

第30回 関東川崎病研究会 レポート

日時：2012年11月10日(土)

会場：武田薬品工業 東京本社

会長：堀米仁志(筑波大学医学医療系小児科)

Kawasaki
Disease



月刊「心臓」 Vol.45 No.5掲載

第30回 関東川崎病研究会

●目次

特別講演

座長：堀米仁志 筑波大学医学医療系小児科

血栓形成と抗血栓療法

村崎かがり 東京女子医科大学循環器内科

一般演題

座長：松永 保 戸田中央病院小児科

- 1 血漿交換療法への反応が不十分であった
免疫グロブリン療法不応川崎病の2乳児例
益田博司ほか 国立成育医療研究センター総合診療部
- 2 発熱以外の川崎病主要症状を確認できず巨大冠動脈瘤を
形成した1例
酒井愛子ほか 筑波大学附属病院小児科
- 3 咽後水腫と好中球減少症を合併した川崎病の1例
押谷知明ほか 日本赤十字社医療センター小児科
- 4 最近10年における川崎病巨大冠動脈瘤の実態全国調査
深澤隆治ほか 日本医科大学小児科
- 5 ドロップアウトからの再受診背景と予防について
中島園子ほか 日本大学医学部小児科学系小児科学分野
- 6 冠動脈瘤残存がない冠動脈部位にカルシウム沈着を
短期間で呈した川崎病遠隔期の若年女性
藤井隆成ほか 昭和大学横浜市北部病院循環器センター

特別講演

血栓形成と抗血栓療法

村崎かがり

● はじめに

本邦では社会の高齢化に伴い心筋梗塞、脳梗塞、肺血栓性塞栓症などの血栓性疾患による死亡率が増加している。抗血栓療法とはこれら血栓性疾患の原因となる血液凝固系を人為的に制御することにより血栓性疾患の予防を目的とした治療である。

血栓形成では、薬物治療により介入するターゲットとなるリガンド(アゴニスト)は、トロンビン、ADP、トロンボキサン_{A2}である¹⁾。今回は、これら血栓形成における3つのリガンド(アゴニスト)の拮抗薬について簡単に述べる。

● トロンビン阻害薬

血液凝固は凝固因子が連鎖的にカスケードを作り進行し、プロトロンビンをトロンビンに変換し、さらにトロンビンがフィブリノゲンを不溶性のフィブリンに変換し強固な血栓を作る。血液凝固の活性化は、組織中、あるいは細胞表面の組織因子(tissue factor; TF)の発現とTF-VII因子複合体形成が血管内皮あるいは血小板表面で開始する。

代表的な薬剤はヘパリン(低分子ヘパリン)、ワルファリンであったが、近年この領域では非常に大きな進歩があり、注射薬、経口薬でさまざまな薬剤が世に出た(図1)。特に、非弁膜症性心房細動に対する血栓塞栓症予防として、経口薬として、直接的抗トロンビン薬、Xa因子阻害薬が次々と出てきており、現時点では適応は限定されているが、今後適応が拡大される可能性が期待される。

● 血小板ADP受容体阻害薬(図2)

アデノシン二リン酸(adenosine diphosphate; ADP)は、最初に発見された低分子の血小板凝集効果を示す物質であり、ADPは血小板に対するアゴニスト効果をもつ。ADP受容体は、P2Y₁とP2Y₁₂が知られており、両

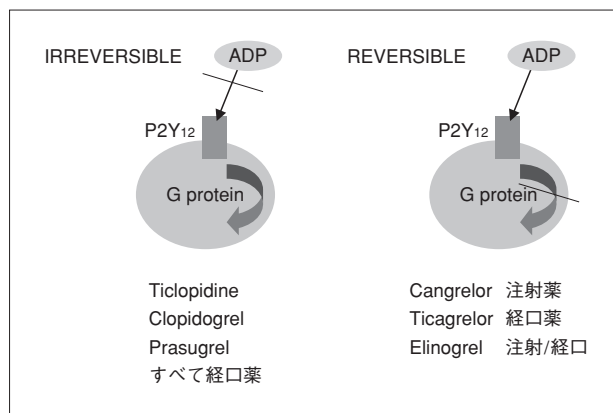


図1 ADP受容体阻害薬

者とも7回膜貫通型のG蛋白共有型受容体である。ヒトP2Y₁₂は、血小板と脳のみを発現している。このため、血小板ADP受容体阻害薬はP2Y₁₂受容体拮抗薬とも呼ばれている。

チエノピリジン誘導体はP2Y₁₂受容体の特異的な阻害薬であることが知られており、強力な抗血小板効果を示す。チエノピリジン誘導体は現在3つの化合物が使用されており、チクロピジン、クロピドグレル、プラスグレルである。

クロピドグレルは長期の間、ほぼ唯一のP2Y₁₂受容体拮抗薬として用いられてきたが、効果発現までに時間を要すること、上記のようなクロピドグレルの効果発現の個体差、プロトンポンプ阻害薬などの併用薬の問題などのため、新たな薬剤が求められ、プラスグレルが開発された。チカグレロールは即効性がありまた、抗血小板効果も従来のチエノピリジン誘導体とは全く異なり、迅速に効果を発現し、効果が可逆的である画期的な特性を持つ。

