

関東川崎病研究会レポート

No.23

第23回関東川崎病研究会

日 時：平成20年11月29日(土)

会 場：日本赤十字社医療センター

会 長：のま小児科 野間清司

第23回関東川崎病研究会

一般演題(1)

座長 帝京大学医学部附属病院小児科 柳川幸重

1. 川崎病における膿尿の由来

新潟市民病院小児科 渡辺 徹

2. 急性期に桿状核好中球増多を呈し治療に難渋した川崎病の1例

国立成育医療センター総合診療部 上野浩生

3. 川崎病における免疫グロブリン+ステロイド早期併用療法の効果について

武蔵野赤十字病院小児科 清原鋼二

一般演題(2)

座長 東京逡信病院小児科 鈴木淳子

4. 冠動脈内血栓を伴った川崎病—小児に対する血栓溶解療法は安全・有効か?—

埼玉県立小児医療センター循環器科 村松宏一

5. 脳血流SPECTによる川崎病の脳血流異常についての検討

帝京大学医学部附属病院小児科 疋田敏之

6. MRIによる川崎病冠動脈障害例の経過観察

東京逡信病院小児科 鈴木淳子

特別講演

座長 のま小児科 野間清司

大量シーケンスなどによる川崎病の原因微生物の同定

国立感染症研究所ウイルス第1部 水谷哲也

川崎病における膿尿の由来

新潟市民病院小児科

渡辺 徹、阿部裕樹、佐藤誠一、阿部時也

【目的】

川崎病における膿尿は、急性期患者の30~60%に出現する¹⁾。この膿尿は、血管炎に続発した尿道炎に由来するとされているが²⁾、現在まで、その由来に関して、詳細に検討した報告はない。

一方、川崎病において間質性腎炎、急性腎不全、ネフローゼ症候群などの腎合併症の報告が散見される¹⁾。

今回の研究は、川崎病における膿尿の由来を、明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】

2006年1月~12月までに、当科に入院した23例の川崎病患者を対象とし、前方視的に臨床(年齢、性、発熱期間)・検査所見(冠動脈病変の有無、ナトリウム、カリウム、塩素、尿素窒素、クレアチニン、CRP、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、AST、ALT、LDH、検尿、尿蛋白[g/gクレアチニン]、尿中 β_2 ミクログロブリン[mg/gクレアチニン])を検討した。

自然排泄尿で膿尿を認めた場合、カテーテル尿で検尿・尿培養を施行した。患者を、カテーテル尿で膿尿を認めた上部膿尿群(U群、n=5)、自然排尿のみに膿尿を認めた下部(尿道由来)膿尿群(L群、n=5)、膿尿を認めなかった非膿尿群(N群、n=13)の3群に分け、3群間で臨床・検査所見を比較検討した。

【結果】

全症例で冠動脈瘤を認めた例はなかった。尿中 β_2 ミクログロブリン排泄増加は21例(91.3%)に、尿蛋白排泄増加を18例に(78.3%)、血尿を6例に(26.5%)、円柱尿を4例に(17.4%)、腎尿細管上皮細胞排泄増加を2例(8.7%)に認めた。23例中10例(43.5%)が、自然排泄尿で膿尿を認めたが、うち5例がカテーテル尿でも膿尿を認めた。いずれも尿細菌培養は陰性であった(表1)。

3群間の比較検討：尿素窒素、血清クレアチニン、尿中 β_2 ミクログロブリン(いずれもU群>L群=N群)、尿蛋白(U群=L群>N群)に3群間で有意差を認めた。血尿は、上部膿尿群が非膿尿群に比し、有意に高率であった(表2)。

表1 上部膿尿・下部膿尿・膿尿のない患児の臨床像と尿所見の比較

項目	上部膿尿の患児 (n=5)	下部膿尿の患児 (n=5)	膿尿のない患児 (n=13)	P Value
年齢	1.7 (0.3~4.3)	1.2 (0.2~1.9)	2.7 (0.3~5.3)	n.s.
性別 (男性/女性)	4/1	2/3	6/7	n.s.
発熱期間 (日)	6 (5~13)	6 (5~8)	6 (5~9)	n.s.
血尿	4/5*	1/5	1/13*	*p=0.0077
蛋白尿 (g/gクレアチニン)	1.18 (0.85~1.29)	0.80 (0.43~4.60)	0.33 (0.05~1.30)	†p=0.0186
尿中 β_2 ミクログロブリン (mg/gクレアチニン)	17.80 (9.00~90.20)	1.10 (0.40~4.30)	2.00 (0.30~24.50)	†p=0.0078
尿円柱	2/5	1/5	1/13	n.s.
尿細管上皮細胞増加	2/5	0/5	0/13	n.s.

*†p values for differences represent statistical significance. *Fisher exact test †Kruskal-Wallis test n.s.: not significance

表2 上部膿尿・下部膿尿・膿尿のない患児の検査数値の比較

項目	上部膿尿の患児 (n=5)	下部膿尿の患児 (n=5)	膿尿のない患児 (n=13)	P value
赤血球数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	416 (369~442)	422 (351~482)	418 (383~474)	n.s.
血色素量 (g/dL)	10.9 (10.0~11.7)	10.8 (8.3~11.5)	11.1 (8.9~12.1)	n.s.
ヘマトクリット (%)	32.3 (29.5~35.5)	31.7 (27.3~40.5)	33.2 (27.2~36.5)	n.s.
白血球数 ($/\mu\text{L}$)	10,500 (7,900~22,000)	12,400 (7,400~13,900)	12,200 (5,100~24,500)	n.s.
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	32.6 (18.6~55.5)	39.4 (26.3~49.6)	33.2 (27.2~36.5)	n.s.
AST (IU/L)	50 (21~138)	33 (25~486)	58 (19~877)	n.s.
ALT (IU/L)	45 (15~267)	92 (13~440)	35 (7~633)	n.s.
LDH (IU/L)	272 (221~315)	301 (234~351)	58 (19~877)	n.s.
ナトリウム (mEq/L)	138 (128~141)	136 (127~138)	134 (129~139)	n.s.
カリウム (mEq/L)	4.4 (3.6~5.3)	4.5 (3.9~5.0)	4.3 (3.5~4.9)	n.s.
塩素 (mEq/L)	100 (93~104)	100 (95~102)	99 (94~103)	n.s.
尿素窒素 (mg/dL)	11.6 (7.2~14.4)	6.2 (3.6~8.3)	5.6 (4.3~8.7)	†p=0.0221
クレアチニン (mg/dL)	0.4 (0.3~0.4)	0.2 (0.2~0.3)	0.3 (0.2~0.4)	†p=0.0201
尿酸 (mg/dL)	4.2 (2.1~8.8)	3.5 (2.6~4.8)	3.9 (2.0~5.9)	n.s.
総コレステロール (mg/dL)	136 (134~164)	145 (116~200)	136 (96~178)	n.s.
CRP (mg/dL)	6.02 (3.30~14.31)	6.10 (3.18~7.39)	9.11 (2.44~17.45)	n.s.
血清総蛋白 (g/dL)	6.6 (5.1~7.4)	6.9 (4.9~7.3)	6.5 (5.4~8.0)	n.s.
アルブミン (g/dL)	3.5 (2.5~4.1)	4.0 (3.0~4.4)	3.6 (3.2~4.6)	n.s.

