循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012年度合同研究班報告)

# 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(2013年改訂版)

Guidlines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS2013)

## 合同研究班参加学会

日本循環器学会

日本川崎病学会

日本胸部外科学会

日本小児科学会

日本小児循環器学会

日本心臓病学会

班長

小川 俊一 日本医科大学小児科

### 班員

鮎澤 衛 日本大学小児科

石井 正浩 北里大学小児科 荻野 廣太郎

佐地 勉

関西医科大学小児科

東邦大学第一小児科

西垣 和彦 岐阜大学第二内科 濱岡 建城

深澤 隆治

京都府立医科大学 大学院医学研究科 日本医科大学小児科

小児循環器・腎臓病学

## 協力員

落 雅美 日本医科大学心臓血管外科

神山 浩 日本大学小児科

高橋 啓 東邦大学病理学

津田 悦子

横井 宏佳

小倉記念病院循環器内科 国立循環器病研究センター 小児循環器科

### 外部評価委員

赤阪 隆史 和歌山県立医科大学 循環器内科

北村 惣一郎 市立堺病院

薗部 友良 日本赤十字社医療センター

小児科

中西 敏雄 東京女子医科大学 中村 好一

循環器小児科

自治医科大学公衆衛生

(五十音順、構成員の所属は2013年8月現在)

# 目次

改訂にあたって・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	2	1. 心臓血管後遺症に及ぼす遺伝的背景 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	9
I. 川崎病の疫学,急性期治療および急性期の現状 ·····	4	2. 心臓血管後遺症の病理 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	10
1. 最新の疫学 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	4	3. 冠動脈後遺症の冠循環動態 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	11
2. 川崎病発症に及ぼす遺伝的背景 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	6	Ⅲ. 心臓血管後遺症の検査, 診断 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	13
3. 重症度分類 ·····	7	1. 血液検査, バイオマーカー, 動脈硬化 ・・・・・・・・・・	13
. 1 == 10 A100 0 /A/00	-	2. 生理学的検査 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
II. 心臓血管後遺症の遺伝的背景, 病理と冠循環動態 · · · ·	9	3. 画像診断 ······	17

4. 心臓カテーテル検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	19	1. 粥状動脈硬化への進展: 病理・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	40
5. 検査, 診断のまとめ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	21	2. 動脈硬化への進展: 臨床・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	40
Ⅳ. 心臓血管後遺症の治療 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	21	VII. 成人期の管理······	42
1. 薬物療法 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	21	1. 診断 ·····	42
2. 非薬物療法 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	27	2. 治療 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	43
3. 治療法のまとめ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	31	3. 生活指導,運動指導・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	44
V. 小児期の管理と経過観察 ······	32	4. 妊娠, 分娩, 出産 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	45
1. 生活指導,運動指導・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	32	5. 成人患者の診療体制 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	46
2. 経過観察 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	36	VIII. まとめ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	47
3. 小児期から成人期への移行の問題点 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	39	付表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	49
VI. 成人期の問題点 ······	40	文献	50
		(無断転載を禁る	ずる)

# 改訂にあたって

川崎病が報告された 1967 年 1) から 45 年が経過し、川崎病罹患者の約半数は成人期に移行している. その当時の心臓血管後遺症の発生率から推定するに 10,000 人以上の患者が心臓血管後遺症を抱えながら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 (表3参照). 最近問題となっているのが、思春期以降になってからの川崎病罹患者で、診療からのドロップアウトがみられることと、急性期以降に冠動脈病変が退縮したと判断された症例の成人期における急性冠症候群の合併である. さらに、遠隔期の川崎病血管炎と粥状動脈硬化合併の問題は、今後、十分に検討しなくてはならない課題である.

小児期から思春期,成人期へと変遷していく川崎病の心臓血管後遺症に対する,診断,治療,日ごろの管理などの目安が必要となり,2003年に日本循環器学会研究班として、『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』が発刊され、2008年には第1回目の改訂が行われた。この数年間に新たな知見が集積されたので再度のガイドラインの改訂を行うこととした。

再改訂版作成にあたり、大枠での変更はない. 川崎病の 後遺症を診断、治療するうえで重要となる心臓血管後遺症 の病理を詳細に記述し、冠動脈後遺症における遺伝的背景 ならびに冠循環動態を追加した. さらに小児期の管理, 指 導の箇所をより細分化して臨床に即した管理, 指導ができ るように一部を改変した. また, 成人期での動脈硬化の問 題が今後は重要性を増すことが予想され、現在までに得られた病理および臨床の面からの知見を追加した.

今回の改訂にあたり問題となったのが、急性期冠動脈瘤の分類である。とくに、巨大冠動脈瘤の基準は従来では5歳未満では内径が8mm超、5歳以上では周辺冠動脈内径の4倍を超えるものとされてきたが、現在行われている川崎病疫学の全国調査、ならびに最近の学会報告、川崎病関連の論文などでは、5歳未満では内径8mm以上が巨大冠動脈瘤として取り扱われている。以上のことを鑑み、現実に合った基準を用いるということで、今回のガイドラインの改訂では巨大冠動脈瘤の基準を一部変更した(表4参照)。

今回の改訂でも、すでにエビデンスとなっているものを基本的に用いているが、一例一例の症例報告の蓄積により臨床診断、治療などがなされているのが現状であり、症例報告も重要視した。また、勧告が可能な診断法および治療法については、**表1**の勧告の程度を用いた。この改訂したガイドラインが川崎病の心臓血管後遺症を合併した患者を診療する際の手引きとなれば幸甚である。

本ガイドラインで用いたおもな略語を表2に示す.

## 表 1 勧告の程度

クラスI	検査、治療が有用、有効であることについて証明 されているか、あるいは見解が広く一致している.
クラス=	検査、治療の有用性、有効性に関するデータまた は見解が一致していない場合がある。
クラス Ⅲ	検査、治療が有用、有効ではなく、ときに有害となる可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している.

## 表 2 本ガイドラインで使用した略語

ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
АНА	American Heart Association	米国心臓協会
APV	time-average peak flow velocity	時間平均血流速度
ARB	angiotensin receptor bocker	アンジオテンシン II 受容体 拮抗薬
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BMI	body mass index	肥満指数
BMIPP	beta-methyl-ioophenyl-	ベータメチル -P- ヨードフェ
DND	pentadecanoic acid	ニルペンタデカン酸
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CAG	coronary angiography	冠動脈造影
CAL	coronary artery lesions	冠動脈病変
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CFR	coronary flow reserve	冠血流予備能
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CRP	C reactive protein	C反応性蛋白
DES	drug-eluting stent	薬剤溶出性ステント
EBCT	electron beam computed tomography	電子ビーム CT
EF	ejection fraction	駆出分画率
FFRmyo	myocardial fractional flow reserve	心筋部分血流予備量比
FMD	flow-mediated dilatation	血流介在血管拡張反応 (血流依存性血管拡張反応)
%FS	% fractional shortening	(左室内径)短縮率
Ga	gallium	ガリウム
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
H-FABP	heart-type fatty acid- binding protein	ビト心臓由来脂肪酸結合蛋 白
HIT	heparin-induced thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少 症
ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1	細胞接着分子 -1
ICT	intracoronary thrombolysis	冠動脈内血栓溶解療法
INOS	inducible nitric oxide synthase	誘導型一酸化窒素合成酵素
INR	international normalized ratio	国際標準比
ISDN	isosorbide dinitrate	硝酸イソソルビド
ITP	idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
IVUS	intravascular ultrasound	血管内エコー法
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白

I D	lata natantial	<b>运动</b>
LP	late potential	遅延電位
MCLS	mucocutaneous lymph node syndrome	小児急性熱性皮膚粘膜リン パ節症候群
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1	单球走化性蛋白 -1
MDCT	multi-row detector computed tomography	マルチスライス CT
MetS	metabolic syndrome	メタボリック症候群
MIBG	metaiodobenzyl guanidine	メタヨードベンジルグアニジン
MLC	myosin light chain	ミオシン軽鎖
MRA	magnetic resonance angiography	MR アンジオグラフィ
MRCA	magnetic resonance coronary angiography	MRI 冠動脈造影
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
NFAT	nuclear factor of activated T cells	活性化T細胞核因子
NO	nitric oxide	一酸化窒素
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベン ション
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PET	positron emission tomography	ポジトロン放出型断層撮影 法
POBA	plain old balloon angioplasty	経皮的古典的バルーン血管 形成術
pro-UK	pro-urokinase	一本鎖ウロキナーゼ
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PTCRA	percutaneous transluminal coronary rotational ablation	経皮的冠動脈回転性アブ レーション(ロータブレー タ)
PWV	pulse wave velocity	脈波伝播速度
QGS	quantitative gated SPECT	3次元自動解析法
QOL	quality of life	生活の質
ROC	receiver-operating characteristic	受信者操作特性
SAE	signal-averaged electrocardiogram	加算平均心電図
SLE	systemic lupus erythematosis	全身性エリテマトーデス
SNP	single nucleotide polymorphism	単塩基多型
SPECT	single photon emission computed tomography	シングルフォトンエミッ ション CT
SSFP	steady-state free precession	定常状態自由歳差運動
Tc	tecnetium	テクネチウム
TG	triglyceride	トリグリセリド
TI	thallium	タリウム
Tnl	troponin I	トロポニンI
TnT	troponin T	トロポニン T
tPA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノーゲン活性 化因子
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病

# I. 川崎病の疫学, 急性期治療 および急性期の現状

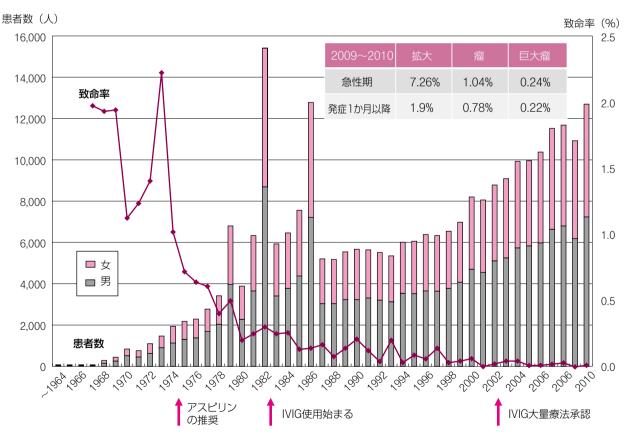
# 1. 最新の疫学

# 発症数,診断結果 (図1)

1970年以来, 2年に1回の間隔で, これまで21回にわたって川崎病全国調査が行われてきた. 最近の第21回川崎病全国調査結果では, 患者数は2009年10,975人(男6,249人, 女4,726人), 2010年12,755人(男7,266人, 女5,489

人)の合わせて23,730人であった<sup>2)</sup>.2年間平均の罹患率は0~4歳で人口10万人対222.9人(男247.6人,女196.9人)であった.2年間の患者数は男13,515人,女10,215人で,性比(男/女)は1.32,罹患率の性比は1.26で男のほうが高かった.過去20回に報告された患者数は,合計272,749人(男157,865人,女114,884人)になった.年次推移は、図1に示すとおりである<sup>2)</sup>.1979,1982,1986年の3回にわたる全国規模の流行がみられたが、その後、増加傾向が続き、患者数は各年とも同じような季節変動を示し、最近の2年間では、秋(9~10月)は少ないが、春から夏にかけて増加が観察された.3歳未満の割合は全

体の66.8%. 男は月齢6~8か月にピーク. 女は月齢9~



## 図1 症例数の増加と死亡率の推移

死亡例は 2 年間で 1 人(女), 致命率は 0.004%. (Nakamura Y, et al.  $2012^2$ ) より)

11 か月にピークを持つ一峰性の山がみられた。わが国で 罹患率が高い県は、神奈川、長野、和歌山などであった。全 国各地で局地的な患者数の増加があったと考えられる。

「川崎病(MCLS, 小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群)診断の手引き」(**表3**) ③ に準ずると、主要症状6つのうち5つ以上を伴う「定型例」(確実A) は78.7%(男79.0%, 女78.4%),4つの症状に加え冠動脈拡張がある「不定型例」(「確実B」) 2.6%、また、定型例と不定形例以外を「不全型」とすると、18.6%であり不全型が増加している.2 歳未満の若年例では不全型の割合が高く、年長児でもその割合が高かった。

同胞例は1.6%にみられ、両親のいずれかに川崎病の既往歴を有するのは163人、報告患者中0.7%(男0.6%、女0.8%)であった。既往歴を有する両親の内訳は父74人、母69人であった。再発例は3.6%(男3.9%、女3.1%)であった。死亡例は2年間で1人(致命率は0.004%)であった。死亡例は定型例で年齢は3か月、発病後2か月以内の急性期の死亡で、死因は脳梗塞であった。

## 1.2

## 心血管合併症 (図2)

急性期異常の割合は9.3% (男 11.0%, 女 7.1%), 後遺症の割合は3.0% (男 3.6%, 女 2.1%) であり, 冠動脈の拡大7.26%, 弁膜病変1.19%, 瘤1.04%, 巨大瘤0.24%, 狭窄0.03%, 心筋梗塞0.01%で, 前回と比べていずれも減少した.

後遺症の割合は、冠動脈の拡大 1.90%、瘤 0.78%、弁膜病変 0.29%、巨大瘤 0.22%、狭窄 0.03%、心筋梗塞 0.02% であった。とくに巨大瘤は、男が女の約 3 倍の出現率であった  $2^{\circ}$ .

初診病日は第4病日が最も多く24.4%であり、第4病日までに受診した患者は65.9%であった.

# 1.3 治療<sup>2)</sup>

IVIG (静注用免疫グロブリン) 投与開始日は第5 病日が最も多く37.4%であった. 第5 病日までに投与を開始

## 表 3 川崎病 (MCLS, 小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群) 診断の手引き

本症は、主とし	て 4 歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患で,その症候は以下の主要症状と参考条項とに分けられる.
A 主要症状	<ol> <li>5日以上続く発熱(ただし、治療により5日未満で解熱した場合も含む).</li> <li>両側眼球結膜の充血.</li> <li>口唇、口腔所見:口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤.</li> <li>不定形発疹.</li> <li>四肢末端の変化:(急性期)手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑、(回復期)指先からの膜様落屑.</li> <li>急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹.</li> <li>つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴うものを本症とする. ただし、上記6主要症状のうち,4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法、もしくは心血管造影法で、冠動脈瘤(いわゆる拡大を含む)が確認され、他の疾患が除外されれば本症とする.</li> </ol>
B 参考条項	以下の症候および所見は、本症の臨床上、留意すべきものである.  1. 心血管: 聴診所見(心雑音, 奔馬調律, 微弱心音), 心電図の変化(PR·QTの延長, 異常 Q 波, 低電位差, ST-T の変化, 不整脈), 胸部 X 線所見(心陰影拡大), 断層心エコー図所見(心膜液貯留, 冠動脈瘤), 狭心症状, 末梢動脈瘤(腋窩など).  2. 消化器: 下痢, 嘔吐, 腹痛, 胆嚢腫大, 麻痺性イレウス, 軽度の黄疸, 血清トランスアミナーゼ値上昇.  3. 血液:核左方移動を伴う白血球増多, 血小板増多, 赤沈値の促進, CRP 陽性, 低アルブミン血症, α2 グロブリンの増加, 軽度の貧血.  4. 尿:蛋白尿, 沈査の白血球増多.  5. 皮膚: BCG 接種部位の発赤・痂皮形成, 小膿疱, 爪の横溝.  6. 呼吸器: 咳嗽、鼻汁, 肺野の異常陰影.  7. 関節:疼痛, 腫脹.  8. 神経:髄液の単核球増多, けいれん, 意識障害, 顔面神経麻痺, 四肢麻痺.
備考	1. 主要症状 A の 5 は、回復期所見が重要視される. 2. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹は他の主要症状に比べて発現頻度が低い(約 65%). 3. 本症の性比は、1.3~1.5:1 で男児に多く、年齢分布は 4 歳以下が 80~85%を占め、致命率は 0.1%前後である. 4. 再発例は 2~3%に、同胞例は 1~2%にみられる. 5. 主要症状を満たさなくても、他の疾患が否定され、本症が疑われる容疑例が約 10%存在する. この中には冠動脈瘤(いわゆる拡大を含む)が確認される例がある.

(厚生労働省川崎病研究班作成改訂5版3)より)

した患者の割合は2歳未満では72.8%であった。

IVIG 治療を受けた患者は 89.5%で、そのうち 16.6%が不応例であった. 1日あたりの投与量は 1,900~2,099 mg/kg が最も多く 84.5%、次いで 900~1,099 mg/kg が 13.7%であった. 投与期間は 1日が 92.0%、次いで 2日 7.9%であった. 追加治療(追加 IVIG 投与)の割合は 19.1%、性別では男が多かった. ステロイド薬投与は初回 IVIG 使用例のうち 6.5%であった. インフリキシマブ投与の割合は初回 IVIG 使用例のうち 0.9%であった. シクロスポリンなどの免疫抑制薬投与の割合は初回 IVIG 使用例のうち 0.8%であった.

IVIG 不応例への追加治療の割合はステロイド薬投与が 29.0%で、インフリキシマブ投与の割合は 4.3%、免疫抑制薬追加投与の割合は 3.7%であった。血漿交換の割合は  $2\sim3\%$ であった。

## 1.4 合併症<sup>2)</sup>

合併症は, 気管支炎と肺炎 2.58%, 重症心筋炎 0.16%, 脳炎と脳症 0.09%, 頻脈性不整脈 0.07%, 肉眼的血尿 0.04% であった. 脳炎と脳症. 重症心筋炎. 嘔吐と下痢は女でや

や多かった.

## 1.5

## 国際比較

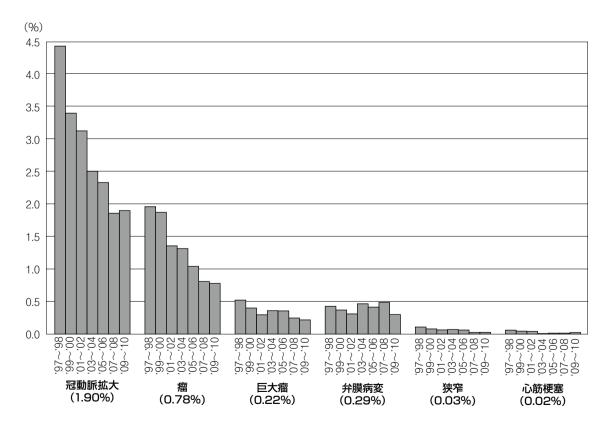
諸外国の発生状況は国によって大きなばらつきがある. アジア、オセアニアで最も患者数の多いのは日本である. 中国, 香港, 台湾, 韓国でも罹患率は増加傾向がみられ, 世界のいかなる国よりもこの地域で高い. 罹患率をわが国 と比較してみると, 韓国は 1/2, 香港, 台湾は 1/3 である. 中国では高いところで 1/7, 低いところでは 1/100 と地域 間で大きな開きがある.

その他, タイ, インド, ニュージーランド, カナダ, アメリカ合衆国 ヨーロッパ諸国, イラン, トルコ, オマーン, ジャマイカ, アフリカ諸国などからも報告がある.

## 2.

# 川崎病発症に及ぼす遺伝的背景

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



## 図 2 冠動脈後遺症発生頻度の推移

(Nakamura Y, et al. 2012<sup>2)</sup> より一部改変)

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頻度が一般より約10倍高いこと、③川崎病既往の両親から出生した患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、川崎病発症にはなんらかの遺伝的な背景が示唆されている。前回の改訂時には、川崎病発症に関わる遺伝子研究のほとんどが、あらかじめ川崎病に関係すると考えられる遺伝子を仮定した症例対照研究であったが、このような仮定を設けずに遺伝子多型アレイを用いて網羅的に遺伝子を解析(Genome-Wide Association Study: GWAS)した報告がその後6篇出されている 4-9.

それぞれの報告で川崎病の感受性に関係する遺伝子として、N-acetylated a -acidic dipeptidase-like 2 (NAALADL2)<sup>4</sup>), zinc finger homeobox 3 (ZFHX3)<sup>4</sup>), pellino homolog 1 (PELII)<sup>5</sup>), complex beta-2 subunit (COPB2)<sup>6</sup>), endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1)<sup>6</sup>), immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV), Fc fragment of IgG, low affinity IIa, receptor (FCCGR 2A)<sup>7,9</sup>), inositol 1, 4, 5-triphosphate 3-kinase (ITPKC)<sup>7</sup>), family with sequence similarity 167 member A (FAM167A) 8,9), B lymphoid kinase (BLK) 8,9), CD408,9), human luekocyte antigen (HLA)9) がリストアップされた。また一方、全遺伝子を対象とした連鎖平衡解析においては ITPKC100, caspase 3 (CASP3)111, ATP-binding cassette, subfamily C, member 4 (ABCC4)12) がリストアップされ、そのいずれもが、その後の健常者との対照研究で有意差を認めている。

これらの遺伝子の多くは、潰瘍性大腸炎や全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチといった自己免疫疾患との関連がすでに報告されている。しかし、*ITPKC* および

CASP3 と関連した疾患の報告は川崎病以外これまでにないことから、川崎病は他の炎症性疾患と共通した遺伝子ネットワークを共有する一方、川崎病独自の炎症反応の仕組みがあると考えられる。

また一方で、報告したグループ間での同定された遺伝子の共通性が認められないことも多いことから、人種間によっても川崎病発症に関わる遺伝子が異なる可能性が考えられている。Onouchi<sup>13)</sup> は東アジアからの報告をもとに6つの遺伝子(FCGR2A, CASP3, HLA, BLK, ITPKC, CD40) に注目し、受信者操作特性(ROC)曲線を用いて川崎病発症の予測モデルを検討したが、感度55.6%、特異度65.6%と、満足すべき結果は得られていない。今後、血管炎モデル動物を用いてこれらの遺伝子が血管炎にどのように関わっているのかを検証していくことと、遺伝子からみた川崎病発症の満足すべき予測モデルを構築するために、さらなる遺伝子の検索が必要となっている。

## 3.

# 重症度分類

川崎病の重症度分類にはさまざまな議論が行われてきたが、冠動脈病変を合併した患者が重症川崎病患者であるという点において諸家の意見は一致している(**表 4**). 川崎病治療の変遷に伴い、患者背景や血液検査結果、臨床経過などから冠動脈予後を予測するさまざまなスコアが提唱されてきた。浅井・草川のスコア<sup>14)</sup>は心エコー検査が広く普及していなかった1970~80年代に冠動脈造影の適応を判断するため頻用された。その後、心エコー検査が

## 表 4 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	<ul> <li>・小動脈瘤(ANs) または拡大(Dil): 内径 4 mm 以下の局所性拡大所見を有するもの。</li> <li>年長児(5歳以上)で周辺冠動脈内径の 1.5 倍未満のもの。</li> <li>・中等瘤(ANm): 4mm &lt; 内径 &lt; 8mm。</li> <li>年長児(5歳以上)で周辺冠動脈内径の 1.5 倍から 4 倍のもの。</li> <li>・巨大瘤(ANI): 8 mm ≤ 内径。</li> <li>年長児(5歳以上)で周辺冠動脈内径の 4 倍を超えるもの。</li> </ul>
b. 重症度分類	<ul> <li>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.</li> <li>Ⅰ. 拡大性変化がなかった群:急性期を含め、冠動脈の拡大性変化を認めない症例.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>(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.</li> <li>(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.</li> </ul>
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。

冠動脈病変の診断に頻用されるようになると, IVIG 投与の適応を判断するため作成された岩佐のスコア <sup>15)</sup>, 原田のスコア <sup>16)</sup> が新たに使用されるようになった. 現在では IVIG が川崎病の第一選択治療薬であることが確立されたため, いずれのスコアも臨床現場で使用される頻度が減少している.

初期治療としてのIVIGの有用性が確立された現在では、 冠動脈病変合併に最も強く関連する因子は IVIG 不応例であり、IVIG 不応例は冠動脈病変合併の代理エンドポイント、すなわち川崎病の重症度を反映しているとみなすことが可能である。2006年に IVIG 不応例を予測する複数のスコアが報告された 17-19). いずれのスコアも 8 割前後の予測確率で IVIG 不応例を予測することが可能であり、冠動脈病変の予測確率も同等である。日本では各スコアの再現性が証明されたものの <sup>20,21)</sup>、北米ではその感度が 30~40%台と低いことが報告されている <sup>22)</sup>. 日本以外の地域において各スコアが使用可能か否か、さらなる検証が必要である. 表**5** に代表的スコアを示す.

## 表 5 IVIG 不応例予測スコア

Kobayashi のスコア <sup>17)</sup> (5 点以上: 感度 76%,特異度 80%)		
	閾値	点数
Na	133 mmol/L以下	2点
AST	100 IU/L以上	2点
治療開始(診断)	4 病日以前	2点
好中球	80%以上	2点
CRP	10 mg/dL以上	1点
血小板数	300,000 / µL以下	1点
月齢	12 か月以下	1点
Egami のスコア <sup>18)</sup> (3 点以上: 感度 76%, 特異度 80%)		
	閾値	点数
ALT	80 IU/L以上	2点
治療開始(診断)	4 病日以前	1点
CRP	8 mg/dL以上	1点
血小板数	300,000 / µL 以下	1点
月齢	6か月以下	1点
Sano のスコア <sup>19)</sup> (2 点以上: 感度 77%, 特異度 86%)		
	閾値	点数
AST	200 IU/L 以上	1点
総ビリルビン	0.9 mg/dL以上	1点
CRP	7 mg/dL以上	1点

## 4.

# 不全型の診断および治療

川崎病の診断は「川崎病(MCLS,小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群)診断の手引き」3)(表3〈5分〉)に基づいて行い、以下に示す6つの項目が診断に使用される.

- ①5日以上続く発熱(ただし、治療により5日未満で解 熱した場合も含む)。
- ②両側眼球結膜の充血
- ③口唇, 口腔所見: 口唇の紅潮, いちご舌, 口腔咽頭粘膜のびまん性発赤.
- ④不定形発疹.
- ⑤四肢末端の変化

急性期:手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の

紅斑.

回復期:指先からの膜様落屑.

⑥急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹.

定型例(調査票では「確実 A」)は6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴った患者,不定型例(調査票では「確実 B」)は4つの症状しか認められなくても,経過中に断層心エコー法もしくは心血管造影法で,冠動脈瘤(いわゆる拡大を含む)が確認され,他の疾患が除外された患者をいう.一方で上記のいずれにも合致しない(4つの症状を認めるが冠動脈瘤がない、3つの症状で冠動脈瘤を認めるなど)が,他の疾患が除外され川崎病として考えられるものを不全型川崎病(incomplete Kawasaki disease)という.

第21回川崎病全国調査の結果<sup>2)</sup> によると,2年間の合計患者数23,730人のうち,定型例は78.7%(男79.0%,女78.4%),不定型例は2.6%(男2.7%,女2.5%),不全型は18.6%(男18.3%,女19.0%)であり,年々不全型の割合が増加している。年齢別にみると,2歳未満の若年齢,もしくは6歳以上の年長児では不全型の割合が比較的高い。不全型の主要症状の数は4つが最も多く65.6%,次いで3つ26.6%,2つ6.1%,1つ0.7%,不明0.9%であった。

不全型症例の診断は単なる症状の数合わせではなく、「個々の症状の特徴」の解釈が鍵となる。乳児におけるBCG 部位の発赤や年長児の多房性頸部リンパ節腫脹などは、比較的川崎病と診断するにあたって特異度の高い症状である。また川崎病に典型的な血液検査か否か(直接ビリルビンや肝逸脱酵素の上昇、左方偏位を伴う好中球増多、血小板減少、CRP〈C 反応性蛋白〉上昇、BNP〈脳性ナトリウム利尿ペプチド〉上昇など)、冠動脈病変以外の心合

併症(心機能低下,心膜液貯留,房室弁逆流など)の存在 を確認することも重要である.

不全型川崎病は決して軽症ではなく、冠動脈病変の合併も少なくない<sup>23-25)</sup>. Sudo ら<sup>23)</sup>は 2007~2008 年の川崎病全国調査結果を解析し、不全型川崎病は免疫グロブリン不応例の頻度は少ないものの、治療開始病日が定型例に比較して遅く、冠動脈病変の合併頻度が高いことを明らかにした。最新のメタ解析<sup>26)</sup>によると、不全型川崎病は定型例と比較して冠動脈病変合併リスクが高い(オッズ比1.45,95%信頼区間1.16~1.81)ことも明らかになっている。

典型的な症状が揃わないため川崎病と診断することが 難しく、治療開始が遅くなるため血管炎が遷延し、結果と して生じる冠動脈病変の頻度が増すと考えることが妥当であろう。そのため、不全型川崎病であることだけを理由に、発熱症例では治療開始を遅らせるべきではない。もちろん他の川崎病様の症状を呈する疾患を除外することは必須である。しかし、少なくとも4主要症状がみられたら定型例と同様にIVIG超大量療法を考慮する必要があるし、3主要症状以下でもそれに準じた対処が望まれる。これらいわゆる不全型の冠動脈障害予防のために、診断の手引きの改訂やガイドラインの変更、あるいは米国なみに容疑例も含めてIVIG全例投与ということも検討に値する時期に来ていると思われる。

# II. 心臓血管後遺症の遺伝的背景, 病理と冠循環動態

1

# 心臓血管後遺症に及ぼす遺伝的 背景

これまで、さまざまな遺伝子が川崎病の感受性や冠動脈病変(CAL)に関連すると報告されているが、それぞれの報告のあいだで結果が一致しないことも多い。サンプルサイズ、人種間の遺伝背景なども影響していることが考えられるが、これまでの多くの報告は川崎病発症に関わる遺伝子研究のほとんどが、あらかじめ川崎病に関係すると考えられる遺伝子を仮定した対照研究であり、仮定そのものが正しいのかどうか疑問が残る。

このような仮定を排した、全遺伝子を対象とした遺伝子解析(全ゲノム SNP〈単塩基多型〉解析、または連鎖平衡解析)が前回のガイドライン改訂から進められ、川崎病感受性や冠動脈病変との関係を確認する遺伝子の報告がなされている。そのなかでのちに複数の研究グループによる対照研究で冠動脈病変との関係が確認されている遺伝子は、ITPKC9.10.27.28)と CASP39.11.29)である。ITPKCはさまざまな炎症性サイトカイン産生に関わる  $Ca^{2+}/NFAT$  経路をネガティブに制御しており、リスクアレルである C ア

レルは ITPKC のスプライシングを変化させることで *ITPKC* mRNA を減少させて Ca<sup>2+</sup>/NFAT 経路の活性を上 昇させ、川崎病疾患感受性と冠動脈病変のリスクを高めて いると考えられる 10). また. CASP3 は免疫細胞のアポトー シスに関係しており、リスクアレルである A アレルは活 性化T細胞核因子 (NFAT) の DNA への結合を弱めて CASP3 mRNA への転写を抑制し、CASP3 の活性を抑える ことで、川崎病のリスクアレルとなっていると考えられ る<sup>11)</sup>. ITPKC と CASP3 は全遺伝子を対象とした遺伝子解 析で、川崎病感受性に関係するとしてあげられた遺伝子で もある. しかし、全遺伝子解析であげられた川崎病感受性 と関係する遺伝子すべてが冠動脈病変との関係を指摘で きないことから、川崎病発症と冠動脈病変進展とでは異 なった遺伝子の働きがあるのではないかと疑われる. 今 後、多くの冠動脈病変症例を対象とした詳細な全ゲノム SNP 解析の結果が待たれる.