現時点での効果の比較はメタ解析が一報あり²⁾、経皮的冠動脈形成術施行患者において、新規P2Y₁₂拮抗薬はクロピドグレルに比し有効であり、全死亡および主要虚

東京女子医科大学循環器内科

● Key words ; 血栓, 抗血栓療法, トロンビン, ADP, トロンボキサン_{A2}

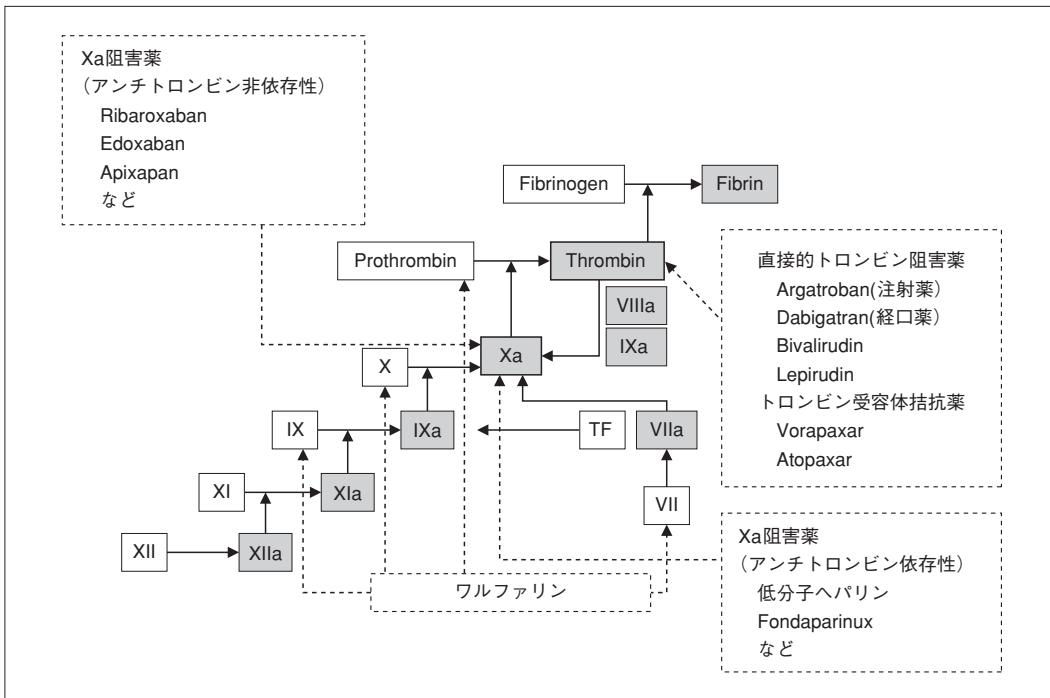


図 2
トロンビン/Xa阻害薬

血イベントを有意に抑制した。出血，虚血イベントを比較した真のbenefitは，特にST上昇型心筋梗塞(ST-segment elevation myocardial infarction；STEMI)症例で顕著であった。新しいP2Y₁₂拮抗薬の個別のRCTの結果と同様に，大出血は増加するが，血栓イベントは新規P2Y₁₂拮抗薬にてクロピドグレルより低減することがメタ解析でも確認されている。

● トロンボキサンA₂合成阻害薬

代表的な薬剤はアスピリンである。アスピリンはcyclooxygenase (COX)-1, -2の両方ともに存在するセリン残基をアセチル化することにより不可逆的にCOXを失活させるため，プロスタグランディン，トロンボキサン，プロスタサイクリンの産生が阻害される。低容量で連日投与されるアスピリンは，投与後約1時間で血小板のCOX-1を失活させるが，血小板は核を持たず，新規の蛋白合成ができないことから，血小板の寿命の限りCOX-1は合成されることはない。投与されたアスピリンは血管内皮細胞のCOX-1も失活させるが，こちらには新たにCOX-1を合成することが可能であるため，プロスタサイクリンの合成を継続することが可能である。このため，トロンボキサン-プロスタサイクリンのバランスはプロスタサイクリンに傾き，血管拡張，血小板機能抑制，内皮の抗血栓

性の維持が保たれる。このように「アスピリンジレンマ」に陥ることなく抗血栓療法を行うため，通常は低用量アスピリンの投与を行う。

● まとめ

新規の抗血栓薬が次々開発される中，抗血栓療法には必ず，出血性合併症が一定の確率で発生することから，治療のrisk-benefitの見極めが非常に厳格に議論され，net clinical benefitなる概念も導入されている。

抗血栓療法を行うに際しては，おのおのの薬剤の特徴を良く理解し，risk-benefitを考慮しての投与が必要と思われる。

文 献

- 1) Marc Verstraete, Eric J. Topol, Valentin Fuster, et al : Cardiovascular Thrombosis ; Thrombocardiology and Thromboneurology. Lippincott Williams & Wilkins ; 1998
- 1) Harker L MK : Thrombosis and Fibrinolysis. Cardiovascular thrombosis : thrombocardiology and thromboneurology editors, Marc Verstraete, Valentin Fuster, Eric J Topol ; 5, 1998
- 2) Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, et al : New P2Y₁₂ inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention : a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010 ; 56 : 1542-1551

一般演題-1

血漿交換療法への反応が不十分であった免疫グロブリン療法 不応川崎病の2乳児例

益田博司¹⁾ 伊藤秀一²⁾ 小穴慎二¹⁾ 加藤宏樹¹⁾ 田中康子¹⁾ 細川 透¹⁾
 小室久子¹⁾ 道端伸明¹⁾ 土田 尚¹⁾ 石黒 精¹⁾ 阪井裕一¹⁾ 賀藤 均³⁾
 六車 崇⁴⁾ 阿部 淳⁵⁾

● はじめに

川崎病に対する血漿交換療法(plasma exchange; PE)は、1980年代前半に開始され¹⁾、現在では免疫グロブリン大量療法(intravenous immunoglobulin; IVIG)不応例や、ステロイド薬・免疫抑制薬などの追加治療への不応例などの重症例に対する治療として位置づけられている。また、2012年4月に川崎病に対するPEが保険適用となったこともあり、今後さらに施行例が増えると予想される。当院では、IVIGの追加治療への不応例、インフリキシマブ(infliximab; IFX)療法への不応例や非適応例に対してPEを積極的に行ってきた(計18症例)。今回、PE後に再発熱を認めIVIG追加治療を必要とした2乳児例について報告する。

● 症例1

8カ月女児。近医で第4病日に川崎病と診断され、前医でIVIG(2g/kg)を2回投与されても解熱しないため第9病日に当院へ転院となった。転院時、頸部リンパ節腫脹以外の5症状を認めており症状も強かった。紹介時の検査所見は、WBC 27,560/ μ L, CRP 5.4mg/dL, D-dimer 3.6 μ g/mL, Na 132mEq/L, Alb 2.4g/dL, IgG 3,580mg/dLであった。第10病日よりPE(1日あたり、体内血漿量の1.5~2倍量)を3日間連続で施行し、3日目終了時にIVIG(1g/kg)を追加投与した。いったん37℃未満に解熱するも、眼球結膜充血と口唇の紅潮は残存し、第13病日に再発熱をきたした。そのため、第14病日に4回目のIVIG(1g/kg)を再投与した。しかし、発熱や残存症状が持続し、第17病日に右冠動脈(4.5mm)、左冠動脈主幹部(3.7mm)、左冠動脈前下行枝(3.2mm)に冠動脈病変(coronary

artery lesion; CAL)を認めた。さらに、第18病日にIFX、第23病日には5回目のIVIG(2g/kg)を投与し、ようやく解熱し、CRPも低下した。右冠動脈は最大で5.6mmの拡張を認めたが、発症2カ月後の心臓カテーテル検査で退縮を確認した。

● 症例2

5カ月男児。近医で第4病日に川崎病と診断され、前医でIVIG(2g/kg)を2回投与されても解熱しないため第9病日に当院へ転院となった。転院時、頸部リンパ節腫脹以外の5症状を認め、症状も強かった。紹介時検査所見は、WBC 16,850/ μ L, CRP 16.3mg/dL, D-dimer 4.1 μ g/mL, Alb 2.4g/dL, IgG 2,845mg/dLであった。第9病日よりPE(1日あたり、体内血漿量の1.5~2倍量)を3日間連続で施行し、3日目終了時にIVIG(2g/kg)を追加投与した。その後、一度は解熱し、CRPも低下したが、眼球結膜充血や発疹、口唇の紅潮は残存していた。第14病日に右冠動脈(3.0mm)にCALを認め、39℃台の再発熱、CRPの再上昇を認めたため、第16病日に4回目のIVIG(2g/kg)を投与した。投与後は速やかに解熱し、CRPも低下した。右冠動脈は4.0mmまで拡張したが、発症3カ月後の心臓カテーテル検査では退縮を確認した。症例1と2のまとめを表に示す。

