

Background

Kawasaki disease (KD) is an acute febrile illness that manifests mainly in infancy and early childhood [1]. The most important complication of KD is coronary arteritis, which leads to formation of aneurysms. KD has attracted special interest because it may cause ischemic heart disease in children due to thrombosed coronary aneurysms [2]. Since the etiology and development of KD are thought to be due to the dysfunction of the immune system, intravenous immunoglobulin (IVIg) during the early acute phase has been used with an excellent response in most patients [3]. However, 16.5% of patients did not respond to the first IVIg treatment [4], and some nonresponders to the first IVIg treatment manifested severe coronary arteritis with large aneurysm [5]. Therefore, additional treatments have been tried on the nonresponders to the first treatment with IVIg. To date, a second IVIg treatment [6], plasmapheresis [7-10], pulse steroids [11], cyclophosphamide plus steroids [12], ulinastatin as an elastase inhibitor [13-16], cyclosporin A plus steroids and methotrexate plus steroids [17,18], and anti-tumor necrosis factor- α (infliximab) therapy [19-23] have been tried. Thus, for treatment of patients with KD who do not respond to IVIg, other medicines for immune response and suppression of lymphocyte proliferation have been applied due to immune dysfunction in the patients. One immune modulating medicine, mizoribine (MZR), a drug that inhibits synthesis of purine compounds (GMP), blocks proliferation of lymphocytes and will be useful for application to nonresponders to IVIg treatment. MZR has long been used as therapy for kidney transplantation, lupus nephritis, nephrotic syndrome, and rheumatoid disease with few side-effects [24]. Moreover, it has been reported to have been used for lupus nephritis, nephrotic syndrome, and IgA nephritis in children [25-28], and as a maintenance therapy in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated renal failure, frequently relapsing nephrotic syndrome, and purpura nephritis [29,30]. Therefore, MZR will be a valuable therapeutic strategy for patients with KD who are nonresponsive to IVIg.

Prior to a clinical trial in children with KD, it was necessary to test MZR in a mouse model of KD, which has been established. The model we chose was the mouse model in which coronary arteritis can be induced by administration of *Candida albicans* water-soluble fractions (CAWS) [31]. This model mouse has previously been useful for evaluation of other drug treatments.

Therefore, in the present study, we tested MZR as an immunomodulator for treatment of this CAWS-induced coronary arteritis. The evaluation of MZR was

performed by histopathological findings and profiles of chemokines and cytokines. Also, this treatment effect was compared with that of IgG.

Methods

Animals

Four-week-old male C57BL/6N mice were purchased from Charles River Japan (Yokohama, Japan). All mice were kept under specific pathogen-free (SPF) conditions, according to the guidelines for animal care of the National Institute of Infectious Diseases in Tokyo (NIID).

Preparation of CAWS

CAWS was prepared from *C. albicans* strain IFO1385 in accordance with the reported method [31]. Briefly, 5 liters of medium (C-limiting medium) was added to a glass incubator, and the culture was maintained for 2 days at 27°C while air was supplied at a rate of 5 liters/min and the mixture was swirled at 400 rpm. Following culture, an equal volume of ethanol was added. After allowing this to stand overnight, the precipitate was collected. After dissolving the precipitate in 250 ml of distilled water, ethanol was added and the mixture was allowed to stand overnight. The precipitate was collected and dried with acetone to obtain CAWS.

Administration of MZR and IgG to the mice

CAWS (4 mg/mouse/day) in a volume of 0.2 ml was intraperitoneally injected into a C57BL/6N mouse (4-week old male) on each of 5 consecutive days. Subsequently, MZR (a kind gift of Asahikasei Pharma Corporation (Tokyo, Japan)) was administered at a dose of 30 mg/kg/day intraperitoneally for 5 days from the third day of CAWS injection (MZR group), according to the schedule for treatments such as IgG for patients with KD, and the dosage as described elsewhere [32]. Mice for the control group were intraperitoneally treated with 0.2 ml of Dulbecco's phosphate-buffered saline (PBS). After 35 days, the mice were sacrificed by carbon dioxide asphyxiation; autopsy was performed to obtain plasma, and hearts were fixed with 10% neutralized formalin. For a positive control, treatment with intraperitoneal human IgG (Kenketsu Glovenin I, a kind gift of Nihon Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan) was performed at a dose of 400 mg/mouse/day, or for a negative control saline containing 0.1% glucose (SG) was injected for 5 days according to the same procedures as described elsewhere (IgG group) [33]. The start date of the drug administration was based on the results that the administration from the third experimental day had been the most effective to suppress the development of vasculitis.

Histological evaluation

The fixed hearts were embedded in paraffin and sectioned. To observe the histological changes in the coronary arteries and the aorta in detail, 20 to 30 horizontal step sections per mouse were made every 20 μm . Hematoxylin and eosin (H&E)-stained sections were prepared by using routine techniques for examination by light microscopy [31]. First, we investigated the incidence of mice with panvasculitis in each group. Panvasculitis was defined as inflammation of all layers of the walls of the coronary arteries and/or the aorta. Then, for quantitative evaluation of vascular inflammation, we divided the area of the aortic root and coronary arteries into five segments and graded the intensity of inflammation in each segment as follows: score 3, panvasculitis; score 2, inflammation involving the tunica intima and adventitia; score 1, inflammation localized to the tunica intima; and score 0, no inflammatory cell infiltration in the vascular wall. A section with the severe inflammation was observed in each segment. The scope of inflammation was defined as the number of segments evaluated as score 1 or more in each mouse, and the severity of the arteritis was defined as the average score of the five segments in each mouse.

Measurement of cytokines and chemokines with Bio-Plex

Cytokines and chemokines in the plasma of mice autopsied were measured by a Bio-Plex system. An aliquot of serum (12 μl) collected from peripheral blood and diluted 4-fold with the dilution solution was measured for concentration of cytokines by the 23-Plex kit using Bio-Plex 200 according to the manufacturer's protocol and analyzed by the Bio-Plex Luminex 100 XYP instrument (Bio-Rad, Hercules, California, USA). We assayed the following 23 cytokines and chemokines: IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-17, eotaxin, G-CSF, GM-CSF, INF- γ , KC, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, and TNF- α as estimated with a single assay to a single standard curve described in the kit instructions. Concentrations of cytokines and chemokines were calculated using Bio-Plex Manager 3.0 software (Bio-Rad, Tokyo) with a five-parameter curve-fitting algorithm applied for standard curve calculations [34].

Statistical analysis

Fisher's exact probability test was used to analyze the differences in the incidence of arteritis among the groups. The data on the scope and severity of the arteritis and cytokine/chemokine levels were analyzed using the two-sample *t*-test. A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Histological evaluation of panvasculitis in treatment with MZR

Panvasculitis developed in the coronary arteries and the aortic root, and histology was similar to that previously described [33]. Specifically, vascular changes were classified as proliferative inflammation that consisted mainly of large mononuclear cells such as histiocytes and fibroblasts and of a small number of neutrophils. The normal structure of the arteries was completely destroyed, and the internal elastic lamina, external elastic lamina, and smooth muscle layer of the tunica media were severely damaged. However, fibrinoid necrosis was not observed in any of the mice. In addition, the histology of panvasculitis was similar in the three groups (Figure 1).

Decrease of coronary arteritis by treatment with MZR

Panvasculitis of the coronary arteries and the aortic root was observed in 5 of 5 mice (100%) in the nontreated control group. On the other hand, the incidence of panvasculitis in the MZR group was 3 of 6 mice (50%), and the IgG group as an effective control showed 3 of 7 (43%) (Figure 2A). In addition, the number of segments evaluated as score 1 or more in each MZR group was decreased compared with the nontreated control group ($P = 0.06$), and the scope of inflammation in IgG groups was significantly lower than in the control group ($P < 0.05$) (Figure 2B). Furthermore, the severity of the arteritis, i.e., the scores of each of five segments in the mice in the MZR and IgG groups, was significantly lower than in the nontreated control group ($P < 0.01$) (Figure 2C).

Reduction of inflammatory cytokines and chemokines by treatment with MZR and IgG

Inflammatory cytokines IL-1 α , TNF- α , chemokines KC, MIP-1 α , GM-CSF, and Th2, and cytokine IL-13 in plasma of mice, which were inoculated with CAWS in the control group, were elevated (Figure 3). However, in the MZR group, plasma levels of inflammatory cytokines IL-1 α ($P < 0.01$) and TNF- α ($P < 0.05$), and chemokines KC ($P < 0.01$), MIP-1 α ($P < 0.01$), and GM-CSF ($P < 0.05$) were significantly suppressed (Figure 3A). Inversely, the MCP-1 level increased with MZR treatment (Figure 3A). On the other hand, IL-1 α ($P < 0.05$), TNF- α ($P < 0.05$), IL-10 ($P < 0.05$), and IL-13 ($P < 0.01$) were suppressed by administration of IgG (Figure 3B).

