

the compass for clinical pediatrics

全訂
新版

小児科臨床
ピクシス



川崎病のすべて

総編集●五十嵐 隆 国立成育医療研究センター
専門編集●石井 正浩 北里大学

中山書店



序—改訂にあたって

小児科臨床ピクシス『川崎病のすべて』を上梓したのは2009年7月でした。当時の川崎病の最先端の知識を集大成したものとして評価されました。それから5年の月日が流れ、川崎病の患者数は増え続け罹患率はここ数年過去最高を更新しています。患者数の増加に伴い、川崎病の研究はめざましく発展しました。2012年には「川崎病急性期治療のガイドライン」および2013年には「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」が作成されました。また、治療法においては、わが国から前方視的無作為試験であるRAISE studyなどのステロイドに関する研究やウリナスタチンおよびシクロスポリンに関する研究も世界に向けて発信されました。抗サイトカイン薬であるインフリキシマブの川崎病に対する臨床試験も終了しています。また、川崎病遺伝コンソーシアムも立ち上げられました。また、川崎病の既往を有する若年の急性冠症候群が多数報告され、循環器内科医の関心も高まっています。

さて、本書では、第一線の川崎病研究者や臨床医により川崎病を基礎医学、疫学、臨床医学や社会医学などのすべての分野からアプローチしてもらいました。現時点での川崎病に関する最先端の知識の集大成が本書において再び完成しました。川崎病を実地診療する小児科医や研修医はもちろん、成人となった川崎病既往児を診察する循環器内科医、家庭医、一般医の方々にも役に立つものに仕上がっています。本書一冊で、今日の川崎病のすべての知識を身につけ、理解し、その解決法が得られる道標になるものと確信しています。

現在、川崎病のあらゆる問題の解決に必要なものは、やはり病因究明であります。もはや、この課題は一人の研究者や単一の施設で解決できる問題ではありません。米国からは、中国から黄砂とともにやってくるカビ（カンジダ菌）が病因との説が発表されましたが、未だ十分なものではないと考えます。病因究明には、国をあげての大きな共同研究のプロジェクトの構築が必

要と考えます。日本人が発見した疾患であるので、是非、われわれ日本人研究者がその叡智を結集し、病因を解明したいと考えています。そのためには今後、われわれ日本人研究者のいっそうの奮起が望まれ、本書により川崎病に興味をもつ若き研究者が増えることを希望します。

2015年2月

北里大学医学部小児科学

石井正浩

目次

1章 疫学

疫学調査の歴史	屋代真弓, 柳川 洋	2
疫学調査：年次推移, 地域特性	中村好一	6
諸外国の川崎病：疫学的特徴	中村好一	8
発生数の季節変動	屋代真弓	11
コラム▶川崎病の原因説は疫学像の説明が できなければならない	中村好一	16
疫学調査にみる年少例・年長例の特徴	牟田広美	17
血液・生化学データ	牟田広美	20

2章 遺伝

疫学調査からみた遺伝的背景	中村好一, 上原里程	24
川崎病の遺伝学的特徴	尾内善広	26

3章 病因病態

病因説の変遷	土井庄三郎	31
自然免疫と川崎病の発症	原 寿郎	36
川崎病と抗原感作	三浦 大	41
腸内細菌叢	永田 智	44
主要症状の病態生理	森 雅亮	48
川崎病とサイトカインプロファイル	清水正樹	52
川崎病の分子マーカー	阿部 淳	56

4章 診断

診断の手引き：改訂5版	鮎沢 衛	60
川崎病のバイタルサインと非特異的臨床症状の重要性	神籙淳司, 苔口知樹	66
鑑別診断	江波戸孝輔	70
コラム▶川崎病と sepsis の鑑別に苦慮した一症例	江波戸孝輔	75
不全型の特徴と診断	牟田広美	76
川崎病以前の川崎病	渋谷紀子	80
神経症状	市山高志	84

5章 急性期治療

急性期治療のガイドライン	佐地 勉	87
急性期の電解質	金子一成	93
急性期の肝機能	鈴木光幸, 清水俊明	96
免疫グロブリン療法のメカニズム	緒方昌平	98
ステロイド療法	小林 徹	101
ウリナスタチン療法	川村陽一, 金井貴志, 竹下誠一郎, 野々山恵章	105
血漿交換療法	伊藤秀一	109
インフリキシマブ療法	廣野恵一, 市田路子	112
インフリキシマブ療法のメカニズム	扇原義人, 石井正浩	116
シクロスポリン療法	鈴木啓之	120

6章 心臓血管後遺症

	ガイドライン (2013年改訂版) 解説	小川俊一	125
急性期	冠動脈病変：病理	高橋 啓, 大原関利章, 横内 幸	132
	冠動脈病変：生理	八幡倫代, 濱岡建城	136
	抗血栓・抗凝固療法のメカニズム	長江千愛, 瀧 正志	140
	巨大冠動脈瘤：トータルケア	須田憲治	146
	巨大冠動脈瘤：自然歴	深澤隆治	150
	巨大冠動脈瘤：抗凝固療法	深澤隆治	152
	巨大冠動脈瘤：外科的療法	丸山雄二, 落 雅美	156
遠隔期	心血管障害の自然歴 (オーバービュー)	加藤裕久	160
	冠動脈病変：病理	高橋 啓, 大原関利章, 横内 幸	164
	冠動脈病変：生理	八幡倫代, 濱岡建城	166
	血管内皮機能	三谷義英	172
	カテーテル治療	横山晋二, 家村素史, 上野高史	176
	冠動脈バイパス術	丸山雄二, 落 雅美	182
	冠動脈バイパス術の長期予後	津田悦子	186
	動脈硬化病変：進行予防の生活管理	石原 淳	188
	川崎病と予防接種	佐藤加代子, 石井正浩	190
	川崎病既往患者の妊娠・分娩に関する諸問題	津田悦子	194
川崎病既往児の患者管理：川崎病急性期カード	荻野廣太郎	196	

