

表2 推奨される冠動脈造影の角度

左冠動脈造影
RAO 30°, RAO 15° · CA 20°, RAO 30° · CR 30°, LAO 60°, LAO 50° · CR 30°
右冠動脈造影
RAO 30°, RAO 30° · CA 30°, LAO 60°, LAO 50° · CR 30°

RAO : right anterior oblique, LAO : left anterior oblique, CA : caudal, CR : cranial

力が必要である (図1)。

IV 実際の施行法, 施行時の注意点, 成績

1. POBA

a. POBA 施行の前処置

待機的 POBA に際して, 施行約 24 時間前よりニトログリセリン 0.2 μg/kg/分およびヘパリン 300 U/kg/日の持続静注を行う。なお, 術前よりワルファリンを服薬している場合には, POBA 施行約 72 時間前にワルファリンを服薬し, その後中止し, 約 48 時間前よりヘパリン 20~25 U/kg/時にて持続静注を行い, APTT を 1.5~2.0 倍に保つようにヘパリン量を調節する。

b. POBA の種類

血管形成術に用いるバルーンカテーテルには over the wire 型と monorail 型の 2 種類があり, それぞれの用途に合わせて使い分けことが重要である。一般的には over the wire 型のものが用いられることが多い。over the wire 型のバルーンカテーテルは内腔が大きく, ガイドワイヤーや圧およびドップラセンサーが装着された ComboWire[®]などが入ったままで遠位部への造影が可能であるが, 他に比し太いので 6 Fr 以下のガイディングカテーテルでは使用できない。monorail 型は over the wire 型よりワイヤールーメンを短くしたタイプで, バルーンカテーテルの交換がより短時間で可能となる。

現在のバルーンはコンプライアントバルーンであり, 公証圧 (nominal pressure) を超えた圧にて拡張すると, 定格の径をおよそ 10~20%

超えてさらにバルーン径は拡大する。

c. 施行方法, 注意点

PCI の適応症例に POBA を行うのに際し, 重要なことは至適な角度から冠動脈造影を行い, 狭窄病変の位置, 狭窄部血管径, 狭窄部位の形状および近傍の健常と思われる血管径を正確に把握することである。冠動脈の走行は個人差が大きいため, その患者に合った至適角度を探して造影することが重要である。われわれが日頃用いている撮影方向を表2に提示する。さらに, 可能な限り IVUS を行い, 狭窄部位の血管壁の性状, とくに石灰化の評価を行う。また, 血管内腔の評価, 狭窄部血管径, 近傍の健常と思われる血管径の評価, 血栓の有無などの検索を行う。石灰化の程度およびその局在によっては, POBA 施行後に新生動脈瘤が出現する可能性がある。その原因は高圧によるバルーン拡大にあるので, 拡大圧は 8~10atm 以下とする。石灰化がない場合には当然高圧をかける必要はなく, やはり 8~10atm 以内の低圧にて行う。

一方, POBA 施行に際し, 心筋障害, 不整脈の出現などに対する予防的処置として, back up pacing をすることも重要である。

d. 成績

新しい全国レベルでの調査結果はない。約 10 年前に日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会が行った全国調査の成績では, 34 例中 25 例 (74%) が有効例であり, 無効例に比し, 発症からカテーテル治療までの期間が有意に短い (5.8±4.4 年 vs. 10.3±6.3 年) という結果であった⁶⁾。なお, 当科での成績は 21 例に POBA を施行し, 19 例において有意に狭窄性病変

は改善し、心筋虚血の消失をみている。ただし、19例中1例にPOBA施行より10年後に高度の石灰化を伴った再狭窄のため、ロータブレーターが施行されている。有意な石灰化を伴わず、かつ、発症より2~3年以内の症例でのPOBAの成功率は100%であり⁵⁷⁾、これらの症例での術後5年以上経過した時点での有意な再狭窄の出現は皆無である。

e. POBA施行後の処置、注意点

POBA施行後には至適角度からの造影を行い、画像上からのPOBAの効果判定を行う。さらに、IVUSを用いてPOBA後の血管障害(冠動脈壁解離など)の有無および程度、血栓の有無などの検索を行う。また、可能であればpressureおよびflow wireにて冠循環動態を評価し、効果判定を行う。

術後も、少なくとも24時間はヘパリンの持続静注を行い、血栓形成を予防する。この間に抗血小板薬や抗凝固薬の内服を開始する。なお、当科では術後3~6カ月間血管再構築に伴う再狭窄を予防するために、ARB(0.1~0.2mg/日、分2)の内服を行っている。

局所性の石灰化病変を有する狭窄性病変の解除に10atm以上の高圧にてPOBAを施行した症例の多くに、術数カ月後に新生動脈瘤が観察されたとの報告がある⁸⁾。どの程度までの石灰化病変であればPOBAが有効であるかどうかのevidenceはない。われわれは冠動脈の1/3周を凌駕する石灰化の存在が認められた場合には、POBAは施行しない方針をとっている。一方、1/3周以内の症例でも高圧による拡張は厳禁と考えており、POBAにおけるバルーン圧は最大8~10atm以下とするべきである。

2. ステント

ステントはバルーンにマウントされており、バルーンを拡張することにより病変部位に留置される。バルーンの拡張により狭窄病変部位を拡張し内側から冠動脈を支持するとともに、冠動脈解離やリコイルを防止する。

a. ステント挿入の適応とステントの種類

小児期にステントを挿入することに対しては賛否両論あり、現在のところ、ステントに関する確たる適応基準はない。川崎病の狭窄性病変に対するステントの有用性は大きく3つある。1つはPOBAよりも大きな血管径が得られること、2つ目がPOBA単独よりもより高圧にて狭窄部を拡大することが可能であり、石灰化病変に対して有効であること、そして3つ目が動脈瘤と狭窄性病変が連続して存在するような病変にも有効であることである。ステントの種類としてはベアメタルステント(bear metal stent: BMS)と薬剤溶出性ステント(drug eluting stent: DES)がある。

DESはステント内狭窄の原因となる血管平滑筋細胞の増殖を抑制する薬剤を表面にコーティングしたもので、成人領域のPCIの際に汎用され、有用とされている。血管壁に密着させないと薬剤効果が得られないのでステントの密着不良に注意が必要であり、術後IVUSにて確認する。

b. 成績および注意点

小児期にステント植え込み術を施行した症例数はきわめて少なく、evidenceとなるものはない。石井⁹⁾は、7例7病変(成人例も含む)にステント植え込み術を施行し、全周性に高度の石灰化を有する病変以外の6病変で有効であったと報告している。偏在性の比較的軽度な石灰化病変には有効と思われる。われわれの施設では小児期にステントを使用した症例は1例もない。ただし、成人期に達した症例では主にDESを用いたPCIが行われている(図2)。

DESを用いた場合には薬剤効果によりステント内において新生内膜が増殖されないため、ステントの金属部分と血液が接触し血栓が形成されることがある。したがって、DESを挿入した場合には長期にわたり抗血小板薬の服用が必要である。

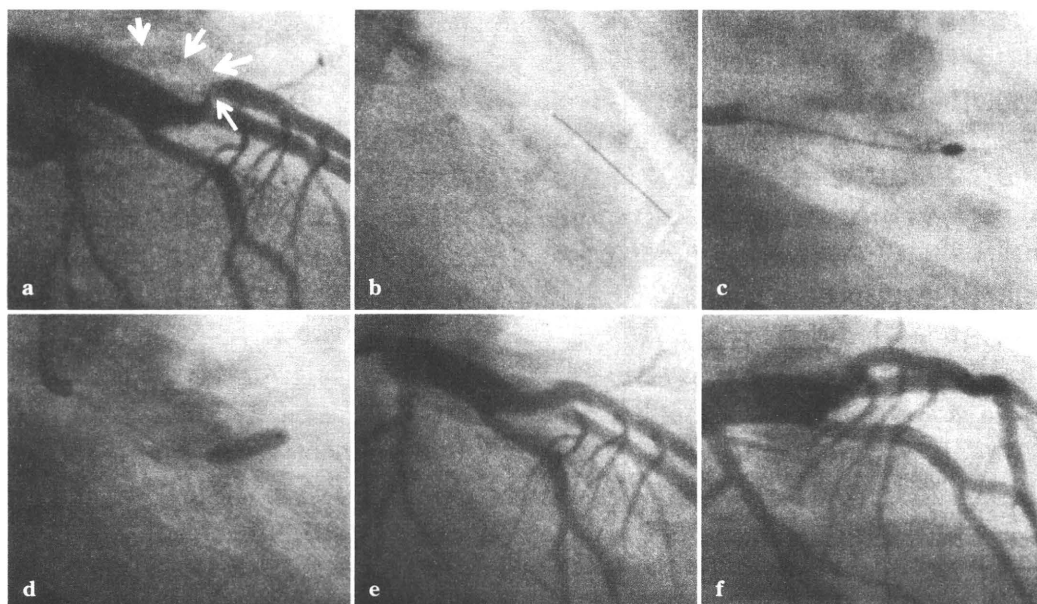


図2 4歳時に川崎病に罹患(30歳, 男性)

病初期より両側に巨大冠動脈瘤が認められ, 左冠動脈瘤は徐々に内膜肥厚および壁血栓により瘤遠位部は有意に狭窄し(a), 虚血症状および検査所見上心筋虚血(FFRmyo: 0.68)が認められた(b), 全周性に高度の石灰化が認められ1.75 mmのバーにて5回ロータブレードを施行(c), 血管内膜の解離が認められ3.5 mmのDES挿入(d), ロータブレード施行直後狭窄性病変は消失(e), 約1年後の冠動脈造影でも有意な再狭窄は認められず(f), 心筋虚血も改善した。

3. ロータブレード

1997年5月より臨床使用されている。ロータブレードはカテーテルの先端部分に約2,000個の極微小なダイヤモンド粒子でコーティングされた卵円形の金属球(バー)でできている。その中心部を専用のガイドワイヤ(0.009 in)が通過できる。冠動脈治療に用いられるバーの大きさは1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.15, 2.25, 2.38, 2.5 mmの8種類である。圧縮空気により1分間に約20万回転し、組織を粉砕する。なお、粉砕された組織は5 μ 以下とされ、網内系で貪食され、塞栓にはならないとされている。ロータブレード施行中は高回転による摩擦熱を防ぐために、生食水をカテーテル内に持続注入する。

a. ロータブレードの適応, 施行上の問題点
ロータブレードの適応は高度の石灰化を

伴った狭窄性病変, びまん性狭窄性病変, 入口部病変, 蛇行している狭窄性病変である。なお, 血栓を有する病変, 古いバイパス病変, 左主幹部病変などは適応禁忌とする。バーサイズが1.75 mm以下であれば6Frのシースで対応可能であるが, それ以上ではより大きいサイズのシースが必要となる。冠動脈壁の解離, 血管穿孔, スパズムなどの合併には注意が必要である。冠動脈壁の解離が認められた場合にはステント(主にDES)の挿入を行う。

b. ロータブレード施行の施設認定基準

PCIを施行するには施設基準が満たされていなくてはならない。とくに, ロータブレードでは厳しく, 以下を満たしていなくてはならない。①循環器科および心臓血管外科を標榜している病院である。②CABGを年間30例以上実施しており, かつ, PTCAを年間200例

