

関東川崎病研究会レポート

NO.18

第18回関東川崎病研究会

日時：平成18年6月24日（土）

会場：日本赤十字社医療センター

会長：昭和大学横浜市北部病院 野中善治

第18回関東川崎病研究会

一般演題（1）

座長 東邦大学医療センター大橋病院病院病理部 高橋 啓

- 1.川崎病初期治療の層別化とステロイド投与の有用性について
群馬大学大学院医学系研究科環境病態制御系小児生体防御学分野 小林 徹
- 2.川崎病冠動脈瘤経過観察脱落例におけるMRIの有用性について
東京逡信病院小児科 勝又庸行
- 3.MR Coronary Vessel Wall Imaging による川崎病冠動脈病変の描出について
東京逡信病院放射線科 武村 濃

一般演題（2）

座長 北里大学医学部小児科 石井正浩

- 4.不全型を呈した川崎病の1例
海老名総合病院小児科 宮下朋子
- 5.血管内超音波所見よりステント留置術を選択した右冠動脈狭窄の1例
北里大学医学部小児科 石井正浩
- 6.胸痛を契機に判明した3枝病変を伴う乳児期に川崎病を罹患したと考えられる成人例
昭和大学横浜市北部病院循環器センター 上村 茂

特別講演

座長 昭和大学横浜市北部病院小児科 野中善治

川崎病に対するステロイドパルス療法

東京都立清瀬小児病院循環器科 三浦 大

川崎病初期治療の層別化とステロイド投与の有用性について

群馬大学大学院医学系研究科環境病態制御系小児生体防御学分野

小林 徹、井上佳也、岡田恭典、小林富男、篠原 真、田村一志、友政 剛、森川昭廣

【はじめに】

免疫グロブリン超大量療法(IVIG)は、急性期川崎病患者の臨床症状や炎症マーカーの改善、冠動脈病変合併の抑制に有効であると報告され、現在、標準的な治療として広く使用されている。しかし、10～20%の患児は、IVIGにより解熱しない、もしくは臨床症状の再燃を認めるIVIG抵抗例であり、冠動脈病変合併例の大部分が、IVIG抵抗例に含まれる。そのため、IVIG抵抗例が予測される症例に対しどのような治療戦略をたてるかは、冠動脈病変の合併を抑制するために非常に重要である。

ステロイド投与は、多くの血管炎症候群で有効な治療と認められているが、川崎病では長らく禁忌とされてきた。しかし、近年、ステロイド初期投与は、有熱期間の短縮や冠動脈病変抑制に有用であることが相次いで報告されており(Shinohara et al : J Pediatr. 135 : 465 ~ 469, 1999) 川崎病に対するステロイド投与は、再評価されつつある。

群馬県では群馬大学が中心となり、2000年から川崎病に対するプレドニゾン初期投与の有用性を検討する多施設共同前方視的無作為化比較試験(RCT)を行った。その結果、初期治療としてのIVIG・プレドニゾン併用療法は、冠動脈合併症の抑制、臨床症状の改善、炎症マーカーの早期沈静化に有用であることが示された(Inoue et al : J Pediatr. 2006. In Press)。しかし、この多施設共同前方視的無作為化比較試験は症例数が少ないため、多くの小児科医が歴史的な経緯から懸念しているステロイド投与による副反応の出現頻度を評価するための十分な統計学的検出力を有していない。また、全体の80%はIVIGで軽快するため、IVIG反応例に対してステロイド投与を行うべきか疑問である。

私どもは、IVIGを行った750例におけるデータから、IVIG抵抗例を治療開始前に予測する11点満点のリスクスコアを作成した(Kobayashi et al : Circulation, 113 : 2606 ~ 2612, 2006. 図1)。リスクスコア4点以上をハイリスク群とすると、86%の感度と68%の特異度でIVIG抵抗例を、91%の感度と60%の特異度で冠動脈病変合併を予測

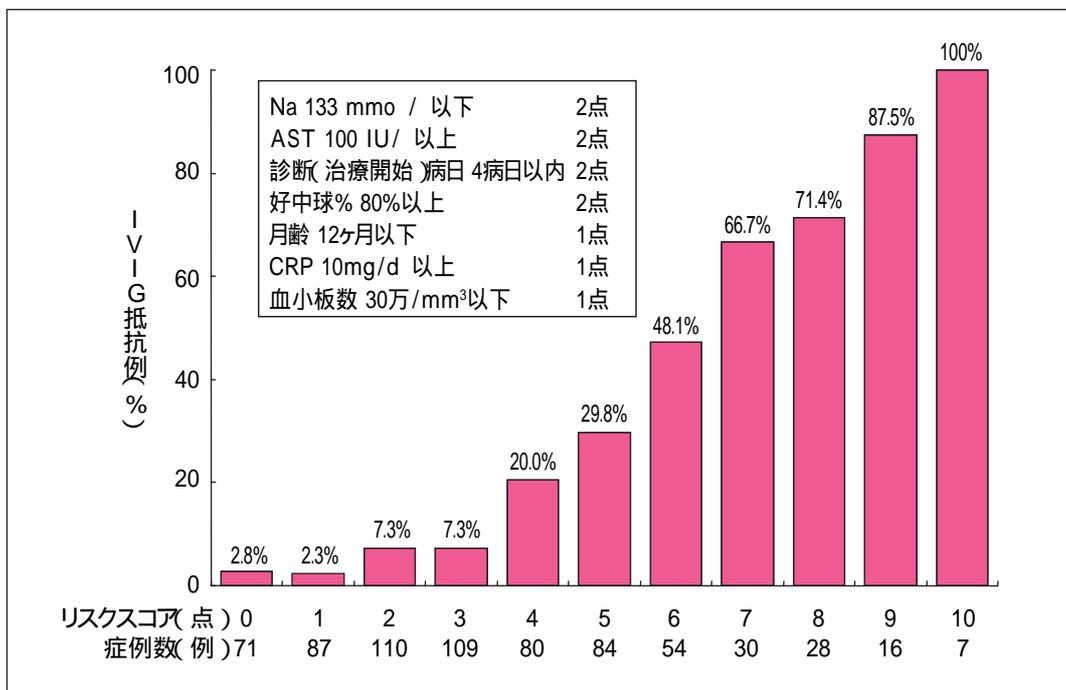


図1 リスクスコアとIVIG抵抗例の割合

表1 低リスク、高リスクに層別化した上での臨床経過と冠動脈転帰

		IVIG 群	IVIG+PSL 群	P 値
低リスク群	初期治療不応例	2/46	0/45	0.495
	再燃例	0/46	1/45	0.495
	経過中冠動脈病変合併例	1/46	0/45	1.000
	1ヵ月時冠動脈病変合併例	0/46	0/45	
	治療開始後解熱までの日数	0.9 ± 1.1	0.2 ± 0.4	< 0.001
	治療開始後 CRP 陰性までの日数	9.4 ± 6.2	8.4 ± 4.4	0.660
高リスク群	初期治療不応例	14/42	5/45	0.018
	再燃例	2/42	3/45	1.000
	経過中冠動脈病変合併例	9/42	2/45	0.023
	1ヵ月時冠動脈病変合併例	3/42	0/45	0.108
	治療開始後解熱までの日数	2.1 ± 2.1	1.0 ± 2.0	0.013
	治療開始後 CRP 陰性までの日数	13.1 ± 6.6	8.4 ± 3.3	< 0.001

Data were compared with Fisher's exact test or log rank test (mean ± SD).