## 2.

# 心臓血管後遺症の病理

## 2.1

## 冠動脈障害

川崎病の本態は系統的血管炎であり、冠動脈が最も高頻度に侵襲される。免疫グロブリンを始めとする治療の進歩により、心臓血管後遺症発生頻度は16.7%(1983年)から3.0%(2010年)へと低下し、1970年代に1%以上あった致命率は、現在では0.004%に低下している300.このように心臓血管後遺症発生率は著しく低下したが、川崎病の報告から45年が経過した現在、川崎病既往者は延べ27万人を超え、20歳以上の川崎病既往者は12万人、40歳以上の既往者は5,000人に達していると推定される310.1990年代前半の心臓血管後遺症発生率は10%を超えていたことを考慮すると、現在10,000人以上の川崎病既往成人例が心臓血管後遺症を有しつつ生活していることになり、川崎病心臓血管後遺症の長期予後が問題となっている。

#### 2.1.1

## 急性期冠動脈炎の概要

川崎病冠動脈炎は発症後6~8日ごろ,動脈の内膜および外膜の炎症細胞浸潤として始まる. 10 病日ごろ,動脈全層の炎症,すなわち汎動脈炎に至り,ただちに動脈全周の炎症へと進展する.動脈構築を保つうえで重要な構成成分である内弾性板や中膜平滑筋層は単球やマクロファージ,好中球などにより傷害され,12 病日ごろに動脈の拡張が始まる32.33).この事実は炎症抑制を目的とした急性期治療は動脈構築が破壊される10 病日までに終了されなければならないことを意味する.高度の炎症細胞浸潤は25 病日ごろまで継続し、40 病日ごろには炎症はほぼ鎮静化する.

いったん拡張した動脈が 29 病日以内に画像診断上で正常化した場合を一過性冠動脈拡大, 第30 病日以降の時点で確認された画像診断上の冠動脈異常を冠動脈後遺症と定義する<sup>34</sup>).

## 2.1.2

## 冠動脈後遺症

## a. 瘤の縮小, 退縮動脈

30 病日以降に残存した瘤の多くは回復期以降,縮小傾向を示す.瘤が消失し冠動脈造影上,正常化した場合は退縮(regression)と呼ばれる<sup>34)</sup>.この退縮は発症から1~2年以内に小・中サイズの瘤に生じることが多い.病理組織学的には遊走,増生した平滑筋細胞による全周性の内膜肥

厚による見かけ上の内腔正常化であることが明らかになっている<sup>35)</sup>. 長期的には、退縮瘤部における冠動脈の狭窄や拡張能の低下<sup>36)</sup>, 血管内皮機能異常<sup>37-39)</sup> などを伴うことが報告されており、瘤退縮症例については注意深い観察が必要と考えられる。

#### b. 瘤残存動脈

中等大以上の動脈瘤が残存した場合,動脈瘤の病理形態 像は2つに大別される.

第1は動脈瘤が退縮することなく瘤形状を残したまま 開存するものであり、瘤壁は硝子化した線維組織により構 成され、瘤壁に沿った石灰化が広範に認められる。瘤の流 入部、流出部では内膜肥厚あるいは器質化血栓による内腔 狭窄が生じる 40.41). さらに、瘤の血栓性閉塞により、急性 冠症候群を生じた症例の報告がある 42).

第2は瘤内に生じた血栓の内腔閉塞後に血流が再開通したものである。再開通した血管の周囲には平滑筋細胞が豊富に取り囲み、瘤の割面は蓮根のような形状を示す。走行をみると中枢部の1本の冠動脈が血栓性閉塞部で複数の再疎通血管に分岐したのち、再び合流して1本の冠動脈になって末梢に至る 40). この再疎通血管も細胞線維性組織の増生により内腔狭窄に陥る場合があり、遠隔期でも動脈瘤部には活発なリモデリングが生じていることが判明している 40.43).

## c. 瘤形成のない冠動脈

不慮の事故や悪性疾患など、川崎病後遺症とは関連のない原因で死亡した川崎病既往症例の冠動脈を観察すると、動脈拡張は明確でないが年齢を一致させた非川崎病症例(対照)の冠動脈とは明らかに異なる組織変化が認められる44.その一方で、急性期に血管炎が存在したことを示唆しえない、対照の冠動脈と組織学的差異を見いだせない遠隔期川崎病症例の存在も確認されている45.つまり、瘤形成がない川崎病既往例には冠動脈炎瘢痕が残存するものから著変を認めないものまで、さまざまな程度の血管変化が含まれているものと考えられる。これらの長期予後についてはいまだ統一した見解が得られていない。今後も継続して検討されるべき課題である。

# 2.2

## 心筋障害

急性期川崎病症例の多くに心筋炎症状が生じることはよく知られているが、多くの場合、治療の必要もなく治癒する. 急性期川崎病剖検例の心筋病変の病理組織学的検索によれば、心筋層内の炎症細胞浸潤は全例で観察され、①心筋間質の炎症細胞浸潤を主とし、心筋細胞傷害はまれである、②浸潤細胞は、早期は好中球優位で、徐々に単球、マ

クロファージへと変化する,③炎症細胞浸潤は当初,心全体に分布するが、やがて心基部に限局してくる,④刺激伝導系にも高い頻度で炎症細胞浸潤が観察されることが特徴的所見としてあげられる40.遠隔期では、心筋炎後の後遺症としての間質線維化が継続するという報告47)がある一方で、心筋病変の多くは瘤を有する冠動脈の灌流域に一致した陳旧性虚血性病変としての線維化であり、心筋炎後変化は残さないとする報告がある48).

## 2.3

## 冠動脈以外の血管障害

川崎病は系統的血管炎症候群であり、冠動脈以外の動脈にも炎症が生じる。大動脈から小型筋性動脈までの広い範囲に血管炎は分布するが、その主体は腎動脈や腹腔動脈などの中型筋性動脈であり、時に動脈瘤を形成する 49-51). 動脈炎は実質臓器の外に位置する血管に限局し、実質臓器内の動脈に炎症が生じることはまれである。また、全身の動脈炎はほぼ同期して推移し、結節性多発動脈炎のように活動期と瘢痕期病変が混在することはない 52).

3

# 冠動脈後遺症の冠循環動態

#### 3.1

## 冠血行動態の評価法およびその基準値

#### 3.1.1

## Doppler ワイヤーを用いた冠血行動態の評価

Doppler ワイヤー(FloWire XT®〈Volcano 社〉)を用いた検討では、健常小児の冠動脈血流速波形は拍動流であり、時間平均血流速度(APV)、冠血流予備能(CFR)には冠動脈枝別および年齢の違いによる有意差は認められない。この方法による小児の APV の基準値は 15 cm/sec、CFR の基準値は 2.0 以上である 53)、小児の値は成人領域の値 54-56)と同じであり、小児期から成人期にかけて年齢による差違はない。

さらに、APV および血管径からずり応力(shear stress)の近似値を求めることが可能である。ずり応力は主として血管内皮細胞に作用し、血管内皮作動性物質を介して血行動態に多大な影響を及ぼす血流に起因するメカニカルストレスである。冠動脈枝別に検討したが有意差はなく、この方法による小児の基準値を 40 dyn/cm² とした 577. なお、この方法で測定できる APV は血流の中央部での値であり、管壁では中央部よりも低下している。したがって血管壁に

近い部位でのずり応力はより低い値となる.

#### 3.1.2

## プレッシャーワイヤーを用いた冠血行動態の評価

プレッシャーワイヤー(PressureWire™〈RadiMedical社〉)により評価可能な冠血行動態指標は心筋部分血流予備量比(FFRmyo)である.血管拡張薬により末梢血管が最大に拡張した状態では血管抵抗は最小となり、冠血流と冠内圧は直線的な関係となる.したがって、末梢冠動脈最大拡張時の冠動脈平均内圧(Pd)、冠動脈入口部平均圧(Pa)の圧比は、そのあいだに存在する病変(主として狭窄性病変)により減少した血液量を表す.つまり、FFRmyoの値の有意な低下は、その当該冠動脈の灌流心筋領域の虚血を示唆する.

健常と思われる各冠動脈枝の FFRmyo には、冠動脈枝別および年齢の違いによる差違は認められず、0.75 未満が小児の異常値である 53). 成人領域では、FFRmyo の異常値の報告は 0.75 未満であり 58)、小児でも成人領域と同様の基準値が得られた. 成人領域では、FFRmyo 値の 0.75 は IVUS(血管内エコー法)からみた最小の血管内腔断面積 3.0mm²、および面積狭窄率 0.6 と良好な相関関係が認められるとの報告があり 59)、形態学的な評価と機能的な評価の一致が認められると同時に、FFRmyo < 0.75 を異常とする妥当性が得られている。

### 3.1.3

## Doppler ワイヤーおよびプレッシャーワイヤーから 得られる末梢血管抵抗

冠動脈血流量 / 冠動脈内圧比から末梢血管抵抗を算出することが可能である. 冠血流量とよく相関する APV を用いて APV/ 平均冠動脈内圧比を算出し, 一種の末梢血管抵抗として, 安静時および血管拡張時の末梢血管抵抗を算出できる. 安静時は 4.0, 血管拡張時は 2.0 をこの方法による基準値として設定し, これら以上が末梢血管抵抗の異常値と報告されている 57).

#### 3.2

## 冠動脈病変の違いによる冠血行動態の 変動

#### 3.2.1

## 有意な狭窄性病変を合併していない冠動脈瘤内 およびその遠位部における血行動態

## a. 瘤内の血行動態

瘤内(拡張性病変内)の血行動態をみてみると、小冠動脈瘤内の血流速波形パターンは全例拍動性であり、APV、CFR、ずり応力も正常範囲内であった。一方、中冠動脈瘤内では、主として瘤の内径の増大により血流速波形

パターンは拍動性パターンから乱流パターンに変化した.また、APV、CFR、ずり応力、末梢血管抵抗ともに、瘤の内径の増大に伴い一部で異常値を呈した.一方、巨大冠動脈瘤ではほぼ全例が乱流パターンを呈し、APVは10cm/sec以下、CFRは1.5以下、ずり応力も10 dyn/cm²以下と有意に低下した<sup>60)</sup>.また、末梢血管抵抗もほとんどの症例で異常値を呈した.しかし、FFRmyoでは有意な変動は認められなかった.

以上の結果は、冠動脈瘤内、とくに巨大瘤内では灌流圧 の低下は認められないが、ずり応力がきわめて低下し、著 しい血管内皮細胞機能障害が惹起されていることがうか がえる. 血管炎に伴う内皮細胞障害に加えて. 血行動態の 異常に伴う内皮細胞障害も相まって, 巨大瘤内では重篤な 血管内皮細胞障害が起こっていることが危惧される. 血管 内皮細胞の機能低下は、血管収縮性を亢進させ、抗血栓作 用, 抗炎症作用, 抗線維化作用, 抗酸化作用, 抗動脈硬化 作用などを減弱させる. とくに川崎病後の巨大冠動脈瘤内 では血栓形成が一番の問題となる. 血小板凝集能および凝 固能の亢進、線溶系の抑制などにより容易に血栓が形成さ れる. ただし. 内径が 8mm を超えるような瘤でもその形 状により、血流速波形パターン、APV、CFR ともに正常で ある場合もある. したがって. 単に形態的に巨大瘤といっ ても血行動態的にはほぼ正常である場合も存在し、それら を層別化するうえでも, これらの機能的評価は有用であ る.

### b. 瘤の末梢における血行動態

血流速波形は冠動脈瘤内と同様のパターンを呈した. APV. CFR の値も瘤内とほぼ同様であったが. ずり応力は

冠動脈の内径が拡大した瘤内に比べて有意に小さいため、 瘤内の値よりも高値を呈した.

一方、FFRmyoを検討してみると、瘤の大きさ、形状のいかんに関わらず有意な狭窄性病変がない限り正常範囲内であった。さらに、巨大瘤を有する冠動脈枝の末梢血管抵抗もばらつきはあるものの有意に高値を呈した。つまり、巨大冠動脈瘤の末梢部位では有意な狭窄性病変がなくても、灌流血液量の低下に伴う血管内皮機能障害、心筋虚血、さらに微小冠循環障害の存在が示唆された。

#### 3.2.2

## 狭窄性病変の遠位部における血行動態

90%以上の狭窄度を有し、負荷心筋シンチグラフィ所見 から心筋虚血を伴う冠動脈狭窄病変の狭窄遠位部におけ る CFR, FFRmyo, ずり応力, 末梢血管抵抗の各指標につ いて比較検討してみると、心筋虚血を伴う有意狭窄性病変 の遠位部では、CFR、FFRmvo、ずり応力、末梢血管抵抗と もに、健常血管の値よりも有意に変動し、かつ、その多く が基準値を逸脱していた57). 以上から、側副血行路を含む 狭窄性病変の血行動態の評価には、Doppler ワイヤー、プ レッシャーワイヤーから得られる諸指標の検討が有用と 思われる. これらの指標が異常値を呈する狭窄性病変末梢 部位の灌流血液量は減少し、内皮機能障害、心筋虚血が惹 起されていることが推察される. さらに灌流圧も低下して いるが、それを上回る灌流血液量の低下が起こり、末梢の 血管抵抗は上昇すると考えられる. 狭窄性病変を評価する うえで用いる指標としては、FFRmyoのほうが、CFRに比 べて、心拍数や心収縮能、灌流圧などによる影響を受けに くく優れている.

# Ⅲ. 心臓血管後遺症の検査, 診断

1.

# 血液検査,バイオマーカー,動脈 硬化

1.1

## 血液検査

1.1.1

心筋虚血, 心筋梗塞 (表 6)

- a. 心筋細胞質マーカー
- i. CK (クレアチンキナーゼ), CK-MB

CK および CK-MB は心筋梗塞の診断に有用で、梗塞発

症後  $4\sim6$  時間で上昇し、 $2\sim3$  日後に正常化する。いずれも心筋壊死量とよく相関する。 CK-MB は再灌流の指標、経過中の再梗塞の検出にも有用であり、心筋傷害マーカーの第一選択である  $^{61}$ )。 筋疾患、ショックなどで偽陽性を呈する。 CK-MB のアイソフォームのうち、 CK-MB 2 あるいは MB 2/MB 1 比の上昇は梗塞発症後 4 時間以下のごく早期に検出可能である  $^{62}$ )。

## ii. ミオグロビン

高感度で、心筋梗塞発症  $1 \sim 2$  時間後に上昇し、約 10 時間で最高値となり、 $1 \sim 2$  日後に正常化する。早期診断に有用であり救急外来診療で活用され、再灌流の検出にも優れている 61 . 一方、心筋特異性が低く、単独のマーカーにはならない。

## 表 6 急性心筋梗塞診断のための血液生化学マーカー

マーカー	長所	問題点	臨床応用
CK-MB	・迅速で正確な測定が可能. ・早期の再梗塞を検出可能.	・心筋特異性にやや欠ける(骨格筋疾患などがあると特異度が低下する). ・発症6時間以内の早期では検出率が低下.	・ほとんどの施設で標準検査法として施行可能、生化学検査の第一マーカーの一つ.
ミオグロビン	<ul><li>・発症 1 ~ 2 時間のごく早期から検 出可能.</li><li>・高感度である.</li><li>・再灌流が検出可能.</li></ul>	<ul><li>・心筋特異性にきわめて欠ける。</li><li>・発症後1~2日で正常に復するので、 来院が遅くなった場合には検出されない。</li></ul>	・心筋特異性に欠けるので,これ単独による診断は不可.
H-FABP	<ul><li>・発症 1 ~ 2 時間のごく早期から検 出可能。</li><li>・心筋梗塞量の評価が可能。</li><li>・再灌流が検出可能。</li></ul>	・現在、迅速診断キットが作られており、 早期の診断の感度は高いが特異度はや や低い.	·全国的に迅速診断キットが普及しており早期診断に有用.
TnT	・感度および特異度が高い. ・発症から8~12時間の比較的早期の診断が可能. ・発症から2週間までの新たなる心筋梗塞の診断が可能. ・迅速診断キットによる迅速診断が可能. ・再灌流が検出可能.	・発症 6 時間以内の早期診断の感度は低い(その場合には8~12 時間後に再検査が必要). ・後期小再梗塞検出の感度が低い.	・全国的な迅速診断キットの普及により 生化学検査の第一マーカーである.
MLC	・発症 4 ~6 時間から検出可能. ・発症から 2 週間までの新たなる心筋 梗塞の診断が可能.	・検出感度にやや欠ける. ・腎排泄のため腎不全患者では異常値を 呈する.	・現在のところ、迅速診断には対応できていない。

CK-MB:クレアチンキナーゼ MB 分画,H-FABP:ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白,TnT:トロポニン T,MLC:ミオシン軽鎖.

### iii. 心臓型脂肪酸結合蛋白(H-FABP)

脂肪酸の運搬,緩衝に携わる低分子量蛋白で,心臓,肝臓,小腸などに存在する. 心臓型はミオグロビン同様分子量が小さく,心筋傷害  $1\sim2$  時間後には血中に出現し,急性心筋梗塞の早期診断マーカーだけでなく,梗塞量,再灌流の評価にも有用である 61). 簡便・迅速キットを含め,心筋梗寒診断のカットオフ値は 6.2 ng/mL である 63).

### b. 心筋構造蛋白マーカー

#### i. 心筋トロポニンT. I (TnT. TnI)

収縮調節蛋白で、トロポニン T, I, C (TnC) がトロポニン複合体を形成する. TnT, TnI は心筋特異的で、TnC は骨格筋にも多い. 急性心筋梗塞後、おもに細胞質から流出する  $12 \sim 18$  時間後と、おもに筋原線維壊死からの流出による  $90 \sim 120$  時間後の第 2 のピークがあり、再灌流の指標にもなる. TnT は、CK、CK-MB に比べ心筋梗塞診断の感度と特異度が高く、生化学検査の第一マーカーとされ、非 ST 上昇型急性心筋梗塞の診断と予後判定にも有用である 61.64). TnT の全血迅速判定法では、0.10ng/mL 以上が陽性である 65. ただし、発症 6 時間以内では感度が低く、陰性の場合には  $8 \sim 12$  時間後の再測定が必要である.

### ii. ミオシン軽鎖(MLC)

MLC は筋原線維の壊死過程を反映し、発症  $4 \sim 6$  時間後から血中に流出し、 $2 \sim 5$  日後にピークとなり、 $7 \sim 14$  日間異常値を持続する。MLC1、MLC2 があり、わが国では MLC1 血中濃度の測定が保険適応である。急性心筋梗塞のカットオフ値は 2.5 ng/mL であるが、腎不全症例では異常値を呈するので注意する。MLC1 のピーク値は梗塞サイズを反映しており、20 ng/mL 以上あれば大梗塞と診断される 60.

以上から,ごく早期の心筋梗塞の診断にはミオグロビン,H-FABPが有用であり,発症から6時間以上経過していれば CK-MB および TnT が診断上有用である.急性心筋梗塞診断の第一マーカーは CK-MB と TnT である(表6).

### c. 炎症反応性蛋白

### i. 高感度C反応性蛋白(CRP)

冠動脈硬化性病変では、ずり応力による血管内皮障害に伴い、炎症細胞の集積により微量のCRPが上昇するため、高感度CRPが動脈硬化の指標とされ<sup>67)</sup>、川崎病の冠動脈障害や心筋障害例の遠隔期の一部で上昇が報告されている<sup>68,69)</sup>、冠動脈後遺症のない例でも発症後平均8年で上昇が報告され、微弱な炎症持続が推測される<sup>70)</sup>

## ii. 血清アミロイドA蛋白

HDL コレステロールをアポリポ蛋白 A1 に変化させる 炎症反応性蛋白で、急性期に上昇し、HDL コレステロー ル低下とアポリポ蛋白 A1 増加が報告されている 71). 冠動 脈障害例の遠隔期でも, 高感度 CRP と同様に上昇し, 冠動脈の持続性炎症が考えられている <sup>68</sup>).

## 1.1.2

## 動脈硬化

動脈硬化の診断には、脂質異常症やインスリン抵抗性の診断が重要である。脂質異常症の指標として総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド(TG)があり、動脈硬化の独立危険因子としてホモシステインが注目されている。一方、メタボリック症候群の概念を小児期でも問題とし、構成する危険因子の程度が軽くても数が多くなると冠動脈硬化が進行することが示され<sup>72)</sup>、川崎病の既往歴あるいは冠動脈障害が危険因子になるか今後も検討が必要である。

### a. 脂質異常症

## i. 総コレステロール(TC)

成人の血清総コレステロールは 200 mg/dL 未満は正常,  $200 \sim 219 \text{mg/dL}$  は境界域, 220 mg/dL 以上は異常である  $^{73}$ ).

### ii. 血清LDLコレステロール(LDL-C)

粥状動脈硬化には酸化 LDL が深く関与する. 成人の血清 LDL コレステロールでは  $120 \,\mathrm{mg/dL}$  未満は正常域,  $120 \sim 139 \,\mathrm{mg/dL}$  は境界域,  $140 \,\mathrm{mg/dL}$  以上は異常である  $^{73}$ ).

## iii. 血清HDLコレステロール(HDL-C)

HDLコレステロールは、コレステロール逆輸送系において末梢の過剰なコレステロールを肝へ輸送し、抗動脈硬化作用を有する。HDLの質的・量的異常は動脈硬化防御機構が有効に機能していないことを示す。成人の血清 HDLコレステロールは 40mg/dL 以上を正常、40mg/dL 未満を低 HDLコレステロール血症とする 74)。高コレステロール血症の管理基準が日本動脈硬化学会から出されている 73)。

小児期の脂質異常症の判定基準には、米国の調査結果  $^{75}$  があるが、わが国の実情に合うか不明である。 $1993\sim99$  年に 19 都府県の  $9\sim16$  歳を対象としたわが国の小児血清脂質基準値を**表7** に示す  $^{76}$ . 急性期の血清 HDL コレステロール低下  $^{77}$  は以前から知られているが、冠動脈障害

表 7 小児期脂質異常症の診断基準(血清脂質値:空腹時採血)

総コレステロール	正常値 < 190 mg/dL 境界値 190 ~219 mg/dL 異常値 ≧ 220 mg/dL
LDL コレステロール	正常値 < 110 mg/dL 境界値 110 ~139 mg/dL 異常値 ≥ 140 mg/dL
HDL コレステロール	カットオフ値 40 mg/dL
トリグリセリド	カットオフ値 140 mg/dL

(Okada T, et al. 2002<sup>76)</sup> より)

例の遠隔期にも低下が指摘される78)

## iv. 血清トリグリセリド(TG)

高トリグリセリド血症では動脈硬化危険因子を生じやすく、動脈硬化を促進すると考えられている。成人では血清トリグリセリドが150mg/dL以上を高トリグリセリド血症としている73).

## b. ホモシステイン

高ホモシステイン血症は脳梗塞, 心筋梗塞などの動脈硬化性疾患の独立した危険因子である  $^{79}$ ). 血漿ホモシステインの基準値は男性で  $8.2 \sim 16.9 \, \mu$  mol/L, 女性で  $6.4 \sim 12.2 \, \mu$  mol/L, で、閉経後に上昇する  $^{80}$ ).

## c. 小児のメタボリック症候群の診断基準

わが国における小児のメタボリック症候群の診断基準は、厚生労働省の生活習慣病対策総合事業として、**表8**に示す内容で2006年にまとめられた<sup>80a)</sup>.

## d. 小児期:遠隔期

川崎病罹患後7~20年における各種の動脈硬化指標を対照群と比較した結果では、総コレステロールとアポリポ蛋白 B が川崎病既往者では高値であり、軽度の差であるが将来的な動脈硬化進展性に注意を要するとされる 74).

## e. 成人期:遠隔期

日本人成人における脂質異常症の各マーカーの基準値を **表9**に示す <sup>73)</sup>. 成人に達した川崎病罹患者は、これらの基

# 表 8 わが国のメタボリック症候群(6~15歳)の診断基準(2006年度最終案)

下記の1があり、2~4のうち2項目を有する場合にメタボリック症候群と診断する.

- 1. 腹囲:80 cm以上\*
- 2. 血清脂質 (aかb, またはaとb)
  - a. 中性脂肪: 120 mg/dL以上
  - b. HDL コレステロール: 40 mg/dL 未満
- 3. 血圧 (aかb, またはaとb)
  - a. 収縮期血圧: 125 mmHg以上 b. #清期血圧: 70 mmHg以上
- b. 拡張期血圧:70 mmHg 以上
- 4. 空腹時血糖: 100 mg/dL以上
- \*: [腹囲/身長]比が0.5以上であれば項目1に該当するとする. 小学生では腹囲75cm以上で項目1に該当するとする. (大関武彦, 他. 小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究. 2008<sup>80a)</sup>より)

# 表 9 冠動脈疾患の予防、治療の観点からみた日本人成人の脂質異常症患者の管理基準

高コレステロール血症	総コレステロール	$\geq$ 220 mg/dL
高 LDL コレステロール血症	LDL コレステロール	$\geq$ 140 mg/dL
低 HDL コレステロール血症	HDL コレステロール	< 40 mg/dL
高トリグリセリド血症	トリグリセリド	$\geq 150~\text{mg/dL}$

(動脈硬化性疾患診療ガイドライン 200273) より)

準に達する可能性を低下させる生活管理を心がける 74)

2.

# 生理学的検査

2.1

# 安静時心電図

急性期には、「川崎病(MCLS、小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群)診断の手引き」の参考条項(**表3**〈5~〉)にあるように、PR延長、深いQ波やQT延長、低電位差、ST-Tの変化、不整脈など心筋障害、再分極異常の所見が認められ<sup>3,81</sup>)、経時的変化に注意が必要である<sup>82</sup>).

急性期のQT時間と冠動脈病変には明瞭な関係は認められない<sup>83)</sup>. 発病初期の平坦なT波は心筋炎, 冠動脈炎でみられ, 左室壁運動の低収縮(hypokinesis)が多く, ピークの高いT波は過収縮(hyperkinesis)が多く, ノッチのあるT波群はその中間であるという<sup>84)</sup>. 冠動脈病変群のQTディスパージョンは急性期から高値で, 5~8年の遠隔期にはさらに正常群との差が顕著になる<sup>85-87)</sup>. 急性期, 遠隔期ともに心室性期外収縮がしばしば認められ, 狭窄, 閉塞がなければ, 冠動脈病変の有無で発生率に差はない<sup>88)</sup>. とくに巨大冠動脈瘤を残した例では, 心筋梗塞発症時に梗塞部位に一致したST-T変化, 異常Q波の出現を認める<sup>89)</sup>.

## 2.2

## Holter 心電図

胸痛,不快感,動悸などを訴える場合は施行する意義がある。冠動脈正常群と一過性の冠動脈障害群では,遠隔期に重篤な不整脈や虚血性変化はない<sup>88)</sup>とされるが,訴えがなくても,狭窄例や巨大瘤例では一度は施行するほうがよい.



## 負荷心電図

2.3.1

## 運動負荷心電図

## a. ダブル Master, トリプル Master 二階段負荷心電図

就学前4~6歳のMaster 二階段法は、トレッドミル運動心電図と同等の酸素消費を与えたとする報告 90) や、冠動脈障害例の運動負荷心電図陽性率は約32%であったとする報告 91) もあるが、この方法による運動負荷では重症の虚血でない限り異常は検出されにくい。

## b. トレッドミル心電図. エルゴメータ負荷心電図

小学生以上で可能であるが,心筋シンチグラフィに比べて虚血所見の感度が低いため,その検出率を増加させる薬剤負荷や,加算平均心電図の検討が勧められている.

トレッドミル運動負荷心電図の評価では、冠動脈狭窄群と対照群のあいだで有意差を認めないが、冠動脈狭窄群に中等度リスクの例があった<sup>92)</sup>. また狭窄性病変がないにも関わらず、運動負荷時の ST 低下または心筋シンチグラフィでの灌流欠損を示す例では、冠微小循環障害による冠子備能低下が考えられる<sup>93)</sup>.

#### 2.3.2

## ■薬剤負荷心電図,体表面電位図

有意狭窄群と非狭窄群で、ジピリダモール負荷体表面電位図の虚血の有無に関する感度、特異度は高く、運動負荷が困難な幼児例を含めて心筋虚血の診断に有用とされる<sup>94)</sup>.また、ドブタミン負荷体表面電位図による心筋虚血の評価はトレッドミル負荷心電図よりも高い感度、特異度が得られ、小児で有用であるとされる<sup>95,96)</sup>.心磁図によっても心筋虚血の検出が可能であるという報告<sup>97)</sup>もあるが、実施可能な施設は限られる。

#### 2.3.3

## 電気生理学的検査

まれに、川崎病後に危険な心室性不整脈を呈する例がある。川崎病心臓血管後遺症患者の電気生理学的検査 % では、洞機能および房室結節機能の異常が有意に多く発生しているが、必ずしも冠動脈狭窄や閉塞例に一致しておらず、心筋炎や刺激伝導系への微小循環の異常が関与すると推察される。

## 2.4

## 加算平均心電図(SAE)

安静時 12 誘導,運動負荷心電図による虚血の検出の感度が低いため,加算平均心電図の研究は比較的多く行われ

ている. 急性期に filtered QRS に 10%以上の変動がみられる 99). また, 急性期には心室遅延電位 (LP) 陽性者はなく, 罹患後 1年以上経過した小児では心室遅延電位所見の悪化があるが, 冠動脈病変重症度と相関しない. 心筋脱分極の不均一性が亢進するが, 可逆的であるという報告 100)の一方で, 罹患 6~7年後の例では, 冠動脈病変残存例のRMS40 が有意に低値で, 将来の心室不整脈予測法として有意義とされる 101).