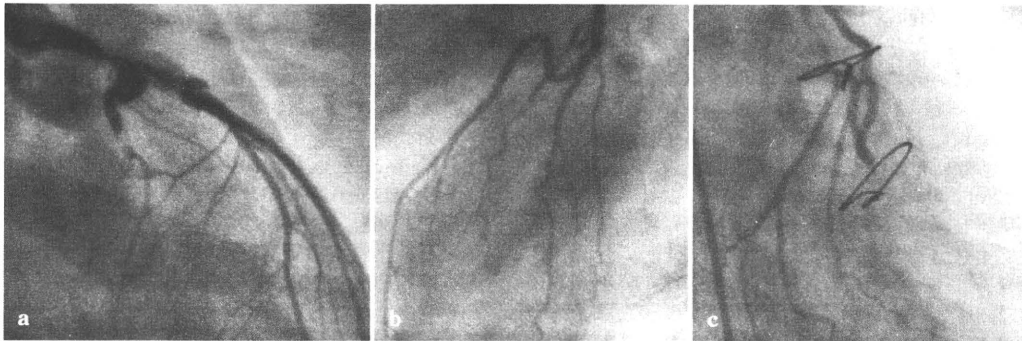


図3 生後4カ月時に川崎病に罹患(33歳, 女性)

14歳時の冠動脈造影で、左冠動脈主幹部に40%の狭窄、左前下行枝 segment 6に90%の狭窄性病変が認められ、他施設にて合計4回のロータブレーターが施行されている(a)、左室前壁・中隔の広範囲な心筋虚血および回旋枝 segment 11の99%以上の狭窄(a)による左室後・下壁の心筋虚血が認められ、LITA-D1-LAD(b)およびRITA-LCX(c)のCABGを施行した。

LITA: left internal thoracic artery, RITA: right internal thoracic artery, D1: first diagonal branch, LAD: left anterior descending artery, CABG: coronary artery bypass grafting, LCX: left circumflex artery

以上実施している。③循環器科の経験を5年以上有する医師が1名以上勤務しており、心臓血管外科の経験を5年以上有する医師が1名以上常勤している¹⁰⁾。

c. ロータブレーターの成績

日本における川崎病後の冠動脈狭窄に対してのロータブレーターによる治療成績は、成人例も含めると100例を超える。三角¹¹⁾、横井¹²⁾の川崎病後の冠動脈障害を対象としたロータブレーターの報告をみると、手技成功率、臨床的成功率ともに100%と全例において有効である。三角は遠隔期再狭窄率を10%以下と報告しており、とくに2.38 mm以上のパーサイズを用いた場合の再狭窄率は0%とのことである。一方、横井の報告によれば再狭窄率は27%であり、最終パーサイズが2.5 mmの症例では17%である。

再狭窄予防には初期獲得径が重要とされ、可能な限り大きいパーサイズでの拡大が重要と考える。一方、ロータブレーターにて改善をみない場合にはCABGが適応となる(図3)。

V PCIの合併症, 施行の際の問題点・注意点

PCIの際に起こる可能性のある合併症としては、冠動脈解離、冠動脈穿孔、急性冠閉塞、側枝閉塞、冠動脈攣縮、不整脈、血栓、造影剤によるアナフィラキシーショックなどがあり、このために急性心筋梗塞や急性心不全を起こし、緊急のCABGが必要となる場合もある。とくに待機的PCIではなく緊急的にPCIを行わねばならない時に出現する可能性が高い。合併症がなくPCIを施行するためには、熟練した医師がチームを組んで施行するべきである。決して小児循環器医だけでは施行せず、循環器内科医、心臓血管外科医の協力の下、行うことが重要である。とくに重症と判断された患者に対するPCIの際には、体格にもよるがIABP (intra aortic balloon pumping) やPCPS (percutaneous cardiopulmonary support) の準備も考慮すべきと考える。

文献

- 1) 中村好一ほか: 第19回川崎病全国調査成績. 小

- 児科診療 2008 ; 71 : 349-360
- 2) Gruntzig A : Transluminal dilation of coronary artery stenosis. Lancet 1978 ; 1 : 263
 - 3) Ogawa S et al : Estimation of myocardial hemodynamics before and after intervention in children with Kawasaki disease. J Am Coll Cardiol 2004 ; 43 : 653-661
 - 4) 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 (2008改訂版). 2008 : 1-54
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ogawasy_h.pdf
 - 5) Kuramochi Y et al : Feasibility of percutaneous transluminal coronary angioplasty to patients with Kawasaki disease as an early management strategy. Pediatr Cardiol 2001 ; 22 : 183-188
 - 6) Akagi T et al : Catheter interventional treatment in Kawasaki disease : a report from the Japanese Pediatric interventional investigation group. J Pediatr 2000 ; 137 : 181-186
 - 7) Ogawa S et al : Silent myocardial ischemia in Kawasaki disease : Evaluation of percutaneous transluminal coronary angioplasty by dobutamine stress testing. Circulation 1996 ; 96 : 3384-3389
 - 8) Kato H et al : Interventional catheterization in Kawasaki disease. J Interven Cardiol 1998 ; 11 : 355-361
 - 9) 石井正浩 : 川崎病冠動脈後遺症へのカテーテル治療. 心臓 2010 ; 41 : 879-885
 - 10) 冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン(冠動脈バイパス術の適応を含む) — 待機的インターベンション—. Jpn Circ J 2000 ; 64 (Suppl IV) : 1009-1022
 - 11) 三角和雄 : 川崎病 Q & A 「ロータブレードによる川崎病の冠動脈狭窄の治療について教えてください」. 小児内科 2003 ; 35 : 1599-1603
 - 12) 横井宏桂 : 特集 川崎病「カテーテル治療」. 日本臨床 2008 ; 66 : 373-379

--- お知らせ ---

第 43 回 太平洋小児外科学会

43rd Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgery (PAPS)

- 会 期 : 平成 22 年 5 月 23 日 (日) ~ 27 日 (木)
会 場 : 神戸ポートピアホテル
〒 650-0046
神戸市中央区港島中町 6-10-1
TEL 078-302-1111 (代表) FAX 078-302-6877
- 会 長 : 岩井 直躬 (京都府立医科大学附属病院長, 小児外科学)
事務局 : 〒 602-8566
京都市上京区河原町通広小路 上る 梶井町 465
京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学医局
事務局長 木村 修
TEL 075-251-5809 FAX 075-251-5828
E-mail : osamu@koto.kpu-m.ac.jp



Japan Today

Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children

Shigeto Fuse,¹ Tohru Kobayashi,² Yoshio Arakaki,³ Shunichi Ogawa,⁴ Hitoshi Katoh,⁵ Naoko Sakamoto,⁶ Kenji Hamaoka⁷ and Tsutomu Saji⁸

Departments of Pediatrics of ¹NTT East Japan Sapporo Hospital, Sapporo, ²Gunma University School of Medicine, Maebashi, ³Kurashiki Central Hospital, Kurashiki, ⁴Nippon Medical School, ⁵Department of Cardiovascular Medicine, National Center for Child Health and Development, ⁶Department of Social Medicine, National Research Institute for Child Health and Development, ⁸The First Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center, Tokyo and ⁷Children's Research Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

Abstract The Child Coronary Arterial Diameter Reference Study Group of the Japan Kawasaki Disease Society recommends ultrasound imaging as the standard method for measuring the diameter of the coronary artery in children. The patient is examined in a supine or right decubitus position by using a sector probe (≥ 5 MHz). The coronary arterial diameter measured at the minimum gain setting is the distance between the internal echo edge and the internal echo edge. The diameter is measured during the early diastolic phase at the end of the T wave. The left main coronary artery and the proximal right coronary artery are approached from the precordial short axis at the level of the aortic valve. The proximal and mid-right coronary arteries are observed on the atrioventricular groove, anterior to the tricuspid valve ring. The right coronary artery of the acute margin of the heart runs along the right side of the tricuspid valve ring. The distal right coronary artery is observed on the posterior atrioventricular groove, and the posterior descending branch of the right coronary artery is observed on the posterior interventricular groove. The right coronary artery is also well observed from the right sternal border in the right decubitus position. Proximal and mid-anterior descending arteries are observed on the anterior interventricular groove. The proximal left circumflex coronary artery is observed in the atrioventricular groove, anterior to the mitral valve ring.

Key words children, coronary artery, echocardiography, Kawasaki disease, ultrasound.

Measurement of the diameter of the coronary arteries to evaluate coronary artery lesions in the acute phase of Kawasaki disease is of utmost importance in the accurate diagnosis and treatment of the disease.

In order to evaluate coronary artery lesions, the assessment of coronary artery diameter by ultrasound examination is widely performed due to its non-invasive nature and ease, but in many instances, this examination is performed by empirical and non-standardized methods. Moreover, observation and measurement of the coronary artery diameter is not necessarily easy.

The American Society of Echocardiography and the Japanese Circulation Society have formulated detailed guidelines for the indication of echocardiography in Kawasaki disease; however, no descriptive guidelines have been set forth for coronary artery observation and measurement methods.^{1,2} There is no standard method followed; coronary artery ultrasound imaging is performed on the basis of experience and ingenuity of an institution.

We recommend the following method for coronary artery echocardiography to standardize coronary artery observation and to measure coronary artery diameter in children.

Procedure

Patient posture

Usually, the patient is examined in a supine or sitting position. This posture needs to be modified to the right or left decubitus position when the echo window is narrow in the lung ultrasonic attenuation. The right decubitus position is especially useful to observe the right coronary artery. Furthermore, in infants, the use of toys or videos is recommended to keep them at rest during echocardiography. If the patients are not at rest, examination is done under sedation.

