

第13回

東京川崎病研究会レポート

日時 平成15年11月29日(土) 会場 日本赤十字社医療センター

開会の辞 会長 日本赤十字社医療センター小児科 菌部友良 先生

特別報告

座長 東京女子医科大学附属第二病院 スポーツ健康医学センター
浅井利夫 先生

1. 川崎病急性期治療のガイドライン

東邦大学医学部附属大森病院小児科 佐地 勉 先生

2. 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン

日本大学医学部附属板橋病院小児科 唐澤賢祐 先生

教育講演

座長 東京女子医科大学附属第二病院 スポーツ健康医学センター
浅井利夫 先生

「川崎病の管理基準について」

地域医療振興財団西神戸医療センター 院長 馬場國藏 先生

第13回東京川崎病研究会が、平成15年11月29日(土曜日)に、日本赤十字社医療センター小児科：園部友良会長のもと、渋谷の日本赤十字社医療センターで開催された。

今回から、名称を東京川崎病連絡会から東京川崎病研究会に変え、当番会長制で開催されることになった。第13回東京川崎病研究会は、第1回の東京川崎病研究会であった。

研究会当日は、天候も余りよくもなかったにも拘らず、長野県など遠方からの出席者も数多く、会場では、椅子が足りなくなるような盛会であった。

園部友良会長の立案で、今回の東京川崎病研究会は、最近、次々に提案されている川崎病に関するガイドラインの解説を中心に構成された。

具体的には、特別報告として東邦大学医学部附属大森病院小児科：佐地 勉先生に『川崎病急性期治療のガイドラインについて』、日本大学医学部附属板橋病院小児科：唐澤賢祐先生に『川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドラインについて』の講演があった。佐地 勉、唐澤賢祐の両先生は、ガイドライン作成に直接関係された先生であり、膨大なガイドラインの中、一般小児科医に必要な知識をピックアップして解説された。

次に、教育講演として地域医療振興財団西神戸医療センター院長：馬場國藏先生による『川崎病の管理基準について』の講義があった。馬場國藏先生は、川崎病にかかった子供の管理について、一般小児科医も理解できるように、心臓後遺症を残さなかった例や心臓後遺症を残していても軽症な例を中心に罹患後の管理について解説された。

3人の先生の講演内容の詳細は、本誌を一読していただければよく、その内容は、日常診療に役立つことは間違いない。

文末になったが、研究会当日は活発な質疑応答もあり、また日本製薬(株) 松下 仁 医薬情報部 医薬学術グループ マネジャーから『川崎病の市販後調査』の協力要請もあつたことも明記しておく。

(文責：東京女子医科大学第2病院スポーツ健康医学センター 浅井利夫)



園部 友良先生



座長 浅井 利夫先生

〔特別報告〕.....

川崎病急性期治療のガイドライン

東邦大学医学部附属大森病院・第一小児科
佐地 勉

急性期川崎病に対する新しいガイドラインが昨年発表され、また免疫グロブリン療法の単回投与と追加投与にも保険適応が承認された。この承認に際しては、エビデンスの収集などで多くの関係者の協力があり、要望書提出後4年5ヵ月後にやっとその苦勞が報われた次第である。申請には、メタアナリシス、無作為化臨床比較試験、米国心臓学会のガイドライン、米国ならびに欧州の治療基準が大いに参考になった。



佐地 勉先生

今回の改訂の基本的な考えは、「早期に大量の完全分子型免疫グロブリンの静注療法を、単回ないしは分割で投与することである(表1)。そして最終的なゴールは、「急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させ、結果として合併症である冠動脈瘤の発症頻度を最小限にすること」である。免疫グロブリンは分割投与に比して単回投与の治療効果が高いというのが最も重要な部分であり、また副作用を最大限に少なくするために、投与速度を守って投与することに心掛ける必要がある。