12 誘導心電図、Holter 心電図、心エコー、心筋逸脱酵素に比べて、加算平均心電図は病期を問わず川崎病に伴う心筋炎の検出率が高いとされる <sup>102</sup>). 急性期の拡大性病変例では、狭窄病変がない例でも高周波成分が多く、なんらかの心筋性状の変化が疑われる <sup>103</sup>). 冠動脈瘤残存群ではRMS40 が瘤退縮群に比べて低値であり <sup>103</sup>), 虚血や陳旧性梗塞の検出には、体表面積補正によるクライテリアを用いた心室遅延電位陽性所見の特異度が高い <sup>104</sup>). 運動負荷が不可能な小児でもドブタミン負荷によって検出力が向上する <sup>105</sup>).

## 2.5

## 生理学的検査のまとめ

川崎病におけるおもな生理学的検査の心合併症検出能を表10にまとめて示す.心臓血管後遺症を持つ川崎病の遠隔期の管理においては、虚血と不整脈の可能性を診断するため、心電図などの生理学的検査を行う.虚血性病変の検出に関して、安静時心電図では感度は低いため、運動および薬物負荷心電図を用い、より正確に虚血性病変を評価するために、画像診断の併用が必要である.虚血性病変がない症例でも、心室性不整脈につながる可能性を検出するためには、Holter心電図、加算平均心電図などにより確認しておくことが望ましい.

<b>=</b> 40	おもな生理学的検査の心合併症検出能
<i>z</i> ⊽ I()	われは午世子が仲首の八百世が仲二郎

報告者	検査法	目的病変	検査基準	例数	感度	特異度
Osada <sup>86)</sup>	QT ディスパー ジョン	冠動脈障害	QT ≧ 60 msec	56	100% (6/6)	92%
		下壁梗塞	deep Q in II, III, aVF	7	86%	97%
Nakanishi <sup>89)</sup>	12 誘導心電図	前壁梗塞	deep, wide Q in V <sub>1-6</sub>	8	75%	99%
		側壁梗塞	deep Q in I, aVL	7	57%	100%
Ogawa <sup>104)</sup>	加算平均心電図	心筋虚血	LP 陽性	198	69.2%	93.5%
Genma <sup>105)</sup>	ドブタミン負荷 加算平均心電図	心筋虚血	LP 陽性	85	87.5%	94.2%
Takechi <sup>95)</sup>	ドブタミン負荷	心筋虚血	nST > 1	115	94.1%	98.9%
Tanechiles	体表面電位図	小小田小坂田田	I map ≤ 4	115	41.7%	96.9%

3.

# 画像診断

## 3.1

## 胸部 X 線写真

#### 3.1.1

## 冠動脈瘤における石灰化陰影

病理学的には 40 病日以降の瘢痕形成期に石灰化が認められるが  $^{106)}$ , 胸部 X 線で認められるのは罹患後  $1\sim6$  年とされている  $^{107)}$ . 正面像と側面像で確認することが必要である. 川崎病の既往が不明な例で,冠動脈に一致した球状の石灰化像は川崎病による冠動脈病変が強く示唆され  $^{108,109)}$ , 冠動脈 CT 造影(MDCT)  $^{110)}$  または選択的冠動脈造影が必要である  $^{107,111)}$ .

#### 3.1.2

## 陳旧性心筋梗塞に伴う心機能低下または弁膜障害に よる心陰影の拡大

心陰影の拡大は,陳旧性心筋梗塞で心機能の低下を認める例,僧帽弁閉鎖不全,大動脈弁閉鎖不全による容量負荷がある例に認められる.

## 3.2

## 心エコー法

#### 3.2.1

## 安静時心エコー法

小児の冠動脈エコー法および冠動脈内径計測方法については、Fuse らの方法 <sup>112)</sup> が提唱されている。冠動脈拡大性病変の経時的評価 <sup>113,114)</sup>, 瘤内血栓の有無の評価 <sup>115)</sup> に有用である。狭窄性病変の評価は困難なことがあるが <sup>116,117)</sup>, 冠動脈内の血流評価による狭窄性病変の診断が可能との報告がある <sup>116,118)</sup>. 3次元心エコー法は、右冠動脈や回旋枝の描出および瘤内壁在血栓の診断に有用である <sup>119)</sup>. 心筋障害による心機能評価、弁膜障害の評価には心エコー法が最も有用である <sup>120)</sup>. 急性期の僧帽弁逆流および心膜液貯留は冠動脈障害の予測因子になり <sup>121)</sup>, 一方, 急性期の心機能障害と冠動脈障害の明らかな関連はないという報告もある <sup>122)</sup>. 急性期の心筋障害に関しては組織 Doppler イメージングによる詳細な報告がある <sup>123)</sup>.

## 3.2.2

## 負荷心エコー法

運動負荷 <sup>124)</sup>, ドブタミン負荷 <sup>125)</sup>, ジピリダモール負荷 <sup>126)</sup> を行い, リアルタイムに左室壁運動を評価する. ド

ブタミン負荷を中心に、負荷心エコー法は虚血性心疾患の 診断法として確立された方法であり、今後、川崎病におい て非侵襲的な心筋虚血の診断とその経過観察法として有 用である

#### 3.2.3

## 心筋コントラストエコー法

経静脈性コントラスト剤の開発,改良,心エコー装置の改良によって心筋シンチグラフィと同様の評価が可能になり,その簡便性からも今後は有用な画像診断法になることが予想される<sup>127</sup>.

## 3.3

## 核医学検査

小児では被曝低減を考慮して、塩化タリウム(201TI) ではなくテクネチウム心筋血流製剤 (99mTc セスタミビ, 99m Tc テトロホスミン)が主流となっている<sup>128,129)</sup>。しかし、 <sup>201</sup>Tlの再分布像は確立されたものであり、川崎病冠動脈障 害による心事故の予測 <sup>130)</sup> やバイアビリティ評価 <sup>131)</sup> に有用 性が報告されている. 川崎病後冠動脈狭窄性病変の診断法 として負荷心筋 SPECT (シングルフォトンエミッション CT) は重要であり、とくに十分な運動負荷が困難な対象で は薬物負荷が利用されている 130,132-136). 冠動脈に狭窄病変 を認めずに心筋虚血が検出されることがあり、心筋血流イ メージングによる偽陽性が否定的であれば冠微小循環障害 による心筋虚血が考えられる93). 心電図同期心筋血流 SPECT の 3 次元自動解析法 (QGS)137) の導入で、川崎病の 重症冠動脈障害例の虚血後心筋スタニング 138) および梗塞 心筋のバイアビリティに関する検討が可能になった 139,140). また, 心筋脂肪酸代謝イメージング (123 I-BMIPP) 141), 心筋交 感神経機能イメージング (123 I-MIBG)142,143) と PET (ポジ トロン放出型断層撮影法)<sup>131,144-147)</sup> が臨床応用されている.

#### 3.3.1

## ▋ テクネチウム心筋血流イメージング

テクネチウム心筋血流製剤の投与法としては、負荷時に 10 MBq/kg を目安に最高 370 MBq (10 mCi) を投与し、2  $\sim 3$  時間後に初回投与量の  $2 \sim 3$  倍量を目安に最高 740 MBq (20 mCi) を投与する  $^{148}$ ). 良好な画像を得るための注意点を以下にあげる.

- ①撮像時の体動の監視と体動過多時の再撮像.
- ②負荷時投与後1分間は最大負荷の継続。
- ③肝臓集積の洗い出し(テクネチウム心筋血流製剤投 与後の卵製品、ミルク、ココアなどの飲食および投与 後30分以上空けての撮像).
- ④撮像時に左上肢を上げる背泳ぎ体位(Monzen 体位) による肝臓集積の近傍アーチファクト軽減 <sup>149</sup>).

⑤撮像直前のソーダ飲水(胃の膨満)による腸管集積 の近傍アーチファクトの軽減.

#### 3.3.2

## 心筋血流イメージングにおける薬物負荷法

負荷法を**図3**に示す <sup>132,136,150)</sup>. 日本ではアデノシンが核 医学診断用医薬品として認可されており、今後はアデノシンによる薬物負荷法が中心になる. アデノシンは 0.12 mg/kg/min (外国成績では 0.14 mg/kg/min <sup>135)</sup>) を 6 分間の持続静脈内投与で使用する. 併用禁忌薬剤に作用増強のジピリダモールがある. アデノシン負荷では喘息発作誘発の合併症があるが、半減期は短く投与中止だけで症状の多くは消失する <sup>151)</sup>. 顔面紅潮を高頻度に認めるが、検査中に自然消失することが多い.

#### 3.3.3

## 核種の適正投与量について

日本循環器学会の『小児期心疾患における薬物療法ガイドライン』では、

小児投与量=成人投与量×(年齢+1)/(年齢+7)<sup>152a)</sup>を推奨しており<sup>152b)</sup>, 日本核医学会の小児核医学検査適正施行委員会は、欧州核医学会の「dosage card」<sup>153a)</sup>を参考として、核種の適正投与量を決定することを推奨している<sup>153b)</sup>.



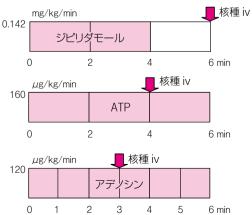


図3 心筋シンチグラフィにおける薬物負荷法

## 3.4

## 冠動脈 CT 造影. 磁気共鳴冠血管造影

#### 3.4.1

## 冠動脈 CT 造影(マルチスライス CT (MDCT))

MDCT の川崎病での有用性が示されているが  $^{100}$ , 放射線被曝,造影剤の使用,心拍調節のための  $\beta$  遮断薬の使用などの欠点がある. 幼児でも 64 列 MDCT で呼吸停止も心拍数抑制もせずに鮮明な画像が得られた  $^{154}$  と報告されているが,一般的に心拍数抑制なしでは高い放射線被曝になることが多い. 一方,乳幼児では 80kV による低電圧撮影での被曝低減や低中濃度造影剤の使用により,MDCTの放射線被曝と造影剤使用に関する欠点は改善されつつある  $^{155}$ ).

MDCT は石灰化病変の部分容積効果により内腔の評価が困難である <sup>150</sup>. 狭窄の検出率はMRI 冠動脈造影(MRCA) よりも高いとの報告 <sup>157,158)</sup> があるが、石灰化部位を除いて評価されている。MDCT が MRCA に勝る点は空間分解能が高く高画質である点、金属ステント留置例でも内腔観察が可能である点、撮影時間が短く簡便である点や川崎病に特徴的な側副血行路の評価に有用な点である。

#### 3.4.2

## MRIによる冠動脈画像(MRCA)

放射線被曝がなく造影剤も使用しない点で、急性期からの頻回の検査に応じられ、軽度冠動脈障害例や内膜肥厚のスクリーニングにも有用である <sup>159)</sup>. さらに自然呼吸下で施行し心拍調節も不必要なため、乳幼児にも睡眠下でMRCA が可能である <sup>160)</sup>. 血流を白く描出する bright blood 法(SSFP)と、血流は黒く、閉塞や内膜肥厚を灰色に描出する black blood 法があり <sup>161,162)</sup>, 血栓や内膜肥厚の観察については MDCT より有用である. 狭窄病変の描出率は MDCT に劣るが <sup>156,163)</sup>, 川崎病の局所性狭窄はほぼすべてが高度の石灰化を伴っているため、血管内腔の描出を妨げない MRCA が有用である <sup>159,164)</sup>. 閉塞病変の診断には bright blood 法と black blood 法の両方法の併用が勧められる <sup>159)</sup>. 精度の高い冠動脈画像を得るためには、撮像や画像構築に習得技術と処理時間を必要とする.

### 3.4.3

## MR 心筋造影

シネ MRI では SSFP で造影剤を用いず, 左室短軸, 長軸, 四腔断面で心室壁運動を観察し, 次に perfusion MRI でガドリニウム (Gd) 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を行う <sup>165</sup>).

遅延造影 MRI は、その 15 分後にグラディエントエコー

系 T1 強調画像に心筋の T1 値抑制を併用したシーケンスで梗塞心筋を心内膜下梗塞範囲の輪郭や深達程度まで描出する。右室の心内膜下梗塞や小梗塞巣も描出でき、川崎病では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 166). また遅延造影での心筋梗塞の深達度の程度によりバイアビリティ評価が可能であるとの報告がある 165.167). 北爪らは川崎病の冠動脈バイパス手術(CABG)の適応決定、術前、術後の経過観察における MRI の有用性を示している 168).

4

# 心臓力テーテル検査

川崎病の検査で最も侵襲性が高い「心臓カテーテル検査」は、冠動脈検査のゴールドスタンダードとしての「選択的冠動脈造影」と、ほとんど同義語として使われていたが、川崎病冠動脈障害の確認、経過観察を目的とした心臓カテーテル検査数は近年減少してきている。最近の川崎病患者に対する心臓カテーテル検査は、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)の術前、術中、術後やCABGの術前後での検査として、冠動脈造影だけでなく、心機能検査および血管内エコー法(IVUS)、圧力センサー付きガイドワイヤーによる冠内圧測定、Doppler ガイドワイヤーによる冠血流速測定などの冠動脈狭窄の機能的重症度評価の検査を伴うようになった。

4.1

## 冠動脈造影

<u>4.1.1</u> 適応

## a. 冠動脈障害の程度, 経過観察

成人への冠動脈造影の適応は、心筋虚血に一致する冠動脈狭窄病変の検出であるが、川崎病では諸検査による心筋虚血の検出率が低く、心筋虚血の初発症状として突然死が起きるため 169,170)、中等度以上の瘤を形成した場合には回復期に冠動脈造影を行い、以後、局所性狭窄の出現、進行の経過観察に冠動脈造影を用いることが勧められる 169)、遠隔期の狭窄出現率は瘤が大きいほど高いが、小さな瘤では直径 5.6mm で遠隔期に局所性狭窄が出現している 170)、本ガイドラインの「川崎病心臓血管病変の重症度分類」(表4〈7分〉) は造影検査に基づいている.

## b. PCI, CABG前後

冠動脈造影は PCI の適応を決定する術前検査として安全かつ有効に行うため、血管形成術の施行中に、施行後の

効果判定と経過観察に必要とされる 133,171,172)

## c. 冠動脈内血栓溶解療法(ICT)

中等瘤~巨大瘤の心エコーでの経過観察中にしばしば 瘤内血栓が認められ、血栓溶解のための心臓カテーテル検 査、冠動脈造影が行われる。血栓はもやもやと造影剤がに じむものから、陰影欠損となり冠動脈壁不正だけの所見で 瘤のサイズを過小評価し、血栓として読影されるのが難し い例もある。このような場合でもICTにより陰影欠損が 消失する例もあり、血栓と認められればすみやかにICT が試みられるのが望ましいとの報告がある 173). なお、最近 は、血栓溶解療法ではもっぱら静脈内投与法が行われてお り、静脈内投与法が無効の場合や急性血栓閉塞などの際に ICT が追加される.

4.1.2

## 冠動脈造影の適応となる冠動脈障害

#### a. 拡大性病変

本ガイドラインの「川崎病心臓血管病変の重症度分類」(表4)では、内径4mm以下が小動脈瘤、4~8mm未満が中等瘤、8mm以上が巨大瘤と分類される。中等瘤以上では回復期早期に冠動脈造影により、冠動脈障害の形態、範囲を詳細に把握しておくことが、今後の経過観察の手段、期間、治療法の決定などのために望ましい。巨大瘤の場合、諸検査で心筋虚血所見がなくても、重篤な局所性狭窄が出現していることがあるため、数年ごとの冠動脈造影が望ましい。「70.174」、しかし、現在ではMRCAやMDCTによる正確な冠動脈狭窄病変の評価が可能となってきており、今後、診断のためのカテーテルが省略できる症例も出てくると思われる「60.175」。

また、経過観察中に瘤が退縮し内膜肥厚は残存しても造影上は正常な血管所見となった場合、いままでは治癒とみなされ経過観察を中止されてきたが、大きな瘤であった例だけでなく、比較的小動脈瘤であっても退縮後に狭窄が出現したり 176)、動脈硬化性変性 39.177) などが発症後 10 年余も経て認められてきている。したがって、冠動脈造影でなくとも、MRCA や MDCT による冠動脈画像診断に基づく経過観察の継続が必要である。

## b. 局所性狭窄

遠隔期に進行性の局所性狭窄が瘤の流入口,流出口部に好発する.狭窄の評価には多方向からの造影が必要である.有意狭窄は主要冠動脈枝で内径 75%以上の狭窄,左冠動脈主幹部で内径 50%以上とされており,有意な狭窄例では,心筋虚血症状が出現しなくても個々の症例の狭窄進行速度に応じて6か月から数年の間隔で造影検査を行い170,178), MRCA<sup>160)</sup> や MDCT<sup>110,175)</sup>,心筋シンチグラフィ<sup>92)</sup> や運動負荷心電図,冠血流予備能などの諸検査結

果を合わせ、CABG<sup>179)</sup> や PCI<sup>133)</sup> などの適応を考慮する.

#### c. 閉塞

冠動脈障害例の約16%に完全閉塞が認められ、閉塞の 78%は発症後2年以内の造影で描出されている 170). 閉塞 しても臨床的には無症状で、経過観察のルーチンの造影で 初めて明らかにされることもまれではない. 閉塞例には必 ず造影上で側副血行路が認められる. しばしば虚血所見が 陰性となるほど著しい側副血行路の発達が認められるの が、川崎病による閉塞の一つの特徴として知られている. しかし、成長するに及んで心筋虚血の検査所見や症状が出 現してくる例もあり、慎重な経過観察が必要である。また 一見、正常冠動脈とみられるものでも、順行性の造影画像 で気づかれない細い1分枝の閉塞が、対側枝からの側副血 行路の描出で明らかにされることもあり、静脈相に至るま での十分な時間を追って撮影することが必要である180). 側副血行路の発達程度 再疎通血管の成長発育には閉塞時 期、血栓性閉塞や内膜肥厚による閉塞などにより個人差が あり、造影による経過観察が必要とされる181).

## 4.2

## 心機能検査

心室内圧,心拍出量,心室容積,駆出率などの測定により心機能を評価する.心室造影法である左室造影法は左室機能,とくに局所機能異常判定のゴールドスタンダードである 174.182).

## 4.3

## 血管内エコー法 (IVUS)

## 4.3.1

## 冠動脈病変の形態評価

内膜肥厚の程度,血栓,石灰化の有無,内腔狭窄程度の観察に用いられる。強度の内膜肥厚が局所性狭窄部位だけでなく,瘤の退縮部位でもみられる。造影では認められなかった内腔の狭小化や石灰化も描出され,造影上では軽微な冠動脈障害所見でも,IVUSでは軽度~中等度の内膜肥厚が観察可能であり,その後の進行性肥厚や動脈硬化性病変への進展などの長期予後の推測が比較的容易とされている。遠隔期の明らかな内膜肥厚は,急性期に内径4mmを超える瘤に出現してくることが観察されている<sup>24)</sup>。さらに冠動脈瘤が形成されなかった正常な冠動脈部位でも、IVUSで軽度の内膜肥厚を意味する三層構造が認められている<sup>38,178)</sup>.川崎病既往の冠動脈瘤を形成しなかった大多数の症例で,血管炎後の冠動脈がこの軽微な内膜肥厚を有している可能性があり、これが将来、動脈硬化の一因になりうるかどうかが、今後の問題とされる。しかし、近年発

達した MRCA により、内膜肥厚や血栓の観察が非侵襲的に、石灰化は MDCT により低侵襲的に観察可能となってきている。一方、IVUS による病変の観察、とくに石灰化病変の定量評価は、PCI の際のデバイスを選択するにあたって必須である 172.183.184).

#### 表 11 川崎病冠動脈病変の重症度分類に対する検査の選択

血液検査(心筋虚血,心筋梗塞関連および	び動脈硬化関連)
重症度分類 IV, V	クラスI
重症度分類 Ⅰ, Ⅲ, Ⅲ	クラス II
なし	クラス III
安静時心工コー,12 誘導心電図	
重症度分類 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, V	クラスI
なし	クラス II
なし	クラス
運動負荷心電図	
重症度分類 Ⅲ, IV, V	クラスI
重症度分類 1, 11	クラス II
なし	クラス III
胸部 X 線写真	
重症度分類 Ⅲ, IV, V	クラスI
重症度分類  ,	クラス
なし	クラス III
Holter 心電図,加算平均心電図	
重症度分類 IV, V	クラスI
重症度分類 Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ	クラス
なし	クラス III
体表面電位図, 薬剤負荷心電図, 心磁図	
重症度分類 IV, V	クラスI
重症度分類 Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ	クラス
なし	クラス III
負荷心エコー、心筋コントラストエコージ	去
重症度分類 IV, V	クラスI
重症度分類 Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ	クラス
なし	クラス III
MRCA, MDCT	
重症度分類 IV, V	クラスI
重症度分類 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ	クラス II
なし	クラス III
心筋血流イメージング、負荷心筋血流イン	メージング
重症度分類 IV, V	クラスI
重症度分類  ,   ,	クラス
なし	クラス III
心臓カテーテル検査	
重症度分類 IV, V	クラスI
重症度分類	クラス II
重症度分類  ,	クラス III

#### 4.3.2

## 冠動脈拡張能

硝酸イソソルビドによる冠動脈壁の拡張能を検討したところ、内膜肥厚の強い部位だけでなく、軽度内膜肥厚を有する造影上の正常冠動脈所見でも拡張能の低下がみられた38). アセチルコリン注入により、対照例では冠動脈は拡張するが、退縮例や瘤が残存する群では変化なし、または軽度冠動脈縮小化がみられ、この異常反応は川崎病の長期にわたる内膜機能障害を示唆するものと報告されている177,178). しかし、いずれも冠動脈スパスムなどの危険性の高い検査であるため、個々の症例で、検査によって得られるメリットとリスクを十分に考慮のうえ行うことが必要である.

## 5.

# 検査. 診断のまとめ (表11)

川崎病心臓血管後遺症に対する検査と診断には、その簡易性と低侵襲性から安静時心エコー、12誘導心電図、胸部 X 線写真が広く行われている。川崎病急性期を含めて、安静時心エコーで異常が認められたときに冠動脈のさらなる形態・機能異常を評価し、川崎病重症度を決定し、重症

度に合わせた検査を定期的に施行していくことになる。とくに川崎病重症度 III, IV, V に該当する症例は**表 11** に示したような検査を定期的に行い,継続的な変化を評価する必要がある。川崎病心臓血管後遺症を有する症例でとくに問題となるのは,冠動脈狭窄,冠動脈瘤内血栓形成,心筋虚血,心筋梗塞,血管内皮機能障害,動脈硬化への早期進展の可能性などがあげられ,無症候性にこれらの問題が進行している症例がまれではないことから,定期的・継続的評価が重要となる。とくに川崎病重症度 IV, V の症例は経過観察が終了することはなく,一生を通した経過観察が必要になる。

近年, 冠動脈の正確な形態評価が MRCA, MDCT でもできるようになってきており, 侵襲的な心臓カテーテル検査を代用して患者の心理的・身体的負担の軽減につながるものと考えられ, 川崎病心臓血管後遺症の定期評価を日帰り検診として行う試みもなされている 185). これらの検査の結果, 心臓血管後遺症の重症度が進行し, PCI や CABG を検討しなければならなくなった場合には, 形態的診断に加えて, 負荷心筋血流イメージング検査や Doppler ワイヤー, プレッシャーワイヤーを用いた冠血行動態を詳しく評価し, 適切な治療を選択できるようになってきている. 川崎病心臓血管後遺症の治療適応には, 症例の病態を考慮し, 個々の検査の特徴から総合的な診断が不可欠である.

# IV. 心臓血管後遺症の治療

#### 1

# 薬物療法

#### 1.1

## 心筋虚血に対する治療方針

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,死亡のおもな原因であることが観察されてい

### る <sup>41,186</sup>).

- 一般的に心筋虚血の治療の基本は、以下のとおりである。
  - ・ 冠血流の増加.
  - ・ 冠攣縮の予防と軽減.
  - ・血栓形成の抑制。
  - ・心仕事量の減少.
  - ・心筋保護.
  - ・血管壁のリモデリング抑制.

以上より,胸痛発作の改善,心事故の予防とQOL向上がおもな治療目的となる187).おもな治療薬剤は,抗血小板

薬, 抗凝固薬, Ca 拮抗薬, 硝酸薬, β 遮断薬, ACE 阻害薬, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB), スタチン系薬剤である. 小児期におけるこれらの薬剤の治療成績は, 個々の症例の経験的使用成績がほとんどであり, 大規模な治療成績がないため, 多くは成人領域の虚血性心疾患の研究を参考としている (表12).

## 1.2

## 障害血管に対する薬物療法

冠動脈瘤の近位、遠位端、または冠動脈瘤が複数個存在する場合には、瘤間に有意な狭窄性病変が形成されることが多々ある。これは、血管再構築の一環として内膜を中心とした肥厚によるものであり、血管壁に局在するレニン・アンジオテンシン (RA) 系の作用に負うところが大きい、アンジオテンシン II (AngII) は、アンジオテンシン II-1型受容体 (AT<sub>1</sub>R)を介して、血管平滑筋細胞の増殖肥大、細胞外基質産生促進、酸化ストレス亢進、接着分子や増殖因子の産生亢進、サイトカイン、ケモカインの産生亢進などの作用が発現される <sup>188,189</sup>.

成人領域で ARB が冠動脈のステント挿入後の再狭窄の 予防に有効であったとの報告 190) もあり、狭窄性病変出現 阻止効果が期待できる。冠動脈瘤を有する症例に対して、内膜の過増殖による狭窄性病変の出現を阻止する目的で、 ARB のカンデサルタン (0.2~0.3 mg/kg/day) を瘤出現後数日内から投与開始し、有効であったとの報告もある 191). さらに、最近の研究で ARB は血管局所での NAD(P)H オキシダーゼの活性化、MCP-1 (単球走化性蛋白-1)、ICAM-1 (細胞接着分子-1) の発現亢進を抑制し、抗動脈硬化作用を発揮し、さらにスタチン系薬剤との併用により抗動脈硬化作用が増強する 192) といった報告もあり、狭窄性病変出現阻止効果以外に、遠隔期における動脈硬化

## 表 12 冠動脈瘤または拡張を残した症例の慢性期治療の 指針

7日亚1	
狭心症の症状 がない症例	・検査で明らかな虚血がない症例:抗血小板薬. ・検査で明らかな虚血がある症例:抗血小板薬 + Ca 拮抗薬.
狭心症の症状 がある症例	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).
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, ARB, スタチン系薬剤の単独 または併用療法を抗狭心薬に加えて投与.

に対しても ARB は有効である可能性がある.

## 1.3

## 抗血小板薬,抗凝固薬

#### 1.3.1

## 抗血小板薬 (表 13)

川崎病では発症直後の急性期に血小板数がやや減少し、 回復期には増加する. 急性期 IVIG 療法前よりトロンボキ サン B2(TXB2)は増加し、TXB2/PGF1 a 比も上昇す るが、IVIG 療法だけでもこの異常値は改善する <sup>193)</sup>. 血小 板凝集能は発症後 3 か月以上、時に数か月~1 年にわたっ て亢進した状態が持続する. これにより冠動脈に障害を残 さなかった症例でも、おおむね 3 か月を目安に少量の抗血 小板薬を投与することが望ましい <sup>194-196)</sup>. 急性期には、ま れに特発性血小板減少性紫斑病(ITP)が合併する場合が ある.

一方, 冠動脈瘤を形成した症例では, 虚血性心疾患の予防, 血小板の活性化による血栓形成助長の予防目的で, 抗血小板薬を継続して投与すべきである. これにより狭心症や心筋梗塞の発症頻度を抑制できる. また, 急性心筋梗塞症例では, 発症直後から陳旧化したものまで抗血小板薬の少量投与と抗凝固薬を継続するのがよい.

## a. 用法, 用量

小児では、シクロオキシゲナーゼ-1 阻害によりトロンボキサン A2 産生を阻害し、血小板二次凝集抑制作用を示すアスピリンの少量投与  $(3\sim 5\,\mathrm{mg/kg/day}, 分\,1)$  (承認済)が推奨されている。アスピリンは同時に血管内皮細胞のプロスタサイクリン  $(PGI_2)$  の産生を抑制するため(アスピリンジレンマ)、他の抗血小板薬の少量併用療法も小児では考慮されてよい。

PDE5 (ホスホジエステラーゼ 5) 阻害薬であるジピリダモール ( $2 \sim 5 \, \text{mg/kg/day}$ , 分 3) の併用は相乗効果が期待できるが、単独投与は推奨されない。成人領域でのPersantine-Aspirin Reinfarction Study Part II (PARIS-II) では併用療法で心事故、全死亡率とも有意に減少している  $^{197)}$ .

その他、チクロピジンは血小板のアデニル酸シクラーゼ活性増強による血小板内の cAMP(環状アデノシンーリン酸)を上昇させ、一次凝集を抑制する。ADP(アデノシンニリン酸)受容体阻害作用は不可逆的で、血小板の寿命が尽きるまで持続する。通常  $2 \sim 5 mg/kg/day$ 、分  $2 \sim 3$ で使用するが、重大な副作用に注意する 1980. シロスタゾールは PDE3 阻害薬であり、作用はアスピリン、チクロピジンと異なり、可逆的で投与中止後短時間で効果が消失する。また、GP IIIb/IIIa 受容体阻害薬も成人領域では海外で



## b. 副作用

アスピリンにより発疹や気管支喘息、肝機能障害などの副作用が生じる可能性がある.また、出血性合併症に十分注意する. Reye 症候群の発症に関しては、インフルエンザや水痘の流行時にはアスピリンの投与を避けるほうがよいと思われる. 肝障害や消化性潰瘍は少量投与ではほとんど認められないが、認められた場合には、チクロピジンへの変更、ジピリダモールの併用、年長児ではシロスタゾールへの変更も考慮してよい. イブプロフェンの併用はアスピリンの作用を減弱させる 199). ジピリダモールにおける盗流現象は、少量投与では通常起こりえないとされている. チクロピジンでは好中球減少(無顆粒球症)、重篤な肝障害がおもに 2 か月以内に発現しており、頻度が比較的

高いので注意する. 重大な副作用として血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) がある. そのため, 投与初期の2か月は2週間ごとに血液検査が必要である<sup>200)</sup>.

