



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病日未済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

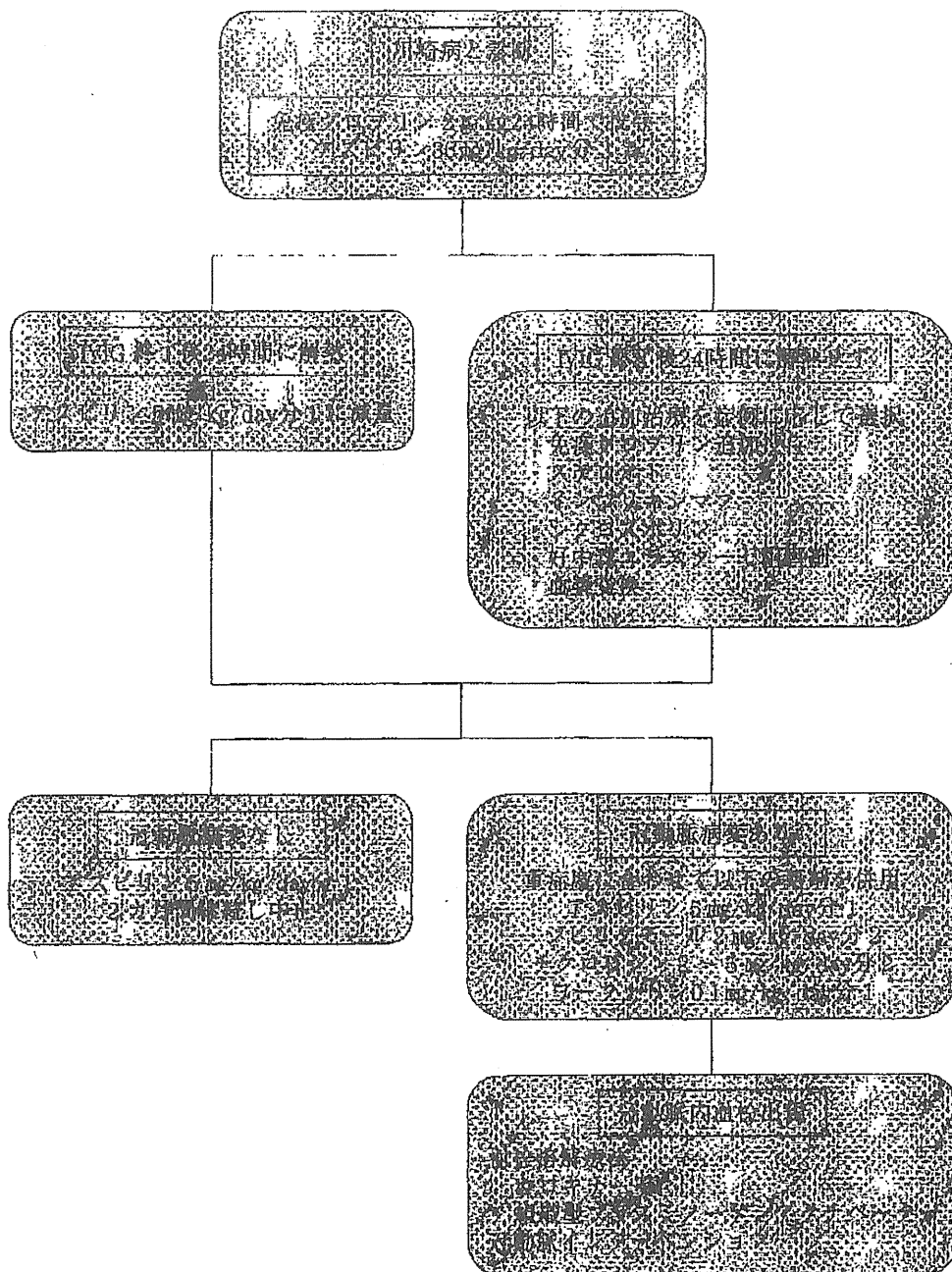


図 川崎病治療フローチャート

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ペター	
アルテプラザーゼ	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
モンテプラザーゼ	2.75万単位/kgを2～3分で静注
パミテプラザーゼ	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

る。

文 献

- 1) Newburger JW et al : 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* 110 : 2747~2771, 2004
- 2) 佐地 勉他 : 川崎病急性期治療のガイドライン. *日児誌* 107 : 1713~1715, 2003
- 3) 小川俊一他 : 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
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ogawasy_d.pdf
- 4) 中村好一他 : 第20回川崎病全国調査成績, 2009
<http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyou/20090902/kawasaki20reportv.pdf>
- 5) Muta H et al : Early intravenous gamma globulin treatment for Kawasaki disease : the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 144 : 496~499, 2004
- 6) Kobayashi T et al : Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 113 : 2606~2612, 2006
- 7) Kato H et al : Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 94 : 1379~1385, 1996

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

4. 急性期川崎病への抗サイトカイン療法 (抗TNF α 製剤 Infiximab)

東邦大学医療センター大森病院小児科教授 佐地 勉

key words Kawasaki disease, coronary arterial aneurysm, TNF α , Infiximab (Remicade)

動 向

本来生物学的製剤とは、生体が持つ活性分子を標的として作成されたものであり、抗tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子, TNF) α 製剤はこれらを阻害する目的で遺伝子工学的手法を用いて作製されたものである。現在、我が国では①炎症性腸疾患 (Crohn病), ②リウマチ性関節炎 (RA), ③Behçet病の難治性網膜ぶどう膜炎, ④乾癬, ⑤強直性脊椎炎, ⑥潰瘍性大腸炎で承認されている。

その中でInfiximab (Remicade) は、TNF α が病態の進展や重症度に深く関与しているリウマチ性疾患でその有用性が試みられ、欧米でも、小児期の若年性特発性関節炎 (JIA), 炎症性腸疾患で有用性が報告されており¹⁾, FDAでは2006年に小児Crohn病が6歳以上で承認されている。

A. 生物学的製剤

現在、我が国で承認されている抗TNF α 作用を示す生物学的製剤は、Infiximab (レミケード, 静注), Etanercept (エンブレル, 皮下注), Adalimumab (ヒュミラ, 皮下注) である。