● 考察および結語

IVIG不応川崎病の治療にはIFXを含む生物学的製剤やシクロスポリンなどの免疫抑制薬がある。しかし、これらの治療を1歳未満の児へ行うことに関しては、BCG接種後のBCG菌の顕性感染化や成長発達への影響の可能性などが否定できないため、控えるべきという意見も多い。

1) 国立成育医療研究センター総合診療部, 2) 同 腎臓・リウマチ・膠原病科, 3) 同 循環器科, 4) 同 集中治療科, 5) 同 研究所免疫アレルギー研究部

● Key words ; 川崎病, 免疫グロブリン, 血漿交換

表 症例のまとめ

症例	1	2
月齢	8 カ月	5 カ月
性	女	男
初回IVIG治療病日 (IVIG 2 g/kg)	第 5 病日	第 4 病日
追加IVIG治療病日 (IVIG 2 g/kg)	第 7 病日	第 7 病日
PE開始病日	第10病日	第 9 病日
PE施行期間	3 日間	3 日間
PE終了直後のIVIG(病日)	1 g/kg(12)	2 g/kg(11)
PE後の追加治療(病日)	IVIG 1 g/kg(14) IFX(18) IVIG 2 g/kg(23)	IVIG 2 g/kg(16)
PE終了後から再発熱までの期間	2 日間	4 日間
冠動脈径(最大)	RCA 5.6mm LMT 3.7mm LAD 3.2mm LCX 2.7mm	RCA 4.0mm LMT 3.0mm LAD 2.4mm LCX 3.0mm
冠動脈病変の長期予後	退縮 発症 2 カ月後(CAG施行)	退縮 発症 3 カ月後(CAG施行)

IVIG : intravenous immuno globulin, IFX : infliximab, PE : plasma exchange, RCA : Right coronary artery, LMT : Left main trunk, LAD : Left anterior descending coronary artery, LCX : Left circumflex coronary artery, CAG : Coronary angiography

一方、PEは、施設間での技術的な差があるものの、川崎病が好発するような年齢、体重の児でも安全に実施可能なことがほとんどであり、最終的治療手段と位置づけられている²⁾。しかし、PEにも一部に不応例が存在する。岩佐らは、PE後の約20%の症例で再発熱を認めたが適宜IVIGを投与し、解熱を得たと報告している³⁾。今回われわれが経験した2症例も、最終的にはIVIGの追加投与で解熱を得られた。

今回の2症例ではCALの自然消退を認めたが、HokosakiらもPE後は長期的なCAL合併が少ないという報告をしている⁴⁾。本2症例はともに急性期にCALを認めたが、発症2～3カ月後の心臓カテーテル検査では退縮が確認されており、PEが有用であった可能性も高い。

2症例ともPE後に再発熱を認めたが、興味深いことはPE終了後から再発熱まで2～4日間の間隔があり、一般的なIVIG後の再発熱と比較すると遅い印象であったことである。したがって、PEの治療効果判定には、IVIGよりやや長い観察期間が必要かもしれない。

PEはIVIG不応川崎病に対し有効な治療であるが、一部には本症例のような不応例も存在する。しかし、その場合にもPE後にIVIGを追加投与することは炎症の終息に有用であった。PE不応時の対応法の確立には、より多くの症例の集積とその解析が必要である。

文 献

- 1) 城 宏輔, 清水博史, 後藤和利: 川崎病における血漿交換の効果. 小児科診療 1984; 47: 354-362
- 2) 日本小児循環器学会学術委員会 川崎病急性期治療のガイドライン作成委員会: 川崎病急性期治療のガイドライン(平成24年改訂版). 日小児循環器会誌 2012; 28(Supple 3): 1-28
- 3) 岩佐充二, 横山岳彦: 川崎病ガンマグロブリン不応例に対する血漿交換療法. Prog Med 2011; 31: 1722-1725
- 4) Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, et al: Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. Pediatr Int 2012; 54: 99-103

一般演題-2

発熱以外の川崎病主要症状を確認できず巨大冠動脈瘤を形成した1例

酒井愛子 加藤愛章 石川伸行 林立申 中村昭宏 鈴木涼子
 高橋実穂 堀米仁志 須磨崎 亮

● はじめに

主要症状を満たさずに診断に苦慮する川崎病症例は多い。発熱以外の川崎病主要症状を確認されず、巨大冠動脈瘤をきたした1例を報告する。

● 症例

患者：3歳，女児。
 主訴：発熱，下肢痛。
 既往歴・家族歴：特記事項なし。
 生活歴：1カ月ごとに関東，東北を中心に転居してい

た。

現病歴：第1病日に微熱，下肢痛を訴え近医を受診し，セファクロル，解熱薬を処方されたが，夜間より39℃台の発熱が認められた。第2病日に総合病院小児科を受診したが，関節痛は消失していた。第3病日に発熱遷延と水様便があり，同院救急外来を受診し，白血球数26,560/ μ L，CRP 28mg/dLと炎症反応上昇が認められ，緊急入院した。腰椎穿刺，胸腹部CTでは異常はなかった。セフォゾプラン点滴を開始されたが，38～40℃の発熱が持続し，第6病日に白血球数 23,030 / μ L，CRP 25 mg/dLと炎症反応改善なく，AST 1,807 U/L，ALT 673 U/Lと

表 検査所見

血算	生化学	迅速
WBC 23,200 / μ L	Alb 2.5 g/dL	FluA(-), B(-)
seg 73 %	AST 1,259 U/L	RSV(-)
Band 12 %	ALT 600 U/L	Adeno(-)
Lym 11 %	LDH 734 U/L	
RBC 398 $\times 10^4$ / μ L	ALP 878 U/L	入院後精査
Hb 10.9 g/dL	γ GTP 190 U/L	マイコプラズマIgM陽性ペア血清で否定
Ht 32.5 %	T.Bil 1.3 mg/dL	Chlamydia pneumonia IgM index 1.406(正常 0～0.899)
Plt 39.5 $\times 10^4$ / μ L	D.Bil 0.9 mg/dL	PCR・抗体価：EBV, CMV, バルトネラ, カンジダ,
	Na 136 mEq/L	アスペルギルス, クリプトコッカス
凝固	CRP 24.08 mg/dL	いずれも否定的
APTT 26.1 sec	PCT 12.2 ng/mL	培養：血液, 髄液, 尿, 咽頭いずれも陰性
PT-INR 1.11	CK 12 U/L	抗核抗体(-)
Fib 1,353 mg/dL	TG 208 mg/dL	抗DNA抗体(-)
AT3 107.5 %	Ferritin 542 ng/mL	PR3-ANCA(-)
FDP 14.9 μ g/mL	sIL2R 3,560 U/mL	MPO-ANCA(-)
D-D 3.6 μ g/mL	ESR 59 mm/h	
	IgG 855 mg/dL	
	IgM 389 mg/dL	