7章 画像診断

心機能評価	橋本郁夫	200
心電図検査	山下行雄	203
X線検査	勝部康弘, 赤尾見春	208
心エコー図検査	高橋 健, 木村純人	212
三次元心エコー図検査	宮下理夫, 阿部 修, 唐澤賢祐	217
冠動脈造影検査	松田晋一	221
冠動脈 CT 造影検査	神山 浩	228
MRI 検査	麻生健太郎	236
核医学検査	神山 浩, 唐澤賢祐	243
血管内超音波検査, 光干渉断層法	三谷義英	250
付表		
川崎病「診断の手引き 初版」(表紙)		252
1950年以前の発症で川崎病の診断基準を満たした症例		253
免疫グロブリン不応予測スコア		254
索引		255

Quick Index 本書を使った川崎病の診療

1 病因・症状

病因……不明

- 病因説の変遷 (▶ p.31)
- サイトカイン
- 自然免疫 (▶ p.36)
- プロファイル (▶ p.52)
- 抗原感作 (▶ p.41)
- 分子マーカー
- 腸内細菌叢 (▶ p.44)
- (サイトカイン) (▶ p.56)

遺伝的素因

- ITPKC, CASP3
- Ca^{2+} /NFAT経路 (▶ p.26, 31)

疫学調査

- 年次推移, 地域特性 (▶ p.6)
- 諸外国の川崎病 (▶ p.8)
- 季節変動 (▶ p.11)
- 年少例, 年長例 (▶ p.17)

5日以上続く発熱

眼球結膜の充血

頸部リンパ節腫脹

- 口唇の紅潮
- いちご舌
- 口腔咽頭粘膜のびまん性発赤

BCG接種部位の
発赤・痂皮形成

- 手足の硬性浮腫
- 掌蹠ないし指趾先端の紅斑
- 指先からの膜様落屑

不定形発疹

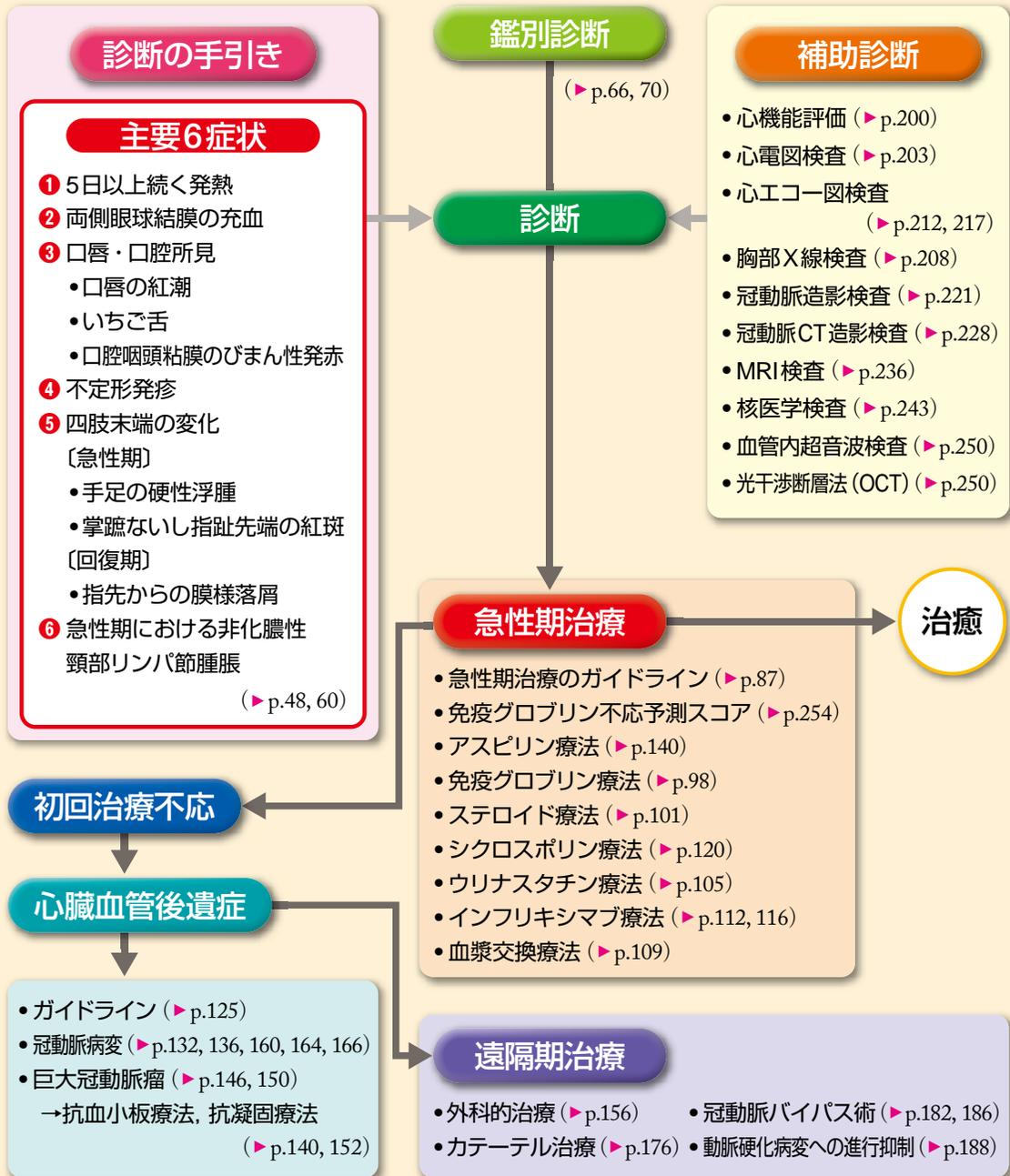
急性期の肝機能 (▶ p.96)

