaki Disease Research Society

Abstract

Objectives. Sixteen national surveys of Kawasaki disease in Japan from 1970 to 2000 have identified a total of 169,117 patients with Kawasaki disease. Based on that figure, 8,460 residents of Hokkaido probably have a history of Kawasaki disease. It is also estimated that almost 270 Hokkaido residents would have Kawasaki disease-related coronary artery disease. We underwent follow-up studies of Hokkaido residents ≥ 15 years with Kawasaki disease.

Methods. We mailed a questionnaire to the departments of internal medicine, cardiology or cardiovascular surgery inquiring about the health status of patients with Kawasaki disease at 451 hospitals with 20 or more beds in Hokkaido.

Results. We obtained replies from 185 hospitals (41.0%). Only 11 hospitals (5.9%) reported experience of patients with Kawasaki disease (with or without coronary artery disease) at hospital follow-up. Detailed patient histories for 60 patients from 7 hospitals were obtained: Twenty patients had Kawasaki disease complicated with coronary artery disease, whereas 40 patients had a history of Kawasaki disease and no present coronary artery disease. Thirty-seven patients without coronary artery disease were followed up at one hospital. The 60 patients were aged from 15 to 36 years. Thirty-nine patients (65%) were in the 15 to 20 year age bracket. Coronary aneurysms were recognized in 25 patients (24 males and 1 female) with Kawasaki disease (41.7%) at the onset of the disease. Twenty patients had an aneurysm(s) in the left main trunk and/or the left anterior descending artery, and 13 patients in the right coronary artery. There was a history of myocardial infarction in four patients (6.7%) and nine patients (15.0%) still suffered from angina pectoris. Aortocoronary bypass surgery was performed in one patient, whereas two patients required percutaneous coronary intervention.

Conclusions. Our study suggests that the majority of Hokkaido residents with Kawasaki disease (with or without coronary artery disease) are not being followed up at area hospitals. The characteristics of patients who were followed up included age ≤ 20 years, male sex and the presence of severe coronary artery dis-

手稲溪仁会病院心臓血管センター 循環器内科: 〒006-8555 札幌市手稲区前田1条12丁目; *¹北海道社会保険病院 循環器内科, 札幌; *²北海道大学医学部大学院医学研究科 循環病態内科学, 札幌; *³北光記念病院 循環器科, 札幌; *⁴旭川医科大学 第一内科, 北海道; *⁵岩見沢労災病院 内科, 北海道; *⁶札幌医科大学医学部 第二内科, 札幌; *⁷北海道大野病院 循環器内科, 札幌; *⁸天使病院 循環器内科, 札幌

Division of Cardiology, Cardiovascular Center, Teine Keijinkai Hospital, Sapporo; *¹Division of Cardiology, Hokkaido Hospital for Social Insurance, Sapporo; *²Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo; *³Department of Cardiology, Hokko Memorial Hospital, Sapporo; *⁴The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Hokkaido; *⁵Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital, Hokkaido; *⁶The Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo; *⁷Department of Cardiology, Hokkaido Ohno Hospital, Sapporo; *⁸Department of Cardiology, Tenshi Hospital, Sapporo

Address for correspondence: MURAKAMI H, MD, FJCC, Division of Cardiology, Cardiovascular Center, Teine Keijinkai Hospital, Maeda 1-Jo 12-Chome, Teine-ku, Sapporo 006-8555

Manuscript received July 22, 2002; revised September 30 and October 24, 2002; accepted October 24, 2002

ease other than circumflex involvement.

J Cardiol 2003 Jan; 41(1): 1-6

Key Words

■Kawasaki disease

■Epidemiologic method

■Follow-up studies

はじめに

1970-2000年に施行された計16回の川崎病全国調査¹⁾をみると、3度の流行による極端な増加を除外しても、その罹患率は年々増加の一途をたどっていることがわかる。2000年の調査終了時点では第1回から数えて総計169,117人が川崎病に罹患していた。2000年の調査の統計では0-4歳人口10万人に対して、罹患率は140.3人と前年に比べてさらに増加している。冠動脈疾患(冠動脈拡大, 冠動脈瘤, 冠動脈狭窄あるいは閉塞, 狭心症, 心筋梗塞)や心筋炎, 弁膜疾患の発生率はグロブリン治療開始後でさえ、急性期で16.8%, 1ヵ月後で6.6%であった。長期経過でみるとそのほとんどが冠動脈疾患で、3.2%にそれが残存しているという²⁾。北海道では計16回の調査から、総計8,460人の川崎病罹患患者が確認されているので、急性期に上記の心血管障害を発症した患者は約1,420人、1年後に冠動脈疾患を後遺症として有する患者は約270人と推定される。