## 1.3.2

## 抗凝固薬(表 13)

川崎病の急性期には凝固線溶系の活性化も認められるが、冠動脈瘤内に血栓を形成した場合や急性心筋梗塞を発症した場合を除き、通常は投与する必要はない。適応は中等~巨大冠動脈瘤形成例、急性心筋梗塞発症既往例、冠動脈の急激な拡大に伴う血栓様エコーの出現などに限られる。このような症例では、ワルファリンが投与されることが多い。緊急性を要する場合は経静脈的にヘパリンを併用し、慢性期の長期投与としてワルファリンが選択される。巨大冠動脈瘤症例への血栓性閉塞予防には、アスピリンと

表 13 抗血小板薬と抗凝固薬

薬品名	投与量	副作用と注意点
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 症侯群(40mg/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.
フルルビプロフェン (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 (ペルサンチン®, 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 (TTT), 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か月は2週間ごとに血液検査が必要.
クロピドグレル (プラビックス®)	·1 mg/kg, 分1	・ 血栓性血小板減少性紫斑病. ・ 胃腸症状、 巻怠感、 筋痛、 頭痛、 発疹、 紫斑、 瘙痒症. ・ アスピリンとの併用では出血傾向に注意.
未分画へパリン(静注) 低分子へパリン(皮下注)	<ul> <li>・50U/kgでローディングし、20U/kg で維持</li> <li>・APTT で60~85 秒が目安(対照の1.5~2.5 倍)</li> <li>・12 か月未満の乳児治療:3 mg/kg/dayを分2(12 時間ごと)予防:1.5 mg/kg/day 同上・小児、思春期治療:2 mg/kg/dayを分2(12 時間ごと)予防:1 mg/kg/day 同上</li> </ul>	・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, HIT に伴う血小板減少,血栓症.
ワルファリン (ワーファリン®)	<ul> <li>0.05 ~ 0.12 mg/kg, 分1 (AHA ガイドラインで 0.05 ~ 0.34mg/kg/day)</li> <li>効果発現には 3 ~ 7 日を要す</li> </ul>	・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、リファンピシン、ボセンタン水和物、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、抱水クロラール、NSAID、アミオダロン、スタチン系薬剤、クロピドグレル、チクロピジン、抗腫瘍薬、抗菌薬、抗真菌薬などは作用を増強させる.

注:小児での安全性,有効性は確立されていない.

ワルファリンを併用する 201,202).

### a. 用法, 用量

ビタミン K 依存性凝固因子阻害薬であるワルファリンは小児、とくに乳幼児では調節が容易ではなく、頻回の採血も煩雑である。維持量として $0.05\sim0.12\,\mathrm{mg/kg/day}$ 、分1を使用し、 $INR 2.0\sim2.5$ 、トロンボテスト $10\sim25\%$ を目標にして、過剰投与による出血傾向に十分に配慮し調節する。小児領域では個人差が大きい。

#### b. 副作用と相互作用

重大な出血傾向には十分注意する. ビタミン K はワルファリンの作用に拮抗し, 逆にアスピリン, 抱水クロラール, チクロピジンなどにより作用が増強する. バルビツレート, カルバマゼピンなどは作用を減弱させる. 納豆, 緑黄色野菜, クロレラはビタミン K を上昇させワルファリンの作用を著しく弱める.

小児に対するヘパリンの使用報告は少ない  $^{203)}$ . 未分画 ヘパリンは、小児では 18 (高年齢の小児)  $\sim 28$  (乳児) U/kg/hr が推奨されている。成人では通常  $5 \sim 10U/kg/hr$  で用いられている。有効半減期は  $1 \sim 2$  時間とされている。APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) で  $60 \sim 85$  秒に維持する。まれに発症するヘパリン起因性血小板減少症(HIT)に注意する。副作用には、出血、肝機能障害、脱毛、発疹、下痢がある。

低分子へパリンは未分画へパリンに比較して、HIT の発症も少なく未分画へパリンの約 1/10 である. 半減期が 2~3 時間とやや長い. また副作用の出血傾向が少ない <sup>204)</sup>.

#### 1.4

## 冠血管拡張薬と抗狭心症薬 (表 14)

#### 1.4.1

## Ca 拮抗薬

川崎病の心筋梗塞は安静時または睡眠時にも発症しており、冠攣縮を合併していると考えられる場合がある<sup>200,205)</sup>. また、心筋梗塞後の狭心症や心筋虚血が認められる患者に対しても長時間作用型 Ca 拮抗薬のアムロジピンを併用すると心血管イベントを減少させる. ただし、うっ血性心不全や、房室ブロックがない場合に限られる. さらに、心筋梗塞の二次予防薬としては推奨されていない. 短時間作用型 Ca 拮抗薬は、かえって心筋梗塞患者の長期予後を悪化させることが成人では報告されている<sup>205,206)</sup>. Ca 拮抗薬の心血管保護作用は NO (一酸化窒素)産生増加を伴っている.

## 1.4.2

## β 遮断薬

心筋梗塞後の再梗塞や突然死の予防,長期の死亡率の低

下を目的に投与される. 心筋酸素需要の減少による抗狭心症作用, 拡張期冠血流増加, 虚血の抑制, 心事故の減少が認められる. ただし冠攣縮が存在すると考えられる状況では、  $\beta$  受容体遮断による  $\alpha$  受容体作用の亢進が冠動脈攣縮を増悪させる危険性がある. 抗酸化作用があり  $\alpha$ ,  $\beta$  遮断薬であるカルベジロールの有用性が成人や小児の心不全で検討されてきた.  $\beta$  受容体選択性のメトプロロール, ビソプロロールも有効性が示されている 201.207).

## 1.4.3 硝酸薬

遠隔期の冠動脈造影における硝酸薬(硝酸イソソルビド)による拡張能の検討では、動脈瘤残存部位と冠動脈瘤 消退部位の拡張能は、正常部位の拡張能 16~19%に比べ、それぞれ7~8%、11~14%ときわめて不良であり、内皮細胞機能障害があると考えられ、急性虚血に対する拡張効果は障害の強い病変部ではあまり期待できない。急性心筋梗塞発作の際には舌下、経口で投与を試みる 208,209). 長期使用により耐性が生じるため漫然と使用しないこと.

## 参考

日本循環器学会ガイドライン:

- ・慢性虚血性心疾患の診断と病態把握のための検査法 の選択基準に関するガイドライン (2010 年改訂版)<sup>210)</sup>
- ・循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関する ガイドライン (2009 年改訂版)<sup>211)</sup>
- ・虚血性心疾患の一次予防ガイドライン (2006 年改訂 版)<sup>212)</sup>
- ・急性冠症候群の診療に関するガイドライン(2007年 改訂版)<sup>213)</sup>
- ・慢性心不全治療ガイドライン (2010 年改訂版)<sup>214)</sup>
- ・急性心不全治療ガイドライン(2011年改訂版)<sup>215)</sup>

## 日本小児循環器学会:

・小児心不全薬物治療ガイドライン 216)

American Heart Association (AHA) / American College Cardiology (ACC):

- 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<sup>204)</sup>
- · AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute<sup>217)</sup>



## 血栓溶解・再灌流療法 (表 15)<sup>152b)</sup>

瘤内の有意血栓による心筋梗塞発症の予防や,血栓性閉塞をきたした責任冠動脈を再開通させ,心筋の梗塞範囲の拡大を防止して心機能を温存することを目的として行われる.

#### 1.5.1

## 血栓溶解療法

成人領域での再灌流療法は、生命予後、出血合併症、再梗塞の頻度などのデータから、現在では経皮的冠動脈インターベンション(PCI)による血栓吸引療法が第一選択治療法となっている。一方、小児ではデバイスの問題や血栓吸引療法に熟練した医師や実施可能施設がきわめて少ないことと、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、治療開始が早期であるほどその治療効果が期待される。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。

近年,成人領域では、血栓溶解療法で投与された薬剤による出血合併症が、重要な合併症として比較的高頻度にみられることが問題視されている。また、その薬剤効果は静脈内投与によっても冠動脈内投与とほぼ同程度の効果が得られることから、最近では、血栓溶解療法はもっぱら静脈内投与によって行われる。現在、冠動脈内投与の適応があるのはウロキナーゼだけである。以下に述べる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。このため、投与に際しては症例ごとにその投与法を検討する必要がある。静脈内投与での再開通率は70~

表 14 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
	ニフェジピン (アダラート®)	・0.2 ~0.5 mg/kg/ 回,1 日 3 回 (5, 10 mg/ カプセル). ・成人量 30 mg/day,分 3.	・低血圧,めまい,頭痛,心機能低下時注意.
+ <u></u> X+, ⊃, <del>3+;</del>	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/day, 1~2 回/day, 最大 3 mg/kg/day (CR:20 mg/錠,L:10, 20 mg/錠). · 成人量 40 mg/kg, 分 1 (L は分 2).	同上
抗狭心薬	アムロジピン (ノルバスク®)	$\cdot$ 0.1 $\sim$ 0.3 mg/kg/ 回,1 日 1 $\sim$ 2 回,最大 0.6 mg/kg/day(2.5, 5 mg/ 錠).	同上
	ジルチアゼム (ヘルベッサー®)	<ul><li>1.5~2 mg/kg/day, 3 回 /day, 最大 6 mg/day (30 mg/錠).</li><li>成人量 90 mg/day, 分 3.</li></ul>	同上
	メトプロロール (セロケン®)	<ul><li>・0.1 ~0.2 mg/kg/day, 分3~4 から開始,</li><li>1.0 mg/kg/day まで増量(40 mg/錠).</li><li>・成人量60~120 mg/day, 分2~3.</li></ul>	· 低血圧,心機能低下,徐脈,低血糖,気管支喘息.
抗心不全薬	カルベジロール (アーチスト®)	<ul><li>・開始量 0.08 mg/kg/day.</li><li>・平均維持量 0.46 mg/kg/day.</li><li>・成人量 10 ~20 mg/day, 分 1.</li></ul>	同上
	エナラプリル (レニベース®)	$\cdot$ 0.08 mg/kg/ 回,1 日 1 回(2.5 , 5 mg/1 錠). · 成人量 5 $\sim$ 10 mg/day,分 1.	·低血圧,紅斑,蛋白尿,咳漱,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/day,分 1~2(1 mg/錠). · 成人量 0.5 mg/day,分 1 で開始,漸増.	同上
硝酸薬	硝酸イソソルビド (ニトロール®)	<ul> <li>・舌下 1/3~1/2錠/回(5 mg/錠).</li> <li>・経口 0.5 mg/kg/day,分3~4.</li> <li>・成人量 1~2錠/回(舌下).</li> <li>・フランドルテープ®S 1/8~1枚.</li> <li>・成人量(40 mg/枚) 1枚/回.</li> <li>・徐放剤(ニトロール®R,フランドル®錠)0.5~1 mg/kg/回.</li> <li>・成人量 2錠/day(20 mg/錠).</li> </ul>	・低血圧、頭痛、動悸、めまい、紅潮.
	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(0.3 mg/ 錠).	同上

注: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.

80%, 冠動脈内投与(ウロキナーゼ)を追加すると10%程度開通率が上がるとされる. 血栓溶解療法の合併症として,カテーテル挿入部位の皮下出血, 脳出血, 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. なお,tPA(組織プラスミノーゲン活性化因子)や pro-UK(一本鎖ウロキナーゼ)は蛋白製剤であるため,アナフィラキシーショックの可能性があり,再投与はなるべく避ける.

## a. 静脈内投与

#### i. ウロキナーゼ(UK)

 $1 \sim 1.6$  万 U/kg(最大 96 万 U)を  $30 \sim 60$  分間で点滴静注.

### ii. 組織プラスミノーゲン活性化因子(tPA)

- ・アルテプラーゼ(アクチバシン®注, グルトパ®注): 29~43.5万 U/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.
- ・モンテプラーゼ (クリアクター®注): 2.75 万 U/kg を 2~3 分間で静注.
- ・パミテプラーゼ (ソリナーゼ®注): 6.5 万 U/kg を 1 分 で静注

## b. 冠動脈内注入(ICT)

## ウロキナーゼ(UK)

0.4万 U/kg を 10 分間で注入. 最大 4 回まで.

#### 1.5.2

## **■ 冠動脈インターベンション(PCI)時の抗血栓療法**

通常, 発症後12時間以内が適応となる. 現在, ステント

留置が主体となってきており、血栓溶解療法との併用も行われる. PCI 施行に際してはステント内血栓症の予防を目的に、早期から抗血小板薬(アスピリン、クロピドグレル〈プラビックス®〉、シロスタゾール〈プレタール®〉)の経口投与あるいはヘパリン静注が併用される.

#### 1.6

## 急性心筋梗塞に対する初期 (内科的)治療

従来から、小児期では急性心筋梗塞や狭心症はまれな病態であった。また、小児、とくに乳幼児では成人にみられる特徴的症状である胸痛を訴えることができず、ショック、激しい啼泣、腹痛、嘔吐などの症状で発症することが多く、早期に確実な診断を行うことは容易ではない。このため、川崎病既往の小児例に胸痛や上記の症状を認めた場合は、狭心症や心筋梗塞の可能性を念頭に12誘導心電図、胸部 X 線写真、血液生化学検査、心エコー検査など、各種検査を早急に施行する必要がある。発症初期の超急性期には ST の変化は明らかでなく、超急性期 T 波と呼ばれる T 波の増高だけが認められることがあるため 174.177)、心筋梗塞を疑った場合や胸痛が持続する場合は心電図を経時的にとることが重要である。

年少児の川崎病例では、冠動脈閉塞をきたしても無症状である場合もあり、心電図変化によって初めて心筋梗塞と診断されることがある。このため、巨大冠動脈瘤を含めた

## 表 15 川崎病冠動脈瘤の血栓性閉塞に対する血栓溶解療法

作用機序	・線溶系の活性化酵素により血栓上のプラスミノゲンをプラスミンに転化させ,産生されたプラスミンがフィブリンを分解して血栓を溶解する.
対象疾患	・急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解 (発症後 12 時間以内). ・川崎病後の冠動脈瘤内血栓の溶解.
薬剤の種類 (または分類)	・第一世代血栓溶解薬:ウロキナーゼ (U). ・第二世代血栓溶解薬:アルテプラーゼ (A) 遺伝子組み換え tPA 製剤. ・第三世代血栓溶解薬:モンテプラーゼ (M) 遺伝子組み換え改変型 tPA 製剤, 国内のみ. このうちわが国で小児, 若年に承認されている薬剤:なし、安全性, 有用性は確立されていない. 小児での特徴など:小児の急性心筋梗塞における安全性, 有用性に関しては確立されていない.
投与方法	·まず経静脈的全身投与を行い、十分に効果が得られない場合には冠動脈内血栓溶解療法(ICT)の追加を考慮する.
投与量	静脈内投与 ・アルテプラーゼ:29 万~43.5 万 U/kg(0.5~0.75mg/kg)を静注.総量の 10%を 1~2 分で急速投与し、その後、残りを 1 時間で点滴静注(ACCP ガイドラインでは 0.1~0.6mg/kg/hr for 6 hrs を推奨). ・モンテプラーゼ:2.75 万 U/kg を 2~3 分間で静注. ・ウロキナーゼ:1~1.6 万 U/kg を 30~60 分間で点滴静注. 冠動脈内注入 ・ウロキナーゼ:0.4 万 U/kg を 10 分間で注入.最大 4 回まで.
妊婦、胎児に対する注意	・動物実験により胎児死亡が報告されている(U, A, M). ウサギを用いた試験では高用量投与群で胚, 胎児死亡の報告.本剤の線維素溶解作用から早期胎盤剥離が起こる可能性が示唆. ・おもな副作用: 脳出血などの重篤な出血, 出血性脳梗塞, 不整脈, 心破裂, アナフィラキシー反応. ・脳梗塞, 一過性脳虚血発作, 他の神経疾患, 高血圧の既往がある場合には原則禁忌.

(小児期心疾患における薬物療法ガイドライン 152a) より一部改変)

重度の冠動脈病変を合併した川崎病既往例に対しては、日 ごろから心筋梗塞発症のリスク認識と緊急時の対応に関 して十分な教育と支援体制を整えておくべきである.

## 1.6.1

## 治療の一般的方針

小児に対す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 173,218-222). すでに成人領域では、発症早期の再灌流療法が死亡率減少をもたらすことが報告されているが、川崎病既往の小児例でみられる急性心筋梗塞も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 223,224). 急性心筋梗塞が疑われた場合の救急外来あるいは入院直後の初期治療としては、迅速な診断のもと、救命に向けた初期治療を実施しながら緊急冠動脈造影や再灌流療法の適応決定とその準備を進めることとなる.

#### 1.6.2

## 初期治療

問診,診察,心電図,胸部 X線,心エコー,血液検査を順次実施しながら,同時に治療を進めていく.再灌流による虚血解除が第一目標であり,同時に心不全や不整脈などの急性心筋梗塞の合併症に対しての治療も行う.発症早期であれば,冠動脈造影や再灌流療法に備えて実施可能な施設に転送する.

### a. 一般的治療

## i. 酸素投与

心筋障害の抑制を目的とする.

#### ii. 血管確保

あらゆる合併症に対処すべく複数のルートを確保する。

## iii. 鎮痛

胸痛の持続は心筋酸素消費量を増大させる。塩酸モルヒネ( $0.1 \sim 0.2 \text{mg/kg}$ )が最も有効で、緩徐に静注する。症状が自制内で、血圧と脈拍が安定していれば必ずしも必須ではない。

## iv. 硝酸薬

ニトログリセリンの静注. もしくは舌下投与.

## v. ヘパリン静注

再灌流療法前に投与すると, 再疎通率が増加する. 10 ~ 20U/kg/hr を持続点滴する.

## vi. 合併症に対する処置

心不全,心原性ショック,不整脈などに対して目的に 合った治療を行う.

## b. 再灌流療法

発症早期に血栓性閉塞をきたした責任冠動脈を再開通

させ, 心筋の梗塞範囲の拡大を防止して心機能を温存する ことを目的として行われる.

## i. 経静脈的血栓溶解療法

血栓溶解・再灌流療法の項(1.5.1.a.)を参照。

## c. 再発防止のための抗凝固療法, 抗血小板療法

#### i. ヘパリン

 $200 \sim 400$ U/kg/day 点滴静注. APTT が  $1.5 \sim 2.5$  倍に なるよう調整する.

#### ii. ワルファリン

0.1 mg/kg, 分 1. INR が  $2.0 \sim 2.5$  程度になるよう調整する.

## iii. アスピリン

3~5mg/kg/day (最大100mg), 分1.

## 2.

# 非薬物療法

## 2.1

## カテーテル治療

#### 2.1.1

### カテーテル治療の適応

- ①冠動脈造影により 75%以上の高度狭窄病変を有し、 冠動脈狭窄に起因する虚血症状を生じた場合.
- ②冠動脈造影により75%以上の高度狭窄病変を有し、通常の生活では虚血症状を呈さないが運動負荷心電図、運動負荷心筋シンチグラフィー、薬物負荷心筋シンチグラフィーなどの負荷試験で虚血所見を呈した場合。
- ③入口部病変は禁忌.
- ④多枝病変、対側の冠動脈に75%以上の狭窄または閉塞がみられる場合は禁忌とする。ただし対側の病変にバイパス手術を行い、カテーテル治療と併用することはある。

#### 2.1.2

## **| 手技の種類とその適応および注意点**

## a. 経皮的冠動脈インターベンション (PCI)

## i. 再灌流療法

## i-i. 冠動脈内血栓溶解療法(ICT)

急性心筋梗塞は川崎病発症から2年以内が最も多く、それらの多くは新鮮血栓による急性冠動脈閉塞である。この時期のICTや経静脈血栓溶解療法は、心筋梗塞の治療および予防に重要な意味を持つ。とくに、巨大冠動脈瘤を合併し血栓性閉塞を起こす危険性の高い症例では、注意深い経過観察が必要である。ウロキナーゼ0.4万 U/kg を10

分間で注入. 最大4回まで.

### i-ii. PCI

通常、発症後12時間以内が適応となる。『急性心筋梗塞(ST上昇型)の診療に関するガイドライン』では、発症12時間、来院後90分以内に病変をバルーン拡張できる場合にprimary PCI(ステント留置を含む)を考慮(クラスI)としている225). さらに、同ガイドラインでは、PCI時に血栓吸引療法を先行させることは、末梢へ飛散する粥腫破片や血栓の量を減らし、ノーリフロー現象の軽減や心機能改善に寄与する可能性があるとしている225). 現在、PCI時にステントを留置することが多く、ステント内血栓症の予防を目的に、早期から抗血小板薬(アスピリン、クロピドグレル〈プラビックス®〉、シロスタゾール〈プレタール®〉)の経口投与あるいはヘパリン静注が併用される。

## ii. 経皮的古典的バルーン形成術(POBA)

川崎病の冠動脈病変に対する POBA は発症早期(6年以内)の症例では狭窄病変の解除に有効であるが、それ以上経過した例では有効性は低下する <sup>133,171,226-229)</sup>. 川崎病冠動脈病変の初期には求心性の内膜肥厚が生じるが、発症から5年ごろから病変の石灰化がみられることが多く、バルーンだけでの狭窄病変拡張が困難となる. 川崎病の冠動脈病変は成人に比べて硬いため、高圧による POBA の拡張を必要とする場合が多い. そのため、成人の POBA に比べ新生冠動脈瘤を合併する頻度が高い. POBA の際の拡張圧は 10 気圧以下が推奨される.

## b. ステント留置術

ステントは石灰化が軽度で、かつ患児の成長を考慮して 年長児(13歳以上)がよい適応と考えられる183,184,230-237). POBA と比較して良好な血管径が得られ、前後に冠動脈瘤 を有する症例にも有効である。POBA 単独の場合と比較し て高圧拡張を行っても新生動脈瘤の発生は少ないが、拡張 気圧は14気圧以下が推奨される. それ以上の高圧拡張を 要すると予測される場合は、ロータブレータによる lesion modification が必要である. 近年,成人の動脈硬化病変に 対して新生内膜増殖を抑制する薬剤を塗布した薬剤溶出 型ステント (DES) が臨床応用され、再狭窄を著明に減少 させている. 川崎病冠動脈病変での報告は少なく. また. カテーテル治療後の新生内膜の増殖をきたしにくいとの 報告がある235). 一方. 青年期に治療を行うことが多い川崎 病既往者は、今後、各種外科手術を行う機会も多いと考え られる. その際の. 抗血小板薬の中止に伴う晩期血栓症な どのリスクを考慮する必要がある. DES の適応は慎重に 行う必要がある 235).

## c. ロータブレータ (PTCRA)

川崎病狭窄病変の特徴は冠動脈瘤前後に生じる高度石

灰化病変である。この高度石灰化病変に対しては PTCRA により石灰化を切除して、必要に応じて POBA もしくはステント留置が行われる  $^{172,184,235,238)}$ . ロータブレータのカテーテルの先端部は約 2,000 個のマイクロダイアモンドが埋め込まれた卵円形の金属球(burr)となっている。burr サイズは  $1.25\sim2.5$ mm の 8 種類があり病変部の血管径に合わせて選択する。burr が高速回転し動脈硬化組織を破砕し、破砕された組織は理論上  $5\,\mu$  m 以下となり、末梢塞栓は生じずに網内系で貪食される。ロータブレータによる冠動脈形成術後の後拡張については、まったく行わないという術者もいるが、一般的には低圧のバルーンで行っている。高圧のバルーンで後拡張を行ったため新生動脈瘤を発症した報告もある  $^{172,236}$ .

## d. 血管内エコー法(IVUS)

川崎病の狭窄病変の病理組織像は、発症からの年数で変化してくる。とくに発症後6年以上経過した長期例では石灰化病変が出現してくる。川崎病のPCIの際には石灰化病変の程度や範囲を正確に把握し、適切な治療法を選択することが重要である。血管内エコーは冠動脈血管壁の構造を詳細に観察することができ、とくに石灰化病変の血管全周に対する割合や範囲を正確に診断できる。患児の体格や冠動脈造影の所見、および血管内エコー所見から患児に適切なPCIの方法を決定することが望ましい172.184,235,238-240)。

## 2.1.3

## 施設およびバックアップ体制

川崎病冠動脈疾患に対するカテーテル治療は, 冠動脈カテーテル治療の経験豊富な循環器内科医と川崎病の心合併症の自然歴や病理をよく理解した小児循環器医との共同作業であるとともに,心臓外科医のバックアップがあって初めて可能である. 総合的な循環器病センターのような施設で行うことが望ましい

#### 2.1.4

## 術後管理および評価,フォローアップ

フォローアップにおいて、すべてのカテーテル治療で4~6か月後に選択的冠動脈造影を行う. 牟田らは、わが国の川崎病冠動脈後遺症に対する PCI と CABG の成績を比較検討している <sup>241)</sup>. PCI 群は 67 症例 72 病変で、手技成功率は 92%であった. PCI 群では死亡例はなかったが 3 症例で急性心筋梗塞を認めた. CABG 群では 115 グラフト血管 (12本の静脈グラフトを含む)を 81 症例に使用している. 80症例でバイパス手術は成功している (99%). CABG 群と比較して PCI 群ではプライマリーエンドポイントである死亡および急性心筋梗塞の発症に有意差はなかったが、セカンダリーエンドポイントである再血行再建率は有意に高かった <sup>241)</sup>. 川崎病後遺症に対して PCI や CABG を行う患

児の年齢は13~18歳に多く分布する. このためキャリーオーバーを行わないとさまざまな問題が生じてくる<sup>242</sup>.

思春期,青年期特有の精神状態,進学,就職による転居など,さまざまな理由で小児科医のフォローアップの手から患児が離れてしまうことがある。身体面だけでなく精神面を含めたきめ細やかなフォローアップ体制が,本当の意味の遠隔期予後を向上させる.

川崎病冠動脈疾患に対するカテーテル治療は、各施設での経験は少ないのが現状である。したがって、川崎病冠動脈疾患へのカテーテル治療は、川崎病の心合併症の自然歴や病理をよく理解した小児循環器医と冠動脈カテーテル治療の経験豊富な循環器内科医との共同作業であるとともに、心臓外科医のバックアップがあって可能になることである。カテーテル治療とバイパス手術のそれぞれの適応と年齢、方法の妥当性を、各症例で小児循環器医、内科カテーテル治療専門医、心臓外科医の合同のカンファランスで十分な検討をすることが必要である。また、今後の展望としては、成人領域で行われている低侵襲バイパス手術や、人工心肺非使用のバイパス手術とカテーテル治療を組み合わせることで、より侵襲性が低い治療法となり患児のQOLの改善が可能となると考えられる243.244)。

## 2.2

## 外科治療 (表16)

川崎病急性期の IVIG 療法により、冠動脈障害を呈する症例は減少傾向にあるが、少数例では遠隔期にも冠動脈障害が残存あるいは進行し、小児の虚血性心疾患に移行する症例が認められる。このような症例のうち、内科的管理では虚血所見が改善しない例には、長期開存性に優れた有茎内胸動脈を用いた CABG が確実な治療法であり、わが国だけでなく、欧米でも普及している 245-247).

川崎病罹患児の急性期後の死亡の原因のほとんどが突然死と心筋梗塞であるため、時期を逸しない手術適応の決定が重要である。術後の心事故は70~80%に減少し、運動能力の改善を含む学童、学生生活の質の改善が明かに認められる<sup>248,249)</sup>

## 2.2.1

## CABG の適応

川崎病の原因が炎症性血管病変であるため、当初は手術による治療の有効性については疑問視されたが、川崎病が侵す冠動脈領域が中枢側に多いことから CABG の適応があると考えられ外科治療が開始された、川崎病外科治療の

### 表 16 川崎病外科治療の適応

主要冠動脈、とくにその中枢部に高度の閉塞性病変が存在するか、または急速な進行を示し、心筋虚血が証明される場合は CABG が 有効な治療法となりうる。使用されるグラフトとしては、年齢に関係なく、自己有茎内胸動脈が勧められる。 また、まれであるが、内科的治療に抵抗する僧帽弁閉鎖不全が存在する場合には、僧帽弁手術など外科的治療を考慮する。

冠動脈造影にて高度閉塞性病変の存在が確認され、さらにその領域の心筋の生存性(バイアビリティ)が認められる場合、CABGの適応となりうる。領域心筋の生存性は狭心症の存在、心電図所見、タリウム心筋シンチグラフィ所見、断層心エコー図所見、左室造影所見(局所壁運動)などから総合判定する。

- ・ 冠動脈造影所見:最も重要であり、次のような閉塞性病変所見のある場合、外科治療を考慮する.
  - 1. 左冠動脈主幹部の高度閉塞性病変
  - 2. 多枝(2, 3枝)の高度閉塞性病変
  - 3. 左前下行枝近位部の高度閉塞性病変
  - 4. 危険側副路状態 (jeopardized collaterals)

## CABG (冠動脈バ イパス手術)

- そのほか、適応を決定するうえで以下の状態を考慮する.
  - ①心筋梗塞既往例で、第2回目、第3回目の梗塞が考えられる状態では適応は拡大しうる。たとえば右冠動脈系単独への外科治療なども考慮される。
  - ②冠動脈閉塞部の再開通 (recanalization),側副路 (collateral) 形成のある場合は慎重に観察し,心筋虚血所見の強い場合には外科治療を考慮する.
  - ③移植グラフトの遠隔期開存性を考慮し、低年齢児ほど適応決定は慎重に行う、内科的管理が行えれば、冠動脈造影を適宜反復して慎重に追求し、患児の成長を待つが、重症例では、1~2歳での手術も行われている。この場合でも有茎内胸動脈グラフトの使用が勧められる。
- ・左室機能検査所見:外科治療を考慮する場合,左室機能は良好なほうが望ましいが,局所的低収縮状態は適応とし うる. 重篤なびまん性低収縮状態にある場合には,冠動脈所見とあわせて総合判断するが,慎重な決定を要し,ま れではあるが心臓移植の適応となる.

僧帽弁手術

内科的治療に抵抗し、長期存続する重症僧帽弁閉鎖不全症では、弁形成術や弁置換術の適応となりうる.

