

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

総括研究報告書

川崎病のサーベイランスとその治療法に関する研究

主任研究者 原田研介 日本大学医学部小児科

厚生省の適応基準（原田スコア）による川崎病の選択的 γ -globulin療法

- 10年間の成績 -

A. 研究目的

1989年に厚生省の川崎病に対する γ -globulin適応基準（原田スコア）が提唱されてから10年間を経過した。この治療成績を明らかにするとともに、スコア使用時の問題点として、スコア使用開始以前に比べて血液検査の頻度が増加していないか、また判定に用いる検査は複数回必要かという点について検討した。

B. 研究方法

1989—1998年の10年間に日本大学板橋病院に入院した急性期川崎病の連続258例（不全型24例を含む）に対して、原田スコア7項目中4項目以上を満たす場合に γ -globulin療法（IVGG）を行った。それらの診療録から入院中および外来での遠隔期における冠動脈病変の合併の有無を調べた。

C. 研究結果

258例中203例（78.7%）にIVGGが行われた。IVGGの適応にならなかった55例中、2例（3.6%）に一過性の冠動脈拡大を認めたが、遠隔期まで残る冠動脈病変は発生しなかった。IVGGを行った203例の冠動脈障害発生率は28例（13.8%）で、うち19例（7.4%）が遠隔期まで

残存した。入院中の血液検査頻度は、スコア判定実施以前の3年間（1986-88年）では 3.13 ± 0.87 日に一回、対象年度のスコア陽性（IVGG施行）群では 3.06 ± 0.46 日に一回、スコア陰性（IVGG非施行）群では 2.81 ± 0.68 日に一回で、やや頻度が増していたが、有意差は認めなかった。冠動脈障害28例中、スコアが入院当日に陽性であった例が13例で、翌日の検査まで対象にすれば17例であり、残る11例は3日以上検査によってスコア陽性になった例であった。

D. 考察

原田スコアによるIVGGの適応判定は、陰性者からは遠隔期まで残る冠動脈障害を発生しておらず、満足できる結果を得た。スコア判定のために血液検査回数が増えたとは言えなかった。3回以上の検査を判定に用いることで原著（Harada K: Intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. Acta Paediatr Jpn 33: 805-810, 1991）での目標より投与率が増えた反面、合併症予防には良好な結果を得たと考えられる。今後の問題点としては、このスコアを使用して陰性の場合には、適応判定を繰り返す行うために一般には

最短で9病日まで入院していなくてはならないこと、検査回数は今後検査室の迅速性が向上するにつれて増える可能性が高いこと、また当初の目標よりも投与率はすでに高く、医療に対する社会的趨勢から、今後も増加していく可能性が高いことが考えられ、現在の状況で医療経済的効果をあげているかどうかについては検討が必要である。

E. 結論

1989—1998年の10年間に日本大学板橋病院に入院した急性期川崎病の連続258例（不全型24例を含む）に対して、原田スコアによる選択的IVGGの適応判定は、陰性者からは遠隔期まで残る冠動脈障害を発生しておらず、満足できる結果を得た。目標より投与率が増えた反面、合併症予防には良好な結果を得たと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

川崎病急性期の血小板数の解析-第14回川崎病全国調査成績から-。唐澤賢祐、鮎沢衛、原田研介、中村好一、屋代真弓、柳川洋
日本小児科学会雑誌 103 (1)

2. 学会発表

1. 川崎病におけるガンマグロブリン必要量の検討。日本大学医学部小児科 金丸浩、三沢正弘、唐澤賢祐、鮎沢衛、能登信孝、住友直方、岡田知雄、原田研介。第101回日本小児科学会学術集会。平成10年5月15-17日(米子)

2. 川崎病冠動脈障害における Tc-99m tetrofosmin 負荷心筋 SPECTによる心筋血流増加率の有用性。日本大学医学部小児科

唐澤賢祐、谷口和夫、金丸浩、三沢正弘、鮎沢衛、能登信孝、住友直方、岡田知雄、原田研介。第34回日本小児循環器学会総会・学術集会。平成10年7月22-24日(東京)

3. 経胸壁ドプラ心エコーによる冠予備能の測定—ドプラガイドワイヤーとの比較—。日本大学医学部小児科 能登信孝、唐澤賢祐、鮎沢衛、住友直方、岡田知雄、原田研介。第18回日本川崎病研究会。平成10年10月30-31日(神戸)

4. 川崎病冠動脈閉塞のSPECT所見に関する検討。日本大学医学部小児科 唐澤賢祐、鮎沢衛、能登信孝、住友直方、岡田知雄、原田研介。第18回日本川崎病研究会。平成10年10月30-31日(神戸)

5. RDA (representational difference analysis) 法により急性期に特異性を示した Interleukin-4 関連物質の変動。日本大学医学部小児科 鮎沢衛、原田研介 Childrens Hospital Los Angeles; Chieko Kuroda, Julius Peters, Masato Takahashi. 第18回日本川崎病研究会。平成10年10月30-31日(神戸)

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

川崎病のサーベイランスとその治療法に関する研究

分担研究者 柳川 洋 （自治医科大学）

研究要旨：1999年1月に1997年1月～1998年12月の2年間の川崎病患者を対象に、全国の医療機関（2,689か所）の協力を得て全国調査を実施した。1999年2月末現在、約1,200施設から回答があり、およそ7,500人の患者が報告された。現在、患者発生の疫学像（性、年齢別罹患率、年次推移、地域性、同胞発生、再発、心後遺症例の出現頻度など）を解析中である。

1996年及び1997年の2年間の患者発生について、地域別時間的推移を観察した結果、全国規模の流行はみられなかったが、各地域で局地的な流行がみられ、流行波が地域間を移動する様子が窺われた。

A. 研究目的

わが国の川崎病患者の発生実態及び疫学像を明らかにする目的で、1970年以来合計14回の川崎病全国調査を実施してきた。そして今回、1997年1月～1998年12月の2年間の患者を対象に第15回全国調査を実施した。現在、疫学像（性、年齢別罹患率、年次推移、地域性、同胞発生、再発、心後遺症例の出現頻度など）を解析中であり、その疫学特性については今後明らかにする予定である。

また、川崎病の全国的な流行は1986年以来姿を消したが、小地域単位の流行の存在を確認することによって、川崎病の原因究明への手がかりを探った。

B. 研究方法

第15回全国調査は、これまでと同様に2年間の調査期間に小児科を併設する100床以上の全病院、および小児科のみを標榜する100床未満の専門病院を受診した川崎病初診患者を対象にした。