不全型
(▶ p.76)

患儿・保護者への対応 (1)

- ① 川崎病 (病因が不明であること・治療・後遺症など) について説明する
- ② 主治医と相談し, きちんとした急性期治療を行ってもらう

2 検査・診断・治療



患児・保護者への対応 (2)

- 心臓血管後遺症の有無にかかわらず、動脈硬化の危険因子を避ける (肥満, 高脂血症, 喫煙)
- 冠動脈病変残存症例ではきちんと内服し、抗血栓療法・抗凝固療法を続ける
- 過度の運動制限は行わない (▶ p.125, 188, 194, 196)

執筆者一覧

(執筆順)

屋代 真弓	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門	鈴木 啓之	和歌山県立医科大学小児科
柳川 洋	自治医科大学名誉教授	小川 俊一	日本医科大学小児科
中村 好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門	高橋 啓	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科
牟田 広実	飯塚市立病院小児科	大原関利章	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科
上原 里程	宇都宮市保健所	横内 幸	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科
尾内 善広	千葉大学大学院医学研究院環境健康科学講座 公衆衛生学	八幡 倫代	京都府立医科大学大学院医学研究科 小児循環器・腎臓学
土井庄三郎	東京医科歯科大学大学院小児・周産期地域医療学	濱岡 建城	京都府立医科大学大学院医学研究科 小児循環器・腎臓学
原 寿郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	長江 千愛	聖マリアンナ医科大学小児科
三浦 大	東京都立小児総合医療センター循環器科	瀧 正志	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科
永田 智	東京女子医科大学小児科	須田 憲治	久留米大学医学部小児科
森 雅亮	横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター	深澤 隆治	日本医科大学小児科
清水 正樹	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科	丸山 雄二	日本医科大学武蔵小杉病院心臓血管外科
阿部 淳	国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー 研究部	落 雅美	日本医科大学名誉教授
鮎沢 衛	日本大学医学部小児科学系小児科学分野	加藤 裕久	大分こども療育センター
神蘭 淳司	北九州市立八幡病院小児救急センター	三谷 義英	三重大学医学部附属病院周産母子センター
苔口 知樹	北九州市立八幡病院小児救急センター	横山 晋二	久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門
江波戸孝輔	北里大学医学部小児科学	家村 素史	聖マリア病院小児循環器内科
渋谷 紀子	NTT 東日本関東病院小児科	上野 高史	久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門
市山 高志	鼓ヶ浦こども医療福祉センター	津田 悦子	国立循環器病研究センター小児循環器科
佐地 勉	東邦大学医療センター大森病院小児科	石原 淳	横浜市立市民病院
金子 一成	関西医科大学医学部小児科学講座	佐藤加代子	海老名総合病院小児科
鈴木 光幸	順天堂大学医学部小児科	荻野廣太郎	関西医科大学香里病院小児科
清水 俊明	順天堂大学医学部小児科	橋本 郁夫	富山市立富山市民病院小児科
緒方 昌平	北里大学医学部小児科学	山下 行雄	横浜市立市民病院小児科
小林 徹	群馬大学大学院医学系研究科小児科学分野	勝部 康弘	日本医科大学武蔵小杉病院小児科
川村 陽一	防衛医科大学校小児科学	赤尾 見春	日本医科大学武蔵小杉病院小児科
金井 貴志	防衛医科大学校小児科学	高橋 健	順天堂大学医学部小児科
竹下誠一郎	防衛医科大学校小児科学	木村 純人	北里大学医学部小児科学
野々山恵章	防衛医科大学校小児科学	宮下 理夫	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
伊藤 秀一	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学	阿部 修	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
廣野 恵一	富山大学医学部小児科学教室	唐澤 賢祐	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
市田 蒔子	富山大学医学部小児科学教室	松田 晋一	東海大学医学部専門診療学系小児科学
扇原 義人	北里大学医学部小児科学	神山 浩	日本大学医学部医学教育企画・推進室/ 日本大学医学部小児科学系小児科学分野
石井 正浩	北里大学医学部小児科学	麻生健太郎	聖マリアンナ医科大学小児科

