

第11回

# 東京川崎病連絡会レポート

日時 平成14年11月30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 東京都立八王子小児病院小児科 野間清司 先生

### 1. 過去に川崎病に罹患した悪性腫瘍の2例

東邦大学第二小児科(大橋病院小児科) 二瓶浩一 先生

### 2. 脳症を伴った川崎病の1例

東京女子医科大学小児科 石塚喜世伸 先生

### 3. 川崎病不全例および容疑例における臨床症状ならびに血清VEGF値の検討

千葉大学小児病態学 東 浩二 先生

## 教育講演

座長 東京都立墨東病院小児科 関 一郎 先生

### 川崎病冠動脈障害における負荷心筋SPECTの実際

日本大学小児科 唐澤賢祐 先生

〔一般演題〕.....

1. 東邦大学の二瓶先生から「過去に川崎病に罹患した悪性腫瘍の2例」の報告があった。1例は1歳11ヶ月で川崎病に罹患し、第7病日から免疫グロブリン療法を受け、冠動脈後遺症はなく治癒した女児が、1年4ヶ月後に急性リンパ性白血病に罹患したという例である。その際、染色体



野間 清司先生

異常も見つかったということである。もう1例も1歳時の川崎病罹患で3年後の4歳時に、Non-Hodgkin Lymphomaに罹患したという例であった。会場と同様の経験は日赤医療センターから出された。これが一般の悪性腫瘍の頻度より高いかどうか問題になるが、1万分の1か、あらゆる腫瘍を含めれば1千分の1に近いと言われる悪性腫瘍の頻度以上かどうか、全国アンケートをやったらという意見も出された。川崎病との関連を考えれば、遺伝的素因、免疫状態などに共通点があるかということになるが、これからの問題であろう。

2. 女子医大の石塚先生から「脳症を伴った川崎病の1例」の症例発表があった。9ヶ月児で第3病日にG-T-Cを3回起こし、傾眠傾向、頂部硬直もあったが髄液細胞数は3/3で髄膜炎はなかったとのことである。Alb 2.4g/dL、Na 130mEq/Lから重症度は強かったようである。第12病日に腱反射の亢進あり、第22病日に脳萎縮が認められたが以後回復したということである。冠動脈は右に4mmまでの拡張があった。病態として「脳の血管炎」との推察だったが、病理の立場からは、脳の血管炎はその病日ではなかなか起こるものではないとの指摘もあった。原因となる病態は難しい点である。意識障害の時期に脳波をとっていないのは残念であった。

3. 千葉大の東先生から「不全例および容疑例における血清VEGF値の検討」という研究発表があった。VEGFは「血管内皮細胞増殖因子」であるが、急性期に反復して測定されており、不全例でも確実例のように上昇が見られるとのことであった。ピーク値をとる病日は平均6.3病日であり、臨床症状では四肢末端の変化との関連が深く、CRP値や冠動脈病変とは関連しなかったという発表であった。VEGFは血管透過性を亢進させる機能分子として働くとされ、四肢末端の変化との関連が深いのはreasonableと言える。一般的には低アルブミン血症や重症例ほど高値をとると考えて良いのか否か、今後示して欲しい所である。近年、VEGFやMCP-1など急性期に末梢血中に増加する機能分子が研究されているが、有用な心血管障害のマーカー

と成りうるか期待される。

今回の一般演題も川崎病の持つ遺伝要因、臨床の幅の広さ、血管炎としての病態解明に向けて有意義な発表であった。依然として原因不明の川崎病についてこのような地道な努力を積み重ねることが将来、病因解明、治療法の進歩につながることを信じ、今後も積極的に御参加下さい。

(文責：東京都立八王子小児病院小児科 野間 清司)

