

厚生科学研究
(子ども家庭総合研究事業)

川崎病の治療と長期管理に関する研究

平成12年度研究報告書

平成13年 3 月

主任研究者 加藤 裕 久

川崎病冠状動脈後遺症に対するカテーテル治療に関するガイドライン

厚生省厚生科学研究「川崎病の治療と長期管理に関する研究」研究班

班長：加藤裕久（久留米大学小児科）

班員

馬場 清（倉敷中央病院小児科）

原田研介（日本大学小児科）

浜岡建城（京都府立医科大学小児科）

賀籐 均（東京大学小児科）

津田悦子（国立循環器センター小児科）

上村 茂（和歌山県立医科大学小児科）

佐地 勉（東邦大学小児科）

協力者

赤木禎治（久留米大学小児科）

石井正浩（久留米大学循環器病センター）

小川俊一（日本医科大学小児科）

越後茂之（国立循環器病センター小児科）

外部評価委員

山口 徹（東邦大学第3内科）

上野高史（久留米大学第3内科）

目次

I.	背景	134
II.	川崎病冠状動脈病変の自然歴	134
III.	川崎病児に対するカテーテル治療	135
	1) カテーテル治療の適応	135
	2) 手技の種類とその適応および注意点	135
	(1) PTCR	135
	(2) バルーン冠動脈形成術	136
	(3) スtent留置術	137
	(4) Rotational ablation	137
	(5) 血管内超音波法	137
	3) 施設およびバックアップ体制	137
IV.	術後管理および評価、フォローアップ	138
V.	今後の展望、特にバイパス手術との関連	138
VI.	参考文献	140

川崎病の治療と長期管理に関する研究

川崎病の治療と長期管理に関する研究	加藤裕久	147
川崎病遠隔期の冠状動脈における血管弾性 および血管壁構造：血管内超音波法による検討	加藤裕久	151
川崎病急性期に冠動脈瘤がみられなかった患者の フォローアップに関する研究	津田悦子	153
川崎病冠動脈瘤の3次元CT評価に関する研究	賀藤 均	154
低用量ドブタミン負荷心電図同期心筋SPECTによる 心筋血流および収縮予備能の同時評価	原田研介	155
アンギオX線CTを用いた選択的冠動脈心筋造影法の 川崎病動脈閉鎖例への応用	加藤裕久	157
川崎病罹患患者の家族へのアンケート調査	馬場 清、脇 研自	160
川崎病既往成人の実態調査	加藤裕久	162
川崎病急性期冠状動脈障害の定量的評価の試み ：Vascular Endothelial Growth Factor と冠動脈壁エコー輝度による検討	加藤裕久	168
ガンマグロブリン治療不応例に対する再治療法の検討 ：ガンマグロブリン再投与法とステロイドパルス療法の比較	加藤裕久	171
川崎病の治療と長期管理に関する研究	加藤裕久	173

1. 背景

成人領域での虚血性心疾患においては冠状動脈に対するカテーテル治療は広く行なわれており、良好な治療成績を治めている。粥状動脈硬化を主体とする成人の冠状動脈病変とは異なり、川崎病の冠状動脈狭窄病変では高度の石灰化を伴う事が多い。このため、成人領域で用いられているカテーテル治療の適応や、成人のカテーテル治療法をそのまま川崎病の病変に行うことは適当でなく場合によっては危険である。しかし、現在、川崎病による虚血性心疾患に対して、いかにこれらを未然に防ぐか、また心筋梗塞に陥った場合にはどう対処するかなどの点で血栓溶解療法、カテーテル治療および外科的バイパス術も含めた治療法も確立されているとは言えない。特に、川崎病に対するカテーテル治療は、開始されだしてから日が浅く長期的な予後に関しては不明な点が多い。本ガイドラインは、国内および海外よりの診断、治療評価についての情報をもとに、川崎病による冠動脈疾患に対するカテーテル治療が有効かつ適切に行われるにはどうあるべきかとの観点から本研究班班員の現時点での意見を集約したものである。従って、本ガイドラインのみで拘り定期的に治療方針が決定されるのではなく、本ガイドラインを参考に個々の症例において各治療法を十分に検討したうえで治療方針は決定されるべきであり、また今後の進歩に伴い本ガイドラインの改訂も必要になると思われる。

2. 川崎病冠状動脈病変の自然歴

川崎病冠状動脈瘤がどのような運命をたどるか、長期的な予後はどうかなど、まだ不明な点が多い。過去の報告では、1973 年より 1983 年までに発症した 594 例の川崎病児を 10 年から 21 年（平均 13.6 年）の長期フォローアップを行い冠状動脈病変の自然歴を報告している。全症例に川崎病急性期（発症 3 ヶ月以内）に冠状動脈造影を施行し、冠状動脈病変の評価を行なった。594 例中、冠状動脈瘤が 146 例（24.6%）にみられた。これらの症例に対して 2 回目の造影検査を 1-2 年後に行い、冠状動脈病変の経過を観察した。第 2 回目の造影検査では、72 例（49.3%）において冠状動脈瘤の消退(regression)を認めた。さらに病変が残った例では数年おきに第 3 回、第 4 回の造影検査を行い、最終的に狭窄病変を 28 例（4.7%）に認めた。心筋梗塞は 11 例（1.9%）に発症し、そのうちの 5 例は死亡した。冠状動脈瘤が regression する時期や、狭窄病変へ進展していく時期と発症からの期間との関係では、regression は発症より 2 年以内に 90%に認められている。狭窄例においては、その 50%は発症よ