1. Infiximabの構造

InfiximabはヒトTNF α をマウスに免疫して

得られた、マウス由来特異的抗体であるV領域の部分 (25%) と、ヒトIgG₁ κ 鎖のC領域 (75%) を結合して作られた“キメラ型モノクローナル抗体”である。1分子あたりマウスのタンパク質を約25%含むため、抗キメラ抗体 (中和抗体 HACA) が概ね40%で出現し、効果の減弱やアレルギー反応が生じることがある。そのため、RAではmethotrexate (MTX) と併用することで中和抗体の産生が抑制される。Infiximabは流血中のTNF α に結合して流血中からの除去を、またTNF産生細胞表面上のTNF α に結合して細胞破壊をきたす。投与経路は経静脈的であり、安定期の投与量は3~10mg/kg/8週間毎である。血中半減期は9.5日で、抗原性 (ヒト抗キメラ抗体出現の可能性) がある。TNF β には結合せず、効果を有さない特徴がある。

2. 作用機序

Infiximabは、体内で特異的にTNF α と結合する。その様式は、①soluble TNF α の中和、②受容体結合TNF α の解離と、③TNF α 産生細胞上の膜型TNF α との結合の作用がある。

まず①では、TNF α とTNFレセプター (p55とp75) との結合を阻害する。更に②では受容体に結合したTNF α を解離させる作用に加え、③

ではTNF α 産生細胞表面に発現されている膜型TNF α と結合し、補体とのCDCや抗体とのADCCを介してapoptosisを誘導し産生細胞を阻害する。TNF α 産生細胞の障害により、細胞の活性化、IL-1、IL-6などのサイトカイン産生などを抑制し炎症を沈静化する。

3. 使用方法

成人RAでは、3mg/kgを200～500mlの生理食塩水に混ぜ、2時間以上かけて点滴静注する。RAその他では、2回目をその2週間後、3回目をその4週間後、4回目以後は8週毎に投与する。急性期の川崎病では、急性疾患であること、またMTXやステロイドを併用しないことなどからも、1回の使用が適切であろう。小児では5mg/kgを1回投与量として使用する。小児Crohn病では3mg/kgまたは6mg/kgが使用されている。

B. 川崎病と抗TNF α 製剤

急性期の川崎病では、様々な炎症性サイトカイン、ケモカインや接着因子の活性化が見られ、特にTNF α は、疾患自体の重症度と冠動脈瘤の発症頻度に有意な相関があり、その使用が検討されてきた。

2004年Weissらは、IVIG不応、methylprednisolone (IMP) 不応の3歳児において45病日にInfliximabを用いてその有効性を報告した²⁾。その後、2005年Burnsら³⁾により、IVIG不応、IMP不応の川崎病17例へのInfliximabのpilot studyの成績が集計された。その結果、有効性・安全性とも短期的には満足できる結果であるが、副作用と長期予後を観察する必要があると結論された。その後も使用に関する報告が散見される⁴⁻¹³⁾。著者らも血清中IL-6がInfliximab投与により低下すると報告した⁴⁾。さらに、InfliximabはCRP、IL-6、可溶性TNF α 受容体Iなどの炎症

性マーカーは抑制するが、血管炎のマーカーであるVEGF、S100A12、MRP8/MRP14、DAMP Moleculeなどは難治例では低下させないことも報告されている¹⁴⁾。

最近の英国からの報告によれば、2009年までに39例が報告され、年齢は1カ月から13歳で、実に22例を冠動脈瘤を合併している。その多くはIVIG不応、IMP不応例であった。使用量は5mg/kg、1回が中心であるが、2～3回の投与例や、6mg/kg、10mg/kgの投与例もある¹⁰⁾。

通常、繰返し投与はinfusion reactionのriskが高いためMTX使用例以外は避けられるべきと考えられている。

全米の主要な27病院における2001年から2006年の治療報告では、IVIG不応に対して、Infliximabは4,811症例中1%で使用されており、2001年の0%から2006年の2.3%へ増加している¹⁵⁾。

最近のreviewにおいても、IVIG不応例には、IVIG追加投与か3日間のIMPまたはInfliximab投与を、との推奨がある¹⁶⁾。

実験的な川崎病類似血管炎においても、抗TNF α 製剤Etanerceptの効果が示されていた¹⁷⁾。

表1にこれまでに発表された使用報告例をまとめた²⁻¹³⁾。

C. 我が国での使用状況

我が国では、IVIG不応の難治例に対してoff-label治療薬として初めて使用されてから約4年が経過した⁴⁾。日本川崎病学会が2006～2009年の間に計4回の使用実態全国調査を行ってきた。難治性でIVIG抵抗性の重症川崎病にたいする調査の結果、2009年度までには計97症例で使用されていた。そのうち概ね80%近くでは解熱などの有効性があるが、10%前後では解熱せず、追加のIVIG等が使用されていた。大きな副作用

表1 川崎病におけるInfliximab 使用例のReview¹²⁾

報告者 (年)	症例数 男/女	年齢	用量 (mg/kg/回) 投与日	冠動脈瘤 (An)	その他
Weiss et al ²⁾ 2004	1 (1/0)	13歳	5mg×3回 15病日	両側巨大An	AN増悪なし その後2週目, 6週目に再投与
Burns et al ³⁾ 2005	16 (10/6)	0.12~13.1歳	5mg×1 (n=15) 10mg×1 (n=1) 8~53病日	11/16例	13/16例で解熱 1例 (An) 53日後死亡
Saji et al ⁴⁾ 2006	1 (1/0)	13歳	5mg×1 21病日	巨大An	解熱
Stenbog et al ⁵⁾ 2006	2 (2/0)	11週, 33週	6mg×3 38病日, 69病日	なし	解熱, An退縮 その後, 2週目, 6週目に再投与
O'Connor et al ⁶⁾ 2007	1 (1/0)	17週	5mg×2回 8,11病日	両側巨大An	2回目投与で解熱
Oishi et al ⁷⁾ 2008	1 (1/0)	11カ月	5mg×1 27病日	両側An	解熱, 一過性膨疹
Girish et al ⁸⁾ 2008	1 (1/0)	14歳	5mg×1 19病日	両側An	解熱
Burns et al ⁹⁾ 2008	12 (8/4) 不明4	0.7~3.1歳	5mg×1 7.5病日 (6~15)	5/16例	1回IVIG不応例11/12例で解熱, 2回のIVIG不応例2/4例で解熱
Brogan et al ¹⁰⁾ 2009	1 (1/0)	18歳	6mg×1 34病日	両側An	解熱
佐地ら ¹¹⁾ (使用実態調査) 2009	40 (22/18)	5例; <1y, 14例; 1-4y, 17例; >4y 4例; 不明	5mg/kg 8~29病日	11/40例	再発熱: 6例 (15%), 10日未満の使用でAn; 1/16例, 11日以後の使用でAn10/20例
Song et al ¹²⁾ 2010	16	3例; <1y, 8例; 1-4y, 5例; >4y 0.2~15歳	5~6.6mg・kg 1例は16と40病日 6~40病日	9/16例, 一過性拡大3例	1例で肝炎, 4カ月後有石胆嚢炎
Shirley et al ¹³⁾ 2010	1 (1/0)	13歳	5mg/kg 11病日以後	なし	Methylprednisoloneとの初回併用 (IVIG禁忌の症例)