IVIG 群：免疫グロブリン超大量療法

IVIG + PSL 群：免疫グロブリン・プレドニゾン併用療法

することが可能であった。このリスクスコアを用いて、治療開始前に IVIG 抵抗例を予測し、ステロイドを用いた初期治療を行うことによって、より効率的に冠動脈病変を抑制し、臨床経過を改善させることが可能かもしれない。

そこで今回、リスクスコアを用いて、川崎病患者の初期治療層別化が可能か否かを、多施設共同前方視的無作為比較試験のデータを再解析することによって検討した。

【結果】

IVIG 群、IVIG・プレドニゾン併用療法群において、治療前の患者背景、血液検査結果、スコア点数に統計学的な有意差はなかった。

初期治療別、リスク別の予後を表1に示した。両治療群とも、約半数が高リスク群に分類された。

低リスク群(リスクスコア3点以下)においては、IVIG・プレドニゾン併用療法群で有意に解熱するまでの期間が短かったものの、他の項目では IVIG 群、IVIG・プレドニゾン併用療法群で、有意な差を認めなかった。

一方、高リスク群(リスクスコア4点以上)では、初期治療不応例、経過中の冠動脈病変の発生頻度は有意に IVIG・プレドニゾン併用療法群において少なく、1ヵ月時の冠動脈病変合併頻度も、IVIG・プレドニゾン併用療法群で少ない傾向であった。

IVIG・プレドニゾン併用療法群で解熱までの日数と CRP 陰性化までの日数は、有意に短縮していた。

【結語】

これらの検討結果から、川崎病初期治療の層別化は可能であり、初期治療としてのステロイド投与は、IVIG 抵抗例であることが予想される高リスク群に対し、転帰を改善させる可能性があることが示唆された。

川崎病冠動脈瘤経過観察脱落例におけるMRIの有用性について MR AngiographyとMR心筋造影によるACバイパス術前・術後の評価

東京通信病院小児科

勝又庸行、鈴木淳子、北爪 勉、稲葉利佳子

東京通信病院放射線科

武村 濃、是永建雄

日本医科大学小児科

阿部正徳、渡辺 誠、小川俊一

【はじめに】

川崎病の冠動脈障害による心筋梗塞は、冠動脈閉塞所見が重篤なわりには、無症状あるいは軽微な症状のものが多く、経過観察から脱落している例も少なからず存在すると考えられている。このような例における非侵襲的検査法としてMRIの冠動脈と心筋の画像診断の有用性を報告する。

【病歴】

症例は20歳の男性。9歳10ヵ月で川崎病に罹患し、第16病日に左冠動脈前下行枝閉塞による心筋梗塞を発症した。その後は、特に心症状なく経過観察されており、14歳11ヵ月時の心臓カテーテル検査で左冠動脈前下行枝の再疎通血管、右冠動脈の巨大冠動脈瘤を認めていた。しかし、それ以降の心臓カテーテル検査を拒否しており、今回、MR Angiography(以下MRA)の目的で当院を受診した。

【方法】

使用装置は、Gyrosan Intera Master 1.5T(Philips社製)であり、再構成画像装置はM900 QUADRA(ガイオンソフト株式会社)を用いた。冠動脈撮像法は血流が白く描出され、特に閉塞した冠動脈瘤では、異常な高信号で描出されるSSFP法と血流を黒く描出し、冠動脈瘤内の血栓や内膜肥厚を描出することができるBlack Blood法と呼ばれるTSE BB法を用いた。

【結果】

SSFP法で、左冠動脈前下行枝に再疎通血管と思われる所見を認め、TSE BB法で、血栓が右冠動脈に確認できた(図1)。左冠動脈前下行枝の末梢側で狭窄が疑われたこと、また、この頃、胸の絞扼感を訴えたため、MR心筋造影(Gd造影剤)を追加施行した。負荷(ATP静注)時に、左心室短軸の中隔前壁に造影剤がPerfusionされず黒

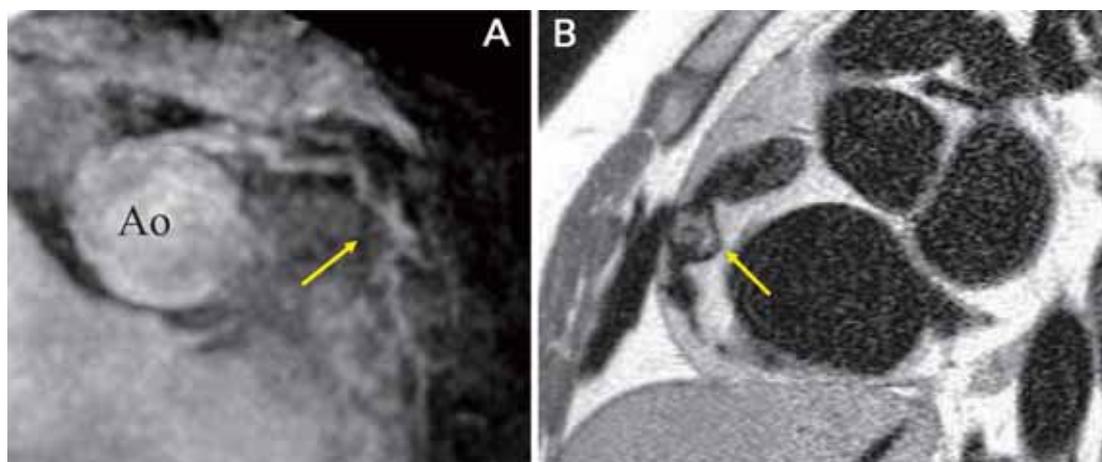


図1 MRA像

- A : 左冠動脈．蛇行を伴い何本かに分かれた再疎通血管(矢印)(SSFP法で血流が白く描出される)
Ao : 大動脈
- B : 右冠動脈．瘤内の血栓が白く描出される(矢印)(TSE BB法で血流は黒く描出される)



図2 Delayed Enhance MRI

造影剤が梗塞心筋部位に残存し、白く高信号で示される(矢印)



図3 Volume Rendering 法

バイパスグラフト(矢印)と冠動脈が末梢まで描出されている

く抜け、すなわち、その部位の心筋虚血を認めた。Delayed Enhance MRIは、造影剤が心筋梗塞部位に残存し、白く高信号で示され、梗塞心筋壁と正常心筋層の厚さの割合で心筋のバイアビリティーが評価される方法¹⁾であるが、本報告例では、左心室中隔前壁の心筋内膜下層に約25～50%の厚みの心筋梗塞を認めた。すなわち、十分なバイアビリティーの存在が証明された(図2)。心筋梗塞範囲は、心基部から心尖部まで広がり、左冠動脈前下行枝近位部の狭窄が示唆された。同日に行われたRI心筋イメージングでは、明らかな心筋梗塞、虚血所見を認めなかった。

日本医科大学にACバイパス術を依頼し、術前の心臓カテーテル検査でMRAと同様の冠動脈画像が確認され、左心室造影では、左心室中隔前壁から心尖部にかけてと下後壁にHypokinesisが認められた。

ACバイパスは、左内胸動脈を左冠動脈前下行枝に、右内胸動脈を右冠動脈に吻合された。

術後MRAで、バイパスグラフトと冠動脈がVolume Rendering法で描出され、末梢冠動脈まで血流が認められた(図3)。また、Cine MRIの術前後の比較で、術後に壁運動の改善が確認された。術後のMR心筋造影におけるATP負荷Perfusionでは、前壁中隔で低信号を示し、この部位で梗塞内膜は時間が経過しても低信号を保っているのに対し、その外側の心筋層では一瞬遅れて造影効果が確認された。これは、バイパスを介する血流が遅れて到達するための所見と考えた。

【考察】

従来、川崎病後冠動脈瘤に対する経過観察は心臓カテーテル検査とRI心筋シンチグラムが中心であったが、巨大冠動脈瘤や心筋梗塞の症例では、幼少時期より検査回数が多くなり、患者への侵襲も大きい。そのため、年長時に、しばしば脱落例がみられる。

今回は、脱落例に非侵襲的検査であるためにMRIによる冠動脈および心筋梗塞、心筋バイアビリティーの評価が行い得た結果、ACバイパス術の適応となった。また、術後はバイパス開存、冠動脈の状態、虚血の改善、心機能の回復の評価が可能だった。