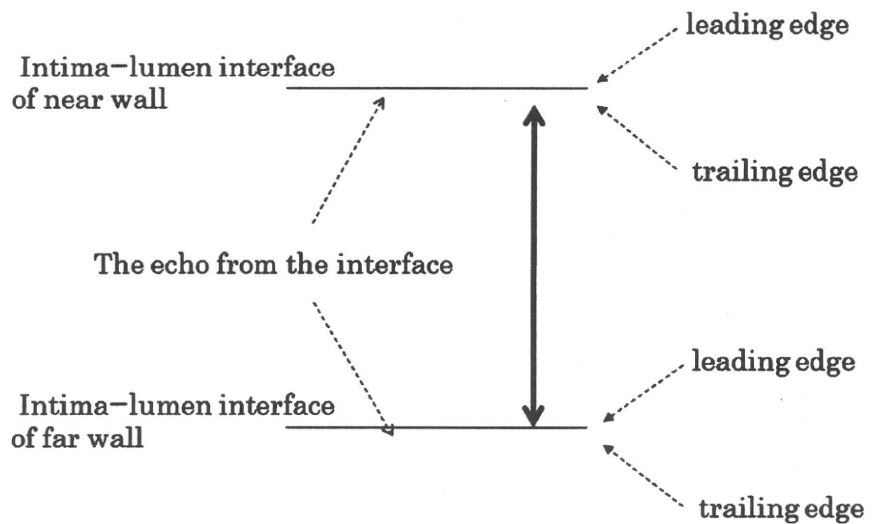
Probe, depth of focus, and zoom³

We used a sector probe of ≥ 5 MHz frequency to ensure accurate measurement of the coronary artery diameter. The focus depth should be set to the coronary artery and the frame rate should be increased to raise time resolution. The coronary artery is observed at the center of the monitor screen, and zoomed in 2–4 times before the measurement.

Correspondence: Shigeto Fuse, MD PhD, Department of Pediatrics, NTT East Japan Sapporo Hospital, South 1 West 15, Chuo-ku, Sapporo Hokkaido 060-0061, Japan. Email: shigeto_fuse@east.ntt.co.jp

Received 22 July 2010; accepted 16 August 2010.

Fig. 1 Measurement of coronary artery diameter. The solid two-head arrow shows the distance from the trailing edge of the near wall to the leading edge of the far wall to measure as the coronary artery diameter.



Measurement of coronary artery diameter

Evaluation of the coronary artery involves the assessment of the internal vessel diameter in the long axis view (longitudinal image). The measurement of lumen diameter of the common carotid artery is defined as the distance between the leading edge of the echo from the near wall intima-lumen echo and the leading edge of the echo from the far wall intima-lumen interface.⁴⁻⁶

In coronary artery measurement, the leading edge of the near-side coronary arterial wall is vague; the distance from the trailing edge of the near wall to the leading edge of the far wall is measured as the coronary artery diameter.

One should measure the coronary arterial inner diameter of the echo edge on a monitor screen in suitable ultrasound settings as follows (Fig. 1).

Ultrasound settings

Low gain, low dynamic range, and near probe distance in ultrasound settings are important factors in measurement of arterial lumen diameter.⁷

Typically, during the observation of the coronary artery, gain and dynamic range are set slightly higher to reduce oversight.

However, during the measurement of coronary artery diameter, the value of gain can be lowered as much as possible to minimize the trailing echo from the intima-lumen interface (minimal gain setting).⁸⁻¹⁰

Directions for measurement of coronary arterial diameter

In order to receive stronger echoes from the coronary arterial wall, echo beam direction should be made at a right angle to the arterial wall where possible.³ Furthermore, for the general axial resolution to be better than the lateral resolution, the measurement is done in the direction of the ultrasound beam (good resolution direction).

Early diastolic measurement

Coronary blood flow peak in early diastole is influenced by heart rate, but this peak is coincident after tens of milliseconds from the end of the T wave on ECG.^{11,12} When the coronary artery diameter becomes largest because of intravascular pressure, the ultrasound is reported at the end of the T wave.¹³

In early diastole, ultrasonic attenuation is less and the heart is close to the chest wall. In other words, we can observe the coronary artery at a short distance.

Approach to coronary arteries

Rough and brief coronary artery observation methods have been reported in the "Report of the Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease"¹⁴ and in the American Heart Association (AHA) Scientific Statements.¹⁵ We suggest that epicardial coronary arteries should be observed in patients with Kawasaki disease. As the coronary arteries run along the interventricular or atrioventricular groove, we should image the anatomical position of the grooves. In Kawasaki disease, coronary aneurysms tend to form at the branches;¹⁶ the branching arteries should be observed carefully for more detailed study. The coronary arterial segment is defined as the segment of the coronary artery until and including the branching.¹⁷

Segment number of coronary arteries

Segment numbers of ultrasonically observable coronary arteries are based on the AHA angiographic segment classification.¹⁷

- #1 Right coronary artery (RCA) proximal
- #2 Right coronary artery (RCA) mid
- #3 Right coronary artery (RCA) distal
- #4 Right coronary artery, posterior descending (PD) branch (4PD)
- #5 Left main (LM) coronary artery
- #6 Left anterior descending (LAD) artery proximal

- #7 Left anterior descending (LAD) artery mid
- #9 First diagonal branch (D1)
- #10 Second diagonal branch (D2)
- #11 Left circumflex coronary (LCX) artery proximal
- #12 Obtuse marginal (OM) branch

Precordial short axis view at the base of the heart (Fig. 2)

The third intercostal space at the left sternal border, LM (#5) and RCA proximal (#1), are observed in the precordial short-axis view. LM is seen arising from the left coronary cusp at approximately the 4-o'clock position. The ostium of RCA proximal arises at approximately the 10-o'clock position.¹⁸

The misidentification of LM for sinus Valsalva, which is close to the LM orifice, should be avoided.

Proximal and mid-right coronary artery (Fig. 3)

RCA proximal (#1) and RCA mid (#2) are observed in the atrioventricular groove from the third intercostal space at the left or right sternal border. The conus branch from near the wall of the RCA proximal is observed in the left caudal direction. The sinus node branch is sometimes observed from the far wall and the opposite side of the conus branch. The right ventricular branch arises at the border of the RCA proximal and RCA mid. RCA proximal and RCA mid in the atrioventricular groove are easy to observe when one notices the anterior ring of the tricuspid valve.

Acute margin of the heart (Fig. 4)

A transition point of the right coronary artery from RCA mid to RCA distal is in the acute margin of the heart. RCA in the acute margin is observed on the right side of the ring of the tricuspid valve, and the right edge of the echo beam forms the apical four-chamber or apical short-axis view.

Distal right coronary artery (Fig. 5)

RCA distal (#3) runs in the atrioventricular groove at the posterior side of the tricuspid valve ring, which is observed from the third or fourth intercostal space at the left sternal border. The posterior plane of the heart contacts with the upper edge of the liver; RCA distal is easy to observe on the upper side of the liver in ultrasound scanning. The coronary vein can be distinguished from the coronary artery because the coronary vein wall is thinner than the coronary artery wall.

Posterior descending right coronary artery (Fig. 6)

Posterior descending branch (#4PD) of the right coronary artery is observed on the left caudal side of the RCA distal in the posterior interventricular groove or in the right ventricular posterior wall. The #4PD is observed via ultrasound scanning from the posterior wall to the apex of the heart.

Observations made in right decubitus position and from right sternal border (Fig. 7)

If the sternum limits the echo window, and the right coronary artery does not look good, then the right coronary artery can be

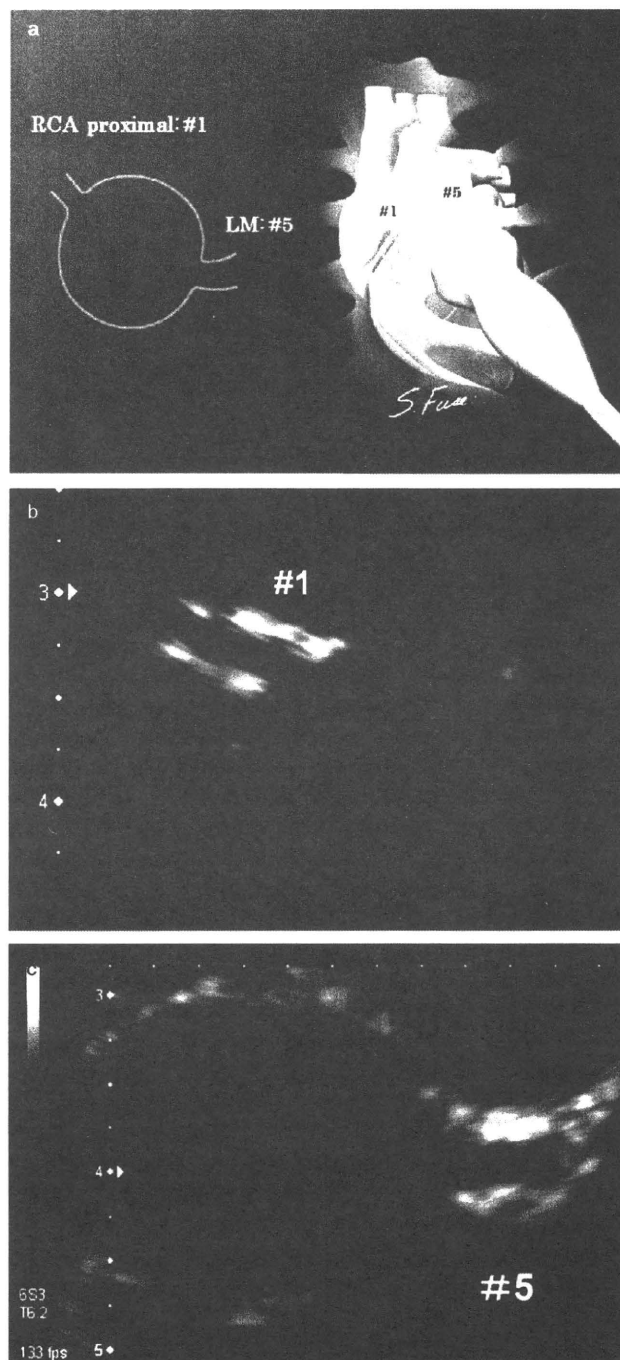


Fig. 2 (a) Precordial short-axis view at the base of the heart. Left main (LM) coronary artery (#5) and right coronary artery (RCA) proximal (#1) are observed in the precordial short-axis view. (b) Proximal RCA image. (c) Left main coronary artery image.

observed in the right decubitus patient position and from the second or third intercostal space and the right sternal border approach.

