

# 関東川崎病研究会レポート

No.21

---

第21回関東川崎病研究会

日時：平成19年12月1日(土)

会場：日本赤十字社医療センター

会長：戸田中央総合病院 吉田泰子

---

## 第21回関東川崎病研究会

### 一般演題(1)

座長 東京都立清瀬小児病院循環器科 三浦 大

#### 1. 川崎病を契機に発見された先天性左冠動脈閉鎖の1例

東京逋信病院小児科 勝又庸行

#### 2. 川崎病後重症冠動脈障害で未治療期間が15年にもおよんだ2例

日本大学医学部小児科学系小児科学分野 中村隆広

#### 3. 咽頭・頸部痛を主訴とした川崎病患者の特徴

戸田中央総合病院小児科 中川 良

### 一般演題(2)

座長 自治医科大学附属病院小児科 白石裕比湖

#### 4. 顔面神経麻痺を合併した川崎病の1例

東京都立広尾病院小児科 池谷 敬

#### 5. 神経症状を併発した川崎病児2例

北里大学医学部小児科 緒方昌平

#### 6. DICを伴う敗血症を合併し、点滴刺入部の同菌感染から皮膚壊死を生じた川崎病幼児例

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発達病態小児科学 石渡久子

#### 7. 好中球減少症に川崎病を発症した1歳女児例

東部地域病院小児科 松永展明

### 特別講演

座長 戸田中央総合病院小児科 吉田泰子

#### 川崎病後の血管床の生理学的変化—心血管事故のリスクとの関連—

埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科 先崎秀明

## 川崎病を契機に発見された先天性左冠動脈閉鎖の1例

東京通信病院小児科

勝又庸行、鈴木淳子、北爪 勉

東京通信病院放射線科

武村 濃

日本医科大学小児科

阿部正徳、小川俊一

## 【はじめに】

先天性の冠動脈奇形は、冠動脈疾患の中に占める頻度は低いが、小児の突然死の原因疾患としての割合は、低くはない。今回、私どもは、川崎病罹患後の冠動脈造影検査で見られた左冠動脈の閉塞が、川崎病によるものなのか、先天性の冠動脈閉鎖であるかの診断を確定するために、MRI検査を施行し、先天性冠動脈閉鎖の診断にいたった症例を経験したので報告する。

## 【症例】

症例は16歳の男性。月齢10ヵ月時に川崎病に罹患し、心エコー検査で左冠動脈に6~7 mmの冠動脈瘤があるといわれていた。3歳時、運動時に意識消失し、安静時12誘導心電図上I誘導でQSパターン、V<sub>2-5</sub>誘導のST低下を認め、左心室側壁から左心室下前壁にかけての心筋梗塞と診断された。X線選択的冠動脈造影検査で、左冠動脈が起始部から閉塞しており、冠動脈瘤は認められなかった。

その後の経過観察で、石灰化所見を全く認めないこと、心エコー検査上で左冠動脈主幹部の領域に管腔様の構造を認めたことから、16歳時に当院に紹介され、Magnetic Resonance Coronary Angiography (MRCA) およびMR心筋造影が施行された。

当院受診時の心エコー検査では、左冠動脈主幹部に管腔様の構造を認めた(図1)。安静時12誘導心電図では、明らかな異常所見は認めなかった。

[MRCA] 左冠動脈主幹部は描出されず、右冠動脈から左冠動脈前下行枝と左冠動脈回旋枝に血流の存在が確認された(図2)。

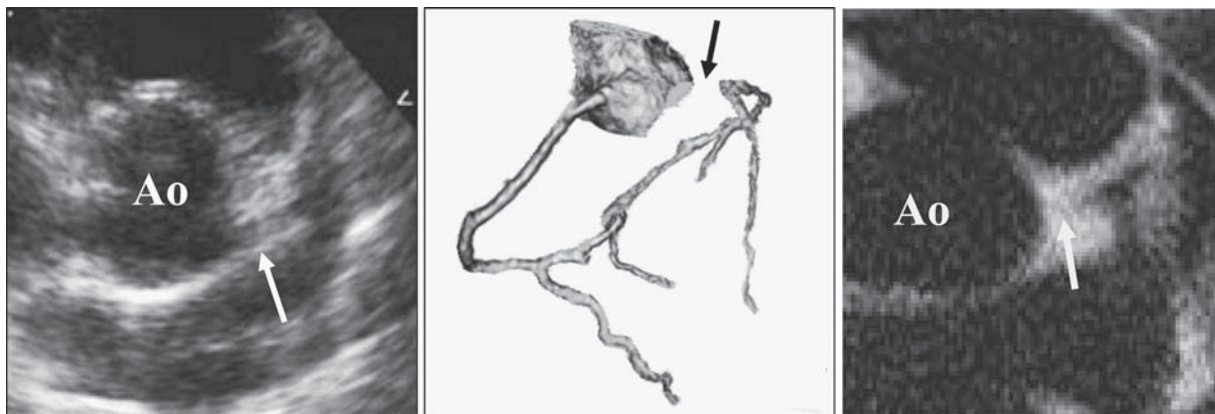


図1

図2

図3

図1 心エコー像

矢印：冠動脈

Ao：大動脈

図2 Volume Rendering像

矢印：左冠動脈主幹部

図3 Black Blood像

矢印：冠動脈

Ao：大動脈

次に、Black Blood法と呼ばれる血流が低信号として黒く描出され、血管壁構造や血管内腔の血栓が灰色に描出されるシーケンスで撮像したが、左冠動脈主幹部に血流を示す信号は認めなかった(図3)。

さらにSpiral BB法と呼ばれる方法で、冠動脈周囲の脂肪組織を抑制した血管横断面画像で、壁の内膜肥厚や壁に血栓の有無を観察する方法を施行したが、この方法でも血管の構造物は見られなかった。

[MR心筋画像] 大動脈—冠動脈バイパス術の適応を決めるために、MR心筋造影検査を施行した。Gadolinium造影剤を静脈注射し、左心室心筋を通過するファーストパスを観察することで、心筋レベルでの組織血流分布を評価し、虚血を診断する検査である。

本症例において、安静時、ATP負荷時ともに心基部から心尖部にかけての左心室前壁から左心室下壁に広範な低信号領域(灌流欠損)が確認され、その後わずかにタイミングがずれて左心室下壁と左心室側壁に側副血行路からと考えられる造影剤の灌流効果が表れた。心筋梗塞部位は造影剤が残存し、白く高信号で示される(Late Enhancement)が、本症例では短軸像で乳頭筋の一部に高信号域を認めたのみで、他には心筋梗塞所見は見られなかった。

以上の結果より、大動脈—冠動脈バイパス術の適応ありと判断し、X線選択的冠動脈造影検査を含む心臓カテーテル検査を施行した後に、2枝バイパス術(右内胸動脈を左冠動脈前下行枝、左内胸動脈を左冠動脈回旋枝)が施行された。

手術中の所見では、左冠動脈は大動脈左冠動脈洞から起始しているものの血管構造はなく、索状の構造のみ認められ、冠動脈瘤は認められなかったとのコメントであった。

手術後のMRCAではバイパスグラフト、吻合部、末梢血管のいずれも良好に描出でき、Cine MRIでは術前術後ともに、左心室壁運動は全周性に異常を認めなかった。手術後のMR心筋造影検査では、生来の冠動脈からの造影剤の灌流欠損が術前と同じ部位に出現した後に、一瞬遅れてバイパスからの造影剤の灌流効果が良好に認められた。

#### 【結語】

川崎病を契機に発見された先天性冠動脈閉鎖の1例を経験した。心エコー検査では、左冠動脈主幹部に管腔様の構造が見られたが、MRCAでは血管壁構造や冠動脈瘤や血栓を示す画像がないことが確認され、川崎病後冠動脈閉塞ではなく、先天性冠動脈閉鎖の診断にいたった。

心エコー検査の際に、冠動脈以外に血管腔のような構造が見えてしまったり、冠動脈洞が冠動脈瘤のように見えてしまったりすることをしばしば経験するが、このような場合にもMRCAでは、川崎病の冠動脈障害と先天性の冠動脈奇形の判別が可能であり、有用であると考えられた。

## 本誌掲載論文引用について

本誌掲載論文は、関東川崎病研究会ホームページ：<http://www.kawasaki-disease.org/tokyoren/index.html>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。

なお、川崎病研究会総合ホームページ：<http://www.kawasaki-disease.org>からもリンクできます。



## 川崎病後重症冠動脈障害で未治療期間が15年にもおよんだ2例

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

中村隆広、金丸 浩、福原淳示、市川理恵、松村昌治、宮下理夫  
唐澤賢祐、鮎沢 衛、住友直方、岡田知雄、原田研介、麦島秀雄

### 【はじめに】

自覚症状なく経過した心合併症を有する遠隔期川崎病において、通院治療が途絶える症例がある。今回、15年以上の未治療期間があった川崎病後重症冠動脈障害の2例を経験したので報告する。

### 【症例1】

38歳の女性。1歳時に川崎病に罹患した。13歳時の学校健診で、胸部エックス線写真側面像で石灰化を指摘され、川崎病の既往があるため当科を受診した。心エコー検査で左冠動脈主幹部に冠動脈瘤を認めた。同年、選択的冠動脈造影検査を施行し、左冠動脈主幹部に石灰化を伴う巨大冠動脈瘤を認めた。22歳までアスピリンを内服していたが、その後通院治療が途絶えた。

無症状で経過をしていたが38歳時、16年ぶりに外来受診をした。マルチスライスCT検査を施行し、左冠動脈主幹部の巨大石灰化冠動脈瘤を認めたが、負荷心筋SPECTに異常を認めなかった。高脂血症の治療を含め通院治療を再開した(図1)。