は経験されておらず, 比較的安全に使用されていた。使用時期が10日以前であれば, 冠動脈瘤を形成する頻度が極めて低いとする結果がまとめられている¹¹⁾。

最近のFDA databaseによれば, 120,000例以上の副作用報告の中で, 妊娠中に抗TNF α 製剤を投与された女性から出産した小児においては, 先天性異常特にVACTERLの異常が41人の小児で報告されていた¹⁸⁾。

その他の疾患への応用として, 特に血管炎症候

群では, 巨細胞性血管炎, 高安動脈炎¹⁹⁾, ANCA関連血管炎, Churg-Strauss症候群, 皮膚型血管炎, Wegner肉芽腫でも有用性が報告されている。最近では, Stevens-Johnson症候群への治療薬としても報告されている²⁰⁾

D. 副作用

抗TNF α 製剤の5,000例に及ぶ我が国の成人RAにおける市販後調査では, 投与後6カ月まで

の副作用発現率は28%、重篤な副作用6.2%で、細菌性肺炎2.2% (108例)、ニューモシスチス肺炎0.4% (22例)、敗血症0.2% (10例)、結核0.3% (14例)、重篤な投与時反応 (infusion reaction) は0.5% (24例) であった。JIAではかえって3mg/kgの方が6mg/kgよりも副作用が多かったと報告されている²¹⁾。しかし、生物学的製剤の使用における小児の安全性の研究成果は報告が少なく、症例ごとの適応とRisk/Benefitの判断が優先されている。

1. 心不全増悪

InfliximabもEtanerceptも、心不全を増悪することが知られている。NYHA III～IVの心不全で収縮率の低下している状態では増悪する。従って急性期川崎病では、潜在的な心筋炎、心機能低下、心嚢液貯留、房室弁逆流等が存在するため、BNPの高い病初期は使用を控えるべきであろう²²⁾。

2. 悪性腫瘍

汎用されているJIAにおいては、Etanerceptを使用した1,200例中5例で悪性腫瘍が報告されている。その内訳はHodgkinやNon-Hodgkinリンパ腫、甲状腺癌、卵黄嚢癌、子宮頸部dysplasia、である。しかし、全例他の免疫抑制剤が併用されており、うち2例はAdalimumab, Infliximabも併用されていた。しかし原因として否定できず、使用に関しては十分な説明と同意が必要であると述べている²³⁾。またFDAの副作用報告システムの集計によれば、抗TNF α 製剤の使用後に小児で48例の悪性腫瘍の報告があり11例が死亡している。半数は悪性リンパ腫である。原因薬剤の検討では、31例はInfliximab投与後であり15例がEtanercept後、2例がAdalimumab後である。全体の88%までは免疫抑制剤 (azathioprine, MTX) を併用されていた。一般頻度よりInfliximab使用時の悪性腫瘍の発症頻度は高いので、基礎疾患を

考慮し注意を要する²⁴⁾。

3. 投与時反応 (infusion reaction)

Infliximabは特にキメラ型抗体のため、アナフィラキシー反応が起こり易い。点滴開始後、発熱、発疹、掻痒感、頭痛等に注意し、頻回にバイタルサインを確認する。投与中ないし投与後2時間以内は、重篤なアナフィラキシー様症状である呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素、発熱、蕁麻疹等に注意する²⁵⁾。

予防のためのacetoaminophenやcetirizine (抗ヒスタミン薬)の前投与は、infusion reactionの出現 (8.3%)を予防できなかったとの報告がある²²⁾。長期投与の結果では、JIA 163例 (Infliximab 68例, Etanercept 95例: 平均年齢17歳)の6年間の観察において、平均22.9カ月の使用期間中71回の副作用があり、その62.9%はInfliximab使用例であり、26例では使用を中止している。しかし一方では、Infliximabは安全で耐忍性が高く副作用も少ないとの報告もある²⁶⁾。JIAでは、1年間の投与後に3mg/kg投与群: 3.3%、6mg/kg投与群: 7%でみられている²⁷⁾。またその多くは中和抗体HACAが出現していた。小児期Crohn病でも7.1～12.1%で認められている²⁸⁾。

また遅発性過敏症として、投与後3日以上 (または24時間以後～3週間以内)経過後に遅発性過敏症 (筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、掻痒、手顔面の浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等)が出現することが報告されている²⁹⁾。最近の抗TNF α 製剤の小児期の使用に対する注意勧告を表2に示す。

4. 感染症増悪

特に、BCGを接種していない可能性のある乳幼児には要注意である。結核特異抗原による

表2 抗TNF α 製剤の小児領域での副作用と禁忌^{1,21-20)}

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

ンパ球刺激試験であるクオンティフェロン (QFT-TBゴールド) は, BCG接種, 抗酸菌感染の影響を受けないが, 過去の感染の影響を受ける。小児期には偽陰性を示すことが多いが, 意味のない検査ではない。注意深い問診, 家族内感染の有無, BCG接種の有無, 胸部X線, 胸部CT, 等が重要となる。また生ワクチン接種後は3~6カ月は猶予が必要であろう。

むすび

急性期川崎病では, Infliximabは単回投与であり再投与はなく, 活動性感染症の合併は比較的少ないため重篤な合併症の頻度は更に低いと思われる。しかし, 好発年齢が1歳前後の感染症好初期であり, BCG接種の直後や未接種の症例, また生ワクチンの接種時期でもあるため慎重な適応決定と長期の監察が必要である。また冠動脈瘤発生の頻度, 程度, 予後に与える影響は未確認である。巨大冠動脈瘤に伴うその後の虚血性心疾患のriskと, Infliximab使用に伴う副作用の可能性を熟慮し, 利益が危険性を上回った時に初めて使用を決断するべきであろう。

文献

1) Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, et al. Bio-

logics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur J Pediatr.* 2010 Jun 17. [Epub ahead of print]

2) Weiss JE, Eberhard A, Chowdhury D, et al. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol.* 2004; 31: 808-10.