小地域単位の流行については、第14回全国調査で報告された1996年及び1997年の患者12,531人を対象に、患者住所の地域別8区分（北海道、東北、関東・甲信越、東海・北陸、近畿、中国、四国、九州・沖縄）にわけて、患者発生の地域差を解析した。

C. 研究結果

1. 第15回全国調査の中間成績

調査依頼施設のうち、廃院等による17施設を除く2,672施設を調査対象とした。1999年2月末現在の回答数は約1,200施設（44%）、報告された患者数はおよそ7,500人であった。

2. 第14回全国調査患者の小地域単位の観察

1995年、96年ともに、罹患率は1.5倍前後の地域間格差がみられ、多くの地域では罹患率は1996年の方が高かったが、逆に1995年の方が高いところもみられた。図は月別罹患率の推移を、地域ごとに比較したものである。回答率による影響を除くために、各地域の回収率を全国平均値に補正した。東北、東海・北陸については、

他の地域に比べて罹患率が全般に低く、明かな流行の山も認められなかった。北海道では1995年3-5月と11月-1996年2月の2つの山が目立ち、1995年12月には、罹患率は0-4歳人口10万対150に達した。関東・甲信越は1995年1月、6-8月、1996年1月、4月、7-8月と、いくつかの山がみられ、両年とも1月の罹患率は150以上と高率であった。近畿は1996年の3月の罹患率は約180と大きな山を作り、同年8月にも山を作った。中国は1996年の3-4月に大きな山があり、罹患率は160以上であった。四国は1995年1-6月に山がみられ、1996年9月には罹患率は約200となり、他のすべての月、地域よりも高い値を示した。九州・沖縄は1996年の3月の山以外は全般的に低かった。

D. 考察

わが国ではこれまでに1979年、82年、86年の3回にわたり、川崎病の全国的な流行がみられた。いずれも患者発生数は前年の2倍以上の大規模な流行であり、その特徴としては、①特定の地域から流行が始まる（1回目：四国、2回目：東海、3回目：関東）、②時間とともに周辺に拡大する、③ピークは春、④約4か月で終息する、などがあげられる。いずれも流行波は全国に及んだが、例外的に一部の地域では流行はみられなかった。

川崎病全国調査によって1996年までの患者発生状況を把握しているが、1986年の流行以降10年間、全国規模の流行はまったくみられなかった。この間に限られた時期、限られた地域において患者数が増加したという情報が臨床医から

しばしば提供された。全国的な流行は陰を潜めたが、毎年5,000人以上の患者が発生しており、この数は第1回目の流行のときと同じ水準である。患者発生状況がまったく散発的なのか、あるいは局地的な流行があるのかを明らかにすることは、川崎病の原因究明の上からも意義深いと考え、1995年、96年の2年間の患者について分析を試みた。

日本全体としては2年間の罹患率に大きな差はみられなかったが、両年とも罹患率に地域間の開きがあること、北海道、関東・甲信越、近畿、中国、四国、九州など多くの地域で罹患率が増加していたことなどは、局地的な流行の存在を示唆する事実である。

月別の罹患率の観察でも、全国規模の流行はみられないが、局地的には数ヶ月単位で連続して患者発生の増加がみられた。

今回の観察により、全国各地域において局地的な流行を繰り返していることが明らかになった。なぜ全国規模の流行から規模の小さい流行に変わったかについては明らかではない。もし、川崎病が1970年前半頃よりわが国に出現した新しい感染症であるならば、1980年代の中頃までは、集団免疫の保有が低く、大規模な流行が起きやすい状況にあったが、時間の経過と共に集団としての免疫水準が高くなり、全国規模の流行が発生しにくくなったということが、ひとつの可能性として考えられる。いずれにせよ川崎病の原因究明に当たっては、現在も感染症の可能性を最も重視すべきであると考えられる。

E. 結論

1995年、96年の2年間に報告された川崎病患者の地域別時間的推移を観察した結果、全国規

模の流行は認められなかったが、各地域で局地的な流行がみられ、流行波が地域間を移動する様子がみられた。

今後、第15回全国調査の調査結果をもとに、局地流行の疫学像をさらに詳細に観察する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Koyanagi H, Nakamura Y, Yanagawa H. Lower level of serum potassium and higher level of C-reactive protein as an independent risk factor for giant aneurysms in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1998;87(1)32-36

2) Nakamura Y, Yanagawa H, Ojima T, Kawasaki T, Kato H. Cardiac sequelae of Kawasaki disease among recurrent cases. *Arch Dis Child* 1998;78(2):163-165

3) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S, Oki I, Zhang T. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Paediatrics* 1998;102(6) Electronic version e65

4) Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H. Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki disease: A comparison between the initial episode of the disease and a recurrence in the same patients. *Paediatrics* 1998;102(6) Electronic version e6

