

第9回

東京川崎病連絡会レポート

日時 平成13年10月27日(土) 会場 日本赤十字社医療センター

開会の辞 代表 日本赤十字社医療センター小児科 園部友良 先生

一般演題

座長 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科 泉田直己 先生

1. 急性期に高レニン性高血圧を合併した川崎病の7ヵ月児

茅ヶ崎市立病院小児科 小田洋一郎 先生

2. 川崎病の10歳以上の年長児例

当院で経験した3例のまとめ

防衛医科大学校小児科 川村陽一 先生

3. 川崎病冠動脈障害の経過観察とスクリーニングにおける Magnetic Resonance Coronary Angiography(MRCA)の 有用性について

東京通信病院小児科 稲葉利佳子 先生

4. ステロイド投与後に消化管出血をきたした グロブリン不応 川崎病の1例

越谷市立病院小児科 高橋 健 先生

教育講演

座長 帝京大学医学部附属病院小児科 柳川幸重 先生

「川崎病の治療から病因研究へ」

千葉大学大学院医学研究院小児病態学 寺井 勝 先生

〔一般演題〕.....

茅ヶ崎市立病院の小田先生は、高レニン血症を伴う高血圧を認めた川崎病7ヵ月男児例を報告された。本例では、免疫グロブリン療法前に高血圧を発見され、投与後も高血圧と高レニン血症が持続したが1～2ヵ月後に改善した。経過中、冠動脈は一過性拡張を示し、またカプトプリル負荷腎シンチグラムで左右差を認めなかった。高血圧はその多くは冠動脈病変に腎血管病変を合併した症例で遠隔期にみられ、本例のように急性期に高血圧を示した報告は稀である。高血圧の原因となる他の原因として、小児期にはアスピリンなどの薬剤、大動脈縮窄症、腎実質病変などが重要であるが、いずれも本例には合致しなかった。現在は高血圧も収まり、乳児であることもあり経過観察とするが再発などが見られれば、血管造影を行う予定であるとのことであった。

防衛医科大学校の川村先生は、10歳以上の川崎病3例の経験を通して、年長児における川崎病の診断、治療上の問題点を報告された。原田のスコアの基準値は、川崎病例の大多数を占める乳幼児のデータによっており、年長児に対しては、基準値などの見直しが必要であるとの提案に、会場からも同意の意見が寄せられた。免疫グロブリン療法の投与量が年長児ではかなりの量になることが指摘され、その安全性や有効性についての問題の有無が議論された。今後、年長児例を集積し検証してみるべき問題と考えられた。

東京通信病院の稲葉先生は、冠動脈の非侵襲的評価法として、Magnetic Resonance Coronary Angiography (MRCA)の有用性について報告された。機器の進歩と、心電図同期さらに呼吸停止が不要な呼吸同期法などの撮像法の工夫により、カテーテル挿入などの観血的操作を行わずに呼吸停止の困難な年少児でも冠動脈を描出することが可能となっており、冠動脈造影所見ともよく一致する。従って、冠動脈病変の評価において、従来のエックス線冠動脈造影を回避または延期できる点で有用な検査法であると強調された。ただし、機械がま



東京川崎病連絡会 会場風景

だ日本で数台しか稼働されていないこと、Magnetic Resonance検査の問題点として画像を再構築するときの関心領域の取り方によるアーチファクトのことなどが指摘された。

越谷市立病院の高橋先生は、消化管出血を伴った1歳の川崎病の例を報告された。免疫グロブリン大量療法を行ったにもかかわらず症状や炎症反応が改善しないいわゆる不応例で、ステロイドパルス療法により川崎病の炎症反応や症状は改善したがその前後に消化管出血が見られた。この症例は、消化管出血による貧血に対する治療も行い、最終的に冠動脈病変を残さずに改善した。不応例に対する治療は、免疫グロブリンの追加投与、ウリナスタチン投与、ステロイドの通常量あるいはパルス療法、血漿交換療法などがあり、消化管出血をきたしている状態での治療法の選択について討議された。また、川崎病で消化管出血をきたすことは稀なことから、他の疾患との合併も考慮すべきであるとの意見があった。

川崎病は、その原因がまだ不明のため診断、治療についてまだ混乱する場合が多く、今回はいずれもその診療の指針となる重要な問題を含んだ発表であった。今後も症例の蓄積と情報の交換を行い、川崎病罹患児のためにより良い医療ができる体制作りには本連絡会が役割を果たしていく必要性を感じた。

(文責：東京医科歯科大学医学部附属病院小児科 泉田直己)