Right decubitus position moves the position of the heart to the right; right coronary artery can be observed from the right sternal

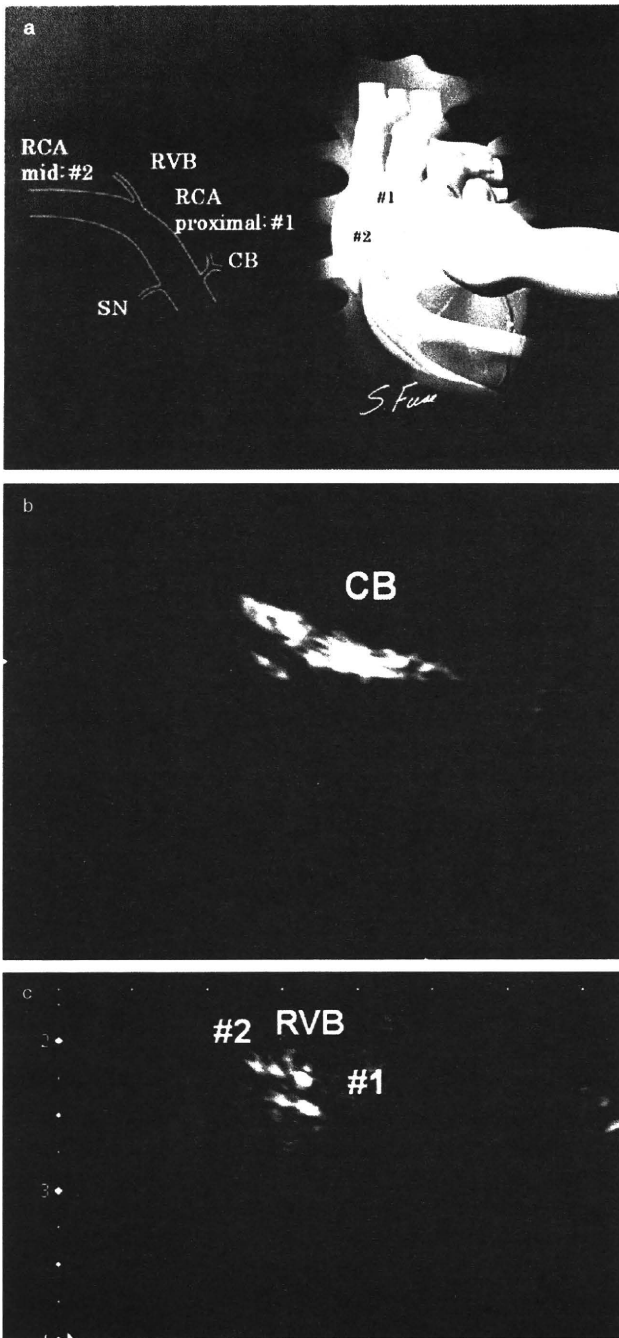


Fig. 3 (a) Proximal and mid-right coronary artery (RCA). RCA proximal (#1) and RCA mid (#2) are observed in the atrioventricular groove. The conus branch (CB) and sinus node branch (SN) are observed. The right ventricular branch (RVB) arises at the border of #1 and #2. (b) CB image; and (c) proximal and mid-RCA image.

border. RCA proximal arising from right aortic cusp is observed at a sagittal scanning plane. The conus branch is observed from the cranial side of the RCA proximal and the sinus node branch is sometimes observed from the caudal side. The probe rotates

clockwise while facing the atrioventricular groove and the long segment of RCA proximal and RCA mid can be observed in the wide range in one section. While observing the RCA mid, the probe rotates counter-clockwise sagittal and lower to the third or

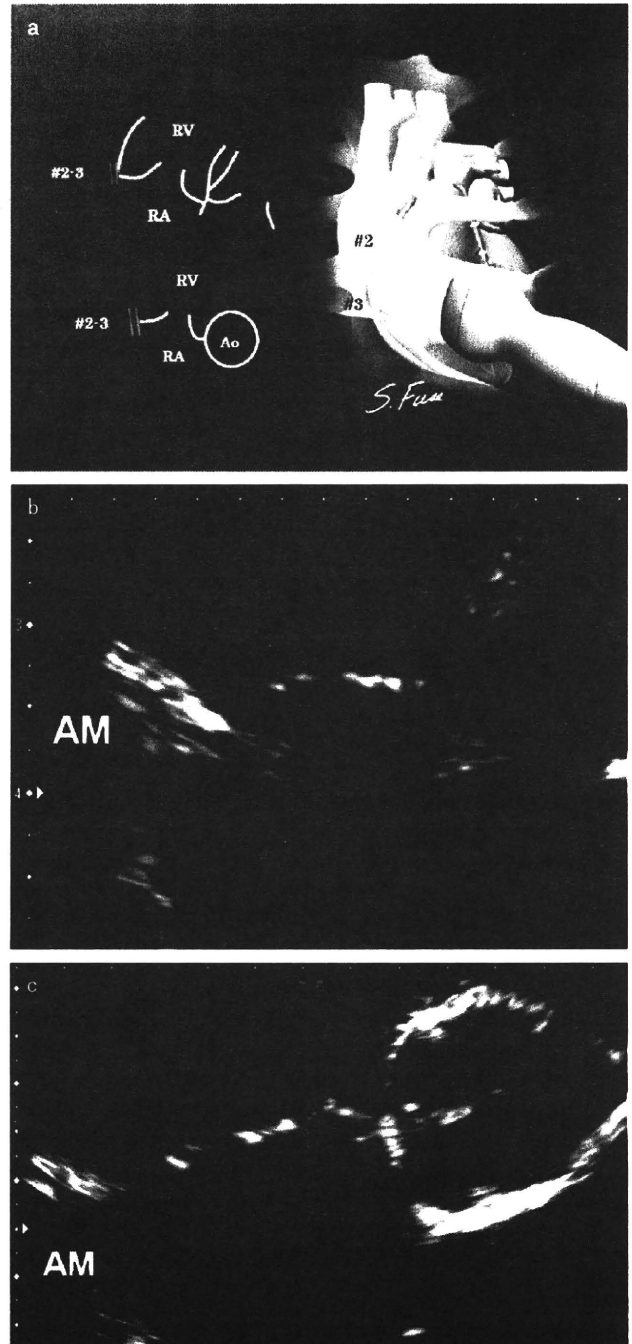


Fig. 4 (a) Acute margin of the heart. A transition point of the right coronary artery from right coronary artery mid (#2) to right coronary artery distal (#3) is in the acute margin of the heart. It is observed on the right side of the ring of the tricuspid valve. (b,c) Right coronary artery image at acute margin of the heart. AM, acute margin. Ao, aorta; RA, right atrium; RV, right ventricle

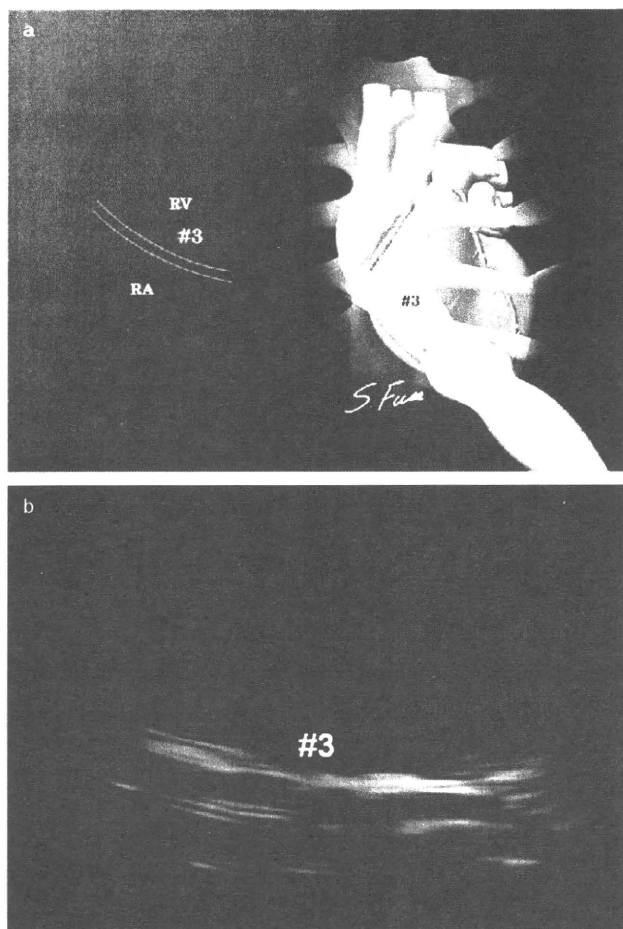


Fig. 5 (a) Distal right coronary artery (RCA). RCA distal (#3) runs in the atrioventricular groove at the posterior side of the tricuspid valve ring. (b) Distal right coronary artery image. RA, right atrium; RV, right ventricle.

fourth intercostal space; RCA of the acute margin of the heart can be observed vertically, outside the tricuspid valve ring

Left anterior descending artery (Fig. 8)

After observing the left main coronary artery from the third intercostal space, the probe is turned cranial while facing the anterior interventricular groove, so that LAD proximal (#6) and LAD mid (#7) are observed. First diagonal branch (#9) and second diagonal branch (#10) arise from the left side of the LAD; the septal branch arising at a right angle from the right dorsal side of the LAD is observed. LAD proximal ranges between LCX and the septal branch LAD mid ranges between septal branch and second diagonal branch.¹⁸

Left circumflex coronary artery, proximal (Fig. 9)

After observing the left main coronary artery from the third intercostal space, the probe rotates clockwise slightly while facing the atrioventricular groove, anterior to the mitral valve

ring, the LCX proximal (#11) and obtuse marginal branch (#12) are observed.

One should pay attention not be confused between the first diagonal branch from LAD and the obtuse marginal branch from LCX, because they run close and parallel with each other.

Acknowledgments

This work was supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), Health and Labour Sciences Research Grants, Comprehensive Research on Practical Application of Medical Technology: Randomized Controlled Trial to Assess Immunoglobulin plus Steroid Efficacy for Kawasaki Disease (RAISE) Study, Intractable Diseases Research Grants: Guideline for the Therapy of Refractory Kawasaki Disease, and grants from the Japan Kawasaki Disease Research Center.