### 【症例2】

38歳の女性。7歳時に川崎病に罹患した。経過中無症状であったが、心エコー検査で左冠動脈瘤を認め、選択的冠動脈造影検査でも巨大左冠動脈瘤を認め、アスピリンの内服を継続した。年1回通院していたが、19歳ごろに同院への通院が途絶えた。

27歳時、地区の健診で異常陰影を指摘された。主治医に相談し、冠動脈の石灰化と診断された。しかし、出産、育児の時期と重なり、さらに未治療期間が続いた。

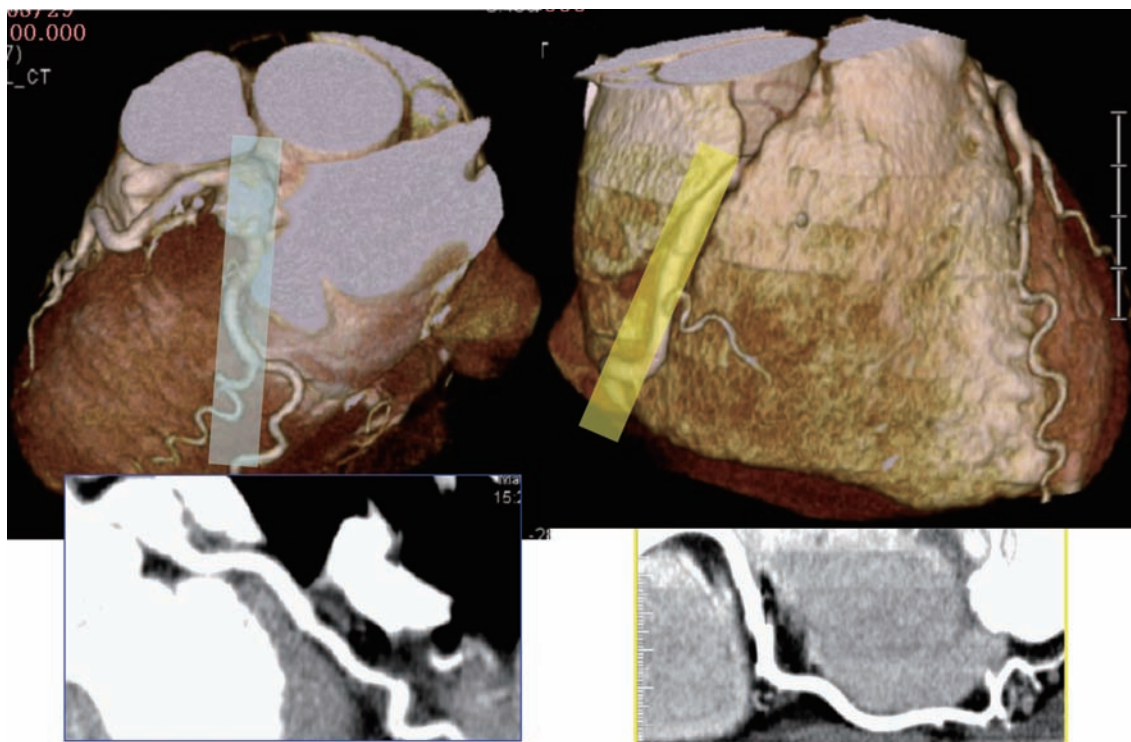


図1 症例1のマルチスライスCT像

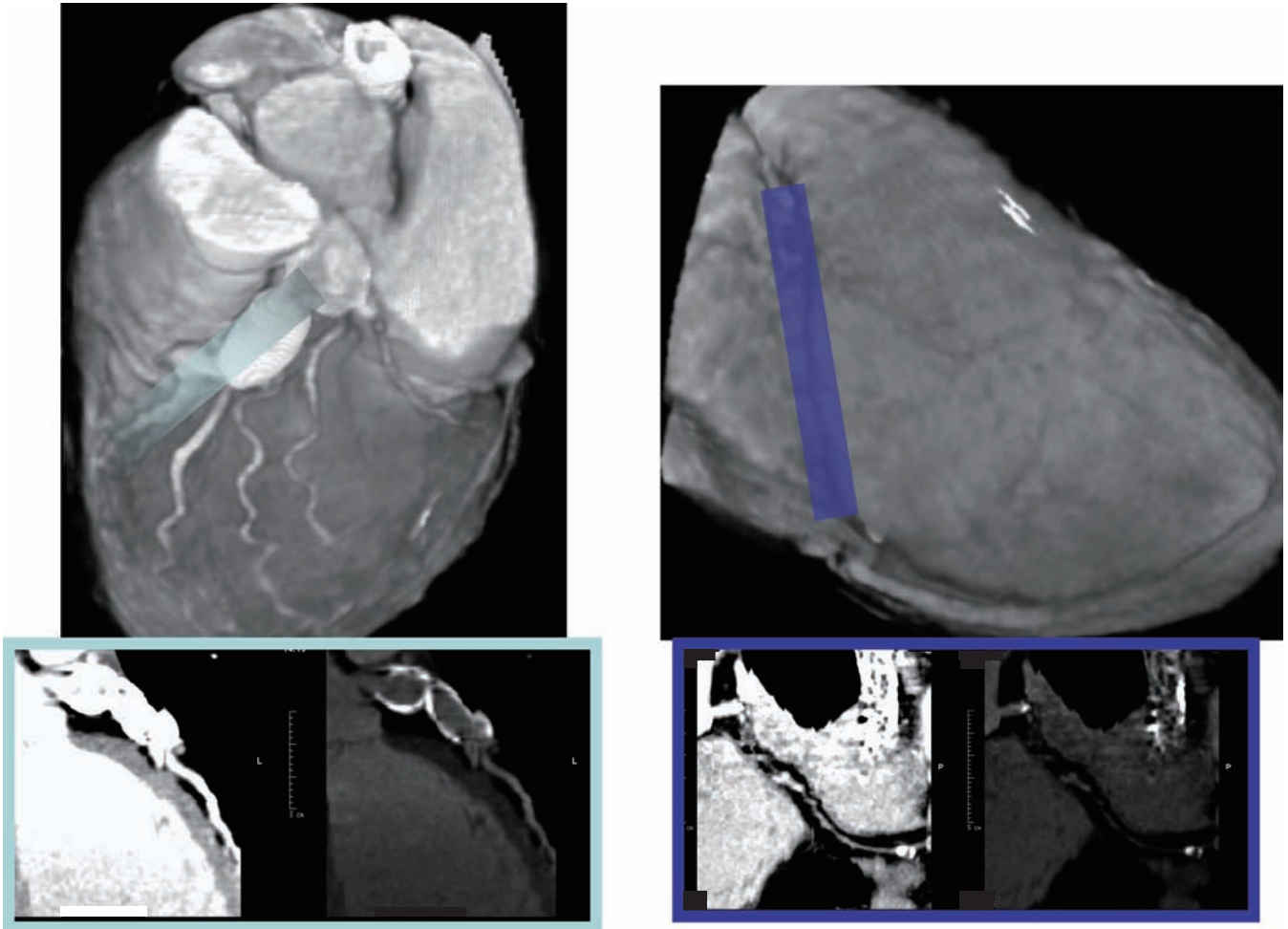


図2 症例2のマルチスライスCT像

34歳時に、症例の子どもが、川崎病の診断で当科を受診したことを契機に、当科を初診した。マルチスライスCT検査を施行し、左冠動脈に巨大石灰化冠動脈瘤と狭窄を、右冠動脈の完全閉塞、側副血行の発達を認めた(図2)。負荷心筋SPECTでは、左冠動脈前下行枝領域の虚血およびViabilityのある右冠動脈領域の陳旧性心筋梗塞を認め、通院治療を再開した。

**【結語】**

本症例のように、特に女性では結婚、妊娠を契機に遠隔期における定期受診が途絶えることがあり、長期的な方針を本人に理解してもらうことが重要である。

川崎病後の重症冠動脈障害は、無症状で経過することが多い。しかし、突然死のリスクは存在し、侵襲の少ない画像診断による適切な冠血流評価が重要である。

## 咽頭・頸部痛を主訴とした川崎病患者の特徴

戸田中央総合病院小児科

中川 良、富沢尚子、辻 直香、松永 保、吉田泰子

### 【はじめに】

川崎病において、病初期に頸部腫脹・咽頭痛を主訴として治療される症例が散見される。こういった症例では重症度が高かったり、免疫グロブリン不応例の頻度が高いとの報告も見られる<sup>1)2)</sup>。

今回、私どもは、最近5年間に当科に入院し、化膿性リンパ節炎や咽後膿瘍として治療されていた川崎病患者の特徴について検討した。

### 【対象と方法】

2002年1月から2006年12月に当科に入院し、最終的に川崎病と診断された患者54名を対象とした。頸部腫脹・咽頭痛を主訴として抗生剤治療が行われ、入院経過中に川崎病と診断された9名(以下1群)と、不全型1例を含むその他の川崎病患者45名(以下0群)について、入院時の年齢、原田・群馬のスコア<sup>3)</sup>に含まれる血液検査(白血球数、白血球分画、血小板数、ヘマトクリット、CRP、アルブミン、AST、血清ナトリウム)の結果と重症度比較のために原田のスコア・群馬のスコアおよび免疫グロブリン投与開始病日について比較検討した。

### 【治療】

初期治療として、全例アスピリンを30 mg/kg/日で投与し、一部肝機能障害を認めた症例では、フルルビプロフェンに変更されていた。免疫グロブリンは、2 g/kg単回投与が、54例中30例に行われていた。免疫グロブリン追加投与例はなく、ステロイド・ウリナスタチンなどの追加治療も行われていなかった。