†p values for differences represent statistical significance. †Kruskal-Wallis test n.s. : not significance

【考案】

今回の検討では、川崎病における膿尿の半数が、尿道より上部由来であることが判った。川崎病においては、尿中 β_2 ミクログロブリンや尿中NAGの上昇などの、サブクリニカルな腎障害の存在が以前から報告されている。また最近、川崎病患者の半数で急性期に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA シンチで、腎に局在性の炎症があることが示された。

今回の研究で、上部膿尿群において、尿素窒素、血清クレアチニン、尿中 β_2 ミクログロブリン、尿蛋白が、下部膿尿群・非膿尿群に比し、高値であった。

以上のことから、川崎病における膿尿の一部は、腎由来である可能性がある。

【結論】

川崎病における膿尿は、尿道由来とその上部由来の2種類がある。上部由来の膿尿例では尿素窒素、血清クレアチニン、尿中 β_2 ミクログロブリンが尿道由来膿尿例や非膿尿例より高値であることから、軽度腎実質障害を伴った腎由来の膿尿と考えられた³⁾。

(参考)

- 1) Watanabe T et al : Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol*, 21 : 778~781, 2006.
- 2) Melish ME et al : Mucocutaneous lymph node syndrome in the United State. *Am J Dis Child*, 130 : 599~607, 1976.
- 3) Watanabe T et al : Sterile pyuria in patients with Kawasaki disease originates from both the urethra and the kidney. *Pediatr Nephrol*, 22 : 987~991, 2007.

急性期に桿状核好中球増多を呈し治療に難渋した川崎病の1例

国立成育医療センター総合診療部

上野浩生、小穴慎二、中尾 寛、森山秀徳、大石芳久、土田 尚、阪井裕一

国立成育医療センター第1専門診療部腎臓科

伊藤秀一

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

阿部 淳

国立成育医療センター第1専門診療部膠原病・感染症科

齋藤昭彦

国立成育医療センター手術集中治療部

中川 聡

国立成育医療センター第1専門診療部循環器科

賀藤 均

【はじめに】

臨床的に分葉核白血球が、川崎病における血管炎の重要な原因として考えられている¹⁾。組織学的には、急性期川崎病における血管病変は、分葉核白血球の活性化と血管外遊出によって生じた血管内皮障害を伴うといわれ^{2) 3)}、好中球の活性化の指標として、桿状核好中球に着目することは重要である。

今回、病初期と治療中の2回に、10%を超える桿状核好中球比率の増多を示し、難治の経過を呈した症例を経験したので報告する。

【症例】

2歳7ヵ月男児。主訴：発熱・発疹。

【現病歴】

入院3日前に嘔吐・発熱で発症した。当初は胃腸炎が疑われたが、発疹も出現し、解熱しないため受診した。

【既往歴・家族歴】

特記すべき事項なし。同胞に川崎病なし。

【来院時身体所見】

体温38.5℃、眼球結膜充血・口唇発赤・頸部リンパ節腫大・四肢末端の硬性浮腫・腹部を中心とした紅斑を認め、症状が5つ揃い、川崎病と診断した。

BCG痕の発赤は、著明であった。そのほか、特記すべき事項はなかった。

【来院時検査所見】

桿状核好中球が26.5%と著明な増加を示し、肝酵素・ビリルビン・CRPの上昇を認めた。心合併症は、認めなかった(表1)。

【臨床経過】

入院同日(第4病日)よりアスピリン50 mg/kg/日 分3と2 g/kgの免疫グロブリン療法を開始した。体温は若干改善したが、白血球数・CRPは増加し、桿状核好中球総数も増加していった(図1)。

第6病日には、頸部リンパ節の著明な腫大を認め、心エコー検査にて左主冠動脈の輝度上昇を示し、僧帽弁逆流も出現した。

第7病日に、追加の免疫グロブリン投与を行うも解熱は得られず、病勢は持続していると判断し、第10病日よりICUに移床し、全身麻酔下にて血漿交換を3回施行した。血漿交換施行後、川崎病症状・僧帽弁逆流のいずれも消退傾向を示したが、炎症反応増大が続いた。

第12病日の胸部単純レントゲン写真にて、右下肺野に浸潤影を認めたため、肺炎と診断し、メロペネムを使用したところ第14病日に解熱を得られ、炎症反応も沈静化し、ICU退室となった。

以後順調に改善し、第25病日に退院となった。

表1 来院時検査所見

白血球数	7150/ μ L	血清総蛋白	6.3 g/dL
好中球	84 %	アルブミン	3.6 g/dL
桿状核好中球	26.5 %	ナトリウム	134 mEq/L
分葉核好中球	57.5 %	カリウム	4.0 mEq/L
リンパ球	10.5 %	原田スコア	3/7
単核球	5 %	群馬大リスクスコア	7/11
血色素量	12.7 g/dL	冠動脈病変なし	
ヘマトクリット	36.1 %	僧帽弁逆流なし	
血小板数	$29.9 \times 10^4 / \mu$ L	心機能良好	
総ビリルビン	3.95 mg/dL	右冠動脈	2.69 mm
ALT	130 IU/L	左冠動脈前下行枝	1.73 mm
AST	328 IU/L	左冠動脈回旋枝	1.48 mm
CRP	7.3 mg/dL	左冠動脈主幹部	2.31 mm
		左心室駆出率	69.9 %

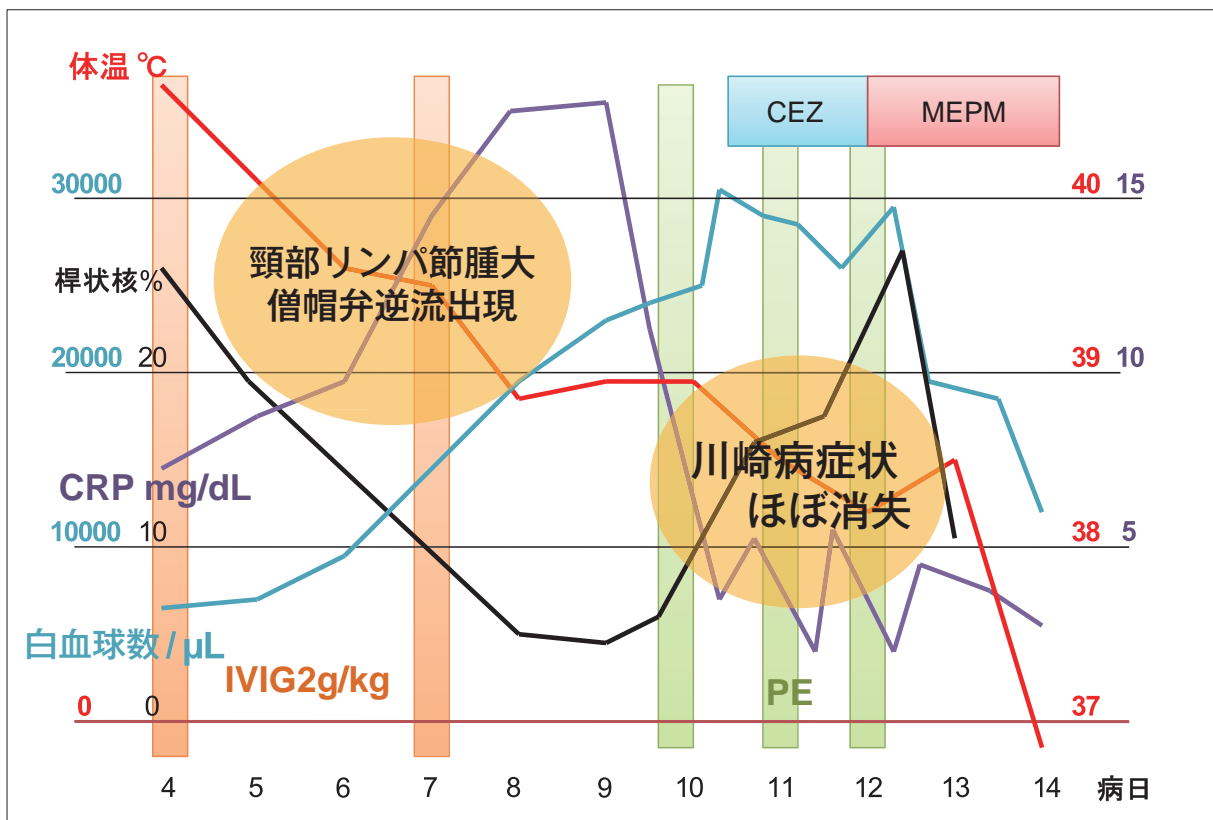


図1 臨床経過

【考察】

本症例の一番大きな特徴は、病初期と後期で桿状核好中球比率が、いずれも20%を超える著しい増多を示したことであった。G-CSF増加が、免疫グロブリン不応予測因子として有用であることがわかっており⁴⁾、入院当初から、治療に難渋することが危惧されていた。