Furthermore, we analyzed levels of cytokines/chemokines in plasma, which were related with suppression of the development of coronary arteritis by treatment with MZR. As shown in Figure 4A, the suppression levels were almost the same in all plasmas of MZR-treated mice. These results are not the same as those in the IgG

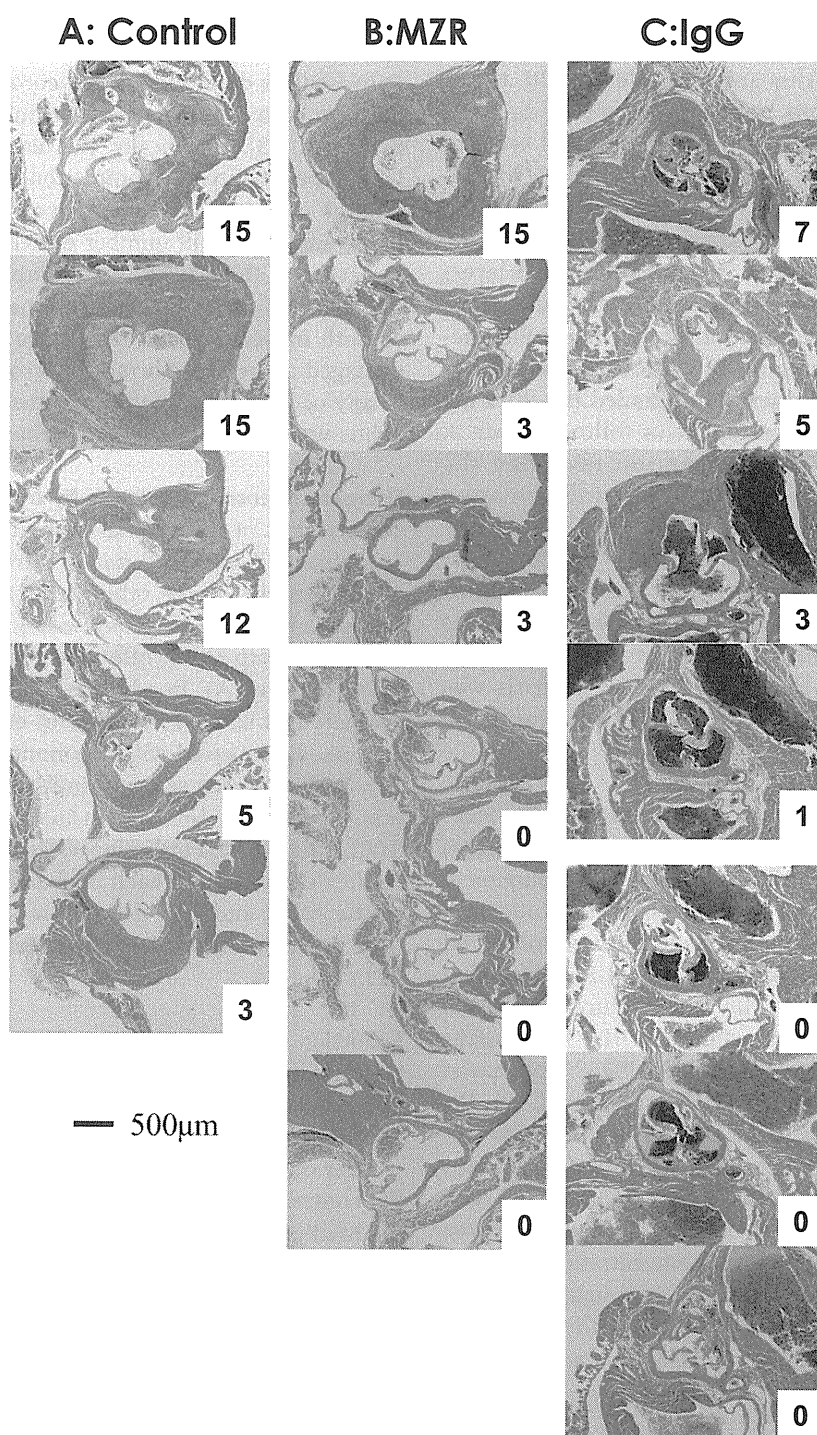


Figure 1 Histological observations of coronary arteritis induced by treatment with MZR and IgG. A, Control (PBS); B, MZR group; C, IgG group. Each micrograph represents an individual mouse. H&E stain, Bar: 500 μm. Numbers (white) are coronary arteritis score.

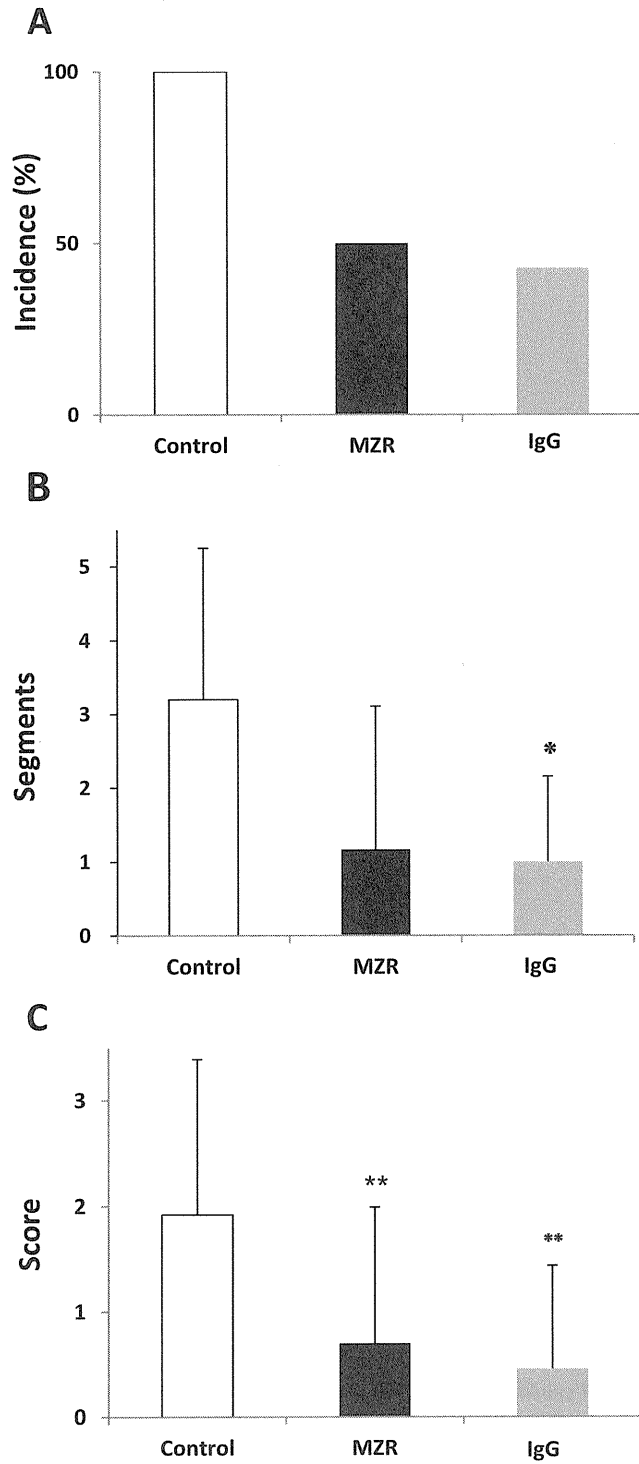


Figure 2 Decrease of incidence of panvasculitis, segment score, and severity score of coronary arteritis by treatment with MZR and IgG. A, incidence of development of panvasculitis; B, scope as number of segments with inflammation evaluated as score 1 or more at aortic root and coronary arteries; C, severity score of each segment. Data are expressed as mean \pm SD of results from three individuals. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ (Student's *t*-test).

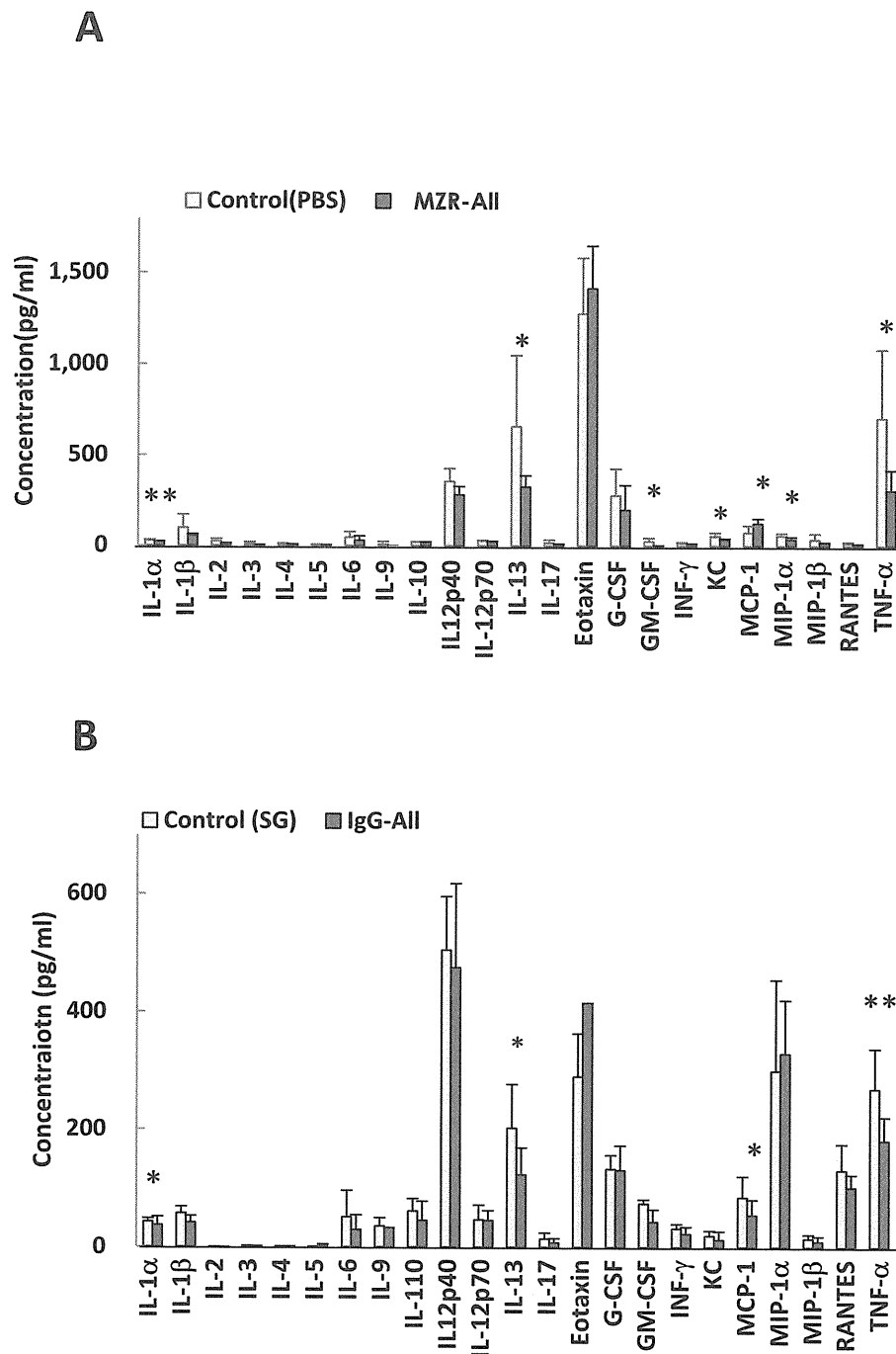


Figure 3 Reduction and enhancement of cytokines and chemokines by treatment with MZR and IgG. A, MZR treatment; B, IgG treatment. SG: saline including 0.1% glucose. Data are expressed as mean \pm SD of results from three individuals. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$.

group, showing good response for suppression of the development of coronary arteritis (Figure 4B).