座長 泉田直己先生

急性期に高レニン性高血圧を合併した川崎病の7ヵ月児

茅ヶ崎市立病院小児科¹⁾、日比医院²⁾
小田洋一郎¹⁾、磯島 豪¹⁾、西村 力¹⁾、
鈴木五三男¹⁾、熊沢洋子¹⁾、日比茂樹²⁾

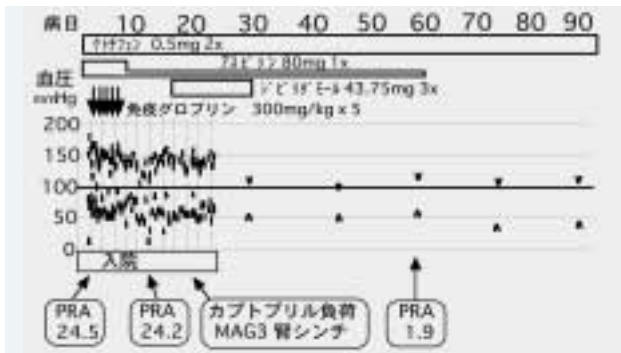
【症例】

食物アレルギーのある7ヵ月男児。発熱、発疹があり第3病日に近医より紹介入院となった。白血球13800/mL、血色素量10.1g/dL、血小板数 28.5×10^4 /mL、CRP 6.9mg/dL、アルブミン3.72g/dLであり、第5病日に川崎病の診断の手引き6項目を満たした。第4病日に収縮期で130-170mmHgの高血圧を認めたため免疫グロブリン療法は300mg/kgを5日間の投与にとどめた。RCA、LMTに最大3.5mm程度の一過性の拡張を認めた。高血圧の原因の鑑別のため検索をすすめたところ、第

5病日にPAC 28.2ng/dL (5.6-21.3)PRA 24.5ng/mL/時(0.2-3.7)、第14病日に再検してもPRA 24.2ng/mL/時と高レニン、高アルドステロン血症を認めた。腎血管性高血圧を疑い、MRAを施行するも腎動脈に狭窄は指摘できず、また、カプトプリル負荷MAG3腎シンチでも左右差は認めなかった。第30病日には血圧は100-110mmHgとなり、PRAも1.9ng/mL/時と正常化したので血管造影は施行しなかった。



演者 小田洋一郎先生



臨床経過

【考案】

川崎病と高血圧の合併は、急性期に腎動脈に動脈瘤をきたした後に狭窄性病変が出現して腎血管性高血圧へと発展した症例報告は散見されるが、本例のように急性期に高血圧を合併した症例の報告は、検索した範囲で東京女子医大の丸山真智子先生らが第362回日本小児科学会東京地方会に報告した2ヵ月男児例のみであった。川崎病の血管炎が、腎動脈に対して何らかの影響を与えて高レニン血症性高血圧をきたしたと推定したが、シンチで描出できなかった理由は不明である。また、急性期に高血圧を合併した川崎病の報告が希有なことから、何らかの本人の体質が関与している可能性もある。

【討論】

座長：腎動脈造影はどうするのか。

演者：現在血圧は正常化しているので、経過観察中に再び高レニン性高血圧が出現するようならば、腎動脈造影を検討したいと考えている。

直江史郎先生(東邦大)：川崎病の病理所見では細小動脈には病変は認めないので、あるとしたら腎動脈とか太い血管ではないのか。

座長：高血圧を伴う川崎病はもっとあるのではないか。

(文責：茅ヶ崎市立病院小児科 小田洋一郎)

川崎病の10歳以上の年長児例
当院で経験した3例のまとめ

防衛医科大学小児科
川村陽一、竹下誠一郎、辻本 拓、堀内勝行、
田村信介、中谷圭吾、関根勇夫

川崎病は毎年7000人前後の患者が発生し、さらに近年増加傾向にある。患者数の約80%は5歳未満の発症であり、年長児例の報告数は少ない。川崎病全国調査成績によると、10歳以上の患者報告数は年間30-40名前後と患者全体の0.5-0.6%程度であるが、年齢別にみた急性期の冠動脈病変の出現頻度の割合は男女とも20%以上であり、6ヵ月未満の乳児と同様に高い傾向を認めている。今回我々は、当院で経験した川崎病の10歳以上の年長児の3例を報告する。



演者 川村陽一先生

症例1(10歳、女児)：主要症状は6/6、原田スコア5点で第5病日に免疫グロブリン療法(1g/kg/回)を施行したが解熱せず、第7病日に1g/kgの追加投与を施行した。しかし、左冠動脈(LCA)は5mmに拡大した。この症例は後に冠動脈造影を行い、径の正常化を確認した。