### 【結果】

1群患者の平均年齢は5.8歳で、0群患者の2.2歳に対して有意に高かった(5.8歳 vs. 2.2歳、 $p > 0.01$ ) (図1) その他の比較項目については、有意差を認めなかった。

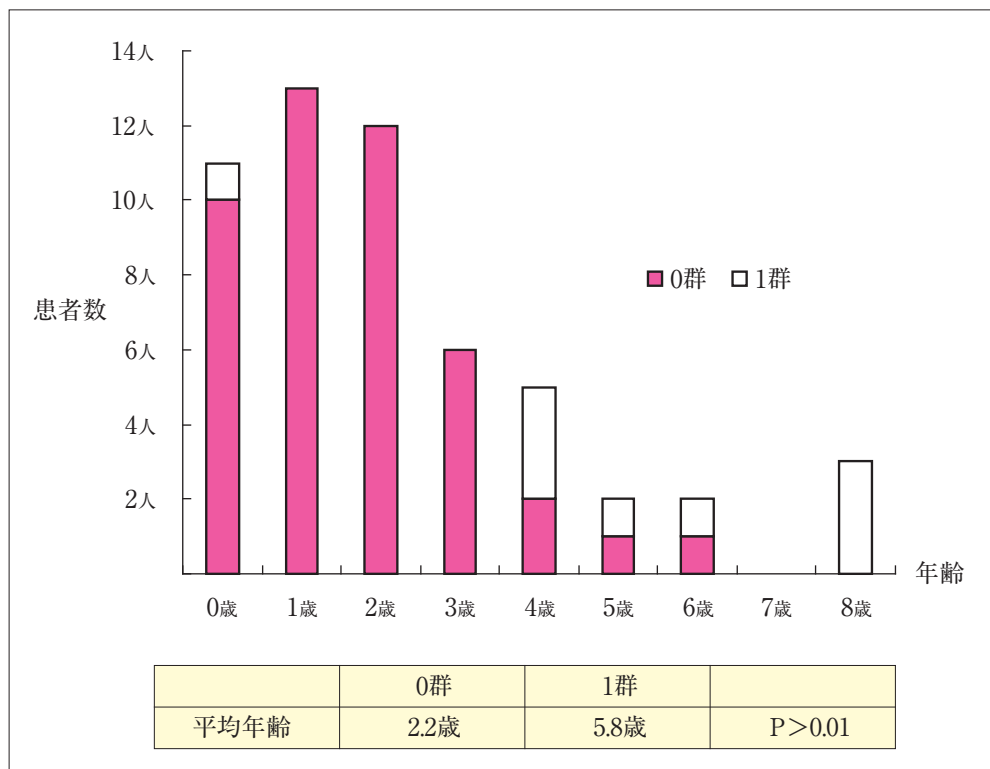


図1 年齢別の分布

表1 検査結果の比較

	0群	1群	p
白血球数	15,449	16,311	0.55
好中球数	63.0	74.7	0.04
ヘマトクリット	33.3	34.2	0.39
血小板数	36.2	33.4	0.16
AST	90.1	39.9	0.08
アルブミン	3.9	3.7	0.20
血清ナトリウム	134.4	135.6	0.21
CRP	8.7	10.1	0.49
川崎病診断病日	4.4	5.5	0.15
免疫グロブリン投与開始病日	5.4	5.8	0.33
原田のスコア	3.7	3.8	0.89
群馬のスコア	3.5	4.6	0.27

また、免疫グロブリン投与開始日についても、1群患者の平均第5.4病日に対して0群患者平均第5.8病日と有意差を認めず、川崎病の診断が遅れてはいなかった(表1)。

冠動脈病変については、全例第2病週に行った心エコー検査では、冠動脈に拡張などの合併症は認められず、外来経過観察中にも指摘されていなかった。

#### 【考察】

頸部リンパ節炎を主訴として入院する症例の中には、最終的に川崎病と診断される症例が含まれる<sup>4)</sup>。こういった症例では、CRP高値など重症であったり、抗生剤投与などの治療を行うため、診断が遅れ、免疫グロブリンの投与開始が遅れることが懸念される。

今回の私どもの結果では、原田のスコア・群馬のスコアに含まれる血液検査項目や原田の総スコア・群馬の総スコアでは、年齢以外は有意差は認められなかった。免疫グロブリンの投与開始病日も有意差は認められず、冠動脈瘤の発生や免疫グロブリン不応例の頻度についても、有意差は認められなかった。

頸部腫脹・咽頭痛を主訴とする川崎病患者は、冠動脈後遺症や免疫グロブリン不応例のハイリスク群とは考えられなかった。

#### (参考文献)

- 1) 荒田道子、他：頸部リンパ節腫脹で発症した川崎病の特徴。日本小児科学会雑誌, 109: 695~696, 2005.
- 2) 中堀 輔、他：当科に頸部リンパ節炎で入院し、最終的に川崎病と診断された患児の検討—再発時も含めて—。Progress in Medicine, 26: 1560~1562, 2006.
- 3) 緒方昌平、他：診断の進歩。日本臨床, 66: 301~306, 2008.
- 4) 田辺さおり、他：頸部リンパ節腫脹を初発症状とした小児34例の最終診断。日本小児科学会雑誌, 109: 771, 2005.



## 顔面神経麻痺を合併した川崎病の1例

東京都立広尾病院小児科

池谷 敬、松下誠人、斉藤恵美子、針谷法子、平野幹人、原 光彦

### 【はじめに】

川崎病は原因不明の全身性血管炎であり、経過中にさまざまな合併症が認められる。今回、川崎病に顔面神経麻痺を合併したまれな症例を経験したので、報告する。

### 【症例】

6歳男児。発熱5日目入院となった。臨床経過を図1に示す。入院時には、川崎病の主要症状のうち発熱・眼球結膜充血・不定型発疹の3項目のみが見られ、原田スコアは3点であった。心エコー検査では、冠動脈径は最大2.9 mmで冠動脈病変は認めなかった。川崎病の診断項目は満たさず、感染症も考慮し、抗生剤治療を行ったが解熱せず、第10病日に再発熱があり、イチゴ舌と心雑音を認め、再度、心エコー検査を施行した。冠動脈径は最大3.2 mmと拡張傾向が見られ、川崎病と診断し、アスピリンの内服を開始した。アスピリン内服後主要症状は改善傾向となり、心エコー検査上で冠動脈病変の増悪は見られなかった。血液検査データも改善傾向であり、第18病日には膜様落屑を確認した。しかし、第19病日に左閉眼不全、左口角挙上不全が出現した。

聴力や鼓膜所見に異常はなく、水痘抗体価上昇も見られなかった。また他の神経症状は認めず、特発性顔面神経麻痺と診断した。発症日には柳原法で40点満点中24点と不全麻痺があったが、プレドニン1 mg/kg/日の内服およびビタミンB<sub>12</sub>製剤内服を開始し、2週間後には36点と改善が得られた(図1)。

### 【考察】

首藤ら<sup>1)</sup>によると、小児の後天性顔面神経麻痺の約半数は、特発性顔面神経麻痺(Bell麻痺)と報告されている。予後は比較的良好で、Bell麻痺では85~100%が治癒するとされている。