表1 川崎病の免疫グロブリン治療に関する認識

「現時点で最も信頼出来る抗炎症療法は、早期に大量(高用量)の完全分子型免疫グロブリンの静注療法を、単回ないしは分割で開始することである。中でも、2g/kg/日の超大量単回投与や、重症度に応じて1g/kg/日を1日又は2日連続して投与する方法がより効果的である。」

表2 不応例に対する代替薬物療法

1. 免疫グロブリンの追加
2. ステロイドパルス療法
3. プレドニン
4. ウリナスタチン
5. アスピリンの中等量～大量療法

また、免疫グロブリンの効かない症例(不応例)には、代替療法として表2に示した他の治療法を考慮する必要がある。これに関しては、まだあまりエビデンスの蓄積がないので、今後変更して行く部分が多く残されている。

最後に、免疫グロブリンにはさまざまな副作用があるので、使用に際しては熟知しておく必要がある(表3)。

(文責：東邦大学医学部附属大森病院小児科 佐地 勉)

表3 副作用

- | | |
|-----------------|------------|
| 1. 高い浸透圧 | 5. 血球貪食症候群 |
| 2. 体液量増加による浮腫増悪 | 6. 溶血性貧血 |
| 3. アナフィラキシー | 7. 過敏性症候群 |
| 4. ショック | 8. 無菌性髄膜炎 |

川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン

日本大学・小児科 唐澤 賢祐
日本循環器学会ガイドライン作成班会議班長 原田 研介

1. ガイドライン作成班について

日本循環器学会では平成10年度から「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」の作成が開始され、2001 - 2002年に行われた日本循環器学会班会議「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」で本ガイドラインを作成した。以下に班員、協力員、外部評価委員を示す。



唐澤 賢祐先生

ガイドライン作成班員：

班長：原田研介(日本大学)

アドバイザー：加藤裕久(久留米大学)

班員：赤木禎治(久留米大学)、唐澤賢祐(日本大学)、北村惣一郎(国立循環器病センター)、佐地 勉(東邦大学)、鈴木淳子(東京通信病院)、馬場 清(倉敷中央病院)、藤原久義(岐阜大学)

協力員：

鮎沢 衛(日本大学)、岡田知雄(日本大学)、小川俊一(日本医科大学)、荻野廣太郎(関西医科大学)、西

垣和彦(岐阜大学)

外部評価委員：

尾内善四郎(島津製作所附属診療所)、遠藤真弘(東京女子医科大学)、中澤 誠(東京女子医科大学)、山口 徹(虎ノ門病院)

合同研究班参加学会：

日本循環器学会、日本心臓病学会、日本小児科学会、日本小児循環器学会、日本胸部外科学会

2. 本ガイドラインの構成および概要

オリジナル版は表1に示した項目について、全42ページ、図5枚、表24枚、引用文献数224件を、ダイジェスト版は全21ページ、図4枚、表17枚を掲載した。Circulation Journal Vol.67, Suppl. IV, 2003 として、日本循環器学会会員へ発送した。また、参加学会の雑誌または関連学会の会員限定ホームページへ掲載を検討中である。

ガイドラインの概要は、川崎病の重症度分類を統一することも行った。表2に示したように川崎病急性期冠動脈瘤の分類および川崎病心臓血管病変の重症度分類は、心エコー検査ならびに選択的冠動脈造影検査などで得られた所見に基づいて分類した。

3. 主な項目の要点

心臓後遺症の病理・病態と自然歴

冠動脈障害

死亡率は1974年までは1%以上であったが、最近では0.01%と報告されている。血管内エコーでの検討では、内径4mmを越える瘤では内膜肥厚が認められ、将来狭窄へと進行する可能性が示された。