急性期治療

インフリキシマブ療法

廣野恵一, 市田路子

インフリキシマブとは

TNF : tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

*1

その他の抗 TNF- α 療法としては、アダリムマブとエタネルセプトがある。

アダリムマブは完全ヒト型抗 TNF- α モノクローナル抗体で構造としては理想的であるが、まだ小児での臨床試験が行われておらず、将来期待されている段階である。

エタネルセプトは2つの TNF- α 受容体である p55 (TNFR1) と p75 (TNFR2) のうちの2分子の p75 とヒト IgG1 の Fc 部分1分子から成る融合タンパクである。関節型若年性特発性関節炎や TRAPS (TNF- α 関連間欠熱症候群) に有効とされる。

IgG : immunoglobulin G

TRAPS : TNF-receptor-associated periodic syndrome

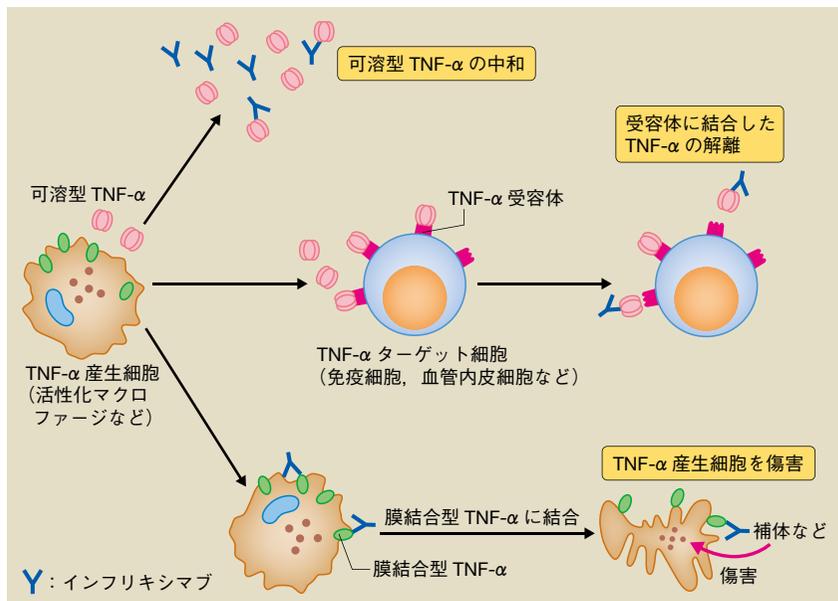
IL : interleukin

- インフリキシマブは生物学的製剤による抗 TNF- α 抗体で、抗サイトカイン療法*1の一つとして用いられる。
- 抗 TNF 中和抗体の臨床応用にあたり、異種タンパクの割合を減らすため、ヒト TNF 分子をマウスに免疫して作製された抗ヒト TNF 抗体 (IgG) の V 領域 (全体の約 25%) のみを残し、C 領域をヒト IgG に置換したヒト-マウスキメラ抗体インフリキシマブが開発された。
- インフリキシマブはマウスの Fab 領域を 25% 含むため、アナフィラキシーなどのアレルギー反応を起こしやすく、結核や敗血症などの重症感染症に罹患しやすい点、また悪性腫瘍との関連が指摘されている。
- 経静脈的に投与され、血中半減期は 9.5 日とされる。日本国内では成人において、治療抵抗性の Crohn 病、関節リウマチ、Behçet 病の難治性ぶどう膜炎が適応症である。しかし川崎病においては、米国でもわが国でも未承認である。

川崎病と TNF- α (1)

- 川崎病の急性期にはほとんどの炎症性サイトカインが上昇し、血管炎の発症・増悪に深く関わっている。サイトカインのなかで TNF- α 、IL-1、IL-6、

① インフリキシマブの作用機序



IL-8, MCP-1, G-CSF, M-CSFなどが病初期に増加し、血管炎の形成、およびその後の血管障害に大きく関わる。

- 急性期には血中 TNF- α が上昇するが、TNF- α の血中濃度と冠動脈瘤の形成のリスクには有意な相関があることが知られている。
- 1988年に古川らは川崎病の血中 TNF- α 値の上昇を報告し、1994年には TNF receptor type 1 (TNFR1) の上昇と、血中 TNFR1 の高い症例では IVIG 投与にもかかわらず冠動脈病変の併発が高いことを明らかにした。さらに古川らは、TNF- α が血液中で増加すると、それを抑制する可溶性レセプターが産生されることも報告している。これは TNF- α を抑制することが、生体にとって有利な可能性があることを示唆する。
- 川崎病においては、インフリキシマブにより、TNF- α による抗体産生のブロック、血管内皮細胞に働いてアポトーシスの誘導、NO 合成酵素産生、接着分子発現などをブロックする機序が考えられている。