本症例では、Bell麻痺に準じて治療を行い、プレドニン1 mg/kg/日を2週間かけて漸減投与し、顔面神経麻痺の改善が見られた。

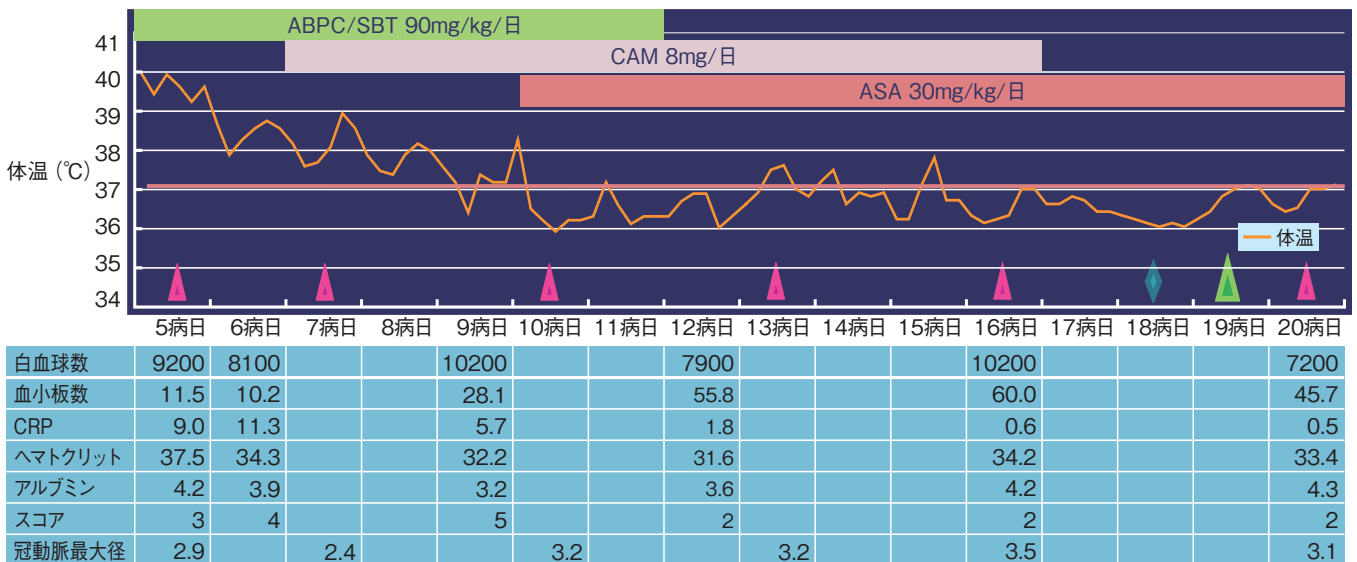


図1 臨床経過

- ▲ : 心エコー検査
- ◆ : 膜様落屑
- ▲ : 左閉眼不全、左口角挙上不全

表1 川崎病に合併した顔面神経麻痺

症例	年齢(ヵ月)	性	発病	左右	Side	心合併症
1	3	M	36時間	L	2日	CAA(B)
2	7	F	17日	R	30日	None
3	10	F	10日	R	3月	None
4	3	F	12日	L	7日	CAA(B)
5	13	F	16日	L	11日	None
6	8	M	2日	R	11日	None
7	6	F	16日	L	2月	None
8	9	F	19日	R	2月	None
9	13	F	12日	L	16日	CAA(B)
10	15	F	16日	R	13日	CAA(B)
11	7	F	16日	L	12日	CAA(B)
12	8	M	14日	R	16日	CAA(B)
13	6	M	28日	L	28日	CAA(B)
14	11	M	18日	L	20日	CAA(B)
15	9	F	10日	R	10日	None
16	9	F	7日	L	2月	CAA
17	6	F	18日	L	3週	None
18	25	F	16日	L	2月	CAA
19	14	F	22日	R	2月	None
20	—	—	—	—	7日	—
21	—	—	—	—	7日	—
22	13	M	—	—	—	—
23	—	—	—	—	until death	—
24	7	M	37日	L	26日	None
25	—	—	—	—	—	—
26	13	M	17日	L	until death	CAA(B)
平均	9.8ヵ月		15.4病日		30病日(7~90病日)	52%

CAA(B): 両側冠動脈瘤

Bushara et al. Pediatric Neurology, 17 : 362-364, 1997.

Busharaら<sup>2)</sup>は、1977年~1991年の26例の顔面神経麻痺を合併した川崎病の検討を行っている(表1)。死亡例、追跡できなかった症例を除くと、平均年齢は9.8ヵ月、男女差・左右差はほぼ見られず、発症は平均15.4病日、完全治癒までの期間は平均30日間(7~90日間)であった。冠動脈合併症は26例中11例(52%)に見られ、両側性の症例が81%を占めたという。川崎病の一般的な冠動脈合併率(25%以下)より高い値であった。また報告が比較的古いせいか、26例中25例で免疫グロブリンの投与が行われていなかった。

寺沢らに<sup>3)</sup>よると、10年間540例の川崎病症例のうち顔面神経麻痺を合併した者は4例で、その発生率は0.75%とまれである。川崎病における顔面神経麻痺の原因は、動脈の拡張病変による一過性の神経圧迫や直接的な神経炎、神経節炎などが考えられているが、機序は未だ不明である。

脳炎・四肢麻痺・けいれんなどの神経合併症の報告は散見されるが、私どもが調べ得た範囲内では、単神経麻痺の報告は、顔面神経麻痺以外には見られなかった。

先に示したBusharaらの報告も、顔面神経麻痺のうち川崎病に合併するものは、下部運動ニューロンのみの障害と報告されている。

以上から、顔面神経管を通る顔面神経の走行のうち、鼓索神経分岐部より末梢での神経圧迫が原因と予測される。

川崎病に対する免疫グロブリン療法が、顔面神経麻痺の合併発症におよぼす影響は、現時点では不明である。

#### (参考文献)

- 1) 首藤ら：小児顔面神経麻痺症例の検討，耳鼻咽喉科臨床，98：33~38, 2005.
- 2) Bushara et al : Facial palsy in Kawasaki syndrome. Pediatric Neurology, 17 : 362~364, 1997.
- 3) Terasawa et al : Neurological complications in Kawasaki syndrome. Brain & Development, 5 : 371~374, 1983.

## 神経症状を併発した川崎病児2例

北里大学医学部小児科

緒方昌平、坂東由紀、山中麻里、安藤 寿、木村純人、中畑弥生、石井正浩

### 【はじめに】

今回、意識障害および痙攣症状を急性期に合併した川崎病児2例を経験し、髄液・血清中サイトカインを測定し、神経症状の病態を検討した。

### 【症例1】

5歳5ヵ月、男児、生来健康。2007年8月8日より、38℃台の発熱が出現し、8月11日から左頸部リンパ節腫脹および眼球結膜充血が出現した。8月12日夕方頃から、意味不明な発言と傾眠傾向が出現したため、急患センターを受診し、精査目的にてA病院紹介入院となった。

同院にて、頭部CTおよび髄液検査を施行するも異常所見なく、抗生剤投与にて経過観察となった。翌8月13日の夕方から傾眠傾向が強くなり、精査のために行った心エコー検査にて左心室駆出率43%と心機能低下を認め、心筋炎、脳炎・脳症を疑われ当院紹介となった。

来院時、体温38.0℃、心拍数133回/分、血圧88/42 mmHg、酸素飽和度92~93%でありJCS（日本式意識レベル）2-3の意識障害を認めた。瞳孔は左右差なく、対光反射も左右ともに認められた。髄膜刺激症状はなく、明らかな神経学的異常所見は認めなかった。

聴診所見上、心音整であり、心雑音も聴取されなかった。その他、左頸部リンパ節腫脹、両側眼球結膜の充血を認めた。血液検査上、白血球数増加はなかったが、左方偏移を認めた。血小板数は6.5万/ $\mu$ Lと低下していた。CRP10 mg/dLと高値を示したが、血沈は軽度亢進したのみだった。CKなどの逸脱酵素上昇はなかった。髄液検査上の異常所見はなかった。胸部レントゲン写真、安静時12誘導心電図でも異常所見はなかったが、心エコー検査にて心嚢液の軽度貯留と左心室駆出率48%と心機能低下を認めた。冠動脈に拡張や瘤などの変化はなかった。頭部CT・MRIいずれも異常所見はなかった。

臨床経過：川崎病不全型、脳炎・脳症および心筋炎・心外膜炎を疑い、ステロイドパルス30 mg/kg/日3日間ならびに免疫グロブリン超大量療法（IVIG：2 g/kg）を開始した。IVIG開始翌日には解熱し、意識清明、心機能低下も左心室駆出率も70%台まで改善した。血小板数も34万/ $\mu$ Lと改善した。

最終的に、神経学的所見、心機能ともに後遺症を残すことなく、また冠動脈瘤の合併もなく第28病日に退院となった。

髄液中サイトカインはIL6、IL8、TNF $\alpha$ のいずれもが髄液中で上昇を認めた（図1-a）。

### 【症例2】

6ヵ月、男児、生来健康。2007年9月27日より発熱が出現し、翌日から発疹、眼球結膜充血出現した。第3病日には手指、BCG部位の発赤が出現したため、急患センターを受診し、当院紹介となった。入院時、川崎病症状6/6症状およびBCG部位の発赤および傾眠傾向を認め、久留米スコア4点、原田スコア5点であった<sup>1)</sup>。

血液検査上、白血球数増多はなかったが、左方偏移を認めた。CRP 4.9 mg/dLと軽度上昇を示し、血沈も軽度亢進したのみだった。AST・ALTが200 IU/L台と上昇を認めたが、胆道系酵素の上昇はなかった。髄液検査では、異常所見はなかった（図1-b）。

### 【臨床経過】

入院時に右優位の間代性痙攣を認め、川崎病、脳炎・脳症を考慮し、ミダゾラム投与、IVIGを開始した。第6病日、初回IVIGに反応なく、ステロイドパルス療法を3日間施行した。しかし、解熱せず、第9病日よりIVIGを追加投与し、解熱およびCRPの低下を確認し、治療終了とした。経過中の頭部CT・MRI、脳波検査は異常なく、第17病日頃には6ヵ月児相当の発達を示しており、最終的には、神経学的後遺症や冠動脈瘤の形成もなく、元気に退院した。

髄液・血清サイトカイン値はいずれもIL6、IL8の上昇を認め、治療後、症状の改善とともに、いずれのサイトカインも減少していた。TNF $\alpha$ は、治療前後で上昇はなかった。

【結語】

今回、意識障害・痙攣症状を呈した川崎病2例を経験し、2症例とも髄液中の炎症性サイトカインの上昇が見られた。2症例の髄液中の炎症性サイトカインは、血清中の変動と類似していた。

(参考文献)

- 1) 緒方昌平、他：診断の進歩. 日本臨床, 66: 301~306, 2008.