その他の手術

まれであるが、川崎病合併症として心タンポナーデ、左室瘤、末梢動脈の瘤形成、閉塞性病変がみられ、手術適応となることがある。

(昭和60年厚生省心身障害研究「川崎病に関する研究」250)を改変)

適応基準については昭和 60 (1985) 年度の厚生省班研究でまとめたものがあるが <sup>250-252)</sup>, これを新たに改良したものを**表 16** に示す. 手術適応となる冠動脈病変は成人の場合とほぼ同様で, ①左冠動脈主幹部の高度閉塞性病変, ② 多枝 (2 枝あるいは 3 枝) の高度閉塞性病変, ③左前下行枝近位部の高度閉塞性病変, ④危険側副路状態, などである

心筋梗塞の既住のある症例では再梗塞の予後が不良であることから適応を拡大し、梗塞の二次予防の観点から積極的に手術を検討する必要がある。また、小児の場合には、成人と比較して無症状のうちに心筋虚血が進行することが多く、負荷心筋シンチグラフィで初めて心筋虚血所見が認められることも少なくない。冠動脈造影所見からみた冠動脈病変の重症度と臨床症状が一致しないことも多い。

このため、小児の CABG の適応の決定には、臨床症状と冠動脈造影所見に加えて、運動負荷心電図所見、心エコー図所見、負荷心筋シンチグラフィ所見、左室造影所見などにより総合的判定を行い、正確な虚血心筋の部位とそのバイアビリティを判断し、責任冠動脈を診断することが、とくに重要となってくる。再開通や十分な側副路形成のある場合には慎重な観察をし、心筋虚血を示す場合にだけ手術を考慮すべきである。

## 2.2.2

## 手術時年齢

わが国の集計によると、川崎病による冠動脈障害で CABG を行った手術年齢は平均11歳で、生後1か月~44歳までと幅広いが、5~12歳児が多い253).近年の技術発達から、より若年に対しても CABG が安全に行われることが報告されている249.254,255). 乳幼児期の手術例に対する今後の長期の経過観察報告が待たれるところである.また、川崎病罹患後の手術の時期に関しては、グラフト開存率には差異を認めないものの、罹患後早期に手術を施行したほうが左室運動低下を回避でき、術後のイベント発生も少ないとする報告がある254).

#### 2.2.3

## ■ 手術術式

手術術式としては、左右の有茎内胸動脈(internal thoracic artery)による CABG が望ましい。有茎内胸動脈 グラフトは、患児の身体成長に伴いグラフトも成長することが報告されている  $^{249,256)}$ . かつて用いられた大伏在静脈(saphenous vein)は、その長期開存率の低さや成長性の欠如から用いられなくなっている  $^{253,256,257)}$ . また、右胃大網動脈グラフトも、1990年ごろから、第2の有茎動脈グラフトとして成人 CABG にグラフトとして使用されるようになった  $^{258)}$ . 右胃大網動脈を用いた小児の CABG も可能と

なったが、この動脈は小児では未発達であり、その使用は身体の大きな年長児に限定的である。わが国では低侵襲な人工心肺装置を用いないオフポンプ CABG (OPCABG) が広く行われているが、小児例に行うべきかは議論があろう 259).

## 2.2.4

## 手術成績

一般に CABG は狭心症状の改善だけでなく, 重症冠動脈病変例に対して心筋梗塞発症予防効果, 生命予後改善効果を有することがわかっている.

川崎病重症冠動脈病変例に対しても、CABG は心筋虚血、狭心症の改善ならびに再発予防に有効であり、術後の運動負荷心電図や負荷心筋シンチグラフィ上でも心筋灌流が改善している所見が認められている。さらに術後負荷時の冠灌流量や左室機能の改善も認められ、手術の有効性が実証されている<sup>260</sup>).

## a. グラフト開存率

小児に対する CABG の場合,成人と比較してより長期間のグラフト開存が要求され,有茎動脈グラフト,とくに内胸動脈の使用が遠隔期成績向上のうえできわめて重要である.内胸動脈グラフトの開存率は,最近の報告では術後20年で左前下行枝領域91%,左回旋枝領域100%,右冠動脈領域84%,全体として87%と,きわめて良好である261).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%となっており249,今後,さらなる長期観察でのデータの改善が期待される.付け加えて,吻合部狭窄に対して早期にPCIを行うなどの方針もグラフト開存率の向上に貢献している262).吻合部狭窄にはPOBAによる開大で十分であり,ステントなどの処置は不要であり,再発もまれである248).

## 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る<sup>263,264)</sup>. 術前には全例で学校生活に強い制限があったが、術後はその85%が運動制限なく体育授業に参加しており、また社会人として十分な活動や結婚、出産も20%に認められている<sup>264)</sup>. 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<sup>253)</sup>. 北村らによる最近の報告では、114例の10年生存率は98%、20年、25年の生存率はともに95%である<sup>261)</sup>.

#### 2.2.5

## |その他の手術

## a. 巨大冠動脈瘤縫縮術

巨大冠動脈瘤では瘤内の血流が低下しており、拡大した 血管径と相まって血管壁にかかるずり応力が減弱し、血管 内皮機能低下から血栓が形成されやすくなってい る <sup>265, 266)</sup>. 内科的抗血栓療法に抵抗し、血栓形成から閉塞をきたすこともまれではない. 近年, CABG に加えて巨大冠動脈瘤縫縮を行い、その内径を減らすことで瘤内の血流速度および血流パターンを改善し、血管壁のずり応力を増加させて血栓形成を防ぐことが試みられており、ワルファリンから離脱できる症例もみられている <sup>254, 267)</sup>.

#### b. 僧帽弁閉鎖不全症に対する手術

川崎病では弁膜炎,あるいは乳頭筋の炎症(心筋炎)や,虚血による乳頭筋機能不全を原因として僧帽弁閉鎖不全症を生じることがある.川崎病有熱期に軽度なものがみられることがあるが,自然に消退するものが多い.しかし,長期にわたり残存し,心不全を生じてくる高度の僧帽弁逆流例の場合には,外科治療が考慮される<sup>268)</sup>.手術適応の決定には,逆流の程度,患児の年齢,冠動脈の病変,左室機能の状態などを十分に考慮し,外科治療の時期を失わないようにする必要がある.本症の僧帽弁逆流の特殊性は,リウマチ熱による弁性のものと異なり,しばしば複雑な冠動脈病変を合併し同時手術を必要とする症例が少なくないことと,心筋障害が強く左室機能低下例が多いことである.小児例の弁置換術では人工弁の選択に苦慮するが,生体弁は早期の石灰化を生じやすく,機械弁の使用が一般的である<sup>269)</sup>.

## c. 大動脈瘤, 末梢動脈瘤に対する手術

冠動脈瘤のほかに、上行大動脈瘤、腹部大動脈瘤、腸骨動脈瘤、腋窩動脈瘤の発生をみることがある<sup>260</sup>. 下行大動脈瘤に対し、人工血管置換術が行われた報告がある. 手術は瘤が大きなものや、拡大が進行するものに限られる.

## d. 心臓移植

川崎病に対する心臓移植の報告が世界には10数例ある. 1996年の Checchia らの論文では13例と報告されている270). これらは重篤な左室機能不全(左室内径短縮率〈FS〉=5~24%,平均16%)の全例で冠動脈病変を有し、多くは心室性不整脈、心室頻拍・心室細動(約40%)を合併している. 心臓移植時の平均年齢は8.5歳で、そのうち2名は4か月以下の乳児であった271). 心臓移植は、①著しい左室機能低下を示す症例、②致死的不整脈を生じ、冠動脈末梢部の病変が強い症例には有効である.

# <u>3.\_\_\_</u> 治療法のまとめ <sub>(表17)</sub>

川崎病心臓血管後遺症の治療は、おのおのの症例に対する冠動脈の病態を把握することと、重症度に応じた治療の選択が大切である。**表17**に冠動脈病変の重症度に応じた

治療の選択を示す. 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おもな遠隔期死亡の原因であることから,このような心事故を回避し,患児のQOLを向上させるために薬物療法が大切である. 抗血小板療法,抗凝固療法を基本として,冠血管拡張薬,抗心不全薬を組み合わせて,よりよい管理を目指し,怠薬やドロップアウトを防ぐように患児とその家族とのコミュニケーションを密にしなければならない. また薬物治療によっても狭窄性病変の進行や血栓コントロールが不良に陥った場合には、PCIや CABG など,非薬物治療も積極的に考慮すべきである. 小さな小児でも冠動脈の形態診断ばかりではなく,冠血行動態を詳しく評価できるようになってきており,より細やかに PCI や CABG の適応を決定できるようになっている.

川崎病心臓血管後遺症は、個々の症例の病態を考慮し、 さまざまな検査から冠動脈形態、冠血行動態を評価して、

## 表 17 川崎病冠動脈病変の重症度分類に対する治療の選択

20 11 71 F-3/17/02/08/07/12 T-2/2/2/2/2/3	3 G/B/X(-3/C3/
抗血小板薬(アスピリン、ジピリダモール、チク	'ロピジン)
重症度分類 IV, V	クラスI
重症度分類 Ⅲ	クラス
重症度分類  ,	クラス III
抗凝固薬(ワルファリン)	
重症度分類 IV, V	クラスI
重症度分類	クラス
重症度分類  ,	クラス III
冠拡張薬(Ca 拮抗薬、β 遮断薬、硝酸薬など)	
重症度分類 V	クラスI
重症度分類 IV	クラス
重症度分類  ,   ,	クラス III
抗心不全薬(ACE 阻害薬,ARB,β 遮断薬)	
重症度分類 V	クラスI
重症度分類 IV	クラス
重症度分類 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ	クラス III
PCI(冠動脈インターベンション)	
重症度分類 V (b)	クラスI
重症度分類 V (a)	クラス
重症度分類 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ	クラス III
CABG (冠動脈バイパス手術)	
重症度分類 V (b)	クラスI
重症度分類 V (a)	クラス
重症度分類 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ	クラス III

さらには個々の症例の年齢, 学校生活(運動の可否, 学校 行事, 進学など), 社会生活(就職, 仕事, 結婚, 妊娠・出 産など)などを総合的に熟慮したうえでの治療戦略の決 定がきわめて重要である.

# V. 小児期の管理と経過観察

## 1.

# **生活指導,運動指導**(「学校生活管理 指導表」を含む)

指導内容は学校における生活管理指導が中心となる. 循環器内科医のなかで話題となっている長期予後としての動脈硬化性病変への移行、心筋症への移行などについては,今のところなお,どのような障害例に問題となるのか,エビデンスが確立していない. 以下に望ましい管理指導のあり方を示す. (参考:平成23年度版「学校生活管理指導表」(表18.19))

## 1.1

# 急性期に冠動脈病変がないと診断されているもの

生活,運動面での制限はしない: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. それまでは原則「E可」とする. 経過観察の目安は,発症後1か月,2か月,6か月,1年後,および発症後5年後とする(発症1年後から年1回経過観察を行っている施設も多い).「管理不要」とする時点で「川崎病急性期カード」(図5〈38分分 参照)にフォロー終了の旨を追記するか,あるいは新たに作成して患児と保護者に渡し,生活習慣病予防についてのアドバイスを行うことが望ましい.その後の管理については、保護者(または本人)との協議による.

## 1.2

# 急性期に冠動脈病変についての評価が行われていないもの

#### 1.2.1

## 急性期以降に検査が行われ,冠動脈病変がないと判 断されたもの

生活,運動面での制限はしない:1.1 に準じる.(急性期に中等瘤以上の病変が存在しても,退縮すれば検査上正常と判定されることがありうるので,成人になるまでに CT あるいは MRI で冠動脈病変の評価が行われることが望ましい.)

#### 1.2.2

急性期以降の検査で、冠動脈病変が残存していると 判断されたもの(冠動脈病変分類は本ガイドライン の分類による)

a. 冠動脈造影検査が施行され病変がない(あるいは退縮した)と判断されたもの

**生活. 運動面での制限はしない**:1.1 に準じる.

## b. 冠動脈造影検査が施行されていないもの

**生活,運動面での指導**:1.3 に準じる. 以下の3つに分類して指導する.

- ①心エコー検査で小動脈瘤あるいは拡大ありと診断されたもの.
- ②心エコー検査で中等瘤ありと診断されたもの.
- ③心エコー検査で巨大瘤ありと診断されたもの.
- ②③については、冠動脈造影検査による評価が行われていることが望ましい.

# c. 冠動脈造影検査が施行され病変が残存していると診断されたもの

**生活,運動面での指導**:1.3 に準じる. 以下の3つに分類して指導する.

①小動脈瘤あるいは拡大が残存していると診断された もの.

学校生活管理指導表(小学生用) 表 18

[平成2	[平成23年度改訂]	(Liu		学校生活管理指導表(小	(小学生用)	平成年月日	
氏名			男,女	平成 年 月 日生( )才	小学校 年 組		
<ul><li>①診断</li></ul>	①診断名(所見名	名) [指導反分: A··· 在空座衛- A 陪析心理	2医寿.入院が近	②指導区分 要管理: A B · C · D 管理不要 B · · · 参校比7本多允准制11不可 C · · · 较1.2高前1口	(3)運動クラフ活動 (4次回受修 ■ E ( )クラブ ( )年 ( )ヵ月後 ■ (1/2*L)、 ) 禁 または異常があるとき D・・・中塞庫の運動まで可 F・・・・強い運動ま可	医療機関 <u></u> 医 師 印	
休香活動	£	運動強度		を記述されています。 本文を記述 軽い運動 (C・D・Eは "可")	中等度の運動(D	強い運動 (Eのみ "可")	
	*	体ほぐしの運動 多様な動きをつくる運動遊び	1.2年生	体のバランスをとる運動遊び (寝転ぶ、起きる、座る、立つなどの動きで構成される遊びなど)	用具を操作する運動遊び (用具を持つ、降ろす、回す、転がす、<<*るなどの動きで構成される遊びなど)	体を移動する運動遊び (這う、走る、跳ぶ、はねるなどの動きで構成される遊び)	
	<b>∧</b> ⊅	体ほぐしの運動 多様な動きをつくる運動	3 4年生	体のバランスをとる運動 (寝転ぶ、起きる、座る、立つ、ケンケンなどの動きで構成される運動など)	用具を操作する運動 (用具を分かむ、持つ、回す、降ろす、なわなどの動きで構成される遊びなど)	力試しの運動(人を押す、引く動きや力比べをする動きで構成される運動)基本的な動きを組み合わせる運動	1
	剛編	体ほぐしの運動 体力を高める運動	5.6年生	体の柔らかさを高める運動(ストレッチングを含む)、軽いウォーキング	巧みな動きを高めるための運動 (リズムに合わせての運動、ボール・輪・棒を使った運動)	時間やコースを決めて行う全身運動 (短なわ、長なわ跳び、持久走)	
	型	走・跳の運動遊び	1.2年生	いろいろな歩き方、ゴム跳び遊び	ケンパー跳び遊び	全力でのかけっこ、折り返しリレー遊び 低い障害物を用いてのリレー遊び	
	니뻰	走・跳の運動	3.4年生	A APP CITY of A	() = 100 - 1	全力でのかけっこ、周回リレー、小型ハードル走 短い助走での偏跳び及び高跳び	
뻿	系	陸上運動	5-6年生	「フィーナノン、終い」と同時ので	うしくらのでにく当十ノン、称うく イン 型石 (画祭の・画祭の・画祭の)	全力での短距離走、ハードル走 助走をした走り幅跳び、助走をした走り高跳び	
	<del>K</del> -	ゲーム、ボールゲーム・鬼遊び(低学年) ゴーニョ・シュ・ヨーバーフェーニョド	1.2年生	その場でボールを投げたり、ついたり、捕ったりしながら行う的当て遊び	ボールを蹴ったり止めたりして行う的当て遊びや蹴り合い 陣地を取り合うなどの簡単な鬼遊び		
重	ル運	ユール空・イット空・ペーイハール至ソーム(中学年)	3.4年生		簡易ゲーム (塩のTヰ 田目のTヰ ルールのTキを加っ 其木的過44を珍キラナゲー	ゲーム(試合)形式	
	重系	ボール運動	5-6年生	キック、ドリブル、シュート、バッティングなど)	(人) (人) (1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.		
領	器:	器械・器具を使っての運動遊び	1.2年生	ジャングルジムを使った運動遊び	雲梯、ろく木を使った運動遊び	マット、鉄棒、跳び箱を使った運動遊び	
栓	一 単 重 東 条	器械運動 マット、跳び箱、鉄棒	3.4年生5.6年生	基本的な動作 フト・(開味・機能・量倒立、ブリッジなどの部分的な動作) 跳びが 開節総びなどの部分的な動作。 鉄棒 (開回リアリなどの部分的な動作)	基本的な技 でツト(南流、後転、開脚前転・後転、壁倒立、補助倒立など) 総び緒(短い助走での問脚隊び、抱え込み戦び、台上前転など) 鉄棒 (補助逆上がり, 転向前下り, 前方支持回転、後方支持回転など)	連続技や組合せの技	
排	-	水遊び	1.2年生	米に優れる遊び (水かけっこ、米にりかっての電車ごっになど)	浮くもぐる遊び (壁につかまっての伏し浮き、水中でのジャンケン・にらめっこなど)	木につかってのリアー遊び、パブリング・ボビングなど	
•	<b>火</b> 流	评<-泳ぐ通動	3.4年生		浮く動作 ((才伸びなど)	補助具を使ったクロール、平泳ぎのストロークなど	
	K	<b>※</b>	5 6年生	泳ぐ動作(ばた足、かえる足など)	泳ぐ動作 (連続したポピングなど)	クロール、平泳ぎ	
	表面	表現リズム遊び	1.2年生	まねっこ遊び(鳥、昆虫、恐竜、動物など)	まねっこ遊び(飛行機、遊園地の乗り物など)	リズム遊び(弾む、回る、ねじる、スキップなど)	
	5 厘 看	<b>特别日本</b>	3.4年生		だ…―74年数の最近のチョン・ダイー・ファンダー・ファンは	変化のある動きをつなげた表現(ロック、サンバなど)	
	**	<b>次況運動</b>	5.6年生	£	格で、イセダノイ、ノイーノダノイ、ロキの内閣の音中のイナップ	強い動きのある日本の民語	
	雪遊び、	、、水上遊び、スキー、スケート、水辺活動	J.	雪遊び、氷上遊び	スキー・スケートの歩行、水辺活動	スキー・スケートの滑走など	
		文化的活動		体力の必要な長時間の活動を除く文化活動	<b>魚い活動を除くほとんどの文化活動</b>	体力を相当使って吹く楽器(トランペット、トロンボーン、オーボエ、バスーン、ホルンなど)、リズムのかなり速い曲の演奏や指揮、行進を伴うマーチングバンドなど	
		学校行事、その他の活動		▼運動会、体育祭、球技大会、スポーツテストなどは上記の運動強度に準ずる。 ▼指導区分、"E" 以外の生徒の違足、宿泊学習、修学旅行、林間学校、臨海学校などの参 ▼陸上運動系・水泳系の距離(学習指導薬領参照)については、学校医・主治医と相談する	育祭、球技大会、スポーツテストなどは上記の運動強度に準ずる。 "E" 以外の生徒の遠足、宿泊学習、修学旅行、林間学校、臨海学校などの参加について不明な場合は学校医・主治医と相談する。 ・・水泳系の距離(学習指導要領参照)については、学校医・主治医と相談する。		

(軽い速動) 同年齢の平均的児童にとって、ほとんど息がはずまない程度の運動。 定義 作事後の運動》 同年齢の平均的児童にこって、以上島がはずむが息者にくない程度の運動。パートナーがいれば楽に会話ができる程度の運動。 (第1)運動) 同年齢の平均的児童にとって、島がはずみ息苦にさを思じるほどの運動。 \* 体つくり運動・レンスタンス運動(等尺運動)を含む。

その他注意すること

学校生活管理指導表(中学・高校生用) 表 19

[平成2	[平成23年度改訂]	孙	校生活管理指導表(中	(中学-高校生用)	平成年月日
田名		男·女	昭和 平成 <u>年月日生()才</u>	中学校 声 年 組 電等学校 本	
①診断	①診断名(所見名)		②指導区分  要管理: A·B·C·D·E	( <u>(</u> ) )	医療機関
	#1	指導区分: A····在宅医療·入院が必要	電理不要	可(ただし、 )・禁   または異常があるとき D・・・中等度の運動まで可 E・・・強い運動も可】	後   節   一   -   -   -   -   -   -   -   -   -
体育活動	49	運動強度	軽い運動 (C・D・Eは "可")	中等度の運動 (D・Eは " 可")	強い運動 (Eのみ "可")
	*体つくり 運動	体ほぐしの運動 体力を高める運動	仲間と交流するための手軽な運動、律動的な運動 基本の運動(投げる、打つ、捕る、蹴る、跳ぶ)	体の柔らかさおよび巧みな動きを高める運動、力強い動きを高め る運動、動きを持続する能力を高める運動	最大限の特久運動、最大限のスピードでの運動、最大筋力での運動
	器械運動	(マット、跳び箱、鉄棒、平均台)	準備運動、簡単なマット運動、バランス運動、簡単な跳躍	簡単な技の練習、助走からの支持、ジャンプ・基本的な技(回転系 の技を含む)	演技、競技会、発展的な技
Ē	陸上競技	(競走、跳躍、投てき)	基本動作、立ち幅跳び、負荷の少ない投てき、 軽いジャンピング(走ることは不可)	ジョギング、短い助走での跳躍	長距離走、短距離走の競走、競技、タイムレース
刪	米 淡	(クロール、平泳ぎ、背泳ぎ、バタフライ)	水慣れ、浮く、伏し浮き、け伸びなど	ゆっくりな泳ぎ	競泳、遠泳(長く泳ぐ)、タイムレース、スタート・ターン
重	<del>1</del>	バスケットボール ハンドボール ゴール型 サッカー ラグビー	基本動作 (バス・シュート・ドリブル、フェイント・リフティング、ラ (アン・ソコー・ドリブル、チェーング・ドリング・ショー・ドリング・スローイング・キッキング・ハンドリングなど)	( 衛 巻 名 想 :	一て処理
領	<b>ў</b> Ң	バレーボール 卓球 キット型 <u>テニス</u> バドミントン	ニ 人 ソリ 様本動作 グロ (ハス・サービス・レシーブ、トス、フェイント、ストローク、ショット の道 など)	) 基本期作を生化した開場が一ム 	ム - 7 - イン - イン 
対		ベース ソフトボール ボール型 野球	い 基本動作 (投球、補球、打撃など) (おは、指す、打撃など)	通り 関かり はながれた (4.33)	- 総大 - 禁 - 禁
排	武道	柔道、剣道、相撲		レファン・ホエコーペー 基本動作を生かした簡単な技・形の練習	
	ダンス	創作ダンス、フォークダンス 現代的なリズムのダンス	基本動作(手ぶり、ステップ、表現など)	基本動作を生かした動きの激しさを伴わないダンスなど	各種のダンス発表会など
	野外活動	雪遊び、米上遊び、スキー、 スケート、キャンプ、登山、 遠泳、水辺活動	√ 小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小	スキー、スケートの歩行やゆっくりな滑走平地歩きのハイキング、水に浸かり遊ぶなど	登山、遠泳、潜水、カヌー、ボート、サーフィン、ウインドサーフィンなど
	×	化的活動	体力の必要な長時間の活動を除く文化活動	右の強い活動を除くほとんどの文化活動	体力を相当使って吹く楽器(トランペット、トロンボーン、オーボエ、 パスーン、ホルンなど)、リズムのかなり速い曲の演奏や指揮、行 進を伴うマーチングバンドなど
	学校行事、	<b>丁事、その他の活動</b>	▼運動会、体育祭、球技大会、スポーツテストなどは上記の運動強度に準ずる。 ▼指導区分、"E" 以外の生徒の遠足、宿泊学習、修学旅行、林間学校、臨海学	、球技大会、スポーツテストなどは上記の運動強度に準ずる。 以外の生徒の遠足、宿泊学習、修学旅行、林間学校、臨海学校などの参加について不明な場合は学校医・主治医と相談する。	9医と相談する。

その他注意すること

《軽い運動》同年齢の平均的生徒にとって、ほとんど息がはずまない程度の運動。 定義《中等度の運動》同年齢の平均的生徒にとって、少し息がはずむが息苦しくない程度の運動。パートナーがいれば楽に会話ができる程度の運動。 《強い運動》同年齢の平均的生徒にとって、息がはずみ息苦しさを感じるほどの運動。 \* 体つくり運動: レジスタンス運動 (等尺運動) を含む。

- ②中等瘤が残存していると診断されたもの.
- ③巨大瘤が残存していると診断されたもの.

近年, MDCT, MRI による冠動脈評価の精度が向上した ため, 限界を認識したうえで, 上記の分類をあてはめて指 導することを考慮してよい.

## 1.3

## 急性期から冠動脈病変について評価が行 われているもの

#### 1.3.1

## 一過性の拡大で急性期以降には正常化したもの

**生活. 運動面での制限はしない**:1.1 に準じる.

#### 1.3.2

### 小動脈瘤あるいは拡大性病変が残存しているもの

**生活,運動面での制限はしない**: 学校生活管理指導表は,「E 可 | とする.

- ①冠動脈病変が退縮すれば1.1に準じる.
- ②冠動脈病変が退縮しなければ、発症後2か月、6か月、1年後、その後は1年に1回は経過観察とする.

心エコー所見と冠動脈所見が必ずしも一致しないことがあるので、一度は冠動脈造影検査による評価が望ましい。薬物治療については小児循環器医の判断による.

#### 1.3.3

### 中等瘤以上の冠動脈病変が残存しているもの

小児循環器医による経過観察が望ましい。

### a. 狭窄性病変, 心筋虚血の所見がないもの

**生活,運動面での制限はしない**:学校生活管理指導表は, 巨大瘤以外は「E可」とする.

薬物治療の必要性について説明し服薬を守るよう指導する. また, 虚血時の症状, 対応についても指導する. 退縮しない限り年1回以上の経過観察が必要である. 運動制限については, 検査による評価を行うことが必要である. 巨大瘤が残存している場合には, 基本的には運動部活動に参加しないこととする. 管理指導表は「D」とする. 発症後1年以降で変化がない場合には「E禁」もありうる. 退縮を認めた場合でも, 内径6mm以上の瘤では10年, 20年以上の経過で, 石灰化病変の出現や, 狭窄性病変への進展が認められるため, 定期的なチェックを怠ってはならない.

## b. 狭窄性病変, 心筋虚血の所見を認めるもの

運動制限が必要: 状態により「D」以上の区分で判断する. 運動部活動は「禁」とする. 運動負荷検査の評価, 心筋虚血の評価などにより,「A」~「D」区分の判断をする. 服薬の重要性についても十分に指導する. カテーテル治療を行った場合には, その結果により管理指導表の区分を変更してもよい.

### c. 心筋梗塞の既往がある場合

生活,運動面の制限は必要:状態により「A」~「E」区分とする. 基本的には運動部活動は「禁」が望ましい. 管理指導表の「A」~「E」区分の判断は心機能評価などを参考にする. 生活面では,薬物治療による出血傾向などの副作用についても指導する.

## 1.4

## 冠動脈以外の病変について

#### 1.4.1

## 弁膜症

小児循環器医の評価で、生活、運動面での制限の必要性について考慮する.心機能評価,手術適応評価が必要となる. 心エコー検査で軽快したものは、「管理不要」としてよい.

## 1.4.2

## 不整脈

小児循環器医の評価で、生活、運動面での制限の必要性について考慮する. 心機能に問題がなく、心筋虚血の可能性がなければ、不整脈の管理指導基準 271a) に準じる. 心機能. 心筋虚血などに問題があれば総合的に判断する.

#### 1.4.3

## 冠動脈以外の動脈瘤

部位、程度により、小児循環器医が個々に対応する.

### 1.5

## 心臓手術後について

CABG、弁手術、心臓移植などの術後については、小児循環器医による経過観察および管理指導が必要である。

## 1.6

## 予防接種について

移行抗体が影響するワクチンは、麻疹、風疹、おたふくかぜ、水痘とされている  $^{272}$ ). これらのワクチンは、原則的には IVIG 施行後 6 か月以降の実施が望ましい.

## 1.7

## 動脈硬化予防のための生活習慣について

将来的に動脈硬化のリスク因子になるとの懸念もあり、 生活習慣病予防のための指導を行うことが望ましい.「川 崎病急性期カード」(**図5**〈38⑤〉参照)を渡すときに指 導することが望ましい.

## 1.8

## 循環器内科への引き継ぎ

後遺症が残存している場合には、将来的に循環器内科医

表 20 心エコー所見に基づく冠動脈病変の重症度分類

心工コー分類	重症度 分類 (表 4b)	心工コー所見
A-1	I	冠動脈の拡大性変化を認めない群:急性期の冠動脈径はコントロール群に比べて拡大傾向にある <sup>276,277</sup> とされているが、心エコー検査で局所性の拡大を認めなかった症例とする.
A-2	II	第30 病日までに正常化する軽度の一 過性拡大を認めた群.
A-3	Ⅲ の 軽症	第30 病日において小動脈瘤(内径4mm以下の局所性拡大)を残した群.
A-4		第30病日において中等瘤を残した群.
A-4-1	III, IV, Vの	冠動脈の内径が 4mm を超え、かつ 6mm 未満の群 .
A-4-2	一部	冠動脈の内径が 6mm 以上で 8mm 未満の群.
A-5	IV, V	第30 病日において巨大瘤(内径8mm以上)を残した群.

に診療を依頼する必要があるが、本人(あるいは家族)と 相談のうえ決定し、経過観察が途絶えないようにする。い わゆるドロップアウトの症例を作らないように細心の注 意が必要である。

# 2. 経過観察

内科的経過観察の時期,観察期間についての明確な方針は,わが国では現時点で見いだしえない.川崎病既往者はその自然歴が解明されていないため $^{273}$ ),全員が定期的な経過観察を一生続けなければならないという意見から,急性期に心エコー上の冠動脈障害を認めなかった症例に対しては,2002年の日本のガイドライン $^{274}$ )では5年間の、2004年の米国のガイドライン $^{204}$ 0では5年ごとに, $10\sim20$ 年間の経過観察期間を提案するなどさまざまである.一方,巨大冠動脈瘤形成群,中等瘤の Regression 群については,生涯にわたる経過観察が必要である,との意見はほぼ認知されていると思われる $^{36,176,178,275}$ 

以下に記す基準は、急性期に心エコー検査が定期的に行われた症例を対象としたものである。そして第30病日前後までの冠動脈の心エコー所見に基づいてその重症度を分類したうえで、それぞれの群に分けて経過観察の基準を示した。

なお、本ガイドラインの**表 4**  $(75^{\circ})$  で示された「急性期冠動脈瘤の分類」(**表 4a**) と「重症度分類」(**表 4b**)

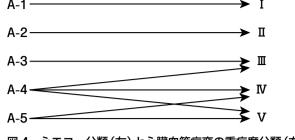


図 4 心エコー分類(左)と心臓血管病変の重症度分類(右) との関係

とを参照されたい。また、2002年に改訂された日本川崎病研究会運営委員会の川崎病の管理基準は一般臨床医を対象とした管理基準であり<sup>274)</sup>、ここでは循環器医を対象とした詳細な心臓血管後遺症に対する基準を示した。

## 2.1

## 心エコー所見に基づく冠動脈病変の重症 度分類

心エコー所見に基づく重症度分類を表 20 に示す.