り 2 年以内に認めているが、以後徐々に進行し、最長では発症より 17 年後に認めた例もあった。病理学的には、発症後 2 年以内の川崎病の狭窄病変部は求心性の内膜肥厚が主である。発症後 5 年くらいから石灰化病変が出現しそれらは発症後 10 年には著明なものとなる。

3. 川崎病児に対するカテーテル治療

1) カテーテル治療の適応

a. 患者側からの適応

1. 虚血症状を呈するもの
2. 虚血症状を有さないが各種の負荷テスト、ジピリダモール負荷心筋シンチグラフィ、ドブタミン負荷心エコー図法などで虚血所見を有するもの
3. 各種の検査で虚血所見は呈さないが閉塞による突然死の可能性がある左前下行枝に 75%以上の狭窄病変を有する例はカテーテル治療を考慮してもよい。これらの症例において外科的治療を選択するか、カテーテル治療を選択するかもしれない経過観察を行うかは、個々の症例に応じて検討する。
4. 左心機能が低下している症例ではカテーテル治療を選択せずバイパス手術の適応とする。

b. 病変部位としての適応

1. 高度の狭窄病変(75%以上)
2. 局在性の病変であること：多枝病変、対側の冠状動脈に 75%以上の狭窄または閉塞がみられる場合は禁忌とする
3. 入口部病変でないこと
4. long segmental な病変ではないこと

2) 手技の種類とその適応および注意点

(1) 経皮的冠状動脈血栓溶解療法 (Percutaneous Transluminal Coronary Revascularization: PTCR)

急性心筋梗塞は川崎病発症より 2 年以内が最も多く、それらの多くは新鮮血栓によるものである。この時期における PTCR や経静脈血栓溶解療法は心筋梗塞の治療および予防において重要な意味をもつと考えられる。特に、巨大冠動脈瘤をもつような血栓形成の危険性の高い症例では、頻回な注意深い心エコー図法による観察が必要である。ウロキナーゼ 10000 単位/kg もしくはフィブリンに高い親和性をもつ tissue

plasminogen activator (t-PA、チソキナーゼ；商品名ハパーゼコーワ) を 25,000 単位/kg を用いて PTCR を行なう。これら血栓溶解剤の冠動脈内注入および経静脈的投与療法により稀に脳出血を引き起こすことがある。乳幼児に繰り返し施行する場合、患児に出血性素因を有している場合などは、留意して慎重に施行せねばならない。PTCR 後は経静脈的にヘパリンを 500 単位/kg/day を 12 時間使用する。その後、小量の経口のアスピリン、ワーファリンを血栓予防のため内服する。t-PA は、経静脈的に使用することが可能であるため、我々は心臓カテーテル検査が行なえない施設に対しては川崎病児の急性心筋梗塞に対して経静脈的に t-PA 250,000 単位/kg を投与しその後、速やかに転送することを勧めている。ただし、全身投与の場合、脳出血や再疎通後の不整脈などが発症することもあり、それらに対する対策を十分に準備したうえで行う必要がある。発症より 2 年以内におこる心筋梗塞は、ほとんどが冠状動脈瘤内に急性に生じた新鮮血栓による閉塞により引き起こされる。川崎病における急性心筋梗塞に対する PTCT は発症より 6 時間以内が最も良い適応と考えられる。経時的な心エコー図検査で巨大冠状動脈瘤内へ新鮮血栓が見られた場合は PTCT または経静脈的血栓溶解療法を考慮してよい。無症候性心筋梗塞のような血栓による閉塞から長時間が生じた例では再疎通率が低くなる。

(2) 経皮的冠状動脈バルーン形成術 (Percutaneous Transluminal Coronary balloon Angioplasty)

川崎病の病理学的変化は初期の頃には求心性の内膜肥厚が主である。石灰化病変は発症後 5 年頃よりみられはじめる。特に、体格が小さいためステント留置やロータブレーターを施行することが困難な年少児の症例および発症より 6 年以内の石灰化病変が軽度の例でのみ有効である。しかし、成人領域のバルーン冠状動脈形成術に比し、高率に新生動脈瘤の出現(16.6%)をフォローアップの血管造影にて認めている。この新生動脈瘤の原因は高いバルーン圧(10atm 以上)によると考えられる。バルーン冠状動脈形成術においては、バルーン圧は最大 8atm-10atm 以下を推奨する。それ以上のバルーン拡張圧が必要と考えられる場合はロータブレーターやバイパス手術など他の方法を考慮する。時として高圧を必要とする場合があるので高圧対応の non-compliant バルーンの使用が望ましい。また、待機的に年少児にバルーン冠状動脈形成術を行う場合は、バルーン長が短い物を選択する必要がある。術後 24 時間は年少児では 25 単位/kg/時の速度でヘパリンを持続投与する。年長児ではヘパリンは 800 単位/時から 1000 単位/時の速度で持続投与する。Activated clotting time を 200 秒以上に保つ。

(3) ステンント留置術 (Stent implantation)

ステントは、石灰化が軽度で、ステントを冠動脈内に植え込むことができる年長児（13 歳以上）の症例において有効である。他の手技に比しステントの径まで血管径を拡大する事ができるので、大きな動脈瘤を伴うため血流の不均衡が生じている症例に有効である。ステントを用いることで、高い拡張圧を用いても PTCA 単独で行った場合に比し新生動脈瘤の発生が少ない。しかし、balloon 圧は最大 14atm 以下を推奨する。それ以上の高圧を必要とする場合は石灰化が高度であると考えられるのでロータブレードによる拡張の適応と考えられる。高度の石灰化（全周の 75%以上）を伴う症例では無効である。ヘパリンは 800 単位/時から 1000 単位/時の速度で持続投与する。Activated clotting time を 200 秒以上に保つ。術後 1 日目より、アスピリンとチクロピジンによる抗血栓療法を 2 ヶ月間投与する。チクロピジン投与中は顆粒球減少症に注意する。