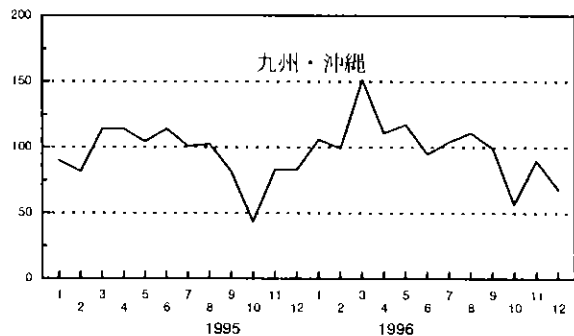
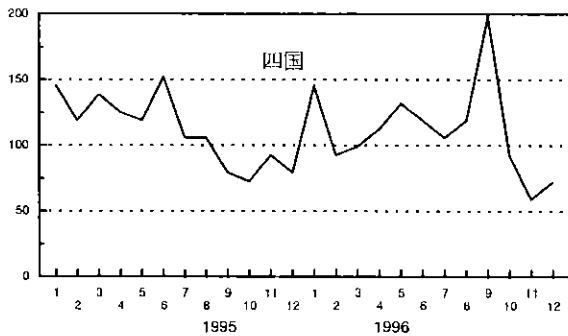
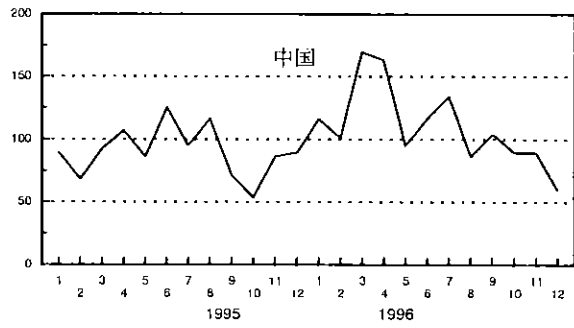
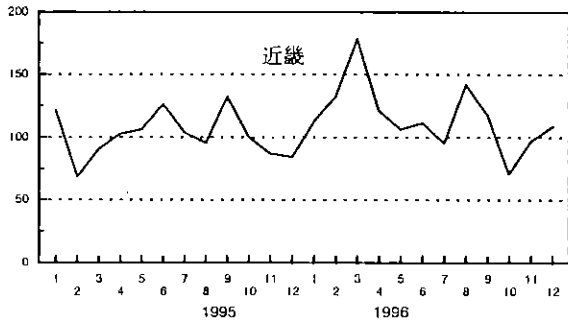
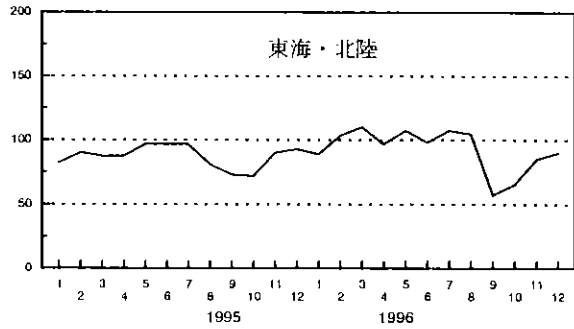
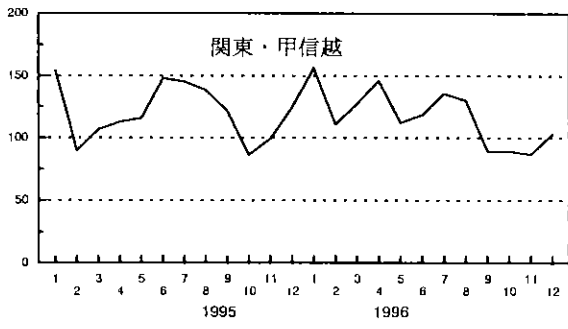
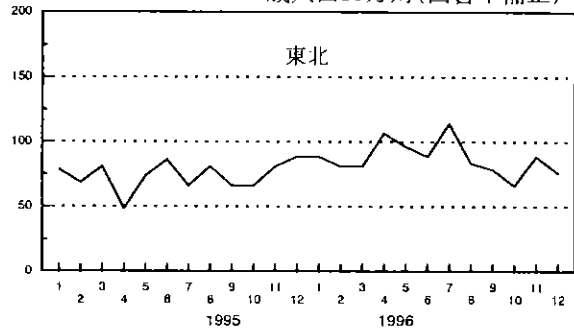
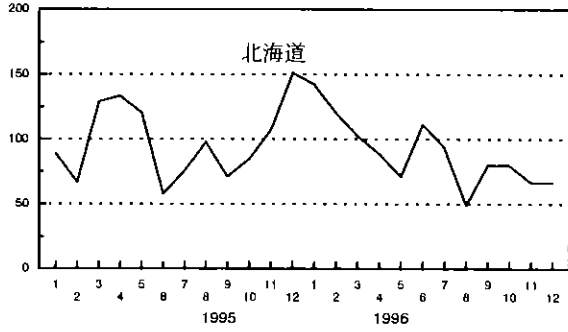
2. 学会発表

1) Yanagawa H, Nakamura Y, Tanihara S. Results of fourteen nationwide epidemiologic surveys of Kawasaki disease in Japan. Sixth International Kawasaki Disease Symposium, Hawaii, 1999

2) Nakamura Y, Yanagawa H, Kato H, Harada K, Kawasaki T. Mortality among patients with a history of Kawasaki disease: The fourth look. Sixth International Kawasaki Disease Symposium, Hawaii, 1999

地域別・初診月別罹患率

0-4歳人口10万対(回答率補正)



研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者 柳川 洋

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
(1)Lower level of serum potassium and higher level of C-reactive protein as an independent risk factor for giant aneurysms in Kawasaki disease. Acta Paediatr 1998;87(1)32-36	1998. 1		小柳秀樹ほか
(2)Cardiac sequelae of Kawasaki disease among recurrent cases. Arch Dis Child 1998;78(2):163-165	1998. 2		中村好一ほか
(3)Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. Paediatrics 1998;102(6) Electronic version e65	1998. 6		柳川洋ほか
(4)Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki disease: A comparison between the initial episode of the disease and a recurrence in the same patients. Paediatrics 1998;102(6) Electronic version e66	1998. 6		中村好一ほか

川崎病末梢血のモノサイト/マクロファージの活性化について

分担研究者 古川 漸 山口大学医学部小児科

研究協力者 松原知代、片山久美子、有賀史郎、藤原元紀、古賀まゆみ 山口大学医学部小児科

研究主旨 川崎病(KD)急性期の末梢血モノサイト/マクロファージの活性化について検討した。フローサイトメトリーによる表面抗原の解析では、炎症の進展・遷延化に關与するCD14⁺CD16⁺モノサイト/マクロファージの増加がみられた。またペルキシダーゼ染色およびマクロファージの特異抗体であるPM-2K抗体との反応性による解析では、末梢血中にモノサイトとマクロファージの両者が混在した。以上の所見は、重症細菌感染症においてもみられた。KD末梢血ではモノサイト/マクロファージの活性化が重要である。

A 研究目的

川崎病(KD)末梢血のモノサイト/マクロファージの活性化について検討した。

モノサイト/マクロファージのサブポピュレーションであるCD14⁺CD16(FcγR)⁺モノサイト/マクロファージは通常のモノサイト/マクロファージよりも小型で、炎症性サイトカインを産生するが、IL-10などの抗炎症性サイトカインを産生しない。したがって、より炎症の進展・遷延化に關与するモノサイト/マクロファージサブポピュレーションである。KDのCD14⁺CD16⁺モノサイト/マクロファージについて検討した。

また、KD急性期のモノサイト/マクロファージの電顕像は、核の複雑な分葉化や明瞭な核小体、細胞質内顆粒の増加がみられることを既に報告した(Pathol Int, 1998)。この細胞質内顆粒の半数は酸ホスホターゼ陽性で、旺盛な食食能を示していた。KD末梢血でのモノサイトからマクロファージの変化の有無について検討した。