川崎病におけるインフリキシマブ

投与例

- 2004年に Weiss らが、免疫グロブリン療法 (IVIG)・ステロイド療法 (IVMP) 不応の3歳の白人の川崎病症例に対してインフリキシマブ使用の経験を最初に報告した。
- 2005年に Burns らは IVIG・IVMP 双方に不応であった17例に対して、インフリキシマブを使用した成績を集計し報告している。対象となった症例は、IVIG またはそれに引き続いて行われた IVMP に反応しない難治例17例である。うち12例がすでに冠動脈病変を合併していた。12例で解熱を得られたが、2例が再発熱、1例が投与後53日に突然死したと報告している。
- 2014年に Tremoulet らは、インフリキシマブを初回治療として用いた IVIG 併用群と、IVIG 単剤投与群とのランダム化比較対照試験を196人の川崎病患者に対して行った。インフリキシマブと IVIG 併用群 (98人) は、治療抵抗性では IVIG 単剤群と差がみられなかったが、有熱期間の短縮、左冠動脈の前下行枝の拡大の減少がみられた。また、重大な有害事象はみられなかった。

投与成績

- わが国でも IVIG 不応例に対して off-label 薬として使用されてから約8年が経過した。
- 日本川崎病学会が2006～2011年の間に計6回の使用実態全国調査を行ってきたが、計192症例で使用されていた。
- 80%近くでは有効であるが、10～15%では解熱していなかった。
- 重篤な副作用は経験されておらず、比較的安全に使用されていた。
- 使用時期が第10病日未満であれば、冠動脈瘤を形成する頻度が低いとする結果がまとめられている。

MCP-1 : monocyte chemotactic protein-1

G-CSF : granulocyte-colony stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子)

M-CSF : macrophage-colony stimulating factor (マクロファージコロニー刺激因子)

IVIG : intravenous immunoglobulin

IVMP : intravenous methylprednisolone pulse

*2

infusion reaction

薬剤投与中または投与開始後 24 時間以内に現れる症状の総称。発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、咳、めまい、発疹といった軽い症状から、アナフィラキシー様症状、肺障害、呼吸困難、低酸素症、気管支けいれん、肺炎、心障害、低血圧、頻脈、顔面浮腫、血管浮腫、心筋梗塞、心室細動、心原性ショックなどの重い症状までさまざまである。

*3

副作用

急性注入反応、アナフィラキシー、遅発性過敏症、結核再燃、細菌感染、真菌感染などの重症化、ループス様症候群、脱髄性疾患、悪性腫瘍合併、重篤な肝不全、悪性リンパ腫の発生など。

② 抗 TNF- α 製剤の小児領域での副作用と禁忌

重篤な副作用	使用禁忌
<ul style="list-style-type: none"> ・投与部位の過剰反応 ・infusion reaction^{*2} ・水痘感染 ・潜伏期にある感染症（結核など） ・神経脱髄疾患（多発性硬化症など） ・精神神経系副作用 ・疲労感、頭痛、めまい、抑うつ、不安 ・疼痛増幅症候群 ・悪性腫瘍 ・免疫原性 	1) 絶対禁忌 <ul style="list-style-type: none"> ・活動性感染症 ・反復性感染症と慢性感染症の既往 ・既感染・未治療の結核 ・多発性硬化症、視神経炎 ・アナキンラ（抗 IL-1 受容体拮抗薬）の併用 ・活動性か最近（過去 10 年）の悪性腫瘍（皮膚腫瘍以外） 2) 比較的禁忌 <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠、授乳 ・HIV、HBV、HCV 感染症

（川崎病急性期治療のガイドライン（平成 24 年改訂版）、2012⁹⁾ より一部抜粋）

用法・用量

- 川崎病に対する使用は off-label である。
- 川崎病の報告例では、小児では 5 mg/kg を 1 回投与量とすることが多い。
- 投与経路は経静脈的である。
- 血中半減期は 9.5 日で、通常 200～500 mL の生理食塩水に混ぜ、2 時間以上かけて点滴静注する。
- 米国における臨床試験では年齢の下限が設定されていないが、とくに乳幼児への安全性は確立されていない。

副作用

- インフリキシマブには多くの重大な急性・遅発性の副作用^{*3} (②) がある。
- 最も急性期の川崎病にはリスクの高い心不全の悪化徴候が報告されている。
- 川崎病においては、単回投与であることが多いことから、副作用が少ないと考えられる。
- BCG を接種していない可能性のある乳幼児へのインフリキシマブ投与は要注意である。クオンティフェロン[®] (QFT-TB ゴールド) 検査は、BCG 接種、抗酸菌感染の影響を受けないが、過去の感染の影響を受ける。小児期には偽陰性を示すことが多いが、意味のない検査ではない。注意深い問診、家族内感染の有無、結核感染の BCG 接種の有無、胸部 CT、胸部 X 線写真などによる検討が重要となる。
- 生ワクチン接種後は BCG では 6 か月、ロタワクチンでは 2 か月、MR（麻疹風疹）、ムンプス、水痘では 1 か月の猶予が必要とされている。

まとめ

- 川崎病では主に、単回投与で再投与はなく、活動性感染症の合併は比較的少ないため、重篤な合併症の頻度はさらに低いと思われるが、好発年齢が 1 歳前後と感染症好発時期であり、慎重な適応決定と長期観察が必要である。