心臓カテーテル検査拒否例に、術前、術後の経過観察を含め、MRIの有用性が明らかにされた。とりわけ、MR心筋造影は、従来のRI心筋シンチグラムと比較して、心筋梗塞病変の内膜下から外膜方向への進達度が高空間分解能と高コントラスト分解能で得ることができ、3次的に心筋梗塞巣を描出し、血行再建後の機能回復予測、経過観察に対しても、精度の高い診断を可能にする画期的な方法であると考えられた。

(参考文献)

1) 本康宗信、他：日本循環器学会専門医誌，13：53～58，2005

MR Coronary Vessel Wall Imaging による川崎病冠動脈病変の描出について

Spiral Black Blood Sequence の描出評価

東京通信病院放射線科

武村 濃、是永建雄

東京通信病院小児科

鈴木淳子、北爪 勉、稲葉利佳子

日本赤十字社医療センター小児科

園部友良、土屋恵司

【目的】

MR Coronary Black Blood Imagingによる冠動脈血管壁病変の描出を川崎病冠動脈障害例に施行し、X線冠動脈造影や心エコー検査所見と比較検討した。

【使用装置】

MRI装置は、Philips社製Gyrosan Intera 1.5Teslaを使用した(使用コイル: Synergy Cardiacコイル、Flex Mコイル)。撮像シーケンスは、脂肪抑制併用2D Black Blood法(BB)で(TR/TE/FA = 31/5.1/90、スライス厚 = 1 ~ 5 mm、K Space Order = Spiral Scan)、スライス断面は、全て冠動脈の短軸断面とした。心電図同期と呼吸同期法を併用するため、自然呼吸下で検査を施行した。6歳以下の症例に対しては、検査時に睡眠導入(トリクロロールシロップ0.8 ~ 1.0 mg/kg)を行った。

【対象症例】

BBによる冠動脈血管壁描出を65例に施行した。対象年齢は、5ヵ月から38歳6ヵ月(中央値: 8歳7ヵ月、心拍数: 50 ~ 125/分(平均85.3/分))で、冠動脈瘤76カ所、冠動脈拡張36カ所、閉塞瘤13カ所、再疎通血管3カ所であった(表1)。心エコー検査は、全例MR検査前に行い、X線冠動脈検査を行った症例は、15例である。

【方法】

心エコー検査では、内膜肥厚は血管壁に平行なエコー輝度の低いラインとして(1)、血栓は冠動脈瘤内に輝度の高い塊として描出されるものを、血栓と考えた。MR Angiography (MRA)では、均等な同心円上の厚い壁を内膜肥厚、壁不整な塊として内腔に突出するものを血栓と考えた。しかし、客観的に明瞭に区別することは、しばしば困難であり、今回は“内膜肥厚あるいは血栓”として病変を検討した。

【結果】

BBによる内膜肥厚もしくは血栓の描出は、冠動脈瘤においては右冠動脈28カ所、左冠動脈前下行枝24カ所、左冠動脈回旋枝4カ所、冠動脈拡張に対して右冠動脈3カ所、左冠動脈前下行枝11カ所に認め、閉塞瘤においては右冠動脈11カ所、左冠動脈前下行枝2カ所、さらに再疎通血管においては右冠動脈3カ所に認めた。X線冠動脈造影では内膜肥厚、血栓の評価はできなかった。心エコー検査での内膜肥厚あるいは血栓の評価は、65例中22例であった。MRIによるBBでは、75枝で内膜肥厚あるいは血栓の評価が行え、心エコー検査の22枝より53枝多く評価可能であった。BB検査の成功率は97%で、不成功の1例は、心拍変動が激しく明瞭な画像を得ることが出来な

表1 冠動脈障害病変の存在する枝

病変	病変数	右冠動脈	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝
冠動脈瘤	76	44	29	3
拡張	36	7	29	
閉塞瘤	13	12	1	
再疎通	3	3		

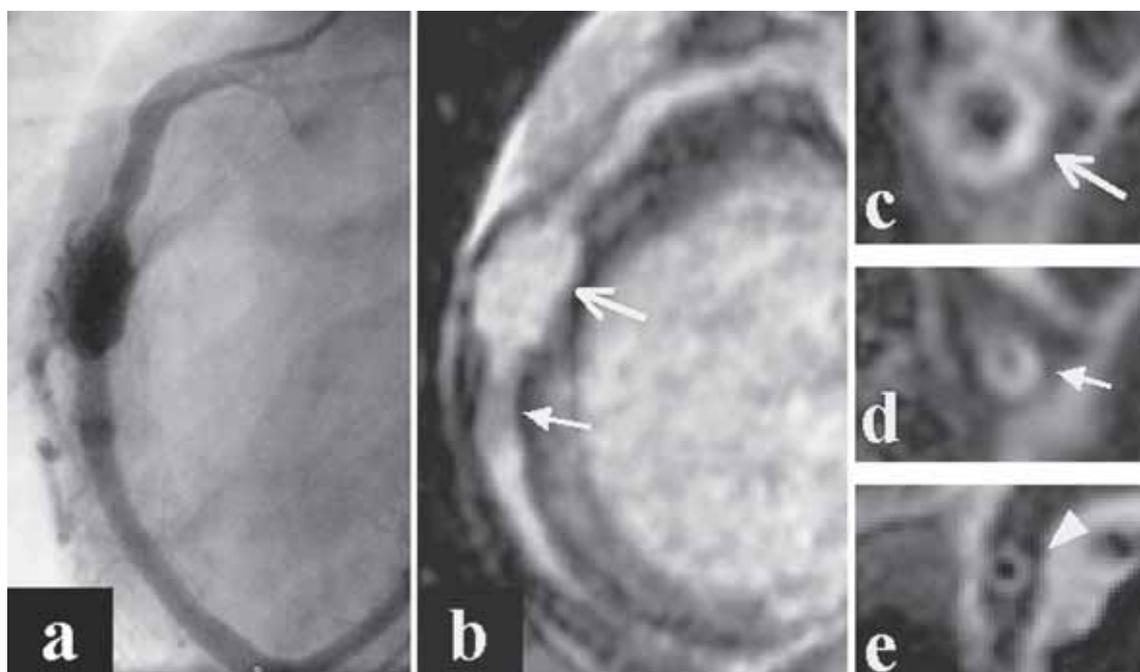


図 1 25 歳男性の右冠動脈瘤内膜肥厚画像

- a : X 線冠動脈造影検査画像(2003 年施行)
- b : 非造影 Steady State Free Precession(SSFP)法(2005 年施行)
- c : 脂肪抑制併用 BB 法で冠動脈瘤の横断像で軽度内膜肥厚が確認される(白矢頭)
- d : 脂肪抑制併用 BB 法で瘤の流出口部横断像で中等度内膜肥厚が確認される(白矢印)
- e : 正常ボランティア(26 歳男性)の右冠動脈で内膜肥厚はなし(白三角)

かった(図 1)。

【考察】

川崎病冠動脈障害の血管内膜肥厚は、冠動脈瘤の流入口部や流出口部に出現しやすく(2)、局所性狭窄進行の原因となる。内膜肥厚の増殖作用は、遠隔期においてもなお活発であることは、冠動脈組織の免疫組織学的検討で明らかにされており(3)、心筋梗塞や突然死が血栓性閉塞のみではなく、内膜肥厚による局所性狭窄で起きることも、剖検などで確認されている(4)。

一方、冠動脈造影で正常化が確認された冠動脈瘤の退縮部位に、有意な内膜肥厚が見られている。現在まで、内膜肥厚の描出は、侵襲性の高い血管内エコー検査が唯一の診断法であった(5)。非侵襲的冠動脈検査として、MRCA の有用性は報告があるが(6)、従来のシーケンスは、冠動脈内の血流を高信号に描出する SSFP 法と血流を抑制する BB TSE 法であり、SSFP 法は、血管内評価のみで、BB TSE 法は血管内評価と血栓の評価は行えたが、内膜肥厚や新生血栓を明瞭に画像化することはできなかった。