3) Burns JC, Mason WII, Hauger SB, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr.* 2005; 146: 662-7.

4) Saji T, Kemmotsu Y. Infliximab for Kawasaki syndrome [reply]. *J Pediatr.* 2006; 149: 426.

5) Stenbog EV, Windelborg B, Horlyck A, et al. The effect of TNFalpha blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol.* 2006; 35: 318-21.

6) O'Connor MJ, Saulsbury FT. Incomplete and atypical Kawasaki disease in a young infant: Severe, recalcitrant disease responsive to infliximab. *Clin Pediatr.* 2007; 46: 345-8.

7) Oishi T, Fujieda M, Shiraishi T, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysm. *Circ J.* 2008; 72: 850-2.

8) Girish M, Subramaniam G. Infliximab treatment in refractory Kawasaki syndrome. *Indian J Pediatr.* 2008; 75: 521-2.

9) Burns JC, Best BM, Mas PD, et al. Infliximab treatment of Intravenous immunoglobulin Resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008; 153: 833-8.

10) Brogan RJ, Eleftheriou D, Gnanapragasam J, et

- al. Infliximab for the treatment of intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki disease complicated by coronary artery aneurysms: a case report. *Pediatric Rheumatology*. 2009; 7: 1-5.
- 11) 佐地 勉, 中川雅生, 小川俊一, 他. 委員会報告: 急性期川崎病のIVIG不応例に対する生物学的製剤 infliximab (レミケード) 使用の調査報告-その安全性と有用性について-. *日本小児循環器学会雑誌*. 2009; 25: 268-9.
 - 12) Song MS, Lee BS, Sohn S, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease in Korean children. *Korean Circ J*. 2010; 40: 334-8.
 - 13) Shirley DA, Stephens I. Primary treatment of incomplete Kawasaki disease with infliximab and methylprednisolone in a patient with a contra indication to intravenous immune globulin. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 978-9.
 - 14) Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, et al. Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2009; 65: 696-701.
 - 15) Son MB, Gauvreau K, Ma L, et al. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics*. 2009; 124: 1-8.
 - 16) Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8: 197-203.
 - 17) Hii-Yuen JS, Duong TT, Yeung RSM. THF- α is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease. *J Immunol*. 2006; 176: 6294-301.
 - 18) Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, et al. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009; 36: 635-41.
 - 19) Molloy ES, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1567-9.
 - 20) Koh MJ, Tay YK. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21: 505-10.
 - 21) Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaboratives Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3096-106.
 - 22) Saag KG, Teng GG, Patkar M, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 59: 762-84.
 - 23) Horneff G. Malignancy and tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol*. 2010; 69: 516-26.
 - 24) Diak P, Siegel J, La Grenade L, et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: Forty-right cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2517-26.
 - 25) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 762-84.
 - 26) Lahdenne P, Wikstrom Am, Aalto K, et al. Prevention of acute adverse events related to infliximab infusions in pediatric patients. *Arthritis Care Res*. 2010; 62: 785-90.
 - 27) Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Focus on adverse events of tumor necrosis factor α blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Am Rheum Dis*. 2008; 67: 1145-52.
 - 28) Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. Long-term Efficacy and safety of Infliximab plus Methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: Findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 718-22.
 - 29) de Ridder L, Rings EH, Damen GM, et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 353-8.

川崎病後遺症の診断と治療ガイドラインのポイント

Overview of the JCS 2008 Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease

小川俊一

Key words : 川崎病, 冠動脈病変, 血栓, 心筋虚血, 粥状動脈硬化

はじめに

日本循環器学会による循環器病の診断と治療に関するガイドラインとして、2003年に‘川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン’が上梓された。5年が経過したとのことで2008年に改訂が行われ、新たな知見が盛り込まれた。

本稿では、改訂された内容を中心にガイドラインのポイントを概説する。

1. 序 文

川崎病が報告された1967年より40年以上が経過し、川崎病罹患者の半数以上が16歳以上となり、日本においては内科領域の疾患となってきた。当然、心血管後遺症を有する患者もその半数近くが成人期に達していると予想される。一方、川崎病の好発年齢は相変わらず1歳前後にあり、内科医にとっては馴染みのない疾患であることも確かである。血管炎を主たる病態とする川崎病の心血管障害病変は、成人で認められる動脈硬化、高血圧などに伴う心血管障害病変とは大きく異にする。今後より多くの川崎病罹患者が成人領域へ移行することを勘案するに、小児循環器医から、循環器内科医への正しい情報の伝達が必須となる。川崎病の心血管後遺症を有する患者の診断、治療、予後を検討するうえで、必要と思われる事柄をこのガイドライン

に記載した。

2. 最近の川崎病の疫学、急性期治療の変遷および急性期のトピックス

第19回全国調査成績(2005-06年)では、患者数は、2005年10,041人、2006年10,434人の併せて20,475人であり、2年間平均の罹患率は0-4歳人口10万対184.6(男209.3、女158.6)であった。過去18回に報告された患者を含めると2006年12月未までの患者数は、合計225,682人(男130,827人、女94,855人)になった。成人に達した既往者は2006年1月現在で約9万人に達している。なお、1989年からの致命率の経過は0.13%から徐々に低下して今回は0.01%になった。

第19回調査の急性期治療における免疫グロブリン静注(IVIG)投与率は約86%であり、初回IVIG使用例で追加治療ありの割合は、IVIG追加投与16.2%、ステロイド投与4.5%(IVIG追加投与、ステロイド投与併用例を含む)であった。