(4) ロータブレードによる冠動脈形成術 (Rotational ablation)

ロータブレードは、先端の burr に小さなダイヤモンドがちりばめられており、1 分間に約 20 万回転することで病変部を削り取るにより拡大する。石灰化が高度な症例においても拡大が可能である。最低で 6F のガイドイングカテーテルを使用するので体格が小さい年少児では施行は困難である。2.5mm まで拡大が可能である。ロータブレードによる冠動脈形成術とステント留置術を組み合わせるとより大きな血管径に拡大することも可能である。ステントの時と同様にヘパリンは 800 単位/時から 1000 単位/時の速度で持続投与する。Activated clotting time を 200 秒以上に保つ。術後 1 日目より、アスピリンを 2 ヶ月間投与する。

(5) 血管内超音波法

川崎病の狭窄病変の病理組織像は発症からの年数で変化してくる。特に発症後 6 年以上経過した長期例では石灰化病変が出現してくる。この石灰化病変の程度や範囲をカテーテル治療前に正確に把握し、適切な治療法を選択することが重要である。血管内超音波法は、冠状動脈血管壁の構造を詳細に観察することができる。特に、石灰化病変の範囲を正確に把握できる。患児の体格や冠状動脈造影の所見を考慮した上で、可能であれば血管内超音波法による病変部の観察を行うことが望ましい。

3) 施設およびバックアップ体制

川崎病冠状動脈疾患におけるカテーテル治療は冠状動脈カテーテル治療の経験豊

富な循環器内科医と川崎病の心合併症の自然歴や病理をよく理解した小児循環器科医との共同作業であると共に、心臓外科医のバックアップがあつてはじめて可能である。したがって、熟練したインターベンションカテーテル専門の内科医、小児循環器科医および熟練した冠動脈バイパス術専門の心臓外科医がいるような、総合的な循環器病センター的な施設で行うことが望ましい

4. 術後管理および評価、フォローアップ

フォローアップは、総てのカテーテル治療において 4-6 カ月後に選択的冠状動脈造影を行う。川崎病における再狭窄の頻度は不明であるが、今までの経験から成人に比べ頻度は低いと考えられる。定量的冠状動脈造影で評価し、その際に 50%以上の狭窄病変へ進行したものを再狭窄と定義する。その後は非観血的な方法で経過観察を行う。

5. 今後の展望：バイパス術との関連

川崎病冠状動脈疾患におけるカテーテル治療の進歩により急性心筋梗塞の致死率の低下が期待されるが、本法はまだ新しく今後の長期間の細やかな観察が必要である。カテーテル治療が困難な年少児症例、多枝病変症例、高度の弁膜症を有する症例や心機能低下例ではバイパス手術の適応となる。しかし、狭窄が高度であっても比較的 **native flow** が保たれている症例では、血流が競合してバイパスの閉塞やストリング現象が生じることが知られている。このような症例ではカテーテル治療の適応と考えられる。また、しかし、川崎病冠状動脈疾患におけるカテーテル治療は、各施設での経験は少ないのが現状である。したがって川崎病冠状動脈疾患におけるカテーテル治療は川崎病の心合併症の自然歴や病理をよく理解した小児循環器科医と冠状動脈カテーテル治療の経験豊富な循環器内科医との共同作業であると共に、心臓外科医のバックアップがあつて可能ならしめることである。カテーテル治療とバイパス手術のそれぞれの適応と年令、方法の妥当性を各症例で小児循環器科医、内科カテーテル治療専門医、心臓外科医の合同のカンファランスで十分な検討をする事が必要である。また、今後の展望としては、成人領域で行われている低侵襲バイパス手術や人工心肺非使用のバイパス手術とカテーテル治療を組み合わせることでより侵襲性が低い治療法となり患児の **Quality of Life** の改善が可能となると考えられる。

※本ガイドラインは、国内および海外よりの診断、治療評価についての情報をもとに、現時点での川崎病による冠動脈疾患に対するカテーテル治療が有効かつ適切に

行われるにはどうあるべきかとの観点から本研究班班員の意見を集約したものである。薬用量などに関しても現時点での一応の目安である。従って、本ガイドラインのみで杓子定規的に治療方針が決定されるものではなく、本ガイドラインを参考に個々の症例において各治療法を十分に検討したうえで治療方針は決定されるべきである。

川崎病のカテーテルインターベンションに関する報告

I. 川崎病冠血管病変の自然歴に関するもの

1. Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, Takechi T, Matsunaga S, Suzuki K, Rikitake N. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: serial coronary angioplasty and long-term follow-up study. *Am J Cardiol* 1981;49:1758-1766.
2. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: Clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr* 1986;108:923-927.
3. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978;61:17-27.
4. Tanaka N, Naoe S, Masuda H, Ueno T. Pathological study of sequelae of Kawasaki disease (MCLS). With special reference to the heart and coronary arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1986;36:1513-1527.
5. Suzuki A, Kamiya T, Arakaki Y, Kinoshita Y, Kimura K. Fate of coronary arterial aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1994;74:822-824.
6. Suzuki A, Yamaguchi M, Kimura K, Sugiyama H, Arakaki Y, Kamiya T, Miyatake K. Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:291-296.
7. Naoe S, Takahashi K, Masuda H, Tanaka N. Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1991;41:785-797.
8. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Hashino Y, Maeno Y, Kazue T, Eto G, Yamakawa R. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10 - to 21 year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-1385.
9. Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Eto G, Iemura M, Tsutsumi T, Kato H. Coronary endothelium dysfunction after Kawasaki disease: Evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol*, 1998;31:1074-1080.
10. Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long-term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki Disease: vascular wall morphology and function. *Heart* 2000;83:307-311.