過去に川崎病に罹患した悪性腫瘍の2例

東邦大学第二小児科（大橋病院小児科）

二瓶 浩一、渡辺 温子、宇野 拓、山口 之利、青木 継稔、  
四宮 範明

川崎病罹患後の経過観察中に悪性腫瘍を発症した2例を経験した。症例1は3歳3ヵ月女児、1歳11ヵ月時川崎病に罹患し1g/kgの単回免疫グロブリン療法にて解熱した。冠動脈は急性期経過中を通じて正常であった。3歳3ヵ月時、発熱、著明な貧血および白血球増多のため当科紹介受診し、B-precursor ALLの診断にて現在強化療法継続中である。症例2は4歳9ヵ月男児、1歳6ヵ月時川崎病に罹患し1g/kgの単回免疫グロブリン療法にて解熱したが、その後再燃したためウリナスタチンの経静脈投与を併用した症例である。入院中、両側冠動脈の軽度拡張を認めたが、退院時にはほぼ正常化した。4歳9ヵ月時、3日前からの間欠的腹痛および嘔吐を主訴に来院、腸重積症であった。高圧バリウム浣腸にて整復しえたが、以降入院中2度腸重積症の再発があり、その都度高圧バリウム浣腸にて整復した。最終整復の翌日、再度腸重積症が発症したことから外科に開腹を依頼し、小腸壁に非ホジキンリンパ腫が確認された。



演者 二瓶 浩一先生

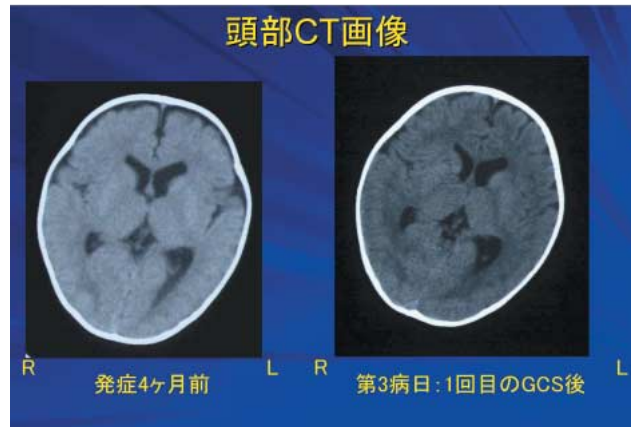
一般に悪性腫瘍の発症要因としては、大きく宿主側因子と環境因子とに分類される。宿主側因子としては、白血病および悪性リンパ腫においては染色体や遺伝子の異常を有する例が知られている。また川崎病に関しても、その発症因子として以前から体質的な面が指摘されているが明らかではない。

環境因子としては、まず免疫異常の関与があげられる。悪性リンパ腫は、各種の先天性免疫不全症候群や移植医療時の免疫抑制剤投与後、またSLEや慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患において、発症頻度の上昇が報告されている。川崎病においても急性期にお

る高度の炎症反応や、免疫グロブリン療法やステロイド・パルス療法時における急激な免疫抑制が関与する可能性がある。

一方環境因子としては感染症としての側面もあげられる。白血病や悪性リンパ腫はEBウイルスやHTLV-1などの関与が報告されており、またEBウイルスは川崎病類似の病態をとるウイルスとしても知られている。さらに自験例の2例は免疫グロブリン療法が行われており、未知の病原物質移行の可能性もありうる。

15歳以下の小児における白血病の頻度は約1/10,000人、また悪性リンパ腫の頻度は1-2/100,000人であることを考慮すると、川崎病罹患という宿主側因子や急性期経過が悪性腫瘍の発生に関与した可能性もある。今後さらに詳細な調査や検討が必要なのではないかと考え報告した。(文責：東邦大学第二小児科(大橋病院小児科) 二瓶 浩一)



気がついた。その後、第25病日にかけて病前の状態まで徐々に発達が戻っている。第22病日に施行した頭部MRIでは、全体的に経度の萎縮を認めた。冠動脈病変については、第10病日以降左右冠動脈起始部が拡張し、第18病日に左右冠動脈径5mmをピークとしてその後両側冠動脈4.2mmで安定した。

【考察】

川崎病の神経症状の特徴としては、急性期症状は脳内の小動脈の血管炎による二次性変化であり、一過性の経過をとるものが多く、それは本症例の経過と矛盾しない。今後神経症状を伴った川崎病症例の更なる検討が必要であると考えた。また当科における過去15年の川崎病患者の統計では、15年間で川崎病患者は175人、そのうち神経症状を呈したのは6例で3.4%、そのうち熱性けいれんの単純型が5例、脳症を呈したのが本症例1例であった。本例のような全身性けいれんの頻発は稀な合併症であり報告した。