最初の増加は、川崎病の病勢と関連し、2回目の増加は、経過中に合併した細菌感染、おそらく肺炎による反

応が考えられた。どちらも同程度の著しい増加であったが、2回目の増加は、川崎病症状を再燃させる引き金にはならなかった。

治療との関連性においては、免疫グロブリン1回目施行後に、著明な頸部リンパ節腫大と僧帽弁逆流を呈した。血漿交換は、発熱と炎症反応増悪以外の川崎病症状をほぼ消失させた。抗生剤は、最終的に、解熱・炎症反応の沈静化を得る治療になった。

最後に本症例では、冠動脈病変を残さなかった。

【結語】

桿状核好中球高値を伴った難治性川崎病の1症例を経験した。免疫グロブリン抵抗性であったが、血漿交換まで行い、心・冠動脈病変を合併することなく治療することができた。

桿状核好中球比率の増加と難治性に、何らかの関係があるかもしれないので、今後も、好中球分画に着目しながら川崎病治療にあたりたい。

(引用文献)

- 1) Koyanagi H et al : Leukocyte counts in patients with Kawasaki disease : from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. Acta Paediatrica, 86 : 1328~1332, 1997.
- 2) Naoe S et al : Kawasaki disease with particular emphasis on arterial lesions. Acta Pathol Jpn, 41 : 785~797, 1991.
- 3) Takahashi K et al : Neutrophilic involvement in the damage to coronary arteries in acute stage of Kawasaki disease. Pediatr Int, 47 : 305~310, 2005.
- 4) Abe J et al : Elevated granulocyte colony-stimulating factor levels predict treatment failure in patients with Kawasaki disease. J Allergy Clin Immunol. 2008 Nov ; 122 : 1008~1013. e8. Epub 2008 Oct 19.

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

川崎病における免疫グロブリン＋ステロイド早期併用療法の効果について

武蔵野赤十字病院小児科

清原鋼二、石橋奈保子

東京北社会保険病院小児科

佐藤裕幸

【はじめに】

川崎病の免疫グロブリン (IVIG) 大量療法において、2 g/kg 2回目投与終了時でも全体の5~10%に不応例が存在するといわれる (第19回川崎病全国調査成績、2007年)。免疫グロブリン大量療法不応例に対して、ステロイド剤併用治療が注目されてきているが、その効果について、まだ議論がある。現在進行中のRAISE Studyにより、その有効性が証明されることが期待される。

しかしながら、初期ステロイド併用では、ステロイド使用頻度が比較的多くなり、免疫グロブリン大量療法不応予測低リスク群にも不応例が存在するので、その対策は、今後重要である。

【今回の検討に先立って】

私どもは、佐々総合病院小児科において、すでに川崎病のステロイド併用を選択的にを行い、報告している (清原、他；日本小児循環器学会総会、2008年7月)。

川崎病入院症例219例 (1998年1月~2006年9月)のうち、免疫グロブリン大量療法不応例と考えられた30例 (男児20例、女児10例)に、ステロイド併用治療を行なった。冠動脈合併症は、1例のみであった。全体219例中での冠動脈合併症4例 (1年後残存は2例) という、良好な結果が得られた。

今回は、治療期間や投与量、開始時期を検討、修正し、治療を行なった武蔵野赤十字病院小児科、2年間90例での治療効果を検討した。

【川崎病ステロイド併用療法の基本プロトコール】

武蔵野赤十字病院小児科では、表1のように川崎病治療方針を定め、治療を行なっている (表1)。ステロイドの開始量、治療期間が十分になるように改訂した。

【免疫グロブリン大量療法不応例に対するフローチャート】

表2のように、免疫グロブリン大量療法などの各段階でステロイドの適応を早めに決定し、判断したら家族に説明の上、出来るだけ早く開始することを原則としている (表2)。

表1 武蔵野赤十字病院小児科ステロイド併用療法のプロトコール

- ① 基本治療はIVIG 2 g/kg単回、アスピリン 30 mg/kg/日 分3を原則として開始。
不全型などでアスピリン単独で解熱し、CRP正常化した例は、IVIG使用せず。
- ② ステロイド使用開始時期：第9病日以内。遅くともIVIG終了後24時間以内開始が原則。
- ③ 使用量：プレドニゾロンとして2 mg/kg/日 分2~3静注で開始。5日間以上してから内服へ。開始時に、HDC 7~10 mg/kg静注1回使用后、プレドニゾロンへ移行可。
- ④ 減量法、使用期間；群馬のプロトコールに準じて、CRP 0.5 mg/dL以下になった後、5日間してから漸減開始。2週間以上は投与。
- ⑤ 消化性潰瘍の予防 (ファモチジンの併用) は、できるだけ行う。
- ⑥ ステロイド開始前に冠動脈瘤形成した時は、ステロイド併用開始しない。
- ⑦ ステロイド開始後に冠動脈拡大が出現しても、中止せず、炎症が落ち着くまでステロイド継続して減量へ。

表2 IVIG不応例に対する治療方針

- 1) IVIG初回不応例 (IVIG追加前)
 - ①第8～9病日 and/or 心機能低下 (LVFS<30%) あり→静注ステロイド併用開始。さらにIVIG追加可。
 - ②第1～7病日 and 心機能低下なし→追加IVIG療法開始→2)へ
- 2) IVIG追加療法開始後
 - ①心機能低下出現なら静注用ステロイド併用を開始。
 - ②IVIG半量終了時に、解熱傾向 (<38℃) なければ静注ステロイドを開始。
 - ③IVIG追加終了後24時間までに、発熱持続または再発熱 (≥37.5℃) あれば静注ステロイド併用を開始。
- 3) IVIG終了後24時間経過しての再発熱時
 - ①第1～7病日
 - a) 心機能低下あり→IVIG+ステロイド併用療法、
 - b) 心機能低下なし→IVIG追加療法開始→2)へ
 - ②第8～9病日→ステロイド+IVIG追加併用。
 - ③第10病日→IVIG追加500 mg/kg/日。効果なければ、ステロイド以外の治療へ。