一方、冠動脈障害例(後遺症)の種類別の割合は、第19回調査では3.7%(冠動脈拡大2.3%、瘤1.0%、巨大瘤0.35%)に低下した。

3. 心臓後遺症の病理・病態と自然歴

a. 冠動脈障害

急性期に冠動脈に浸潤した著しい炎症細胞はその後、徐々に消退するが、内膜には炎症細胞が多数存在し、臨床的には回復した後も内膜炎

XV

川崎病の診断・治療の現状

は長期に及んでいる。遠隔期には瘤の流入、流出口部で血管平滑筋細胞が活発に増殖し続け、求心性の内膜肥厚により狭窄や閉塞が生じる場合がある。また、瘤が血栓で閉塞した後に、しばしば血栓塊の中に蓮根様に発達した血管腔をもつ再疎通血管が形成されることもある。一方、小児期には、早期に重症狭窄性病変や閉塞病変に側副血行路や再疎通血管が出現し、突然死や重篤な心筋梗塞に至らずに済む場合がしばしば認められる。しかし、一般に中等度以上の瘤や進行性の局所性狭窄は重症心筋虚血・心筋梗塞を合併するリスクを常に携えている。したがって、変化する冠動脈の形態を把握するために頻回の選択的冠動脈造影(CAG)やMRI、マルチスライスCT(MDCT)などによる経過観察が生涯必要とされている。

b. 心筋炎, 心内膜炎, 弁膜炎, 心外膜炎

潜在的なこれらの炎症は急性期にほぼ必発といわれるほど頻度が高い。概して軽症で経過するが、まれに心不全、心タンポナーデ、房室および洞房刺激伝達系の炎症で不整脈死もある。

c. 虚血性心筋障害

川崎病の死因のほとんどが虚血性心疾患であるが突然死が多いため、剖検で急性心筋梗塞の組織所見が出現しているものは少ない。一方、生前に心臓に関するエピソードもなければ検査で虚血所見も示さなかったのに剖検で陳旧化した心筋梗塞巣を認める例は多い。

d. 動脈硬化(特に粥状動脈硬化への進展について)

川崎病血管障害、特に冠動脈病変に関しては、冠動脈の硬化性病変の進展が明らかとされてきた。更に、最近の臨床的研究から、冠動脈病変の有無に関係なく末梢血管においてもその血管拡張機能の異常や内皮細胞バイオマーカーの変動からみた血管内皮機能障害が遠隔期において残存していることも示されてきた。しかし、生活習慣病として成人領域で一般にみられる粥状動脈硬化(アテローム硬化)が川崎病既往例で発現しやすいかどうかについてはまだそれを示唆する臨床的エビデンスはない。長期にわたる継続的で大規模な臨床研究が必要である。

e. 遺伝的背景

川崎病はいわゆる遺伝子病ではないが、川崎病の病因・病態においても①川崎病の発症が西欧諸国より日本で10-20倍も高いこと、②川崎病に罹患した患児の同胞の川崎病発症が一般より約10倍高いこと、③川崎病既往の両親から出生した児の川崎病発症頻度が一般より約2倍高いことなどの報告から、何らかの遺伝子的な背景が示唆されている。網羅的に川崎病に関する遺伝子を検索後に症例対照研究を行った報告では、19番染色体長腕上のイノシトール三リン酸キナーゼC(ITPKC)が日本人および米国人に共通して川崎病発症の感受性と関連するとされる。

4. 検 査

a. 急性心筋梗塞の迅速検査

急性心筋梗塞の極早期の診断にはミオグロビン、H-FABP(H-FABP \geq 6.2ng/mLが陽性)が有用であり、発症より6時間以上経過していればCK-MBおよびTnT(TnT \geq 0.10ng/mLが陽性)が診断上有用である。心筋梗塞診断の生化学検査の第一マーカーはCK-MBとTnTである。

b. 生理検査

標準12誘導心電図、運動・薬物負荷心電図、ホルター心電図、加算平均心電図、体表面電位図などによる心筋虚血・梗塞、不整脈、心筋炎などの評価が可能である。

c. 画像診断検査

冠動脈病変の重症度によって適切な画像診断法を選択する。胸部単純X線、体表面心エコー、薬剤負荷体表面心エコー、血管内エコー、核医学、CAG、CTスキャン、MRIなどが用いられる。川崎病の冠動脈障害の画像診断はこれまでCAGがゴールドスタンダードとして用いられ、瘤内血栓や内膜肥厚の観察には、血管内エコーが併用されてきた。最近ではMDCTやMR冠動脈画像(MRCA)が発達し、時にCAGを補いつつある。

1) MDCT

大量のX線被曝、造影剤の使用、徐脈にするための β ブロッカーの使用、呼吸停止が必要

などの点で小児にはMDCTは不可能とされていたが、最近用いられるようになった64列MDCTでは呼吸停止も心拍数抑制もせずに鮮明な画像が得られ有用との報告がある。

2) MRCA

X線被曝がなく、造影剤も使用しないMRCAは完全に非侵襲的検査法である。更に自然呼吸下で施行し、徐脈化も不必要なため、乳幼児にも睡眠下でMRCAが可能である。

MRCAの狭窄病変の描出率はMDCTのそれに劣るが、石灰化を伴う川崎病の局所性狭窄には血管内腔の描出を妨げないMRCAが有用である。

3) MR心筋造影

MR心筋造影はMRCAに引き続き短時間に行え、放射性同位元素は無用で安価でより明瞭な3次元画像が得られる。

シネMRIは心室壁運動の評価に有用であり、perfusion MRIではガドリニウム造影剤を注入し、ATP負荷時と安静時における左室短軸心筋の造影剤の初回循環を観察し心筋虚血評価に有用である。

遅延造影MRIは、RI心筋イメージングで描出されない右心室の心内膜下梗塞や小梗塞巣も描出される。川崎病では、とりわけ右冠動脈の閉塞や再疎通の頻度が高く、右室心筋評価が可能な意義は大きい。

5. 治療法

冠動脈障害合併例では遠隔期の死亡例の検討から、冠動脈の内膜肥厚による狭窄性病変と血栓性閉塞による虚血性心疾患が死亡の主な原因であることが観察されている。薬物療法と非薬物療法が行われる。また、急性心筋梗塞に対しては迅速で適確な初期治療が求められる。

a. 薬物療法

薬物による狭心症の発症予防、虚血の発作の治療、心筋梗塞発症予防などを行う。なお、ワルファリンの服薬量はPT/INRが1.6-2.5になるように調節する(表1-3)。

b. 非薬物療法

1) 冠動脈インターベンション(PCI)

冠動脈障害合併例におけるPCIは、PCIの専

表1 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チャンネル開口薬(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、スタチンの単独または併用療法を抗狭心薬に加えて投与。

門医、小児循環器科医および冠動脈バイパス手術専門の心臓外科医が勤務する総合的な医療施設で行うべきである。

a) 冠動脈内血栓溶解療法(ICT)

川崎病の急性心筋梗塞に対する初期治療として重要である。方法はウロキナーゼ(UK)0.4万単位/kgを10分間で注入。最大4回まで。ICT後、12-24時間はヘパリンを持続点滴し、血栓の再形成を予防する。その後は経口の抗血栓療法を継続する。

b) バルーン冠動脈形成術(POBA)