表1 本ガイドラインの項目

I. 序文	1) 冠動脈造影
II. 心臓後遺症の病理・病態と自然歴	2) 心機能検査
1. 冠動脈障害	3) 血管内超音波法
2. 心筋障害	4) 冠動脈狭窄の機能的重症度評価
3. 弁膜障害	IV. 治療法
4. 動脈硬化	1. 薬物療法
III. 診断	1) 治療方針
1. 血液検査	2) 虚血発作の治療
1) 心筋梗塞	3) 薬物療法
2) 動脈硬化	2. 非薬物療法
2. 生理検査	1) 冠動脈インターベンション
1) 安静時心電図	2) 冠動脈バイパス手術
2) 運動負荷心電図	3) その他
3) ホルター心電図	3. 急性心筋梗塞に対する初期治療
4) 加算平均心電図	4. 生活・運動指導
5) 体表面電位図・薬剤負荷・心電図・心磁図	V. 経過観察
3. 画像診断	VI. 成人期の対応、循環器内科医との連携
1) 胸部X線写真	VII. まとめ
2) 心エコー検査	VIII. 文献
3) 核医学検査	
4) その他の画像診断法	
5) 画像診断法の選択	
4. 心臓カテーテル検査	

動脈硬化

川崎病血管炎、特に瘤や狭窄病変、瘤のregressionでは血管内膜肥厚、血管内皮機能の低下がみられ、成人期に動脈硬化へと進展する可能性がある。しかし、すべての川崎病患者が、動脈硬化促進性にあるというエビデンスはないため、川崎病と動脈硬化に直接的な関連があるかは、明かではない。

主な診断法

生理検査

運動負荷心電図(ダブルマスター、トリプルマスター)は、小児に対する負荷としては不十分で、重症の虚血でないかぎり異常は検出されない。また、トレッドミル負荷心電図、エルゴメーター負荷心電図による虚血所見の出現は、心筋シンチグラフィに比べ鋭敏度が低い。

核医学検査

タリウム、テクネシウム標識心筋血流シンチグラフィが一般的に行われ、特にテクネシウム製剤の方が高解像度のイメージが得られ、半減期も短いいため被曝量も軽減できる。

その他の画像診断法

MRA、Multi-slice spiral CT、超高速CT、PET が重症の冠動脈障害の評価に有用である。

心臓カテーテル検査

適応は、冠動脈障害程度の確認および経過観察、冠動脈インターベンション、ACバイパス術前後、冠動脈内血栓溶解術である。また、冠動脈造影の適応となる冠動脈障害は、拡大性病変(中等度以上の瘤:急性期4mm超)局所性狭窄(瘤の流入口、流出口部に好発)閉塞である。適応症例の初回検査時期は回復期早期に行い、冠動脈

瘤の形態、範囲を詳細に把握しておくことが今後経過観察に重要である。

治療

冠動脈インターベンション(PCI)

患者側からの適応は、虚血症状を呈するもの、虚血症状を有さないが、各種の負荷テストなどで虚血所見を有するもの、各種の検査で有意な虚血所見は呈さないが、将来的に重篤な虚血へ進行する可能性が示唆される高度の狭窄病変には、PCIの適応を考慮できる。また、左心機能が低下している症例ではPCIの適応から除外する。病変部位としての適応は、高度の狭窄病変(75%以上)局在性の病変であること(多枝病変、対側の冠動脈に有意狭窄または閉塞がみられる場合は禁忌とする)、入口部病変でないこと、long segmentな病変ではないことである。ロータブレーターによる冠動脈形成術は、石灰化が高度な症例においても拡大が可能であるため、川崎病遠隔期の冠動脈狭窄病変に対しては最も適したカテーテルインターベンションと考える。施設およびバックアップ体制として、冠動脈インターベンション専門医、小児循環器科医および冠動脈バイパス術専門の心臓外科医が、勤務する総合的な医療施設で行うべきである。

冠動脈バイパス手術

適応は、左冠動脈本幹の高度閉塞性病変、多枝の高度閉塞性病変、左前下行枝高位の高度閉塞性病変、危険側副路状態などである。再開通や十分な側副路形成のある場合には慎重な観察をし、心筋虚血を示す場合のみ手術を考慮すべきである。手術時年齢は、低年齢児の手術の決定は、より慎重に行う。可能であれば運動量の多