(文責：東京女子医科大学 小児科 石塚 喜世伸)

脳症を伴った川崎病の1例

東京女子医科大学病院小児科

石塚 喜世伸、服部 圭太、岩松 雅子、武藤 順子、砂原 真理子、池谷 紀代子、永木 茂、大澤 真木子

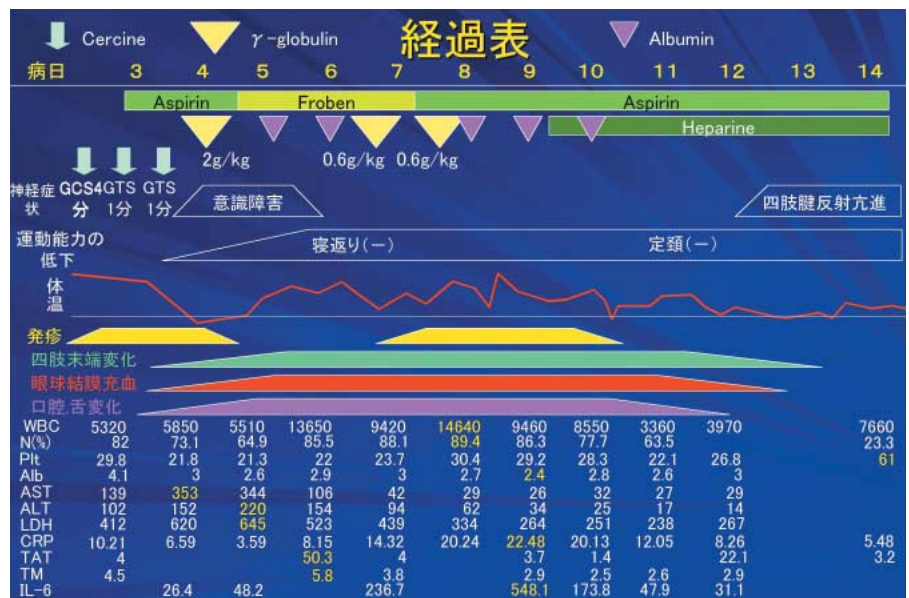
【症例】

9ヶ月の男児。39~40の発熱を生じ、第3病日まで解熱せず、顔面・体幹に発疹が出現し来院。頸部リンパ節の腫脹を除く川崎病5/6症状とBCG接種部位の発赤を認め、川崎病と診断し当科入院となった。入院後項部硬直を認めたためルンパールを施行したが、細胞数3/3、初圧・終圧共に170mmHgで髄膜炎は否定的であり、またルンパール後、項部硬直は軽快した。



演者 石塚 喜世伸先生

神経学的経過については、第3病日に3回の全身性けいれんを生じ、その後第5病日にかけて2日間にわたり意識障害を認めた。また、第3病日の1回目のけいれん直後の頭部CTでは、発症4ヶ月前のものと比較し特に変化を認めなかった。また第5病日からは刺激には反応し啼泣するものの、著しく体動が減少し、寝返りが消失した。また第12病日に定頸の消失、第13病日より四肢腱反射の亢進に



## 川崎病不全例および容疑例における臨床症状ならびに血清VEGF値の検討

千葉大学小児病態学  
東 浩二、本田 隆文、鈴木 一広、寺井 勝

川崎病は血管透過性の亢進、全身性浮腫が特徴であり、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の関与が示唆されている。しかしながら、川崎病不全例や容疑例での血清VEGF値に関する報告は少なく、臨床症状と合わせて検討した。

### 【方法】

過去5年間に当院入院時に川崎病不全例及び容疑例と診断した10例を対象とした。

### 【症例】

発症は3~93ヶ月、男女比は7対3、主要症状は平均3.3症状であった。内訳は両側眼球結膜充血8例、四肢末端の変化7例、5日以上続く発熱6例、不定型発疹5例、口唇口腔所見4例、頸部リンパ節腫脹3例だった。3例に免疫グロブリン2g/kg、1例にプレドニゾン1mg/kg/day 5日間、他の6例は輸液のみ行った。1例に冠動脈の軽度拡張を認め、川崎病と診断確定した。