B 研究方法

対象はKD 28例(平均2才)である。敗血症などの重症感染症9例(平均4.8才)、細菌性肺炎5例(平均0.9才)、伝染性単核症6例(平均4.8才)、アナフィラクトイド

紫斑病10例(平均8.3才)を対照疾患とした。正常対照は健常小児20例(平均2.3才)である。

末梢血のCD14⁺CD16⁺モノサイト/マクロファージサブポピュレーションはフローサイトメトリーで解析した。

ついで、Magnetic Cell Separatorを用いてCD14⁺モノサイト/マクロファージを分離し、ペルキシダーゼ染色およびマクロファージ特異抗体であるPM-2K抗体との反応性を電顕で観察した。

C 研究結果

1) KD急性期にはCD14⁺CD16⁺モノサイト/マクロファージの増加がみられた(表1)。対照疾患では、重症細菌感染症でCD14⁺CD16⁺モノサイト/マクロファージの増加がみられた(図1)。

2) KD急性期の末梢血CD14⁺モノサイト/マクロファージには、ペルキシダーゼ陽性顆粒を有しPM-2K抗体陰性細胞(モノサイト)と、ペルキシダーゼ陽性顆粒陰性PM-2K抗体陽性細胞(マクロファージ)が混在していた(図2)。健常小児、KD回復期および伝染性単核症のCD14⁺モノサイト/マクロファージは、ペルキシダーゼ陽性顆粒を有しPM-2K抗体陰性細胞(モノサイト)だった。

D まとめ

表1 KDのCD14⁺CD16⁺モノサイト/マクロファージ

		KD		Control (n=20)
		Acute stage (n=28)	Convalescent stage (n=27)	
PBMC	/mm ³	5,271±2,705	5,311±2,302	5,585±1,783
CD14 ⁺	%	16.2±8.2*	8.3±3.6	6.5±2.1
monocyte/macrophages	/mm ³	746±418*	402±157	339±91
CD14 ⁺ CD16 ⁺	%	3.6±3.5*	0.5±0.4	0.7±0.3
monocyte/macrophages	/mm ³	155±132*	25±18	35±18
Percentage of CD14 ⁺ CD16 ⁺ cells among CD14 ⁺ cells	%	21.6±12.5*	6.7±3.8	10.1±4.3

KD: Kawasaki disease

PBMC: peripheral blood mononuclear cells

* Significant at p<0.01 vs. at convalescent stage and control subjects

KD では $CD14^+CD16^+$ モノサイト/マクロファージ の増加が炎症の進展・遷延化に関与している。また、末梢血中に成熟マクロファージの存在が確認されたことから、KD では末梢血中でモノサイトからマクロファージへの変化が起きていると考えられる。

E 研究発表

1 論文発表

1) Koga M et al : Activation of peripheral blood monocytes and macrophages in Kawasaki disease: Ultrastructural and immunocytochemical investigation . Pathol Int 48 : 512-517, 1998.

2) Koga M et al : No increase in soluble Fas and Fas ligand in Kawasaki disease: comment on the article by Nozawa et al . Arthritis Rheum 41 : 568-570, 1998.

3) Ichiyama T et al: Cerebral hypoperfusion

during acute Kawasaki disease. Stroke 29: 1320-1321, 1998.

4) Matsubara T et al: Decreased interferon-gamma-producing T cells in patients with acute Kawasaki disease. Clin Exp Immunol , in press

2 学会発表

1) 松原知代ほか：川崎病における末梢血 T リンパ球の Th1-Th2 バランスについて。第 101 回日本小児科学会学術集会。

2) 片山久美子ほか：川崎病の末梢血 monocyte/macrophage subpopulation について。第 18 回日本川崎病研究会。

3) 松原知代ほか：川崎病の免疫病態。第 30 回日本小児感染症学会（シンポジウム）。

4) 有賀史郎ほか：川崎病における末梢血単球/マクロファージの免疫電顕による検討。第 48 回日本アレルギー学会総会。

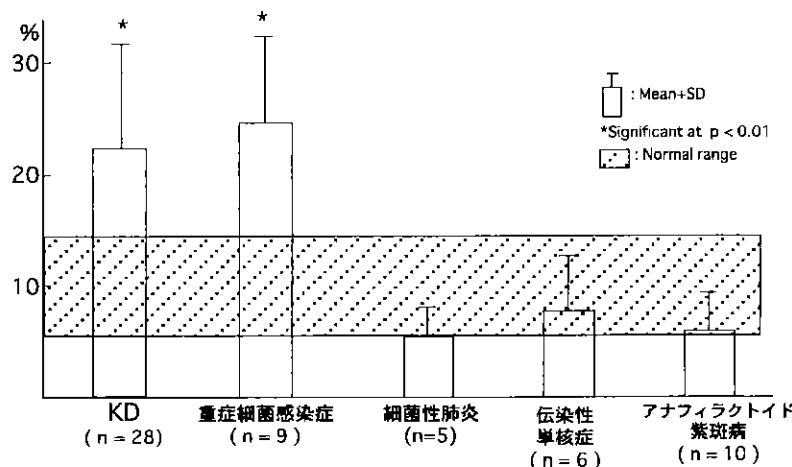


図1 KDおよび対照疾患の $CD14^+CD16^+$ モノサイト/マクロファージ $CD14^+$ モノサイト/マクロファージに占める $CD14^+CD16^+$ モノサイト/マクロファージのパーセンテージを示す

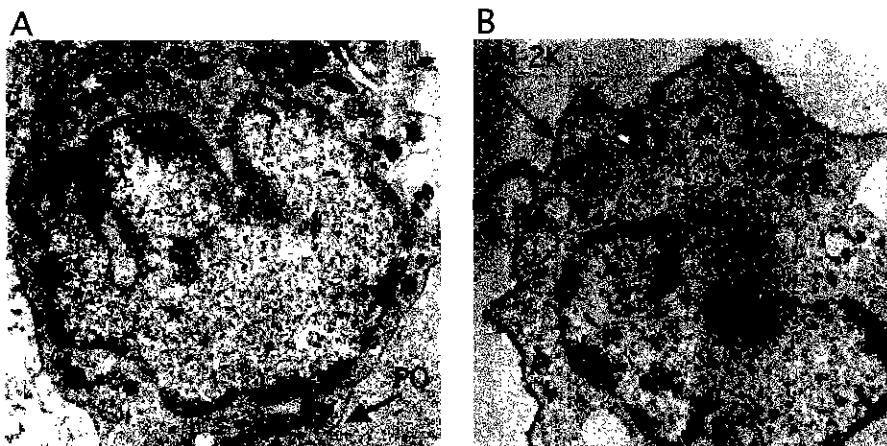


図2 KD末梢血 $CD14^+$ モノサイト/マクロファージの電顕像

A: β_2 リンクタンパク質 (PO)陽性PM-2K抗体陰性細胞 (モノサイト)