Discussion

Decrease of coronary arteritis by treatment with MZR

We here have shown the efficacy of MZR on vascular inflammation by using a KD vasculitis mouse model to

develop alternative treatments for KD patients who are nonresponsive to IVIg treatment. The results here show that the incidence, scope, and degree of inflammation of the coronary arteries and the aortic root were suppressed by MZR administration. Coronary arteritis in this CAWS-induced vasculitis mouse model is also suppressed after administration of IVIg [33]. Furthermore,

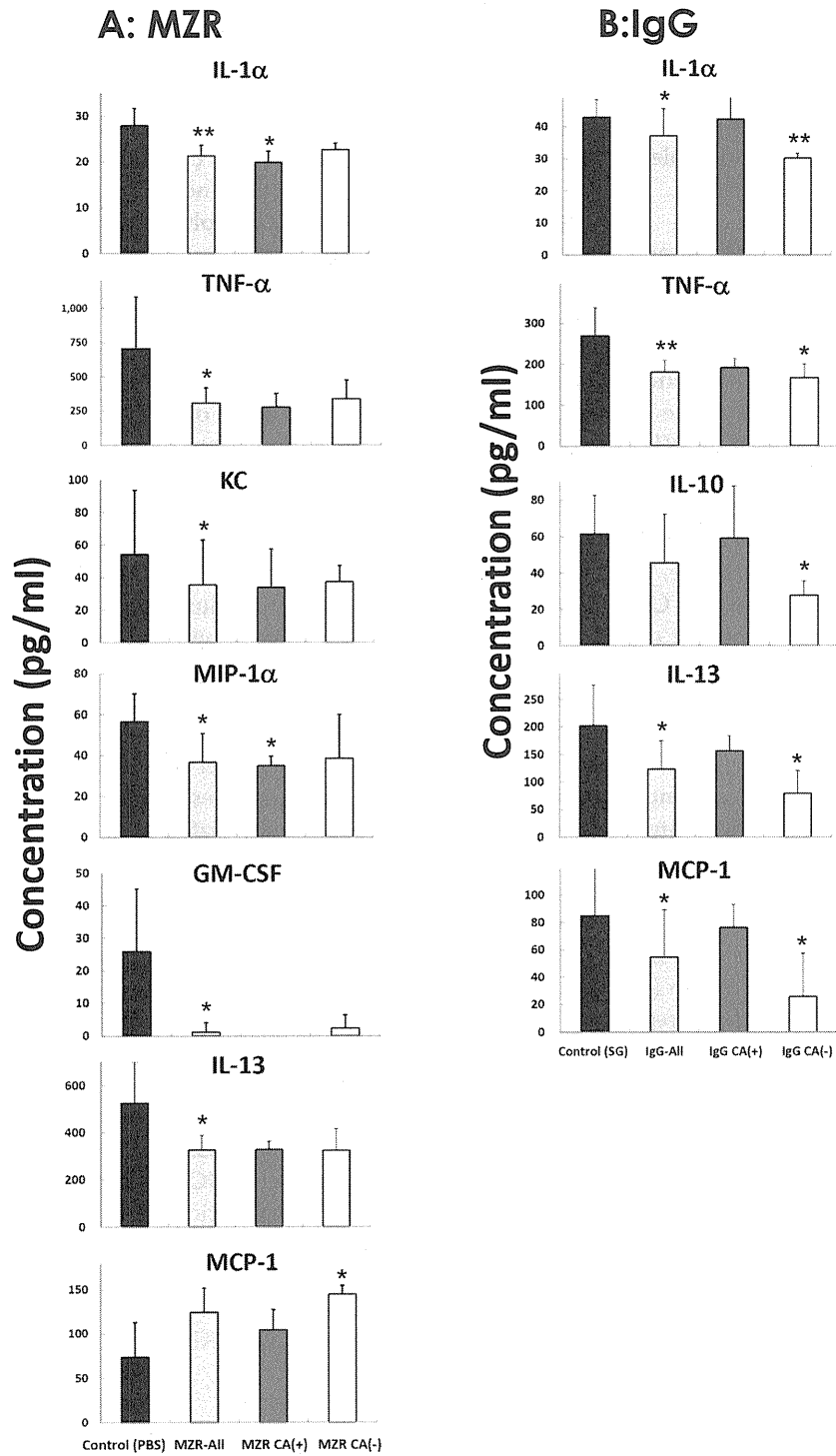


Figure 4 Reduction and enhancement of cytokines and chemokines in coronary arteritis treated with MZR and IgG. A, MZR treatment; B, IgG treatment. CA(+): coronary arteritis score > 0, CA(-): coronary arteritis score = 0, SG: saline including 0.1% glucose. Data are expressed as mean \pm SD of results from three individuals. * P < 0.05 and ** P < 0.01.

we have also demonstrated that the anti-TNF- α therapy that has been shown to be effective in treating some children unresponsive to IVIg therapy also dramatically suppresses the development of vasculitis in this mouse model of KD (manuscript in preparation). Thus this mouse model appears to be valuable for evaluation of alternative therapies for KD arteritis.

Reduction of inflammatory cytokines and chemokines by treatment with MZR

Some cytokines and chemokines such as IL-1 β , IL-2, sIL-2R, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, RANTES, MCP-1, M-CSF, G-CSF, and MIPs are elevated in the blood of patients with acute-phase KD. Some elevated cytokines and chemokines are decreased by IVIg treatment in the acute phase, when it is effective [35]. On the other hand, IL-6, TNF- α , IL-4, and IL-12 were increased in the plasma of the KD mouse model induced with *C. albicans*-derived substances (CADS) [36]. Moreover, IL-6 and IFN- γ in splenocytes administered CAWS in C57BL/6 mice were elevated [37]. With IVIg treatment of KD model mice induced with CAWS, elevated proinflammatory cytokines IL-1 α , TNF- α , IL-10, IL-13, and MCP-1 were decreased in our data. Furthermore, chemokines IL-1 α , TNF- α , KC, GM-CSF, IL-13, and MIP-1 α in plasma of autopsied mice were decreased in the MZR treatment group in the present study. The results with MZR treatment show similar effects as well as IgG treatment for KD model mice. However, suppression levels of IL-1 α , TNF- α , IL-10, IL-13, and MIP-1 α in the recovery group from the coronary arteritis (CA(-)) in the MZR group differed from those in the IgG group. Levels in the recovery group (CA(-)) after MZR treatment were not suppressed, whereas those in the CA (-) group after IgG treatment were suppressed in the present study, which suggests that MZR may have a stronger effect than a high dose of IgG (400 mg/kg/day for 5 days). Because these cytokines/chemokines decrease slightly after MZR treatment, they may have a role in the development of coronary arteritis in the KD model.

Effective treatment with MZR of model mice for KD induced by CAWS

In the present study, MZR treatment of the KD model mice significantly suppressed the development of coronary arteritis associated with significant suppression of levels of proinflammatory cytokines and chemokines in plasma. These results suggest association of the suppression of lymphocyte proliferation with MZR [38]. The mode of action of MZR is that it mainly blocks immunosuppression related to lymphocyte proliferation through inhibition of purine synthesis [32,39,40]. In the present study, the incidence of panarteritis decreased to half, and both the scope and severity of inflammation were limited after administration of MZR. In addition to

the lymphocyte action, these observations suggest that MZR may act on functions of monocytes/macrophages and neutrophils, which are mainly involved in the development of inflammation, resulting in the possible suppression of coronary arteritis through suppression of proinflammatory cytokines and chemokines released from these cells. Indeed, recently, MZR acted to inhibit functions of lymphocytes as well as those of macrophages, such as migration and production of Nitrous Oxide Systems (NOS), IL-1 β , and TNF- α in a dose-dependent manner [41,42]. Furthermore, in the mixed lymphocyte reaction method (MLR) of human peripheral blood mononuclear cells, the IC₅₀ is 1 μ g/ml [43]. In addition, MLR of T-cells in human peripheral blood, which are stimulated with anti-CD3 monoclonal antibody, shows an IC₅₀ of less than 1 μ g/ml for MZR and also phorbol myristate stimulation less than 5 μ g/ml [44]. In addition, MZR also inhibits activation of M1 macrophages [42], which are classified as inflammatory, showing tissue injury and activation with IFN- γ . In the present study, suppression profiles of proinflammatory cytokines and chemokines by MZR treatment of KD model mice seem to be associated in the literature with those in the M1 macrophage. Therefore, the effect of MZR on KD model mice may be to inhibit the proliferation of lymphocytes and activation of macrophages and neutrophils associated with elevation of proinflammatory cytokines and chemokines.