筑波大学附属病院小児科

● Key words；巨大冠動脈瘤，川崎病，発熱

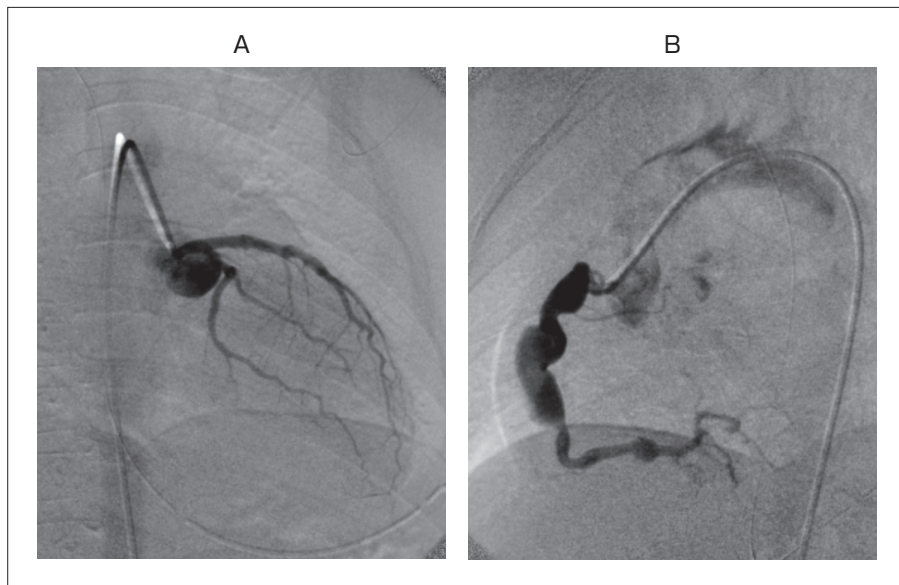


図
冠動脈造影
A：左冠動脈造影(RAO 30°)
B：右冠動脈造影(LAO 60°)

肝機能障害が出現したため、当院へ転院した。前医入院中、小児科医により十分観察されたが、川崎病の症状はなかった。

入院時現症：体温 38.2℃，心拍数 120 /分，不機嫌であった。眼球結膜充血，口唇腫脹，苺舌，手指・足趾の発赤・腫脹，頸部リンパ節腫脹，発疹，BCG接種部の発赤は認められなかった。右下肢痛を訴えたが，運動制限や発赤腫脹は認められなかった。

入院時および入院後検査所見(表)：このほか，骨髓穿刺，胸腹部骨盤造影CT，眼科診察，両下肢の単純X線，MRIで異常は認められず，第9病日に自然解熱した。血液検査では，肝機能障害，CRP，フェリチンは解熱とともに正常化した。白血球数は第10病日をピークとして正常化するまで1カ月を要した。血小板減少は認めなかったが，解熱後増加を認めた。第9病日の心電図で，非特異的なT波の異常を認めたが，心エコー検査で異常なく，CK 12 U/Lと上昇なく，第12病日には心電図所見は改善した。第14病日の心エコー検査で右冠動脈 4.6 mm，左冠動脈前下行枝 4.2 mmと冠動脈拡張が認められ，アスピリン，ジピリダモールを開始した。その後，左冠動脈は

一時的に拡張が認められたが改善，右冠動脈病変は徐々に進行した。第53病日の選択的冠動脈造影(図)では，右冠動脈に数珠状の最大径 8.3 mmの巨大冠動脈瘤が認められたが，左冠動脈に明らかな狭窄・拡張病変はなく，腋窩・腹部～骨盤部大動脈に異常は認められなかった。頭部MRAでも異常は認められなかった。

● 考察

初期症状が発熱のみで巨大冠動脈瘤をきたした既報告例では，いずれも解熱前に川崎病を疑う症状が認められ，免疫グロブリン投与が行われていた。本症例では，症状が発熱のみで免疫グロブリンは投与されずに解熱した。2007年の川崎病全国調査でも，主要症状1つのみの症例(0.1%)で巨大冠動脈瘤が形成された症例は0%であり，稀な症例であると考え報告する。しかし，発熱しもなく冠動脈瘤をきたした症例では，川崎病として登録されていない可能性もある。本症例は冠動脈瘤を形成したことから川崎病の可能性が高いと推測されたが，ほかの感染症による冠動脈瘤であったことは否定できない。今後，経過観察するとともに，追加検査を進める予定である。

一般演題-3

咽後水腫と好中球減少症を合併した川崎病の1例

押谷知明 露崎 悠 釣澤智沙 土屋恵司 今田義夫 麻生誠二郎

● はじめに

川崎病の合併症として咽後水腫の報告があるが1歳未満での報告は稀である。また、免疫グロブリン大量療法 (intravenous immuno globulin ; IVIG) 後の好中球減少症の報告は存在するが、川崎病罹患後に抗好中球抗体(ANA)陽性となった報告は稀である。今回、咽後水腫とANA陽性の好中球減少症を合併した川崎病の1例を経験したので報告する。

● 症例(図)

6カ月男児。体幹部発疹と発熱を主訴に前医入院。口唇発赤が出現し川崎病の疑いで第3病日当院転院となった。発熱、口唇紅潮、前胸部と両上肢に散在する小紅斑を認めた。第4病日より睡眠時の吸気性喘鳴が顕在化し

た。第5病日にCRP、肝逸脱酵素が上昇し手足の硬性浮腫も出現した。頸部造影CTで咽頭後壁に造影効果のない low density areaがあり、咽後水腫と考えられた。不全型川崎病と診断しIVIG(2g/kg/日)を開始した。一度解熱したが、第9病日に発熱と眼球結膜充血が出現しIVIG(2g/kg/日)を追加した。翌日に解熱し喘鳴も消失した。CT所見の改善を確認し退院となった。経過中冠動脈病変は認めなかった。好中球数はIVIG後の第20病日に20/mm³まで減少した。同日の検体でANA陽性であり、自己免疫性好中球減少症と診断した。退院後好中球減少は遷延したが、第58病日にはANAは再び陰転化し第88病日には3,060/mm³に回復した。入院時はANA陰性で川崎病罹患・IVIGの前後でANAが陽転化している。