B: PO陰性PM-2K抗体陽性細胞 (マクロファージ)

研究要旨 川崎病のガンマグロブリン治療（IVIg）不応例に対するIVIg再投与とステロイド治療では冠状動脈病変合併の発生頻度に有意差がないが、ステロイド療法では冠状動脈の一過性拡張が見られる。有熱期間ではステロイド療法が短い、等が明らかになった。

分担研究者 加藤裕久
久留米大学 小児科
教授

A. 研究目的

川崎病のIVIg不応例に対し、IVIg追加とステロイド療法の効果をプロスペクティブに比較検討すること。

B. 研究方法

対象は、1994年1月から1998年12月までに、川崎病で当科を受診した262例。その内2回のIVIgに反応しなかった症例をIVIg追加群と、ステロイド療法追加群の2群に分け、以下の方法を用い効果を評価した。

- 1、血液検査、生化学検査
- 2、有熱期間
- 3、断層心エコーでの冠状動脈合併の確認
- 4、選択的冠状動脈造影

C. 研究結果

全262例中、IVIg（2g/kg）の初期投与に反応したのが226例（86.2%）、残り36例に対しIVIg（1g/kg）を追加し19例に効果が見られた。2回のガンマグロブリン投与に反応しなかった17例をIVIg追加群とステロイド投与群にわけそれぞれ治療を行った。

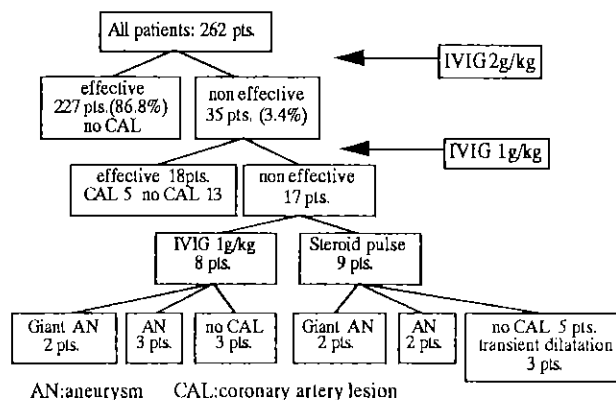
1、血液検査、生化学検査
血算(WBC、RBC、Hb、Ht、Plt)、生化学検査(CRP、ALB)では、有意差はなかった。

2、有熱期間
有熱期間は、IVIg使用群で15.4±2.9日、ステロイド使用群で11.2±4.3日と2群間で有意差を認めた(p<0.05)。また、IVIg再投与、ステロイド再投与後の有熱期間においてもIVIg群4.9±3.4日、ステロイド使用群1.4±0.7日と2群間で有意差を認めた(p<0.05)。

3、断層心エコーによる冠状動脈精査
IVIg追加群では、8人中2人に巨大冠状動脈瘤を合併、3人に冠状動脈瘤を合併した。ステロイド追加群では、9人中2人に巨大冠状動脈瘤を、2人に冠状動脈瘤を合併した。各々の冠状動脈病変の合併率は、62.5%、44.4%、2群間で有意差はなかった。ステロイド療法の冠状動脈病変の合併はなかった。5例中、3例に一過性の冠状動脈拡張を認めた。以上より冠動脈合併症の発生率では2群間には有意差は無かった。(図)

4、選択的冠状動脈造影

IVIgの1回目の追加投与に反応しなかった全症例に選択的冠状動脈造影を施行した。



D. 考察

2群間に冠状動脈病変の合併率で有意差がなく、有熱期間でステロイド追加群の方が短い事より、ステロイド治療の再検討が必要と思われた。しかし、ステロイド投与群の一部の症例では冠状動脈の一過性拡張があり、ステロイドが奨励されるには、このメカニズムの解明が必要である。

E. 結論

- 1、IVIg不応例に対して、IVIg追加とステロイドパルス療法でその効果を比較検討した。
- 2、有熱期間では有意差を認めた。
- 3、冠状動脈瘤合併率に有意差は無かった。
- 4、ステロイドパルス療法は治療期間の短縮と医療費の削減の点で今後検討を要すると考えられた。

F. 研究発表

- 1、論文発表
無し
- 2、学会発表
第6回国際川崎病シンポジウム1999年2月11日
Kanoko Hashino, Masahiro Ishii, Motofumi Iemura,
Takahiro Tsutsumi, Teiji Akagi, Hirohisa Kato
Retreatment for Immune Globulin-Resistant Kawasaki
Disease: Comparative Study of Additional Immune
Globulin and Pulse Steroid Therapy.

G. 知的所有権の取得状況

- 1、特許取得
無し
- 2、実用新案登録
無し
- 3、その他
無し

厚生省科学研究補助金（小児心身障害研究事業）

川崎病サーベイランスに関する研究

分担研究者 菌部友良 日赤医療センター小児科

冠動脈瘤の新たな出現や拡大が見られた川崎病冠動脈後遺症 3 症例の検討

研究要旨 川崎病冠動脈後遺症の症例の中で、年余を経て新たに冠動脈が形成された 2 例、冠動脈瘤が急に拡大した 1 例を経験した。3 例とも年少時発症で、急性期の冠動脈瘤最大内径が 6 mm 以上あった。川崎病の後遺症を加療するにあたり、このような症例の存在と断層心エコー検査の限界を念頭に置き、適宜冠動脈造影を施行することが大切である。