症例2(10歳、男児)：主要症状は6/6、原田スコア5点で、第5病日に免疫グロブリン療法(2g/kg/回)を施行した。その後すみやかに解熱して、冠動脈後遺症を認めなかった。

症例3(10歳、男児)：主要症状は6/6、原田スコアは3点であったが、心エコー上冠動脈の輝度増強を認めため、第5病日に免疫グロブリン療法(1g/kg/回)を施行した。その後も37-38度の発熱が持続したため1g/kg/回の免疫グロブリン療法を追加したが、左右の冠動脈に5mmの拡大性病変を認めた。その後の外来における経過観察では冠動脈の径は退縮傾向を認めている。

今回の検討では、10歳以上の川崎病3例の中で、初回の免疫グロブリン療法が1g/kg/回で施行された2例において冠動脈病変を認めた。過去の報告例においても、古井らは年長児の川崎病では冠動脈病変の合併率が高く、早期の免疫グロブリン療法が重要であるとしている。従って、川崎病の年長児例に対して、(1)現在

の原田スコアに加えて別枠のスコアを設定する、(2)患児の体重にかかわらず、早期に免疫グロブリン療法(2g/kg/回)を施行するなどの対策が必要と考えられた。

(文責:防衛医科大学小児科 川村陽一)

川崎病冠動脈障害の経過観察とスクリーニングにおけるMagnetic Resonance Coronary Angiography(MRCA)の有用性について

東京通信病院小児科¹⁾、同放射線科²⁾
稲葉利佳子¹⁾、鈴木淳子¹⁾、小野正恵¹⁾、保科 清¹⁾、
佐藤克彦²⁾、是永建雄²⁾

【目的】

近年、MRIを用いて冠動脈を非侵襲的に描出するMRCAの実用化が始まっている。しかし小児においては呼吸停止の必要性から臨床的にいまだほとんど導入されていない。

一方、川崎病冠動脈障害は狭窄病変に伸展する可能性が少なからず存在するため、生涯にわたる経過観察が必要である。そのため頻回の心カテーテル検査における冠動脈造影(CAG)が必要な症例や、成人期の症例に対しMRCAがCAGの代用となり得れば大変有益である。今回私共はMRCA所見を心エコー、CAG所見と比較しMRCAの有用性を検討した。



演者 稲葉利佳子先生

【方法、対象】

対象者は川崎病既往の22例(4ヵ月~24歳)、使用装置はSIMENS社製MAGNETOM Symphony 1.5T。息止めでできない幼若児(8例)は呼吸同期のnavigator echo 3D-FLASH法で、その他の対象者は3D true FISP法、3D-FLASH法、3D-FLASH IR prep法で撮像した。

【結果】

冠動脈障害カ所別に検討したところ、冠動脈瘤は全17カ所、拡大は4カ所中軽微な拡大1例を除く3カ所、局所性狭窄は新たにMRCAで出現を確認した1カ所を加え5カ所、ACバイパスグラフト2本が描出された。またMRCAで得られた冠動脈の画像はCAG、心エコー所見とよく一致した。

【結論】

MRCAで川崎病冠動脈病変が描出され、息止めので

きない幼若児も描出可能であり、急性期直後の冠動脈障害の確認に有用であった。また冠動脈障害の経過観察において、MRCAは侵襲的なCAGの回数を減らすことを可能とし、さらに成人期の川崎病冠動脈病変のスクリーニングにも有用であると思われる。



【図1:心エコー、CAG、MRCA画像】

症例は8歳男児。2ヵ月で川崎病を発症し、両側冠動脈瘤を認め、心筋梗塞の既往があり、6歳までに11回ものCAGが行なわれている。MRCAで縮小した右冠動脈瘤と局所性狭窄が描出され、内胸動脈グラフトおよびその吻合枝である左前下行枝が確認された。

(文責:東京通信病院小児科 稲葉利佳子)

【参考文献】

1)Warren J.Manning,Wei Li,and Robert R.Edelman.: A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. N.Engl.J.Med. 328 : 828-832, 1993.