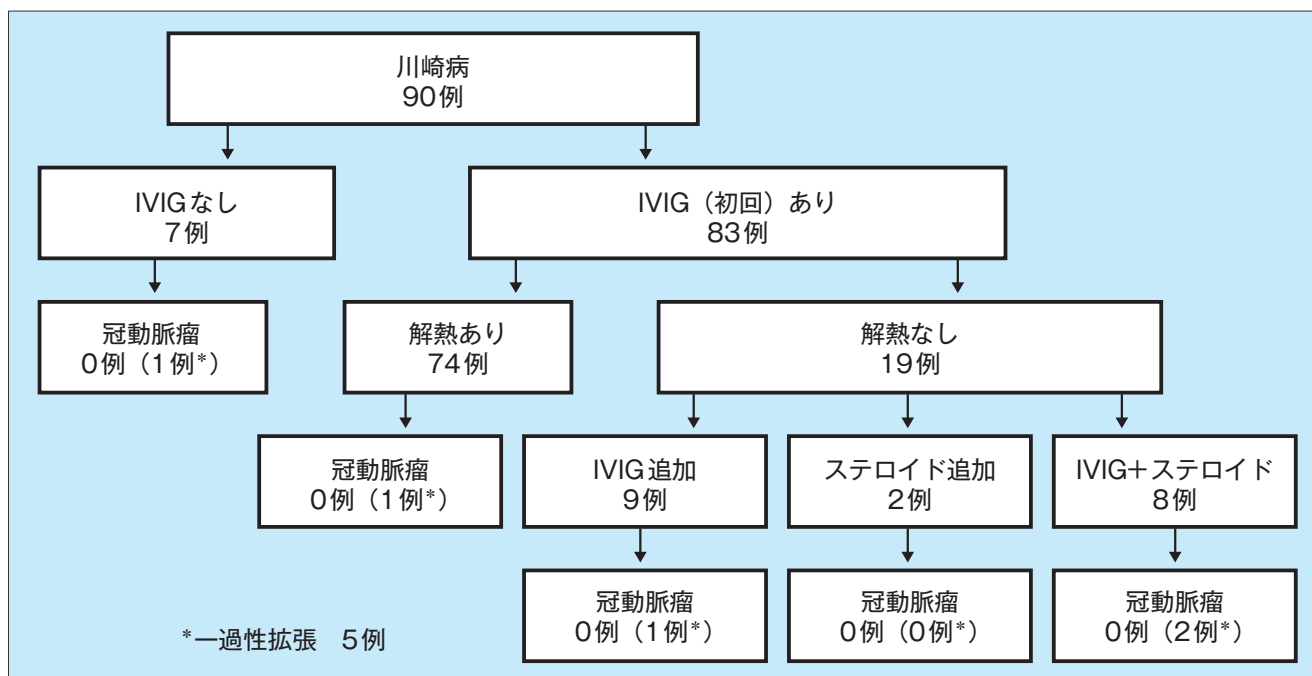


図1 川崎病全症例 (2006年10月～2008年9月) 年齢2歳7ヵ月±1歳9ヵ月の治療経過

【結果】

プロトコルに従い、治療した結果を図1に示した (図1)。ステロイド併用例は10例であった。ステロイド非使用群も含めて、冠動脈後遺症の出現はなく、一過性拡張が全体で5例のみであった。免疫グロブリン大量療法にステロイド療法を早めに (遅くとも終了後24時間以内) 併用することにより、良好な治療効果が得られた。

今回の症例全体について、小林らのリスクスコアでの分布を検討したところ、5点以上が21例で、全症例での冠動脈合併症予測5.7%であり、これと比較しても良好な結果であると考えられた。

ステロイド併用療法の使用頻度が11%であり、使用対象の限定が可能であった。

副作用として、明らかな消化管出血は見られなかった。ステロイド使用後の一過性の低体温、徐脈は見られたが、保温や血圧循環のモニタリングのみで、自然に回復した。

【まとめ】

川崎病治療において、ステロイド剤は、使うタイミングや使用方法を選んで行えば、良い効果が期待される。そのためにも、使用前からの緻密な計画と迅速な対応が重要である。

冠動脈内血栓を伴った川崎病 —小児に対する血栓溶解療法は安全・有効か?—

埼玉県立小児医療センター循環器科

村松宏一、伊藤伶司、河内貞貴、菅本健司、菱谷 隆、星野健司、小川 潔

【はじめに】

川崎病冠動脈病変は、しばしば血栓を形成する。血栓の溶解方法としては、ウロキナーゼ(UK)、t-PAの全身投与、冠動脈注入(PTCR)などがあげられる。しかし、このような方法を用いても、血栓の溶解を得ないことがある。当院における川崎病冠動脈病変に血栓を伴った自験例8例について、溶解療法とその結果、合併症について検討した。

【方法と対象】

当院において、1987年～2008年までに、川崎病冠動脈病変に血栓を伴った症例8例(川崎病発病時2ヵ月～10歳7ヵ月)について、血栓発見時期、溶解方法とその結果、また合併症の有無について検討した。

今回の対象となった8例の患者概要を表1に示した(表1)。血栓の発見時期は、発病より第12～120病日であった。

【結果】

今回行った血栓溶解療法の患者別使用薬剤と使用量、効果、合併症を表2に示した(表2)。

溶解療法の方法では、ウロキナーゼ全身投与は全例に施行され、血栓消失率(6/9回)66%、冠動脈注入は1例に施行、血栓消失に成功している。症例C、症例Fについては、溶解後に血栓が再発した。

再発後、症例Fはウロキナーゼ・ヘパリンにて溶解した。症例Cは冠動脈注入で溶解後に再々発し、ウロキナーゼ・ヘパリン全身投与にて溶解した。また、重大な合併症は出現しなかった。

【結語】

川崎病冠動脈病変に、血栓を形成した症例を検討した。川崎病では、平均第11.4病日で28.8%に冠動脈瘤形成が見られ、中等大以上の冠動脈瘤では、比較的早期に血栓が見られ、経過中16%に冠動脈の閉塞が見られると報告されている。

血栓溶解療法による血栓消失率は、心筋梗塞発症例においての治療例でウロキナーゼ全身投与40～50%、冠動脈注入70%、t-PA全身投与69%と報告されている。

表1 患者概要

症 例	川崎病発病時年齢	血栓の発見病日	急性心筋梗塞の有無と部位
症例A	9ヵ月	第35病日	前壁梗塞
症例B	3歳10ヵ月	第30病日	なし
症例C	1歳4ヵ月	第24病日	なし
症例D	4歳7ヵ月	第12病日	なし
症例E	2ヵ月	第13病日	なし
症例F	10歳7ヵ月	第12病日	なし
症例G	5ヵ月	第120病日	後壁・下壁梗塞
症例H	8ヵ月	第20病日	なし

表2 血栓溶解療法

症 例	使用薬剤	使用量	結 果	合併症
症例A	ウロキナーゼ・ヘパリン	2 × 10 ⁴ U/kg/日	非溶解（無効）	なし
症例B	ウロキナーゼ・ヘパリン	2 × 10 ⁴ U/kg/日	非溶解（無効）	なし
症例C	ウロキナーゼ・ヘパリン 冠動脈注入 ウロキナーゼ・ヘパリン	2 × 10 ⁴ U/kg/日 4,000 U/kg 2 × 10 ⁴ U/kg/日	溶解（有効） 溶解（有効） 溶解（有効）	なし
症例D	ウロキナーゼ・ヘパリン	2,000 U/kg/時	溶解（有効）	なし
症例E	ウロキナーゼ・ヘパリン	2,000 U/kg/時	非溶解（無効）	なし
症例F	t-PA ウロキナーゼ・ヘパリン	30 × 10 ⁴ U/kg 2,000 U/kg/時	非溶解（無効） 溶解（有効）	なし
症例G	ウロキナーゼ・ヘパリン	2,000 U/kg/時	溶解（有効）	なし
症例H	ウロキナーゼ・ヘパリン	2,000 U/kg/時	溶解（有効）	なし

今回、当院での自験例では、ウロキナーゼ全身投与は全例に施行され、血栓消失率は66%であった。その際の出血傾向による合併症が懸念されるが、今回の8例では出現しなかった。

ウロキナーゼ・ヘパリンの全身投与は簡便で、安全性も高く、その有益性は高いと考えられた。今後も、川崎病冠動脈病変における血栓溶解においては、重要な役割を果たすと考えられた。

（文献）

- 1) 日本循環器学会：川崎病心血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン，2003.
- 2) 津田悦子、他：川崎病の狭心症・心筋梗塞の対処法，小児科診療，64：1191～1197，2001.