表2 川崎病心臓血管病変の重症度分類

(a)急性期冠動脈瘤の分類

小動脈瘤(ANs)または拡大(Dil):内径4mm以下の局所性拡大所見を有するもの。

年長児(5歳以上)で周辺冠動脈内径の1.5倍未満のもの。

中等瘤(ANm):4mm<内径 8mm

年長児(5歳以上)で周辺冠動脈内径の1.5倍から4倍のもの。

巨大瘤(ANI)8mm<内径

年長児(5歳以上)で周辺冠動脈内径の4倍を越えるもの。

(b)重症度分類

心エコー検査、ならびに選択的冠動脈造影検査等で得られた所見に基づいて、以下の5群に分類する。

I. 拡大性変化がなかった群:急性期を含め、冠動脈の拡大性変化を認めない症例。

II. 急性期の一過性拡大群:第30病日までに正常化する軽度の一過性拡大を認めた症例。

III. Regression群:第30病日においても拡大以上の瘤形成を残した症例で、発症後1年までに両側冠動脈所見が完全に正常化し、かつV群に該当しない症例。

IV. 冠動脈瘤の残存群:冠動脈造影検査で1年以上、片側もしくは両側の冠動脈瘤を認めるが、かつV群に該当しない症例。

V. 冠動脈狭窄性病変群:冠動脈造影検査で冠動脈に狭窄性病変を認める症例。

(a)虚血所見のない群:諸検査において虚血所見を認めない症例。

(b)虚血所見を有する群:諸検査において明らかな虚血所見を有する症例。

参考条項:中等度以上の弁膜障害、心不全、重症不整脈などを有する症例については、各重症度分類に付記する。

くなる学童期までは内科的管理を行い、それ以後に手術を行うのが良策といえる。しかし、手術待機に危険を伴うと判断される場合には、1歳児でも手術を行うべきであり、有茎内胸動脈グラフトを用いた手術が可能である。

生活・運動指導

- ・川崎病の急性期に心血管病変を認めなかった例は、発症後5年までは経過を観察する。それ以降は家族・本人と主治医との協議によって、個々に対応する。
- ・中等瘤以上の冠動脈病変が残存しているもので、狭窄性病変、心筋虚血の所見がないものは、生活・運動面での制限はしない。
- ・動脈硬化予防のために、生活習慣の指導を行う。

経過観察

本ガイドラインでは、急性期30病日前後の心エコー所見から分類し、経過観察の方針を示した。要点として、小動脈瘤以下では長期に冠動脈病変を残すことは希である、中等瘤のregression群、巨大冠動脈瘤形成群については生涯にわたる経過観察が必要である、冠動脈狭窄性病変例では右巨大冠動脈瘤では2年以内に血栓性閉塞を来することが多く、左前下行枝の巨大瘤では経年的に狭窄性病変の出現頻度が増す。よって、心電図・負荷心電図および心エコー・負荷心筋シンチグラフィ・選択的冠動脈造影・MRA・Multi-slice spiral CTなどの画像検査をうまく組み合わせ経過観察を行わなければならない。

成人期の対応、内科循環器医との連携

若年者冠動脈瘤・心筋梗塞と川崎病との関連では、川崎病では心筋梗塞が狭心症より多く、心筋梗塞の若年成人例をみたら川崎病の既往を確認するべきである。成人型心筋梗塞との比較では、冠動脈病変のリモデリングは発症数年後も継続し内膜増生と新生血管が認められ、若年動脈硬化患者の所見と異なる。よって、小児科医と内科循環器医との連携として、小児科での経過観察後に成人した症例に関してはその臨床経過と検査所見を内科と小児科で共有することが重要である。

(文責:日本大学小児科 唐澤賢祐)

[教育講演].....