体格が小さくステント留置やロータブレータを施行することが困難な幼小児例でも施行可能である。また、発症より6年以内の冠動脈狭窄病変では石灰化病変が軽度な場合が多く有効性も高い。高圧治療に伴う新生動脈瘤の合併を避けるためにバルーン圧は最大8-10atm以下を推奨する。

c) ステント留置術

ステントは、冠動脈病変の石灰化が比較的軽度でステント留置できる年長児において有効である。POBAに比しより大きな血管径を確保することが可能である。川崎病冠動脈病変に対して薬剤コーティングステントが通常のベアメタルステントよりも優れているかどうかについて

表 2 抗血小板薬と抗凝固薬

薬品名	投与量	副作用と注意点
抗血小板薬		
アセチルサリチル酸 (バファリンまたはバ イアスピリン)	急性期は 30-50 mg/kg, 分 3 解熱以後は 3-5 mg/kg, 分 1	肝機能障害, 消化管潰瘍, Reye 症候群 (40 mg/kg 以上の使用に多い), 気管支 喘息, 水痘・インフルエンザ罹患時は他 剤に変更
フルピプロフェン (フロベン)	3-5 mg/kg, 分 3	アスピリン肝障害の強いときに使用, 肝 機能障害, 消化管潰瘍
ジピリダモール (ベルサンチン, アン ギナール)	2-5 mg/kg, 分 3	高度冠動脈狭窄例での狭心症誘発, 盗流 現象, 頭痛, めまい, 血小板減少, 過敏 症, 胃弱症状
チクロピジン (パナルジン)	5-7 mg/kg, 分 2	血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 白血 球 (顆粒球) 数減少, 重篤な肝機能障害, このため投与初期の 2 カ月は 2 週間ごと 血液検査が必要
クロピドグレル (プラビックス)	1 mg/kg, 分 1	TTP, 胃腸症状, 倦怠感, 筋痛, 頭痛, 発疹, 紫斑, そう痒症, アスピリンとの 併用では出血傾向に注意
抗凝固薬		
未分画ヘパリン (静注) 低分子ヘパリン (皮下注)	50 単位/kg で loading し, 20 単位/kg で維持 活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) で 60-85 秒が目安 (対照の 1.5-2.5 倍) ・ 12 カ月未満の乳児 治療: 3 mg/kg/日 を分 2 (12 時間ごと) 予防: 1.5 mg/kg/日 同上 ・ 小児/思春期 治療: 2 mg/kg/日 を分 2 (12 時間ごと) 予防: 1 mg/kg/日 同上	重大な副作用: ショック・アナフィラ キシー様症状, 出血, 血小板減少, ヘパ リン起因性血小板減少症 (HIT) に伴う血 小板減少・血栓症
ワルファリン (ワーファリン)	0.05-0.12 mg/kg, 分 1 (AHA ガイドラインでは 0.05-0.34 mg/kg/日) 効果発現には 3-7 日を要す.	INR: 1.6-2.5 (AHA ガイドラインでは INR: 2.0-2.5), トロンボテスト: 10- 25% に調節, 過敏性, 肝機能障害, 出血 性副作用に注意, バルビツール酸誘導体, 副腎皮質ホルモン, リファンピシム, ポ センタン水和物, 納豆, ほうれん草, 緑 色野菜, クロレラ, 青汁はビタミン K 含 有のため効果を減少させる. 一方, 抱水 クロラル, NSAIDs, アミオダロン, statin 製剤, クロピドグレル, チクロピ ジン, 抗腫瘍剤, 抗菌薬, 抗真菌剤など は作用を増強させる.

(小児での安全性, 有効性は確立されていない.)

は十分なデータがない.

d) ロータブレーターによる冠動脈形成術

石灰化が高度な症例においても拡大が可能であるため, 川崎病遠隔期の冠動脈狭窄病変に対しては, 最も適した PCI と考えられる.

e) 血管内超音波法 (IVUS) の応用

川崎病冠動脈病変の石灰化病変の程度や範囲を治療前に正確に把握し, 適切な治療法を選択することは, PCI の有効性を高め合併症を軽減することに極めて重要である. また, 治療効果

表3 抗狭心薬, 抗心不全薬, 虚血発作治療薬

薬品名	投与量	副作用と注意点
抗狭心薬		
ニフェジピン (アダラート)	0.2-0.5 mg/kg/回, 1日3回 (5と10 mg/カプセル) 成人量 30 mg/日, 分3	低血圧, めまい, 頭痛, 心機能低下時注意
ニフェジピン徐放剤 (アダラートCR, アダラートL)	0.25-0.5 mg/kg/日, 1-2回/日 (最大3 mg/kg/日) (CR 20 mg/錠, L 10と20 mg/錠) 成人量 40 mg/kg, 分1(Lは分2)	同上
アムロジピン (ノルバスク)	0.1-0.3 mg/kg/回, 1日1-2回 (最大0.6 mg/kg/日)(2.5と5 mg/錠) 成人量 5 mg/日, 分1	同上
ジルチアゼム (ヘルベッサ)	1.5-2 mg/kg/日, 3回/日 (最大6 mg/日)(30 mg/錠) 成人量 90 mg/日, 分3	同上
抗心不全薬		
メトプロロール (セロケン)	0.1-0.2 mg/kg/日, 分3-4から開始, 1.0 mg/kg/日まで増量(40 mg/錠) 成人量 60-120 mg/日, 分2-3	低血圧, 心機能低下, 徐脈, 低血糖, 気管支 喘息
カルベジロール (アーチスト)	開始量 0.08 mg/kg/日, 平均維持量 0.46 mg/kg/日 成人量 1日10-20 mg/日, 分1	同上
エナラプリル (レニベース)	0.08 mg/kg/回, 1日1回 (2.5と5 mg/錠) 成人量 5-10 mg/日, 分1	低血圧, 紅斑, タンパ ク尿, 咳嗽, 高K血症, 過敏症, 浮腫
シラザプリル (インヒベース)	0.02-0.06 mg/kg/日, 分1-2(1 mg/錠) 成人量 0.5 mg/日, 分1で開始, 漸増	同上
虚血発作治療薬		
硝酸イソソルビド (ニトロール)	舌下 1/3-1/2 錠/回(5 mg/錠) 経口 0.5 mg/kg/日, 分3-4 成人量 1-2 錠/回(舌下) フランドルテープ S 1/8-1枚 成人量 (40 mg/枚)1枚/回 徐放剤(ニトロールR, フランドル錠) 0.5-1 mg/kg/回 成人量 2 錠/日(20 mg/錠)	低血圧, 頭痛, 動悸, めまい, 紅潮
硝酸薬 NTG		
ニトログリセリン (ニトロペン)	舌下 1/3-1/2 錠/回(0.3 mg/錠) 成人量 1-2 錠/回	同上

(小児での安全性, 有効性は確立されていないので成人量を参考とする.)