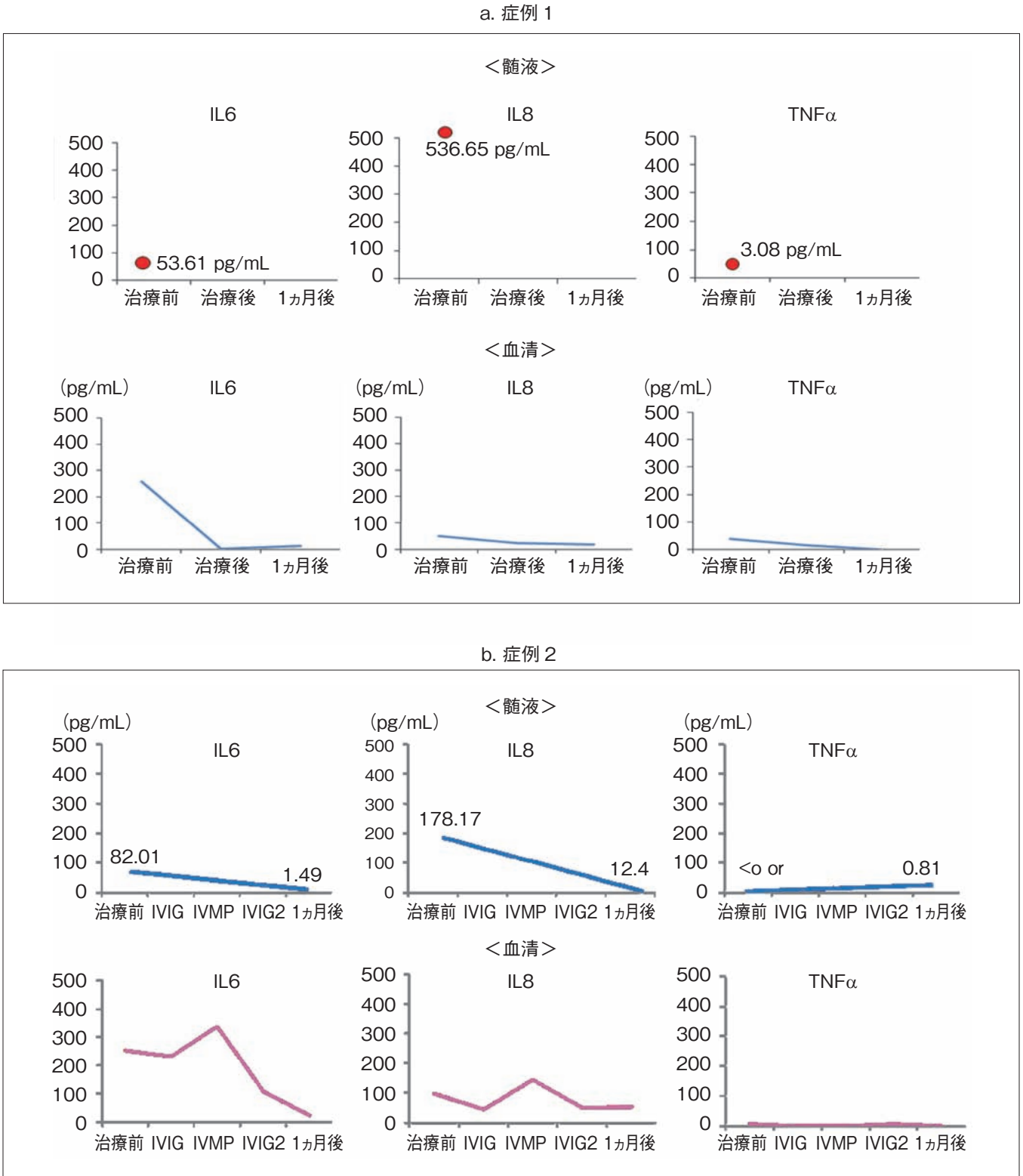


図1 髄液・血中サイトカイン



## DICを伴う敗血症を合併し、点滴刺入部の同菌感染から皮膚壊死を生じた川崎病幼児例

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発達病態小児科学  
石渡久子、大原敏之、大西優子、佐々木章人、土井庄三郎

東京北社会保険病院小児科  
島井芳穂

### 【はじめに】

川崎病の原因はいまだに不明であり、細菌感染症の関与に関しても不詳である。私どもは、免疫グロブリン不応と考えた重症川崎病に、播種性血管内凝固症候群（DIC）を伴う敗血症を合併し、末梢静脈点滴刺入部の同菌感染も関与して、皮膚壊死に至ったまれな症例を経験したので報告する。

### 【症例】

1歳10ヵ月男児。38.3℃の発熱で発症し、第4病日に川崎病と診断され近医に入院した。アスピリン30 mg/kg/日、免疫グロブリン2 g/kgを投与したが解熱せず、第6病日に免疫グロブリン2 g/kgを追加投与した。その後も発熱が続き、浮腫、黄疸が出現するなど全身状態が悪化したため、第7病日に当院に搬送された。

入院時、体温 39.1℃、典型的な川崎病の症状に加え皮膚黄染を認めた。異常心音、心雑音は聴取しなかった。原田スコアは6/7、群馬大スコアは8/11であった。心エコー検査では、中等度の僧帽弁閉鎖不全（MR）を認め、

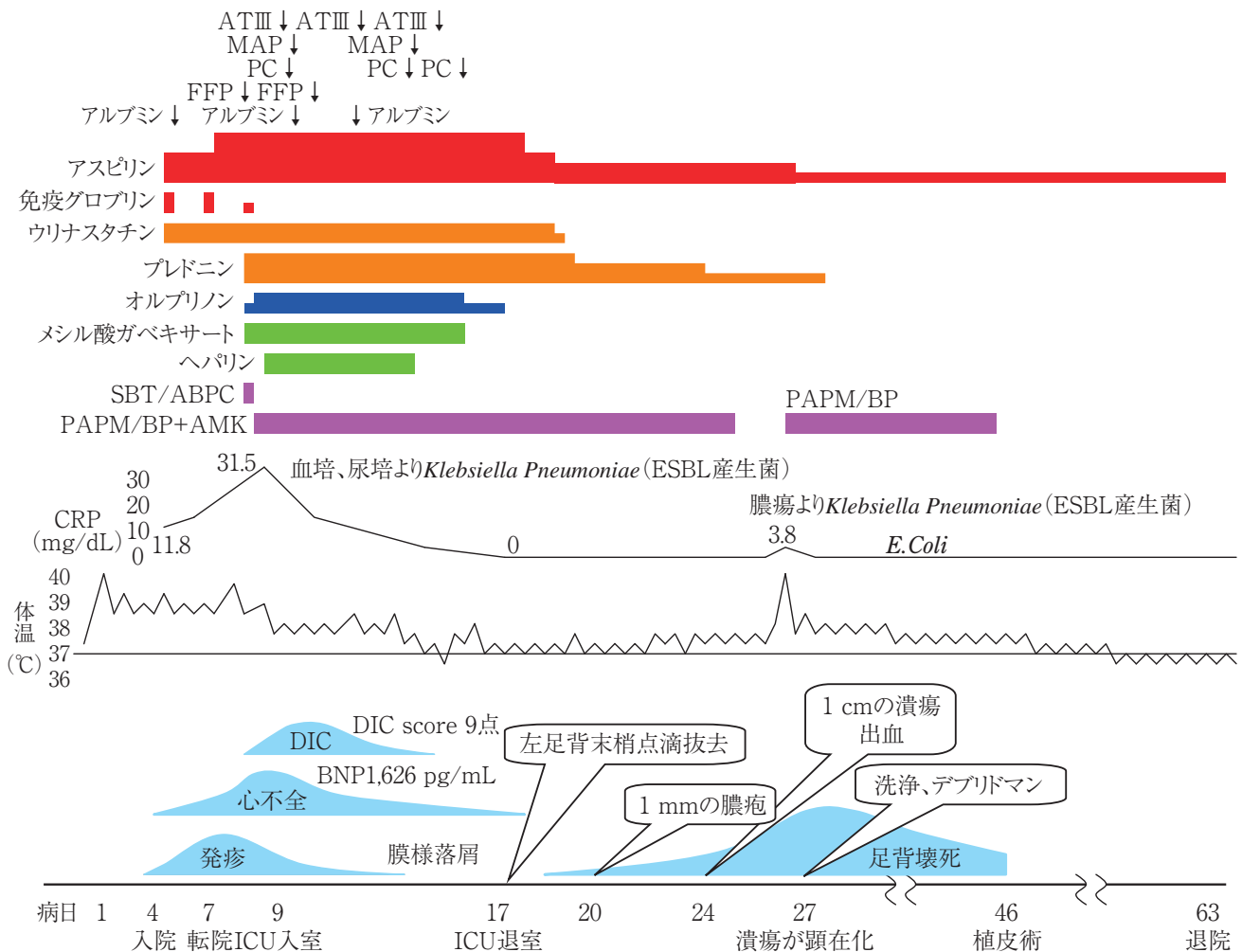


図1 臨床経過



図2 足背の皮膚壊死

左心室駆出率 (LVEF) は50%、冠動脈病変は認めなかった。アスピリンを50 mg/kg/日に増量し、ウリナスタチン5000 U/kg×6回/日投与、3回目の免疫グロブリン投与を行うも効果がなく、第8病日よりプレドニゾン2 mg/kg/日の点滴静注を開始した。しかし、炎症反応はさらに上昇し、僧帽弁閉鎖不全 (MR) と三尖弁閉鎖不全 (TR) による心不全が増悪し、集中治療室での循環管理が必要となった。さらにDICを合併したため、左足背の末梢静脈からメシル酸ガベキサートを投与した。

第9病日の血液培養と尿培養より、*Klebsiella Pneumoniae* (ESBL産生菌) が同定されたことから、尿路感染から敗血症に至ったものと考えられた。PAPM/BP、AMKを投与し、その後は解熱傾向を認めた。

第17病日に左足背の末梢静脈点滴を抜去したが、第24病日に径1 cmの潰瘍となり、第27病日には39℃台の発熱、皮膚欠損部の拡大と脂肪織の壊死を認めた。創部の洗浄とデブリドマンを連日行い、PAPM/BP投与を再開した。創部の培養からは、*Klebsiella Pneumoniae* (ESBL産生菌)、*E.Coli*が同定された。皮膚欠損が大きかったため、第46病日に形成外科で植皮術を施行し、関節拘縮などの後遺症を残すことなく治癒し、第63病日に退院した (図1、図2)。

#### 【考察】

川崎病と *Klebsiella Pneumoniae* 敗血症の合併については、2例の報告 (Prisco Teixeira 1980、Johnson 1985) があり、ほかの細菌感染の合併例も散見されるが、ステロイド療法の直接的な影響として、重篤な細菌感染の報告は見当たらない。川崎病でのDIC合併は、乳児例や重症例で第2病週に発症することが多いが、心合併症との相関は明らかでない。