ステロイド投与後に消化管出血をきたしたグロブリン不応川崎病の1例

越谷市立病院小児科
高橋 健、工藤孝広、鈴木光幸、宮崎菜穂、
藤井 徹、木下恵司、大日方 薫

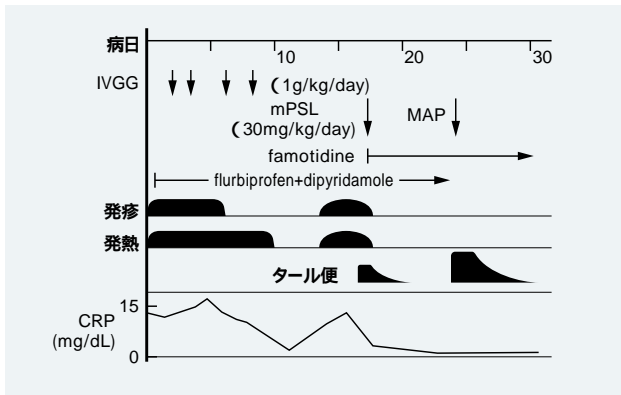
【症例】

1歳10ヵ月男児。1歳8ヵ月に川崎病に罹患したが免疫グロブリン超大量療法に反応し、冠動脈病変を認めることなく治癒した。平成11年8月、発熱・頸部リンパ節腫脹・眼球結膜充血が出現し、第2病日に莓舌、第3病日より全身に不定形発疹を認めた。川崎病



演者 高橋 健先生

の診断基準を満たし、血液検査にてCRP13.17mg/dLと強い炎症反応を認めたため川崎病の再発と診断した。第3病日よりフルルピロフェン、ジピリダモールを投与開始し、第4および第5病日に1g/kg/日の免疫グロブリン超大量療法を施行した。しかし発熱が持続し、他の川崎病症状も改善しなかったため、第7および第9病日に1g/kg/日の免疫グロブリン追加投与を行った。一旦は解熱し、CRPも低下したが、第15病日より再び発熱・発疹を認め、CRPも再上昇したため免疫グロブリン不応例と考えた。心エコー検査にて冠動脈病変を認めないことを確認の上、第18病日にメチルプレドニゾロン30mg/kg/日・1回投与を行ったところ、投与翌日には解熱し、発疹は消退、CRPも低下した。パルス療法施行直前より軽度のタール便を認めたため、ファモチジンも経口投与したところ血便は一時的に消失した。しかし第24病日に大量のタール便を認め、血色素量が4.8g/dLに低下したためフルルピロフェン、ジピリダモールを中止し、濃厚赤血球を輸血した。絶食・ファモチジン静注を行ったところ消化管出血は改善し、第30病日以降、便潜血反応は陰性化した。その後は川崎病および消化器症状の再燃はなく、冠動脈変化も認めない。



【 考察 】

近年、免疫グロブリン不応例に対し、ステロイドパルス療法が有効との報告が散見される。本症例でもパルス療法が有効であったが、輸血を必要とする程の消化管出血を合併した。免疫グロブリン不応例に対するパルス療法は抗凝固剤を併用しながら行われるため、出血傾向を助長すると考えられる。またパルス療法は一過性の冠動脈拡張に関与している可能性も示唆されている。ステロイドに対する反応性には年齢・人種差があると考えられるため、免疫グロブリン不応例に対するパルス療法の投与量・時期については、今後さらに検討する必要がある。

(文責：越谷市立病院小児科 高橋 健、大日方 薫)

【 教育講演 】

川崎病の治療から病因研究へ

千葉大学大学院医学研究院小児病態学
寺井 勝先生

【 はじめに 】

川崎病は乳幼児に好発する急性熱性疾患で、全身の血管炎を伴う。最も重大な合併症は冠動脈瘤の合併である。厚生労働省川崎病研究班による統計では、8300人余りの患者の発生が2000年にみられた。未登録患者を考慮すると約1万人の子どもたちが発症する極めて罹患率の高い病気といえる。しかも、冠動脈瘤を合併した場合、生涯にわたり病院通いを余儀なくされる。著者が厚生省から提供していただいた資料から調査したところ、この20年間で既に436人の患者が川崎病で亡くなっていた(表1)。特に、10歳代、20歳代の学童や成人の死亡が多く、川崎病が生涯に亘る病気であるということが再認識させられる。こうしたデータは、いまわれわれが何をしなければならないかを教えてくれる貴重な資料と考えている。こうしたことを私のグループの若いひとと話しながら、この7年間研究を積み重ねてきた。その私たちの取り組みをお話しすることで、この会場に来ておられる若い臨床家の今後の考え方の参考になれば幸いである。



座長 柳川幸重先生



演者 寺井 勝先生

表1 川崎病死亡例の年齢と性別
1979-1998年

死亡年齢	総数	男	女
0	151	94	57
1-4	163	109	54
5-9	49	35	14
10-19	52	45	7
20-	21	18	3
計	436	301	135