の判定にも有用である。

2) 冠動脈バイパス術

内科的治療が無効で, PCIの適応がない症例には, 有茎動脈(主として内胸動脈)を用いた冠

動脈バイパス手術が有用である。

a) グラフト開存率

内胸動脈および右胃大網動脈を用いたグラフトの開存率は, 近年では術後1-3年では91-

98%と極めて良好である。12歳以上の術後20年での内胸動脈グラフト開存率は92.8%となっている。近年(1994-2006年)では12歳以下の症例でも術後10年の内胸動脈グラフト開存率は94.4%と大変良好である。

b) 術後の生活, 問題点

術後には運動時の左室機能の改善が認められている。術後20年を経過し、生存率は98.4%、心イベントフリー生存率は78.1%と良好な結果を得ている。術後15年での全国データでは突然死回避率は内胸動脈バイパス術群で94.3%となっている。

c. 急性心筋梗塞に対する初期(内科的)治療

1) 治療の一般的方針

小児における急性心筋梗塞の治療方針は、成人の場合と同様に急性期死亡率の減少と長期予後の改善である。川崎病既往の小児例においてみられる急性心筋梗塞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再灌流に向けた血栓溶解療法あるいはPCIを開始することが、急性期治療として重要となる。

a) 再灌流療法

(1) 血栓溶解療法

川崎病に伴う急性心筋梗塞の多くが冠動脈瘤の血栓性閉塞に起因するものであることから、現状では血栓溶解療法の臨床的意義は高い。ACC/AHAガイドラインでは血栓溶解療法の適応は発症後12時間以内とされている。

血栓溶解薬の小児に対する投与量の基準値は定まっていないので、投与に際しては症例ごとに慎重に判断する必要がある。静脈投与での再開通率は70-80%、冠動脈投与を追加すると10%程度再開通率が上がるといわれる。

●静脈内投与:

UK: 1-1.6万単位/kg(最大96万単位)を30-60分間で点滴。

組織型プラスミノゲン・アクチベータ(t-PA)

○アルテプラゼ(アクチバシン注*, グルトパ注*): 29-43.5万単位/kg。総投与量の10%を1-2分で静注し、残りを60分間で点滴静注。

○モンテプラゼ(クリアクター注*): 2.75万単位/kgを2-3分間で静注。

○パミテプラゼ(ソリナーゼ注*): 6.5万単位を1分で静注。

●冠動脈内注入(ICT):

UK: 0.4万単位/kgを10分間で注入。

最大4回まで。

なお、再発防止のための抗凝固・抗血小板療法が重要である。

6. 経過観察

内科的経過観察の時期、観察期間についての現時点での我が国における明確な方針は見いだせない。急性期に冠動脈病変の合併がない既往者に対しては生活・運動面での制限は必要なく、学校生活管理指導表は、発症後5年以上経過していれば‘管理不要’としてよい。経過観察の目安は、発症後1カ月、2カ月、6カ月、1年後、および5年後とする。一方、急性期より冠動脈障害が認められた既往者(一過性も含む)に対しては個々の重症度による。

なお、日本川崎病研究会(現日本川崎病学会)では、2003年に‘川崎病急性期カード’を作成した。川崎病急性期の医療情報(臨床症状、治療内容、心血管合併症など)を記録し、患者またはその家族が保持し、発病初期のデータが必要となった際にその一助とする(図1)。

7. 成人期の対応, 循環器内科医との連携

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

a. 診断

成人期における対象者は一過性を含む冠動脈障害を有する者である。成人期では体表面心エコーでは冠動脈病変の正確な評価が困難である症例が多く、以下のような非侵襲的な冠動脈病変の評価法または、CAGが必要となる。

- ・運動負荷心電図
- ・運動または薬物による負荷心筋シンチ
- ・ホルター心電図

川崎病急性期カード

氏名:			
性別:	男	・	女
生年月日:	西暦	年	月 日
発症日:	西暦	年	月 日
発症時年齢:	歳	月	
入院日:	西暦	年	月 日
退院時:	西暦	年	月 日

臨床症状	
(1)発熱	あり (日間) ・なし
(2)両側眼球結膜の充血	あり・なし
(3)口唇の紅潮・苺舌	あり・なし
(4)不定形発疹	あり・なし
(5)硬性浮腫、掌蹠の紅斑 指趾先からの脱臼様落屑	あり・なし
(6)頸部リンパ節腫脹	あり・なし
その他の症状:	
主な治療	
(1)アスピリン	あり・なし
(2)免疫グロブリン	あり・なし
(3)副腎皮質ホルモン	あり・なし
(4)その他の薬剤の使用:	

このカードには川崎病にかかった時の症状、治療内容、心臓合併症の有無など重要な医学的記録が記載されています。母子手帳などにはさみ、紛失しないよう保管していただき、必要なときにご利用ください。

医療機関名・住所・電話番号・主治医名など

記載日 年 月 日

冠動脈エコー所見 (1) : 退院時

右冠動脈: 異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤

左冠動脈: 異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤

冠動脈エコー所見 (2) : 発病1~2か月後

右冠動脈: 異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤

左冠動脈: 異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤

その他の心臓合併症: なし
あり ()

特記事項

日本川崎病研究会監修

図1 川崎病急性期カード

- ・経食道心エコー
- ・MRCA
- ・MDCT

b. 治療

1) 小児期に冠動脈瘤のない症例

小児期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。

2) 小児期より冠動脈瘤があるが無症状の症例

小児期より冠動脈瘤があるが無症状の症例では、原則的にはアスピリンなどの内服が必要である。また、肥満の防止や禁煙の推進など生活習慣の改善だけでなく、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症といった冠危険因子に対する予防と適切な治療が必要である。

3) 成人期に狭心症、心筋梗塞、心不全および重症不整脈のある症例

川崎病由来ではない場合と同様の治療が必要である。アスピリンのほかに、抗血小板薬、抗狭心薬、利尿薬などの抗心不全薬、抗不整脈薬を必要とする場合がある。運動負荷心電図や核