「川崎病の管理基準について」

地域医療振興財団西神戸医療センター・院長
馬場 國藏

川崎病に対して免疫グロブリンの2g/日/kg単回投与が保険適応になった現在(冠動脈瘤の発生頻度は5%以下にできるはず)発症1ヵ月時点で冠動脈瘤を生じさせれば小児科医は何故と反省しなければならないと著者は考え、9年間に173例の入院患児を持つが、内4例(2.8%)に小

動脈瘤を来したのみで、それも全例自然消褪した。名古屋以西では幸いなことにこれまでも免疫グロブリンの超大量単回投与は保険請求上お目こぼされてきたので、冠動脈瘤の発生頻度は押さえられてきた。このように昨今では、発症遠隔期とくに学童期に入った罹患児には生活・運動面で規制の必要なものは例外的となっている。

著者の経験でも発症早期に冠動脈中等瘤以上(70例、内70%が閉塞性病変)をきたしたものは、現年齢が23歳4ヵ月±4歳3ヵ月で、発症から21年3ヵ月±3年8ヵ月たっており、小児科の対象年齢を超えている。つまり、小児科で対象とする罹患児のほとんどは、冠動脈小瘤以下のものであり、従来の管理基準では、一般臨床、とくに、学校現場では則さなくなった。

このような背景を受けて別添に示すような川崎病の管理基準の改訂版を、2002年の第22回日本川崎病研究会において制定した。本基準は発症1ヵ月時点での急性期心エコー図所見で分類されている。つまり、冠動脈瘤をきたさなかったもの、一過性拡大病変例、急性期病変があっても経過中に全冠動脈領域で冠動脈病変が自然消褪したもの(その後も病変をきたさない)、急性期に冠動脈小瘤をきたしそれが残留したもの、急性期に冠動脈中等瘤をきたしたものの、急性期に冠動脈巨大瘤をきたしたものの、冠動脈に狭窄性病変や心筋虚血病変を示したものの、その他の病変をもつもの、とした。

本管理基準は主に小動脈瘤より軽いものに的が絞られており、中等瘤以上の重症例は個々の患児で病状・病態・治療法・予後が全て異なるので、専門医の判断にゆだねるとしているが、その対象者のほとんどは前述したように小児科年齢をキャリアオーバーしているの、日本循環器学会から示される「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン(日本大学 唐澤賢祐先生の報告)を参照されたい。

さらに、の自然消褪したものより軽症例では遠隔期にあつた病変をきたした症例は文献上なかった、の小瘤例の予後も良いので、これらの群ではせいぜい年1回の経過観察でよく、運動制限の必要はないとした。

なお、最後に最も重要なことは、是非、川崎病カードを罹患児に発行し、管理基準やガイドラインと併用していただきたい。

(文責:地域医療振興財団西神戸医療センター院長 馬場國藏)



馬場 國藏先生

川崎病の管理基準 日本川崎病研究会運営委員会編(2002年改訂)

1)冠動脈病変のないもの(発症1ヵ月以内の急性期心エコー検査上冠動脈の拡大性病変が認められないもの、冠動脈の輝度上昇のみは有意としない、ただし、急性期症状が2週間以上遷延するものは急性期症状が終了した2週間後位の心エコー検査所見を目安とする)

経過観察:発症1ヵ月(6ヵ月)、1年、発症後5年をめどに経過観察、以後は主治医と保護者との協議によって個々に対応する

検査:心エコー検査を発症1ヵ月、1年、その後は必要があれば

運動制限:必要なし

治療:急性期症状消失後は必要なし

2)一過性冠動脈拡大性病変:発症1ヵ月に正常化しているもの、1)の基準に準じる

経過観察:1)に準じる

検査:1)に準じる

運動制限:必要なし

治療:急性期症状消失後は必要なし

3)発症1ヵ月時に有意な冠動脈瘤をきたし(4、5、6、の病変経過中に自然消滅(心エコー検査のみならず冠動脈造影上全冠動脈領域に拡大性病変の残存を認めない)し、その後も4)以降の病変を来さないもの

経過観察:冠動脈瘤退縮までの治療中は投薬期間毎、以後は年1回。ただし、発症1ヵ月時の冠動脈瘤の大きさ、形態、存在部位などはその後の経過観察・検査に勧奨する必要はある