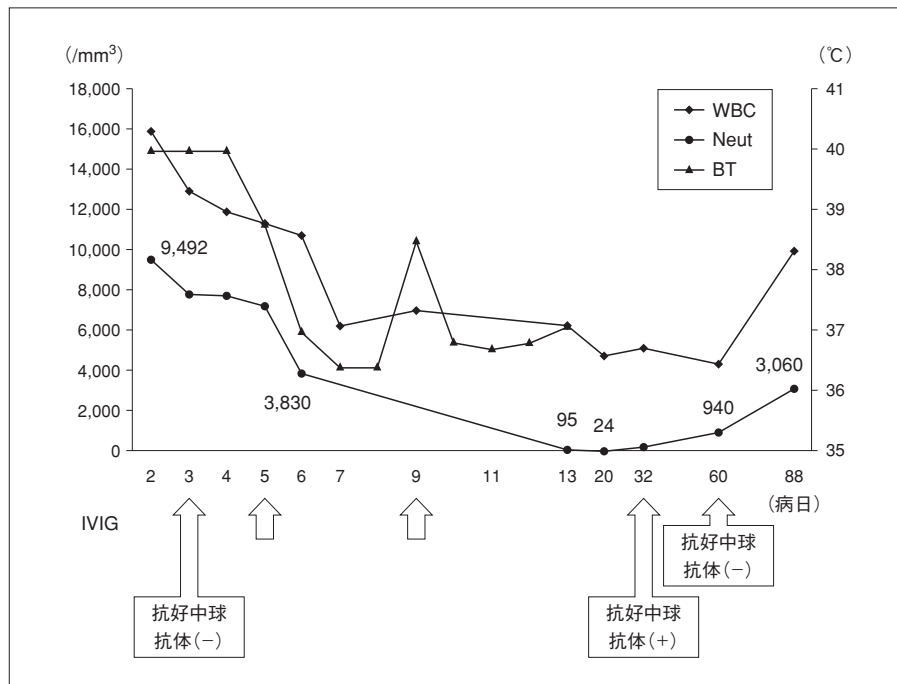


図 臨床経過(好中球の推移)

日本赤十字社医療センター小児科

● Key words ; 川崎病, 自己免疫性好中球減少症, 抗好中球抗体, 咽後水腫

表 過去17症例(当院での4症例を含む)の検討

	ANA陽性以外の症例(n=10)	ANA陽性例(n=4)
年齢	3カ月～2歳(1歳)	5カ月～2歳(1歳4カ月)
性別	男:女=7:3	男:女=3:1
好中球減少の時期	8病日～26病日(20.5病日)	12病日～25病日(16.5病日)
IVIG後好中球低下までの日数	0日～19日(5日)	7日～20日(9日)
最低好中球数	0～480/mm ³ (229.5/mm ³)	0～132/mm ³ (30/mm ³)
最低好中球の時期	8病日～28病日(24病日)	20病日～36病日(29病日)
好中球数回復に要した期間	4～20日(8.5日)	15～回復せず(39日)

(中央値)

● 考察

IVIG後の好中球減少はアポトーシスの過剰な活性化が原因の1つと考えられている¹⁾。自験例では経過中にANAの陽転化を認めた。当院での4症例を含む川崎病IVIG後の好中球減少症例をANA陽性とそれ以外で検討した^{2)~4)}。最低好中球数ANA陽性群がより低く、回復するまでの期間はより長い傾向にあった。IVIG後の好中球減少は投与後1週間で顕在化し、1～2週間の経過で回復することが多いが、ANA陽性例では好中球数の減少が顕著で、第29病日前後で最低値となることがわかった(表)。一般的に自己免疫性好中球減少症は、感染症を契機に生後8カ月～1歳で発症し、数カ月～数年の経過で軽快する⁵⁾⁶⁾。しかし、本症例ではANAが第58病日に再び陰転化し、比較的早期に好中球数は回復しており、免疫グロブリン製剤に含まれるANAによる一過性の好中球減少の可能性も考えられた。製剤中のANA抗体検査を試みたが、検査手技上不可能であった。しかし、本患者に使用したものと同一ロット番号の製剤を使用した患者からは好中球減少を伴ったという報告がない点や、成人から採取した献血製剤にANAが含まれることは極めて考えにくいいため、免疫グロブリン製剤中のANAが原因ではないと考えている。川崎病のなんらかの病態がきっかけとなり自己免疫性好中球減少症が発症したと考えられる。今後、免疫グロブ

リン製剤と抗好中球抗体の関係、川崎病と自己免疫性疾患の関連については、さらなる検討が必要と思われる。また、川崎病の経過中に好中球減少が遷延した際は、自己免疫性好中球減少症を疑い、抗好中球抗体を検索すべきである。

文 献

- 1) 竹下誠一郎：川崎病における血管炎の病態解明に関する研究と治療法の検討。血管炎に伴う多臓器不全に係わる病態の解明及び治療法の開発に関する研究班。分担研究報告書 77-82 2002(厚生労働科学研究成果データベース文献番号200100865A)
- 2) 岡田昌彦, 東谷暁子, 梅田 斉, ほか：ガンマグロブリン投与を受けた川崎病患者にみられた好中球減少症 抗好中球抗体の関与について。小児科臨床 1990; 43: 475-478
- 3) 遠山 潤, 西原 亨：自己免疫性好中球減少症を合併した川崎病の1例。小児科臨床 1988; 41: 2481-2486
- 4) 常田ひろみ, 小島公一, 高橋富彦, ほか：一過性の著明な好中球減少が認められた川崎病の4例 ガンマグロブリン大量投与の関与の可能性。日小児会誌 1988; 92: 936-941
- 5) Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K: Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998; 91: 181-186
- 6) Bruin M, Dassen A, Pajkrt D, et al: Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. *Vox Sang* 2005; 88: 52-59

一般演題-4

最近10年における川崎病巨大冠動脈瘤の実態全国調査

深澤隆治¹⁾ 濱岡建城²⁾ 佐地 勉³⁾ 津田悦子⁴⁾ 鮎澤 衛⁵⁾
 鈴木啓之⁶⁾ 松裏裕行³⁾ 三浦 大⁷⁾ 小林 徹⁸⁾ 賀藤 均⁹⁾
 屋代真弓¹⁰⁾ 中村好一¹⁰⁾ 阿部 淳¹¹⁾ 小川俊一¹⁾

● はじめに

平成23年度厚生労働科学研究費補助金「難治性川崎病の診断と治療に関するガイドライン」(班長・国立成育医療センター総長・加藤達夫)の一環として日本川崎病学会の承認を受け、「最近10年における川崎病巨大冠動脈瘤の実態全国調査」を行った。第16～21回(1999～2010年)の川崎病全国調査の結果で巨大冠動脈瘤の報告があった施設にアンケート用紙を送付し、回収した。症例が他の施設に転院した場合には、さらに転院先の施設に2次調査としてアンケートを送付した。前回の第29回関東川崎病研究会(2012年6月開催)では暫定的結果を第1報として報告したが、今回、2次調査も含めたデータが確定されたので報告した。

● 結果

全国275施設の415例に対してアンケートを送付し、このうち334例(80.5%)から回答があった。このうち重複例36例、巨大瘤とはいえない例84例を除いた214例について解析を行った。現在の管理は医療機関にてフォローされている例が176例(82.5%)、死亡13例(6.1%)、ドロップアウト11例(5.2%)、最終転院先から回答がない症例14例(6.1%)である。

男女比は男性164例(76.6%)、女性50例(23.4%)であった。全国調査では男性の川崎病発症は約60%であることから、巨大瘤をきたす症例はより男性が多い。また、川崎病発症月齢の中央値は35カ月であり、一般的な川崎病発症月齢より明らかに高いと思われた。川崎病診断においては、診断確実A：178例、確実B：15例、容疑例7例と川崎病疑い例であっても巨大瘤に進展する可能性がある