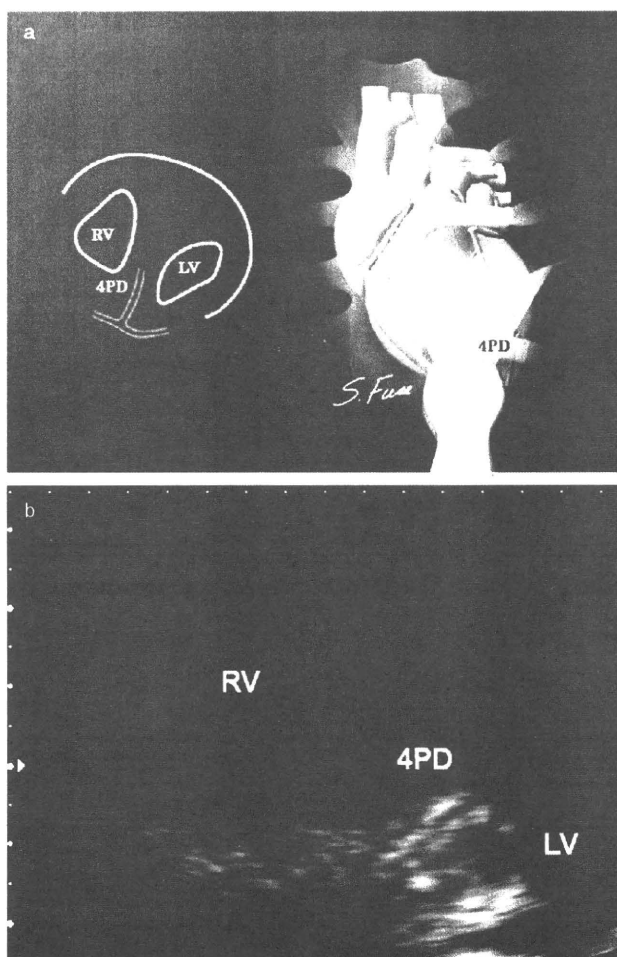


Fig. 6 (a) Posterior descending right coronary artery (RCA). Posterior descending branch (#4PD) of the RCA is observed in the posterior interventricular groove or in the right ventricular posterior wall. (b) Posterior descending branch image. LV, left ventricle; PD, posterior descending branch; RV, right ventricle.

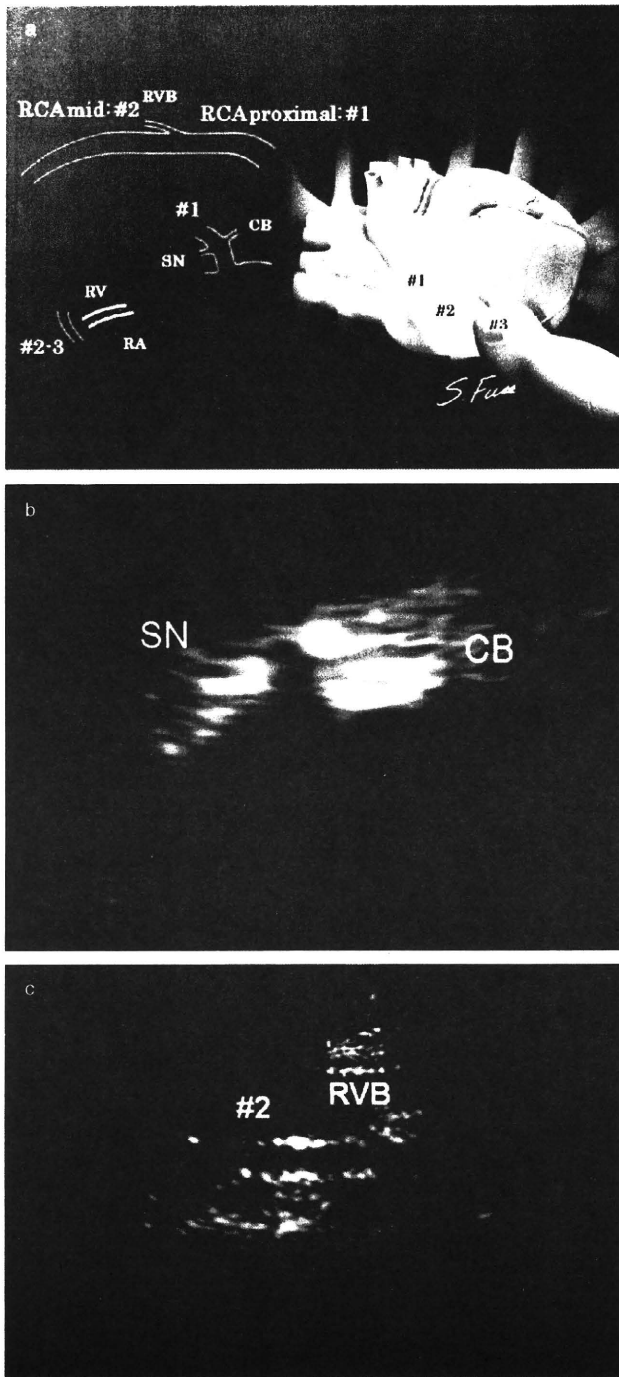


Fig. 7 (a) Right coronary artery (RCA) from right sternal border in right decubitus position. (b) Conus branch (CN) and sinus node branch (SN) image from right sternal border; (c) mid-right coronary artery image from right sternal border. RA, right atrium; RV, right ventricle; RVB, right ventricular branch.

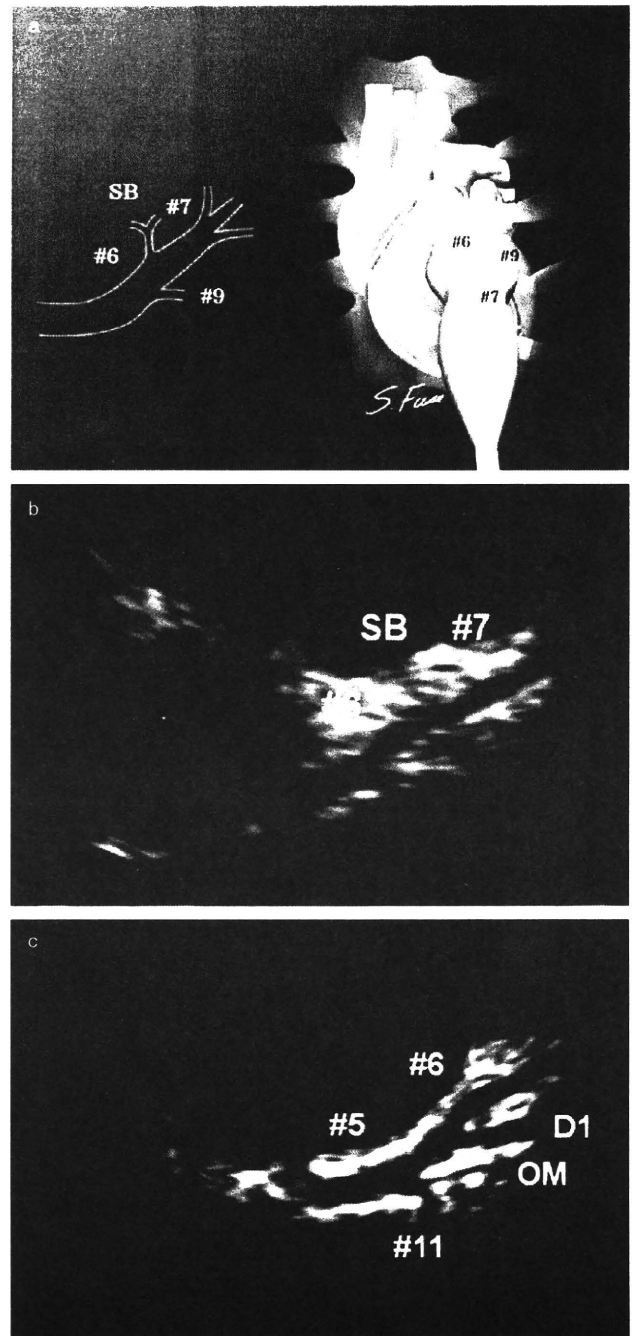


Fig. 8 (a) Left anterior descending artery. Left anterior descending artery proximal (#6) and left anterior descending artery mid (#7) are observed in the anterior interventricular groove. First diagonal branch (#9: D1) and second diagonal branch (#10: D2) arise from left side of left anterior descending artery; septal branch arising from right dorsal side is observed. (b) Left proximal and mid anterior descending artery images; (c) left coronary artery and branches image. OM, obtuse marginal branch.

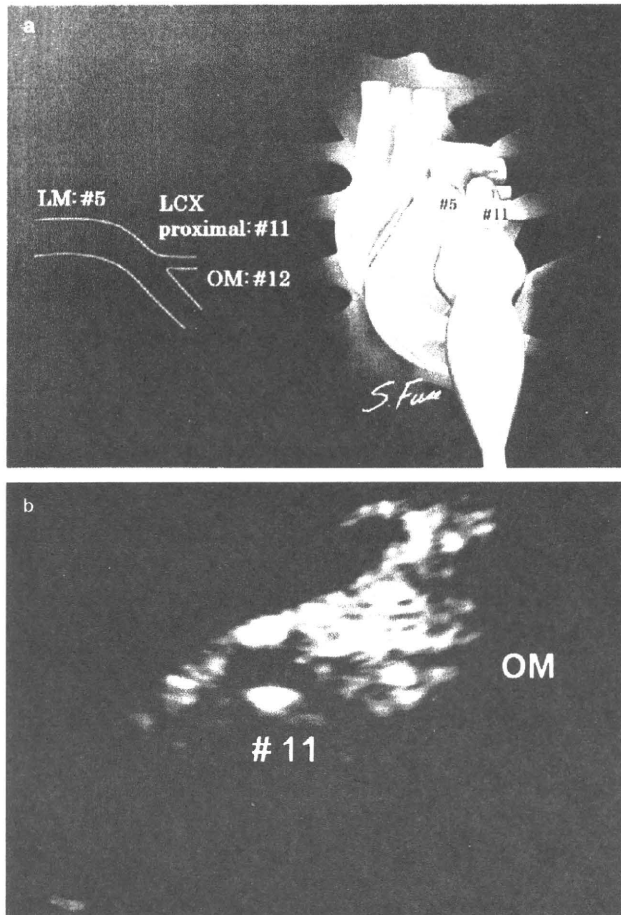


Fig. 9 (a) Left circumflex coronary artery (LCX) proximal. LCX proximal (#11), and obtuse marginal branch (#12:OM) are observed in the atrioventricular groove anterior to the mitral valve ring. (b) LCX image. LM, left main coronary artery.