Based on these observations, suppression of development of coronary arteritis associated with suppression of proinflammatory cytokines and chemokines by MZR treatment for the KD model mice suggests that MZR may be useful for patients with KD in the acute phase. MZR has been used as therapy for kidney transplantation, lupus nephritis, nephrotic syndrome, and rheumatoid disease with few side effects [24]. Furthermore, MZR has been used as maintenance treatment for ANCA-associated vasculitis, frequently relapsing nephrotic syndrome, and purpura nephritis [29,30]. Clinical use will be recommended for immune dysfunctions when the safety of long-time use becomes known. Therefore, MZR is a possible therapy for patients with KD who are nonresponsive to IVIg.

Conclusions

MZR treatment suppressed not only the incidence, range, and degree of vasculitis, but also inflammatory cytokines and chemokines in the plasma of the KD vasculitis model mice. It appears likely that MZR may prove to be a useful for alternative treatment for KD.

Abbreviations used

ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; CAWS: *Candida albicans* water-soluble fractions; H&E:

hematoxylin and eosin; IVIg: intravenous immunoglobulin; KD: Kawasaki disease; MLR: mixed lymphocytes reaction method; MZR: mizoribine; NOS: Nitrous Oxide Systems; PBS; Dulbecco's phosphate- buffered saline; SG: saline containing 0.1% glucose.

Contribution of authors

KT: Histological evaluations of coronary arteritis. TO: Histological evaluations of coronary arteritis. TN: Measurement and analysis of cytokines and chemokines. YY: Measurement and analysis of cytokines and chemokines. HY: Histological evaluations of coronary arteritis. NNM: Preparation of CAWS. NO: Preparation of CAWS. TS: Planning treatments with MZR and IgG, and clinical evaluation. TO: Planning treatments with MZR and IgG, and clinical evaluation. KS: Measurement and analysis of cytokines and chemokines, correspondence to all evaluation of this study. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We thank Dr. Shiro Naoe (Department of Biomedical Engineering, Toho University of Yokohama, Yokohama). We are also grateful to Mr. Kazuo Tomizawa of NIID for excellent assistance with animal experiments.

Author details

¹Department of Pathology, Toho University Ohashi Medical Center, Meguro-ku, Tokyo, 153-8515, Japan. ²Inflammation Program, Dept. of Immunology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Chiba, 260-8670, Japan. ³Laboratory for Immunopharmacology of Microbial Products, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan. ⁴Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center, Ota-ku, Tokyo, 143-8541, Japan. ⁵Kure Kyosai Hospital, Kure, Hiroshima, 737-8505, Japan.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 3 April 2011 Accepted: 29 September 2011
Published: 29 September 2011

References

1. Kawasaki T: Acute febrile muco-cutaneous lymph node syndrome in young children with unique digital desquamation. *Jpn J Allergol* 1967, **16**:178-222.
2. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H: New infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974, **54**:271-276.
3. Furusho K, Sato K, Soeda T, Matsumoto H, Okabe T, Hirota T, Kawada S: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1983, **10**(8363):1359.
4. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Chihara I, Aoyama Y, Kotani K, Yanagawa H: Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey. *J Epidemiol* 2010, **20**:302-307.
5. Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW: Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993, **123**:657-659.
6. Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A: Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999, **135**:465-469.
7. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A: Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006, **113**:2606-2612.
8. Villain E, Kachaner J, Sidi D, Blaysat G, Piéchaud JF, Pedroni E: Trial of prevention of coronary aneurysm in Kawasaki's disease using plasma exchange or infusion of immunoglobulins. *Arch Fr Pediatr* 1987, **44**:79-83.
9. Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Ito S, Nakamura T, Yasui K, Kimura H, Yokota S: Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004, **163**:263-264.
10. Mori M, Imagawa T, Katakura S, Miyamae T, Okuyama K, Ito S, Nakamura T, Kimura H, Yokota S: Efficacy of plasma exchange of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin. *Mod Rheumatol* 2004, **14**:43-47.
11. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP: Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996, **128**:146-149.
12. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD: Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000, **105**:E78.
13. Zaitsum M, Hamasaki Y, Tashiro K, Matsuo M, Ichimaru T, Fujita I, Tasaki H, Miyazaki S: Ulinastatin, an elastase inhibitor, inhibits the increased mRNA expression of prostaglandin H2 synthase-type 2 in Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2000, **181**:1101-1109.
14. Miura M, Ohki H, Tsuchihashi T, Yamagishi H, Katada Y, Yamada K, Yamashita Y, Sugaya A, Komiyama O, Shiro H: Coronary risk factors in Kawasaki disease treated with additional gammaglobulin. *Arch Dis Child* 2004, **89**:776-780.
15. Uehara R, Yashiro M, Oki I, Nakamura Y, Yanagawa H: Re-treatment regimens for acute stage of Kawasaki disease patients who failed to respond to initial intravenous immunoglobulin therapy: analysis from the 17th nationwide survey. *Pediatr Int* 2007, **49**:427-430.
16. Iwashima S, Seguchi M, Matubayashi T, Ohzeki T: Ulinastatin therapy in Kawasaki disease. *Clin Drug Investig* 2007, **27**:691-696.
17. Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T: Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporine A therapy. *Pediatr Infect Dis* 2001, **20**:635-637.
18. Adachi S, Sakaguchi H, Kuwahara T, Uchida Y, Fukao T, Kondo N: High regression rate of coronary aneurysms developed in patients with immune globulin. *Tohoku J Exp Med* 2010, **220**:285-290.
19. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS: Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004, **31**:808-810.
20. Saji T, Kemmotsu Y: Infliximab for Kawasaki syndrome [reply]. *J Pediatr* 2006, **149**:426.
21. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, Melish ME, Jackson MA, Asmar BI, Lang DJ, Connor JD, Capparelli EV, Keen ML, Mamun K, Keenan GF, Ramilo O: Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008, **153**:833-838.
22. Shirley DA, Stephens I: Primary treatment of incomplete Kawasaki disease with infliximab and methylprednisolone in a patient with a contraindication to intravenous immune globulin. *Pediatr Infect Dis J* 2010, **29**:978-979.
23. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE, Baker A, Fulton DR, Sundel RP, Newburger JW: Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr* 2011, **158**:644-649.
24. Ishikawa H: Mizoribine and mycophenolate mofetil. *Curr Medicinal Chem* 1999, **6**:575-597.
25. Yokota S: Mizoribine: Mode of action and effects in clinical use. *Pediatr Int* 2002, **44**:196-198.
26. Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki J, Onishi N, Takahashi A, Isome M, Nozawa R, Suzuki H: Efficacy of multidrug therapy combined with mizoribine in children with diffuse IgA nephropathy in comparison with multidrug therapy without mizoribine and with methylprednisolone pulse therapy. *Am J Nephrol* 2004, **24**:576-581.
27. Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Iijima K, Honda M: Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group: combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: a pilot study. *Pediatr Nephrol* 2008, **23**:757-763.
28. Honda M: Nephrotic syndrome and mizoribine in children. *Pediatr Int* 2002, **44**:210-216.
29. Hirayama K, Kobayashi M, Hashimoto Y, Usui J, Shimizu Y, Hirayama A, Yoh K, Yamagata K, Nagase S, Nagata M, Koyama A: Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2004, **44**:57-63.

30. Ohtomo Y, Fujinaga S, Takada M, Murakami H, Akashi S, Shimizu T, Kaneko K, Yamashiro Y: **High-dose mizoribine therapy for childhood-onset frequently relapsing steroid-dependent nephritic syndrome with cyclosporine nephrotoxicity.** *Pediatr Nephrol* 2005, **20**:1744-1749.
31. Takahashi K, Oharaseki T, Wakayama M, Yokouchi Y, Naoe S, Murata H: **Histopathological features of murine systemic vasculitis caused by *Candida albicans* extract - an animal model of Kawasaki disease.** *Inflamm Res* 2004, **53**:72-77.
32. Okubo M, Chen XM, Kamata K, Masaki Y, Uchiyama T: **Suppressive effect of mizoribine on humoral antibody production in DBA/2 mice.** *Transplantation* 1986, **41**:495-498.
33. Takahashi K, Oharaseki T, Nagai-Miura N, Ohno N, Ishida-Okawara A, Yamada H, Kaneshiro Y, Naoe S, Suzuki K: **Administration of human immunoglobulin inhibited development of vasculitis in a murine model of vasculitis induced with CAWS, *Candida albicans* water soluble fraction.** *Modern Reumatol* 2010, **20**:160-167.
34. Tomizawa K, Nagao T, Kusunoki R, Saiga K, Oshima M, Kobayashi K, Nakayama T, Tanokura M, Suzuki K: **Reduction of MPO-ANCA epitopes in SCG/Kj mice by 15-deoxyspergualin treatment restricted by IgG2b associated with crescentic glomerulonephritis.** *Rheumatology (Oxford)* 2010, **49**:1245-1256.
35. Jibiki T, Terai M, Kohno Y: **High concentrations of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in urine of patients with acute Kawasaki disease.** *Eur J Pediatr* 2004, **163**:749-750.
36. Oharaseki T, Kameoka Y, Kura F, Persad AS, Suzuki K, Naoe S: **Susceptibility loci to coronary arteritis in animal model of Kawasaki disease induced with *Candida albicans*-derived substances.** *Microbiol Immunol* 2005, **49**:181-189.
37. Nagi-Miura N, Shingo Y, Adachi Y, Ishida-Okawara A, Oharaseki T, Takahashi K, Naoe S, Suzuki K, Ohno N: **Induction of coronary arteritis with administration of CAWS (*Candida albicans* water-soluble fraction) depending on mouse strains.** *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2004, **26**:527-543.
38. Koyama H, Tsuji M: **Genetic and biochemical studies on the activation and cytotoxic mechanism of bredinine, a potent inhibitor of purine biosynthesis in mammalian cells.** *Biochem Pharmacol* 1983, **32**:3547-3553.
39. Gan L, Mohammad R, Seyedsayamdost S, Shuto S, Matsuda A, Gregory A, Hedstrom PL: **The immunosuppressive agent mizoribine monophosphate forms a transition state analogue complex with inosine monophosphate dehydrogenase.** *Biochemistry* 2003, **42**:857-863.
40. Kusumi T, Tsuda M, Katsunuma T, Yamamura M: **Dual inhibitory effect of bredinin.** *Cell Biochem Func* 1988, **7**:201-204.
41. Kikuchi Y, Imakiire T, Yamada M, Saigusa T, Hyodo T, Hyodo N, Suzuki S, Miura S: **Mizoribine reduces renal injury and macrophage infiltration in non-insulin-dependent diabetic rats.** *Nephrol Dial Transplant* 2005, **20**:1573-1581.
42. Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, Hasegawa H, Kawachi H, Nikolic-Paterson DJ, Uchiyama M: **Contrasting effects of steroids and mizoribine on macrophage activation and glomerular lesions in rat Thy-1 mesangial proliferative glomerulonephritis.** *Am J Nephrol* 2010, **31**:273-282.
43. Sonda K, Takahashi K, Tanabe K, Funchinoue S, Hayasaka Y, Kawaguchi H, Teraoka S, Toma H: **Clinical pharmacokinetic study of mizoribine in renal transplantation patients.** *Transplant Proc* 1996, **28**:3643-3648.
44. Turka LA, Dayton J, Sinclair G, Thompson CB, Mitchell BS: **Guanine ribonucleotide depletion inhibits T cell activation.** *J Clin Invest* 1991, **87**:940-948.