運営委員会からのお知らせ

—研究会に出席すると日本小児科学会認定医研修として3単位—

関東川崎病研究会に出席されますと、日本小児科学会認定医研修として、3単位を得ることが出来ます。ふるって関東川崎病研究会に御出席ください。

脳血流SPECTによる川崎病の脳血流異常についての検討

帝京大学医学部附属病院小児科

疋田敏之、脇田 傑、川越 信、荻田佳織、天方かおり、仲本なつ恵、藤井靖史、柳川幸重

帝京大学医学部放射線科

神長達郎、大場 洋

目白大学保健医療学部

仲本なつ恵

【はじめに】

川崎病では、神経系の合併症を伴うことが知られている¹⁾。急性期には、けいれん、意識障害、無菌性髄膜炎、脳症が、回復期には、顔面神経麻痺、小脳症状などの合併症が報告されている。脳血流SPECTは、局所脳血流を知ることができ、小児の脳炎・熱性けいれんなどの病変検出感度が高いとされる。また、川崎病では、経過中に神経学的症状を伴わない症例でも、脳血流SPECTで局所脳血流低下が認められるとの報告もある²⁾。今回、私どもは、川崎病患者13例について脳血流SPECTを施行し、その有用性を検討した。

【対象と方法】

対象は、2004年4月から2007年5月の間に、帝京大学医学部附属病院小児科に入院した川崎病患者のうち、両親に脳血流SPECT撮像の同意を得られた13症例であった。撮像された脳血流SPECT、MRIの画像は、全て放射線専門医によって読影された。

【結果】

保護者の同意が得られ脳血流SPECTを施行したのは、中枢神経症状を伴う3例を含む13例であった(表1)。中枢神経症状を伴う3例および中枢神経症状を伴わない5例で、局所的脳血流低下が認められた(図1)。

症例1、症例2、症例4で脳血流SPECTを再検した。症例1は発症後24ヵ月、症例2は6ヵ月、症例4は11ヵ月で、いずれも局所的脳血流低下が同様に認められた。

頭部MRIを施行したのは4例で、症例1では、第42病日のMRIで、両側大脳半球脳表に慢性硬膜下血腫が認められた。

表1 症例のまとめ

番号	月齢	性別	神経症状	脳血流低下部位
1	3	男	意識障害	bilateral frontal lobes
2	6	男	けいれん	bilateral frontal lobes and left temporal lobe
3	14	女	けいれん	bilateral frontal lobes
4	1	男		bilateral frontal lobes and parieto-occipital areas
5	10	男		right internal carotid artery territory
6	14	男		multiple
7	15	男		right temporal lobe and left parieto-occipital area
8	31	男		right parieto-occipital area, right frontal and temporal lobes
9	7	男		No significant abnormality
10	18	男		No significant abnormality
11	25	女		No significant abnormality
12	26	男		No significant abnormality
13	33	女		No significant abnormality

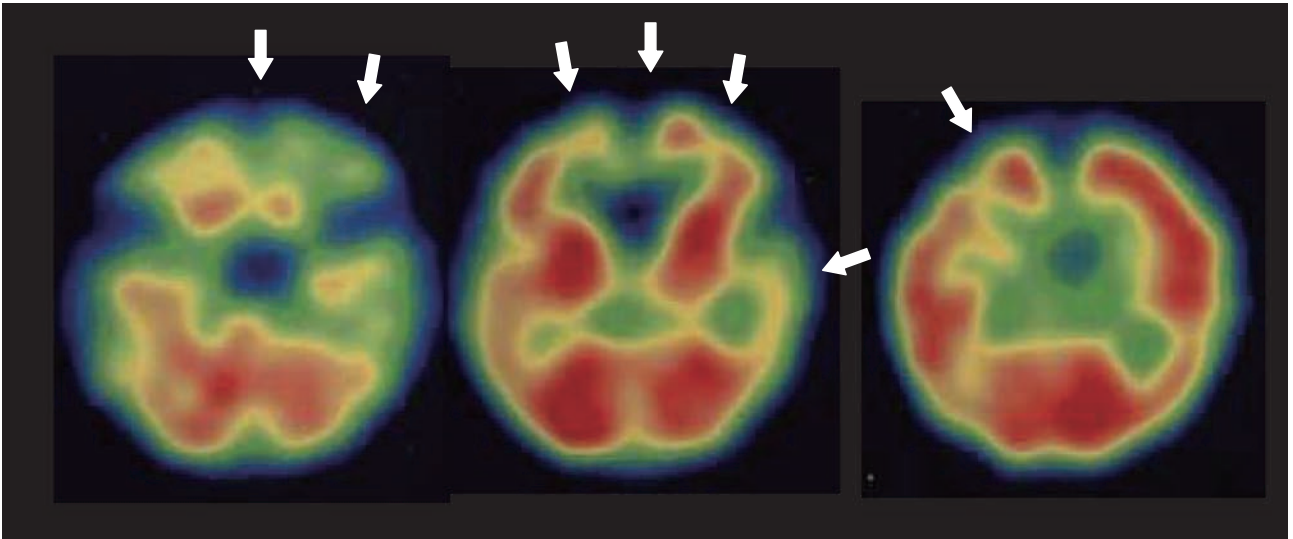


図1 症例2の脳血流SPECT
前頭葉および左側頭葉の血流低下（矢印）

症例2は、第17病日にMRIが施行され、両側海馬の軽度萎縮が見られた。

症例3は、第55病日にMRI、MRAを、症例4は、2ヵ月と11ヵ月にMRIを施行したが、異常はなかった。

治療として、免疫グロブリンを全例に2 g/kg/日で投与した。症例3のみ、免疫グロブリン投与直前に脳血流SPECTを施行した。

【考察】

Ichiyamaら²⁾は、中枢神経症状を伴わない川崎病患者の29%に、局所脳血流低下が認められたと報告しており、当院でも、中枢神経症状を伴わない10例のうち、局所脳血流低下が5例で認められ、中枢神経症状のない例でも、脳血流低下が認められることが確認された³⁾。

【まとめ】

川崎病で中枢神経症状のある症例では、3例全例に、両側前頭葉の血流低下が見られた。中枢神経症状のなかった症例にも、10例中5例に局所的脳血流低下が認められた。脳血流SPECTは、川崎病における中枢神経病変の描出に、優れていると考えられた。

(文献)

- 1) Terasawa K et al : Neurological complications in Kawasaki disease. Brain Dev, 5 : 371~374, 1983.
- 2) Ichiyama T et al : Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease. Stroke, 29 : 1320~1321, 1998.
- 3) 疋田敏之、他：脳血流SPECT（99mTc-HMPAO）による川崎病の脳血流異常についての検討。日本小児放射線学会雑誌, 24 : 67~72, 2008.