## 2.2

# 心エコー分類と心臓血管病変の重症度分類との関係

発症後の経過時間によって各症例の川崎病心臓血管病変の重症度分類(**表 4b**) は変化するが、おおむね**図 4** のように集約される.

## 2.3

## 心エコー所見による重症度分類に基づい た経過観察

# 2.3.1

心臓血管病変の重症度分類Ⅰに該当する.

この群には真の意味での長期経過観察結果がないため、エビデンスに乏しくなお議論の残るところではあるが、現時点では冠動脈病変に関しては問題ないものと考えられる38,39,178,208,275). 本群の症例については、発症後5年までは経過を観察する. 経過観察は1か月、2か月、6か月、1年および5年の時点とする. 発症後1年を過ぎて5年までは家族と相談のうえ、1年ごとに経過観察を行ってもよい. それ以降は家族、本人と主治医との協議によって、個々に対応する.

検査項目としては、心電図、心エコー、必要に応じて胸 部 X 線写真を加える。最終チェック時に負荷心電図検査 を行うのが望ましい.

### 2.3.2 A-2

心臓血管病変の重症度分類Ⅱに該当する.

この群もA-1 群と同様の状況下にあるが、現時点では 冠動脈病変に関しては問題ないものと考えられる38,39,178,208,275)、経過観察、検査項目はA-1 に準ずる.

### 2.3.3 A-3

心臓血管病変の重症度分類 III の軽症に該当する.

この群に関してはエビデンスが少ないため、症例ごとに 経過観察期間を定めなければならないが、最大の冠動脈内 径が4mm以下の症例に血管内エコー検査法を用いた検討 では、内中膜肥厚はないか、あっても軽微なことが示され ており、冠動脈病変を残す頻度はまれと考えられる<sup>178,275)</sup>. 原則としては、拡大所見が消失するまでは3か月ごとに経 過観察を行い、それ以後は小学校入学時まで1年ごとに確 認したのち、小学校4年時、中学校入学時、高等学校入学 時まで観察を続ける.

検査項目は A-1 に準ずるが、検査可能な年齢からは負荷心電図検査を追加する. 発症後 10 年以上を経過した時点で、経過観察終了前のチェックとして MDCT あるいは MRCA(被曝線量を考えると MRCA が望ましい)による 冠動脈検査も考慮される.

### 2.3.4 A-4

心臓血管病変の重症度分類 III, IV, V の一部に該当する. この群の長期予後は多岐にわたるため、個々の症例に応じて経過観察期間を定めなければならない. 心エコー上、 冠動脈の拡大所見が消失するまで(退縮)の期間は1年 以内が多く、冠動脈造影においても退縮を示す症例の大部 分は2年以内に正常化する <sup>176,278</sup>).

国立循環器病研究センター小児科から,血管内エコー装置を用いた内中膜肥厚の検討<sup>275)</sup>,冠動脈造影による狭窄性病変の出現についての検討<sup>279)</sup>,電子ビーム CT (EBCT)を用いた冠動脈瘤病変部位への石灰化病変の出現頻度の検討<sup>280)</sup>で,この中等瘤群の発症後 20 年までの遠隔期の状況を知ることができるようになった。いずれの報告も,発症後 100 日未満のあいだに行った最初の選択的冠動脈造影検査時の冠動脈内径をもとに検討された。冠動脈の閉塞性病変に進展する割合は、巨大瘤群と比較するとその頻度は有意に低値である<sup>279)</sup>。また急性期の冠動脈瘤の内径が大きい症例では、2回目の冠動脈造影で正常化が確認されても内膜肥厚を残している可能性が高く<sup>36,38,178,275)</sup>,血管内皮機能の低下もみられる<sup>37,39,178,208)</sup>.

以上の知見をまとめて, 第30 病日での瘤の内径から A-4-1 (冠動脈の内径が4mm を超え, かつ6mm 未満の群) と, A-4-2 (冠動脈の内径が6mm 以上で8mm 未満の群), に分けて経過観察, 検査項目を示す.

### a. A-4-1

内中膜の肥厚は確認されるものの、狭窄性病変への進展は発症後20年までは認められておらず、かつ同経過年数では石灰化病変の出現は確認されていない、経過観察に関しては、心エコー上の拡大所見が消失するまでは1~3か月ごとに心電図、心エコー、必要時には胸部X線写真、可能であれば負荷心電図で経過を観察する。それ以後はおおむね1年ごとに経過観察を続ける。発症後1年を経過しても瘤を残した症例では、引き続き3~6か月ごとに経過をみる。選択的冠動脈造影検査は症例ごとに考慮される。この群の予後は比較的良好と考えられるが、さらなるエビデンスが得られるまでは5年ごとを目安にMDCTあるいはMRCAにて冠動脈チェックを行うことが望ましい。

#### b. A-4-2

この群では時間の経過とともに、狭窄性病変の出現頻度 が増加し、石灰化病変の出現頻度の増加も観察され、動脈 硬化性病変への進展が認められている. 経過観察に関して は、A-4-1 と同様である。この群では選択的冠動脈造影検 査は必須で、少なくとも川崎病回復期早期と心エコー上に 冠動脈の拡大所見が消失した時点とで行い、瘤を残した症 例では、適宜、追加検査を行う、経過観察中に臨床症状、心 エコー, 心電図, 負荷心電図で虚血を示唆する所見が得ら れたときは、負荷心筋シンチグラフィを行ったうえで冠動 脈造影検査を追加する。また本群では、Regression 群を含 め、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、選択的冠動脈造影、MRI. MRCA. MDCT などをうまく組み合わせて慎重に経過を追跡する. この群では次に述べる巨大瘤(A-5)群と同様、生涯にわ たる経過観察が必要で、内服の有無に関わらず、いわゆる ドロップアウトの症例を出さないように注意が必要であ る.

### 2.3.5 A-5

心臓血管病変の重症度分類 IV. V に該当する.

この群に関しては完全な退縮はないと考えられており、高率に冠動脈の閉塞性病変に進展する 176,278,279,281). また頻度は低いが冠動脈瘤のサイズが変化せず、長期にわたり閉塞性病変への進展がみられない症例も一部に存在する. いずれにしてもこの巨大瘤残存群では一生を通じての経過観察と継続的な治療が必要であり、症例ごとにオーダーメードの計画を立てなければならない.

この群では、すべての症例で川崎病回復期の早期に初回 の選択的冠動脈造影検査を行い、病変の広がりを確認して おく必要がある。また約2~3%の頻度で冠動脈以外の血 管にも動脈瘤の形成をみるので 176), 注意が必要である. 右 巨大冠動脈瘤では2年以内に血栓性閉塞をきたすことが 多く281) 左前下行枝の巨大瘤では経年的に狭窄性病変の 出現頻度が増すため 176,281). 臨床症状を詳細に検討し. 心 電図, 負荷心電図, 心エコー, 負荷心筋シンチグラフィ, 選 択的冠動脈造影。MRI、MRCA、MDCT などの画像検査を うまく組み合わせて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、おおむね発症後1年間は  $1 \sim 3$ か月ごとに、それ以後は $3 \sim 6$ か月ごとにチェック する. 狭窄性病変の出現や心筋梗塞を発症したときには. 前述した III「心臓血管後遺症の検査, 診断」(13 %), IV 「心 臓血管後遺症の治療」(21 🚰) を参照し, 個々の症例にあっ た経過観察ならびに治療を行わなければならない。

# 2.4

# 川崎病急性期カード

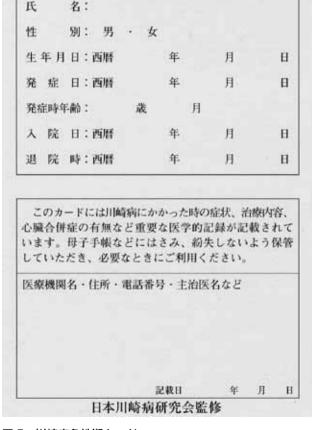
日本川崎病研究会(現,日本川崎病学会)では、以下の背景と目的をもって2003年に「川崎病急性期カード」(**図 5**) を作成した。

### 背景と目的

臨床症状

小児の診療現場では、川崎病に関する正確な医療情報を必要とすることがあるが、時に保護者が、既往や詳細な医療情報を忘れていることがある。そこで、小児科医として川崎病に罹患したことを風化させないために、川崎病急性期の医療情報(臨床症状、治療内容、心臓合併症など)を記録し、患児の保護者に渡すことは、罹患児のその後の健康管理に役立つと判断し、カードを作成した282).

図5のように記入項目は簡潔化され、必要最低限の内容になっている。小児科医であれば誰でも短時間に記入できることが最優先されたカードで、経過観察を行う医師にとって、なくてはならない情報ばかりである。とくに転地などで、経過観察を行っている病院(医師)が変わるとき



川崎病急性期カード

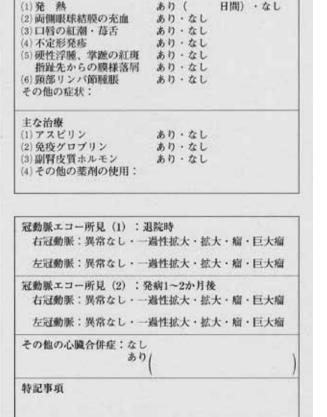


図5 川崎病急性期カード

や小学校入学時、さらに成人となり内科医を受診するときなどにこのカードが役立つ. 急性期に冠動脈障害を持った患児はいうまでもなく、治療によって順調に経過した90%以上の患児にもこのカードを持ってもらい、成人領域に入ってからの真の長期予後が明らかでないこの症例群についても、正確な急性期情報を伝達することが大切と考える.

本カードの入手に関しては、①日本川崎病学会事務局に依頼する、②日本川崎病研究センターに依頼する、③各免疫グロブリン製薬会社に依頼する、④川崎病の子どもを持つ親の会に依頼する、方法がある。川崎病の子どもたちを診療する小児科医には、ぜひこのカードを有効利用していただきたい。

## 3.

# 小児期から成人期への移行の問題 点

### 3.1

# 川崎病既往は動脈硬化のリスクファク ターになるのか

第21回川崎病全国調査成績によると、急性期の心血管障害出現頻度は9.3%、後遺症期では3.0%と報告されている30). 残りの90%強の患児は経過中、少なくとも心エコー検査レベルでは冠動脈障害を認めていないことになる。これら順調に経過した川崎病既往児でも、川崎病罹患は冠動脈硬化のリスクファクターになるのかは残された大きな課題であり、現時点で統一されたエビデンスはない283-285). 現在、確実にリスクファクターとなるのは、急性期の冠動脈瘤径が6mm以上の中等瘤からである275,279,280). 内径が4mmを超え、6mm未満の症例でも内中膜肥厚が確認されており275)、発症後30~40年の時点で新たな狭窄性病変の出現や、石灰化病変の出現が懸念される. 現時点でそのような長期フォローのデータはなく、今後の検討が待たれる.

急性期から冠動脈障害を認めなかった、あるいは30病日以内に認められた軽微な一過性拡大の症例群に関しては、前項で述べた「川崎病急性期カード」(**図5**)を利用し、正確な急性期の医療情報を循環器内科医に引き継ぎ、リスクファクターになるのか否かの検討に資することが求められている。

### 3.2

# 成人期に入ったあと、どう循環器内科医 に引き継ぐのか

この課題も残された大きな問題点である。第21回川崎病全国調査成績<sup>30)</sup> によると、川崎病患児の66.8%は3歳未満で発症する。患児の治療、経過観察は小児科医が担当し、冠動脈瘤を形成した患児については小児循環器医が担当することになる。その後、最低でも10~15年にわたって小児循環器医と患児、家族との密接な関係が築かれることになる。両者のこの関係は多くの場合、小児科年齢を超えても続き、成人期まで小児循環器医がフォローしている施設がほとんどである。しかし、生活習慣病や、妊娠、出産といった成人期に特有な病態が出現し、小児循環器医だけで治療、管理することには限界がある。循環器内科医の積極的な関与と、産科医の協力も仰ぎながら、成人川崎病外来を開設する時期に来ているのではないかと考える。川崎病心臓血管後遺症の実態を正確に循環器内科医に伝えていくことも、小児循環器医の責務であろう。

### 3.3

# いわゆるドロップアウトの症例をいかに 防ぐのか

ドロップアウト症例(脱落症例)をどう定義するかは各施設で多少の違いはあるものの,篠原の「脱落例とは追跡を受けないことが重大な結果を引き起こす可能性をもつ患者を指す」<sup>286)</sup>、というのが一般的と思われる.報告では、20歳以上の冠動脈障害を有する川崎病既往患者のうち、じつに60%が脱落症例となっており、このうち閉塞、狭窄を有する患者が41%含まれていたとした.脱落時期は、中・高在学中が34.5%、高卒時が20.7%、高卒後成人期が31.0%であった。

一方,阿部らは、川崎病重症冠動脈障害の心筋血流イメージングからみたドロップアウトの現状を報告した<sup>287)</sup>、対象は検査時年齢 15 歳以上で、最終検査から 5 年間受診歴がない症例をドロップアウト症例と定義している。全体の脱落症例は 43%で、検査時 20 歳未満の患者では 61%と高い頻度であった。両報告ともに比較的早い時期の脱落が日立っている

これらのドロップアウトする患者をいかに防ぐかが、長期管理のうえで大きな問題点となっている。そして命を落とす患者もこの症例群に含まれている。ドロップアウトの原因は患者本人だけでなく、小児循環器医の側にもある。患者側の責任にすることなく、各施設においてドロップアウトした症例を掘り起こし、受診喚起を行う必要がある。

# VI. 成人期の問題点

### 1.

# 粥状動脈硬化への進展:病理

川崎病の報告から 45 年が経過した現在,川崎病登録患者は 27 万人を超え 20 歳以上の川崎病既往者は 12 万人, 40 歳以上の既往者は 5,000 人に達していると推測される 31).成人既往者が川崎病に罹患した当時の心臓血管後遺症発生率を 10%と仮定しても 1 万人以上の川崎病既往成人例が心臓血管後遺症を残しつつ生活していることになる. 川崎病心血管後遺病変は動脈炎の結果もたらされた変化であり,後炎症性動脈硬化症と表現しうる.後炎症性動脈硬化症は成因,病態,病理組織像いずれにおいても粥状動脈硬化症とは大きく異なるが,川崎病既往患者が成人期に達した際,生活習慣病としての粥状動脈硬化症が後炎症性動脈硬化病変にどのようにオーバーラップしてくるのか,この点についてのエビデンスは乏しい.

これまでに中等大以上の動脈瘤を形成した場合には、動 脈瘤退縮例を含めて遠隔期にも内皮細胞機能障害や慢性 炎症反応が持続することが指摘されている 36,37,39,288). 血 管内皮細胞障害は粥状動脈硬化症の発生病態に通ずるも のであり、川崎病急性期の炎症終焉後も後遺病変により二 次的にもたらされた血管機能や血流の障害が持続する場 合には、粥状動脈硬化症へと進展する危険性が高まること は十分に考慮しなければならない. 血管内エコー検査によ る遠隔期冠動脈の検討では、瘤退縮動脈でも内膜肥厚の存 在が確認され、局所性狭窄部位では高度の内膜肥厚、石灰 化が観察される<sup>38)</sup>. さらに, virtual histology-IVUS(VH®IVUS 〈Volcano 社〉〉による検索では、肥厚内膜には線維成分や 高密度石灰化だけでなく、線維脂肪成分や脂質壊死など多 彩な像が観察される<sup>289)</sup>. virtual histology-IVUS は線維脂 肪成分や石灰化, 血栓などの組織同定精度に問題があ り 290,291), 慎重な評価が必要ではあるが, 今後, 川崎病動脈 炎後血管病変に加わる粥状動脈硬化症の病態を解析する うえで有力なデバイスになることが期待される.

病理組織学的には、遠隔期でも後炎症性動脈病変はリモ

デリングが継続していることが示されている <sup>43)</sup> が、後遺病変に加わる粥状動脈硬化症については報告が限られる. 冠動脈瘤を形成した成人症例の剖検検索では、巨大動脈瘤が残存する場合、瘤壁には微小石灰化やコレステリン結晶を含む壊死物質および泡沫細胞の集簇などからなる粥腫の形成や出血を伴った進行した粥状動脈硬化病変が観察される. 一方、瘤退縮動脈や血栓性閉塞後の再疎通血管でも、緻密な線維性組織からなる肥厚内膜内に泡沫細胞の小集簇や血漿成分の染み込みなどが観察されるものの、コレステリン結晶を含む壊死組織のような進行した粥状動脈硬化病変は見いだせていない <sup>40)</sup>.

動脈瘤形成症例に観察された変化を,若年日本人の粥状動脈硬化症についての剖検統計結果<sup>292)</sup>を対照として比較すると,動脈瘤部には対照よりも高度の粥状動脈硬化性病変が生じていると推論できる.しかし,瘤退縮病変や再疎通血管に認められた変化は粥状動脈硬化症の初期病変に相当し,対照でも高い頻度で観察されることから,この変化をもって川崎病後遺症には有意に強い粥状動脈硬化症がもたらされると結論することは困難である.

このように後炎症性動脈硬化症と粥状動脈硬化症との 関連については、臨床報告と病理報告のあいだでも一致し た見解がないのが現状である. 川崎病血管炎後遺病変、な かでも瘤退縮例を含む拡張性変化を残さない動脈と粥状 動脈硬化症との関連については、今後も継続的な検討が必 要である.

#### 2.

# 動脈硬化への進展:臨床

川崎病心臓血管後遺症残存群の遠隔期フォローの必要性についてはほぼ合意が得られているが、一般的に冠血管後遺症のない症例は後遺症を残存した症例と比べて急性期炎症がより軽度であったと考えられ、容易にフォローオフとする施設が多かった。しかし近年、後遺症のいかんに関わらず、川崎病既往症例の血管になんらかの障害が残存している可能性を指摘する報告が散見されるようになっ

た40.43,293-295). このことから, 既往そのものが早期動脈硬化発症のリスクファクターとなるのではないかと危惧されるようになりつつある. これらの報告は, 急性期さえ後遺症なしに乗り切ればフォローを打ち切られていたかつての治療方針に疑問を投じ, 成人した川崎病既往者らに,いかなるフォローが必要となってくるのかといった議論を呼ぶこととなった.

川崎病遠隔期に考えられる血管の障害とは、血管内皮細胞の機能的障害から血管自体の器質的障害まで幅広く、前者のほうが障害の程度の評価として軽微であると考えられる。しかし、血管内皮細胞の機能的障害が持続することにより、炎症、酸化ストレス、各種サイトカインなどの複雑なネットワークが障害促進性に関与し、次第に血管構築細胞の再配列が誘導される。結果として血管リモデリングが進み、内膜肥厚を代表とする器質的異常を基盤とした血管そのものの障害に陥り、いずれは形態的異常にも発展する恐れがある<sup>2961</sup>、器質的異常の発現以降、血管硬化は顕在化し、広義の動脈硬化発症にあたると考えられている。

以前の冠動脈の評価は、経胸壁心エコー検査や X 線冠動脈造影での形態的評価が通常の手法であった。医療工学的技術の進歩により、血管内エコーが出現し、造影検査時に合わせて施行することで壁構造のより詳細な評価が可能となった。その結果、検査上、異常の指摘されていなかった血管に内膜肥厚といった障害が存在することが明らかとなった <sup>297)</sup>. 内膜肥厚は時間経過とともに進行し、狭窄病変につながる可能性があり、詳細な評価の必要性が広く認められるところとなった.

さらに、MDCT や black blood (BB) 法を用いた MRCA などでも、より低侵襲で詳細な評価が可能となっている. たとえば、川崎病遠隔期で高頻度に生じる血管石灰化については、MDCTで定量的評価が可能である. 一般的に血管石灰化は心血管イベントリスクの一つとして問題視されるが 298.299)、川崎病の発生機序はいまだ解明されておらず、その病的意義の位置づけは不明確である. 通常の血管石灰化は血管平滑筋細胞の遊走、脱分化、骨芽細胞様分化に酸化ストレスが促進要因としてからみ、積極的Ca 沈着によって病変が形成されると考えられているが 300)、この機序が川崎病にあてはまるかどうかについても今後の検討が必要である. しかし、機序のいかんに関わらず、血管石灰化の進行程度をフォローすることは心血管イベントの観点から重要であると考えられる.

ただし MDCT については、その多量な被曝線量が将来的な発癌率上昇に寄与するとの報告 301) があり、検査の実施回数、頻度については慎重に検討すべきである。石灰化フォロー方法には胸部 X 線の有用性なども議論されてお

り、機序解明も含め今後の検討課題である。一方、MRCA は被曝の問題はなく、狭窄や内膜肥厚の観察はもとより、 spiral BB 法を用いれば冠動脈断面像も得られ、血栓性閉塞、 再疎通、再疎通血管の発育をも観察可能である。そのため、 生涯にわたる頻回な冠動脈障害評価に最も適した検査法 として今後の発展が期待されている。

ところで、動脈硬化を発症する前の段階として、血管内皮細胞の機能的障害が存在することは広く認められている <sup>302</sup>). 近年は、いかに障害の初期段階を捉え対応するかという予防的観点から、血管機能評価にも注目が集まっている. 評価方法の代表として、脈波伝播速度 (PWV) と血流介在血管拡張反応 (FMD) があげられるが、脈波を用いて血管弾性を評価する PWV より、血管内皮由来 NO の放出を誘発する reactive hyperemia を用いた FMD のほうが、より鋭敏に血管機能障害を検出し、さらには薬剤などの介入試験評価にも有用であるとされる.

FMD の測定原理は、以下のとおりである。前腕を一定 時間駆血したあと解放すると、反応性充血により上腕動脈 を通る血流速度が増加する. 血流速度の上昇はずり応力の 増加をひき起こし、この物理的変化を血管内皮細胞が感知 し、内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) を介して NO 産生を増 加させる. 産生された NO は血管平滑筋に作用し血管を拡 張させるため、一連の阻血再灌流反応の前後における上腕 動脈の血管径変化率を%FMDとして測定することで、血 管内皮機能の評価を行うことが可能である. NO 産生能力 は血管の器質的変化が生じる以前の最も初期段階での障 害程度を反映すると考えられている. 成人領域ではすでに FMD の有用性には定評があり、糖尿病、脂質異常症、高血 圧, 喫煙, 加齢などの血管内皮細胞障害因子を抱えるグ ループでは、%FMD は有意に低下することが報告されて いる 303-306). 近年. 川崎病遠隔期でも% FMD が低下すると いった報告が散見される 295,306). つまり、冠動脈障害を残 存した症例では障害部位以外での血管内皮機能障害が存 在することが示唆されており、今後の詳細な検討が望まれ る.

川崎病遠隔期で、画像上では健常と思われる血管部位に内皮細胞障害が存在するとすれば、時間経過とともに血管内皮表面での接着分子発現に始まり、炎症機転を介して粥状動脈硬化へと進展する可能性も否めない。しかし、エステル化コレステロールを蓄積し泡沫細胞に変性したマクロファージの血管内膜への集簇を基本とする粥状動脈硬化は、一般的に川崎病遠隔期でみられる硝子化線維組織を主体とする後炎症性動脈硬化とは異なるものである。川崎病類似血管炎モデル動物において高コレステロール食を負荷したところ、粥状動脈硬化の発症を確認したといった

報告 307) はみられているものの、実際の遠隔期症例での粥 状動脈硬化の存在は証明されていないのが現状である。川 崎病遠隔期の後炎症性動脈硬化に粥状動脈硬化がどのよ うにオーバーラップしてくるのかについては今後の検討 が必要である. 血管内皮細胞の機能障害が残存している川 崎病遠隔期患者らが中年へとさしかかり, 生活習慣病の合 併などの危険因子が負荷されたとき, この問題が解明され ることを期待する.

# VII. 成人期の管理

川崎病既往者に対する小児期の管理はほぼ確立されたといわれるが、思春期から成人期、またそれ以降の管理に関しては、川崎病既往成人の冠イベントの症例報告が研究会などで散見される程度であり、その実態と病態は現在でも十分に明らかでないために、さらなる検討が必要である.

現在,成人期に達した川崎病患者の治療と予後について,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,現時点でその取り扱いに関してスタンダードなものはないのが現状である.

しかし、成人期での川崎病心臓血管後遺症の管理において、現在、最重要と考えられる点は、①現在の冠動脈病変など心臓血管後遺症の正確な状態の把握、②川崎病に伴う血管炎に合併する生活習慣病などの成人期にあわせて粥状動脈硬化に発展する危険因子の管理と是正、そして、③適切な薬物療法と予後を見通した治療である。

# <del>!·······</del> 診断

成人期では、小児期に冠動脈病変に対する状態の把握,診断の中心的存在であった経胸壁心エコー図法では、肺の影響により画像の描出が十分ではなくなるため、冠動脈病変の正確な評価が困難である症例がほとんどである。したがって、以下のような非侵襲的な冠動脈病変の評価法、あるいは心臓カテーテル法による冠動脈造影が必要となる.

- · 運動負荷心電図.
- ・運動または薬物による負荷心筋シンチグラフィ.
- · Holter 心電図.

- ・経食道心エコー<sup>308)</sup>
- ·磁気共鳴冠動脈造影法 (MRCA) 309,310).
- ・マルチスライス 3D-CT 冠動脈造影法(MDCT)311) 小児期の冠動脈瘤の有無により、以下のような経過観察 を行う

# 1.1

# 小児期に冠動脈瘤のない症例

小児科領域の川崎病後遺症の検討では、心症状を生じる大部分は冠動脈瘤のある症例であり 312)、かつ遠隔期死亡例のほぼ全例に冠動脈瘤がある 313)、急性期以後に正常心エコーの患者は治療の必要はない 314) とされている。しかし、冠動脈瘤のない症例でも川崎病急性期には冠動脈瘤のある例よりは軽度ではあるが血管炎のあることが知られており 315)、中年以降に粥状動脈硬化の進行をもたらす可能性は否定できない 108)、あるいは、川崎病に由来する動脈硬化に粥状動脈硬化が併発し、複雑化することも考えられる。したがって、家族や本人と主治医との協議によって個々に対応し、希望があれば成人期にも数年に1回程度の非侵襲的な検査での経過観察をしてもよい 316)、

#### 1.2

# 小児期から冠動脈瘤があるが無症状の 症例

小児期に冠動脈瘤のある症例は、のちに動脈硬化の危険 因子となりうることが剖検心で提示されている 40.317). 川 崎病による冠動脈瘤が寛解し冠動脈造影上では正常でも、 血管内エコーや薬物の反応性に異常を認めることから、成 人でも動脈硬化の危険因子となることは避けられず、長期 経過観察が必要である 178). したがって、長期間の心危険因 子層別化や管理が必要である<sup>318</sup>). 川崎病の臨床経過はさまざまであり、10代後半であっても、狭心症や心筋梗塞を発症することがある. 一方、進行する心筋障害があっても、何年も無症状であることもある<sup>317</sup>). 成人期にも冠動脈瘤があるが無症状の症例でも、毎年2~3回の非侵襲的な検査と数年に1回の冠動脈造影検査が望ましい。

#### 1.3

# 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経過観察が必要である。 定期的診察と年3~4回の非侵襲的な検査のほかに、適宜、 冠動脈造影検査を施行することが望ましい.

### 1.4

# 川崎病既往の不明な成人冠動脈瘤症例

おもに乳幼児疾患である川崎病を、一般の小児科医が診断できるようになったのは35年ほど前からであるので、内科領域の患者を対象に川崎病既往歴を正確に聴取することには無理がある

若年成人で冠動脈瘤のある症例の多くは、川崎病既往が不明である 319,320). 川崎病の既往症例で冠動脈瘤のある場合は川崎病後遺症と診断できるが、既往が不明である場合には確診は困難である。しかし、川崎病と乳幼児多発性動脈炎は臨床的ならびに病理学的に同一疾患単位と考えられるので 321). 他の二次性冠動脈瘤病変を有する例を除外できれば川崎病後遺症と診断してよいと思われる 322). 基本的には、若年成人で冠動脈瘤のある症例に対しては、前述 1.2 の小児期に冠動脈瘤のある症例に従うものである.

#### 2

# 治療

### 2.1

### 薬物治療

成人期に川崎病心臓血管後遺症としての冠動脈瘤が存在する場合は、小児期に引き続きアスピリンの経口投与を受けている場合が多いが、その投与期間や投与量に関してのエビデンスがない。その他の内服薬や冠動脈再建方法に関しては、既存のガイドラインと基本的には同様である。

#### 2.1.1

#### 小児期に冠動脈瘤のない症例

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.

#### 2.1.2

### ■ 小児期から冠動脈瘤があるが無症状の症例

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。

#### 2.1.3

### 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, 適切な冠動脈インターベンションを行う.

#### 2.1.4

### 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、 前述 2.1.2 または 2.1.3 に従う.

### 2.2

## 非薬物治療

成人期に達した川崎病患者には、幼少時にすでに川崎病の診断があり、その後の後遺症としての狭心症(川崎病後冠動脈瘤、瘤前後の狭窄)に対する待機的 PCI を学童期に施行した患者と、幼少時に川崎病の診断がなく、成人期に初めて冠動脈疾患を発症し治療が必要になる患者がいる。

診断歴のある患者の長期予後について、まとまった報告 はないが、小倉記念病院からの報告によると、初回待機的 PCI を受けた 39 名 44 病変(治療時年齢: 中央値 16 歳) に対して長期予後調査(追跡年数13年)を施行した。37 病変(90%)は冠動脈瘤に近接した高度石灰化を伴う狭 窄病変に対して PTCRA + POBA を施行し、ベアメタル ステントは4病変(10%)に使用した. 再狭窄に対する再 治療は5年までに35%認めたが、大部分が1年以内で、5 年以降15年までは再治療は施行されなかった.このよう な患者は、学童期に PCI 施行後も医療機関で定期的観察を 継続し、アスピリンやワルファリン(冠動脈瘤が残存して いる症例)の薬物療法が継続されており、成人期に入って 治療部位に対して再治療(非薬物療法)を受ける患者は ほとんどいない、また、 冠動脈瘤の進行、 破裂も認めず、 Suda ら 323) の報告と同様に巨大冠動脈瘤の予後は良好で あった.