doi:10.1186/1546-0096-9-30

Cite this article as: Takahashi et al.: Mizoribine provides effective treatment of sequential histological change of arteritis and reduction of inflammatory cytokines and chemokines in an animal model of Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology* 2011 **9**:30.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



⑩ 川崎病

川崎病は乳児・幼児に発症する原因不明の血管炎症候群である。川崎病全国調査結果によると、現在年間1万人以上の新規川崎病患者が発生しており（図）、累積患者数は20万人を超える。罹患率は性差があり（男女比1.4：1）、人種差も認める（日本人>アジア系>黒人>白人）。後遺症として冠動脈病変（心臓を栄養する血管のこぶ）を合併することが知られており、先進国における後天性心疾患最大の原因である。

本稿では、川崎病の病態、臨床症状、治療、後遺症等を概説し、看護のポイントについて解説する。次に挙げるホームページより川崎病関連の情報を得ることができるため、一度サイトを訪れていただくことをお勧めする。

- 日本川崎病学会ホームページ
<http://www.jskd.jp/>
- 日本川崎病研究センターホームページ
<http://www.kawasaki-disease.org/index2.html>
- 自治医科大学公衆衛生学ホームページ（川崎病全国調査結果）
<http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasaki.html>
- RAISE Studyホームページ <http://raise.umin.jp/>
- 急性期川崎病治療のガイドライン
<http://www.jskd.jp/info/pdf/guide.pdf>
- 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年改訂版）
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ogawasy_h.pdf
- 川崎病の管理基準（日本川崎病研究会運営委員会編〈2002年改訂〉）
<http://www.jskd.jp/info/pdf/kawakijun.pdf>

群馬大学大学院 小児科学分野
助教 小林 徹



1997年群馬大学卒業後、主に群馬県立小児医療センターで小児循環器疾患の診療に携わり、2008年より現職。先天性心疾患診療と共に川崎病に関連した臨床研究を行い、現在、重症川崎病患者に対する大規模臨床試験（RAISE Study）の研究事務局代表として新たな治療法の開発に携わっている。

東邦大学医療センター大森病院
小児科 教授 佐地 勉

川崎病の基礎知識

■病態

川崎病は、小児期に好発する原因不明の血管炎症候群であり、組織学的には全身の小～中型動脈における血管炎である。その疫学像からは、何らかの感染症がきっかけになって体内で免疫システムの異常活性化が生じ、さまざまな臨床症状・合併症が出現すると考えられている。流行はするが伝染はしないため、病棟内で集団発生することはない。

急性期はさまざまな免疫反応を誘導する炎症性サイトカインの上昇が報告されており、高サイトカイン血症が川崎病の主病態であることが分かってきた。歴史的にも多くの病原体の関与が研究されてきたが、いずれも確証とはなっていない。この宿主側の因子としては、リンパ球の異常な活性を示す一部の子どもたちがかかりやすく、後遺症を残しやすいことが判明している。

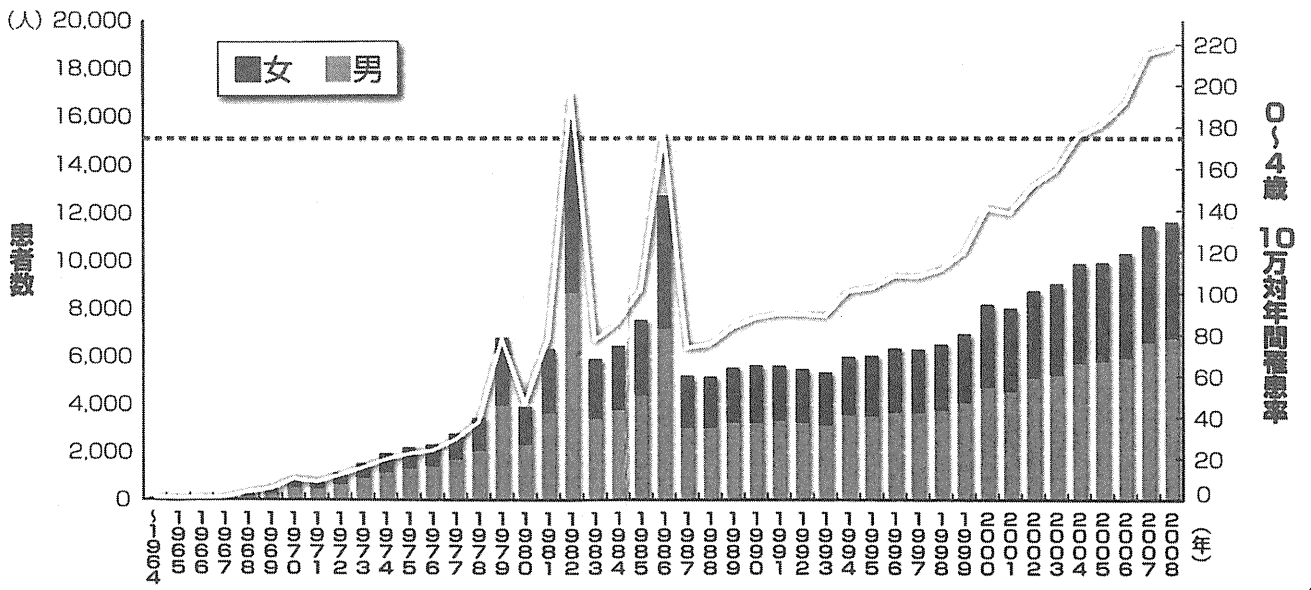
■臨床症状と臨床経過

川崎病は、疾患概念の提唱後40年が経過したが、いまだ原因は特定されていない。そのため、川崎病に特徴的な症状に基づき、いわゆる症候群として確定診断されている。川崎病は、川崎病診断の手引き改訂5版（付表）に基づき、診断する。主要症状の特徴を次に示す¹⁾。

発熱

通常初発症状が発熱で、39℃以上の高熱であ

図 ■ 新規川崎病患者数と罹患率（第20回川崎病全国調査成績）



日本川崎病学会ホームページ

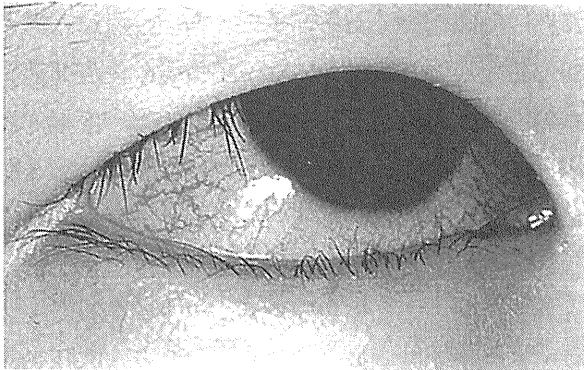


写真1 ■ 眼球結膜充血

ることが多い。乳児ではぐったりとして非常に機嫌が悪く、年長児では全身倦怠感を訴えることが多いため、多くの症例で一般感冒とは異なる重症感を感じる。

眼球結膜充血

片側ではなく両側の眼球結膜（いわゆる白眼）の血管が拡張し、結膜全体がピンク～赤色に充血する（写真1）。眼脂はないかごくわずかであるところがアデノウイルス感染症（プール熱）と異なる。

口唇・口腔所見

口唇は口紅を塗ったように赤くなり、所見の強い症例では口唇全体が腫脹して亀裂や出血を伴う

日本川崎病学会ホームページ

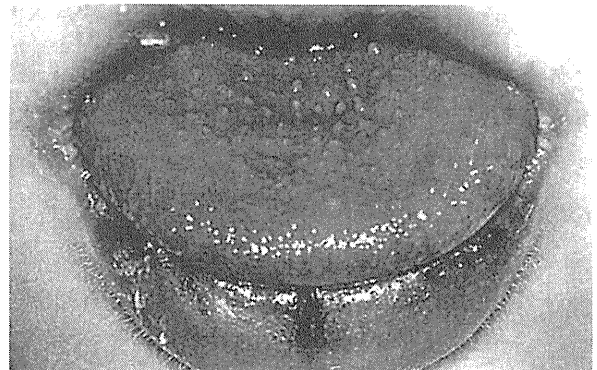


写真2 ■ 口唇の紅潮といちご舌

ことがある。舌は全体的に発赤腫脹し、舌乳頭の肥大が起こるため、溶連菌感染症類似的「いちご舌」の所見を認める（写真2）。口腔粘膜は全体に発赤するが、扁桃に白苔が付着することがほとんどないところがEBウイルス感染症や溶連菌感染症と異なる点である。