本症例でのDICの合併には、敗血症と川崎病の両者が関与していた可能性がある。

メシル酸ガベキサートに関しては、投与濃度と皮膚障害の重症度との間に正の相関があり、液漏れが確認できなくても潰瘍を生じる場合があり、投与終了後に皮膚障害が発現する例が高率であることが報告されている。本症例における皮膚壊死の主因は、メシル酸ガベキサートを末梢静脈から高濃度 (1.2%、推奨濃度は0.2%以下) で投与したことと考えられ、修飾因子として敗血症に伴う血行性感染、川崎病による血管炎、ステロイド投与などが考えられる。

#### 【結語】

免疫グロブリン不応でステロイド療法を行った重症川崎病に、敗血症、DIC、皮膚壊死を合併した症例を経験した。末梢静脈点滴刺入部の感染から皮膚壊死をきたしたが、植皮を行い、後遺症なく治癒した。メシル酸ガベキサートは、末梢静脈からは低濃度で、高濃度にする必要がある場合には、中心静脈を確保して投与することが必要である。

## 好中球減少症に川崎病を発症した1歳女児例

東部地域病院小児科

松永展明、長岡理恵子、斉藤 俊、斉藤昌宏

順天堂大学医学部小児科・思春期科

大高正雄、秋元かつみ

### 【はじめに】

今回、私どもは、好中球減少症の経過観察中に川崎病を発症し、好中球数が非典型的な経過をたどった1歳6ヵ月の女児例を経験したので報告する。

### 【症例】

1歳6ヵ月、女児。

既往歴：生後6ヵ月時に化膿性頸部リンパ節炎にて入院し、好中球数の減少を認めた。外来経過観察中、非感染時の好中球数は500/ $\mu$ L未満であった。周期性なし。成長発達障害なし。反復する重症感染なし。抗好中球抗体陰性。以上より慢性良性好中球減少症と診断された。生後7ヵ月、1歳3ヵ月時に肺炎にて入院加療している。

家族歴：易感染性など特記事項なし。

現病歴：1歳6ヵ月時に発熱を認め、第2病日当科受診。咽頭発赤を認め、白血球数6,310/ $\mu$ L (好中球数1,325/ $\mu$ L)、CRP14.03 mg/dLのため入院、抗菌薬投与を開始した。第4病日、発熱は遷延し、白血球数6,400/ $\mu$ L (好中球数1,792/ $\mu$ L)、CRP13.10 mg/dLと炎症反応の改善なく、足底の発赤とBCG部位の発赤を認めた。

第5病日、眼球結膜の充血、口唇の紅潮、上下肢に発疹出現し、川崎病臨床5症状を認めた(図1)。

第6病日、症状続き、白血球数8,900/ $\mu$ L (好中球数1,869/ $\mu$ L)、CRP16.90 mg/dL、原田のスコア3/7 (CRP、ヘマトクリット 34.7%、血小板数  $30.3 \times 10^4/\mu$ L)に加え、好中球数の上昇を維持しているため、免疫グロブリン2 g/kg/日を投与した。翌日には解熱し、臨床症状は速やかに改善、第8病日には膜様落屑も認めた。

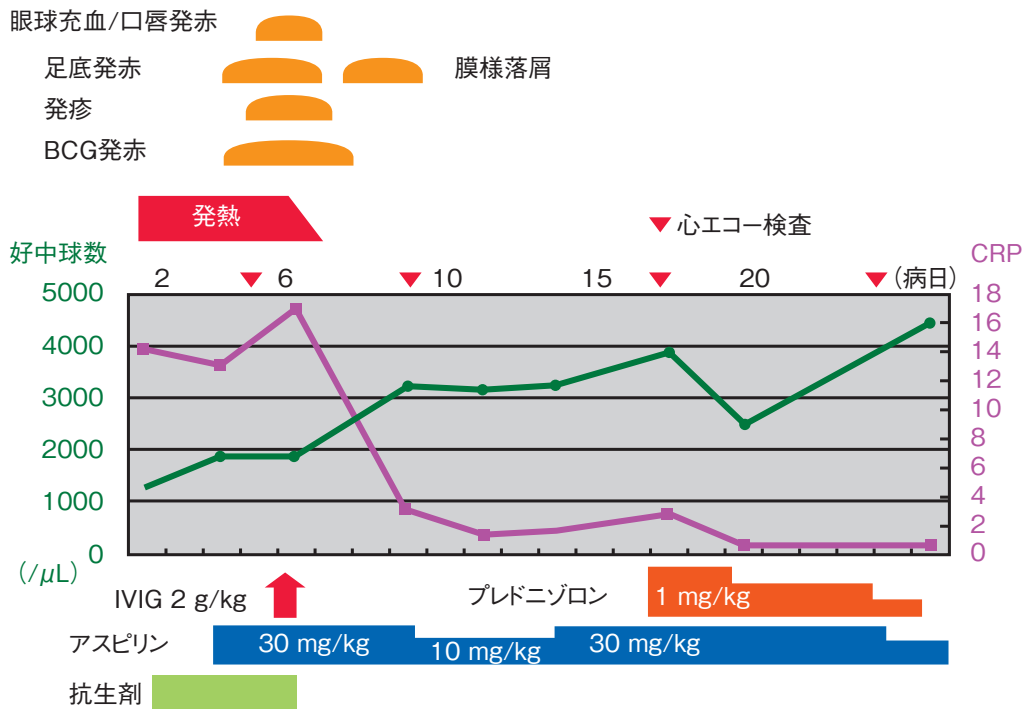


図1 入院後の経過

● : 好中球数  
■ : CRP

第11病日の血液検査にて、CRP1.47 mg/dLと改善傾向であったが、好中球数の上昇は維持された。CRPは低値ながらも遷延し、第18病日2.66 mg/dLと上昇傾向を認めた。再燃と判断し、同日より経口プレドニゾン1 mg/kg/日投与を開始し、CRPは速やかに改善した。臨床症状の再燃は認めなかった。経過中冠動脈病変の合併は認めず、第20病日退院となった。退院後、第44病日に、再び好中球数は500/ $\mu$ Lへ低下した。

### 【考察】

川崎病において、免疫グロブリンの効果良好な例では、好中球数は低下することが多い。しかし、今回、炎症反応は改善したが、好中球数の上昇は維持され、非典型的な経過であった。病態を以下のように考察した。

川崎病の発症により、

- ・G-CSFなどの炎症性サイトカインが上昇し、好中球数が上昇する。

免疫グロブリン投与により、

- ・抗サイトカイン作用にて好中球数が減少する。
- ・抗体中和作用により好中球数を減少させているものが消失し、好中球数は上昇する。

つまり免疫グロブリンにより川崎病、好中球減少症の双方の病態が改善し、児本来の正常値と思われる好中球数への上昇が維持されたと考えられる。約1ヵ月後に好中球数が再び減少したことから、免疫グロブリンの関与が考えられる。

また、本例では好中球数が非典型的であったため、再燃の判断に難渋した。今回は、炎症反応の再上昇を認め、他の感染巣を疑う所見を認めなかったため、プレドニゾロンを投与した。臨床症状、心エコー検査に再燃所見は認めなかった。

### 【結語】

好中球減少症に川崎病を発症した報告は、検索し得た限りでは認めなかった。本例のように、好中球数に非典型的な経過をたどることがあるため、臨床症状、他の理学的所見など注意深い経過観察が必要であると考えられる。

後日、免疫グロブリン投与後9ヵ月に、他施設にて再検査したところ、抗好中球抗体は陽性であった。

## 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

- ① 氏名（ふりがな）
- ② 所属
- ③ 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



## 川崎病後の血管床の生理学的変化 —心血管事故のリスクとの関連—

埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科  
先崎秀明

### 【背景】

全身の炎症性疾患である川崎病は、冠動脈のみならず全身のいたるところの血管の炎症を引き起こし、形態上のみならず組織学的にも変化をもたらす<sup>1)~4)</sup>。従って、川崎病が血管の機能、性質にもたらす影響の可能性が示唆される。私どもは、川崎病遠隔期の体肺血管の質的異常を、血管壁Mechanical Propertyを測定し、明らかにしてきた。その知見についてまとめ、その意義について考える。特に、体血管床では、(1)冠動脈病変の有無による相違、(2)経時的变化、さらに(3)負荷時(運動時)の変化について考察した。

### 【方法】

心臓カテーテル検査時のデータでは、上行大動脈の圧と血流速を同時計測し、大動脈Input Impedanceを算出した<sup>5)</sup>。Input Impedanceは拍動流に対する抵抗を表し、圧と血流をフーリエ末梢動脈抵抗(Rt)、近位部大動脈壁硬度を表す特性抵抗(Zc: 2-10 HzのImpedance Modulusの平均)末梢動脈壁硬度を表す動脈コンプラ