II. 川崎病のカテーテルインターベンションに関するもの

11. Kato H, Inoue O, Ichinose E, Akagi T, Sato N. Intracoronary urokinase in Kawasaki disease: treatment and prevention of myocardial infarction. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:27-35.
12. Ino T, Nishimoto K, Akimoto K, Park I, Shimazaki S, Yabuta K, Yamaguchi H. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for Kawasaki disease: a case report and literature. *Pediatr Cardiol* 1991;12:33-35.
13. Satler LF, Leon MB, Kent KM, Pichard AD, Martin GR. Angioplasty in a child with Kawasaki disease. *Am Heart J* 1992;124:216-219.
14. Nishimura H, Sawada T, Azuma A, Kohno Y, Katsume H, Nakagawa M, Sakata K, Hamaoka K,

- Onouchi Z. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in a patient with Kawasaki disease: a case report of an unsuccessful angioplasty. *J Heart J* 1992;33:869-873.
15. Kawata T, Hasegawa J, Yoshida Y, Yoshikawa Y, Kawachi K, Kitamura S. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of the left internal thoracic artery graft: a case report in a child. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;32:340-342.
 16. Tsubata S, Ichida F, Hamamichi Y, Miyazaki A, Hashimoto T, Okada T. Successful thrombolytic therapy using tissue-type plasminogen activator in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 1995;16:186-189.
 17. Ino T, Akimoto K, Ohkubo M, Nishimoto K, Yabuta K, Takaya J, Yamaguchi H. Application of percutaneous transluminal coronary angioplasty to coronary arterial stenosis in Kawasaki disease. *Circulation* 1996;93:1709-1715.
 18. Oda H, Miida T, Ochiai Y, Toeda T, Higuma N, Ito E. Successful stent implantation in acute myocardial infarction and successful directional coronary atherectomy of a stenotic lesion involving an aneurysm in a woman with Kawasaki disease of adult onset. *J Interv Cardiol* 1997;10:375-380.
 19. Hijazi ZM, Smith JJ, Fulton DR. Stent implantation for coronary artery stenosis after Kawasaki disease. *J Invasive Cardiology* 1997;9:534-536.
 20. Sugimura T, Yokoi H, Sato N, Akagi T, Kimura T, Iemura M, nobuyoshi M, Kato H. Interventional treatment for children with severe coronary artery stenosis with calcification after long-term Kawasaki disease. *Circulation* 1997;96:3928-3933.
 21. Ogawa S, Fukazawa R, Ohkubo T, Zhang J, Takechi N, Kuramochi Y, Hino Y, Jimbo O, Katsube Y, Kamisago M, Genma Y, Yamamoto M. Silent myocardial ischemia in Kawasaki disease: evaluation of percutaneous transluminal coronary angioplasty by dobutamine stress testing. *Circulation* 1997;96:3384-3389.
 22. Kato H, Ishii M, Akagi T, Eto G, Iemura M, Tsutsumi T, Ueno T. Interventional catheterization in Kawasaki disease. *J Interv Cardiol* 1998;11:355-361.
 23. Moore JW, Buchbinder M. Successful coronary stenting in a 4-year-old child. *Cathet. Cardiovasc. Diagn* 1998;44:202-205.
 24. Min JH, Huh J, Kim YW, Kim HS, Noh CI, Choi JY, Yun YS, Lee MM. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in child with Kawasaki disease. *J Korean Med Sci* 1998;13:693-695.
 25. Hijazi ZM. Coronary arterial stenosis after Kawasaki disease: role of catheter intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;46:337.
 26. Ueno T, Kai H, Ikeda H, Hashino T, Imaizumi T. Coronary stent deployment in a young adult with Kawasaki disease and recurrent myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1999;22:147-149.
 27. Hashmi A, Lazzam C, McCrindle BW, Benson LN. Stenting of coronary artery stenosis in Kawasaki disease. *Cathet. Cardiovasc. Intervent* 1999;46:333-336.
 28. Akagi T, Ogawa S, Ino T, Iwasa M, Echigo S, Kishida K, Baba K, Matsushima M, Hamaoka K,