不定形発疹

どのような発疹でも川崎病の主要症状の一つとなり得るとされているが、典型的な発疹の形態は多形滲出性紅斑のような大小不同で部分的に癒合する平坦、ないしはやや膨隆する斑状疹である（写真3-①）。左上腕のBCG接種部位が発赤・腫脹することは年少児における特徴的な所見である

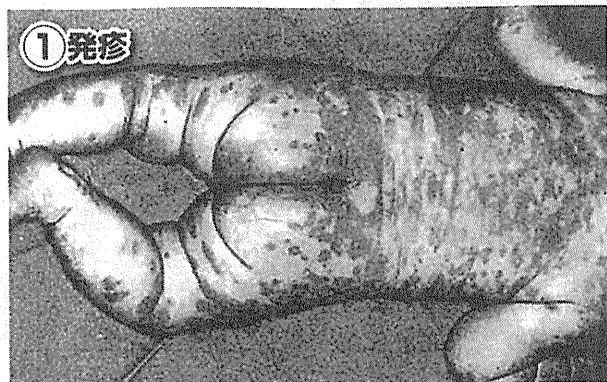


写真3 ■不定形発疹

(写真3-②)。BCG発赤は、接種後1年以内に生じるものが大部分のため、年長児における診断価値は乏しい。川崎病診断基準としては参考条項として位置づけられている。

四肢末端の変化

手掌と足底や指関節部分が発赤腫脹し、指で圧迫しても圧痕が残らない硬性浮腫を呈する。典型的な症例では、指全体がソーセージのように腫脹して光沢を持つ(写真4-①)。病状が回復期に入ると(発症後1~2週間程度)指先部と爪床の境界(指の最先端)からべろっと皮が一塊になって剥け落ちる膜様落屑を認める(写真4-②)。四肢末端の発赤腫脹の程度が強かった症例ほど膜様落屑の範囲・程度共に増強し、手袋を取ったように手掌全体が膜様落屑する症例もある。

非化膿性頸部リンパ節腫脹

観察できる頸部リンパ節腫脹の多くは胸鎖乳突筋下リンパ節腫脹である。典型例では、大人の拇指頭大以上(直径1.5cm以上)の大きさとなり、



写真4 ■四肢末端の変化

1個以上のリンパ節が集塊として触知される。リンパ節は、しばしば片側性で、比較的硬く、波動を生じず、穿刺しても膿は吸引されない。鶏卵大以上の大きな頸部リンパ腫大を呈する症例では、周辺皮膚は発赤し、強い圧痛がある(写真5)。痛みのため患側に首を曲げ続ける症例も時に認める。

他の主要症状と比較してその出現頻度は70%前後と低く、特に1歳以下の乳児ではさらに低頻度である。しかし4歳以上の年長例においては、発熱と共に病初期から出現することが多く、川崎病早期診断の大きな補助所見となる。抗菌剤に反応不良な化膿性頸部リンパ節炎や流行性耳下腺炎として治療をされる場合もあるため、注意が必要である。

各症状の出現する順序は症例によって異なり、同時にいくつかの主要症状が出現することもあれば、1つずつ出現して気づかれる場合もある。また、いくつかの症状が同時に出現していることも



写真5 ■非化膿性頸部リンパ節腫脹

あれば、出現している日が別のこともあるため、注意深く経過を観察し、記録しておくことが、正しく川崎病を診断する上で重要な点である。

川崎病は、無治療でも数週間の経過で解熱し、すべての急性期症状は消失する。しかし、発熱が長期間続いた症例ほど、後遺障害である冠動脈障害の出現頻度が増すため、早期診断と早期治療による冠動脈障害出現の予防が重要となる。

■合併症・後遺症

川崎病に起因する急性期合併症は非常に多彩である（『川崎病診断の手引き改訂5版』参考条項参照）。中でも、肝逸脱酵素上昇、無菌性膿尿、胆嚢腫大、麻痺性イレウスは比較的頻度が高く、川崎病の早期診断において有用な所見である。

川崎病の後遺障害で最も重要なものは、心臓障害、特に冠動脈病変である。冠動脈病変は狭心症や心筋梗塞、突然死といった心事故を起こす原因となるため、川崎病急性期治療最大の目標は、いかに冠動脈病変を抑制するかの1点に尽きる。冠動脈病変は、無治療ではその25%に形成するが、近年の治療法の進歩によって、冠動脈瘤の頻度は急性期では10%、1カ月時では3%程度にまで減少した。しかし、高率に心事故を起こす冠動脈内径8mm以上の巨大冠動脈瘤患者（写真6）は年間30例程度新たに発生しており、しかも巨大冠動脈瘤患者は近年減少傾向が認められないことが大きな問題である。

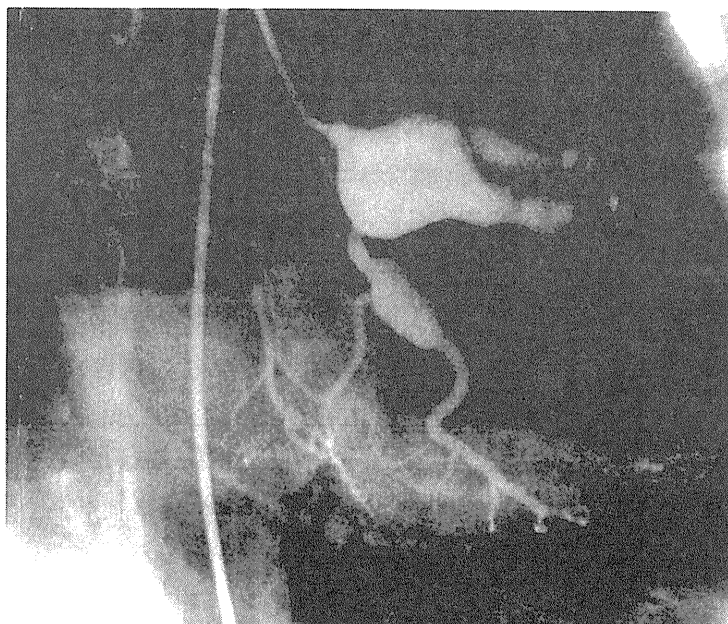


写真6 ■巨大冠動脈瘤

治療

■急性期治療

基本的には、2003年に日本小児循環器学会より提唱された『川崎病急性期治療のガイドライン』に沿って治療する。急性期治療の核となる治療法は、2g/kg 1回投与の免疫グロブリン超大量（IVIG）療法と、アスピリン30mg/kg/dayの併用である。診断後できるだけ早期にIVIGを行うことが、冠動脈病変抑制のためには極めて重要である。遅くとも、発症後10病日以内にIVIGを実施することを目標とする。

一方で、IVIG後も臨床症状や血液検査所見が改善しないIVIG不応例も約15～20%存在する。このような重症川崎病患者に対する治療法は、残念ながらまだ確立されていない。現在は、IVIGの再投与、ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制薬、生物学的製剤であるインフリキシマブ、エラスターゼ阻害薬であるウリナスタチン、血漿交換などの追加治療が各施設の方針に従って実施されている。

また、一般的な管理方法として、過剰な輸液を避けることは極めて重要である。川崎病急性期は、血管炎によって血漿成分が血管外に漏出しており、

抗利尿ホルモンの過剰分泌によって体内は水分過多となっている。過剰輸液は冠動脈に対する圧力を増加する方向に働くため、冠動脈障害を助長する。そのため筆者は、IVIG投与中はIVIG以外の輸液を行わず、体重が増加していく児やIVIG不応例といった重症患者に対しては利尿剤やβ遮断薬を積極的に使用し、できる限り血管に対する圧力を下げよう心がけている。

■慢性期治療

解熱し、急性期症状が消失した児に対しては、冠動脈病変の程度によって治療法を選択する。

冠動脈病変を生じなかった患者には、2カ月間抗血小板薬を継続する。アスピリンは3～5 mg/kg/day分1に減量して投与し、2カ月後の検査で異常所見がないことを確認したら内服終了とする。軽度～中程度の冠動脈病変を残存した患者には、アスピリンの投与を継続し、冠動脈病変が正常化するようならアスピリンの投与を中止する。8mmを超える重度の冠動脈病変を合併した患者は、心事故の高リスク群であるため、抗血小板薬に抗凝固療法（ワーファリン0.05～0.1mg/kg分1）を併用する。ワーファリンの効果は個人差が大きいいため、PTINRを2.0前後に保つよう用量を調節する。

看護のポイント

■患児へのケアポイント

診断前

川崎病患者の中には、急性期症状がそろそろ前に

入院となり、入院中に川崎病と診断される症例も散見される。特に6カ月未満の乳児は不明熱として入院となり、4歳以上の幼児は化膿性頸部リンパ節炎の初期診断で入院することもある。そのような患者の場合は、発疹や眼球結膜の充血、手足の発赤やむくみ、口唇の所見が出現しないか、注意深く観察することが重要である。

急性期

川崎病と診断された症例の大部分はIVIGが投与されるが、IVIG投与時にショック症状（血圧低下、頻脈、顔色不良、多呼吸）を呈する患者が2%程度存在するため、注意が必要である。IVIG製剤の投与速度が速いほどショック症状を起こしやすいため、投与開始直後は投与速度を遅くし、心電図やSpO₂モニターを装着して頻繁に血圧や心拍数、呼吸数等をモニタリングすることが重要である。ショック症状がないことを確認できたら、投与速度を上げる。

また、冷蔵保存されている液状製剤を室温に戻さずに投与するとショック症状を起こしやすいため、液状製剤は必ず室温に戻してから投与する。自施設では、投与前、5分、10分、15分、30分とバイタルチェックを行い、ショック症状がないことを確認した後に投与速度を上げ、バイアル交換時にバイタルサインのチェックを行っている。