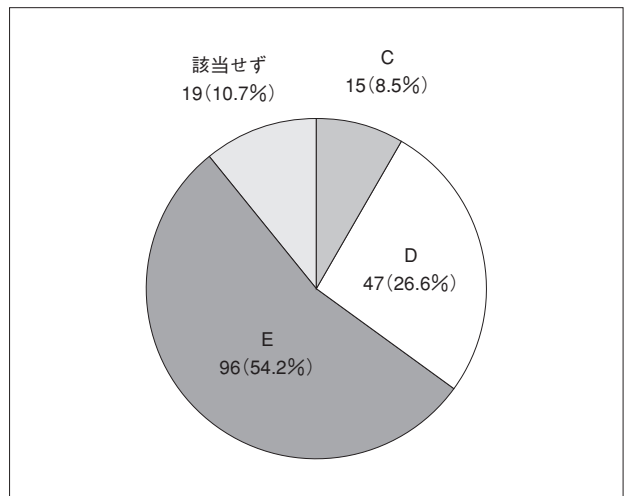


図1 学校管理区分

ことがわかった。急性期の免疫グロブリン治療は96.2%に行われており、施行していない症例はわずか8例で、診断に難渋して治療が遅れてしまった症例や、既往に免疫グロブリンでトラブルがあった症例のみであった。免疫グロブリン追加療法、ステロイド治療はそれぞれ79.4%、58.4%の症例とともに病日中央値8日に行われており、初回の免疫グロブリン不応であった症例が高いと考えられた。また、ステロイド治療が6割の症例に行われており、免疫グロブリン治療不応症例に対する2次・3次治療として一般化しつつあることがうかがえた。さらなる追加療法として抗サイトカイン療法、シクロスポリン療法、血漿交換の行われた症例は、それぞれ11, 18, 7症例のみであった。川崎病急性期治療ガイドラインが改定され、これら追加療法が明示されているため、今後これらの追

1) 日本医科大学小児科, 2) 京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓学, 3) 東邦大学医療センター大森病院小児科, 4) 国立循環器病研究センター病院小児循環器科, 5) 日本大学医学部附属板橋病院小児科, 6) 和歌山県立医科大学附属病院小児科, 7) 東京都立小児総合医療センター循環器科, 8) 群馬大学医学部附属病院小児科, 9) 国立成育医療研究センター循環器科, 10) 自治医科大学公衆衛生学, 11) 国立成育医療研究センター免疫アレルギー研究部

● Key words ; 川崎病, 巨大冠動脈瘤, 長期予後, 全国調査

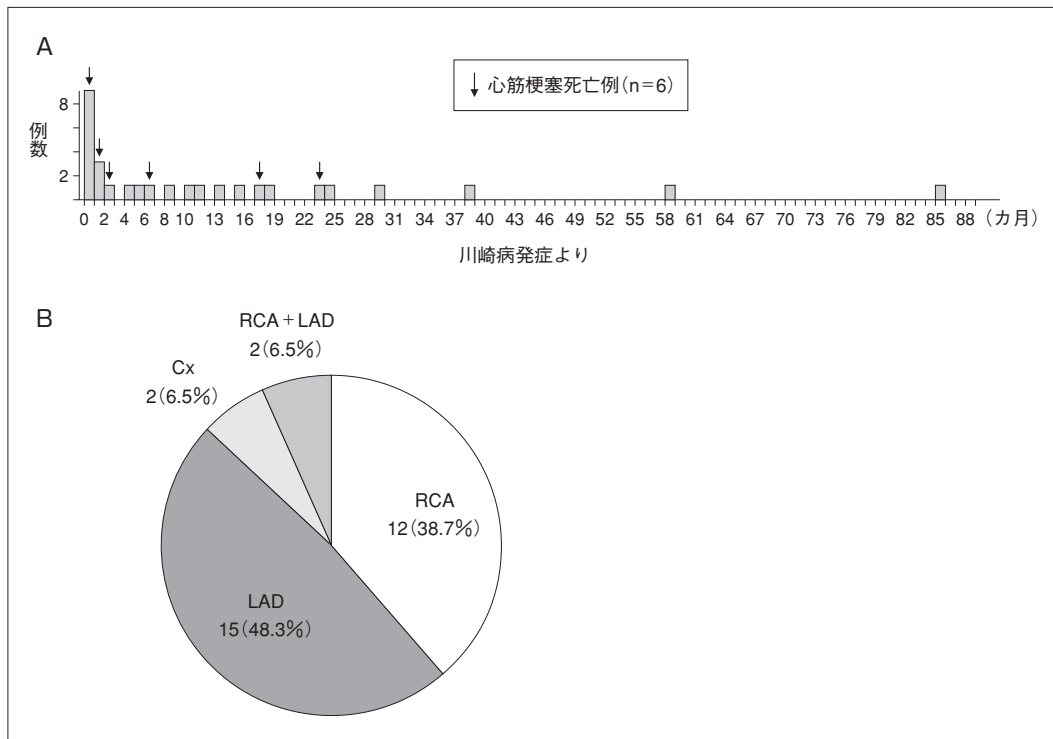


図 2
心筋梗塞
A：川崎病発症から初回心筋梗塞発症までの月数
B：心筋梗塞責任血管

加療法を行う症例が増えていくことが予想される。

川崎病診断時にすでに冠動脈病変 (coronary artery lesion ; CAL) を認めたのは 57 例 (27.4%) と高く、また、CAL が形成され始めた時期は 11.1 ± 3.8 病日で、心エコー上径が最大となったのは 26.2 ± 12.9 病日であった。初回の心臓カテーテル検査は発症約 2 カ月後に行われていた。CAL は 85% の症例で左右両側に認められていた。ワルファリンは 72.3% の症例に投与されており、その管理として積極的に PT-INR を 2.0 以上に保つようになっている症例は 58.4% であった。学校管理区分では、C 15 例 (8.5%)、D 47 例 (26.6%)、E 96 例 (54.2%) であり、学校年齢ではなく該当なしとされたものは 19 例 (10.7%) であった (図 1)。ワルファリン治療を行っている症例、心筋虚血を有する症例、冠動脈バイパス手術 (coronary artery bypass graft ; CABG) を受けている症例で、有意に管理区分が厳しくなっていた。

合併症として、虚血ありが 46 例 (22.9%)、心筋梗塞ありが 32 例 (15.8%) であった。初回の心筋梗塞は川崎病発症数カ月以内に起こすことが多く、中央値は 5 カ月 (0 ~ 85 カ月) であった (図 2A)。心筋梗塞責任血管としては、右冠動脈 (RCA 12 例, 32.8%)、左前下行枝 (LAD 15 例, 48.3%)、左回旋枝 (Cx 2 例, 6.5%)、右冠動脈兼左前下行枝 (RCA