- Tomita H, Ishii M, Kato H. Catheter interventional treatment in Kawasaki disease: a report from the Japanese pediatric interventional cardiology investigation group. J Pediatr 2000;137:181-18
29. 水戸守寿洋,馬場清,大崎秀. 川崎病による高度の右冠動脈狭窄性病変に対して PTCA (percutaneous transluminal angioplasty) を施行した 3 歳女児例. 小児科臨床 1989;42:1461-1466
 30. 佐野哲也,中島徹,松下享. A-C バイパス術の吻合部狭窄に対して PTCA を試みた川崎病の 1 例. Progress in Medicine 1990;10:1445-1448
 31. 高橋俊樹,松田暉,平中俊行. A-C バイパス術後のグラフト中枢側吻合部の狭窄に対し PTCA を施行した川崎病の 1 症例. 日本小児循環器学会雑誌 1991;6:538-542
 32. 布施茂登. 川崎病による冠動脈狭窄に対して PTCA を試みた 3 例. 日本小児循環器学会雑誌 1991;7:483-484
 33. 片岡正,土屋恵司,与田仁志. PTCR 後に冠動脈バイパス手術を施行した川崎病巨大冠動脈瘤の 1 例. Progress in Medicine 1991;11:1773-1777
 34. 吉岡美咲,奥田修司,堀江延和,竹内 崇,鈴木啓之,根来博之,南 頼彰,上村 茂,小池通夫. 反復する巨大冠動脈瘤血栓に対してウロキナーゼの経静脈性血栓融解療法が有効であった 1 例. Progress in Medicine 1991;11:1779-1785
 35. 吉岡美咲,上村 茂,鈴木啓之,南 頼彰,奥田修司,笠松美恵,平山健二,根来博之,小池通夫. 開始が遅れたガンマグロブリン大量療法中に冠動脈瘤内血栓を生じた川崎病の 2 例. 日児誌 1993;11:1970-1976
 36. 吉丸昌秀,豊川達記,村野浩太郎. リキナーゼの経静脈的投与により血栓の縮小・消退がみられた川崎病巨大冠動脈瘤の 1 例. 小児科診療 1993;56:1072-1077
 37. 秋元かつみ,大久保又一,島崎信次郎. 川崎病の狭窄性病変に対する PTCA の有効性. 日本小児循環器学会雑誌 1994;9:777-783
 38. 大久保又一,井野利博,島崎信次郎. 組織プラスミン-カテリナーを用いて冠動脈内血栓溶解療法を行い救命し得た川崎病の 1 乳児例. 日本小児科学会雑誌 1994;98:1758-1765
 39. 矢野和俊,小田代敬太,守田俊一. 若年成人に発症した川崎病による心筋梗塞の 1 例. 心臓 1994;26:1060-1064
 40. 善家正昭,光藤和明,土井修. PTCA を施行した川崎病既往の 1 例. 呼吸と循環; 1995;43:723-727
 41. 佐藤恭子,西猛. 川崎病後の急性心筋梗塞に PTCR・PTCA が有効であった 1 例. 日本小児循環器学会雑誌; 1996;12:777-782
 42. 津田悦子,山田修,小野安生. 川崎病による石灰化病変を伴う重症局所狭窄に対してローグリーダーが有効であった 1 例. Progress in Medicine 1998;18:1643-1648
 43. 小川俊一. 川崎病の冠動脈疾患に対するカテーテル治療. Heart View 1999;3:794-800

44. 室屋隆浩,池田聡司,尾長谷喜久子,千住憲彦,川原英資,岡浩之,園田浩一郎,児島正純,宮崎雅也,宮原嘉之,江石清行,河野茂. 不安定狭心症を呈した川崎病冠動脈後遺症の1例. Coronary 1999;16:229-234
45. 吉林宗夫,米村俊哉,野崎浩二,飯田みどり,神谷一郎,上田忠,多田村栄二,小西淳二,木村剛,延吉正清. PTCRAにより重症局所狭窄の解除と心筋虚血の消失が得られた川崎病冠動脈障害の1例. Progress in Medicine 1999;19:1653-1657
46. 後藤元宏,吉林宗夫,米村俊哉,飯田みどり,野崎浩二,国島知子,神谷一郎,上田忠,多々村栄二,小西淳二. クレスタチン療法の経験-功罪も含めて γ グロブリン超大量静注とクレスタチン投与にも拘わらず巨大冠動脈瘤を来し,PTCRにより心筋虚血の消失が得られた川崎病の1例. Progress in Medicine 1999;19:1692-1696
47. 石井正浩,加藤裕久:川崎病冠動脈疾患におけるカテーテル治療, Annual Review 循環器 1999, 中外医学社、東京、181-186、1999

学会抄録

1. 梅沢哲郎. 川崎病に伴った急性心筋梗塞に対して経皮的冠動脈線溶療法 Percutaneous transluminal coronary recanalization(PTCR)を施行した2才男児例におけるその効果と再造影所見. 治療 1987;68:19
2. 大野敏行. 川崎病後遺症による急性心筋梗塞に対する PTCR 施行の1例 Latex Myoglobin による急性心筋梗塞の迅速診断について. 日本小児科学会雑誌 1988;92:178
3. 平中俊行. A-C バイパス術後のグラフト狭窄に対し PTCA を施行した川崎病の1症例. 治療 1988 ; 69 : 1708
4. 片岡正. 川崎病後遺症による急性心筋梗塞に対する PTCR 施行例の検討. 日本小児循環器学会雑誌 1988;3:49
5. 吉林宗夫. PTCR と AC bypass を施行した川崎病冠動脈障害による心筋梗塞の1例. Japanese Circulation Journal 1988;51:367-368
6. 秋元かつみ. 重症の冠動脈狭窄に PTCA が有効であった川崎病の1幼児例. 日本小児科学会雑誌 1990;94:424
7. 鈴木淳子. 川崎病後の冠動脈障害における PTCR. Jpn Circulation J 1989;53:181
8. 土田晃. 川崎病罹患後の心筋梗塞例における体表面加算平均心電図の経過 PTCR を施行した1例. 日本小児循環器学会雑誌 1989;5:148
9. 秋元かつみ. 川崎病に対する PTCA. 日本小児循環器学会雑誌 1989;5:76
10. 馬場清. 右冠動脈高度狭窄病変に対する PTCA の経験 その効果と経過. 治療 1990;72:2547
11. 秋元かつみ. 川崎病における PTCA 4症例の有効性について. 日本小児循環器学会雑誌