川崎病患者のIVIG投与時のクリニカルパスを作成することが望ましい。

IVIG投与によって主要症状がどのように変化するかを詳細に観察することも重要である。一般的

すごい先輩ナース！
ここに記述して！
ナレッジワーカー

経験のワザ

現場で生きる「看護の応用力」を
新人指導できる本
すごい先輩の注射は「痛くない」！
うまい移動介助は「安心感」！

聖マリアンナ医科大学病院
監修 高橋 恵 副院長・看護部長
執筆 看護部（ナレッジワーカー）
認定看護師など58名

教え方を教えるプロ
田中省三 執筆 国立大学法人愛媛大学 客員准教授
プレゼンテーション&
教え方専門コンサルタント

QRコード

患者に合った看護のワザ

新刊

B5判 244頁
定価 3,300円（税込）

病棟看護師だからできる
退院支援

退院困難な患者を
支援するノウハウが満載！
受持ち看護師だから退院後の生活が見える！
退院支援の即戦力に！

社会福祉法人聖隷福祉事業団
総合病院 聖隷浜松病院

QRコード

主文内容
●聖隷浜松病院における地域連携・退院支援
●聖隷浜松病院における退院支援の実際
●病棟・外来におけるプライマリナースと
院内退院支援看護師による退院支援事例 ほか

B5判 288頁
定価 3,900円（税込）

には、より早期に主要症状が改善した患者では冠動脈病変の合併頻度が低い。一方で、IVIG投与後24時間たっても37.5℃未満に解熱しないIVIG不応例は、冠動脈病変合併頻度の高リスク群である。適切な追加治療を行うと共に、主要症状の変化、心不全症状の有無の観察、尿測、水分バランスの測定、定期的な体重測定による適切な水分管理が求められる。

■亜急性期

解熱し、全身状態が改善した亜急性期の川崎病患者は、冠動脈病変の有無によってその対応が異なる。

中等度～重度の冠動脈病変を合併した患者は、冠動脈内血栓を形成し、心筋梗塞を起こす可能性があるため、心電図モニターを装着して心電図変化を観察すること、虚血症状の有無について観察することが求められる。抗凝固療法を行っている患児は転落予防や出血症状の有無を観察する。特に、抗凝固療法開始直後はPTINRの値が安定していないため、血栓形成や出血に十分注意する。

冠動脈病変を合併しなかった患者は、心筋梗塞を起こすリスクはほとんどない。膜様落屑部位をいじって出血したり、口唇の亀裂から出血したりして痛みを訴える患児には、白色ワセリンなどを塗布し、患部の保護をする。BCG接種部位が強く発赤した患児は、発赤した部位が大きく痂皮化するが、痂皮を人為的に剥がすと出血するため、自然に剥け落ちるのを待つ。

■再燃した場合の対処

主要症状がいったん改善した後、再発熱と共に再び症状が出現する再燃は、川崎病患者全体で4%ほど存在する。感冒様症状の有無や主要症状の変化を観察し、再燃が強く疑われるようならば、適切な追加治療を行う。

■家族へのアプローチのポイントと精神的支援・不安軽減

川崎病という病名は比較的知られているものの、

公害病や気管支喘息と間違っていて認識されている場合も多い。まずは、正確な情報を家族に提供することが肝心である。

先に紹介したRAISE Studyホームページでは、川崎病の歴史や病態、合併症、治療法などを動画で解説している²⁾ので、一覧いただきたい(<http://raise.umin.jp/dvd.html>)。また、日本川崎病学会が作成した「川崎病と免疫グロブリン療法について」³⁾は、IVIGの安全性と有効性が詳細に説明されているので、家族への情報提供にご活用いただきたい。これは、同学会のホームページからフリーでダウンロードできる(<http://www.jskd.jp/info/pdf/globulin2.pdf>)。

いまだ原因不明の川崎病ではあるが、治療法の進歩によって予後は改善していることを丁寧に説明すれば、家族の不安軽減の一助となる。

■退院の指導と後遺症・外来フォロー

IVIGを投与し速やかに解熱した患児は、1週間前後の入院期間で退院となることが多い。しかし、川崎病の炎症は数カ月単位で残存するため、「退院＝完治」ではないことを十分理解してもらい、次のことを指導することが重要である。

- ①激しい運動を避ける
- ②アスピリンの内服をきちんと継続する
- ③アスピリン内服中は出血が止まりにくいいため、転落や外傷には十分に注意する
- ④ライ症候群発症のリスクをできるだけ下げるため、インフルエンザや水痘患者との接触を極力避ける
- ⑤再発熱時に川崎病症状が複数出現していないか観察する
- ⑥定期的に受診し、検査をする
- ⑦経口ポリオを除く生ワクチンはIVIG投与後6カ月間は接種しない

後遺症を残した患児にも基本的にこれらの指導を行うが、ワーファリンを内服している患児には、特に出血のリスクを詳細に説明すると共に、出血が止まりにくい場合は薬が効きすぎていることもあり得るので、受診して血液検査するよう指導する。

また、川崎病に罹患した患者は数十年後に冠動脈疾患に罹患するリスクが高いことが予想されている。そのため、川崎病罹患時の情報を患者から内科医に提供できるように準備することはとても重要である。急性期にどのような症状が出現し、どのような治療が行われたか、心臓障害はどの程度かを記載する「川崎病急性期カード」が現在広く用いられている。主治医に記載を依頼し、家族には母子手帳に入れて保管していただくよう指導する。

看護師さんへアドバイス

川崎病看護のポイントは、発見者である川崎富作氏がおっしゃるように、「丁寧に患者を観察すること」だと思う。診断、免疫グロブリンの安全性、有効性いずれも臨床症状やバイタルサインの変化で判断する。

患者の最も近くにいる看護師の視点やバイタルチェックの結果は、医師が治療方針を決定する際にとても重要な所見となる。ご自分が川崎病診療の最前線で戦っていることを意識していただくと共に、家族の不安が少しでも和らぐよう、さまざまな資料を活用して患者と家族を支援していただくことを期待している。

引用・参考文献

- 1) 日本川崎病学会ホームページ
<http://www.jskd.jp/info/photo.html> (2011年8月閲覧)
- 2) RAISE Studyホームページ：川崎病ってこんな病気
<http://raise.umin.jp/dvd.html> (2011年8月閲覧)
- 3) 日本川崎病学会ホームページ：川崎病と免疫グロブリン療法について
<http://www.jskd.jp/info/pdf/globulin2.pdf> (2011年8月閲覧)

発達年齢に考慮したプレパレーションを病棟で行うための知識と準備

実践できる プレパレーション

「手作りできるキッド」と「チームとして取り組むためのしくみ」を合わせて紹介!

社会医療法人真美会 中野こども病院



守永美希氏
看護師長



中西真須美氏
医療保育室
病棟保育主任

日本で数少ない、民間の子ども専門病院。子どもの立場を大切にしたい温かい医療を実践。プレパレーションという言葉が一般的に知られる前から、子どもが安心して治療・処置・検査などを受けられるよう努力を重ねている。講師の守永氏は病棟棟師長として現任教育、看護・保育学生への指導を担当、中西氏は「医療保育専門士」（日本医療保育学会認定資格）の第1期生であり、医療保育のスペシャリストとして活躍している。

大阪 11年 11/26 (土) 10:00~16:00 田村駒ビル
参加料 本誌購読者 15,000円 一般 18,000円
共に税込

もっと効果的にプレパレーションを取り入れられる工夫!

プログラム ★11853

1. 子ども専門病院としての プレパレーション実践の基本姿勢

- 1) プレパレーションの基礎知識
- 2) プレパレーションを実践させるための他職種との連携
- 3) 医療保育専門士の役割

2. こども・家族の不安を軽減し、 信頼関係を構築するために

- 1) 子どもの視点に立ったコミュニケーション技術
- 2) 子どもの視点に立った環境づくり

3. 動画・スライドで紹介する プレパレーションの具体的手法

- 1) 病院ごとの紹介～キワニズドールの紹介
- 2) 病気について(喘息) 3) 検査について(採血、脳波、腰椎穿刺)
- 4) 処置について(与薬・吸入など) 5) 食事の意欲を引き出す

4. グループワーク

研修を受けて今後自施設で取り組みたいことを話し合います。

5. その他 手作りおもちゃの紹介

子どもの心に準備を促し、遊びを通じた コミュニケーションで信頼関係を育む

いまやプレパレーションについては日本の小児科で広く知られるようになりました。しかし、ルーティンとして取り入れられている病院は決して多くありません。一般病院の中の小児科で、どこまで「子どものための」プレパレーションが実践できるか、このセミナーでは多くのヒントが見つかります。忙しい業務をやりくりしてでも、患児とプレパレーションを通して触れ合うことは小児看護の醍醐味に触れる貴重な時間にもなるでしょう。



冠動脈超音波検査の標準化

Fuse Shigeto 布施 茂登 ^{1,2)}	Kobayashi Toru 小林 徹 ^{1,3)}	Sakamoto Naoko 坂本なほ子 ^{1,4)}	Katou Hitoshi 賀藤 均 ^{1,5)}
Arakaki Yoshio 新垣 義夫 ^{1,6)}	Ogawa Shunichi 小川 俊一 ^{1,7)}	Saji Tsutomu 佐地 勉 ^{1,8)}	Hamaoka Kenji 濱岡 建城 ^{1,9)}

¹⁾日本川崎病学会小児冠動脈内径標準値作成小委員会 ²⁾NTT東日本札幌病院小児科
³⁾群馬大学医学部小児科 ⁴⁾国立成育医療研究センター研究所成育社会医学研究部成育疫学研究室
⁵⁾国立成育医療センター第一専門診療部循環器科 ⁶⁾倉敷中央病院小児科 ⁷⁾日本医科大学小児科
⁸⁾東邦大学医療センター大森病院小児科 ⁹⁾京都府立医科大学小児循環器腎臓学

はじめに

川崎病の冠動脈障害の診断のために、冠動脈超音波検査が必須であることは論を待たない。しかし、冠動脈超音波検査は2004年のAHAの川崎病ガイドライン¹⁾でも、左冠動脈回旋枝(LCX)と第一対角枝(D1)を誤解して図示している(近畿大学医学部小児科、渡辺 健先生からの私信)。国内においても、冠動脈超音波検査の精度は施設により無視できないばらつきがある。