症例

1歳2か月，男児。

家族歴：特記事項なし。既往歴：特記事項なし。

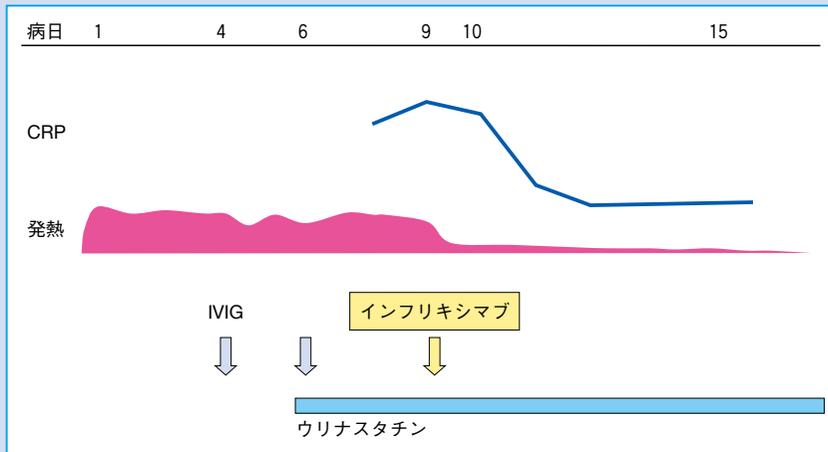
現病歴：入院9日前（第1病日）発熱，発疹が出現した。第3病日に眼球結膜充血が出現し，近医を受診し，BCG接種部位の発疹，四肢の硬性浮腫を認め，川崎病を疑われ，紹介医にコンサルトされ入院となった。第4病日よりIVIG 2g/kg/日投与されたが，解熱せず，第6病日にIVIGを再度投与し，ウリナスタチンの併用投与も行ったが，解熱せず，第9病日に当院へ転院となった③。

当院入院時，右頸部リンパ節腫脹，手指の硬性浮腫，いちご舌を認め，血液検査では，WBC 20,610/ μ L（Neut 73.0%，Lymph 23.0%），RBC 411 $\times 10^4$ / μ L，Hb 10.5g/dL，Ht 30.1%，PLT 35.7

$\times 10^4$ / μ L，TP 7.1g/dL，Alb 2.3g/dL，GOT 30IU/L，GPT 14IU/L，LDH 292IU/L，T-Bil 0.4mg/dL，D-Bil 0.2mg/dL，Na 134mEq/L，CRP 19.5mg/dLであった。

家族に承諾を得た後に，結核感染がないことを確認し，インフリキシマブ 5mg/kgを2時間かけて点滴静注した。投与後数時間より解熱傾向を認め，以後炎症反応は陰性化し，発熱を認めなくなった。心臓超音波では経過中およびその後の経過中も冠動脈病変を認めなかった。なお，インフリキシマブ投与6か月後に，胸部CTおよびツベルクリン反応検査を施行し，結核感染がないことを確認した。

③ 症例の経過



参考文献

- 1) Furukawa S, et al. Serum levels of p60 soluble tumor necrosis factor receptor during acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 1994 ; 124 : 721-5.
- 2) Burns JC, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005 ; 146 : 662-7.
- 3) Hirono K, et al. Expression of myeloid-related protein-8 and -14 in patients with acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 48 : 1257-64.
- 4) Hirono K, et al. Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2009 ; 65 : 696-701.
- 5) Ye F, et al. Neutrophil-derived S100A12 is profoundly upregulated in the early stage of acute Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 2004 ; 94 : 840-4.
- 6) 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）. 2012.

心臓血管後遺症

ガイドライン (2013 年改訂版) 解説

小川俊一

- 今回改訂された日本循環器学会ガイドライン「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 (2013 年改訂版)」¹⁾の改訂部分を中心に重要な箇所について解説する。なお、詳細に関してはガイドラインを参照されたい。

急性期冠動脈瘤の分類

- 前回のガイドラインでは、5 歳未満の巨大冠動脈瘤の定義を 8mm 超としていたが、最近の学会報告、論文などにおいて 8mm 以上を巨大冠動脈瘤とする報告がほとんどであり、今回は ① のように改訂された。

心臓血管後遺症の遺伝学的背景、病理と冠循環動態

心臓血管後遺症に及ぼす遺伝学的背景

- 冠動脈病変 (CAL) と関連する遺伝子は、*ITPKC* と *CASP3* である。*ITPKC* はさまざまな炎症性サイトカイン産生に関わる Ca^{2+} /NFAT 経路をネガティブに制御し、また、*CASP3* は免疫細胞のアポトーシスに関係することにより冠動脈障害を惹起する。

CAL : coronary artery lesions

① 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 倍を超えるもの

(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

ANs : small aneurysm, ANm : medium aneurysm, ANI : large aneurysm, Dil : dilatation.

(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、2013 年改訂版¹⁾)

心臓血管後遺症の病理

冠動脈後遺症

- **瘤の縮小, 退縮動脈**: 第30病日以降に残存した瘤の多くは回復期以降, 縮小傾向を示す。瘤が消失し冠動脈造影上, 正常化した場合, 退縮 (regression) とよばれる。この退縮は発症から1~2年以内に小・中サイズの瘤に生じることが多い。長期的には, 退縮瘤部における冠動脈の狭窄や拡張能の低下, 血管内皮機能異常などを伴うことが報告されており, 瘤退縮症例については注意深い観察が必要と考えられる。
- **瘤残存動脈**: 中等大以上の動脈瘤が残存した場合, 動脈瘤が退縮することなく瘤形状を残したまま開存するものと, 瘤内に生じた血栓の内腔閉塞後に血流が再開通したものに大別される。瘤が開存するものでは壁の流入部, 流出部で内膜肥厚あるいは器質化血栓による内腔狭窄が生じる。瘤が残存した場合には硝子化した線維組織により構成され, 瘤壁に沿った石灰化が広範に認められる。遠隔期においても動脈瘤部には活発なりモデリングが生じている。
- **瘤形成のない冠動脈**: 長期予後についてはいまだ統一した見解が得られていない。今後も継続して検討されるべき課題である。