1992;8:228

12. 松島正気. 川崎病後,右冠動脈完全閉塞例に対して行った PTCA の経験. 日本小児循環器学会雑誌 1992;8:370-371
13. 鈴木啓之. 川崎病に合併した瘤内血栓による右冠動脈閉鎖に intracoronary thromborectomy を実施した 1 例:トラッカー18 カテーテルの使用経験 日本小児循環器学会雑誌 1992;8:371-372
14. 加藤薫. 急性期に PTCR を 2 回施行した川崎病巨大冠動脈瘤の一例. 治療 1992;74:1587-1588
15. 関隆志. TPA を用いた PTCR, 14 気圧の加圧による PTCA 併用が有効であった川崎病による急性心筋梗塞の 1 例. 日本小児循環器学会雑誌 1993;9:360-361
16. 高橋俊樹. 川崎病冠動脈バイパス術後グラフト狭窄に対する PTCA の経験. 日本小児循環器学会雑誌 1993;9:52
17. 杉村徹. 川崎病冠動脈狭窄病変に対する PTCA およびロータブレーターの試み 血管内エコー法による血管病変の評価. J Cardiology 1995;26:32
18. 片山文彦. 心筋梗塞を合併した川崎病児に対する PTCR 療法. 日本小児循環器学会雑誌 1996;12:369
19. 武智信幸. DOB 負荷 99mTc-tetrofosmin 心筋シンチ・心室遅延電位・体表面マッピングにて心筋虚血を推定し,PTCA 施行によりその消失をみた川崎病既往児の一例. 日本小児循環器学会雑誌 1996;12:370
20. 宮本純子. 川崎病の急性期心筋梗塞の治療 PTCR (percutaneous transluminal coronary recanalization) が有効だった乳児例. 日本小児科学会雑誌 1997;101:385
21. 大久保隆志. 冠動脈造影検査後に巨大冠動脈瘤内血栓を認め PTCR を施行した川崎病既往児の 1 例. Progress in Medicine 1997;17:1680
22. 大久保又一. Tissue plasminogen activator を用いて PTCR を行い救命し得た川崎病の 1 乳児例. 治療 1997;79:733
23. 松井茂雄. 川崎病による冠動脈病変に対する経皮的冠動脈形成術(PTCA). Jpn Circulation J 1997;61:686
24. 杉村美和代. 川崎病後の急性心筋梗塞に PTCR が有効だった 1 例. 日本小児科学会雑誌 1997;101:1544
25. 武智信幸. 川崎病による急性心筋梗塞に対して PTCR,PTCA 併用療法が有効であった二例. Progress in Medicine 1997;17:2178-2179
26. 大久保隆志. 川崎病既往児の無症候性心筋虚血に対する PTCA の効果と PTCA 後の虚血の推移. Progress in Medicine 1997;17:2799
27. 秋元かつみ. 川崎病の急性心筋梗塞に対して PTCR を施行した症例の長期予後. Progress

in Medicine 1997;17:2799

28. 岸田憲二. 川崎病後右冠動脈狭窄に対して経皮経管的冠動脈形成術(PTCA)を施行した 1 幼児例. 日本小児循環器学会雑誌 1997;13:690
29. 武智信幸. 無症候性心筋虚血,及び急性心筋梗塞が認められた川崎病既往者に対する PTCA の有用性の検討. 日本小児循環器学会雑誌 1997;13:689-690
30. 武智信幸. 川崎病既往後の無症候性心筋虚血に対し,生後 11 ヶ月時に PTCA を施行し,有効であった一乳児例. Progress in Medicine 1998;18:373-374
31. 秋元かつみ. 川崎病の石灰化を有する冠動脈に対する PTCA の 1 例. Progress in Medicine 1998;18:374-375
32. 新村順子. 川崎病後の右冠動脈狭窄に対して PTCA 施行後,subtotal occlusion をきたした 1 例. 日本小児循環器学会雑誌 1998;14:350
33. 菅原洋子. 川崎病再発時に冠動脈瘤を認め,組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)を用いて冠動脈内血栓溶解療法(PTCR)を行った 1 男児例. 日本小児科学会雑誌 1998;102:830
34. 武安法之. 川崎病による冠動脈瘤に隣接する狭窄病変に対して PTCA を施行した症例. Jpn Circulation J 1998;62:670
35. 田中孝幸. 川崎病後遺症の冠動脈狭窄に対し, PTCA を施行した 2 症例. Jpn Circulation J 1999;63:839
36. 大城裕明. 川崎病ご冠動脈狭窄に対しロタブレーターにて治療を行った 15 歳男性症例. Jpn Circulation J 1999;63:840
37. 西田公一. 川崎病後の石灰化を伴う冠動脈狭窄に対しロタブレーターによる治療を行った 2 例. 日本小児科学会雑誌 1999;103:229
38. 松井彦郎. 川崎病後冠動脈病変に対し PTCRA を行い,急性心筋梗塞を発症した 1 例. Progress in Medicine 1999;19:422
39. 津田悦子. 川崎病冠動脈障害による急性下壁心筋梗塞に対して PTCR, rescue PTCA を施行した 1 例. Progress in Medicine 1999;19:422
40. 大久保隆志. 発症後 5 ヶ月から 1 年 8 ヶ月後の比較的早期に PTCA を施行し良好な結果を得た乳幼児の 3 症例. Progress in Medicine 1999;19:421
41. 小川俊一. 川崎病罹患後の無症候性心筋虚血に対する PTCA の有用性. 日本小児循環器学会雑誌 1999;15:194
42. 岡本暢彦. 川崎病後の心筋梗塞に対する t-PA を用いた PTCR の有効性の検討. 日本小児循環器学会雑誌 1999;15:278
43. 田中孝幸. 川崎病後遺症の冠動脈狭窄に対し,PTCA を施行した 2 症例. Jpn Circulation J 1999;63:839
44. 谷口和夫. 川崎病後重症冠動脈狭窄に対する Rotablator 治療前後の心筋 SPECT 所見.