しかし, 2 例 (5.6%) だけ, 治療後 10 年以降に, 成人期に入ってから心血管イベントを発症した. 1 例は 27 歳

時にステント治療を受けた患者が、その後、定期受診なく38歳時に胸痛が再燃し、以前治療した部位とは異なる部位に新規病変が進行し、ステント植え込みを施行した。もう1例は14歳時にPTCRA + POBAにて治療後、定期受診なく25歳時に運動中に心肺停止となり病院へ搬送され、低体温療法とCABGにて救命された。この症例も以前治療した部位以外に新規病変の出現を認めた。

以上から、学童期に PCI を施行した部位は 1 年以内の再狭窄は発生するものの再治療後の予後は良好で、成人期に入っても冠動脈瘤の進行はなく、病変は安定していると思われる. しかし、抗血小板薬、抗凝固薬(冠動脈瘤を有する症例)の継続的投与は必要で、新規病変の出現も同世代の非川崎病患者よりも早く、より厳格な動脈硬化予防のための内科治療が必要であることが示唆された. そのため、成人期に入っても医療機関による継続的観察が必要であると思われた. Tsuda らも、心筋梗塞後の川崎病患児 60例の 30 年の予後調査で低心機能患者が致死的心室性不整脈で死亡している症例が多く、厳格な管理の重要性を述べている 324).

一方で幼少時に川崎病の診断がなく、成人期に初めて冠動脈疾患を発症した患者は、急性冠症候群として、より重篤な状態で医療機関を受診することが少なくない。2000~2011年にかけて小倉記念病院に急性心筋梗塞で入院した3,300例のうち、40歳未満で救急搬送された患者は55例(1.6%)であったが、このうち川崎病後遺症に特徴的な冠動脈瘤を有している患者を5例(9.1%)に認めたいずれも過去に川崎病の診断を受けたことはなかったが、この発生頻度はDanieisらの40歳未満の261例の冠動脈造影所見の5%に川崎病後遺症所見を認めた報告325)と同様の結果であった。40歳未満の非川崎病急性心筋梗塞患者と比較すると有意に肥満、喫煙既往歴が少なく、既存の動脈硬化の危険因子を有していないことが多かった。

院内予後は川崎病既往患者で60%に来院時心原性ショックを認め、80%に大動脈内バルーンパンピング (IABP)、経皮的心肺補助装置 (PCPS) の補助循環装置を使用し、全例でPCIに成功したが、40%は死亡退院で、非川崎病患者の6%よりも有意に不良であった。

治療を施行した標的病変はすべて冠動脈瘤近傍の血栓性閉塞であり、血栓吸引療法と選択的血栓溶解療法が効果的であった<sup>326</sup>). また、血管内エコーの使用も冠動脈瘤などの閉塞部位の血管の解剖学的所見を知るうえで有効であった<sup>242</sup>). バルーンによる拡張は末梢塞栓のリスクを高め、高度石灰化病変では拡張困難を伴うため、急性期は必要最低限の使用とし、慢性期に経皮的冠動脈回転性アブレーション (PTCRA) などの治療<sup>327</sup>) を検討することが

望ましい. 冠動脈瘤を伴う高度石灰化病変は PTCRA 後の高圧拡張で新規冠動脈瘤が出現することも報告されており 328), 低圧でバルーンによる拡張を行いステント植え込みは解離を生じたときに限定するべきであると思われる. 薬剤溶出性ステント (DES) 植え込みは冠動脈瘤がなく, 石灰化の軽度な病変では再狭窄予防に効果的であると思われるが, 若年者の DES 植え込み後ステント血栓症の剖検例で川崎病の存在が報告されており 329), その長期安全性は確立しておらず, 2剤の抗血小板薬の少なくとも 1年以上の継続投与が推奨される.

#### 3.

# 生活指導, 運動指導

一般的に,成人の動脈硬化を促進させる冠危険因子の存在はよく知られているが,成人期に達した川崎病患者の冠動脈病変の進行や予後に対して影響する冠危険因子の存在は特定されておらず,不明である.しかし前述のとおり,川崎病患者は,成人期に動脈硬化の危険因子を避けられない可能性があり,少なくとも成人の動脈硬化を促進させる冠危険因子に対しては,徹底的な生活習慣の改善や運動指導を通して冠危険因子のコントロールを図るべきである.

#### 3.1

# 生活習慣の改善、冠危険因子の治療

- ・ガイドラインに準ずる高血圧治療.
- 禁煙療法.
- ・糖尿病の管理.
- · 脂質低下療法.
- ・肥満患者の減量.
- ・心理的社会的ストレスの減少.

### 3.2

### 運動指導

運動トレーニングは、体重、幸福感、冠動脈病変に由来する薬物療法の使用に変化をもたらす可能性がある。これらの効果は、運動耐容能、患者の症状、その後の心イベントに及ぼす運動トレーニングの効果の解釈において、明らかな交絡因子となる。

運動療法は、運動負荷試験などを用いたリスクの評価を 行い、それに基づいた処方を行う.



# 妊娠. 分娩. 出産

### 4.1

# 妊娠, 分娩

妊娠後,母胎の循環動態,血液凝固・線溶系は週数を経て変化する.循環血液量は,妊娠前に比べて40~50%増大する.妊娠時には凝固因子が増加し,線溶系には抑制傾向がみられ,血栓形成のリスクは高くなる.分娩時,痛みにより交感神経系が緊張し,心負荷がかかる状態になる.分娩前後の急激な変化は心機能に影響を与え,循環動態が安定するまでに4~6週間かかる330).川崎病心臓血管後遺症を持つ患者の妊娠,分娩時の注意点は,妊娠,分娩の変化に対応できる心機能であるか,抗血栓療法を中心とする妊娠中に服用する薬剤の問題と分娩様式の選択,妊娠,分娩前後に発症しうる心事故に対する対処である331).

患者が授産年齢に達したとき、冠動脈障害、心筋虚血、心筋障害の評価を行い、出産のリスクをできるだけ少なくできるよう妊娠前に治療し、出産に対する対応、リスクについて説明する。ワルファリン内服患者では、十分な説明と出産計画が必要である。画像診断については、妊娠12週以降では心臓、冠動脈 MRI 検査が可能である 332). この患者群の出産については、患者集団は小さくエビデンスに乏しいが、これまでに重篤な心事故の報告はない 333,334).

### 4.2

# 出産

NYHAI度, 心筋虚血がなければ, 出産は可能である. 心機能低下(左室駆出率40%以上50%未満) がある場合は, 循環動態の変化による心機能の増悪に注意が必要である 335). 心筋虚血がある場合は, 分娩時の心負荷による虚血をできるだけ軽減しなければならない.

分娩様式は、心機能が正常範囲で虚血がない場合は、産 科的適応により分娩方法を選択する、心機能低下のある患 者の分娩では、血行動態、心電図の変化を厳重に監視する、 経腟分娩では、分娩第二期のいきみによる心負荷のリスク を避けるため、鉗子分娩、吸引分娩、硬膜外麻酔が有用で ある 336). 母体に自覚症状がある場合、心筋虚血がある場合 は、帝王切開を考慮する、心事故を発症した場合は、心機能、 全身状態により帝王切開も考慮し、硬膜外麻酔か全身麻酔 かを選択する 337).

### 4.3

## 妊娠中. 分娩前後の薬剤

妊娠時に冠動脈瘤内の血栓形成のリスクが非妊娠時より高くなるかどうかについては不明である. 妊娠前, 妊娠中, 分娩前後の抗血栓療法, その他の薬剤については有益性と副作用によるデメリットを考慮しなければならない. 副作用として, 胎児への催奇形性と分娩時の出血, 乳汁への移行が問題となる 336).

### 4.3.1

### 抗凝固薬,抗血小板薬

#### a. アスピリン

低用量のアスピリン (60~81mg/day) は母体の血小板凝集を抑制し、新生児の血小板凝集や肺循環には影響を与えない <sup>338</sup>. 米国食品衛生局 (FDA) の薬剤胎児危険度分類ではレベル C\*である. 冠動脈障害があり、抗血小板薬、抗凝固薬が必要な場合、妊娠中は少量のアスピリン投与で慎重に経過観察する. 冠動脈疾患では妊娠 34~36 週に中止し、ヘパリンの持続点滴に変更して、分娩 4~6 時間前に中止する <sup>336</sup>. または、入院のうえ、分娩前1週間休薬する <sup>334</sup>.

\*レベルC:動物生殖試験では,胎仔に催奇形性,胎仔毒性, その他有害作用があることが証明されており,ヒトでの対照 試験が実施されていないもの.あるいは,ヒト,動物ともに試 験は実施されていないもの.ここに分類される薬物は,潜在 的な利益が胎仔への潜在的危険性よりも大きい場合に使用 すること.

### b. ワルファリン

催奇形性は用量に依存し、中等量以上(5mg/day以上)の内服によると報告されている<sup>339,340</sup>. 胎児の臓器が形成される妊娠初期の12週までと分娩前の34~36週以降は中止する. ワルファリンの中止により、血栓形成をきたす可能性が高い場合は、ヘパリンの皮下注を考慮する<sup>336,341</sup>).

### 4.3.2

#### その他の薬剤

ACE 阻害薬は催奇形性があるため中止する <sup>342,343)</sup>. その他の薬剤については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ使用する.

# 4.4

### 心事故

心事故の生じうるリスクのある患者については、循環器 内科医、産科医と協力し、個々のケースに応じて心事故の 発症に対して備える体制を整える.

#### 4.4.1

### 急性心筋梗塞

心事故のうち,急性心筋梗塞の発症に強く関連するのは,巨大瘤である 324).成人期川崎病の冠動脈障害による心筋梗塞は頻度が低く 344),この患者群の妊娠中の急性心筋梗塞の頻度についても不明である 253).近年,動脈硬化の若年化,出産年齢の高齢化がみられ,冠血管危険因子を複数あわせ持つ患者に発症しうる 345,346).妊娠中毒症に伴う合併症の症状との鑑別が必要である.心筋梗塞が発症した場合,予後は心事故の安定化の有無による 347,348).器官形成期を過ぎた妊娠 20 週以降であれば,橈骨動脈アプローチ(TRA)によるカテーテルインターベンションが可能である.仰臥位となり妊娠子宮が下大静脈を圧迫し,下半身からの静脈還流を妨げ,心拍出量が減少し血圧が低下する下大静脈症候群がみられることがあり,体位に気をつける 336).

#### 4.4.2

### 不整脈

心筋障害,心機能低下,心筋虚血のある患者では,妊娠後期,分娩時,分娩前後の循環動態の変化に伴い心室性不整脈が出現しうる. Holter 心電図による検査を施行し,非持続性心室頻拍,心室頻拍が出現する場合は治療を考慮する 336).

#### 5

# 成人患者の診療体制

成人期川崎病患者に対する診療が一般内科医中心となっていく現状を鑑み、以下の点での問題があげられる。 ①内科医の成人期川崎病心臓血管後遺症に対する理解と経験の浅さ、医師以外のコメディカルを含む医療関係者に対する成人期川崎病心臓血管後遺症の情報不足、②成人期川崎病心臓血管後遺症の特殊な病理、病態と、専門医不足、そして、③心臓リハビリテーションなど、効果的な治療法を実践するための連携と施設の充実、などである。

#### 5.1

### 内科医の川崎病に対する理解

一般内科医では、乳児期に急性期の川崎病を診断、治療する機会はまれであるので、川崎病急性期の病態の理解は不十分であると思われる。しかし、川崎病を一般の小児科医が診断できるようになってから30年以上が経過し、乳幼児期に川崎病に罹患した患者が成人に達しつつあり、さらに、17歳の少年が成人の川崎病を発症した症例報告349もあり、今後ますます内科医、とくに循環器内科医が成人

期川崎病の病態を深く理解することが重要になりつつあると考える.したがって、とくに内科医を対象とした専門医の育成が必須である.また、医師以外のコメディカルを含む医療関係者に対しても、成人期川崎病心臓血管後遺症の教育は必要であり、定期的なセミナーなどで理解を深める活動が大切である.

### 5.2

# 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。そのため、内科医は小児科医と連携を密に取り合って、とくに循環器内科が連携し、成人期川崎病後遺症症例の診断と治療、そして、予後の追跡を行うことが必要である。

### 5.3

## 若年者冠動脈瘤,心筋梗塞と川崎病

冠動脈瘤のある症例で注目すべき点は、虚血性心疾患の発症時期は大半が川崎病の疑われる症状が発現した時期より平均20年もあとであるということである350. つまり、冠動脈瘤はあるが臨床症状のない小児科領域の川崎病症例が思春期以後、成人となったあとで虚血性心疾患を生じる351. また、川崎病では心筋梗塞が狭心症より多く、冠動脈瘤に由来した特徴と考えられる. 以上から、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352. このためには、小児期における診療情報を的確に保存し、開示するシステムが必要と考える.

### 5.4

# 成人型心筋梗塞との比較

成人型心筋梗塞のおもな原因は、粥腫の崩壊と血栓形成であると考えられている。しかし、川崎病の病理所見で興味深いことは、著明な動脈硬化にも関わらず、高度の粥状動脈硬化病変はみられないことである<sup>320)</sup>. 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。また、川崎病心臓血管後遺症患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。これは、若年動脈硬化患者の所見と異なる<sup>43)</sup>. 川崎病後遺症を疑わせる巨大冠動脈瘤を含む重症 3 枝病変の症例報告もあり <sup>353)</sup>, 成人期川崎病心臓血管後遺症患者の冠動脈病変のリモデリングは、今後問題となると考えられる。

近年, 川崎病心臓血管後遺症に加え, 粥状動脈硬化症を

併発した,より複雑化した病態の出現が今後予想されており、特殊な成人期川崎病心臓血管後遺症の病理,病態を理解して治療できる専門医の要請が望まれる.その教育にあたっては、小児科医の協力なしでは達成できないと考えられる.

果を着実に上げている.しかし,成人期での川崎病心臓血管後遺症患者に対しては,若年者が多いこともあり,心臓リハビリテーションを効果的に実践している施設はまれであると考える.今後,病院と心臓リハビリテーション施設との連携と施設の充実が望まれる.

### 5.5

# 心臓リハビリテーション

現在,成人の粥状動脈硬化に起因する冠動脈疾患に対しては,積極的な心臓リハビリテーションが望まれ,その成

# VIII. まとめ

本ガイドラインのまとめとして、川崎病の重症度別に、 それぞれの病態、診断と経過観察、治療、生活指導と運動 指導を、**表21** に整理して示した.

# 表 21 ガイドラインのまとめ

表 21 カイトラインのまとめ											
		重症度	病態	診断,経過観察	治療	生活指導,運動指導*1					
	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.	発症後5年までは経過を観察する.経過観察は30病日.60病日.6か月.1年および発症後5年の時点とし.	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	生活・運動面での制限はしない. 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」とする. その後の管理については保護者(または本人)との協議による. 生活習慣病の重複を生涯に渡り避けるようにすべき点が重要である. とくに中学、高校生に対する生活習慣病予防の教育(脂質の測定、禁煙、肥満予防など)が必要である.					
	II	急性期の一 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戻る群。	心電図、心エコー、必要に応じて胸部 X 線写真を加える。最終チェック時に負荷心電図検査を行うのが望ましい。	ピリンなどの抗血小板薬の内服は中止しても構わない.						
	Ш	Regression 群	発症から1~2年後に起こることが多く、小~中の動脈瘤でしばしばみられる。退縮部位で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。成人期に同部位を責任部位とする急性冠症候群を合併したとの報告がある。	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を組み合わせて経過を追跡する.	必要に応じてアスピリンなどの抗血小板薬の服用を継続.	生活・運動面での制限はしない. 1, IIに準じる.					
1	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 有する症例のなかには, 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を組み合わせて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心筋虚血を合併している可能性があり、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。	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.有意な狭窄性病変を有しない巨大 冠動脈瘤の症例で心向によ、CABGが適応となる場合がある.	生活・運動面での制限はしない. 学校生活管理指導表は「E可」 とする. 巨大瘤を有する場合に は学校生活管理指導表は「D禁」 とし、発症後1年以降で変化が ない場合は「E禁」もありうる.					
	V-a	冠動脈狭窄 性病変群 (虚血所見 のない群)	的早期に血栓により閉塞する症例がみられる. 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行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	一生を通じての経過観察が必要であり、症例ごとにオーダーメード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を組み合わせて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か月	板薬の服用を継続する.	生活・運動面での制限はしない. 学校生活管理指導表は巨大瘤以 外は「E可」とする.薬物治療 の必要性について説明し服薬を 守るよう指導する.また,虚血 時の症状,対応についても指導 する.狭窄性病変が改善しない 限り,年1回以上の経過観察が 必要である.					
V-	V-b	冠動脈狭窄 性病変群 (虚血所見 を有する群)	所性狭窄は右冠動脈に比べて著しく、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.	ごとにチェックする.	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、CABG、または、適切なPCIを考慮する.	運動制限が必要. 状態により「D」以上の区分で判断する. 運動部活動は「禁」とする. 運動負荷検査の評価, 心筋虚血の評価などにより「A」~「D」区分の判断をする. 服薬の重要性について十分に指導する.					

- \*1:表 18, 19 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.

### 付表 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 (2013 年改訂版 ): 班構成員の利益相反 (COI) に関する開示

著者	雇用または 指導的地位 (民間企業)	株主	特許権使用料	謝金	原稿料	研究 資金 提供	奨学(奨励)寄附金 / 寄附講座	その 他の 報酬	配偶者・一親等内の親族、または収入・財産を共有する者についての申告
班員: 西垣 和彦				塩野義製薬 日本ベーリンガーインゲル ハイム 持田製薬					
協力員:							セント・ジュード・メディカル 泉工医科工業 エドワーズライフサイエンス		

法人表記は省略. 上記以外の班員・協力員については特に申告なし. 申告なし

班 長:小川 俊一 なし 班 員:鮎澤 衛 なし 班 員:石井 正浩 なし 班 員:荻野 廣太郎 なし 班 員:佐地 勉 なし 班 員: 濵岡 建城 なし 班 員:深澤 隆治 なし 協力員:神山 浩 なし 協力員:高橋 啓 なし 協力員:津田 悦子 なし 協力員:横井 宏佳 なし

# 対対

- 1. 川崎富作. 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴 腺症候群(自験例50例の臨床的観察). アレルギー 1967: 16: 178-222
- 2. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. J Epidemiol 2012; 22: 216-221. 3. 厚生労働省川崎病研究班. 川崎病(MCLS,小児急性熱性皮膚粘
- 膜リンパ節症候群)診断の手引き 改訂5版. 日小児会誌 2002;
- 4. Burgner D, Davila S, Breunis WB, et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease. PLoS Genet 2009; 5: e1000319.
- 5. Kim JJ, Hong YM, Sohn S, et al. A genome-wide association analysis reveals 1p31 and 2p13.3 as susceptibility loci for Kawasaki disease. Hum Genet 2011; 129: 487-495.
- 6. Tsai FJ, Lee YC, Chang JS, et al. Identification of novel susceptibility Loci for Kawasaki disease in a Han chinese population by a genomewide association study. PLoS One 2011; 6: e16853.
- 7. Khor CC, Davila S, Breunis WB, et al. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. Nat Genet 2011; 43: 1241-1246.
- 8. Lee YC, Kuo HC, Chang JS, et al. Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis. Nat Genet 2012; 44: 522-525.
- Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. Nat Genet
- 2012; 44: 517-521. 10. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. Nat Genet 2008; 40: 35-42
- 11. Onouchi Y, Ozaki K, Buns JC, et al. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. Hum Mol Genet 2010; 19: 2898-2906.
- 12. Khor CC, Davila S, Shimizu C, et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. J Med Genet 2011; 48: 467-472.
- 13. Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. Circ J 2012; 76: 1581-1586.
- 14. Asai T. 川崎病の重症度の評価法. Acta Paediatr Jpn Overseas Ed 1983; 25: 170-175.
- 15. Iwasa M, Sugiyama K, Ando T, et al. Selection of high-risk children for immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. Prog Clin Biol Res 1987; 250: 543-544.
- 16. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. Acta Paediatr Jpn 1991; 33: 805-810.
- 17. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. Circulation 2006; 113: 2606-2612.
- 18. Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. J Pediatr 2006; 149: 237-240.
- 19. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al. Prediction of nonresponsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. Eur J Pediatr 2007; 166: 131-137.
- 20. Kobayashi T, Inoue Y, Tamura K, et al. External validation of a scoring system to predict resistance to intravenous immunoglobulin. J Pediatr 2007; 150: e37; author reply e38.
- 21. Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, et al. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 145-147.
- 22. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. J Pediatr 2011; 158: 831-835.e833.
- 23. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. Eur J Pediatr 2012; 171: 651-656.
- 24. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, et al. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. Eur J Pediatr 2012; 171: 657-662.
- 25. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, et al. Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. Pediatr Int 2007;

- 49: 421-426.
- 26. Ha KS, Jang G, Lee J, et al. Incomplete clinical manifestation as a risk factor for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. Eur J Pediatr 2013; 172: 343-349.
- 27. Kuo HC, Yang KD, Juo SH, et al. ITPKC single nucleotide polymorphism associated with the Kawasaki disease in a Taiwanese population. PLoS One 2011; 6: e17370.
- Lin MT, Wang JK, Yeh JI, et al. Clinical implication of the c allele of the ITPKC gene SNP rs28493229 in Kawasaki disease: Association with disease susceptibility and BCG scar reactivation. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 148-152
- 29. Kuo HC, Yu HR, Juo SH, et al. CASP3 gene single-nucleotide polymorphism (rs72689236) and Kawasaki disease in Taiwanese children. J Hum Genet 2011; 56: 161-165.
- 屋代真弓, 上原里程, 中村好一, 他. 第21回川崎病全国調査成績. 小 児科診療 2012; 75: 507-523.
- 31. 中村好一. 屋代真弓. 疫学からみた川崎病死亡例. 循環器内科 2011; 69: 412-420.
- 32. Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S, et al. Neutrophilic involvement in the damage to coronary arteries in acute stage of Kawasaki disease. Pediatr Int 2005; 47: 305-310.
- 33. 増田弘毅, 直江史郎, 田中昇. 川崎病(MCLS)における冠状動脈 の病理学的研究-特に冠状動脈炎と動脈瘤の形態発生の関連につ いて一. 脈管学 1981; 21: 899-912. 34. 日本川崎病学会用語委員会. 川崎病の用語に関する規定(草案).
- http://www.jskd.jp/info/pdf/yougo201007.pdf
- Sasaguri Y, Kato H. Regression of aneurysms in Kawasaki disease: a pathological study. J Pediatr 1982; 100: 225-231.
- Suzuki A, Yamagishi M, Kimura K, et al. Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 291-296.
- 37. Mitani Y. Okuda Y. Shimpo H. et al. Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki disease. Circulation 1997; 96. 454-461
- 38. Sugimura T, Kato H, Inoue O, et al. Intravascular ultrasound of coronary arteries in children. Assessment of the wall morphology and the lumen after Kawasaki disease. Circulation 1994; 89: 258-265.
- 39. Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T, et al. Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1074-1080. 40. Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S. Pathological study of
- postcoronary arteritis in adolescents and young adults: with reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. Pediatr Cardiol 2001; 22: 138-142.
- 41. Tanaka N, Naoe S, Masuda H, et al. Pathological study of sequelae of Kawasaki disease (MCLS). With special reference to the heart and coronary arterial lesions. Acta Pathol Jpn 1986; 36: 1513-1527.
- Negoro N, Nariyama J, Nakagawa A, et al. Successful catheter interventional therapy for acute coronary syndrome secondary to Kawasaki disease in young adults. Circ J 2003; 67: 362-365.
- Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K, et al. Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease:
- the corollary arterial testons in the late phase of Rawasaki disease: immunohistochemical study. Circulation 2000; 101: 2935-2941.
  44. 高橋啓, 渋谷宏行, 跡部俊彦, 他. 他の原因にて死亡した川崎病罹患既往児の病理組織学的検討. Prog Med 1987; 7: 21-25.
  45. 菊地文史, 毛利昇, 直江史郎, 他. 定型的な川崎病の既往をもち, 気管支喘息発作で死亡、剖検にて血管炎やその瘢痕を見いだせなかった一例. Prog Med 1987; 7: 131-137.
- 46. Harada M, Yokouchi Y, Oharaseki T, et al. Histopathological characteristics of myocarditis in acute-phase Kawasaki disease. Histopathology 2012; 61: 1156-1167.
- 47. Yonesaka S, Nakada T, Sunagawa Y, et al. Endomyocardial biopsy in children with Kawasaki disease. Acta Paediatr Jpn 1989; 31: 706-711.
- 48. 高橋啓, 渋谷和俊, 増田弘毅, 他. 川崎病の心後遺病変に関する病 理学的研究. 脈管学 1989; 29: 461-469.
- 49. Amano S, Hazama F, Kubagawa H, et al. General pathology of Kawasaki disease. On the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations. Acta Pathol Jpn 1980; 30: 681-694.
- Landing BH, Larson EJ. Pathological features of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). Am J Cardiovasc Pathol 1987; 1: 218-229.

- 51. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, et al. Kawasaki disease as a
- systemic vasculitis in childhood. Ann Vasc Dis 2010; 3: 173-181. 52. 高橋啓, 大原関利章, 横内幸. 【成人期における川崎病冠状動脈瘤を考える】急性期冠状動脈炎とその後の遠隔期硬化性病変への移行 成人期動脈硬化症との違いを考察する. Vascular Med 2010; 6:
- 53. 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: 653-661.
- 54. Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, et al. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translesional pressure-flow velocity relations in patients. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 449-458
- 55. Ofili EO, Kern MJ, Labovitz AJ, et al. Analysis of coronary blood flow velocity dynamics in angiographically normal and stenosed arteries before and after endolumen enlargement by angioplasty. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 308-316.
- 56. Segal J, Kern MJ, Scott NA, et al. Alterations of phasic coronary artery flow velocity in humans during percutaneous coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 276-286
- 57. 小川俊一. レオロジーから見た冠状動脈の血流動態特性. 日小児会 誌 2009; 113: 1769-1778.
- 58. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1993; 87: 1354-1367.
- 59. Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, et al. Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. Circulation 1999; 100:
- 60. Ohkubo T, Fukazawa R, Ikegami E, et al. Reduced shear stress and disturbed flow may lead to coronary aneurysm and thrombus formations. Pediatr Int 2007; 49: 1-7.
- 61. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36:
- 62. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-STsegment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2000; 36: 970-1062.
- 63. Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. Clin Chem Lab Med 2000: 38: 231-238.
- 64. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. Circulation 1996; 93: 1651-1657.
- 65. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1333-1341.