分担研究者 菌部友良

日赤医療センター小児科部長

共同研究者：土屋恵司*、菅原祐之*、有馬考恭*、
稲毛章郎*、今田義夫*、与田仁志*、麻生誠二郎
*、松尾峰子**、横路征太郎**

日赤医療センター小児科*、都立府中病院小児科
**

【目的及び方法】原因不明の川崎病の予後は一般に急性期の冠動脈炎による拡大性病変の重症度により規定される。重症度は拡大性病変の大きさ、すなわち冠動脈瘤の内径が大きいほど悪く、特に内径 8 mm を越すものは内膜肥厚と血栓形成が合わさり、狭窄性病変に移行しやすいことが知られている。ところが最近発症後長期間経過した冠動脈障害症例で冠動脈瘤の退縮した部位などに新たに狭窄や冠動脈瘤が出現することなど、従来と違った病変が出現する例が知られるようになった。今回当科入院例及び外来例の中でそのような例の急性期を含めた臨床像を検討した。

【結果及び症例】当科で急性期治療を受けた 2 例と外来で加療中の 1 例、合計 3 例を経験した。以下に症例を呈示する。

症例 1。現在 19 歳男児。8 ヶ月で発症し、川崎病典型例として第 7 病日より当科でフロベン治療を受けた。発熱は 16 日間持続し、内径約 8 mm の両側の冠動脈瘤を形成した。以後アスピリンとワーファリンを併用した。発症 2 ヶ月で冠動脈造影を施行して、3 枝の 7-9 mm の冠動脈瘤を確認した。発症 2 年目での冠動脈瘤内径は左が 2.4 mm、右冠動脈起始部の内径も 2.5 mm とごく軽度の拡大であったが、Seg 1-2 にかけて、軽度のセグメンタル狭窄 (SS) を認めた。発症 7 年目に、無症状であったが心筋シンチグラフィで右冠動脈領域の虚血を認めたので第 3 回の造影を施行した。左冠動脈はほぼ正常内径化 (退縮) していたが、右冠動脈の SS は幾分悪化傾向がみられた。それ以後は虚血症状はなく、心筋シンチグラフィも正常化していた。発症 14 年目の造影で、右冠動脈にセグメンタル狭窄とそれに続く新たな冠動脈瘤 5 mm を認めた。この新冠動脈瘤の形成された部位はそれまでの造影で退縮が認められていた部位である。

症例2. 現在18歳男児。1歳1ヶ月で発症した川崎病典型例で、第3病日より当科でアスピリン治療を受けた。発熱は10日間持続し、内径約7mm両側冠動脈瘤を形成した。そのためアスピリン療法を続けて、発症約2ヶ月で冠動脈造影を施行した。両側冠動脈瘤とも約7mmの冠動脈瘤を認めた。アスピリン治療を続けたが、虚血症状や虚血所見は出現せず、発症5年後の冠動脈造影で右起始部の拡大のみに軽快したことを確認した。それ以後もアスピリン療法を続けたが無症状で、心筋シンチグラフィなどにおいても異常所見を認めなかった。その後怠業傾向も出現してきたので、投薬中止の可否決定のために施行した発症16年目の造影で、右冠動脈Seg. 2のセグメンタル狭窄とそれに続く新冠動脈瘤6mmを認めた。この例においても新冠動脈瘤が形成されたのは、2回目の造影で退縮が認められていた部分である。(図1に本例の右冠動脈の経過を示す。)

症例3. 現在13歳女児。10ヶ月で6症状そろった典型的川崎病を発症し、都立府中病院でアスピリン治療を受けた。しかし内径右6mmと左4mmの冠動脈瘤を形成した。アスピリン療法を続けながら受けた1年後の造影では、右冠動脈瘤内径4mm、左2.5mmと退縮傾向を認めた。それ以後も無症状であったが、発症5年後の断層心エコー検査で右冠動脈Seg. 1の瘤が7mmと予想外に拡大していることが確認された。そのため6ヶ月後当科で2回目の冠動脈造影を施行して、内径8mmの冠動脈瘤を認めた。この冠動脈瘤は、ほぼ正常内径と思われる右冠動脈との比を見ると、以前に比して約40%冠動脈瘤が拡大していた。それ以後慎重に経過観察をしているが、その後は冠動脈瘤内径の著明な増大はない。(図2に本例の右冠動脈の経過を示す。)

【考案】川崎病の合併症の中で一番問題になるのが心血管、特に冠動脈障害である。冠動脈炎のた

めに中膜の水腫様の変化や内外弾性板の断裂が起こり、冠動脈血管壁の脆弱性が増して拡大性病変、すなわち冠動脈瘤の形成が起こる。その冠動脈瘤の予後は、急性期の冠動脈瘤の主として最大内径により異なる。通常内径約4mm未満の拡大は、発症2ヶ月くらいまでに退縮(内径の正常化)が起こる。内径の正常化とは、造影上の冠動脈内径は正常であるが、血管壁は正常構造と異なり、内膜肥厚により冠動脈瘤内腔が埋まるとされる。急性期の最大冠動脈瘤内径が4-8mmの冠動脈瘤は、70%位は数年の間に退縮が起こる。急性期の冠動脈瘤の最大内径8mm以上のものは、退縮することは少なく、多くは狭窄性病変に進展して、最終的には閉塞する。

しかし前よりこのような一般的な予後と異なる症例が存在することが報告されてきた。すなわち冠動脈瘤が退縮したと思われる部位、あるいは初回の冠動脈造影では異常が認められなかった部位に出現する新たな冠動脈瘤や狭窄性病変である^{1, 2, 3)}。また、現存する冠動脈瘤の有意な拡大も報告されるようになった。⁴⁾ これらは発症から時間が経過した症例の冠動脈造影検査件数が増したことによるものと思われる。

今回の症例の中で最初の2例は、急性期に大きな冠動脈瘤が存在することが確認できている例で、数年おきに施行してきた冠動脈瘤造影検査で判明したことである。すなわち予想外に退縮傾向が強く、ほぼ正常内径化あるいは軽度狭窄を認めた例で、その後に狭窄部位の遠位に冠動脈瘤が形成された例である。1例は前に報告⁵⁾してあるが、今回同様な例を1例追加経験した。今までも新しい冠動脈瘤形成の報告はあるが、冠動脈瘤形成部分の急性期の拡大性病変存在の有無が確認できる例は少なかった。今回の2例は断層心エコー検査だけでなく、発病早期に冠動脈造影が施行されて拡大性病変が確認できており、今までの例も急性期

に拡大性病変が存在していた可能性が高い。また今回の2例では、狭窄性病変の遠位部に新冠動脈瘤が形成されており、いわゆる post stenotic dilatation の機序が働いた可能性が強い。しかし今まで多く経験されている川崎病冠動脈狭窄性病変例ではこのような変化は報告されておらず、どの様な差異があるのかは不明である。