Progress in Medicine 2000;20:402-403

45. 仲里まゆみ. 血管内超音波で評価した,川崎病の高度石灰化病変に対する Rotablator の冠動脈拡張効果. Progress in Medicine 2000;20:414
46. 倉持雪穂. 川崎病発症後比較的早期に施行した PTCA の有用性. 日本小児循環器学会雑誌 2000;16:60-61
47. 須田憲治. 脳梗塞を合併し,繰り返す冠動脈内血栓に対し経皮的冠動脈再還流療法(PTCR)を施行した川崎病の1乳児例. 日本小児科学会雑誌 2000;104:601-602
48. 山田修. 川崎病後の狭窄性病変に対する Rotablator 治療. 日本小児循環器学会雑誌 2000;16:61-62

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

川崎病の治療と長期管理に関する研究

主任研究者名：加藤裕久（久留米大学小児科）

研究要旨

本研究では、川崎病による突然死や虚血性心疾患への進展をどのように予防するか、心血管後遺症をすでに持つ患児に対していかに有効な治療・管理をするかを目的とし、以下の研究を行った。1) 川崎病冠状動脈狭窄病変に対するカテーテル治療ガイドラインの作成、2) 川崎病心血管後遺症の長期予後の追跡調査、3) 冠状動脈瘤の長期的血管リモデリングに関する検討 4) 川崎病急性期の血管生物学的検討、5) 川崎病急性期における医療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立、6) 川崎病病因の検索である。

分担研究者名：原田研介（日本大学）、濱岡建城（京都府立医科大学）、賀藤 均（東京大学）、津田悦子（国立循環器病センター）、馬場 清（倉敷中央病院）、上村 茂（和歌山県立医科大学）、佐地 勉（東邦大学）

A. 研究目的：本研究では、川崎病による突然死や虚血性心疾患への進展をどのように予防するか、心血管後遺症をすでに持つ患児に対していかに有効な治療・管理をするかを目的としている。今年度は前年より引続き、以下に述べる4つの項目について継続的な検討を行なった。1) 川崎病冠状動脈狭窄病変に対するカテーテル治療ガイドラインの作成、2) 川崎病心血管後遺症の長期予後の追跡調査、3) 冠状動脈瘤の長期的血管リモデリングに関する検討 4) 川崎病急性期の血管生物学的検討、5) 川崎病急性期における医

療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立、6) 川崎病病因の検索、である。

B. 研究方法：国内および海外よりの診断、治療評価についての情報をもとに、川崎病による冠動脈疾患に対するカテーテル治療が有効かつ適切に行われるにはどうあるべきかとの観点から本研究班班員の現時点での意見を集約し、川崎病冠状動脈狭窄病変に対するカテーテル治療のガイドラインを作成した。川崎病心血管後遺症の長期予後の追跡調査としては、前年度に引続き各班員が追跡調査を行なっている川崎病罹患児の長期例につき、その予後、心血管障害のスペクトラム、頻度および発生時期、最も重篤な心血管後遺症である心筋梗塞や死亡例の実態について、川崎病の概念の確立する以前へもさかのぼり検討をおこなった。

川崎病急性期における医療，経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立としては，現在一般的に行なわれているガンマグロブリン療法を調査し，各治療群における発熱期間，心血管合併症の頻度などについて，検討した．同時に，ガンマグロブリン療法が不応だった症例に対する他の治療法の評価およびその成因について検討した．また川崎病急性期の種々の因子（細胞接着因子，血中一酸化窒素酸化物，血管リモデリング関連因子）と冠動脈病変の関連について多方面より検討がおこなわれた．

川崎病血管炎は成人動脈硬化のリスクか，という項目に関しては，血管内エコー法を用いた冠動脈内皮機能の検討や，剖検例による冠動脈病変の病理学的検討が行われた．

C．結果と考察： 粥状動脈硬化を主体とする成人の冠動脈病変と川崎病の冠動脈狭窄病変は多くの点で異なっているため，成人領域で用いられているカテーテル治療の適応や，成人のカテーテル治療法をそのまま川崎病の病変に行うことは適当でなく場合によっては危険である．国内および海外よりの診断，治療評価についての情報をもとに，川崎病による冠動脈疾患に対するカテーテル治療が有効かつ適切に行われるにはどうあるべきかとの観点から本研究班班員の現時点での意見を集約し，川崎病冠動脈狭窄病変に対するカテーテル治療のガイドラインを作成した．

川崎病心血管後遺症の長期予後

の追跡調査として，1973 年より心血管造影を行い，2000 年までに 1970 例の川崎病患児をフォローアップしている．その予後，心血管障害のスペクトラム，心筋梗塞や死亡例の実態について検討した．冠動脈瘤は 302 例(15.3%)に生じているが 1991 年以降ガンマグロブリン療法開始後は 615 例中 49 例(8.0%)に減少している．