川崎病はその発見から40年を経て、15歳以上を内科年齢とすると、非常に多数の患者(25年分)がすでに内科年齢に達していることになる。さらに、発見初期の例では、冠動脈疾患合併の認識がなく、かつ、診断機器の精度も十分ではなかったため、冠動脈疾患を現在も有する患者(保有者)が多数、経過観察されないまま生活している可能性が示唆される。さらに、近年、発病初期に冠動脈瘤を発症した川崎病患者の冠動脈では、冠動脈造影上、正常冠動脈であっても内皮機能障害が長期間残存することが報告されている^{3,4)}。内皮機能障害は動脈硬化発症に係わることが注目されており⁵⁻⁷⁾、川崎病の既往者で冠動脈瘤を現在保有するか、発病初期に冠動脈瘤が発生し、やがて消退した患者に将来、冠動脈硬化病変が早期に出現する可能性があると考えられる。そこで、これら患者の長期経過観察を行う前段階として、北海道内の内科で実際に経過観察されている川崎病患者の実態調査を行い、内科領域における川崎病診療の現状を把握しようと試みた。

対象と方法

2000年5月、北海道内の内科, 循環器科, 心臓血管外科を標榜する20床以上の病院451施設を対象とし、まず、記名式アンケートを郵送して、川崎病とは異なる理由で外来通院を継続, あるいは川崎病として経過観察をされている患者がいるかを調べた。この際、1) 保有者の有無, 2) 川崎病既往が診断名として入っている患者の有無の2項目を初めに調査した(基礎アンケート)。その後、患者が通院, あるいは経過観察されていると回答した施設に対して、2000年7月、患者についての詳細な内容の記載を依頼した(詳細調査)。

この詳細調査において、調査時点で、冠動脈疾患のない症例(非保有者)では、1) 年齢, 2) 性別, 3) 川崎病発症年齢, 4) 川崎病発症時の冠動脈瘤の有無と所在, 5) 経過観察されている理由または合併症の5項目を、一方、保有者では、1) 年齢, 2) 性別, 3) 川崎病発症年齢, 4) 川崎病発症時の冠動脈瘤の有無と所在, および現在の冠動脈瘤の有無, 5) 心筋梗塞の有無, 6) 狭心症の有無, 7) 冠動脈血行再建の有無と部位の7項目の記載を依頼した。

結 果

1. 基礎アンケート

アンケートを郵送した451施設中185施設(41.0%)より回答があった。そのうち川崎病症例を経過観察している施設は11施設(5.9%)であった。これらのうち、別の病気で外来加療中の川崎病既往患者を経過観察していると回答した2施設と、川崎病の既往のみで経過観察していると答えた2施設からは詳細な回答を得られなかった。

2. 詳細調査概況

詳細調査が可能であった7施設では60例が経過観察されていた。そのうち保有者は7施設で20例(男性19例, 女性1例), 非保有者は3施設で40例(男性18

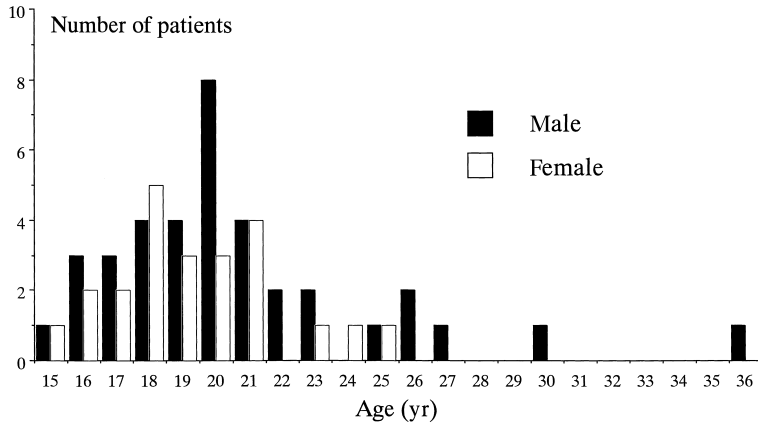


Fig. 1 Number of patients with Kawasaki disease in each age group

例, 女性22例)であった。ただし, 非保有者の経過観察では1施設が37例(非保有者の92.5%)を占めていた。経過観察を継続している病院は札幌市内が4施設55例(91.6%), 札幌市外が3施設5例(8.3%)であった。保有者に限って通院病院をみると, 札幌市内の病院に通院している患者が16例(80.0%), 札幌市外のそれが4例(20.0%)であった。