MRIによる川崎病冠動脈障害例の経過観察

東京通信病院小児科

鈴木淳子、北爪 勉

東京通信病院放射線科

武村 濃、是永建雄

日本赤十字社医療センター小児科

藺部友良、土屋恵司

【はじめに】

川崎病の冠動脈障害は、画像診断による経過観察が必要で、重い障害では、侵襲性の高いX線冠動脈造影が、頻繁に生涯行われなければならない。低侵襲性のCT画像も、放射線被曝の点からは望ましくない。またCT画像は、呼吸停止や除脈の必要性から、幼若児には不可能である。

そこで私どもは、2000年より、MR冠動脈画像（MRCA）による非侵襲的経過観察を試みている。

【方法】

MRCAは造影剤を用いず、呼吸抑制せず、徐脈を得るためのβブロッカーを用いず、仰臥のみが必要であり、幼若児には、睡眠導入剤で睡眠下に撮像を行った。

使用装置は1.5T Gyroscan Intra Master R.9で、シーケンスは、Steady-State Free Precession (SSFP) のWhole Heart Imagingを用い、Maximum Intensity Projection (MIP)、Curved Multi-Planner ReformationやVolume Rendering法、Soap Bubble MIP法で再構成画像を作成した。

次に2004年7月より、MD Black Blood-Turbo Spin Echoや2D Black Blood-Spiral K-Space Order TFE(Spiral BB)で冠動脈狭窄部の内腔と内膜肥厚、冠動脈瘤内血栓、閉塞、再疎通血管の血管内新生血管の描出を行った。

シネMRIは造影剤を用いず、1心拍（20～50 Phase）でSSFPを用い、撮像断面は左心室短軸、長軸、4チヤ

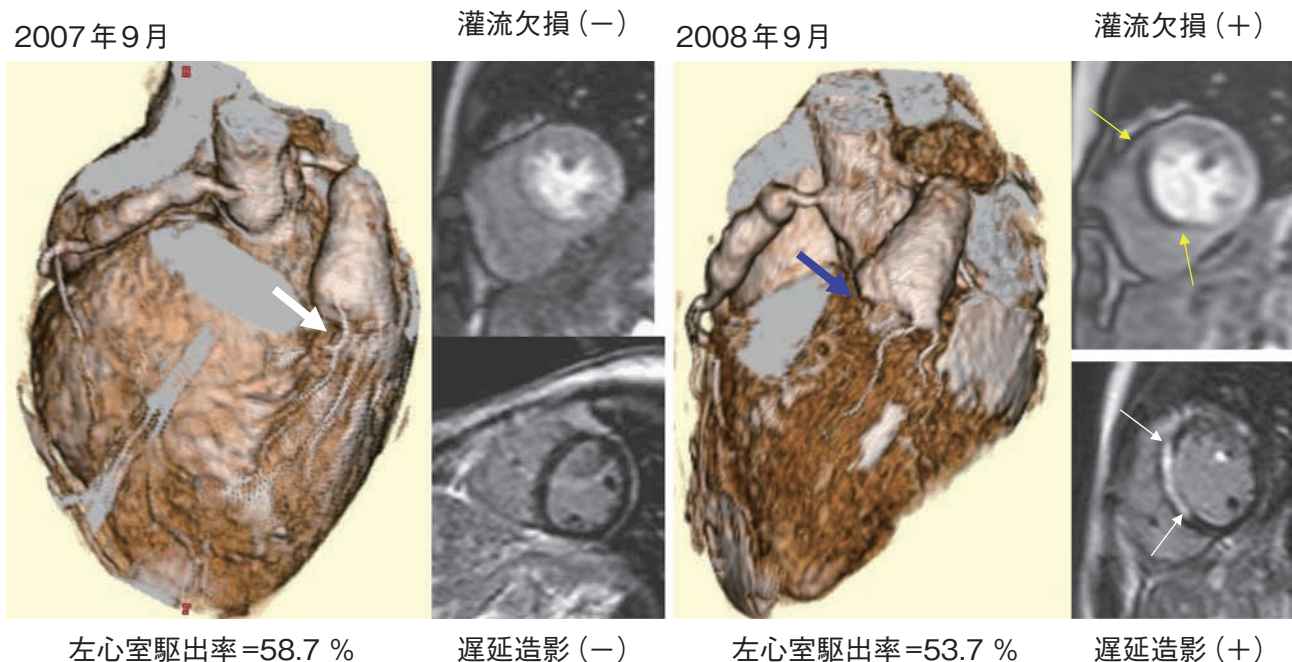


図1 閉塞の出現（14歳女兒例）

2007年9月：両側冠動脈瘤あり、灌流欠損も遅延造影も正常。2008年9月のMRCAで、左冠動脈瘤の流出部位で左冠動脈前下行枝が閉塞している（青矢印）。左心室前壁から心室中隔にかけて、広範な灌流欠損（黄色矢印区間の虚血）と遅延造影（心筋梗塞：白染）が認められた。

ンバーで心室壁運動を観察した。心筋造影は、ガドリニウム造影剤を用い、まずPerfusion MRIで、ATP負荷時と安静時における左心室短軸心筋の初回循環を観察する（灌流欠損）ことで心筋虚血評価を行い、15分間後に遅延造影MRIで心筋梗塞を描出した。

【結果】

川崎病後のMRCAを468例のべ765回行い、このうち146例（初回検査時年齢3ヵ月～36歳）に2～10回（平均：2.7±1.4回）間隔は6ヵ月～5年（中央値13ヵ月）で経過観察を行った。発症から初回MRCAの期間は、20日から21年（中央値34ヵ月）。心筋造影は、心筋虚血が疑われる15例に行った（図1）。

初回MRCA所見は冠動脈瘤が118例、局所性狭窄が23例、閉塞が13例、再疎通血管が14例、正常が18例（一過性拡大後が9例、退縮後が3例、不整脈やST低下などが6例）であった。大動脈－冠動脈バイパス術後が10例、ロタブレーター後が3例（バイパス術前施行例は除く）であった。

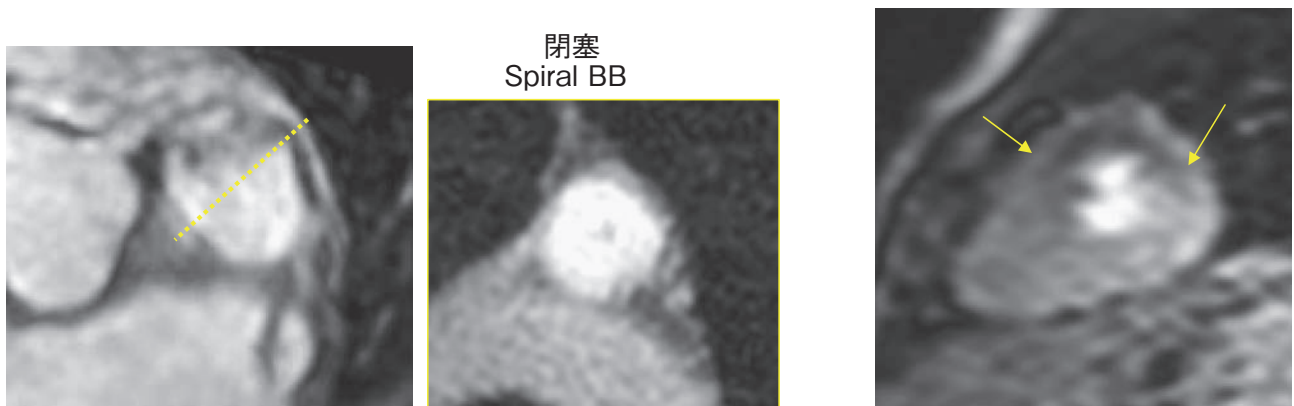
経過観察中の変化は、冠動脈瘤の縮小が68例（うち19例は退縮）、冠動脈瘤の拡大化が2例、狭窄の出現、進行が19例、閉塞出現が4例、再疎通化が5例に見られた。Spiral BBで内膜肥厚が24例、新鮮血栓が17例に認められた。

経過中の大動脈－冠動脈バイパス術は5例、ロタブレーターは3例に行われ、心筋造影による大動脈－冠動脈バイパス術の前後の評価（図2）で、虚血の改善は5例全例にみられ、シネMRIで心筋運動異常の残存が、3例に認められた。

【考案】

川崎病の冠動脈瘤の経過観察に、MRCAが幼児より成人まで有用であり、MR心筋造影の併用で、心臓カテーテル検査は、大動脈－冠動脈バイパスやロタブレーターの術前検査まで、省略可能であると考えた。