References

- Lai WW, Tal Geva F, Shirali FG *et al.* Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: A report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2006; **19**: 1413–30.
- Yamashina A, Ueshima K, Kimura K *et al.* Guidelines for noninvasive diagnosis of coronary artery lesions (JCS 2009). *Circ. J.* 2009; **73**(Suppl. III): 1019–89.
- Armstrong WF, Ryan T. Physics and instrumentation. In: Armstrong WF, Ryan T (eds). *Feigenbaum's Echocardiography*, 7th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2010; 9–38
- Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, Israelsson B, Formgren J, Berglund G. Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1992; **12**: 261–6.
- Stensland-Bugge E, Bønaa KH, Joakimsen O. Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. *Stroke* 1997; **28**: 1972–80.
- Wikstrand J. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 2007; **27**: 341–5.
- Potter K, Reed CJ, Green DJ, Hankey GJ, Arnold LF. Ultrasound settings significantly alter arterial lumen and wall thickness measurements. *Cardiovascular. Ultrasound.* 2008; **6**: 6.
- Koike K, Musewe NN, Smallhorn JF, Freedom RM. Distinguishing between anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk and dilated cardiomyopathy: Role of echocardiographic measurement of the right coronary artery diameter. *Br. Heart J.* 1989; **61**: 192–7.
- Martin RP, Rakowski H, Kleiman JH, Beaver W, London E, Ropp RL. Reliability and reproducibility of two-dimensional echocardiographic measurements of the stenotic mitral valve orifice area. *Am. J. Cardiol.* 1979; **43**: 560–8.
- Latson LA, Cheatham JP, Gutgesell HP. Resolution and accuracy in two-dimensional echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 1981; **48**: 106–10.
- Yoshikawa J, Akasaka T, Yoshida K, Takagi T. Systemic coronary flow reversal and abnormal diastolic flow patterns in patients with aortic stenosis: Assessment with an intracoronary Doppler catheter. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1993; **6**: 516–24.
- Ogawa S, Ohkubo T, Fukazawa R *et al.* Estimation of myocardial hemodynamics before and after intervention in children with Kawasaki disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; **43**: 653–61.
- Junbo G, Erbel R, Gerber T *et al.* Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: A prospective study in vivo. *Br. Heart J.* 1994; **71**: 572–8.
- Kamiya T, Kawasaki T, Ookuni M, Katoh H, Baba K, Nakano H. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Diagnostic Criteria of Cardiovascular lesions in Kawasaki Disease. 1983: 1–10. [Accessed 7 May 2010.] Available from URL: <http://www.niph.go.jp/wadai/mhlw/1984/s5906011.pdf>
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation* 2004; **110**: 2747–71.
- Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N *et al.* Coronary arterial lesion of Kawasaki disease: Cardiac catheterization findings of 1,100 cases. *Pediatr. Cardiol.* 1986; **7**: 3–9.
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL *et al.* American Heart Association. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; **51**: 5–40.
- Armstrong WF, Ryan T. Echocardiography and coronary artery disease. In: Armstrong WF, Ryan T (eds). *Feigenbaum's Echocardiography*, 7th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2010; 468–72.

6. 循環器

川崎病の心血管障害

cardiovascular complication of Kawasaki Disease

東邦大学医療センター小児科 佐地 勉 高月 晋一

最大のリスクは巨大冠動脈瘤である。左冠動脈では狭窄病変への進展が多く、右冠動脈では閉塞・再疎通が多い。石灰化は2~3年で単純写真でも観察される。嚴重な抗凝固・抗血小板療法による虚血事象の予防と、運動制限、生活管理が必須である。

診断のポイント

第20回川崎病全国調査¹⁾によれば、急性期死亡は0.03% (6名)であった。心血管障害の頻度は心後遺症 (急性期/1カ月後)として、冠動脈拡大 (8.54%/1.86%), 瘤 (1.21%/0.81%), 巨大瘤 (0.25%/0.25%), 狭窄 (0.03%/0.02%), 心筋梗塞 (0.01%/0.01%), 弁膜病変 (1.64%/0.49%) が認められた¹⁾。

川崎病 (Kawasaki disease: KD) は全身の小~中型動脈がおもに障害される小児期血管炎症候群で、とくに冠動脈の拡大性病変・瘤形成を特徴とする。乳幼児、とくに10カ月齢前後に好発し、通常、約3%の心後遺症を除けば免疫グロブリン (intravenous immunoglobulin: IVIG) 治療に反応し治癒する。IVIG 不応例は冠動脈瘤の合併が多い。IVIG 不応例では、とくに第7~8病日から注意して心エコーを観察する。壁厚増加、エコー輝度亢進に注意する。拡張し始めると数日で瘤となる。ポイントは、とにかく“炎症所見の鎮静化”に全力を注ぐことである。冠動脈瘤症例の2~3%は、末梢動脈の腋窩動脈や総腸骨動脈にも瘤が合併する。

急性期は炎症マーカーに加え、とくに心筋逸脱酵素 (CK,

MB-CK, troponin-T, troponin-I, H-FABP), 心筋ストレスマーカー (BNP, NT-proBNP, ANP) や酸化ストレスマーカー (8-iso, NO), 血液凝固線溶, 時に血小板凝集能が必要である。心電図の低電位差, ブロック, 期外収縮, ST-T の虚血性変化 (R波減高, ST上凸上昇, ST-T部分低下, T波増高・先鋭化など) と心エコーの冠動脈壁肥厚, 拡張性変化, 心嚢液貯留, 心収縮機能低下, 弁逆流がないかを検査する。組織ドプラ上の異常も有用である²⁾。

重症度評価 (表1)

2~3日に1度はエコーで瘤と瘤内の血栓を観察する。もし急激に瘤内血栓が拡大したら、短期の血栓溶解療法を開始する。最初の1~3カ月は血栓性閉塞に起因する心事故がおこりやすいので、運動制限も必要である。その後も、内膜肥厚や石灰化が懸念される。

基本病態

病理学的にも、冠動脈の拡大・瘤は早くて7~10日目頃から始まり、10~14日頃に最大となる。中等度に拡張したら抗血小板薬に加え抗凝固薬 (ワルファリン) を開始し、内皮細胞障害と血液停滞・血流形成, shear stress に起因する瘤内血栓形成・内膜

表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
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1.5~4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などで得られた所見に基づいて以下の5群に分類する
I. 拡大性病変がなかった群: 急性期を含め, 冠動脈の拡大性病変を認めない症例
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

6

循環器

肥厚を予防する。巨大瘤では、3年経過後には血管壁に石灰化がおこる。支持療法として急性期は、低アルブミン血症や血管透過性亢進のための手足・顔面の浮腫および、輸液過多、心への反応のための頻脈・血圧上昇があり、冠動脈内圧の上昇による動脈瘤発症が助長されるため、血圧上昇、容量負荷は避ける。

一般的には、病理学的に冠動脈炎は発症後6日頃から始まり、10病日頃には動脈全層炎となり、12病日頃までには瘤が形成される。急性初期には好中球が浸潤し、マクロファージの著明な集積がみられる。激しい炎症は25病日頃まで継続する。徐々に鎮静化し40病日頃には消失する。瘢痕像は長期に残存し、動脈硬化様に内膜肥厚が残存する³⁾。

外来管理と生活指導

血小板数の増加は4~6週まで持続し、血小板凝集能は数ヶ月~1年持続するため、正常冠動脈でも2~3カ月は抗血小板薬を投与する。瘤形成の場合は、抗血小板薬と抗凝固薬も最低1年は継続する。小さな瘤はおおむね40~50%で正常内径に復帰する可能性があるが、左冠動脈は狭窄病変を生じやすく、右冠動脈は閉塞しやすい。MRCA (MR coronary angiography) や MDCT (multi detector CT) などの画像診断が瘤の経過観察に有用である⁴⁾ (図)。外来では2~4週ごとに観察する。

狭窄性変化が疑われたり、症状や画像にて心筋虚血が疑われる場合には選択的冠動脈造影を行う。

治療の実際

1. 冠動脈瘤

冠動脈瘤を発症した場合は、抗血小板薬、抗凝固薬、冠血管拡張薬などを長期に投与する。抗血小板薬 (アスピリン 3~5 mg/kg, ベルサンチン® 2~5 mg/kg)、瘤形成では抗凝固薬 (ワルファリン 0.05~0.1 mg/kg) で INR (international normalized ratio) を 1.5~2.0 に調節する。大きな瘤内の新鮮血栓形成に

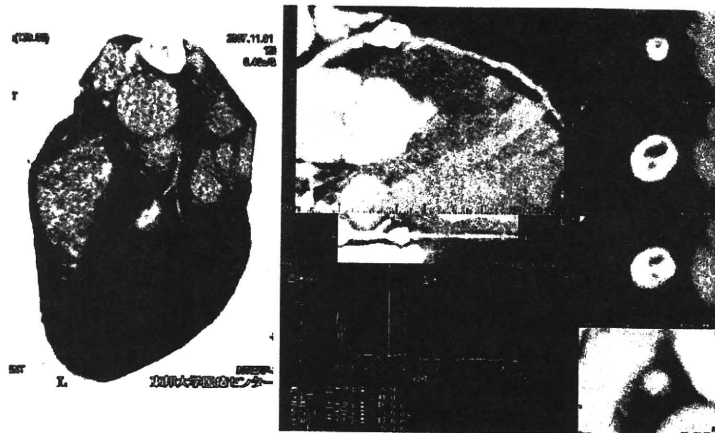


図 左冠動脈前下降枝の石灰化した陳旧性冠動脈瘤

表2 冠動脈瘤または拡張を残した症例の慢性期治療の指針

- I. 狭心症なく検査で虚血が認められない症例
 - ・抗血小板薬の併用療法
 - 検査で明らかな虚血がある症例：抗血小板薬+Ca拮抗薬
- II. 狭心症のある症例
 - ・抗血小板薬の併用療法に加え
 - 労作時の狭心症：硝酸薬, Ca拮抗薬の単独または併用効果が少ない場合はβ遮断薬の追加
 - 安静時/睡眠時の狭心症：Ca拮抗薬
 - 夜間の狭心症：Ca拮抗薬+硝酸薬または+K⁺チャネル開口薬 (ニコランジル)
- III. 心機能低下, 弁膜症を合併した症例
 - ・心機能低下の程度を的確に判断し, β遮断薬, ACE阻害薬, アンジオテンシン受容体拮抗薬の単独または併用療法を抗狭心薬に加えて投与

私の治療方針

表2と表3 (日本循環器学会ガイドライン参照) に示す方針で処方管理する。

対しては、組織型プラスミノゲン活性化因子 (tissue plasminogen activator : tPA), ヘパリンを使用する。いずれも、症例の冠動脈瘤の形・大きさと部位を考慮して調節し、幼少児では出血傾向に注意する。慢性期の治療を表2に示す。

2. 急性冠疾患

1) カテーテルインターベンション KDの冠動脈病変はバルーンでは拡張困難な石灰化病変がほとんどで、ロータブレード治療が推奨される⁵⁾。小児の体格に見合ったバーサイズが選択できれば比較