今回施行した脂肪抑制併用 BB は、従来の BB TSE 法と異なり、血栓や内膜肥厚診断にきわめて有用であることが判明した。また、BB は呼吸同期法を併用するため、呼吸停止が不可能な乳幼児に対しても検査を可能にし、急性期冠動脈瘤の急激な変化に対して、血管壁の新鮮血栓から内膜肥厚までの変化を、非侵襲的に経過観察することが可能であった。

【結語】

MRI による Black Blood 冠動脈血管壁描出は、冠動脈の内膜肥厚や血栓を、非侵襲的に評価可能にする有用性の高い検査である。

(参考文献)

- (1)Hamaoka A et al. Linear shadows in coronary aneurysms detected by two-dimensional echocardiography in Kawasaki disease. 8th International KDS Abstract. 2. 2005
- (2)Niimi H et al. Regional stress and deformation in an aneurismal dilatation of arteriols. Microvasc Res 54 : 17, 1980

- (3) Suzuki A et al. Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease. Immunohistochemical study. Circulation 101 : 2935 ~ 2941, 2000
- (4) Tanimoto T et al. An autopsied case of an elementary school boy with sudden death four years after Kawasaki disease ; On the problem of present method of cardiac mass screening of school children. Jpn Circulation J 45 : 1438 ~ 1442, 1981
- (5) Suzuki A et al. Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol 27 : 291 ~ 296, 1996
- (6) Gerald F et al. Coronary magnetic resonance angiography in adolescents and young adults with Kawasaki disease. Circulation, 105 : 908 ~ 911, 2002

一般演題

不全型を呈した川崎病の1例

海老名総合病院小児科
宮下朋子、越野浩江、箕浦克則

北里大学医学部小児科
石井正浩、中畑弥生

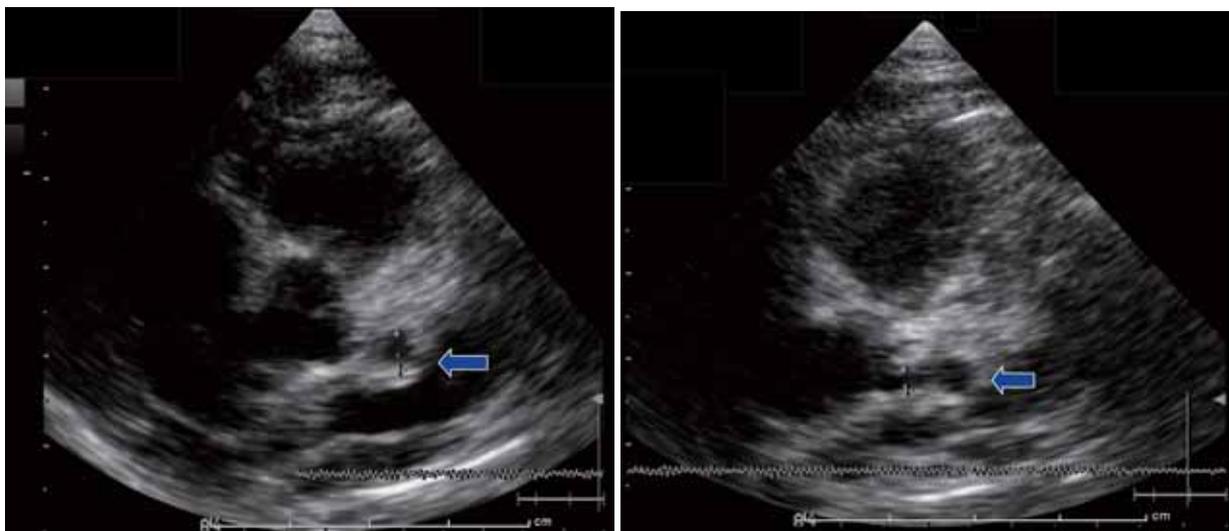
【はじめに】

川崎病は、現在、原因が特定されていないため、特徴付けられる臨床所見により診断がなされているが、診断の手引きの5/6症状を満たさない不全型も多く経験されている。

今回、私どもは、初診時に症状が揃わず、また非典型的な経過をたどり、心血管病変を合併した川崎病不全型の症例を経験したので報告する。

【症例】

4ヵ月男児。主訴は発熱、発疹、両側眼球結膜充血。3月22日より鼻汁、鼻閉があり、3月23日より37.8 の発熱と紅斑が出現したため近医を受診し、抗菌薬などを処方され帰宅した。しかし、その後も38 台の発熱が持続し、また、紅斑も全身へと広がったことから3月24日に再診し、精査加療目的にて当院を紹介受診となった。



左冠動脈回旋枝 4.1 mm の冠動脈瘤 (矢印)

左冠動脈前下行枝 2.9 mm の冠動脈瘤 (矢印)

図1 心エコー検査所見

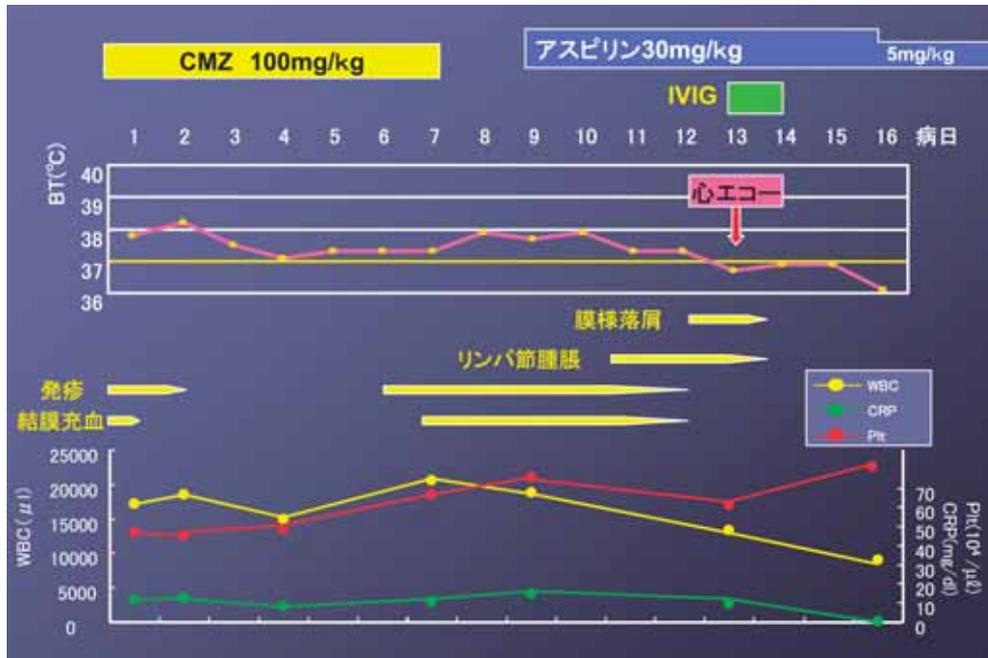


図2 入院後経過表

IVIG：免疫グロブリン療法 CMZ：セフメタゾン
 BT：体温 WBC：白血球数 Plt：血小板数

入院時、発熱、両眼球結膜充血、体幹四肢に環状紅斑を認めた。頸部リンパ節腫脹、四肢末端の変化、口唇・口腔所見、BCG接種部位の発赤は見られなかった。血液検査では白血球数17,200/μ雀、CRP 3.92 mg/d雀と炎症反応の上昇が見られた。

所見より川崎病も疑ったが、症状が2/6であり、鼻汁・鼻閉など感冒様症状があったことから上気道炎を考え、第1病日より抗生剤投与を開始した。第2病日、両眼球結膜の充血が消失し、発疹の消退傾向を認めた。第4病日には解熱し、白血球数15,000/μ雀、CRP 3.01 mg/d雀と炎症反応に若干の改善を認めたが、完全には陰性化しなかったため、抗生剤投与を継続した。