【ヘパリン治療】

小児の循環器は非常に忙しい分野である。わたしも含めて3～4人という小規模なグループにとって、臨床研究がもっともふさわしい方向性と考え、まず取り組んだのは現在わたしたちが診ている冠動脈瘤の虚血病変をなんとか内科的な治療でよく出来ないものかというテーマであった。このような話を若い人たちと何度か重ねた結果、グループの立野医師（現千葉県循環器病センター小児科医長）が、ヘパリン治療（ヘパリンを用いて血管新生を促進する治療）のことを調べてきて、これなら小児でも希望がもてると皆で期待をもった。1996年の12月に第1例目の患者さんに出会った。ヘパリン治療法の説明を立野医師が行い、保護者より承諾が得られたのち、小児用のプロトコルを作製し治療を開始した。治療効果は私たちも保護者も驚くほど良い結果が得られ、その後約4年間かけて治療経験を蓄積し立野医師がCirculationに報告した。

【マクロファージの活性化】

こうした治療研究と並行して、病因研究の突破口としてマクロファージの活性化因子であるMCP-1（マクロファージ遊走活性化因子）に着目して研究を開始した。なぜなら、川崎病ではマクロファージが多数病変部位で出現しており、マクロファージ由来のサイトカインが多く出ているからである。その結果、川崎病の血管炎部位でMCP-1が血管外膜に結合、存在していることが判明した。また、血中MCP-1の産生は非常に早い時期にみられ、しかも川崎病の治療薬ガンマグロブリンにより速やかに減少すること、in vitroの系でガンマグロブリンがMCP-1の生理機能を抑制することが判明した。これらの研究成果はJournal of Leukocyte Biologyに報告した。

【MCP-1遺伝子調節領域の遺伝的多型】

わたしたちは川崎病の急性期の血中MCP-1は重要な役割をしているものと考えているが、患者によってはその血中濃度にばらつきがみられることに気がついた。そのことに興味をもったグループの地引医師（現帝京大学市原病院小児科助手）が、MCP-1遺伝子調節領域の遺伝多型を調べ、日本人の多くがMCP-1を産生しやすい人種であること、また、血中MCP-1の濃度と関連していることをArthritis Rheumatismに報告した。血中

MCP-1の濃度との関連には統計学的有意差は認められなかったものの、論文は受理された。

【血管透過性】

病理の研究結果では、川崎病初期に血管透過性の亢進にもとづく浮腫がみられる。臨床的には末梢の浮腫やアルブミンの低下がみられるわけで、この低アルブミン血症は血管外にアルブミンが漏出している結果と考えられる。わたしたちの施設には多くの後遺症をもった患者さんが紹介されてくるが、なかにアルブミンの補充を病初期に受けている患者が見受けられる。低アルブミン血症を補充する目的で使用されているが、わたしたちはこうした治療が逆に血管の浮腫を助長するのではないかと危惧している。こうした仮説を証明するために、剖検組織でアルブミンが血管外に存在し浮腫を伴っていること、さらにこうした浮腫を示す血管に血管透過性因子であるVEGF（血管内皮細胞増殖因子とも呼ばれる）とその受容体が発現していることを安川医師（現千葉大学小児病態学大学院生）がCirculationに報告した（2002年出版予定）。しかも血中VEGFと血中アルブミンは逆相関を示し、低アルブミン血症が強い時期はVEGFが多く産生されていることが示唆された。今後は、こうした病理的背景をもとに臨床例をまとめてわたしたちの仮説を証明し、アルブミン補充への警鐘を鳴らすつもりである。同時に、ステロイドなどの治療的選択は十分考慮されてしかるべきで、新しい治療プロトコルを作製検討中である。

（文責：千葉大学大学院医学研究院小児病態学 寺井 勝）

【参考文献】

Terai M, Jibiki T, et al. Dramatic decrease of circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease after gamma globulin treatment. *J Leukoc Biol.* 1999 May;65(5):566-572.

Tateno S, Terai M, et al. Alleviation of myocardial ischemia after Kawasaki disease by heparin and exercise therapy. *Circulation* 2001;103(21):2591-2597.

Jibiki T, Terai M, et al. MCP-1 gene regulatory region polymorphism and serum MCP-1 levels in Japanese Kawasaki disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2211-2212.

Yasukawa K, Terai M, et al. Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 receptor in acute Kawasaki disease. *Circulation* (in press)

かけがえのない「いのち」、守り続けたい。そして、人々の健やかさに貢献——

日本製薬株式会社は、人々の健やかさに貢献する企業として、一段の努力と研鑽を重ねユーザーの信頼に応えていきます。

日本製薬株式会社
東京都千代田区東神田一丁目9番8号
TEL 03-3864-8411