冠動脈病変を有する症例の冠循環動態

冠血行動態の評価法

- ドブラワイヤー (FloWire XT, Volcano Corp) やプレッシャーワイヤー (RadiMedical 社製の PressureWire™), さらにドブラ, プレッシャーの両方のセンサーを有する Combo wire による, 時間平均血流速度 (APV), 冠血流予備能 (CFR), shear stress (剪断応力), 心筋部分血流予備量比 (FFRmyo), 末梢血管抵抗など循環動態評価因子の測定, 算出が有用である。

病変部位またはその遠位部における循環動態の評価

- とくに, 巨大冠動脈瘤内およびその遠位部, さらに有意な狭窄性病変の末梢においては, shear stress は有意に低下し, 冠循環予備能も低下する。一方, いずれにおいても血管抵抗は異常高値を呈し, 心筋虚血ならびに重篤な血管内皮細胞障害が示唆される。

心臓血管後遺症の検査, 診断

血液検査

- 急性心筋梗塞の迅速診断には心臓型脂肪酸結合タンパク (H-FABP) や心筋トロポニン T (TnT) が有用である。とくに, ごく早期の心筋梗塞には H-FABP が, 発症から6時間以上を経過している場合には TnT が有用である。
- 一方, 思春期以降では脂質異常症, 高尿酸血症, 高血糖などの粥状動脈硬化関連因子に対する血液検査も必要となる。

APV : time-averaged peak flow velocity

CFR : coronary flow reserve

FFRmyo : myocardial fractional flow reserve

H-FABP : heart-type fatty acid-binding protein

TnT : troponin T

生理学的検査

- CAL を有する患者の遠隔期において重要なのは、心筋虚血と不整脈の診断・管理である。安静時心電図、Holter 心電図、加算平均心電図などによる不整脈の診断、また、5～6 歳以上の児に対してはトレッドミルなどの運動負荷心電図による心筋虚血、不整脈などの診断が有用である。

画像検査

- 冠動脈障害や心機能の評価には、非侵襲的で繰り返し施行可能な安静時心エコー法が有用である。安静時心エコーで異常が認められたときに冠動脈のさらなる形態・機能異常を評価するために、心臓カテーテル・選択的冠動脈造影検査を施行する。
- 近年、冠動脈の形態評価が MRCA、MDCT でも可能となっており、侵襲的な心臓カテーテル検査の代用として効果を上げている。一方、心筋虚血の評価には負荷心筋 SPECT が有用で、薬剤負荷（アデノシン、ドブタミン）や運動負荷下に施行する。

MRCA : magnetic resonance coronary angiography

MDCT : multi-detector row computed tomography

SPECT : single photon emission CT

心臓血管後遺症の薬物療法

抗血小板薬

- 冠動脈に障害を残さなかった症例：発症からおおむね 3 か月を目安に少量の抗血小板薬を投与することが望ましい。
- 冠動脈瘤を形成した症例：虚血性心疾患の予防、血小板の活性化による血栓形成助長の予防目的で、抗血小板薬を継続して投与すべきである。これにより狭心症や心筋梗塞の発症頻度を抑制できる。
- 急性心筋梗塞症例：発症直後から陳旧化した症例まで抗血小板薬の少量投与と抗凝固薬を継続するのがよい。
- 用法、用量：少量投与（3～5 mg/kg/日、分 1）（保険適用）が推奨されている。アスピリン^{*1}には同時に血管内皮細胞のプロスタサイクリン（PGI₂）の産生を抑制するため（アスピリンジレンマ）、他の抗血小板薬の少量併用療法も小児では考慮されてよい。PDE5 阻害薬であるジピリダモール（2～5 mg/kg/日、分 3）の併用は相乗効果が期待できるが、単独投与は推奨されない。

抗凝固薬

- 川崎病の急性期には凝固線溶系の活性化も認められるが、冠動脈瘤内に血栓を形成した場合や急性心筋梗塞を発症した場合を除き、通常は投与する必要はない。適応は中～巨大冠動脈瘤形成例、急性心筋梗塞発症既往例、瘤内に有意な血栓様エコーが出現した際などに限られる。
- 緊急性を要する場合は経静脈的にヘパリンを併用し、慢性期の長期投与としてワルファリンが選択される。巨大冠動脈瘤症例における血栓性閉塞予防には、アスピリンとワルファリンを併用する。
- 用法、用量：維持量として 0.05～0.12 mg/kg/日、分 1 を投与し、INR 2.0～2.5、トロンボテスト 10～25 % を目標にして、過剰投与による出血傾向に十分に配慮し調節する^{*2}。

^{*1}
アスピリンによる副作用
アスピリンにより発疹や気管支喘息、肝機能障害などの副作用が生じる可能性がある。また、出血性合併症に十分注意する。Reye 症候群の発症に関してはインフルエンザや水痘の流行時にはアスピリンの投与を避けるほうがよいと思われる。