しかし、第7病日、両眼球結膜充血、発疹が再燃し、また、白血球数20,500/μ雀、CRP 3.56 mg/d雀と炎症反応の増悪を認めた。第8病日より38の発熱が見られ、第9病日には白血球数18,800/μ雀、CRP 4.85 mg/d雀、血小板数75.5万/μ雀となったことから再び川崎病を疑い、アスピリン内服を開始した。第11病日には解熱したが、第13病日に後頭部のリンパ節腫脹が出現し、同日施行した心エコー検査にて右冠動脈1.6 mm、左冠動脈前下行枝2.9 mm、左冠動脈回旋枝4.1 mmの冠動脈瘤を認めた(図1)。

そこで、川崎病と確定診断し、免疫グロブリンの投与を開始した。免疫グロブリン投与後、第12病日より36台へ解熱。第16病日には白血球数正常、CRP 0.72 mg/d雀と炎症反応の改善を認めたことからアスピリンを減量とし、第18病日に退院となった(図2)。

退院後、北里大学病院へ紹介となり、心臓カテーテル検査にて、心エコー検査所見と同様の冠動脈瘤を認めた。以後は、外来にて定期経過観察中である。

【結語】

今回の症例では、入院時に発熱、両眼球結膜充血、全身の環状紅斑を認め、川崎病を疑いながらも、感冒様症状があったこと、抗生剤投与にて症状改善が見られたことから、心エコー検査による確定診断が遅れ、心血管病変を合併した。

乳児の川崎病では、症状の揃わない不全型も多く、それらの中には心血管後遺症を呈するものも存在する。

乳児の発熱疾患の鑑別においては、川崎病の経過が非典型的な場合があることも念頭に置き、心エコー検査を積極的に行うなど、早期の確定診断が必要であると考えられた。

血管内超音波所見よりステント留置術を選択した右冠動脈狭窄の1例

北里大学医学部小児科

石井正浩、木村純人、緒方昌平、中畑弥生

北里大学医学部循環器内科

福田直人、森口昌彦

【はじめに】

川崎病による冠動脈狭窄病変に対してのカテーテル治療の有効性は、認められている。特に、ローターブレード法は、遠隔期の石灰化が著明な症例においても、狭窄部位の解除が可能であり、川崎病冠動脈狭窄病変に対するカテーテル治療の第一選択となっている。しかし、狭窄病変の形状などにより、治療困難な症例も存在する。

【症例】

14歳男児。6歳時に川崎病を発症し、右巨大冠動脈瘤(11 mm)、左冠動脈瘤(6 mm)を認めた。8歳時に、右冠動脈内に血栓を形成し、経皮的血栓溶解術を施行している。今回、フォローアップの選択的冠動脈造影にて、右冠動脈セグメント2に高度の狭窄所見を認めた(図1左)。また、ジピリダモール負荷心筋シンチグラフィーにて、可逆性の心筋虚血所見を下壁に認めた。

以上より、カテーテル治療の適応と考えた。選択的冠動脈造影にて右冠動脈起始部の屈曲を認め、十分なサイズのローターブレードのバーの使用が困難であると判断した。狭窄部位を、血管内超音波法(IVUS)にて観察したところ、病変部は図2に示したように、内膜の肥厚が主病変で石灰化が軽度であったことより、ステント留置術を選択した。3.5 mm × 1.8 mmのVisionステントを狭窄部に留置し、16気圧で拡張し、狭窄部位の解除に成功した(図1右)。

【考案】

今回、カテーテル治療の方法としてステント留置術を選択した理由として、川崎病におけるステント留置術の有効性が既に報告されていることが挙げられる。自験例9例の川崎病による狭窄病変に対してステント留置術を試み、病変部位に全周性の高度の石灰化を血管内超音波法で認めた1例を除き、8例(88%)で狭窄部位の解除に成功した。その後、10年間の観察で、8例中7例(88%)は良好な開存を示している(Ishii et al: Circulation 105: 3004 ~ 3010, 2002)。また、本成績は、薬剤溶出性ステントは含んでいない。川崎病においては通常のスチントで、急性期および遠隔期で良好な開存が得られるため、長期にわたり抗血栓療法が必要となる薬剤溶出性ステントの