大動脈－冠動脈バイパス術前（2007年2月）



大動脈－冠動脈バイパス術後（2007年8月）

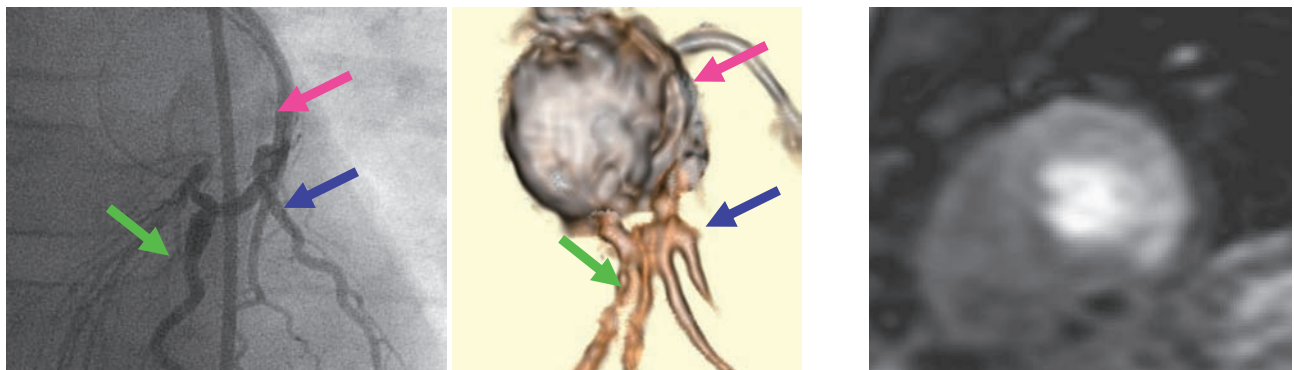


図2 大動脈－冠動脈バイパス前後のMRI（10歳男児例）

上段：大動脈－冠動脈バイパス前。左冠動脈前下行枝の巨大動脈瘤の閉塞は、Spiral BB（瘤の横断面）で確認された。左心室前壁に灌流欠損（黄色矢印区間の虚血）。下段は術後の検査で、灌流欠損は見られない。

大量シーケンスなどによる川崎病の原因微生物の同定

国立感染症研究所ウイルス第1部

水谷哲也

【はじめに】

川崎病の原因については諸説があり、ウイルスや細菌などの病原微生物は、有力候補のひとつである。本研究では、既知・未知の病原微生物を網羅的に解析することにより、川崎病の原因を特定することを目的としている。

本研究は、特定非営利活動法人：日本川崎病研究センターの研究助成金によるものである。2007年11月、川崎富作先生により「新川崎病原因究明チーム」を結成していただき、8病院（後に9病院）から検体を送っていただき体制を整えていただいた（詳しくは「日本川崎病研究センターニュースレター No.15」を参照。日本川崎病研究センターのホームページから閲覧可能：<http://www.kawasaki-disease.org/jkcc/news.html>）。

チームの構成は、敬称略で、上村 茂・梅田 陽（昭和大学北部病院）、佐地 勉（東邦大学医学部）、横田俊平・森 雅亮（横浜市立大学医学部）、小川俊一（日本医科大学付属病院）、石井正浩・緒方昌平（北里大学医学部）、寺井 勝・濱田洋通（東京女子医科大学）、土屋恵司（日赤医療センター）、鮎沢 衛（日本大学医学部）、尾内善広（理化学研究所）、阿部 淳（国立育成医療センター）の先生方で、現在では、大場邦弘先生（公立昭和病院）に加わっていただいている。検体の解析として、さらに国立感染症研究所の片野晴隆（感染病理部）、黒田 誠・関塚剛史（ゲノム解析センター）らの先生が加わり、現在は、森 雅亮先生（横浜市立大学医学部）も、基礎と臨床の両方を分担していただいている。

【研究結果】

本研究では、患者の血液に原因ウイルスが存在することを想定して、一人一人の患者の血清から核酸を抽出し、ウイルス感染に関して、できる限りの情報を得ることができるよう、実験をデザインした（図1）。今回報告する検体は、A病院に入院した3ヵ月と4ヵ月の川崎病患者で、いずれも定型の川崎病であった。検出は、次の3通りの方法で行った。