長期的冠動脈瘤の血管リモデリングに関する検討としては，加藤らは冠動脈瘤が消退した例においても血管生物学的手法を用いて計測した血管内皮機能の低下がみられ同部位の血管内超音波により描出された壁構造は，成人の動脈硬化部位の壁構造に類似していた．(Iemura M, Kato H, et al Heart 2000,)．今後，成人の動脈硬化病変への進行の可能性に対して注意深い経過観察の必要性が示唆された．また濱岡らは川崎病における血管リモデリングに，細胞外基質の分解に重要な働きをする酵素群のひとつである MMP-9 と MMP 阻害因子である TIMP-1 が重要な因子となっていることを指摘した．さらに血管新生や組織障害の修復機転で重要な調節因子と考えられている hHGF の動態と hHGF の MMP-9 産生への影響を検討した．その結果 IL-6 などのサイトカインは直接的に血管内皮細胞の MMP-9 産生を促進するのみならず血管内皮細胞の hHGF 産生を調節することで自己分泌的 hHGF による MMP-9 産生促進にも関与している可能性が確認された．また，津田らは長期予後に関する研究として津田らは，

川崎病発症 10 年後に冠動脈壁肥厚をきたしうる急性期の冠動脈径について検討をおこなった。この研究は加藤らによって報告されている川崎病遠隔期の血管内皮機能および血管内超音波法を用いた冠動脈病変の検討と同様の見地から、後方視的に検討した研究である。それによると川崎病発症から 100 日未満に冠動脈造影を施行し冠動脈瘤が確認された 28 例に対し、発症後 10 年以上 (10.8~14.7 年) 経過して血管内超音波法をもちいて冠動脈壁の検討をおこない、最も肥厚の見られた断面において intima-media thickness を計測した。この計測値と急性期冠動脈径は明かな相関をしめし、冠動脈の危険域とされる intima-media thickness が 0.40mm 以上とすると、急性期の冠動脈径が 4.0mm 以上で鋭敏度 90%、特異度 98% となった。このため急性期の冠動脈径が 4.0mm 以上の場合は、遠隔期にわたっても冠動脈病変に対する注意が必要であることを裏付ける所見となった。また賀藤らは川崎病がひとつの疾患概念として確立する以前の診療録を調査し、日本においていつごろから川崎病が発現していたのかについて検討した。それによると昭和 19 年から 29 年の 11 年間に東大小児科に入院した症例のうち、今日の川崎病診断基準に適合すると思われる症例が 5 症例確認された。このうち最も初期の症例は昭和 25 年であり、昭和 19 年から 24 年までには発見する事ができなかった。川崎病がいつからでてきたのかは今だ不明であるが、このことは川崎病の成因を推察する上で

大変貴重な因子となると思われる。

川崎病急性期の血管生物学的検討として、細胞接着分子である P-, E-, L-セレクチンは、川崎病急性期および亜急性期には、慢性期および対照群に比して明らかに上昇しており、また、冠状動脈瘤を生じた例では生じなかった例に比して有意に上昇しており冠動脈瘤発生の予測因子となることが示唆された (Furui J. Kurume Med. J in press)。

川崎病急性期における医療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立として、佐治らは現在国内で主として用いられているガンマグロブリン 200~400mg/kg/日の 5 日間投与と欧米で承認されているガンマグロブリン 2g/kg/日単回投与との比較を行ない、2g/kg/日単回投与のほうが 200~400mg/kg/日の 5 日間投与よりも各種検査所見における改善度が高く、冠動脈障害の発生頻度も低いことを報告した。このガンマグロブリン 2g/kg/日単回投与は現在のところ国内での保険適応はとれていないため、今後使用法の追加変更が強く望まれる。加藤らは 2g/kg の 1 日投与法および 400mg/kg の 5 日間の投与法について、治療効果および医療経済上の検討を行った。2g/kg の 1 日投与法の方が、冠状動脈障害の発生率は、有意に低く、総医療費は有意に低かった (Sato N, Kato H, et al Pediatr Int. 1999)。ガンマグロブリン不応例に対する再治療法の検討として、 γ グロブリン治療の約 13% に不応例が生じる。これらの症例では高頻度に冠状動脈後遺症を生じるが、有効

な再治療法は確立されていない。γグロブリン治療抵抗性の川崎病に対して再治療法としてγグロブリン追加療法およびステロイドパルス治療の有効性を検討した。冠状動脈病変の発生頻度には両治療法間に有意な差を認めなかったがステロイド治療中に冠状動脈の一過性の拡張を生じた。今後、ステロイドが血管壁へ及ぼす影響および投与時期などさらなる検討が必要である(Hashino K, Kato H, et al. *Pediatr Int* in press)。一方馬場らはガンマグロブリンの追加投与が必要であった症例を後方視的に検討し、その特徴と冠動脈病変の短期的予後の検討を行った。それによると追加投与の必要になった症例はガンマグロブリン投与例の25%で、追加投与例中40%の高率に何らかの冠動脈病変が合併していた。しかしながらこれら冠動脈病変が1カ月以上残存したのは15%で巨大冠動脈瘤の合併も認めなかった事を明らかにした。追加投与の必要な症例は確かに重症例と考えることができるが、ガンマグロブリンの追加投与でその発生と残存を最小限にできている可能性もある。

川崎病病因の検索として、上村らは本症の急性期、回復期で患児血清中の猩紅熱の発症にかかわる発熱毒素であるSPE-Cの抗γSPE-C抗体が高い値を示すことを報告した。これらの事より、この病気が発症する以前にすでにA群連鎖球菌の感染を受けていたことを推定せしめる。

E. 結論：国内および海外よりの診断、

治療評価についての情報をもとに、川崎病による冠動脈疾患に対するカテーテル治療が有効かつ適切に行われるにはどうあるべきかとの観点から本研究班班員の現時点での意見を集約し、川崎病冠状動脈狭窄病変に対するカテーテル治療のガイドラインを作成した。

本研究班により、川崎病心血管後遺症の長期的予後の解明がすすんだが今後更なる追跡調査が必要性が示唆された。