残りの3例目は経過中に急速に冠動脈瘤が拡大した例である。最近同様な症例で、内径が60mmと著明に拡大したために冠動脈瘤の破裂の危険性が高まり、バイパス手術を施行した例が報告⁶⁾されている。今回の例でも冠動脈は他の血管と異なり一部は他の臓器で覆われていないので、同様の危険性がある。内径が60mmになるまで冠動脈瘤が破裂しないで済んだ例があることはこのような例を加療するにあたり心強いが、冠動脈瘤の組織学的構造も人により異なると思われるので、今後も慎重な経過観察が必要であろう。

今回の3症例に共通していることは、発症年齢が8、10、13ヶ月と年少であり、急性期の冠動脈瘤最大内径が6mm以上であった。今回のような新たな冠動脈瘤が形成された主な原因としては、内外弾性板などの動脈壁構造が完全に修復されていないことがあげられる。その上部検例の冠動脈瘤を研究した鈴木⁷⁾の報告によれば冠動脈瘤形成から年余が経っても、血管内部は内膜肥厚を含めて改築が行われていることも関係していると思われる。

また狭窄性病変を来した原因とすれば、その部位を血管内エコーで観察するといわゆる3層構造を認め、内膜肥厚が強いことが判明⁸⁾している。では急性期のどの程度変化があれば長期予後に問題が出るかと言えば、今までの経験から言えば、将来狭窄病変に進展しやすいとされる最大内径6mm位以上と考えられる⁹⁾。しかしこれ以下の内径の例でも頻度は低いものの狭窄性病変の出現が

あり、たとえば新村らの例¹⁰⁾では最大冠動脈瘤内径が4mmであった。今後発症10-20年後の冠動脈造影症例が増せば、同様の症例の数が増加する可能性はあると思われる。

これらの例の診断であるが、断層心エコー検査は限界がある。元々冠動脈起始部しか検出しにくく、狭窄性病変の検出は不得意である。その上患児が青年期になれば益々断層心エコー検査での冠動脈検出は難しくなる。また超高速CTを用いる方法も報告³⁾されているが、実施可能施設も少ない。そのため侵襲的ではあるが、冠動脈造影の必要性が強調される。

【結論】発症後10年以上経過して狭窄遠位部に新冠動脈瘤が形成された2例と急性期以後の経過観察中に冠動脈瘤の拡大を認めた1例を経験した。たとえ冠動脈瘤の退縮あるいは退縮傾向が見られた例でも、特に急性期の冠動脈瘤の内径が6mm以上の例では、注意深い経過観察の重要性が示唆された。また新たに形成された冠動脈瘤が破裂しないかなど、この点に関しても慎重な経過観察が必要である。診断に関しては断層心エコー検査には限界があり、侵襲的ではあるが冠動脈造影検査の重要性が確認できた。現在の時点で川崎病の長期予後は不明であり、冠動脈瘤の形成された今回のような例はもとより、冠動脈瘤の形成されなかった例においての若年性冠動脈硬化症の出現に関しても経過観察の必要性が示唆された。

文献

1. 篠原 徹、他：再像影時に新たな動脈瘤の出現をみた川崎病の1例、小児科診療 49:1563-1565,1986
2. 岩谷 一、他：川崎病既往9年後に拡大性および狭窄性病変の新たな出現を見た一例、Prog.Med. 9:85-93,1989
3. 吉林宗夫、他：造影上正常解した冠動脈、お