### 【結果】

全VEGF値は0~1726pg/ml(平均853.9±489pg/ml)、各症例のpeak VEGF値は305~1726pg/ml(平均1157.4±507pg/ml)で第2~12病日(平均第6.2病日)だった。

peak VEGF値が459pg/ml以上の異常値を示した症例は10症例中8例で、両側眼球結膜充血8例中6例、四肢末端の変化7例全例、5日以上続く発熱6例中5例、不定型発疹5例中4例、口唇口腔所見4例中3例、頸部リンパ節腫脹3例中2例だった。

各症状の有無別にみた平均peak VEGF値(pg/mL)は、四肢末端の変化の有無で1309対803と差がみられた。

### 【結語】

川崎病典型例と同様に川崎病不全例及び容疑例においても血清VEGF値は高値を示した。VEGF値は四肢末端の変化を認めた症例で高値を示した。VEGFが全く検出されない例もあり、今後の検討が必要である。

(文責：千葉大学小児病態学 東 浩二)



演者 東 浩二先生

## 〔教育講演〕.....

## 川崎病冠動脈障害における負荷心筋SPECTの実際

日本大学小児科  
唐澤 賢祐

### はじめに

心臓核医学は、最近、ハードおよびソフトの面で開発が盛んである。核医学的診断法の特徴である低侵襲的手法であることに加え、高速処理が可能な機器の進歩とともに<sup>99m</sup>Tc、および<sup>123</sup>Iを主とした製剤が開発され、心機能動態解析を併せさせた心電図同期心筋SPECTと心交感神経機能および心筋脂肪酸代謝イメージングが臨床に用いられている。小児において被曝および画質の面を考慮しても十分臨床に役立つものである。特に川崎病冠動脈障害の病態および重症度評価においては重要な診断法になると考える。



座長 関 一郎先生



演者 唐澤 賢祐先生

### 1. 小児心臓核医学検査の有用性および安全性

当科における213症例の経験による小児心臓核医学検査の有用性および安全性に関する検討を行った。対象は1996年7月から2002年3月までの約6年間に日本大学小児科で心臓核医学検査を行った15歳以下の213例(全小児科症例の44%)である。一核種の検査では、心筋血流評価の<sup>99m</sup>Tc tetrofosminが76%を占め、次は心交感神経イメージの<sup>123</sup>I MIBGが20%であり、この2核種で大半を占めていた。心筋血流シンチグラフィである<sup>99m</sup>Tc tetrofosminについて、冠動脈造影の有意狭窄に関する診断能は、15歳以下の対象に限ると感度66%、特異度92%、正診率77%であった。

小児心臓核医学検査におけるアーチファクトについての検討では、全体で29%に認められた。アーチファクトの要因は、体位移動と肝集積の近接が最も多く、この点を十分注意すべきと考えられた。また、年長児では、成人と同様に肥満、乳房によるエネルギー減衰を考慮する必要があった。Small heartは、心電図同期心筋SPECTの心機能評価の際に問題になり、小児の場合は6歳以下の年少例を対象にした場合に頻度が高く

なり、年少例では診断法としての適応を考慮する必要があり、負荷不十分は、十分な協力が得られない患児では偽陰性の要因になり、アーチファクトではないが注意が必要である。

撮像中の体位移動は、最も注意すべきアーチファクトの要因で、各断層像で心室形態の崩れが認められる場合に疑われる。特に負荷像と安静時像の同一断層像で明らかに心室形状が異なる場合も疑われる。確認の方法としてはプラナー像のシネモードまたはサイノグラムが有用である。

肝集積の近接例は、摂食下の検査、年少例、ジピリダモールやATPなどの血管拡張薬を用いた場合に高頻度に認められ、後下壁の評価が困難になる。テクネシウム心筋血流製剤で注意が必要である。