+ LAD 2 例, 6.5%) であった (図 2B)。心筋梗塞回数は 1 回が 26 例、2 回が 6 例であった。80% の心筋梗塞症例で虚血を認めており、12/32 例で CABG を 3/32 例でカテーテル治療を受けていた。死亡例は 13 例であった。発症から死亡までの中央値は 1 カ月 (0 ~ 23 カ月) であったが、1 カ月未満が 6 例あり、その内訳は瘤の破裂 5 例、心筋梗塞 1 例であった。2 例が事故で死亡した以外、その他の 5 例の死因はすべて心筋梗塞であった。心筋梗塞で死亡した 6 例中 4 例は初回の心筋梗塞発作で死亡しており、残る 2 例も初回発作から死因となった心筋梗塞まではそれぞれ 1 カ月と 6 カ月であった。死亡にいたった梗塞の責任血管は LAD と考えられた。

● 結語

最近 10 年間に発症した川崎病巨大冠動脈瘤全国調査の概要を報告した。ドロップアウト症例は比較的少なく、半数以上の症例は、特に運動制限を受けずにフォローされていた。心筋梗塞や死亡などの心事故をきたすのは川崎病発症から数カ月までが最も多く、死亡例は発症から 2 年までであった。このため、巨大冠動脈瘤を有するにいたった川崎病では、初期治療の重要性が改めて浮き彫りになった。

一般演題-5

ドロップアウトからの再受診背景と予防について

中島園子 鮎澤 衛 神山 浩 河村研吾 渡邊拓史 阿部 修
 唐澤賢祐 住友直方 岡田知雄 麦島秀雄

● 目的

川崎病重症冠動脈障害のドロップアウトからの再受診背景について、当科での経験を提示し、考察した。

● 対象と方法

日本大学医学部附属板橋病院で川崎病長期フォローアップセンターとしての経過観察を開始した2009年2月から2012年6月までに同センターを受診した37例を対象とした。再受診者数、再受診理由、ドロップアウト理由およびCT所見について検討した。5年以上の外来検査未施行者をドロップアウトと定義した。

● 結果

結果を図に示す。

● 考察

ドロップアウトにたどりつく背景としては、川崎病の急性期には幼児であり、その後、合併症があっても多くの場合が無症状で成長していく過程で、定期受診は続けているものの、高校・大学生になるころには小児科医との関係が薄れていき、ドロップアウトにいたると考えられる。ドロップアウトの予防のためには、まずは定期的な診察を続け、その中で本人の希望を踏まえた将来計画

を少しずつ一緒に考えていき、高校・大学生のころには、小児科医だけでなく循環器内科医とのかかわりの橋渡しをし、バトンタッチする。当院では、川崎病長期フォローアップセンターとして、集学的管理に取り組んでいる。

一方、すでにドロップアウトしてしまっている患者も、再度受診をしたいと考える場面があっても、昔の主治医がもういない、などの理由でフォローの再開にいたらないケースもあげられる。そこで、そのような患者を救済するためには、あらためて小児科医が中心となって、循環器内科医、必要に応じて心臓外科医、救命救急医との連携を図れるよう、コーディネートすることが求められる。当院での川崎病長期フォローアップセンターはこういった考えに基づく1つのスタイルであり、今後、それぞれの施設に適した連携スタイルを構築していくのがよいのではないだろうか。

次に、妊娠を背景としたドロップアウトからの再受診について考察する。妊娠を契機に再受診にいたった2例は、“元気な子どもを出産したいと思ったとき、自己管理の重要性を再認識した”と話している。生活が多忙になり、受診が途絶えてしまった川崎病重症冠動脈障害の女性も、妊娠し、子どもへの愛情が生じることを契機に、厳格な自己管理を望むようになると推測される。

ドロップアウトにたどりつく背景を考えると症状出現前、就職前および妊娠前である中学・高校生の段階から

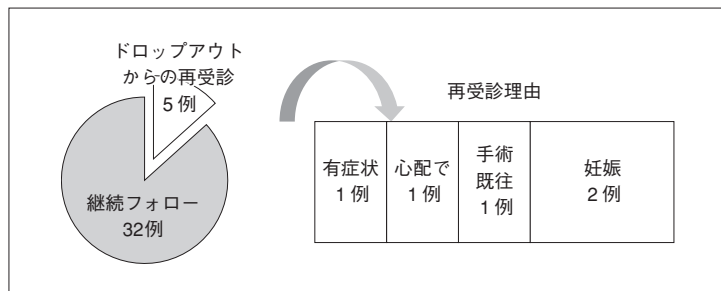



図 当院で冠動脈CT・MPIによる川崎病遠隔期複合評価を施行した37例
 平均年齢：25.0±6.5歳
 ドロップアウト理由：就職・結婚により生活が多忙になったため
 再受診者5例のCT所見：巨大冠動脈瘤を4例、閉塞後再疎通を含む重症狭窄を全5例に認めた。
 MPI：myocardial perfusion imaging

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

● Key words：冠動脈，再受診，ドロップアウト，妊娠



の将来計画を含めた管理指導が必要である。またそのインフォームドコンセントには、日常の一般外来ではなく、比較的時間の取れる専門外来あるいは時間枠を設けての指導が理想であると考ええる。

● 結語

川崎病重症冠動脈障害患者のドロップアウト予防に対する指導介入の時期としては、本人の将来計画を推測・理解できる中学・高校生の段階が望ましいと考える。

一般演題-6

冠動脈瘤残存がない冠動脈部位にカルシウム沈着を短期間で呈した川崎病遠隔期の若年女性

藤井隆成¹⁾ 喜瀬広亮¹⁾ 藤本一途¹⁾ 富田 英¹⁾ 上村 茂¹⁾ 大山伸雄²⁾
 曾我恭司²⁾

● はじめに

川崎病では冠動脈障害が強度であれば血管壁に石灰化を生じるが¹⁾、いったん、冠動脈瘤が消退した部位に、遠隔期に新たな石灰化を生じた報告は少ない²⁾。今回、若年成人で冠動脈瘤が消退した部位の血管壁に、川崎病罹患後遠隔期の短期間で石灰化を生じた特異例を経験した。従来の冠動脈CTでは、20歳の女性で乳癌のリスクが約0.3%高まる³⁾との試算もあり低被ばく化が求められているが、本症例では128列Dual Source CT (DSCT)を使用することで、より高速撮影で、高いS/N比、および低被ばく線量の造影冠動脈CTが可能であった。川崎病冠動脈病変での同機を用いた造影冠動脈CTの報告はまだ少ないため報告する。

● 症例

症例は26歳、女性。前医で5歳時に川崎病に罹患し左

冠動脈に5.4mm、右冠動脈に4.9mmの冠動脈瘤を呈した。7歳、9歳、11歳時に施行された心臓核医学検査で虚血は陰性で、アスピリン、ジピリダモール内服で経過観察された。20歳でフォローアップ継続の目的で当院に紹介となった。当院初診時、体重63kg、身長170.1cm(BMI 21.7)、血圧98/53mmHg、心拍数76/分。自覚症状はなく、胸部単純X線では石灰化を認めず、心電図異常なし、心エコー検査では、壁運動異常、有意な弁逆流は認めなかった。