この一因に冠動脈超音波検査の指針が出されていないことがあると考え、日本川崎病学会小児冠動脈内径標準値作成小委員会では、冠動脈超音波検査の標準法²⁾を作成した。以下にこれを解説し、川崎病診療の一助としたい。

冠動脈の解剖

冠動脈超音波検査を施行するためには、冠動脈の解剖を理解することが重要である。図1, 2に冠動脈の模式図を、表1に冠動脈の名称³⁾を示す。なお、冠動脈の名称(番号)は分枝部(分枝部までを含む)を境界とすると定義されている。

さらに、冠動脈瘤の好発部位は、冠動脈分枝部であるので分枝部に注意しながら検査を行うことが重要である。また、観察対象の冠動脈は、主に心臓の外表面を走行する(図3)。

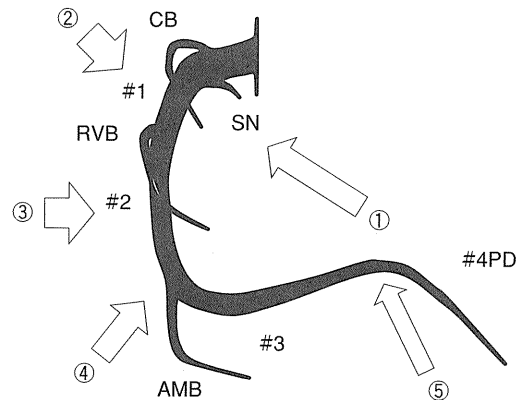


図1 右冠動脈

CB : conus branch, SN : sinus node branch, RVB : right ventricular branch, AMB : acute marginal branch.
 ①~⑤は図4に対応している。

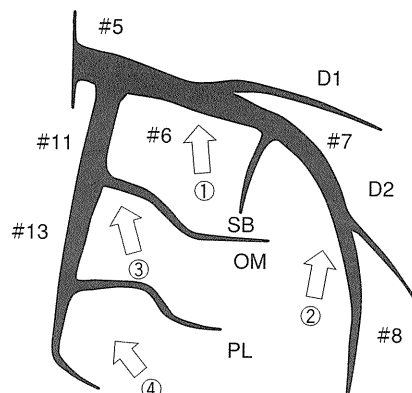


図2 左冠動脈

D1 : first diagonal branch, D2 : second diagonal branch, SB : septal branch, OM : obtuse marginal branch, PL : posterior lateral branch
 ①~④は図5に対応している。

表1 冠動脈の名称

	冠動脈番号	日本語表記	英語表記	略称
右冠動脈	#1	右冠動脈近位部	Right coronary artery, proximal	RCA proximal
		円錐枝	conus branch	CB
	#2	洞結節枝	sinus node branch	SN
		右冠動脈中間部	Right coronary artery, mid	RCA mid
左冠動脈	#3	右室枝	right ventricular branch	RVB
		鋭縁枝	acute marginal branch	AMB
左冠動脈	#4(#15)	右冠動脈遠位部	Right coronary artery, distal	RCA distal
	#5	右冠動脈後下行枝	Right coronary artery, posterior descending branch	4PD
		左冠動脈主幹部	Left main coronary artery	LM
	#6	左冠動脈前下行枝近位部	Left anterior descending artery, proximal	LAD proximal
		中隔枝	septal branch	SB
	#7	左冠動脈前下行枝中間部	Left anterior descending artery, mid	LAD mid
	#8	左冠動脈前下行枝遠位部	Left anterior descending artery, distal	LAD distal
	(#9)	第1対角枝	first diagonal branch	D1
	(#10)	第2対角枝	second diagonal branch	D2
	#11	左冠動脈回旋枝近位部	Left circumflex coronary artery, proximal	LCX proximal
		鈍角枝	obtuse marginal branch	OM
	#13	左冠動脈回旋枝遠位部	Left circumflex coronary artery, distal	LCX distal
		後側壁枝	posterior lateral branch	PL

()内の冠動脈番号はあまり使用されない。

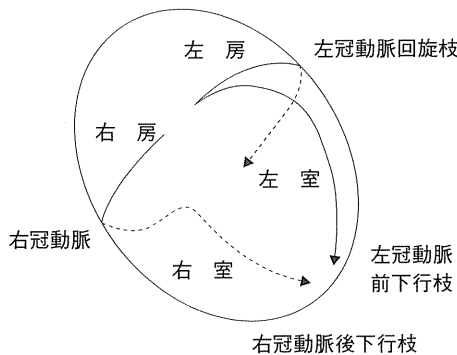


図3 冠動脈の走行イメージ

Epicardial coronary artery (心臓外表面の冠動脈)を矢印の曲線で示した。

左右の冠動脈は房室間溝、室間溝を走行している。

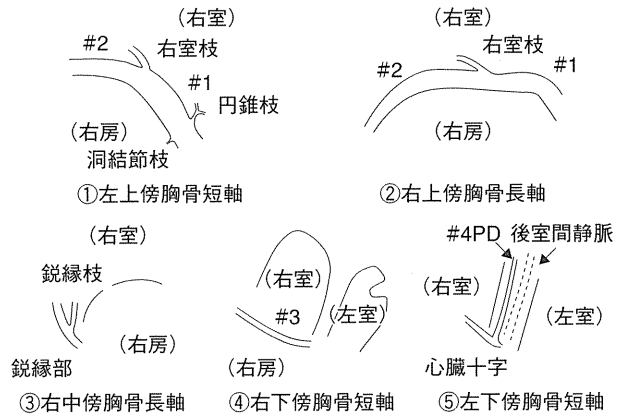


図4 右冠動脈超音波画像の模式図

#1: 右冠動脈近位部, #2: 右冠動脈中間部, #3: 右冠動脈遠位部, #4PD: 右冠動脈後下行枝。

冠動脈へのアプローチ方法

1. 右冠動脈(図4)

左上傍胸骨部短軸像にて#1と円錐枝, #2の一部を観察する(図4①)。右上傍胸骨部から#2と右室枝を観察する。体位を右下側臥位にすると観察しやすい(図4②)。右中傍胸骨部, または心尖部四腔断面にて, 右室鋭縁部を走行する冠動脈(#2から#3移行部)を三尖弁輪右外側に観察できる(図4③)。

右下傍胸骨から心臓下面をスキャンし, #3を観察

する(図4④)。

#3から後室間溝方向にプローブを向け, 心臓十字部, 後下行枝を観察する(図4⑤)。

2. 左冠動脈(図5)

左上傍胸骨部から大動脈起始部短軸断面で左冠動脈主幹部(#5)を観察したあと, 肺動脈を通して左冠動脈前下行枝(#6, #7, #8)が前室間溝を走行する。モニター上の右側から第1対角枝と第2対角枝がゆるやかに分枝し, 左側から中隔枝が急角度で分枝する(図5①②)。

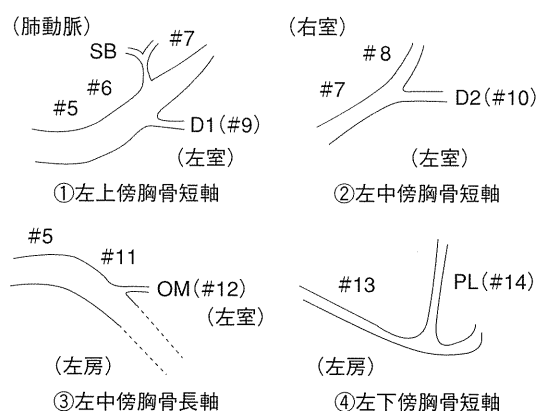


図5 左冠動脈超音波画像の模式図

#5: 左冠動脈主幹部, #6: 左冠動脈前下行枝近位部, #7: 左冠動脈前下行枝中間部, #8: 左冠動脈前下行枝遠位部, #11左冠動脈回旋枝近位部.

前下行枝を観察したあと、プローブを1肋間下げて時計方向に回転させると、回旋枝の#11と鈍角枝が観察できる(図5③)。僧帽弁輪の前左外側の房室間溝を意識すると観察しやすい。プローブをもう1肋間下げて、左房と左室の後ろの房室間溝を観察すると、#13と後側壁枝が観察できることがある(図5④)。

冠動脈計測時の注意点

画像を2～3倍程度に拡大表示し、ゲインを極力低

下させて計測する。冠動脈の径の計測は内側縁から対側の内側縁まで行い、可能であれば冠動脈径が最大になる拡張期に計測を行う。

文 献

- 1) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; **110**: 2747-2771.
- 2) Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, et al: Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. *Pediatr Int* 2010; **52**: 876-882.
- 3) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al: 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** (4 Suppl): 5-40.

Standardization of Coronary Artery Ultrasound Imaging in Children

Shigeto Fuse^{1,2)}, Toru Kobayashi^{1,3)}, Naoko Sakamoto^{1,4)},
Hiroshi Katou^{1,5)}, Yoshio Arakaki^{1,6)}, Shunichi Ogawa^{1,7)},
Tsutomu Saji^{1,8)} and Kenji Hamaoka^{1,9)}

- 1) Committee of Standardization of Coronary Artery Ultrasound Imaging in Children, Japanese Society of Kawasaki Disease
- 2) Department of Pediatrics, NTT East Japan Sapporo Hospital
- 3) Department of Pediatrics, Gunma University Graduate School of Medicine
- 4) Department of Epidemiology, Social Development Medicine, National Center for Child and Development
- 5) Department of Cardiology, National Center for Child and Development
- 6) Department of Pediatrics, Kurashiki Central Hospital
- 7) Department of Pediatrics, Nippon Medical School
- 8) The First Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center
- 9) Department of Pediatric Cardiology and Nephrology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

The Child Coronary Arterial Diameter Reference Study Group of the Japan Kawasaki Disease Society recommends ultrasound imaging as the standard method of the coronary artery in

children.

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.