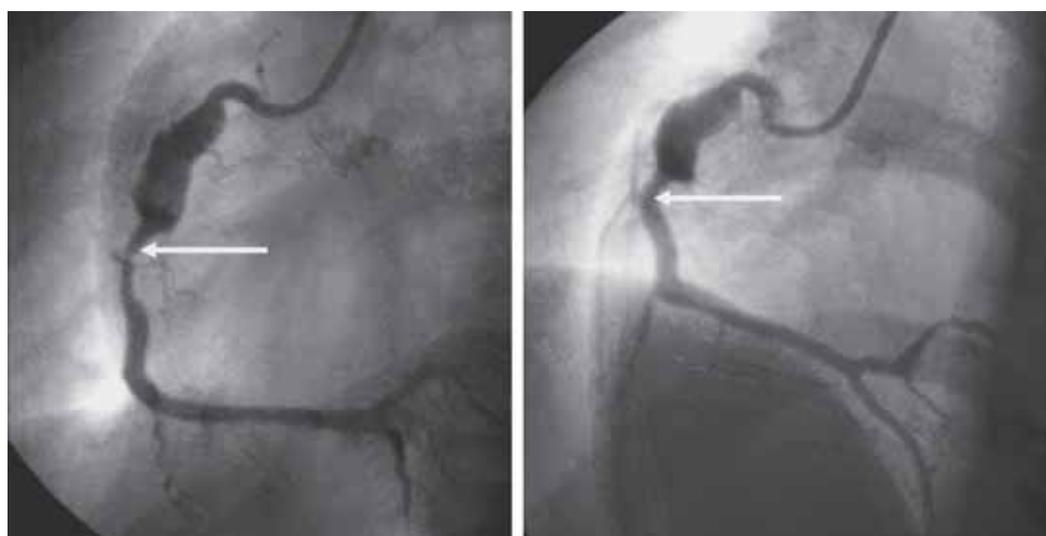


図1 右冠動脈造影像

左：ステント留置術前 右：ステント留置術後

留置は、今回は選択しなかった。

【結語】

ステント留置術は、石灰化が軽度の川崎病狭窄病変に対して有効であった。血管内超音波法は、カテーテル治療の方法の選択に有効である。

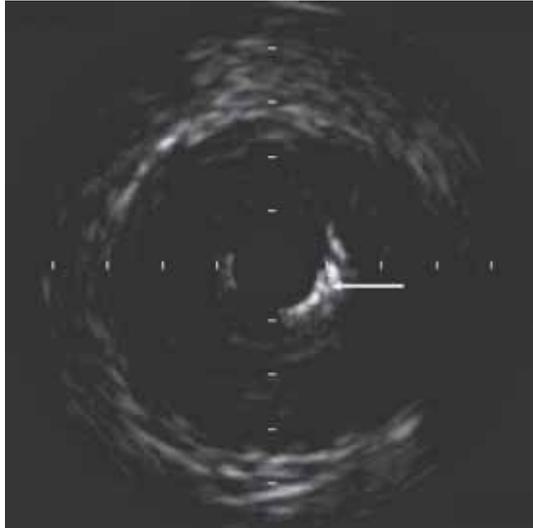


図2 血管内超音波像

一般演題

胸痛を契機に判明した3枝病変を伴う乳児期に川崎病を罹患したと考えられる成人例

昭和大学横浜市北部病院循環器センター

上村 茂、中島邦喜、加藤源太郎、丸田一人、岡田良晴、磯村直栄、落合正彦

昭和大学医学部第1外科

手取屋岳夫

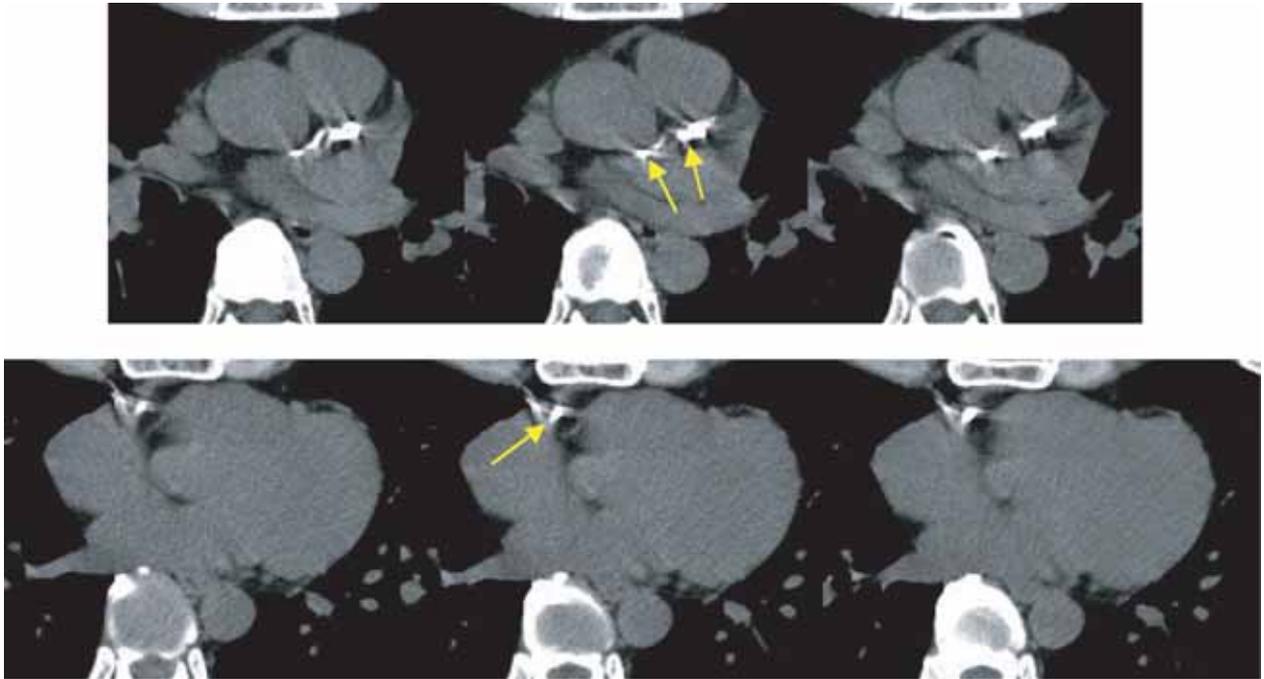
【はじめに】

1967年に、川崎病が初めて報告された。また、川崎病の第1回全国調査は1970年に行われ、川崎病の冠動脈病変に基づく死亡例の報告が、初めて確認された。今回の報告例は、1966年または1967年の乳児期に、川崎病の不全型に罹患した可能性があり、さらに、冠動脈瘤を伴う狭心痛を惹起した稀な例と考えられる。

【症例】

1966年生まれ、39歳の男性。1年前から、200～300mの歩行で、左胸部に激痛を生じるようになった。安静時12誘導心電図でII・III・aVF誘導のT波の陰性化を認めた。しかし、STの変化は認めず、有意のQ波の出現も認めなかった。血液検査では、白血球数3,340/μm³、CRP 0.21 mg/d³、AST 59 IU³、ALT 74 IU³、CK 31 IU³、トロポニンT迅速法が陽性、トロポニンT 0.10 ng/m³、ミオシン軽鎖I 2.2 ng/m³のため、不安定狭心症および急性心筋梗塞の疑いで緊急入院した。

赤沈2 mm/1時間、抗ssDNA抗体5.6、抗dsDNA抗体3.2、抗核抗体(EIA)15.3、他の自己抗体の有意な異常は認めなかった。補体も正常範囲、血糖値も異常は認めなかった。胸部単純ヘリカルCT検査では、左冠動脈主幹部から前下行枝および右冠動脈#2-3にかけて強い石灰化像を認めた(図1)。心エコー検査では、左心室拡張期径=44 mm、左心室収縮期径=29 mm、左心室駆出率=63%、短縮率=34%で明らかな壁運動異常は、認めなかった。Tc-99m-PPNによる安静時心筋シンチグラムでも梗塞所見はなく、左心室駆出率=55%であった。冠動脈造影検査(図2)を実施したところ、#2; 99%(長い狭窄)、#4後下行枝; 100%、#6; 冠動脈瘤(大)、#7; 100%、#11; 90%、の3枝病変を認めた。入院1週時に、左内胸動脈 左冠動脈前下行枝、右内胸動脈 第1対



上段：左冠動脈部石灰化 下段：右冠動脈部石灰化

図1 胸部単純ヘリカルCT検査像



右冠動脈

左冠動脈

図2 冠動脈造影像

角枝、大動脈 橈骨動脈 鈍角枝冠動脈、右胃大網動脈 4後下行枝の吻合術を実施した。術中、#2と#6に、7 mm径の硬い冠動脈瘤を認めた。術後、冠動脈造影検査を実施したが、各吻合の開存は良好であった。

入院中、母親の記憶から乳児期に15日間の発熱持続とBCG部位の強い発赤と腫脹を生じ、10日間入院治療を受けていたことが判明した。発疹、眼球結膜の充血には気付かれていなく、手指などの落屑・口唇の変化・頸部リンパ節腫大にも気付かれていなかった。入院していた病院への問い合わせを行ったが、現在、小児科は閉鎖されており、カルテも保存されていなかった。少なくとも39年前に不全型川崎病に罹患した可能性が強く推察された。

【まとめ】

川崎病に伴う冠動脈病変の遠隔期では、強い石灰化を伴う冠動脈瘤・狭窄の合併が多く、CT検査は、その把握に有用であった。1967年以前に生まれた成人例の冠動脈病変の診察時にも、川崎病の症状を意識して問診し、冠動脈瘤など川崎病に特徴のある冠動脈病変の認識が必要である。さらに、同様症例の集積が、川崎病の出現した時期の解明および冠動脈病変の長期予後の解明に、重要な意味を持つと考えられる。

川崎病に対するステロイドパルス療法

東京都立清瀬小児病院循環器科

三浦 大、河野一樹、武井 大、松岡 恵、大木寛生、葭葉茂樹、佐藤正昭

【はじめに】

川崎病に標準的な免疫グロブリン療法(IVIG)を行っても、10～20%の症例では発熱などの症状が改善せず、しばしば冠動脈病変が発生する。このようなIVIG不応例は、日本でも欧米でもガイドラインに推奨されているように、一般にIVIG追加で治療されている。

私どもは、IVIG追加例の後方視的検討により、追加前発熱日数(10日間以上)が冠動脈病変の独立した危険因子であることを報告した。すなわち、発熱10日間未満でIVIGを追加すれば、冠動脈病変を抑制し得る可能性がある。

IVIG追加にも不応の重症例の治療は、臨床上的最重要課題である。IVIG追加に不応の割合は、20～30%と初回IVIGに不応の割合を上回る。IVIG追加に不応の例の治療法として、3回目のIVIG、ステロイド療法、免疫抑制剤、ウリナスタチン、インフリキシマブ、血漿交換などが試みられている。

ステロイド療法は、プレドニゾロン(PSL)などの通常量投与とメチルプレドニゾロンの大量投与(ステロイドパルス療法、IVMP)に大別される。後者のステロイドパルス療法は、1996年のWrightらの報告以来、特に、IVIG不応例の治療法として世界的に注目されている。

一方、ステロイドパルス療法では不整脈、高血圧、消化器症状、痙攣などの副作用が、高率に出現することが知られている。私どもは、IVIG不応例を積極的にステロイドパルス療法で加療し、有用性だけでなく、安全性についても詳しく検討してきた。

【IVIG不応例に対するステロイドパルス療法とIVIG追加療法について】

まず、初回IVIG不応例に対するステロイドパルス療法とIVIG追加療法の無作為化比較オープン試験を行った(図1)。対象は、2001年1月～2003年5月に入院した川崎病175例のうち、IVIG(2g/kg/24時間)に不応であった22例(12.6%)である。これらを実験群に2群に分け、IVMP(メチルプレドニゾロン30mg/kg/2時間、1日1回、3日間、ヘパリン併用)または、IVIG追加(2g/kg/24時間)により加療し、臨床所見を比較した。