当院初診時の冠動脈造影では、右冠動脈は有意の拡大・狭窄病変を認めなかった。左冠動脈に9mm径の卵型冠動脈瘤を認めたが狭窄病変は認めなかった(後にカルシウム沈着を生じる右冠動脈で瘤は消退していた)。21歳時(冠動脈造影後1年7カ月時)に施行した64列MDCTでは、右冠動脈近位部に軽度の狭窄を呈したがカルシウムの沈着は認めなかった。左冠動脈は冠動脈造影と同様の冠動脈瘤を呈していた(図1)。26歳時(冠動脈造影後5年7

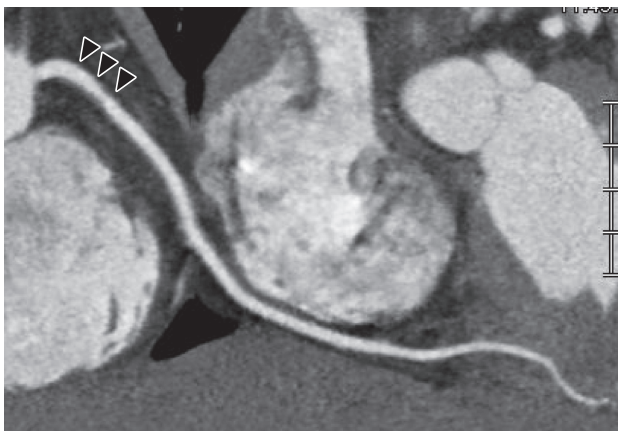


図1 64列MDCT MPR像(21歳; CAG後1年7カ月時)

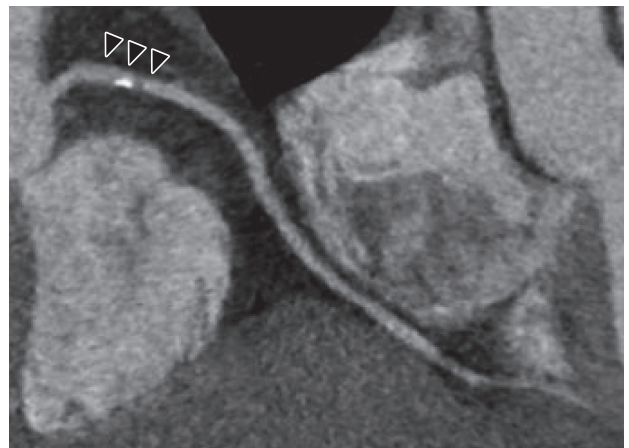


図2 128列Dual Source CT MPR像(26歳; CAG後5年7カ月時)

1) 昭和大学横浜市北部病院循環器センター、2) 同 小児科センター

● Key words ; 川崎病, 冠動脈石灰化, 冠動脈瘤, 128列Dual Source CT

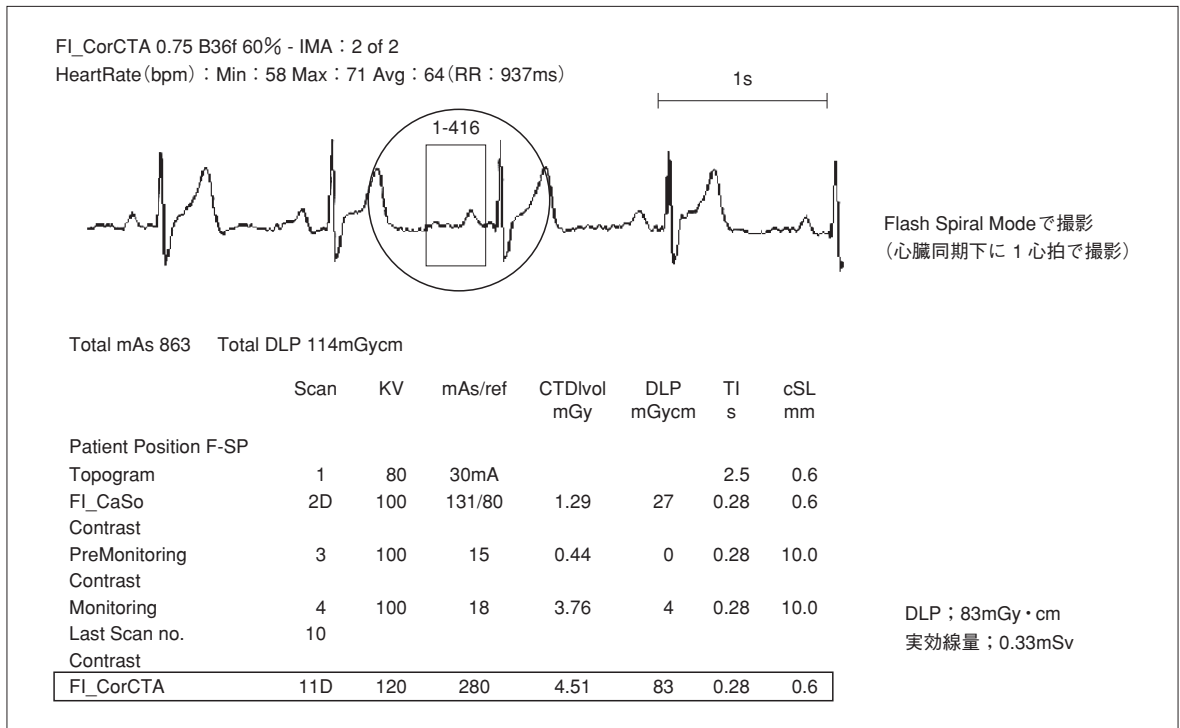


図3 128列Dual Source CT(Difinition Flash)での撮影

カ月時)に施行した128列DSCTではRCAに新たなカルシウム沈着の出現を認めた。本症例ではRCAではLCAよりも早期に瘤の退縮を認めていたが、5年間という比較的短期間に石灰化が出現した(図2)。128列DSCT(Difinition Flash)ではFlash Spiral Modeで撮影(心臓同期下に1心拍で撮影)を行い、DLP ; 83mGy · cm、実効線量 ; 0.33mSvと低被ばく線量で撮影を行うことが可能であった(図3)。

● 結語

小児期に冠動脈瘤が退縮し拡大病変を認めない部位でも、若年成人期に新たな石灰化が出現する。今後、狭窄病変への進展に注意が必要である。128列Dual Source CTでは従来の64列MDCTに比して低被ばく放射線量で、微細な石灰化病変も検出できる可能性があり、冠動脈病変

の観察に有用である。

文献

- 1) Kaichi S, Tsuda E, Fujita H, et al : Acute coronary artery dilation due to Kawasaki disease and subsequent late calcification as detected by electron beam computed tomography. *Pediatr Cardiol* 2008 ; 29 : 568-573
- 2) 丸谷 怜, 篠原 徹, 竹村 司 : 【川崎病 - 第36回近畿川崎病研究会 -】 MDCTによる川崎病石灰化病変の経時的変化の検討. *Prog Med* 2012 ; 32 : 1448-1451
- 3) Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S : Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007 ; 298 : 317-323

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・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[®] 静注用 5000mg

生物学的製剤基準 〈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