3. 詳細調査内訳 (Table 1)

60例の経過観察継続患者の性別は男性37例(61.7%), 女性23例(38.3%)であり, 年齢構成は15-36歳であった(Fig. 1)。そのうち15-20歳が39例で65.0%を占めた。川崎病の発症年齢は女性の1例が不明であったが, 1歳までに32例(54.2%)が発症していた。発症時の冠動脈瘤は25例(41.7%)で存在が確認され(男性24例, 女性1例), 他の34例では発症時冠動脈瘤はなく(男性13例, 女性21例), 1例が不明であった。

心筋梗塞の既往は4例(6.7%)あり, 冠動脈瘤発症症例中の16%であった。全例男性で, 責任冠動脈は2例が右冠動脈, 他の2例は部位の記載がなく不明であった。現在も狭心症が残存する例は9例(15.0%)あり, 全例が男性で, 冠動脈瘤発症症例中の36.0%であった。

冠動脈インターベンションは2例に施行されていた。1例は16歳の男性で, 右冠動脈分節1にステントが留置され, 他の1例は15歳の男性で, 右冠動脈分節1, 分節2にステントが留置されていた。

冠動脈バイパス術は22歳の男性1例に施行され(左内胸動脈が左冠動脈前下行枝分節7, 右内胸動脈が右

Table 1 Characteristics of Hokkaido residents with Kawasaki disease with and without coronary artery diseases

	With CAD	Without CAD
Number of patients	20	40
Sex(male/female)	19/1	18/22
Coronary aneurysm(s) formation at disease onset(male/female)	20(19/1)	5(5/0)
History of myocardial infarction	4	0
History of angina pectoris	9	0
History of PCI	2	0
History of coronary bypass graft	1	0

CAD = coronary artery disease; PCI = percutaneous coronary intervention.

冠動脈分節3にバイパス), Dor手術が併せて施行されていた。

冠動脈瘤の発生部位(Table 2)は右冠動脈と左冠動脈主幹部, あるいは左前下行枝近位部に多く, 左回旋枝病変は少なかった。冠動脈瘤を部位別に延べ患者数でみると, 左冠動脈主幹部6例, 左前下行枝近位部14例, 右冠動脈12例, 左回旋枝5例であった。一方, 冠動脈瘤の消失は5例で確認されている。

考 察

1. 北海道川崎病研究会

当研究会は北海道内の3大学(北海道大学医学部, 札幌医科大学医学部, 旭川医科大学)の循環器科, 小児科の各教授と, 本疾患の発見者である川崎富作先生を顧問とし, 北海道内の小児科, 内科, 循環器科, 心臓血管外科の各医師が集まり, 川崎病の共同研究, 社

Table 2 Number of patients with coronary aneurysm(s) in each coronary artery at the onset of Kawasaki disease

	Male	Female
Left main trunk of the left coronary artery	6	0
Left anterior descending artery	14	0
Left circumflex artery	5	0
Right coronary artery	12	1

会的活動を目的として、2000年5月に設立された。川崎病を小児期から成人期まで生涯にわたる疾患ととらえ、従来の各専門科ごとの研究、診療ではなく、関係各科が横断的に協力して本疾患患者の対策に取り組むことを主眼としたユニークな会である。

2. 詳細調査の意義

内科年齢を15歳からとすると、2000年の全国調査の時点で15歳以上の川崎病既往者は71,010人(42.0%)に達するものと推定される。前述のように北海道内の川崎病既往者が8,460人、保有者を約270人とすると、北海道内の15歳以上の川崎病既往者は約3,550人、急性期に冠動脈疾患を含む心血管障害を発症した患者は約600人、保有者はおおよそ113人(非保有者はおおよそ3,440人)と推定される。さらに、川崎病発見当初は本疾患と冠動脈疾患との関係が明らかでなかったため、これを未評価のまま経過観察が中止されたり、心エコー図法の普及の程度と解像度が低かったために冠動脈病変が発見できず、内科年齢に達している例が多いと予想される。しかし、川崎病既往の内科患者が現在どのように経過観察されているかの実態はまったく明らかではない。発病初期に冠動脈瘤を発症した患者では内皮機能低下が残存するとの報告があり^{3,4)}、動脈硬化の観点からも、川崎病は将来の冠動脈疾患予備群として重要な位置を占めると考えられる⁵⁻⁷⁾。この意味から今回、当研究会の行った北海道内の内科で経過観察されている患者の実態調査は大変意味深いと考えられる。内科年齢に達した川崎病経過観察の実態調査の報告は現時点で皆無であり、臨床的意義は深い。