ステロイドパルス療法によって速やかな解熱が得られたが、一部の症例に発熱の再燃が生じた(図1)。

ステロイドパルス療法群における最高体温は、IVIG追加療法群に比し、投与後2日目では有意に低値であったが、3日目以降では、有意差を認めなかった。ステロイドパルス療法群の発熱例は、投与後3日目までは有意に低

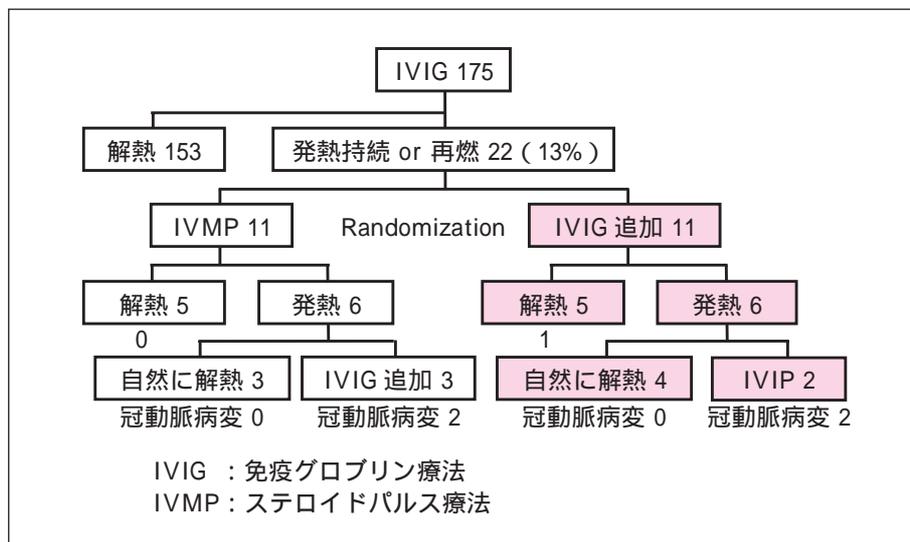


図1 ステロイドパルス療法(IVMP)と免疫グロブリン療法(IVIG)追加療法との比較試験のプロトコール

率であったが(1/11 vs. 8/11、 $P < 0.001$)、投与後4日目以降は同数となり、治療を要した例と冠動脈病変の割合も有意差がなかった(図2)。

ステロイドパルス療法群の血液検査では、ステロイドの作用を反映し、白血球数(投与後2日目の中央値20.4 vs. $14.1 \times 10^3/\mu\text{雀}$ 、 $P = 0.02$)、好中球数(15.7 vs. $10.5 \times 10^3/\mu\text{雀}$ 、 $P = 0.01$)、血糖値(128 vs. 93 mg/d雀、 $P = 0.002$)が有意に高値を示し、高血糖を呈した例も高率であった(表1)。

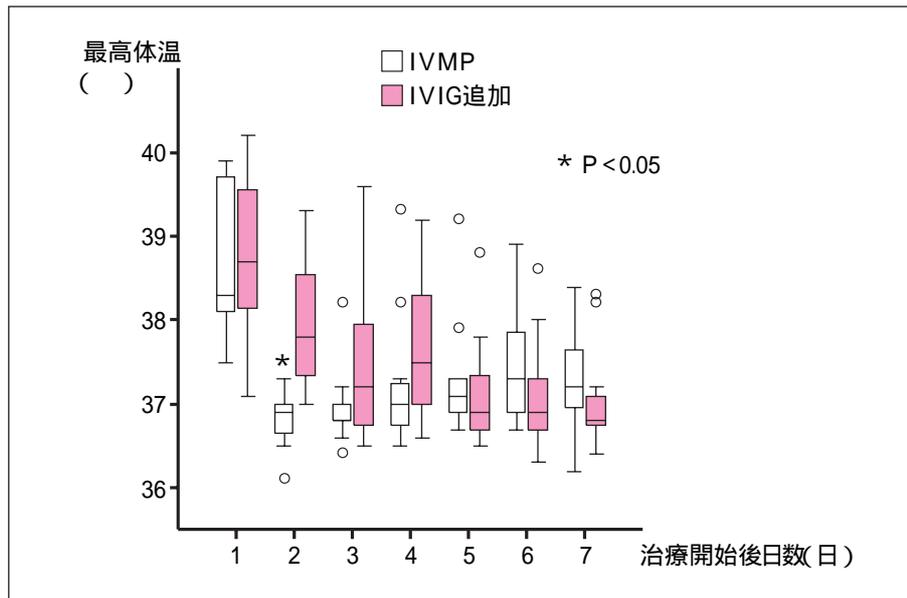


図2 体温の変化

箱の中の線は中央値、下端は25パーセント点、上端は75パーセント点に相当する。ヒゲの下部境界線は下端から箱の長さの1.5倍以内の最小値を、上部境界線は上端から箱の長さの1.5倍以内の最大値を、印ははずれ値を示す。両群の比較には反復測定分散分析を用いた。

IVIG：免疫グロブリン療法、IVMP：ステロイドパルス療法

(Miura et al : Arch Dis Child. 90 : 1096 ~ 1097, 2005 より引用、一部改変)

表1 副作用の比較

	IVMP (n = 11)	IVIG 追加 (n = 11)	P 値
心拍数 (/分)	68 (63, 76)	98 (76, 110)	0.01
洞性徐脈	9 (82%)	2 (18%)	0.01
最低体温 ()	35.4 (0.4)	36.1 (0.5)	0.0002
低体温 (< 35.0)	1 (9%)	0 (0%)	1.00
高血圧	10 (91%)	6 (55%)	0.15
高血糖 (> 125 mg/dl)	6 (55%)	0 (0%)	0.01
APTT 短縮	3 (27%)	2 (18%)	1.00
塞栓症	0	0	
便潜血	0	0	

連続変数のうち、正規分布する値は平均値(標準偏差)で示し t 検定で、しない値は中央値(25パーセント点、75パーセント点)で示し Wilcoxon の順位和検定で、名義変数は Fisher の正確な検定で比較した。

IVIG：免疫グロブリン療法、IVMP：ステロイドパルス療法、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間。

(Miura et al : Arch Dis Child. 90 : 1096 ~ 1097, 2005 より引用、一部改変)

CRP 値と活性化部分トロンボプラスチン時間の変化は、有意差がなかった。

その他のステロイドパルス療法の副作用に関しては、洞性徐脈が最も特徴的であった。重症不整脈は認めなかったが、ステロイドパルス療法の際は、モニター心電図により注意深く観察するべきである。

ステロイドパルス療法群では、体温が急速に低下し、最低体温は有意に低値を示した。

高血圧は、ステロイドパルス療法群に多い傾向があったが、有意差はなかった。これらのバイタルサインの変化は、いずれも一過性で自然に回復した。塞栓症、消化管出血、痙攣、2次感染といった重篤な副作用は、両群とも認めなかった。

2001年10月以降のステロイドパルス療法群7例とIVIG追加群8例に対し、川崎病の病態に関わるサイトカインを測定した。ステロイドパルス療法群において、IVIG追加群に比し、投与後4日目ではTNF（腫瘍壊死因子）（前値との比の平均値0.50 vs. 1.01、 $P = 0.02$ ）と単球走化性蛋白（MCP 1）（0.53 vs. 0.93、 $P = 0.045$ ）は、有意に抑制されたが、7日目では有意差がなかった。インターロイキン（IL 6）と血管内皮増殖因子（VEGF）は、有意差はないものの、投与後4日目では低値、7日目では高値の傾向を示した。したがって、これらのサイトカインに対するステロイドパルス療法の抑制作用も、早期に出現するが、再燃を伴うことが示唆された。