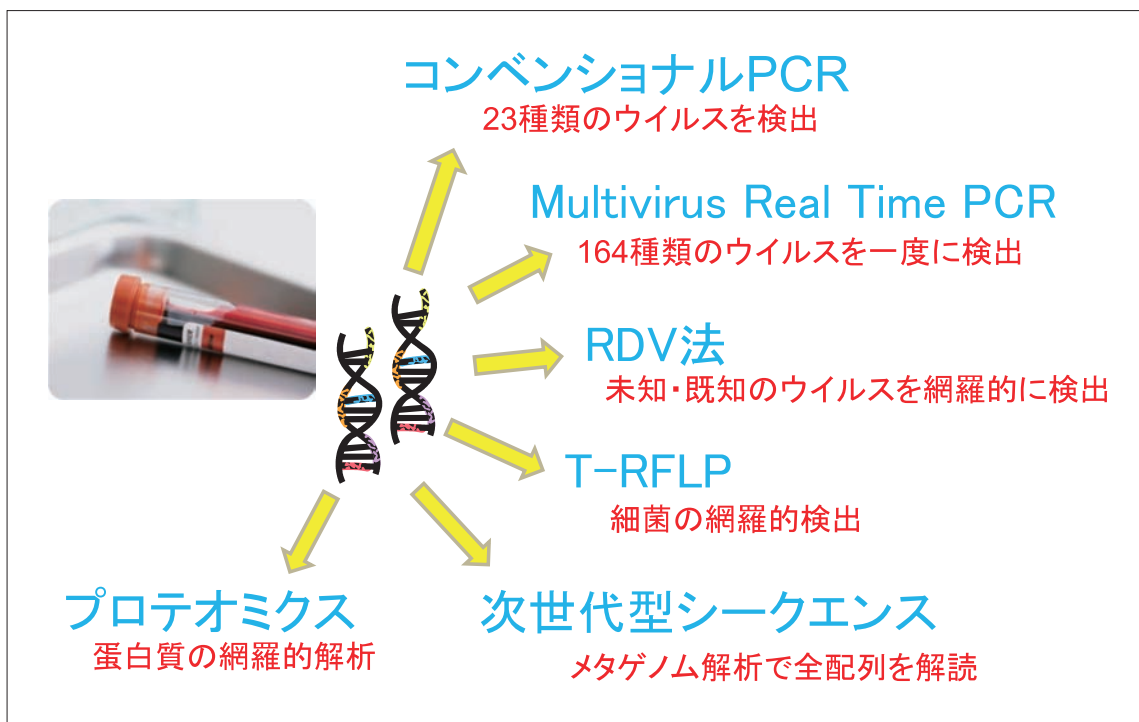


図1 川崎病原因究明の戦略

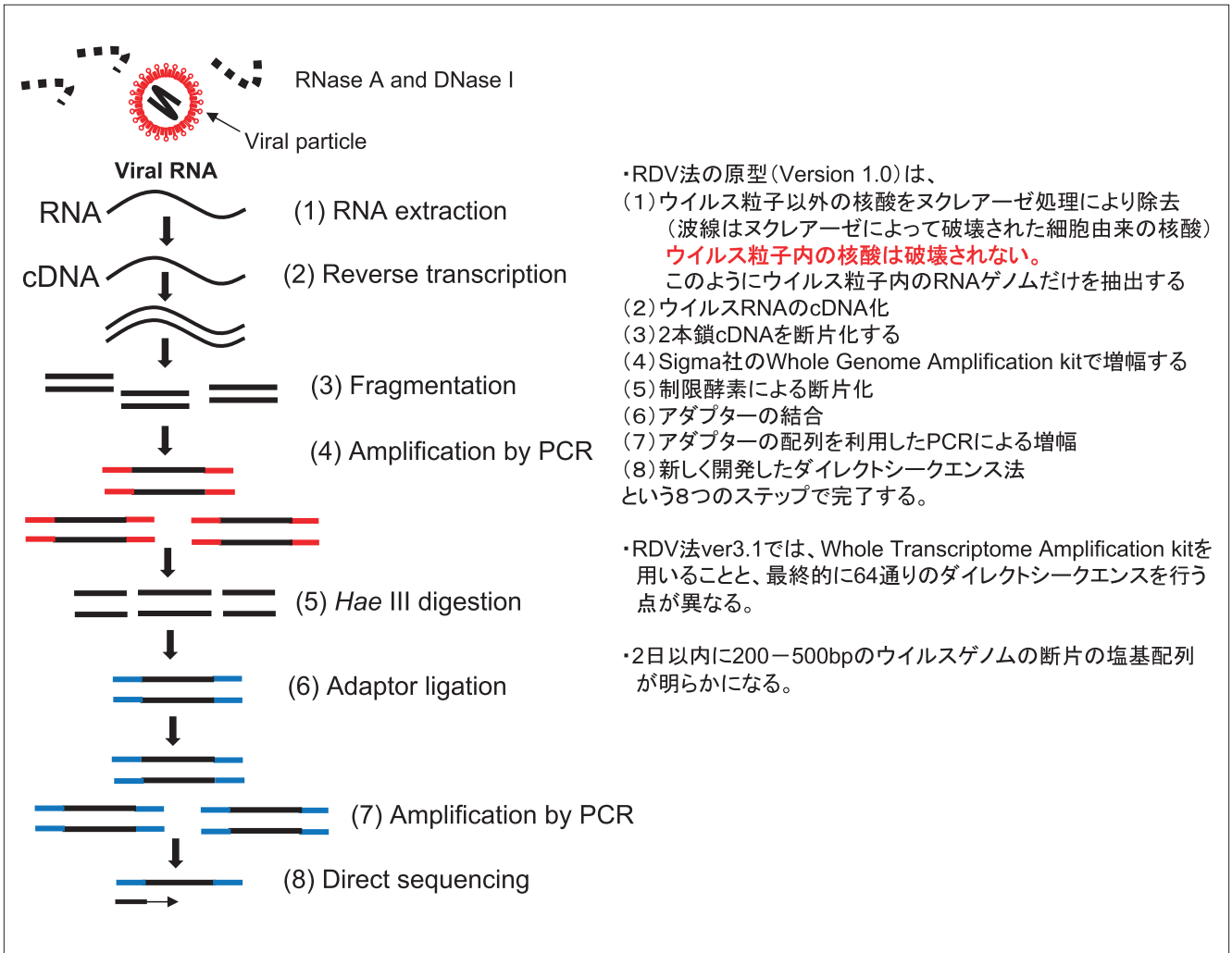


図2 RDV法 ver1.0 (原法) の概略図

ライゲーション時に使用するオリゴを赤線、アダプターを青線で示した。

- (1) コンベンショナルPCR：川崎病に関する論文などで報告されてきたウイルスについて、既知のRNA/DNAウイルス23種類についてPCRを実施し検証し、Torque Teno Virus (TTV) が検出された。
- (2) リアルタイムPCR：コンベンショナルPCRで検証したウイルスも含めた69種類の既知のウイルスについてのPCRを実施した。片野らが開発したMultiplex Multivirus real-time PCRは、164種類のヒトに感染するウイルスを同時に短時間で検出することが可能である (本研究では69種類のウイルスを選んで実施した)。TTVのみ陽性であった。
- (3) 次世代型シーケンサー：次世代の高速・大量シーケンス法 (ロシュ社のFLX) を用いて、1万遺伝子の塩基配列を決定することにより、網羅的なウイルス検索を行った。次世代型シーケンサーにおいても、TTVの遺伝子が検出された。

このように、本研究においては、3種類の解析方法からTTVの遺伝子が検出された。さらに、定型を示す川崎病患者 (A病院4検体、B病院3検体) から、TTVに特異的なバンドが検出された。しかしながら、TTVが川崎病の原因ウイルスの候補になり得るかについては、慎重に議論と追加の研究をしなければならない。

近年、私どもは、未同定のウイルスゲノムを迅速に同定するシステム (Rapid Determination System of Viral RNA/DNA: RDV法) を開発した (図2)。RDV法は、わずか2日でウイルスゲノムの一部の塩基配列を、ダイレクトシーケンスにより決定できる。私どもは、RDV法により、いくつかの新しいウイルスの検出に成功している。RDV法は、既知のウイルスの遺伝子配列に捉われることなく遺伝子を増幅し、塩基配列を決定できるので、川崎病の原因ウイルスの特定に適していると考えられる。

C病院に入院した患者の血清からDNAを抽出し、RDV法 Version 3.1を行った。これは、多検体解析用に改

良された簡易バージョンである。32 遺伝子の塩基配列中、少なくとも 12 遺伝子は、遺伝子バンクに登録されている既知の遺伝子との相同性が、極めて低いことが明らかになった。この中で、一番長いフラグメント 6 から PCR 用プライマーを設計し、どれくらいの川崎病患者が、その遺伝子を保持しているかについて検討した。

その結果、D 大学 (13 検体)、B 大学 (4 検体)、A 病院 (11 検体) では陰性であったが、C 病院では、7 検体中 2 検体が陽性であった。C 病院では 29%、全体では約 6% の陽性率で、低い値ではあるが、症状が現れるころには、血中から病原微生物が消失しているケースも少なくない。ある程度の長さの塩基配列が明らかになれば、その情報をもとにして、過去に川崎病に罹患した人の抗体保有率を調査することが可能である。

【結語】

本研究で解析した川崎病患者では、TTV 以外の既知のウイルス感染は認められなかった。また、次世代型シーケンサーを用いた研究からも、TTV の一部の配列が得られた。さらに、RDV 法を用いて、遺伝子バンクに登録されていない遺伝子が複数見つかった。

これらのウイルスや未知の微生物と考えられる配列が、川崎病の原因であるかについては、今後解析を進めていく予定である。

謝辞：本研究にあたり、川崎富作先生 (日本川崎病研究センター)、佐藤教子様方々には、多大なご尽力をいただき感謝に堪えません。また、「新川崎病原因究明研究チーム」の先生方には、数多くのご指導をいただいております。また、各病院の検査室の方にも、検体処理などご協力をいただき、厚く御礼申し上げます。国立感染症研究所ウイルス第 1 部第 1 室の森川 茂、緒方もも子らにも、厚く御礼申し上げます。本研究では、川崎病に罹患した子どもたちの貴重な血液をいただき解析させていただきました。本研究の目的を理解していただきました子どもたち、ならびに保護者の皆様に深謝いたします。

貴重な血液の解析結果を、近い将来に必ず、次の川崎病の患者さんに還元できるように、今後も努力いたします。

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> からリンクできます。

関東川崎病研究会運営委員 (平成20年11月29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)
	野中 善治 (茅ヶ崎徳州会総合病院：副院長)
委員	浅井 利夫 (東京女子医科大学東医療センター：スポーツ健康医学部教授)
	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准教授)
	石井 正浩 (北里大学医学部：小児科教授)
	伊東 三吾 (東京都立府中療育センター：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)
	尾内 善広 (独立行政法人理化学研究所横浜研究所：ゲノム医科学研究センター循環器疾患研究チーム上級研究員)
	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20年11月29日の関東川崎病研究会運営委員会にて、尾内善広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23号 (年2回発行)

2009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

協力：関東川崎病研究会

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[®]-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