医学的検査などで虚血が証明されれば、適当なPCIを行う。

4) 川崎病既往の不明な成人冠動脈瘤症例

基本的には若年成人で冠動脈瘤のある症例に対しては、上記2)または3)に従う。

c. 若年者冠動脈瘤・心筋梗塞と川崎病

石灰化を伴った冠動脈病変による心筋梗塞や心血管症状のある若年成人者をみたら、幼少時に川崎病の既往があるか確認するべきである。

d. 成人型心筋梗塞との比較

川崎病の病理所見では、著明な動脈硬化にもかかわらず、高度の粥状動脈硬化病変はみられない。したがって現在のところ、川崎病血管炎後遺症が粥状動脈硬化の促進因子か否かは不明である。川崎病心後遺症者の冠動脈病変のリモデリングは、川崎病発症数年後も継続し、内膜増生と新生血管が認められる所見は、若年動脈硬化患者の所見と異なる。

e. 小児科医と循環器内科医との連携

小児科での経過観察後、成人した症例に関しては、その臨床経過と検査所見を内科と小児科で共有することが必要である。

川崎病における冠動脈病変

Coronary lesions in Kawasaki disease

白井伸幸¹ 井上 健² 久保勇記¹ 上田真喜子¹

Key words : 川崎病, 動脈硬化, 不安定プラーク

はじめに

川崎病は、乳幼児に好発する原因不明の急性熱性炎症性疾患であり、その経過中に、中型・小型の動脈に動脈炎を起こすことがあることが知られている。特に冠動脈病変の有無、重症度は川崎病の予後に大きな影響を与えると指摘されている。川崎病において、冠動脈瘤形成などの後遺症を残す症例では、一部に慢性期の突然死なども報告されている。しかし川崎病では、動脈瘤形成のない冠動脈部位においても、川崎病の急性期には冠動脈炎が引き起こされていた可能性があり、そのような冠動脈局所には血管内皮細胞の障害や内膜肥厚などが既に引き起こされている可能性が高い。最近、川崎病に罹患後の慢性期に、急性心筋梗塞や不安定狭心症などの虚血性心疾患を発症する症例も報告されるようになってきている^{1,2)}。

本稿では、ヒトの冠動脈硬化病変の病理像について簡略に説明した後、著者らが検索した川崎病剖検例における冠動脈病理像の特徴、特に早期動脈硬化病変との関連性について述べる。

1. ヒト成人の冠動脈硬化病変の病理学的特徴

動脈硬化に特徴的な病理学的変化は‘プラーク(plaque)’と呼ばれる限局性内膜肥厚である。

このプラークの組織性状は多様であるが、まず初期動脈硬化病変と進行性動脈硬化病変に大別され、進行性動脈硬化病変は、更に細胞成分、線維・細胞外マトリックス成分、脂質成分などの量的な違いにより、線維性プラークと粥腫性プラークに分類される^{3,4)}。

ヒト冠動脈の初期動脈硬化病変(early atherosclerotic lesion)では、プラーク内に多数の細胞成分を有する hypercellular lesion タイプの病変が認められる。また、このような初期冠動脈硬化病変では、主たる細胞成分は平滑筋細胞である。

進行性冠動脈硬化病変のうち、細胞成分に比較的乏しく、膠原線維成分に富み、また粥腫(アテロームまたは脂質コアとも呼ばれる)を欠くか、あるいは粥腫がある場合でもそれが極めて小さいプラークは、線維性プラーク(fibrous plaque)と呼ばれている。線維性プラークでは、既に述べたように細胞成分は少ないが、細胞成分の種類としては、その主体は平滑筋細胞であり、マクロファージは少ない(図1)。

進行性冠動脈硬化病変のうち、粥腫の形成がみられる病変は、粥腫性プラーク(atheromatous plaque)と呼称されている。特に、粥腫が巨大で線維性キャップが極めて薄いタイプの粥腫性プラークは、‘lipid-rich プラーク’と呼ばれている。

¹Nobuyuki Shirai, Yuki Kubo, Makiko Ueda: Department of Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine 大阪市立大学大学院医学研究科 病理病態学 ²Takeshi Inoue: Department of Pathology, Osaka City General Hospital 大阪市立総合医療センター 病理部

特集 川崎病の本態にせまる—古くて新しい研究から—

II. 検査にせまる (検査結果から本態にせまる)

冠循環

お がわ しゅん いち
小 川 俊 一 日本医科大学小児科要
旨

冠循環は他の臓器・組織と違い、収縮期ではなくおもに拡張期に血液が心筋に灌流される。冠動脈壁は絶えずメカニカルストレスを受けている。とくに、血流に起因する剪断応力 (shear stress) が血管内皮細胞機能を調節し、冠循環を制御している。巨大冠動脈瘤内やその末梢、有意な狭窄性病変の末梢での shear stress は有意に低下し、血管内皮細胞機能の低下による血栓形成や心筋虚血の合併が危惧される。さらに画像上、epicardial coronary artery には問題がなくても微小循環障害を合併している場合があり注意を要する。

Key words 冠循環, shear stress, 血管内皮細胞, 微小循環

はじめに

冠循環は他の臓器および組織における循環動態と異なっていることを十分に認識しておく必要がある。小児期の冠循環障害で一番問題となるのは、川崎病の際の血管炎に合併する冠動脈障害によるものである。最近の免疫グロブリンを中心とする急性期治療の効果により冠動脈障害は減少傾向にあるが、第20回の川崎病全国調査結果からみてもいまだに冠動脈後遺症として、2.3%に冠動脈拡大、1.0%に冠動脈瘤、0.35%に巨大冠動脈瘤、さらに0.06%に冠動脈狭窄が認められている¹⁾。川崎病における冠動脈障害の特徴は、急性期から回復期に認められる冠動脈瘤を主体とする拡張性病変と、回復期以降に認められる狭窄性病変であり、狭窄性病変はおもに冠動脈瘤の入口部や出口部、さらに瘤間や、まれに冠動脈瘤内に出現する。冠動脈後遺症を伴った多くの症例の冠動脈枝に拡張性病変、狭窄性病変および閉塞性病変が複数混在して認められ、これが1枝に限らず複

数枝に認められること、さらに、小児期には側副血行路が形成されやすいことなどが相まって、より複雑な冠血行動態を呈する (図1)。したがって、このような複雑な冠循環動態を十分に把握することが、適切な治療戦略を構築するうえで非常に重要となる。

本稿では、基本的な冠循環の話、冠循環に及ぼす血行力学的要因、冠循環動態の評価法、末梢冠



図1 冠動脈後遺症

A: 冠動脈瘤, B: 狭窄性病変, C: 完全閉塞後の再疎通