検査:心エコー検査を発症1ヵ月、以後瘤退縮までは適宜に、その後は必要に応じて、選択的冠動脈造影は4)の瘤残存に準じる

運動制限:必要なし

治療:急性期以降は冠動脈瘤退縮を確認するまで抗血栓療法、それ以降は必要なし

4)発症1ヵ月時に冠動脈に小瘤または拡大があったもの(ANs or Dil):瘤の内径4mm以下の局所性拡大所見、5歳以上の年長児では患児の周辺冠動脈内径の1.5倍未満のもの

経過観察:抗血栓療法中は投薬期間毎、以後は年1回以上

検査:心エコー検査は急性期は適宜に、最低発症1ヵ月、発症1年以内は適宜に。できれば発症早期(1年以内)に選択的冠動脈造影を行うのが望ましい。その後は最低年1回の定期的な心電図と心エコー検査、2回目以降の選択的冠動脈造影は小児循環器医の判断による

運動制限:必要なし

治療:病変が固定するまでは抗血栓療法、以後は主治医の判断による

5)発症1ヵ月時に冠動脈に中等瘤があるもの(ANm):瘤の内径4mm超、8mm以下、5歳以上の年長児では患児の周辺冠動脈内径の1.5から4倍のもの

経過観察:小児循環器医による経過観察・管理が望ましい。退院後は抗血栓療法の投薬期間毎(凡そ1ヵ月)

検査:適宜に心電図と心エコー検査を行う。急性期症状がなくなったできるだけ早い時期に初回の選択的冠動脈造影を行うのが望ましい。それ以後は適宜に心電図と心エコー検査を行う。定期的な選択的冠動脈造影や負荷心筋シンチグラフィなどの検査は小児循環器医の判断による。左冠動脈、とくに、主幹部から前下行枝に瘤を認めるものや瘤がつながって存在するものはより慎重な経過観察が必要である

運動制限:小児循環器医の判断による。選手活動を目指す運動部(クラブ)活動は禁以上の制限がほとんどの場合必要と考えられる

治療:管理医の判断によるが、永続的な抗血栓療法が望ましい

6)発症1ヵ月時に冠動脈に巨大瘤があるもの(ANI):瘤の内径8mm超、5歳以上の年長児では周辺冠動脈内径の4倍をこえるもの

経過観察:小児循環器医による管理は必須。瘤内の血栓性閉塞から心筋梗塞をきたす危険が高い3ヵ月位は適切な抗血栓療法による厳重な管理が必要である。この間は心エコー検査による瘤内血栓の有無や心電図による心筋虚血所見の慎重なチェックが必要である。退院後は抗血栓療法の投薬期間毎(凡そ1ヵ月毎)

検査:急性期症状がなくなったできるだけ早い発症早期に初回の選択的冠動脈造影を行う。それ以後は定期的な選択的冠動脈造影と負荷心筋シンチグラフィなどによる心筋虚血所見のチェックを小児循環器医の判断によって行う

治療:管理医の判断による。慎重な抗血栓療法が永続的に必要である

運動制限:小児循環器医の判断による。D区分以上が妥当だが管理医の判断によっては遠隔期には運動部(クラブ)活動禁レベルもあろう

7)冠動脈に狭窄性病変や心筋虚血病変をきたしたものの巨大冠動脈瘤に準ずる。ただし、6)より、より慎重な対応が必要である

8)その他

冠動脈以外の血管に病変のあるもの
少なくとも冠動脈病変を伴うので、その病変の基準に従う
発症急性期に弁膜病変をきたしたものの
大動脈弁と僧帽弁の閉鎖不全が急性期以降も存在するものはその程度に準じて管理されるべきで、その対応は小児循環器医の判断による。一過性的心膜炎(液貯留)、三尖弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症は一過性冠動脈病変に準ずる
稀だが心筋障害から拡大性心筋症様症状を呈するもの

心筋機能の程度によって管理基準が異なる。小児循環器医の判断にゆだねる

東京川崎病研究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