膜様部中隔の伸展は、先天性心疾患や年少例で心筋虚血を評価する場合に注意が必要で、事前の心室形態の把握および負荷、安静時像の両者を比較することで判定可能である。

負荷心筋SPECTの合併症は、対象の6.1%に認められた。胸痛6例、嘔気4例、喘息発作2例、動悸1例、頭痛1例を認めたが、負荷中止によって症状は改善し、重篤な合併症はなかった。

## 2. 心筋血流イメージ

心筋血流イメージングはPlanar像とsingle photon emission computed tomography (SPECT)があり、後者が主体になっている。使用核種はタリウム-201 ( $^{201}\text{Tl}$ )と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 化合物がある。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 化合物による心筋血流イメージングは $^{201}\text{Tl}$ に代わる心筋血流イメージングとして開発されたものである。特徴としては、表1に示すように $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 化合物は放射線物理的特性からガンマカメラの撮像に適し、高解像度のイメージが得られ、半減期も短い被曝量も軽減できる。また、一度取り込まれた $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 化合物は長時間心筋に停滞しタリウムのように明らかな再分布は認められない。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 化合物は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$

表1 各種心筋血流製剤の比較

	$^{201}\text{Tl}$	$^{99\text{m}}\text{Tc-Tf}$	$^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$
半減期	73時間	6時間	6時間
エネルギー	80keV	140keV	140keV
実効線量当量	15.7mSv	9.9mSv	13.3mSv
調整法	なし	室温15分	100 15分
再分布	あり	なし	なし
抽出比	約88 %	60-70 %	60-70 %
摂食	禁食	撮像後 OK	撮像後 OK
肝、胆嚢集積	+	++	+++
撮像開始	直後	15分以降	30分以降
ファーストパス	困難	可能	可能

$^{99\text{m}}\text{Tc-Tf} = ^{99\text{m}}\text{Tc-Tetrofosmin}$ ;  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI} = ^{99\text{m}}\text{Tc-Sestamibi}$

MIBI,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tetrofosminが臨床使用されている。実効線量当量では、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tetrofosminはタリウムの約1/2の被曝で済むことになる<sup>1)</sup>。タリウムに比べ問題になる点としては、肝胆嚢への集積および負荷時、安静時に2回の投与が必要なことであり、タリウムと異なる時間的検査プロトコルが必要である。

小児における撮像条件としては、短時間に鮮明な画像を得ることであり、そのためには1方向の収集時間の短縮と肝集積の軽減が重要である。肝集積の近接に関しては、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 化合物の投与後から撮像開始時間を開けることによって回避することができる。小児における心筋虚血の診断においては図1のプロトコルが有用である<sup>2)</sup>。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tetrofosmin心筋SPECTは1日法で行い、禁食で負荷を行い負荷時の $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tetrofosminを静注後、核種を多く含んだ胆汁を排泄させるための高脂肪食を摂食させ負荷時の撮像を行う。その後、2回目の $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tetrofosminの静注を行い安静時の撮像を行う。心筋血流イメージングの診断の主な注意点について、以下に列挙した。

- 1) 十分な負荷が掛けられているか？  
：二重積 (HRxSBP) で25,000前後
- 2) RIの液漏れは無いのか？
- 3) 撮像時の体位移動は無いのか？
- 4) 負荷像、安静時(遅延)像の総合評価ができるか？  
：両者は近似した形状をしているか？Fill-inまたは再分布はあるか？
- 5) 得られた像のカウントが十分あるか？
- 6) 肥満、高度の肝集積の近接はないか？
- 7) 膜様部、心尖部などの部分容積効果(心筋SPECT像がRIのエネルギー分布を評価していることから、壁厚のちがいが取り込み差につながることを)を念頭におく。
- 8) カラー表示とグレースケールの評価が一致しているか？  
などである。