よび正常な冠動脈の予後、16:1794-1796,1996

4. 吉岡美咲、他：急性期以後も拡大傾向を認めた川崎病冠動脈瘤の症例、Prog.Med. 11:64-68,1991

5. 菌部友良、他：発症後14年で狭窄遠位部に新たな冠動脈瘤形成を認めた川崎病冠動脈後遺症の1例、Prog.Med. 16:1790-1793,1996

6. 鈴木淳子、他：川崎病冠動脈障害の遠隔期内の増殖因子の関連について、Prog.Med.17:1744-1748,1997

7. T.Kobayashi,et al: Giant coronary aneurysm of Kawasaki Disease Developing During Postacute Phase,

Circulation 98:92-93,1998

8. 鈴木淳子、他：川崎病遠隔期冠動脈の血管内エコー所見と超高速CT所見との比較、日小循誌 13:444-450,1997

9. 鈴木淳子：川崎病の冠動脈障害の長期予後をめぐる、日本医事新報 3721:11-16,1995

10. 新村順子、他：川崎病急性期に右冠動脈の軽度拡張が遠隔期に限局性高度狭窄に至った一例、小児科臨床 46:2455-2460,1993

図1. 症例2の右冠動脈瘤の経過



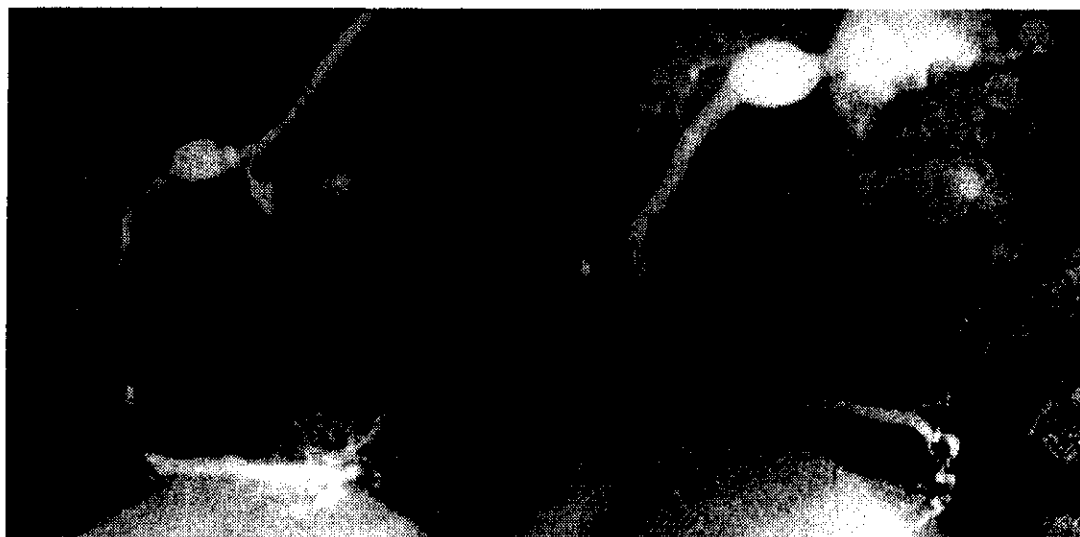
A. 発症2ヶ月の大動脈撮影

B. 発症5年の右冠動脈



C. 発症16年の右冠動脈と新冠動脈

図2. 症例3の右冠動脈瘤の経過



A. 発症1年後の右冠動脈瘤

B. 発症5年後の右冠動脈瘤

学会報告

冠動脈瘤の新たな形成や拡大の見られた3症例

土屋恵司*、菅原祐之*、有馬考恭*、稲毛章郎*、今田義夫*、与田仁志*、麻生誠二郎*、菌部友良*、松尾峰子**、横路征太郎**

日赤医療センタ小児科*、都立府中病院小児科**

第18回日本川崎病研究会：平成10年10月30-31日，神戸

厚生科学研究補助金による子ども家庭総合研究事業
(分担研究報告書)

川崎病冠状動脈の治癒修飾に関する形態学的一考察
分担研究者 直江史郎 東邦大学医学部大橋病院病理学講座

研究要旨： 川崎病に見られる冠状動脈瘤の破裂例は少ないと考えられてきた。しかし、我々が長年収集した川崎病並びに疑川崎病剖検例約120例を病理組織学的に再検討したところ、動脈瘤破裂による心タンポナーデで突然死した症例は7例（約6%）であった。うち6例がきよっ期を過ぎた第20日以降に破裂しており、いずれも解熱傾向がなかったり、再燃が示唆される重症例であった。7例6例にステロイド剤が投与されており、活動性の動脈炎が存在している時期におけるステロイド投与は充分慎重にせねばならない。

A. 研究目的：

川崎病剖検例を再検討し、冠状動脈瘤破裂例の病理像からその特徴を見出す努力をし、また使用薬剤との関係をみた。

B. 研究方法：

これまで収集した川崎病ないし疑川崎病の約120剖検例の光顕的検索。

C. 研究結果：

1. 本症冠状動脈瘤7剖検例のうち、6例に冠状動脈炎の極期を過ぎたはずの20病日以降に、またそのうち2例では癒痕像が主体となるはずの30病日以降に破裂していた。
2. いずれも解熱傾向が見られなかったり、治癒機転が遅れていると考えられた。
3. 組織学的には高度の炎症細胞浸潤が長期にわたり持続し、治癒機転が遅れている点が特徴的であった。
4. 7例中6例にステロイドが投与されていた。血管構築が破壊される活発な冠状動

脈炎が存在している所にステロイドを用いるのは、投与量や投与時期は別にしても慎重を期すべきと病理側から指摘した。

D. 考察

これまでの膨大な本症の治療に関する研究の中で、アスピリン、ワーファリンその他が使用され、むしろステロイドは禁忌とされてきた。その間に、ガンマグロブリン剤の使用は画期的なもので現在でも最も重要な薬剤であることは言うまでもない、しかしながらガンマグロブリン使用症例の蓄積とともに本剤に不応な症例も出現してきた。その中で、高熱が持続している症例にはしばしばステロイド投与への誘惑にかられる臨床医もまま居るやに聞く。本症研究開始当初からステロイドは凝固の問題をはじめとし、間葉系細胞の反応を減弱させるのではないかと考えられステロイドの使用を敬遠したほうが良いとされていた。今回の検索でも、やはりステロイド使用には充

分な注意が必要であることを剖検例の検討から再認識できた。

E. 結論

剖検例の再検討から約6%に冠状動脈瘤の破裂例が存在することが分かり、またステロイドの使用には十分な注意を必要とすることを指摘した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 高橋啓、大原関利章、直江史郎：血管炎と血栓症 (b) 血管炎における閉塞血管の病理。 血栓と循環 6: 17-23; 1998

2) 直江史郎：川崎病における病理学研究の黎明期と基本的な病理像について。 小児科臨床 52: 159-166, 1999

3) 原田昌彦、平井寛則、直江史郎、山口徹。 J. Cardiol. 31(Suppl-1); 105-113, 1998

2. 学会発表

1) 高橋啓、大原関利章、村田久雄、若山恵、安藤常浩、渋谷和俊、直江史郎。

マウス系統的血管炎誘発モデルにおけるTh-1型免疫応答の関与。 第87回日本病理学会総会、広島、1998, 4.

2) 高橋啓、大原関利章、山田仁美、若山恵、渋谷和俊、村田久雄、直江史郎。

川崎病疾患モデルとしてのマウス系統的血管炎誘発モデルにおけるサイトカインの変動について—第2報—。 第34回日本小児循環器学会、東京、1998, 7

3) K. Takahashi, S. Naoe, T. Oharaseki, M. Wakayama, K. Shibuya. Histopathological Study of Autopsy Cases of Kawasaki Disease

with Ruptured coronary Artery Aneurysms. 18th World Congress of the International Union of Angiology, Tokyo, 1998, 9

4) 高橋啓、大原関利章、山田仁美、村田久雄、直江史郎。 *Candida albicans*菌体抽出物におけるマウス血管炎誘発モデルにおける組織障害とサイトカインについて。 第39回日本脈管学会総会、東京、1998, 9.

5) 大原関利章、高橋啓、若山恵、渋谷和俊、村田久雄、直江史郎。 マウス系統的血管炎モデルにおける免疫組織学的検討。 第18回日本川崎病研究会、神戸、1998, 10.

6) 高橋啓、大原関利章、山田仁美、若山恵、渋谷和俊、直江史郎。 川崎病剖検例冠状動脈病変における浸潤細胞の免疫組織学的検討。 第18回日本川崎病研究会、神戸、1998, 10.

7) 直江史郎。 川崎病の血管炎と治療との関連を考える—剖検材料からの一考察—。 第18回日本川崎病研究会 (シンポジウム)、神戸、1998, 10.

8) S. Naoe, K. Takahashi, T. Oharaseki, H. Murata. Experimental systemic vasculitis in mice by *Candida albicans*-extract; difference in response among inbred mouse strains. The 33th Annual Joint Meeting of the United-Japan Natural Resources on Toxic Microorganisms, Hawaii, 1998, 11.

9) S. Naoe, K. Takahashi, T. Oharaseki. A histopathological study of arteritis in childhood except Kawasaki disease. Sixth International Kawasaki Disease Symposium, Hawaii, 1992, 2.