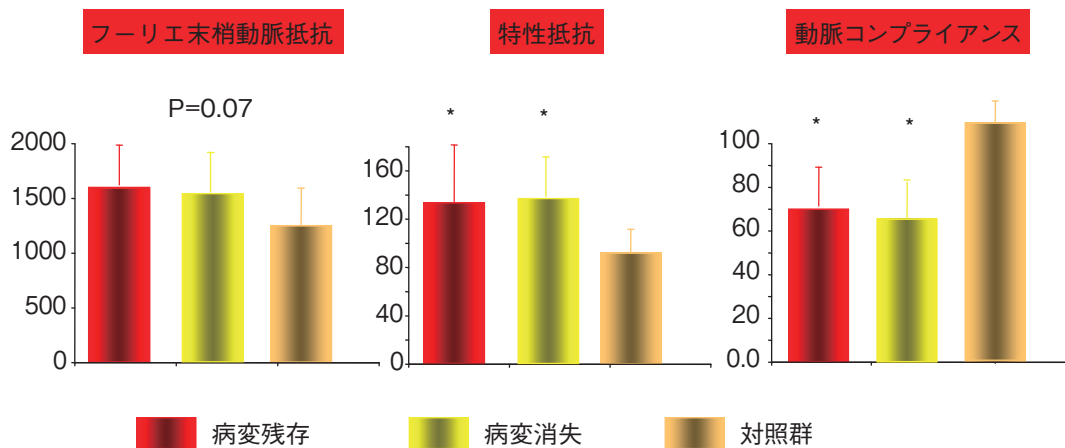


図1 冠動脈病変を呈した患者における動脈壁性質

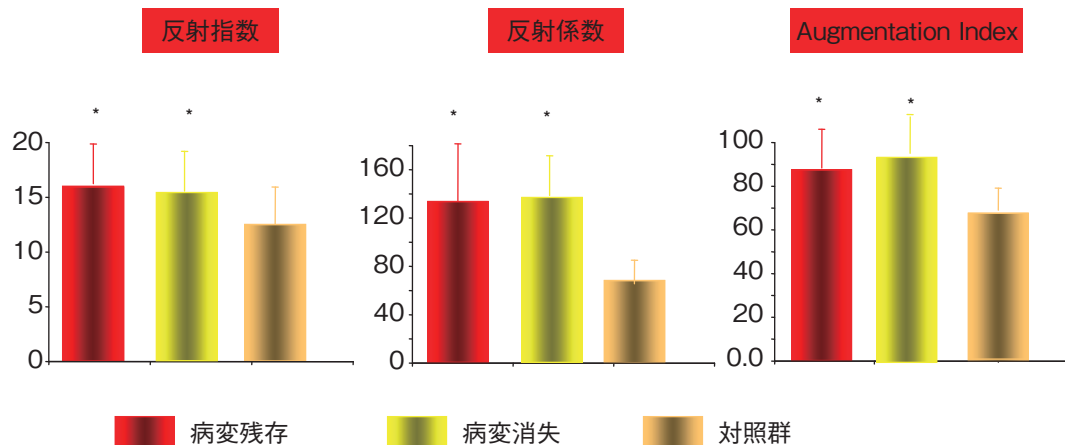


図2 冠動脈病変を呈した患者における動脈反射

イアンズ (C)、さらに反射波を算出した。心臓カテーテル検査を施行していない患者では、Tonometryを用いた脈波伝播速度 (PWV) を算出し、動脈壁硬度を評価した。

**【結果】**

急性期に冠動脈病変を呈した川崎病患者は、冠動脈病変の形態上の正常化如何にかかわらず、近位部大動脈壁硬度、末梢血管壁硬度は、正常対象に比し有意に増加しており (図1)、さらに、これらは血中内皮機能マーカーとしての von Willebrand Factor (vWF) や Angiotensin Converting Enzyme (ACE) と有意な相関を示した ( $Zc = 3.99 \cdot \text{age} - 3.95 \cdot \text{ACE} + 148.6$ ,  $Zc = 3.38 \cdot \text{age} + 0.37 \cdot \text{vWF} + 61.6$ ,  $C = 0.044 \cdot \text{age} + 0.038 \cdot \text{ACE} + 0.71$  for all coefficients)。また、動脈圧反射も亢進しており、血管床の不均一性を裏付けた (図2)。

Tonometryによる検討 (60名) では、急性期に冠動脈の形態上の異常を示さなかった症例においても、PWVは正常対象群に比して有意な上昇を示し、川崎病後の血管壁硬度の上昇は、冠動脈病変とは関係なく起こるものと示唆された (図3)。また、平均4.1年の経時の変化を記録できたもの (7名) では、心臓カテーテル検査での壁性質、圧反射の異常の継続が認められた (図4)。

これら質的に異常な血管床は、負荷時心拍出量が増加した際に、血圧上昇につながる可能性を示唆する。そこで、ドブタミン負荷により、心拍出量を増加させた際の変化を心臓カテーテル検査データで見ると、川崎病患者は冠動脈病変の形態上の正常化如何にかかわらず、血圧上昇が対照群に比して有意に増加していた (図5)。