表3 日本循環器学会ガイドラインのまとめ

重症度	病態	診断・経過観察	治療	生活・運動指導
I	拡大性変化がなかった群	川崎病既往が動脈硬化性病変に進展する要因となる可能性については、明らかなエビデンスはない	遠隔期には原則として、治療は必要としない。急性期以降に冠動脈瘤のない症例では、アスピリンなどの抗血小板薬の内服は中止しても構わない	生活・運動面での制限はない：管理指導表「発症5年以上経過していれば「E可」とする。その治療については保護者（または本人）との協議による。習慣病の重複を生避けるようにすべきである。とくに中学生に対する生活習慣病の教育（脂質の測定、肥満予防など）が必要である
II	急性期の過性拡大群	急性期の冠動脈では、組織学的に血管炎が中膜外層から始まり、内膜に及ぶのが認められる。心エコーでびまん性の冠動脈の拡大がみられ、30病日までに正常径にもどる群		生活・運動面での制限はない：I, IIに準じる
III	Regression群	発症から1~2年後におこることが多く、小~中の動脈瘤でしばしばみられる。退縮部位における冠動脈拡張能の低下、血管内皮機能の異常や内膜の著明な肥厚が報告されている	原則としては、小学校入学時まで1年ごとに心電図、心エコー、胸部X線写真を行う。その後、小学校4年時、中学校入学時、高等学校入学時まで負荷心電図を含めた観察を続ける。急性期の冠動脈瘤の内径が大きい症例では種々の画像検査 ^{*2} を組み合わせ経過を追跡する	生活・運動面での制限はない：管理指導表「発症1年以上経過していれば「E可」とする。発症1年以降で変化がない場合は「E可」もありうる
IV	冠動脈瘤の残存群	回復期以後に残存する瘤が後遺症とされる。組織的には炎症が進行し内弾性板が破綻し、汎血管炎となる。その後、内・外弾性板が断片状となり動脈圧に耐えられなくなって破綻し瘤の形成に至る。巨大冠動脈瘤を有する症例の中には、有意な狭窄性病変を有していなくても心筋虚血を合併することがあるので注意を要する	負荷心電図および種々の画像検査 ^{*2} を組み合わせ経過観察を行わなければならない。とくに、急性期の冠動脈瘤の内径が大きい症例では狭窄性病変への進行を知るために2~5年ごとに負荷心筋シンチグラフィを行うことが望ましい	生活・運動面での制限はない：管理指導表「発症1年以上経過していれば「E可」とする。発症1年以降で変化がない場合は「E可」もありうる
V-a	冠動脈狭窄性病変群（虚血所見のない群）	中等以上の瘤において発症後比較的早期に血栓により閉塞するものがみられる。突然死がある一方、無症状の閉塞も約2/3を占めている。閉塞後に再疎通血管や側副血路が発達し心筋虚血所見の改善をみる場合も多い。遠隔期に出現、進行する局所性狭窄は右冠動脈に比し、著しく左冠動脈、とりわけ左前下行枝近位部、主幹部に出現頻度が高い。狭窄や閉塞に進展する可能性は瘤が大きいほど高く、長期経過観察で狭窄が出現している可能性がある	一生を通じての経過観察が必要であり、症例ごとにorder madeの計画を立てなければならない。負荷心電図および種々の画像検査 ^{*2} を組み合わせ経過観察を行わなければならない。観察時期は個々の症例で異なるが、おおむね3~6カ月ごとにチェックする	生活・運動面での制限はない：管理指導表「発症1年以上経過していれば「E可」とする。治療の必要性については、服薬を守るよう指導する。また、虚血時の症状がなくても指導する。通院回数が1年以上の経過観察が必要である
V-b	冠動脈狭窄性病変群（虚血所見を有する群）		アスピリンなど抗血小板薬の服用を継続する。巨大冠動脈瘤形成例、冠動脈瘤内血栓例に抗凝固薬を必要とする場合がある。有意な狭窄性病変を有しない巨大冠動脈瘤の症例で心筋虚血を合併する場合には、冠動脈バイパス術が適応となる場合がある	生活・運動面での制限はない：管理指導表「発症1年以上経過していれば「E可」とする。治療の必要性については、服薬を守るよう指導する。また、虚血時の症状がなくても指導する。通院回数が1年以上の経過観察が必要である
			V-aと同様に薬物療法を行い、運動負荷心電図や負荷心筋シンチグラフィなどで虚血が証明されれば、冠動脈バイパス術、または、適当な冠動脈インターベンションを考慮する	運動制限が必要：狭窄が「D」以上の区分で認められる。運動部活動は「E可」とする。運動負荷検査の結果、心筋虚血の評価などから「A」~「D」区分の判断される。服薬の重要性について十分指導する

*1: 「学校生活管理指導表」を参照

*2: 画像検査：心エコー（負荷を含む）・負荷心筋シンチグラフィ・選択的冠動脈造影・IVUS・MRI・MRA・MDCT など

的安全で、効果も長期的に維持される。小倉記念病院の検討では、おおむね次の病変が適合とされている。①石灰化病変、②びまん性病変、③人口部病変、④バルーンによる拡張不能例、⑤蛇行病変、などである。初期成功率はほぼ100%に近いが、遠隔期再狭窄率は27%、新冠動脈瘤出現が12%に認められている。長期予後は良好とされている。

2) 冠動脈バイパス すでに約30年が経過した。1996~2005年の間に225例が行われ、その97%で内胸動脈が用いられている。北村らの検討では、内胸動脈グラフトを用いて、少なくとも左前下行枝症例の20年生存率は98.4%、心イベントフリー生存率は78%である。手術後15年での突然死回避率は、内胸動脈グラフト群で94%、静脈グラフト群で85%と有意な差がみられている。術後20年目の開存率は、内胸動脈グラフト群で87%、静脈グラフト群で49%と、圧倒的に内胸動脈グラフトが勝っている⁶⁾。

瘤内の渦流形成や血栓形成を防ぐ目的で、石灰化や狭窄病変のない巨大瘤に対して、瘤壁の部分切除と縫縮術を同時に施行する術式が、日本医科大学外科の落らにより報告されている。バイパス術施行時にこの縫縮術を行い内部の血流パターンの改善が得られれば、血栓性閉塞の予防となりえる。

最新ガイドライン/エビデンス

心血管後遺症に関しては「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(2008年改訂版)」[JCS2008, 班長:小川俊一, www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ogawasy_h.pdf], 生活管理は「川崎病の管理基準(2002年改訂)」⁷⁾(日本川崎病研究会運営委員会・編), 診断に関しては、日本川崎病研究会ホームページの「川崎病 診断の手引き/管理基準」

(<http://www.kawasaki-disease.org/tebiki/>)を参照する。

近年のトピックス

20歳以上の成人に達したKD既往者は、2006年の時点で解析上9万人強と推定されている。冠動脈瘤のない症例や退縮例でも、硬化性病変や内膜肥厚が病理学的にも証明され、将来的な動脈硬化の危険因子になることは間違いなく、成人期の危険因子も影響するであろう。遠隔期は、内皮依存性血管拡張反応(flow-mediated dilatation:FMD)が低下し、冠動脈障害例ではHs-CRPも高いことがある⁸⁾⁹⁾。

ピットフォールと対策

心エコーでは95%以上の精度で動脈瘤を検出できるが、見落としを防ぐためにはMDCT, MRCAで確認することも推奨される(図)。

文 献

- 1) 川崎病全国調査担当グループ:第20回川崎病全国調査成績(<http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyou/20080909/kawasakii20report.pdf>)
- 2) Takeuchi D et al.: *Circ J* 71:357-362, 2007
- 3) Takahashi K et al.: *Pediatr Cardiol* 22:138-142, 2001
- 4) Takemura A et al.: *AJR Am J Roentgenol* 188:W534-539, 2007
- 5) Ishii M et al.: *Pediatr Int* 43:558-562, 2001
- 6) Tsuda E et al.: *Am Heart J* 153:995-1000, 2007
- 7) 日本川崎病研究会運営委員会:日児誌 107:166-167, 2001
- 8) Niboshi A et al.: *Eur J Pediatr* 167:189-196, 2008
- 9) Noto N et al.: *Pediatr Cardiol* 20:262-268, 2008

著者連絡先

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

東邦大学医療センター小児科

佐地 勉



フローチャートでみる私の処方

III. 循環器疾患の処方

2. 川崎病 (心合併症を含む)

群馬大学大学院 小児科学分野 こばやし とおる 小林 徹
 東邦大学医療センター大森病院 小児科 さじ つとむ 佐地 勉



KEY WORDS

冠動脈病変, 免疫グロブリン, ステロイド, インフリキシマブ

はじめに

川崎病は小児期に好発する原因不明の血管炎症候群で、一部は治療に抵抗し、あるいは反応不良で冠動脈病変を生じる¹⁾。できる限り早期に血管炎を鎮静化させることが結果として生じる冠動脈病変の発症頻度を抑制することに寄与する。本稿では2003年に発表された急性期治療ガイドライン²⁾ (<http://www.kawasaki-disease.org/tebiki/pdf/guide.pdf>)、おなじく2008年に発表された心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン³⁾ (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ogawasy_d.pdf)を中心に最新の知見を交え、急性期から遠隔期までの治療方針に関してフローチャート(図)に沿って解説する。

I. 急性期の初期治療

現在最も信頼される治療法は免疫グロブリン超大量療法 (IVIG) 2 g/kg単回投与とアスピリン30mg/kg/dayの併用である。かつて

は分割投与が広く行われていたが近年はほとんどの症例で2 g/kgないし1 g/kgの超大量療法が行われるようになった⁴⁾。

IVIG 開始は7病日以内に開始することが望ましく、特に冠動脈拡張病変が始まるとされる9病日以内に解熱することが重要である。そのため症状がそろわず診断に苦慮する不全型症例に対しても他の疾患が否定的であれば積極的にIVIGを投与する。IVIGを5病日未満に投与した症例で初期治療不応例が多いという全国調査結果⁵⁾から早期診断例に対してIVIG投与を待機すべきといった意見もある。しかし原著論文ではIVIG不応例の割合は多いものの冠動脈病変合併率に差がないことから一定の治療効果があるのではないかと推論されている。早期診断例は重症例が多いのではないかと推測されている⁶⁾。そのため筆者らの施設では診断後速やかにIVIG投与を行う方針としている。