3. 非保有者群の状況

アンケートの回答をいただいたうち、詳細調査は

11施設60例で可能であった。当初、非保有者の経過観察はほとんどされていないと予想したが、それにたがわず、3施設40例のみの経過観察状況であった。うち、1施設が93%を占めることより、非保有者の内科での経過観察は事実上まったくなされていないと考えてよいであろう。当会が以前に行った小児科対象の実態調査⁸⁾でも、心血管障害のまったくなかった患児は経過観察を中止する、と回答した施設が74%、心血管障害はあっても後遺症のない症例では56%で経過観察を中止していると答えており、現在の内科での低い経過観察状況を裏づける結果であった。経過観察の継続については小児科医の判断が大きく影響していると考えられる。

近年、冠動脈瘤の既往のある川崎病の冠血管は内皮機能が障害されているとの報告があり^{3,4)}、これらの例で、早期の動脈硬化進展が憂慮されている。その意味で非保有者群でも発症時冠動脈瘤形成症例が5例(13%)にみられる点は今後注目すべき事実であろう。北海道内ではおおよそ600人がこれにあたるが、実際は5例のみの経過観察であり、今後の課題として残る。

4. 保有者群の状況

保有者群のうち、冠動脈瘤の発生部位は左回旋枝に少なく、左前下行枝、右冠動脈に多く発生しており、従来の報告¹⁾に一致していた。20例が左冠動脈主幹部あるいは左前下行枝に冠動脈瘤を有し、さらに狭心症例が9例にあり、重症例が内科へ紹介されている傾向があった。現在、冠動脈瘤の発生率は、グロブリンの導入以後、有意に減少しているものの、川崎病自体の罹患率が逆に上昇しているため、冠動脈瘤発症患児の実数はあまり変化していない^{1,2)}。現状が継続すると仮定すると、やがてこれらの患児が内科年齢に達したとき、多数の保有者を内科が診ることになるが、現在、これらの患者に対する治療法や経過観察の明確な戦略はいまだ確立していない。保有者の冠動脈は石灰化病変が著しいため、通常の冠動脈インターベンションに不適な病変で、ロータブレーターが有効であったとの報告⁹⁾をみるのみである。しかし、その長期予後、再狭窄など未解決の問題も多い。加えて、冠動脈インターベンション後、新生冠動脈瘤が形成される症例の存在が報告されるなど¹⁰⁾、成人の動脈硬化性病変には

ない特殊性があり、今後の検討が待たれる。

5. 川崎病患者の長期経過観察

川崎病患者では冠動脈病変の程度に比べて、運動能障害が軽く、胸痛も少ない例が少ないことが重症例を除いて経過観察例が減少する一因と考えられる。さらに、進学、就職などの理由で親元を離れたことを契機に経過観察から外れてしまう症例も経験される。非保有者ではさらに小児科医の手を離れる傾向が著しいと思われる。将来の動脈硬化の観点からみると、生涯にわたる経過観察が必要と思われるが、自然歴を観察する体制は全国的に極めて乏しく、わずかに近畿川崎病研究会が川崎病カードを発行して、長期経過観察に道をつける試案を発表するのみである¹¹⁾。多数の患者のなかから将来の易動脈硬化血管を有する患者のみを抽出する方法もいまだ確立していないのが現状である。長期経過を観察するためには小児科から内科への移行を円滑にし、同じ観点から同一患者を観察していく体制作りが急務であろう。

当研究会は北海道という地域性を考慮し、長期観察

を可能にする協力体制を全国に先駆けて確立した意義は極めて大きいと考えている。

結 論

北海道内の内科、循環器科、心臓血管外科を標榜する病院451施設に対して記名式アンケート調査を施行し、外来経過観察内容の詳細調査ができたのは保有者20例、非保有者40例の計60例のみであった。過去の統計から北海道内には15歳以上の非保有者は約3,440人、保有者でさえ約133人がいると推定されることより、小児科から内科への診療科の変更時、非保有者、保有者のほとんどが脱落している可能性がある。また、内科通院を継続している患者は、左回旋枝以外に病変を有する男性例が多く、重症例が多い傾向にあった。