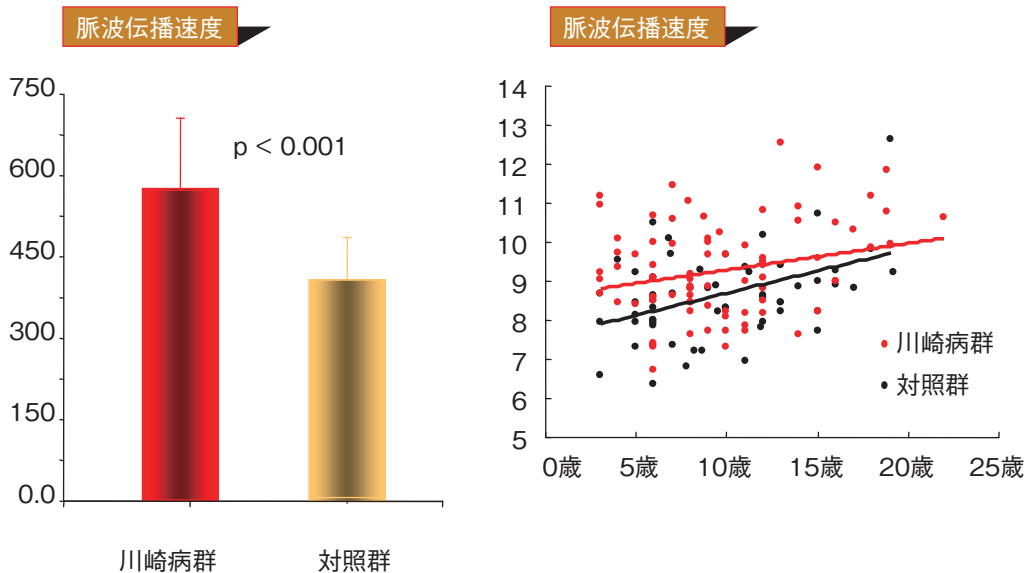


図3 冠動脈病変のなかった患者における脈波伝播速度

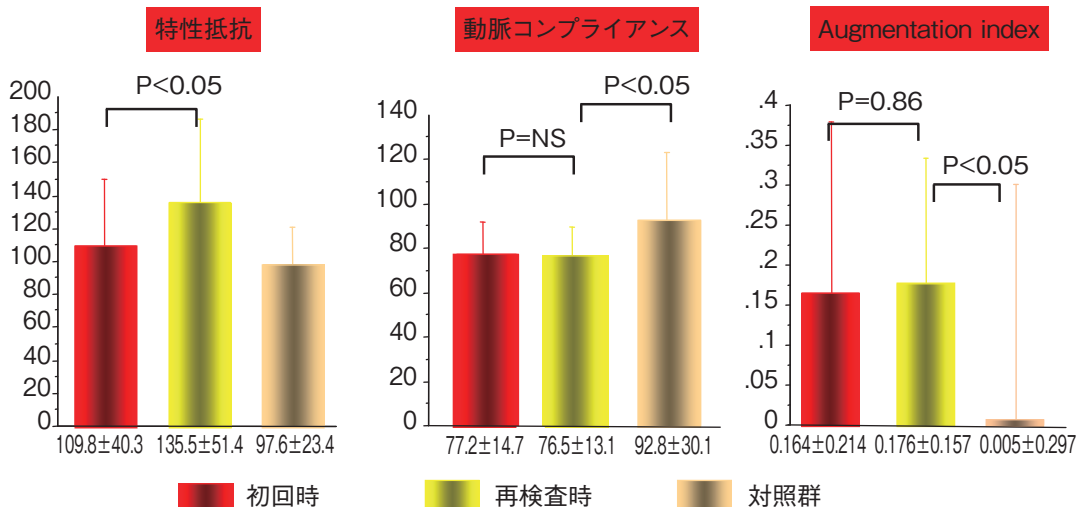


図4 動脈血行動態の経年変化

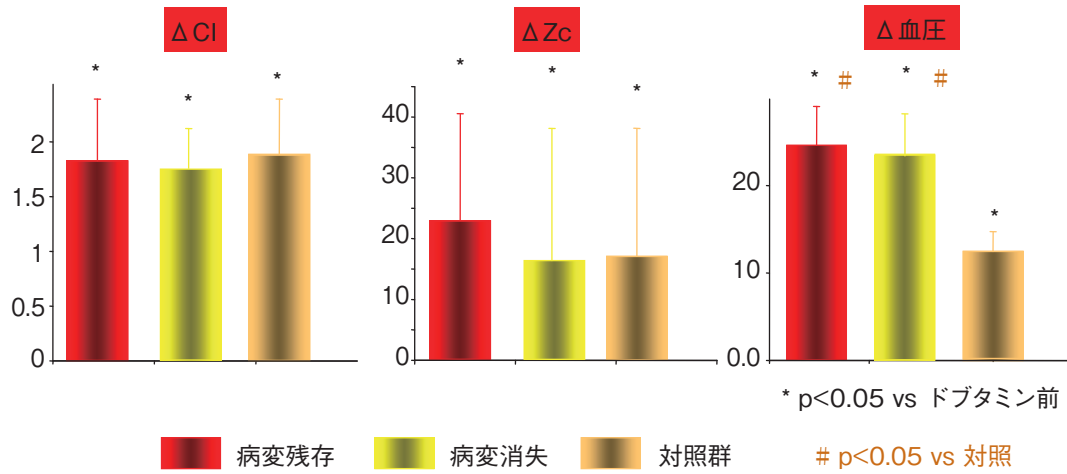


図5 ドブタミン負荷による変化

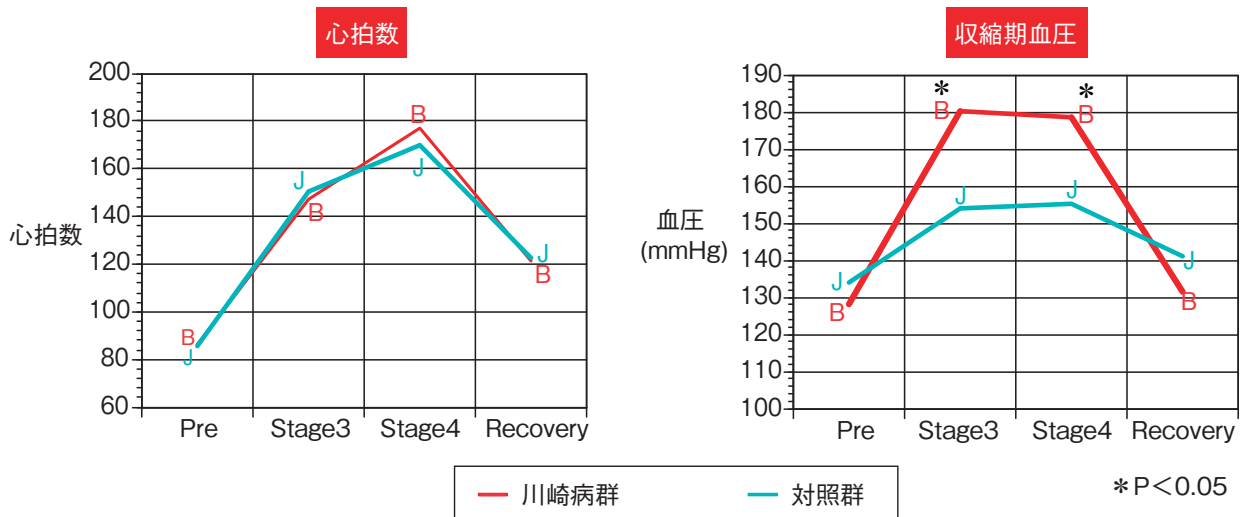


図6 運動負荷による変化

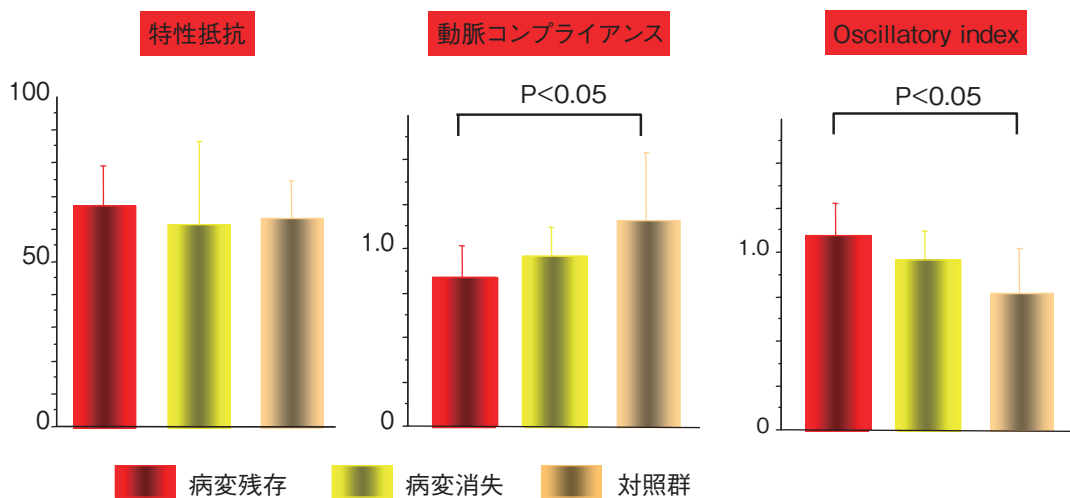


図7 肺動脈血行動態

さらに川崎病罹患歴があり冠動脈病変を有する、もしくは有していた患者のBruce変法を用いたトレッドミル運動負荷心電図検査中の血圧変化を対照群として、川崎病既往歴のない心室期外収縮、心房期外収縮、QT延長を持つ患者の運動負荷心電図検査中の血圧変化を比較してみると、川崎病既往患者では運動時対照群に比し、有意に血圧が高いことが示された(図6)。

従って、川崎病後の硬い体血管床は、負荷時の高血圧の原因になりうることを示唆された。さらに、心臓カテーテル検査時に主肺動脈の圧と血流速を同時計測し、大動脈同様、肺動脈Input Impedanceを算出し、肺動脈血行動態を評価した結果では、末梢部肺血管床の血管壁硬度、反射のみが病変残存群においてのみ上昇しているということが示され、Heterogenousな体肺血管床の異常が示唆された(図7)。

### 【まとめ】

川崎病後の体肺血管床は、冠動脈病変とは関係なく質的異常を呈し、その異常は持続する。これらの結果は一部先行諸研究の結果と合致する<sup>5)-12)</sup>。硬い血管床は、将来の心血管病変進展の可能性を含んでいることが諸家により示されている<sup>13)-20)</sup>。

従って、今後、これらの異常が成人期に入った川崎病後患者の心血管事故とのかかわりに関して、嚴重に監視する必要があると考えられる。

### (参考文献)

- 1) Amano S, et al : Pathology of Kawasaki disease : II Distribution and incidence of the vascular lesions. Jpn Circ J, 43 : 741~748, 1979.
- 2) Masuda H, et al : The intercostal artery in Kawasaki disease. A pathologic study of 17 autopsy cases. Arch Pathol Lab Med. 110 : 1136~1142, 1986.
- 3) Hirose S, et al : Morphological observations on the vasculitis in the mucocutaneous lymph node syndrome. A skin biopsy study of 27 patients. Eur J Pediatr. Eur J Pediatr, 129 : 17~27, 1978.
- 4) Foster BJ, et al : Kawasaki disease complicated by renal artery stenosis. Arch Dis Child, 83 : 253~255, 2000.
- 5) Senzaki, et al : Reconsideration of criteria for the Fontan operation. Influence of pulmonary artery size on postoperative hemodynamics of the Fontan operation. Circulation, 89 : 266~271, 1994.
- 6) Senzaki H, et al : Arterial hemodynamics in patients after Kawasaki disease. Circulation, 111 : 2119. 2, 2005.
- 7) Noto N, et al : Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. Pediatrics, 107 : 1095, 2001.
- 8) Cheung YF, et al : Relationship between carotid intima-media thickness and arterial stiffness in children after kawasaki disease. Arch Dis Child, 92 : 43, 2007.
- 9) Cheung YF, et al : Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease: implications for premature atherosclerosis. J Am Coll Cardiol, 43 : 120, 2004.
- 10) Cheung YF, et al : Relationship between carotid intima-media thickness and arterial stiffness in children after kawasaki disease. Arch Dis Child, 92 : 43~47, 2007.
- 11) Dhillon R, et al : Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. Circulation, 94 : 2103~2106, 1996.
- 12) Ooyanagi R, et al : Pulse wave velocity and ankle brachial index in patients with Kawasaki disease. Pediatr Int, 46 : 398~402, 2004.
- 13) Kelly R, et al : Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. Circulation, 80 : 1652, 1989.
- 14) Senzaki, et al : Ventricular afterload and ventricular work in fontan circulation: comparison with normal two-ventricle circulation and single-ventricle circulation with blalock-taussig shunts. Circulation, 105 : 2885, 2002.
- 15) Franklin SS, et al : Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease The Framingham heart study. Circulation, 100 : 354, 1999.
- 16) Peng X, et al : Wall stiffness suppresses Akt/eNOS and cytoprotection in pulse-perfused endothelium. Hypertension, 41 : 378, 2003.
- 17) Blacher J, et al : Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation, 99 : 2434, 1999.
- 18) de Simone G, et al : Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. Hypertension, 33 : 800, 1999.
- 19) Laurent S, et al : Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke, 34 : 1203, 2003.
- 20) Willum-Hansen T, et al : Prognostic value of aortic pluse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation, 113 : 664~670, 2006.



## 関東川崎病研究会運営委員（平成19年12月1日現在）

顧問	川崎 富作（日本川崎病研究センター長）
	藺部 友良（日本赤十字社医療センター：小児科部長）
	直江 史郎（東邦大学名誉教授）
運営委員長	今田 義夫（日本赤十字社医療センター：小児科副部長）
副運営委員長	佐地 勉（東邦大学医療センター大森病院：小児医療センター小児科教授）
会計	小川 俊一（日本医科大学付属病院：小児科教授）
委員	野中 善治（昭和大学横浜市北部病院：小児科准教授）
	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室長）
	鮎沢 衛（日本大学医学部：小児科学系小児科学分野講師）
	石井 正浩（北里大学医学部：小児科教授）
	伊東 三吾（東京都立広尾病院：副院長）
	上村 茂（昭和大学横浜市北部病院：循環器センター教授）
	小林 富男（群馬県立小児医療センター：循環器科部長）
	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：病院病理部教授）
	寺井 勝（東京女子医科大学八千代医療センター：小児科教授）
	土井 庄三郎（東京医科歯科大学医学部付属病院：小児科講師）
	野間 清司（のま小児科：院長）
	堀米 仁志（筑波大学大学院：人間総合科学研究科臨床医学系小児内科准教授）
	三浦 大（東京都立清瀬小児病院：循環器科医長）
	柳川 幸重（帝京大学医学部付属病院：小児科教授）
	吉田 泰子（戸田中央総合病院：小児科部長）
	渡部 誠一（土浦協同病院：小児科部長）

（50音順）

\*平成19年12月1日の関東川崎病研究会運営委員会にて、堀米仁志先生、渡部誠一先生が新運営委員に推挙されました。

『関東川崎病研究会レポート』第21号（年2回発行）

2008年6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

〒101-0031 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

印刷：株式会社 杏林舎

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<sup>®</sup>-I-ニチャク

〈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

2005年4月作成(K)