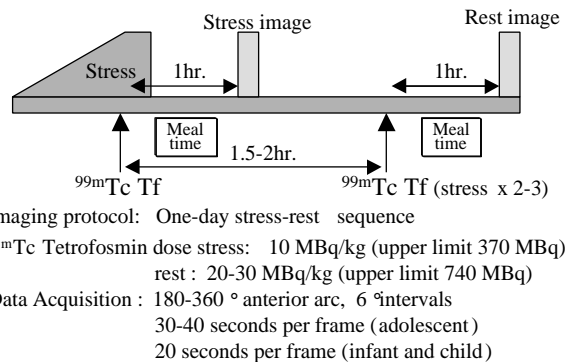


図1 テクネチウム心筋血流製剤の至適撮像方法について

### 3. 心電図同期心筋SPECTの三次元自動解析法

最近、Germano Gらにより開発された心電図同期心筋SPECTの三次元自動解析法（Quantitative Gated SPECT：以下QGS）が導入され<sup>3)</sup>、多方向からの三次元画像による壁運動評価および心内壁の描出による左室容積、駆出率の算出が可能になった。

負荷および撮像方法は、従来の<sup>99m</sup>Tc化合物の心筋SPECT法と同様に行う。心電図同期心筋SPECT法は、R-R間隔を16分割、1方向20～40秒で360度収集を行う。小児の場合、撮像時の体位移動に注意が必要であり、年少例では収集時間の短縮および十分な鎮静を行う。

QGSは3次的に任意の方向から壁運動の評価が可能であり、壁運動異常の検出に有用である。川崎病陳旧性心筋梗塞例におけるQGSは負荷後像と安静時像を比較することで虚血後心筋stunningおよび梗塞心筋のviabilityに関する詳細な検討が可能になると考える。

#### \* 小児のQGS解析法に関する問題点について

臨床における小児のQGS自動辺縁抽出の精度について検討した結果を述べる。対象は1998年10月から日本大学板橋病院小児科で心電図同期心筋SPECTを行った連続84例で、年齢は1～26歳、平均 $13.6 \pm 6.0$ 歳である。心電図同期心筋SPECTは安静時に<sup>99m</sup>Tc-tetrofosminを静注し30～60分後に撮像し、R-R間隔を16分割、1方向20～40秒で360度、64×64マトリックスで収集を行った。QGS精度は低年齢になるにしたがってQGS精度劣化の頻度が高くなった。QGS精度はPoor例の結果から判断して6歳以下のsmall heart例で劣化が明らかであり、現状の収集条件および解析方法では小児における限界があると考えられる。



第11回東京川崎病連絡会 会場風景

おわりに

小児心臓核医学は、症例に適した核医学的診断法を選択し適切な撮像方法を行うことによって、非常に有用かつ低侵襲的な診断法になる。しかし、画像診断の上では、体動、small heartや肝集積の近接などのアーチファクトを評価し、また、SPECT再構成のための画像処理が行われているものであることを常に念頭において診断することが必要である。今後、心臓核医学は心筋血流評価に加え、機能的画像診断法として進歩し、さらに定量性に優れたものになることが望まれる。

川崎病冠動脈障害例の低侵襲的手法によるフォローアップの理想像として、低侵襲的手法による診断は運動負荷心筋シンチグラフィによる心筋灌流および心機能の評価とMRI, Multi-slice Spiral Computed Tomographyなどによる冠動脈の形態評価を行い、低侵襲的手法による治療は石灰化病変に有効なローテーブルによるカテーテル治療、外科治療においても、動脈グラフトによる冠動脈バイパスを主体とした低侵襲的手術も期待される。

#### 文献

- 1) Higley B, Smith FW, Gemmell HG, et al : Technetium-99m-1, 2-bis [bis ( 2-Ethoxyethyl ) Phosphino] Ethane : human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. J Nucl Med, 34: 30-38, 1993.
- 2) 唐澤賢祐、鮎沢衛、能登信孝、他：川崎病冠動脈狭窄性病変における<sup>99m</sup>TcTetrofosmin心筋血流イメージングの至適撮像方法に関する検討。J Cardiol 30：331-339, 1997.
- 3) Germano G, Kiat H, Kavanagh P, et al : Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Med 36 : 2138-2148, 1995.

（当日使用したスライド原稿をCD-ROMにしました。御希望の先生は、お知らせください。  
Email: karasawa@med.nihon-u.ac.jp

（文責：日本大学小児科 唐澤 賢祐）

東京川崎病連絡会のホームページを開設しました。  
<http://www.kawasaki-disease.org/tokyoren/index.html>  
また、川崎病研究総合ホームページ<http://www.kawasaki-disease.org>よりリンクできます。

## 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