謝 辞

最後にアンケート調査にご協力いただいた、全道の内科、循環器科、心臓血管外科の各主治医、ならびに帝人[®]に感謝いたします。論文の内容、校正に貴重なご意見をいただいた当研究会の代表世話人である、手稲溪仁会病院小児循環器科濱田 勇部長にも深謝致します。

要 約

目的: 1970 - 2000年に施行された計16回の川崎病全国調査によると、総計169,117人の患者が発生している。北海道内では8,460人が罹患し、冠動脈疾患を有する患者は約270人と予想される。北海道内で15歳以上の内科年齢に達した川崎病患者の通院状況を調査する。

方法: 北海道内の内科、循環器科、心臓血管外科を標榜する20床以上の病院451施設に対し記名式アンケート調査を施行した。

結果: 回答は185施設より得られ(41.0%)、うち11施設のみが患者を経過観察しており、7施設、60症例で詳細調査ができた。冠動脈疾患を後遺症として有する患者(保有者)は全7施設で20例、一方、調査時点で冠動脈疾患を有しない患者(非保有者)は3施設で40例が経過観察されており、このうち37例は同一施設であった。年齢構成は15 - 36歳で、20歳以下が39例で65%を占めた。発症時、冠動脈瘤は25例(41.7%)で確認された(男性24例、女性1例)。20例が左冠動脈主幹部と左前下行枝、13例が右冠動脈に病変を有し、左回旋枝病変は少なかった。心筋梗塞の既往は4例(6.7%)、現在も狭心症が存在する例は9例(15.0%)あった。冠動脈バイパス術は1例に、冠動脈インターベンションが2例に施行されていた。

結論: 本研究の結果より、北海道では川崎病の患者のほとんどが保有者、非保有者にかかわらず内科での経過観察から脱落していた。内科通院を継続している患者は、20歳以下で、左回旋枝以外に病変を有する男性例が多く、重症例が多い傾向があった。

J Cardiol 2003 Jan; 4(1): 1 - 6

文 献

- 1) 屋代真弓: 報告患者に関する集計表. *in* 川崎病の疫学: 30年間の総括(柳川 洋, 中村好一, 屋代真弓, 川崎富作編). 第1版, 診断と治療社, 東京, 2002; pp 146 - 224
- 2) 大木いずみ: 川崎病発病1年後の心後遺症残存要因の解析. *in* 川崎病の疫学: 30年間の総括(柳川 洋, 中村好一, 屋代真弓, 川崎富作編). 第1版, 診断と治療社, 東京, 2002; pp 103 - 107
- 3) Muzik O, Paridon SM, Singh TP, Morrow WR, Dayanikli F, Di Carli MF: Quantification of myocardial blood flow and flow reserve in children with a history of Kawasaki disease and normal coronary arteries using positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 757 - 762
- 4) Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H: Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: Vascular wall morphology and function. *Heart* 2000; **83**: 307 - 311
- 5) Schachinger V, Britten MB, Elsner M, Walter DH, Scharrer I, Zeiher AM: A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* 1999; **100**: 1502 - 1508
- 6) Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A: Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; **101**: 948 - 954
- 7) Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F: Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; **129**: 111 - 118
- 8) 太田八千雄: 川崎病既往患者の長期経過観察と内科への移行: 北海道および全国アンケート調査結果から. *小児診療* 2001; **8**: 1211 - 1217
- 9) Sugimura T, Yokoi H, Sato N, Akagi T, Kimura T, Iemura M, Nobuyoshi M, Kato H: Interventional treatment for children with severe coronary artery stenosis with calcification after long-term Kawasaki disease. *Circulation* 1997; **96**: 3928 - 3933
- 10) Ishii M, Ueno T, Ikeda H, Iemura M, Sugimura T, Furui J, Sugahara Y, Muta H, Akagi T, Nomura Y, Homma T, Yokoi H, Nobuyoshi M, Matsuishi T, Kato H: Sequential follow-up results of catheter intervention for coronary artery lesions after Kawasaki disease: Quantitative coronary artery angiography and intravascular ultrasound imaging study. *Circulation* 2002; **105**: 3004 - 3010
- 11) 篠原 徹, 上村 茂, 荻野廣太郎, 清沢伸幸, 横山達郎: 経過観察終了が可能な川崎病既往児に対する管理への提言(案): 管理に関する小委員会報告. *Prog Med* 2001; **21**: 1654 - 1657