PGI : prostaglandin I

PDE : phosphodiesterase

INR : international normalized ratio

^{*2}
ワルファリンとの相互作用
ビタミン K はワルファリンの作用に拮抗し、逆にアスピリン、抱水クロラール、チクロピジンなどにより作用が増強する。バルビツレート、カルバマゼピンなどは作用を減弱させる。納豆、緑黄色野菜、クロレラはビタミン K を上昇させワルファリンの作用を著しく弱める。

PCI: percutaneous coronary intervention

*3

ACC/AHA ガイドライン²⁾では血栓溶解療法の適応は、発症後12時間以内とされている。

② 血栓溶解療法

静脈内投与

ウロキナーゼ(UK)^{*4}: 1~1.6万単位/kg(最大96万単位)を30~60分間で点滴静注

組織型プラスミノゲン・アクチベータ(t-PA)^{*4}

- アルテプラゼ(アクチバシン注[®], グルトバ注[®]): 29~43.5万単位/kg. 総投与量の10%を1~2分で静注し, 残りを60分間で点滴静注
- モンテプラゼ(クリアクター注[®]): 2.75万単位/kgを2~3分間で静注

冠動脈内注入(ICT)^{*5}

ウロキナーゼ(UK): 0.4万単位/kgを10分間で注入. 最大4回まで

*4

t-PAやpro-UKはタンパク製剤であり, アナフィラキシーショックの可能性があり, 再投与はなるべく避ける。

ICT: intracoronary thrombolysis

*5

現在, 冠動脈内投与の適応があるのはウロキナーゼのみである。

*6

血管内皮細胞障害は粥状動脈硬化症の発生病態に通ずるものであり, 川崎病急性期の炎症終焉後も後遺病変により二次的にもたらされた血管機能や血流の障害が持続する場合には, 粥状動脈硬化症へと進展する危険性が高まることは十分に考慮しなければならない。

血栓溶解療法

- 血栓性閉塞が疑われる, ないしは血栓性閉塞した責任冠動脈を早期に再開通させ, 心筋の梗塞範囲の拡大を防止して心機能を温存することを目的として行われる。
- 成人領域での再灌流療法は, 生命予後・出血合併症・再梗塞の頻度などのデータから, 現在では冠動脈インターベンション(PCI)が第1選択治療法となっている。
- 一方, 小児ではデバイスの問題や, PCIに熟練した医師や実施可能施設がきわめて少ないことと, 川崎病に伴う急性心筋梗塞の多くが冠動脈瘤の血栓性閉塞に起因するものであることから, 現状では血栓溶解療法の臨床的意義は高い。治療開始が早期であるほどその治療効果が期待される^{*3}。
- 薬剤効果は静脈内投与によっても冠動脈内投与とほぼ同程度の効果が得られることから, 最近では, 血栓溶解療法はもっぱら静脈内投与により行われる(②)。

小児期の管理と経過観察

- 学校生活管理指導についての簡略化したものを③に示す。また, 心エコー所見による重症度分類に基づいた経過観察では, 従来の心エコー所見に基づく冠動脈病変の重症度分類で中等瘤となっていたのを, 最近の知見などにより, さらに内径4mm以上6mm未満と内径6mm以上に細分類して表示している(④)。

成人期の問題点

- 川崎病による血管炎そのものが成人期に粥状動脈硬化の原因になるかどうか注目される場所である。
- 現在までのところ, 川崎病における心臓血管後遺病変は動脈炎の結果もたらされた変化であり, 後炎症性動脈硬化症と表現しうるものである。したがって, 成因, 病態, 病理組織像いずれにおいても粥状動脈硬化症とは大きく異なる。
- ただし, これまでに中等大以上の動脈瘤を形成した場合には, 動脈瘤退縮例を含めて遠隔期にも内皮細胞機能障害や慢性炎症反応が持続することが指摘されている^{*6}。

成人期の管理

- 現在, 成人期に達した川崎病患者の治療・予後について, エビデンスレベルの高い科学的に検討されたデータはなく, 現時点でその取り扱いに関してスタンダードなものはない^{*7}。

経過観察

① 小児期に冠動脈瘤のない症例

- 家族・本人と主治医との協議によって個々に対応し, 希望があれば成人期

中山書店の出版物に関する情報は、小社サポートページをご覧ください。
<http://www.nakayamashoten.co.jp/bookss/define/support/support.html>



しょうに かりんしょう
小児科臨床ピクシス 9 (全訂新版)

かわさきびょう
川崎病のすべて

2009年7月27日 初版第1刷発行 [検印省略]
2012年9月10日 第2刷発行
2015年4月8日 全訂新版第1刷発行©

総編集 ——— いがらし たかし
五十嵐 隆

専門編集 ——— いし いまさひろ
石井正浩

発行者 ——— 平田 直

発行所 ——— 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

本文デザイン ——— 藤岡雅史(プロジェクト・エス)

装丁 ——— 花本浩一(麒麟三隻館)

カバー装画 ——— 安田みつえ

印刷・製本 ——— 中央印刷株式会社

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd. Printed in Japan

ISBN 978-4-521-74095-9

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社中山書店が保有します。

 < (株) 出版者著作権管理機構委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。

複写される場合は、そのつど事前に、(株) 出版者著作権管理機構

(TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無承諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き著作権法違反となります。なお、大学、病院、企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。