以上のように、ステロイドパルス療法は、速やかに川崎病の炎症を抑制し、冠動脈病変の防止効果もIVIG追加に匹敵することから、安価なステロイドパルス療法を、初回IVIG不応例に用いるという方針は、経済的には認容されるかもしれない。

しかし、一部の症例で中止後に再燃を伴うこと、重篤ではないものの副作用が目立つことから、同等性のエビデンスが確立するまでは、米国のガイドラインに沿い、初回IVIG不応例にはIVIG追加を行い、さらに不応の際にステロイドパルス療法を検討することが妥当と考える。

現在、私どもは、IVIG追加不応例に対し、発熱の再燃を防止するため、IVIG後にプレドニゾロン1 mg/kg/日を7日間経口投与し、以後7日間かけて漸減中止する後療法を行っている。また、ステロイドによる副作用防止のため、ヘパリン、抗生剤、抗潰瘍剤を併用している。

【最近の治療方針について】

2003年7月以降の3年間、IVIG（2 g/kg/24時間）で加療した259例の川崎病のうち、51例（19.3%）に同量のIVIG追加を行い、さらに不応であった15例（29.4%）をIVMP後プレドニゾロン投与で加療した（図3）。ステロイドパルス療法後の発熱の再燃は、2/15例と少なかった（後療法のない場合の6/11例に対し $P = 0.04$ ）。プレドニゾロン漸減中に再燃した1例はプレドニゾロンの一時的増量で、プレドニゾロン中止後に再燃した1例は、3回目のIVIGで対応した。

全259例中、冠動脈病変は3例（1.2%）のみに発生した。初回IVIGに反応した1例（巨大冠動脈瘤）とIVIG追加

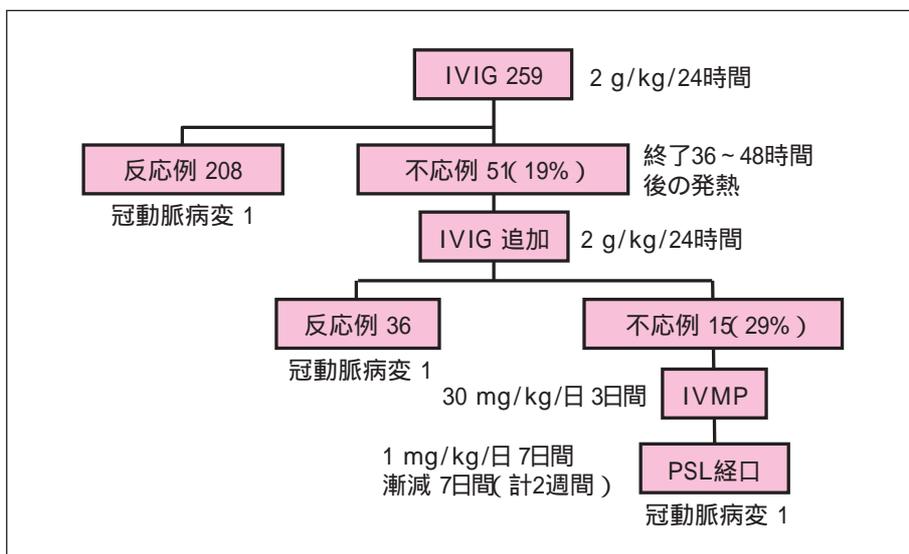


図3 現在の東京都立清瀬小児病院のプロトコール

IVIG：免疫グロブリン療法、IVMP：ステロイドパルス療法、PSL：プレドニゾロン

に反応した1例(瘤)は、いずれも第10病日と診断が遅れた例で、IVMP後プレドニゾン投与を行った1例(拡大)は、プレドニゾン中止後の発熱例であった。早期に診断できれば、IVIG追加不応例に対するステロイドパルス療法後プレドニゾン投与によって、冠動脈瘤を皆無にすることも可能であろう。

最近、米国で、初回IVIGとステロイドパルス療法の併用療法に関する無作為化比較二重盲検試験が行われた。IVIG + ステロイドパルス療法群(101例)では、IVIG + プラセボ群(98例)に比し、初回入院期間は有意に短縮したが、全入院期間と発熱期間は有意差がなく、発熱の再燃例があったものと推測する。冠動脈病変の割合は、両群で有意差がなかった。本試験により、初回治療として、ステロイドパルス療法の適応はないという結論が導かれた。

【結語】

川崎病に対するステロイド療法には、必要性、時期(初回からかIVIG不応例か)、適応(全例か選択か)、投与量(プレドニゾンかステロイドパルス療法か)、投与期間など多くの課題が残されている。これらの課題を含め、IVIG不応例の適切な管理法を明らかにするためには、わが国でも、国際的評価に耐え得る大規模臨床試験に取り組まなければならない。

本誌掲載論文は、以下のホームページに公開されていることから、引用論文として使用することができます。

関東川崎病研究会のホームページアドレスは、

<http://www.kawasaki-disease.org/tokyoren/index.html>

また、川崎病研究総合ホームページは、

<http://www.kawasaki-disease.org> よりリンクできます。

関東川崎病研究会入会案内

関東川崎病研究会では、研究会のより一層の発展のため、研究会の目的に賛同される方の入会を随時受付しております。入会方法は下記のとおりです。

【研究会目的】

関東川崎病研究会は、川崎病の学術的知見と患者の生活の質などの向上をはかるとともに、研究者相互の連携と親睦を深めることを目的とします。

【入会資格】

関東川崎病研究会の目的に賛同される方なら制限はありません。

【入会時費用・年会費】

入会金、年会費は無料です。

【入会方法】

申込先：E-mailにて、下記の申込事項を記載の上申込みください。

E-mail : tokyo-br@nihon-pharm.co.jp

申込記載事項

氏名（ふりがな）

所属

連絡先（住所、電話番号、FAX番号、E-mailアドレス）

【問い合わせ先】

日本製薬株式会社内 関東川崎病研究会

電話：03 3864 9236



第18回関東川崎病研究会風景

関東川崎病研究会運営委員（平成18年6月24日現在）

顧問	川崎 富作（日本川崎病研究センター長）
	直江 史郎（東邦大学名誉教授）
運営委員長	菌部 友良（日本赤十字社医療センター：小児科部長）
副運営委員長	佐地 勉（東邦大学医療センター大森病院：第一小児科教授）
会計	小川 俊一（日本医科大学付属病院：小児科教授）
	野中 善治（昭和大学横浜市北部病院：小児科助教授）
委員	浅井 利夫（東京女子医科大学東医療センター：スポーツ健康医学センター教授）
	阿部 淳（国立成育医療センター研究所：免疫アレルギー研究部免疫療法研究室長）
	鮎 沢 衛（日本大学医学部附属板橋病院：小児科講師）
	石井 正浩（北里大学医学部：小児科教授）
	今田 義夫（日本赤十字社医療センター：小児科副部長）
	上村 茂（昭和大学横浜市北部病院：循環器センター教授）
	白石 裕比湖（自治医科大学付属病院：小児科教授）
	関 一郎（東京都立墨東病院：小児科部長）
	高橋 啓（東邦大学医療センター大橋病院：病院病理部助教授）
	寺井 勝（千葉大学大学院医学研究院：小児病態学助教授）
	野間 清司（のま小児科：院長）
	柳川 幸重（帝京大学医学部附属病院：小児科教授）
	吉田 泰子（戸田中央総合病院：小児科部長）

（50音順）

『関東川崎病研究会レポート』第18号（年2回発行）

2006年11月1日発行

発行：日本製薬株式会社

営業本部医薬学術部医薬学術室 松下 仁

〒010 0031 東京都千代田区東神田1丁目9番8号

電話：03 3864 8414 FAX：03 3864 8410

編集：チューズプランニング

薬価基準収載

静注用人免疫グロブリン製剤

特定生物由来製品・指定医薬品・処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

献血グロベニン[®]-I-ニチャリ

〈乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン〉



■ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（禁忌）等については、
添付文書をご参照ください。

製造販売元（資料請求先）



日本製薬株式会社

〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

販売



武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号