IVIGは有効で副反応は少ないものの、投与時は心不全の発症および心機能低下の増悪に十分留意し、投与速度が速過ぎないように

*：〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

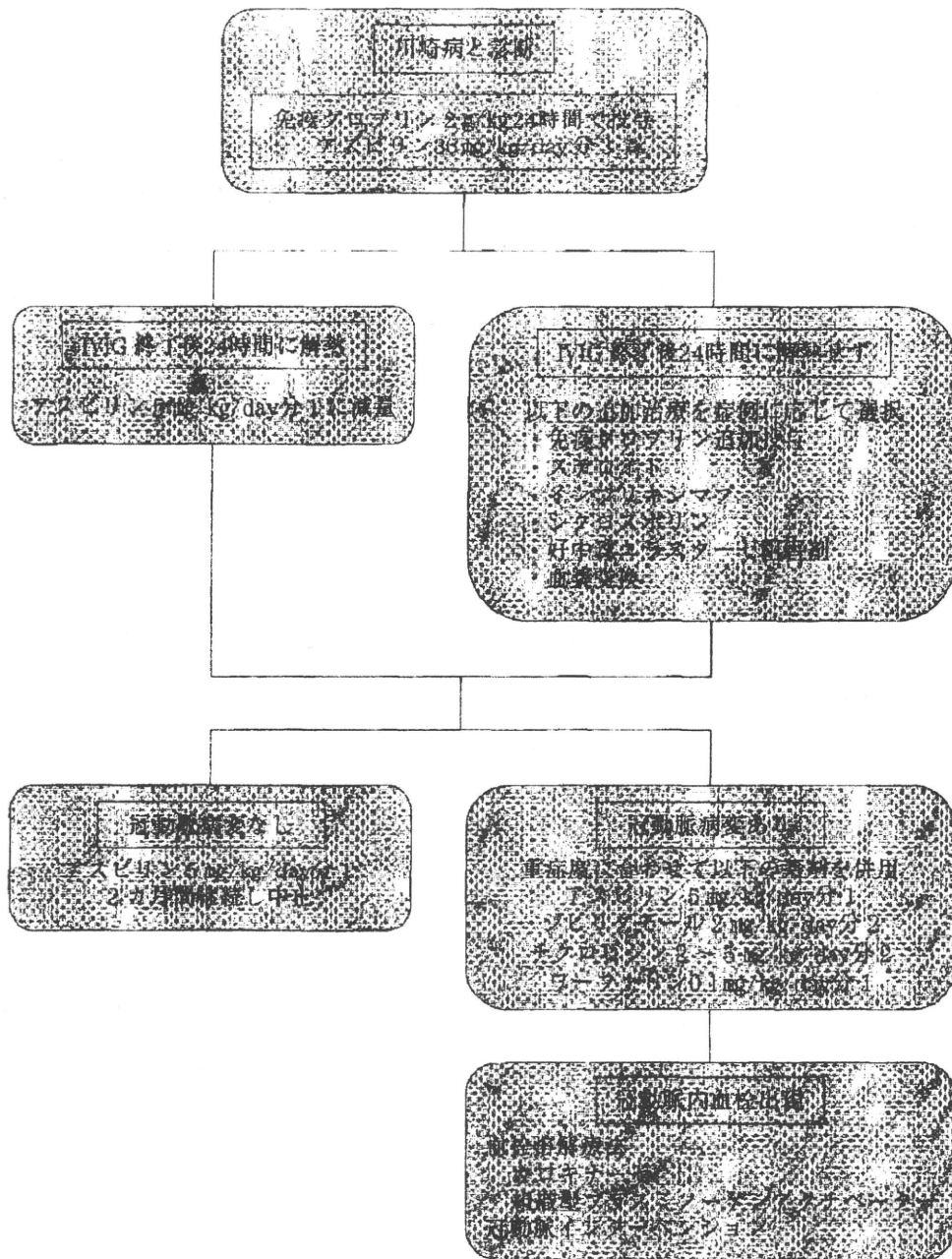


図 川崎病治療フローチャート

注意する。投与によるショック，アナフィラキシー様反応や，無菌性髄膜炎等の副反応に対しては十分な観察が必要である。

著者らは治療開始前に IVIG 反応性を予測して初期治療の層別化を行う新たな治療戦略を提唱し，現在全国規模の前方視的無作為化比較試験 (RAISE Study: <http://raise.umin.jp/>) が行われている。

II. 初期治療終了後の治療方針

1. IVIG 有効例に対する治療

IVIG 終了後24時間以内に解熱した症例は，アスピリンを 5 mg/kg/day に減量する。数%に再燃を来す症例が存在するが，多くは再燃せずに経過し冠動脈病変も合併しない。

2. IVIG 不応例に対する治療

IVIG 終了後24時間において解熱効果がな

表1 IVIG 不応例に対する追加治療

	用量	投与期間	備考
IVIG 再投与	2g/kg/dose or 1g/kg/dose	1 日 (12~24時間で点滴静注)	多くの施設では第一選択として投与されている
プレドニゾン	2 mg/kg/day	CRP 陰性化後15日かけて漸減中止	減量時再燃に注意
メチルプレドニゾンパルス	15~30mg/kg/dose	1~3日	プレドニゾンの後療法を追加する施設も多い, 再燃に注意
インフリキシマブ	5 mg/kg/dose	1日(2時間で点滴静注)	感染症・心不全の増悪に注意, 投与回数は1回のみ
免疫抑制剤 (シクロスポリン)	4 mg/kg/day	1~3週間 (経口もしくは持続静注)	トラフ値100ng/mLを目標, 用量用法はまだ確立されていない
好中球エラスターゼ阻害薬 (ウリナスタチン)	5,000単位/kg/dose 1日 3~6回	数日	白血球減少・発疹に注意
血漿交換	循環血液量と同一	1~3日	循環動態の変動や血管損傷に注意

く, 治療効果が不十分で不応例と判断される症例が15~20%程度存在する。このような症例は冠動脈病変発生の危険性が高いため, さらなる追加治療を行う。現在各施設で様々な治療法が試みられているが, 前方視的な臨床試験の結果を基に有用性が確立された治療法は残念ながらない。そのため各施設で治療方針を決め, 症例に合わせて治療法を選択しているのが現状である。

現在主に行われている治療法を表1に示す。IVIG 不応例に対してはこれらの治療法を組み合わせ, できる限り早期の血管炎鎮静化を目指す。筆者らの施設では第一選択として IVIG 再投与 and/or ステロイド投与, さらに無効であればインフリキシマブや IVIG 再投与, もしくはシクロスポリン投与を症例に応じて行っている。

III. 急性期治療後の抗血小板・抗凝固療法

遠隔期予後に関連するものは冠動脈病変を合併するか否か, そしてその重症度である。軽度の冠動脈拡大性病変であれば内膜肥厚に

よって形態上冠動脈内腔形態は正常化するが, 8 mm以上のいわゆる巨大冠動脈瘤においては正常化 (または退縮) は稀である。死亡原因の多くは冠動脈瘤内で形成された血栓による血栓性閉塞と内膜肥厚による狭窄によって生じる急性虚血性心疾患である。この血栓形成は, 急性期に存在する内皮細胞障害や, 血小板凝集能の亢進と著明な血小板数増加, 血液凝固能亢進, 冠動脈瘤内の血流停滞等が要因と考えられている。そのため冠動脈病変の重症度に応じて抗血小板療法・抗凝固療法を選択する。

1. 冠動脈病変なし

抗凝固療法は不要である。ただし罹患後数カ月間は血小板凝集能が亢進しているため, アスピリン投与を2カ月間は継続する。

2. 冠動脈病変あり

冠動脈内腔形態が正常化するまではアスピリン投与を継続する。巨大冠動脈瘤を合併した症例ではアスピリン単独で血栓形成を防止できないことも知られており⁷⁾, チクロピジン, ジピリダモールなど他の抗血小板薬や抗凝固薬 (ワーファリン) の併用が望ましい

表2 遠隔期の抗血小板・抗凝固療法

用量・用法		副作用と注意点
アスピリン	3～5 mg/kg/day 分1	肝逸脱酵素上昇, 消化管潰瘍, 水痘やインフルエンザに伴う Reye 症候群の発症に注意が必要
ジピリダモール	2～5 mg/kg/day 分2	高度冠動脈狭窄例での狭心症悪化, 出血傾向
チクロピジン	2～5 mg/kg/day 分2	汎血球減少, 出血傾向, 薬剤性の血栓性血小板減少性紫斑病の発症に注意が必要 (投与初期の2カ月間には2週間おきに血液検査)
ワーファリン	0.05～0.12mg/kg/day 分1	PTINR 2前後に調節, 作用に個人差が大きく出血性副反応に注意が必要

表3 血栓溶解療法

用量・用法	
静脈内投与	
ヘパリン	10～20単位/kg/hrを持続静注
ウロキナーゼ	1～1.6万単位/kg (最大96万単位) を1時間で点滴静注
組織型プラスミノゲンアクチベーター	
アルテプラゼ	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分で点滴静注
モンテプラゼ	2.75万単位/kgを2～3分で静注
パミテプラゼ	6.5万単位を1分で静注
冠動脈内注入	
ウロキナーゼ	0.4万単位/kgを10分で冠動脈内注入, 最大4回まで

(表2)。筆者らは巨大冠動脈瘤症例に対してアスピリン, ジピリダモール, ワーファリンの併用療法を行っている。

IV. 冠動脈内血栓・急性心筋梗塞に対する初期治療

川崎病既往の小児例においてみられる急性心筋梗塞の大部分は冠動脈の血栓性閉塞に起因するため, 成人と同様にできるだけ早期に血栓溶解療法あるいは冠動脈インターベンションを開始することが急性期治療として重要となる。また, このような症例の大部分は巨大冠動脈瘤合併例である。そのため急性期対応が可能な循環器3次診療施設において管理することが望ましい。

1. 血栓溶解療法

治療開始が早期であるほどその治療効果が

期待される。ちなみに急性心筋梗塞に対するACC/AHAのガイドラインでは血栓溶解療法の適応は発症12時間以内とされている。

血栓溶解療法に使用する薬剤の用法用量を表3に示す。残念ながら表3に記載したすべての薬剤において小児に対する投与量の基準値は定まっていない。そのため投与に際しては症例ごとに慎重に判断することが必要である。血栓溶解療法の合併症としてはカテーテル挿入部位の皮下出血, 脳内出血, 再灌流不整脈を起こすことがあるので注意が必要である。アナフィラキシーショックを起こす可能性もある。

2. 冠動脈インターベンション

通常発症後12時間以内が適応となる。現在はステント留置とPTCRAが主体となっており, 血栓溶解療法との併用も行われ