  66. Isobe M, Nagai R, Ueda S, et al. Quantitative relationship between
- left ventricular function and serum cardiac myosin light chain I levels after coronary reperfusion in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1987; 76: 1251-1261.
- 67. Khreiss T, Jozsef L, Potempa LA, et al. Opposing effects of C-reactive protein isoforms on shear-induced neutrophil-platelet adhesion and neutrophil aggregation in whole blood. Circulation 2004; 110: 2713-2720.
- 68. Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H, et al. Elevated levels of highsensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease: association between inflammation and late coronary sequelae in Kawasaki disease. Circulation 2005; 111:
- 69. 米坂勧, 高橋徹, 佐藤工, 他. 川崎病における潜在性心筋傷害について. 呼吸と循環 2010; 58: 1273-1279.
- 70. Borzutzky A, Gutierrez M, Talesnik E, et al. High sensitivity C-reactive protein and endothelial function in Chilean patients with history of Kawasaki disease. Clin Rheumatol 2008; 27: 845-850.
- 71. Cabana VG, Gidding SS, Getz GS, et al. Serum amyloid A and high density lipoprotein participate in the acute phase response of Kawasaki disease. Pediatr Res 1997; 42: 651-655
- 72. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between

- multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1998; 338: 1650-1656.
- 73. 高脂血症の診断基準. 動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002. 2002: 5-7.
- 74. 脂質異常の診断基準. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版. 2007: 11-13.
- 75. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 1992; 89: 525-584.
- 76. Okada T, Murata M, Yamauchi K, et al. New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children: the nationwide study. Pediatr Int 2002; 44: 596-601.
- Okada T, Harada K, Okuni M. Serum HDL-cholesterol and lipoprotein fraction in Kawasaki disease (acute mucocutaneous lymph node syndrome). Jpn Circ J 1982; 46: 1039-1044.
- 78. Ou CY, Tseng YF, Lee CL, et al. Significant relationship between serum high-sensitivity C-reactive protein, high-density lipoprotein cholesterol levels and children with Kawasaki disease and coronary artery lesions. J Formos Med Assoc 2009; 108: 719-724
- 79. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ, et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. N Engl J Med 1985; 313: 709-715.
- 80. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998; 338: 1042-1050.
- 80a. 大関武彦、中川祐一、中西俊樹、他、日本人小児のメタボリックシンドローム診断基準、厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「小児期メタボリック症候 群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究」(主任研究者 大関武彦)平成17-19年度総合研究報 告書, 2008: 89-91.
- 81. Council on Cardiovascular Disease in the Young; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; American Heart Association. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. Circulation 2001; 103: 335-336.
- 82. Ichida F, Fatica NS, O'Loughlin JE, et al. Correlation of electrocardiographic and echocardiographic changes in Kawasaki syndrome. Am Ĥeart J 1988; 116: 812-819.
- 83. 崗川浩人, 近藤雅典, 奥野昌彦, 他. 川崎病急性期のQT時間につい C. Prog Med 1997; 17: 1761-1764.
- 84. 尾内善四郎、島津伸一郎、田宮寛. 川崎病における心電図t波異常 (第2報)短軸断層心エコー図における左室asynergy. 日小児会誌 1986; 90: 827-831.
- 85. Gravel H, Dahdah N, Fournier A, et al. Ventricular repolarisation during exercise challenge occurring late after Kawasaki disease. Pediatr Cardiol 2012; 33: 728-734
- 86. Osada M, Tanaka Y, Komai T, et al. Coronary arterial involvement and OT dispersion in Kawasaki disease. Am J Cardiol 1999; 84: 466-468.
- 87. 奥山純子、長田美智子、杉山央、他. 川崎病におけるQT dispersionと その経時的変化の検討. 心電図 2001; 21: 800-804. 88. 中田利正. 川崎病遠隔期における心室性期外収縮の検討. 青森県立
- 中央病院医誌 1995; 40: 98-103.
- 89. Nakanishi T, Takao A, Kondoh C, et al. ECG findings after myocardial infarction in children after Kawasaki disease. Am Heart J 1988; 116: 1028-1033.
- 90. Yoshinaga M, Oku S, Aihoshi S, et al. A simplified Master's two-step
- test for preschool children. Acta Paediatr Jpn 1989; 31: 578-586. 91. 真部秀治, 原口寿夫, 真下和宏, 他. 川崎病患児における24時間心電図および運動負荷心電図. 日小児会誌 1985; 89: 1993-2000.
- 92. Fukuda T, Akagi T, Ishibashi M, et al. Noninvasive evaluation of myocardial ischemia in Kawasaki disease: comparison between dipyridamole stress thallium imaging and exercise stress testing. Am Heart J 1998; 135: 482-487
- 93. 浜間建城, 神谷康隆、坂田耕一, 他. 運動負荷心電図でST低下・運動負荷シンチグラフィーで灌流欠損を示すも冠動脈造影上で狭窄性病変を認めない川崎病既往児心房ペーシング負荷での冠血流 動態でみた冠予備からの検討. 日小児会誌 1991; 95: 145-151. 94. 松田雅弘, 清水俊男, 大内秀雄, 他. 川崎病後冠動脈障害のジピリ
- ダモール負荷体表面電位図による心筋虚血の診断. 日小児会誌 1995; 99: 1618-1627.
- 95. Takechi N, Seki T, Ohkubo T, et al. Dobutamine stress surface mapping of myocardial ischemia in Kawasaki disease. Pediatr Int 2001; 43: 218-225.
- 96. 関隆志, 張家昆, 小川俊一, 他. 川崎病既往児におけるドブタミン 負荷体表面加算平均心電図による心筋虚血性病変の評価. 日医大 誌 1994; 61: 610-619.
- 97. Shiono J, Horigome H, Matsui A, et al. Evaluation of myocardial ischemia in Kawasaki disease using an isointegral map on

- magnetocardiogram. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 915-921.
- Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, et al. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. Circ J 2008; 72: 274-280.
- 99. 濱本邦洋, 奥郁美, 山戸康司. 加算平均心電図による川崎病急性期 の心筋伝導遅延の経時的評価. 心臓 1998; 30: 21-27. 100. 土田晃, 伊藤真也, 岡隆治, 他. 川崎病患児における体表面加算平
- 100. 土田晃, 伊藤真也, 岡隆治, 他. 川崎病患児における体表面加算平 均心電図の検討. 日小児会誌 1990; 94: 1168-1173.
- 101. Dahdah NS, Jaeggi E, Fournier A. Electrocardiographic depolarization and repolarization: long-term after Kawasaki disease. Pediatr Cardiol 2002; 23: 513-517.
- 102. Kuramochi Y, Takechi N, Ohkubo T, et al. Longitudinal estimation of signal-averaged electrocardiograms in patients with Kawasaki disease. Pediatr Int 2002; 44: 12-17.
  103. 竹内真, 松下享, 津田悦子, 他. 川崎病患児における心室遅延電位
- 103. 竹内真, 松下享, 津田悦子, 他. 川崎病患児における心室遅延電位の臨床的検討 周波数解析とその臨床的意義. Prog Med 1994; 14: 1828-1832
- 104. Ogawa S, Nagai Y, Zhang J, et al. Evaluation of myocardial ischemia and infarction by signal-averaged electrocardiographic late potentials in children with Kawasaki disease. Am J Cardiol 1996; 78: 175-181.
- 105. Genma Y, Ogawa S, Zhang J, et al. Evaluation of myocardial ischemia in Kawasaki disease by dobutamine stress signal-averaged ventricular late potentials. Cardiovasc Res 1997; 36: 323-329. 106. 田中昇, 直江史郎, 増田弘毅. 川崎病の病理 動脈炎の病理学的性格
- 106. 田中昇, 直江史郎, 増田弘毅. 川崎病の病理 動脈炎の病理学的性格 と後遺症. 日本臨床 1983; 41: 2008-2016.
- 107. Nakada T, Yonesaka S, Sunagawa Y, et al. Coronary arterial calcification in Kawasaki disease. Acta Paediatr Jpn 1991; 33: 443-449.
- Burns JC, Shike H, Gordon JB, et al. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 253-257.
- Doi YL, Hamashige N, Odawara H, et al. Ring-calcification of coronary artery aneurysms in an adolescent. Chest 1987; 92: 1118-1120.
- 110. Kanamaru H, Sato Y, Takayama T, et al. Assessment of coronary artery abnormalities by multislice spiral computed tomography in adolescents and young adults with Kawasaki disease. Am J Cardiol 2005; 95: 522-525.
- Ino T, Shimazaki S, Akimoto K, et al. Coronary artery calcification in Kawasaki disease. Pediatr Radiol 1990; 20: 520-523.
- 112. Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, et al. Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. Pediatr Int 2010; 52: 876-882.
- 113. Newburger JW, Sanders SP, Burns JC, et al. Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome. Effect of intravenous gamma-globulin. Circulation 1989; 79: 1237-1246.
- 114. Yanagisawa M, Yano S, Shiraishi H, et al. Coronary aneurysms in Kawasaki disease: follow-up observation by two-dimensional echocardiography. Pediatr Cardiol 1985; 6: 11-16.
- 115. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, et al. Usefulness of echocardiography for detection of coronary artery thrombi in patients with Kawasaki disease. Am J Cardiol 1998; 82: 1143-1146, A1110.
- 116. Hiraishi S, Misawa H, Takeda N, et al. Transthoracic ultrasonic visualisation of coronary aneurysm, stenosis, and occlusion in Kawasaki disease. Heart 2000; 83: 400-405.
- 117. Fujiwara T, Fujiwara H, Ueda T, et al. Comparison of macroscopic, postmortem, angiographic and two-dimensional echocardiographic findings of coronary aneurysms in children with Kawasaki disease. Am J Cardiol 1986; 57: 761-764.
- 118. Noto N, Karasawa K, Kanamaru H, et al. Non-invasive measurement of coronary flow reserve in children with Kawasaki disease. Heart 2002; 87: 559-565.
- 119. Miyashita M, Karasawa K, Taniguchi K, et al. Usefulness of real-time 3-dimensional echocardiography for the evaluation of coronary artery morphology in patients with Kawasaki disease. J Am Soc Echocardiogr 2007; 20: 930-933.
- 120. Nakano H, Saito A, Ueda K, et al. Valvular lesions complicating Kawasaki disease: a Doppler echocardiographic evaluation. J Cardiogr 1986; 16: 363-371. (in Japanese)
- 121. Gidding SS, Duffy CE, Pajcic S, et al. Usefulness of echocardiographic evidence of pericardial effusion and mitral regurgitation during the acute stage in predicting development of coronary arterial aneurysms in the late stage of Kawasaki disease. Am J Cardiol 1987; 60: 76-79.
- 122. Vogel M, Smallhorn JF, Freedom RM. Serial analysis of regional left ventricular wall motion by two-dimensional echocardiography in patients with coronary artery enlargement after Kawasaki disease. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 915-919.

- 123. Takeuchi D, Saji T, Takatsuki S, et al. Abnormal tissue doppler images are associated with elevated plasma brain natriuretic peptide and increased oxidative stress in acute Kawasaki disease. Circ J 2007; 71: 357-362.
- 124. Pahl E, Sehgal R, Chrystof D, et al. Feasibility of exercise stress echocardiography for the follow-up of children with coronary involvement secondary to Kawasaki disease. Circulation 1995; 91: 122-128.
- 125. Noto N, Ayusawa M, Karasawa K, et al. Dobutamine stress echocardiography for detection of coronary artery stenosis in children with Kawasaki disease. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1251-1256.
- 126. Yu X, Hashimoto I, Ichida F, et al. Dipyridamole stress ultrasonic myocardial tissue characterization in patients with Kawasaki disease. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 682-690.
- 127. Ishii M, Himeno W, Sawa M, et al. Assessment of the ability of myocardial contrast echocardiography with harmonic power Doppler imaging to identify perfusion abnormalities in patients with Kawasaki disease at rest and during dipyridamole stress. Pediatr Cardiol 2002; 23: 192-199.
- Hijazi ZM, Udelson JE, Snapper H, et al. Physiologic significance of chronic coronary aneurysms in patients with Kawasaki disease. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1633-1638.
- Paridon SM, Galioto FM, Vincent JA, et al. Exercise capacity and incidence of myocardial perfusion defects after Kawasaki disease in children and adolescents. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1420-1424.
- Miyagawa M, Mochizuki T, Murase K, et al. Prognostic value of dipyridamole-thallium myocardial scintigraphy in patients with Kawasaki disease. Circulation 1998; 98: 990-996.
- 131. Yoshibayashi M, Tamaki N, Nishioka K, et al. Ischemic myocardial injury evaluated using positron emission tomography in children with coronary artery disease: comparison with thallium-201 SPECT. J Cardiol 1992; 22: 21-26. (in Japanese)
- 132. Kondo C, Hiroe M, Nakanishi T, et al. Detection of coronary artery stenosis in children with Kawasaki disease. Usefulness of pharmacologic stress 201Tl myocardial tomography. Circulation 1989; 80: 615-624.
- 133. Ogawa S, Fukazawa R, Ohkubo T, et al. Silent myocardial ischemia in Kawasaki disease: evaluation of percutaneous transluminal coronary angioplasty by dobutamine stress testing. Circulation 1997; 96: 3384-3389.
- 134. 唐沢賢祐, 鮎沢衛, 能登信孝, 他. 川崎病後冠状動脈狭窄に対する ドブタミン負荷Thalium-201 myocardial single photon emission computed tomography. 日小児循環器会誌 1994; 9: 723-733. 135. Prabhu AS, Singh TP, Morrow WR, et al. Safety and efficacy of
- 135. Prabhu AS, Singh TP, Morrow WR, et al. Safety and efficacy of intravenous adenosine for pharmacologic stress testing in children with aortic valve disease or Kawasaki disease. Am J Cardiol 1999; 83: 284-286, A286.
- 136. 木下信一郎, 鈴木成雄, 進藤晃, 他. アデノシン三リン酸二ナトリウム (ATP) 負荷タリウム心筋シンチグラフィの診断能および副作用 虚血性心疾患における冠動脈有意狭窄病変の診断能. 核医1994: 31: 935-941.
- 137. Germano G, Erel J, Lewin H, et al. Automatic quantitation of regional myocardial wall motion and thickening from gated technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1360-1367.
- 138. Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, et al. Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1641-1648.
- 139. Ishikawa Y, Fujiwara M, Ono Y, et al. Exercise- or dipyridamole-loaded QGS is useful to evaluate myocardial ischemia and viability in the patients with a history of Kawasaki disease. Pediatr Int 2005; 47: 505-511.
- 140. Karasawa K, Miyashita M, Taniguchi K, et al. Detection of myocardial contractile reserve by low-dose dobutamine quantitative gated single-photon emission computed tomography in patients with Kawasaki disease and severe coronary artery lesions. Am J Cardiol 2003; 92: 865-868.
- 141. Hoshina M, Shiraishi H, Igarashi H, et al. Efficacy of iodine-123-15-(p-iodophenyl)-3-R, S-methylpentadecanoic acid single photon emission computed tomography imaging in detecting myocardial ischemia in children with Kawasaki disease. Circ J 2003; 67: 663-666
- 142. Zhao C, Shuke N, Yamamoto W, et al. Impaired cardiac sympathetic nerve function in patients with Kawasaki disease: comparison with myocardial perfusion. Pediatr Res 2005; 57: 744-748.

  143. 荻野廣太郎, 白石友邦, 寺口正之, 他. 川崎病における
- 143. 荻野廣太郎, 白石友邦, 寺口正之, 他. 川崎病における 123I-metaiodobenzylguanidine(MIBG)心筋イメージングの検討.

- 日小児循環器会誌 1996; 12: 16-24.
- 144. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, et al. Altered myocardial flow reserve and endothelial function late after Kawasaki disease. J Pediatr 2003: 142: 149-154.
- 145. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, et al. Assessment of coronary function in children with a history of Kawasaki disease using (15) O-water positron emission tomography. Circulation 2002; 105: 2878-2884.
- 146. Muzik O, Paridon SM, Singh TP, et al. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve in children with a history of Kawasaki disease and normal coronary arteries using positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 757-762.
- 147. Yoshibayashi M, Tamaki N, Nishioka K, et al. Regional myocardial perfusion and metabolism assessed by positron emission tomography in children with Kawasaki disease and significance of abnormal Q waves and their disappearance. Am J Cardiol 1991; 68: 1638-1645.
- 148. Karasawa K, Ayusawa M, Noto N, et al. Optimum protocol of technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging for the detection of coronary stenosis lesions in Kawasaki disease. J Cardiol 1997: 30: 331-339. (in Japanese)
- 149. Monzen H, Hara M, Hirata M, et al. Exploring a technique for reducing the influence of scattered rays from surrounding organs to the heart during myocardial perfusion scintigraphy with technetium-99m sestamibi and technetium-99m tetrofosmin. Ann Nucl Med 2006: 20: 705-710.
- 150. Karasawa K, Ayusawa M, Ymasita T. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging for the detection of coronary stenotic lesions due to Kawasaki disease: Comparison of dobutamine and adenosine triphosphate disodium. In: Kato H, editor. Kawasaki disease: proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium, Fukuoka, Japan, 22-25 May 1995. Elsevier 1995:
- 151. 山崎純一, 西村恒彦, 西村重敬, 他. SUNY4001 (アデノシン) 負荷 201TI心筋シンチグラフィの虚血診断能および安全性 臨床第III 相試験. 核医 2004; 41: 133-142.
- 152a. 日本アイソトーブ協会医学・薬学部会核医学イメージング規格 化専門委員会. 核医学イメージングのための小児への放射性医薬
- 品投与量に関する勧告. Radioisotopes 1988; 37: 627-632. 152b. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010-2011年度合同研究班報告)小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 循 環器病の診断と治療に関するガイドライン2012; 89-271.
- 153a. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, et al. The new EANM paediatric dosage card. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 796-798.
- 153b. 日本核医学会 小児核医学検査適正施行検討委員会. 小児核医学検査適正施行のコンセンサスガイドライン. 2013. 154. 田原昌博, 脇千明, 小松弘明, 他. 64列multislice CTによる乳幼児の
- 冠動脈の評価. 日小児循環器会誌 2008; 24: 44-52.
- 155. 金丸浩, 君島正, 麦島秀. 【循環器の画像診断】心臓CT. 日小児放線 研会誌 2011; 27: 106-117.
- 156. Liu X, Zhao X, Huang J, et al. Comparison of 3D free-breathing coronary MR angiography and 64-MDCT angiography for detection of coronary stenosis in patients with high calcium scores. AJR Am J Roentgenol 2007; 189: 1326-1332.
- 157. Ozgun M, Rink M, Hoffmeier A, et al. Intraindividual comparison of 3D coronary MR angiography and coronary CT angiography. Acad Radiol 2007; 14: 910-916.
- 158. 金丸浩, 唐澤賢祐, 市川理恵, 他. 川崎病重症冠動脈障害のマルチ スライスコンピューター断層撮影による評価の有用性. J Cardiol 2007; 50: 21-27.
- 159. Suzuki A, Takemura A, Inaba R, et al. Magnetic resonance coronary angiography to evaluate coronary arterial lesions in patients with Kawasaki disease. Cardiol Young 2006; 16: 563-571.
- 160. Takemura A, Suzuki A, Inaba R, et al. Utility of coronary MR angiography in children with Kawasaki disease. AJR Am J Roentgenol 2007; 188: W534-539.
- 161. Botnar RM, Kim WY, Bornert P, et al. 3D coronary vessel wall imaging utilizing a local inversion technique with spiral image acquisition. Magn Reson Med 2001; 46: 848-854.
- 162. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, et al. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. Circulation 2000; 102: 506-510.
- 163. Maintz D, Ozgun M, Hoffmeier A, et al. Whole-heart coronary magnetic resonance angiography: value for the detection of coronary artery stenoses in comparison to multislice computed tomography artery stelloses in comparison to maintaince computed tomography angiography. Acta Radiol 2007; 48: 967-973. 北爪勉, 鈴木淳子, 武村濃, 他. 川崎病後冠動脈障害における石灰
- 化のMRA画像診断について. Prog Med 2006; 26: 1572-1576.
- 165. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced

- magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med 2000; 343: 1445-1453. 166. 勝又庸行, 鈴木淳子, 武村濃, 他. MR coronary angiographyにおける再疎通血管の描出と心筋障害の評価. Prog Med 2007; 27: 1574-1578.
- 167. Wu YW, Tadamura E, Yamamuro M, et al. Comparison of contrastenhanced MRI with (18)F-FDG PET/201Tl SPECT in dysfunctional myocardium: relation to early functional outcome after surgical revascularization in chronic ischemic heart disease. J Nucl Med 2007; 48: 1096-1103.
- 168. 北爪勉, 鈴木淳子, 武村濃, 他. 川崎病後のACバイパス術後例のMRIによる経過観察の有用性について. 日小児会誌 2007; 111: 1282-1288.
- 169. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. J Pediatr 1986; 108: 923-927.
- 170. Suzuki A, Kamiya T, Tsuda E, et al. Natural history of coronary arterial lesions in Kawasaki disease. Prog Pediatr Cardiol 1997; 6:
- 171. Ino T, Akimoto K, Ohkubo M, et al. Application of percutaneous transluminal coronary angioplasty to coronary arterial stenosis in Kawasaki disease. Circulation 1996; 93: 1709-1715.
- 172. Sugimura T, Yokoi H, Sato N, et al. Interventional treatment for children with severe coronary artery stenosis with calcification after long-term Kawasaki disease. Circulation 1997; 96: 3928-3933.
- 173. Kato H, Inoue O, Ichinose E, et al. Intracoronary urokinase in Kawasaki disease: treatment and prevention of myocardial infarction. Acta Paediatr Jpn 1991; 33: 27-35
- 174. Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term followup study. Am J Cardiol 1982; 49: 1758-1766. 175. 田原昌博, 脇千明, 本田茜, 他. 川崎病冠動脈狭窄例の画像評価の
- 比較 同時期に施行した心エコー, MDCT, MRI, 冠動脈造影, IVUS. 小児臨 2010; 63: 450-456.
- 176. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. Circulation 1996; 94: 1379-1385.
- 177. Suzuki A, Kamiya T, Arakaki Y, et al. Fate of coronary arterial aneurysms in Kawasaki disease. Am J Cardiol 1994; 74: 822-824.
- 178. Iemura M, Ishii M, Sugimura T, et al. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. Heart 2000; 83: 307-311.
- 179. Suzuki A, Kamiya T, Ono Y, et al. Aortocoronary bypass surgery for coronary arterial lesions resulting from Kawasaki disease. J Pediatr 1990; 116: 567-573
- 180. 鈴木淳子. 疾患の画像診断 虚血性心疾患 川崎病. 綜合臨 2001; 50 増刊: 1502-1509.
- 181. Suzuki A, Kamiya T, Ono Y, et al. Clinical significance of morphologic classification of coronary arterial segmental stenosis due to Kawasaki disease. Am J Cardiol 1993; 71: 1169-1173.
- 182. Suzuki A, Kamiya T, Ono Y, et al. Myocardial ischemia in Kawasaki disease: follow-up study by cardiac catheterization and coronary angiography. Pediatr Cardiol 1988; 9: 1-5.
- 183. Ishii M, Ueno T, Akagi T, et al. Guidelines for catheter intervention in coronary artery lesion in Kawasaki disease. Pediatr Int 2001; 43: 558-562
- 184. Ishii M, Ueno T, Ikeda H, et al. Sequential follow-up results of 184. Ishii M, Ueno T, Ikeda H, et al. Sequential follow-up results of catheter intervention for coronary artery lesions after Kawasaki disease: quantitative coronary artery angiography and intravascular ultrasound imaging study. Circulation 2002; 105: 3004-3010.

  185. 金丸浩, 唐澤賢祐, 中村隆広, 他 遠隔期川崎病後重症冠動脈障害の1日心臓検査による複合的評価. Prog Med 2010; 30: 985-986.

  186. 高橋啓, 広田曄子, 直江史郎, 他. 川崎病後遺動脈病変における冠状動脈内膜肥厚の組織学的検討(1). 脈管学 1991; 31: 17-25.

  187. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン. Jon Circ J 2000; 64, Suppl. IV: 1081-1127.

- 188. Brasier AR, Recinos A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 1257-1266.
- 189. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, et al. The renin-angiotensinaldosterone system, glucose metabolism and diabetes. Trends Endocrinol Metab 2005; 16: 120-126.
- 190. Peters S, Gotting B, Trummel M, et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the VAL-PREST trial. J Invasive Cardiol 2001: 13: 93-97.
- 191. Ogawa S, Fukazawa R, Kamisago M, et al. Angiotensin ii type 1 receptor blockers inhibit significant coronary stenosis in patients with coronary aneurysm after Kawasaki disease. Circulation 2004; 110:
- 192. Li Z, Iwai M, Wu L, et al. Fluvastatin enhances the inhibitory effects

- of a selective AT1 receptor blocker, valsartan, on atherosclerosis.
- Hypertension 2004; 44: 758-763. 193. 鶴田恵子. 川崎病急性期におけるガンマグロブリン投与前後の尿中トロンボキサンA2とプロスタサイクリン代謝産物の検討. 日小 児会誌 1996; 100: 1729-1734.
- 194. Yamada K, Fukumoto T, Shinkai A, et al. The platelet functions in acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome and a trial of prevention for thrombosis by antiplatelet agent. Nihon Ketsueki
- Gakkai Zasshi 1978; 41: 791-802. 195. 白幡聡, 中村外土雄, 有吉宣明. 遠隔期川崎病罹患児の血液凝固学的検討. 日小児会誌 1990; 94: 2608-2613. 196. 白幡聡, 中村外土雄, 朝倉昭雄. 川崎病に対するアスピリンの最適
- 投与法 抗血栓療法の立場からの検討. 日小児会誌 1985; 89: 2207-2214.
- 197. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, et al. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 251-269.
- 198. 瀬戸嗣郎、太田邦明、三宅健、他、川崎病冠動脈障害に対する抗血 小板療法主にチクロピジンを用いた長期管理について、小児診療 1984; 47: 1035-1041.
- 199. Sohn S, Kwon K. Accelerated thrombotic occlusion of a mediumsized coronary aneurysm in Kawasaki disease by the inhibitory effect of ibuprofen on aspirin. Pediatr Cardiol 2008; 29: 153-156.
- 200. Tsuda E, Yasuda T, Naito H. Vasospastic angina in Kawasaki disease. J Cardiol 2008; 51: 65-69.
- 201. Onouchi Z, Hamaoka K, Sakata K, et al. Long-term changes in coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease: comparison of therapeutic regimens. Circ J 2005; 69: 265-272.
- 202. Suzuki A, Kamiya T, Ono Y, et al. Thrombolysis in the treatment of patients with Kawasaki disease. Cardiol Young 1993; 3: 207-215
- 203. 浦野元, 白幡聡. 小児の血栓症. Annual review 血液 2004(高久史 麿, 小宮山淳, 坂田洋一, 他, 編). 中外医学社 2004: 223-233.
- 204. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, 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 2004; 110: 2747-2771.
- 205. Flynn JT. Pediatric use of antihypertensive medications: Much more to learn. Curr Ther Res Clin Exp 2001; 62: 314-328.
- 206. Flynn JT, Pasko DA. Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. Pediatr Nephrol 2000; 15: 302-316.
- 207. Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience. J Pediatr 2001; 138: 505-511.
- 208. Sugimura T, Kato H, Inoue O, et al. Vasodilatory response of the coronary arteries after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of isosorbide dinitrate. J Pediatr 1992; 121: 684-688.
- 209. 石北隆, 梅沢哲郎, 佐地勉, 他 川崎病冠動脈病変のisosorbide dinitrate (ISDN) による拡大率の検討. 日小児循環器会誌 1992; 8: 265-270.
- 210. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 慢性虚血性心疾患 の診断と病態把握のための検査法の選択基準に関するガイドライ ン (2010年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010\_
- yamagishi\_h.pdf (2013年1月閲覧) 211. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\_hori\_h.pdf (2013年1
- 212. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 虚血性心疾患の一 次予防ガイドライン (2006年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006\_kitabatake\_h.pdf (2013年1月閲覧)
  213. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 急性冠症候群の診療に関するガイドライン (2007年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/
- guideline/pdf/JCS2007\_yamaguchi\_h.pdf (2013年1月閲覧) 214. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 慢性心不全治療ガ
- イドライン (2010年空前版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/ JCS2010\_matsuzaki\_h.pdf (2011年1月閲覧) 215. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 急性心不全治療ガ
- イドライン (2011年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/ JCS2011\_izumi\_h.pdf (2013年1月閲覧) 216. 日本小児循環器学会学術委員会「小児心不全薬物治療ガイドライ
- ン」作成班. 小児心不全薬物治療ガイドライン. 日小児循環器会誌 2001; 17: 501-512.
- 217. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006; 113:

- 2363-2372.
- 218. Nakagawa M, Watanabe N, Okuno M, et al. Effects of intracoronary tissue-type plasminogen activator treatment in Kawasaki disease and acute myocardial infarction. Cardiology 2000; 94: 52-57
- 219. Shiraishi J, Sawada T, Tatsumi T, et al. Acute myocardial infarction due to a regressed giant coronary aneurysm as possible sequela of Kawasaki disease. J Invasive Cardiol 2001; 13: 569-572.
- 220. Tsubata S, Ichida F, Hamamichi Y, et al. Successful thrombolytic 220. Tsubata S, Ichida F, Hamamichi Y, et al. Successful infombolyuc therapy using tissue-type plasminogen activator in Kawasaki disease. Pediatr Cardiol 1995; 16: 186-189.

  221. 佐藤恭子, 西猛. 川崎病後の急性心筋梗塞にPTCR・PTCAが有効であった1例. 日小児循環器会誌 1996; 12: 777-782.

  222. 大久保又一, 井野利博, 島崎信次郎, 他. 組織プラスミノーゲンアクチベーターを用いて冠動脈内血栓溶解療法を行い救命し得た川崎原の1別 日本計 1904年881758-1765
- 崎病の1乳児例. 日小児会誌 1994; 98: 1758-1765.
- 223. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Lancet 1986; 1: 397-402.
- 224. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988; 2: 349-360. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 急性心筋梗塞(ST
- 上昇型)の診療に関するガイドライン. Circ J 2008; 72, Suppl. IV: 1347-1464.
- 226. Ino T, Nishimoto K, Akimoto K, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for Kawasaki disease: a case report and literature review. Pediatr Cardiol 1991; 12: 33-35.
- 227. Satler LF, Leon MB, Kent KM, et al. Angioplasty in a child with Kawasaki disease. Am Heart J 1992; 124: 216-219.
- 228. Nishimura H, Sawada T, Azuma A, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in a patient with Kawasaki disease. A case report of an unsuccessful angioplasty. Jpn Heart J 1992; 33: 869-873.
- 229. Kawata T, Hasegawa J, Yoshida Y, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of the left internal thoracic artery graft: a case report in a child. Cathet Cardiovasc Diagn 1994; 32: 340-342.
- 230. Hijazi ZM, Smith JJ, Fulton DR. Stent implantation for coronary artery stenosis after Kawasaki disease. J Invasive Cardiol 1997; 9: 534-536.
- 231. Hijazi ZM. Coronary arterial stenosis after Kawasaki disease: role of catheter intervention. Catheter Cardiovasc Interv 1999; 46: 337.
- 232. Ueno T, Kai H, Ikeda H, et al. Coronary stent deployment in a young adult with Kawasaki disease and recurrent myocardial infarction. Clin Cardiol 1999; 22: 147-149.
- 233. Hashmi A, Lazzam C, McCrindle BW, et al. Stenting of coronary artery stenosis in Kawasaki disease. Catheter Cardiovasc Interv 1999; 46: 333-336.
- 234. Akagi T, Ogawa S, Ino T, et al. Catheter interventional treatment in Kawasaki disease: A report from the Japanese Pediatric Interventional Cardiology Investigation group. J Pediatr 2000; 137: 181-186
- 三角和雄,谷口優.【川崎病 第34回近畿川崎病研究会】循環器内 科医からみた川崎病後冠動脈病変と冠イベント 特にロータブレ ーター, エキシマレーザー, 薬剤溶出性ステントによる最新カテ ーテル治療の現状と問題点. Prog Med 2010; 30: 1899-1904.
- 236. Kato H, Ishii M, Akagi T, et al. Interventional catheterization in Kawasaki disease. J Interv Cardiol 1998; 11: 355-361.
- 237. Oda H, Miida T, Ochiai Y, et al. Successful stent implantation in acute myocardial infarction and successful directional coronary atherectomy of a stenotic lesion involving an aneurysm in a woman with Kawasaki disease of adult onset. J Interv Cardiol 1997; 10:
- 238. Miyazaki A, Tsuda E, Miyazaki S, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for anastomotic stenosis after coronary arterial bypass grafting in Kawasaki disease. Cardiol Young 2003; 13: 284-289
- 239. Tsuda E, Miyazaki S, Takamuro M, et al. Strategy for localized stenosis caused by Kawasaki disease: midterm results of percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty in two infants. Pediatr Cardiol 2006; 27: 272-275.
- 240. Tsuda E, Miyazaki S, Yamada O, et al. Percutaneous transluminal coronary rotational atherectomy for localized stenosis caused by Kawasaki disease. Pediatr Cardiol 2006; 27: 447-453.
- 241. Muta H, Ishii M. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for stenotic lesions after Kawasaki disease. J Pediatr 2010; 157: 120-126.
- Ariyoshi M, Shiraishi J, Kimura M, et al. Primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction due to possible

- sequelae of Kawasaki disease in young adults: a case series. Heart
- Vessels 2011; 26: 117-124.
  243. 佐野哲也, 中島徹, 松下享, 他. A-Cバイパス術の吻合部狭窄に対してPTCAを試みた川崎病の1例. Prog Med 1990; 10: 1445-1448.
  244. 高橋俊樹, 松田暉, 平中俊, 他. A-Cバイパス術後のグラフト中枢側吻合部の狭窄に対しPTCAを施行した川崎病の1症例. 日小児循 環器会誌 1991; 6: 538-542.
- 245. Kitamura S, Kawachi K, Oyama C, et al. Severe Kawasaki heart disease treated with an internal mammary artery graft in pediatric patients. A first successful report. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; . 89: 860-866.
- 246. D' Amico TA, Sabiston DC. Kawasaki's disease. In: Surgery of the chest. Sabiston DC, Spencer FC, editors. Saunders 1990: 1759-1766.
- 247. Mavroudis C, Backer CL, Muster AJ, et al. Expanding indications for pediatric coronary artery bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 181-189.
- 111. 181-189. 248. 北村惣一郎, 津田悦子, 脇坂裕子. 冠動脈バイパス術 ― 術後20年の長期成績―. 日本臨床. 2008; 66: 380-386. 249. Tsuda E, Kitamura S, Kimura K, et al. Long-term patency of internal
- thoracic artery grafts for coronary artery stenosis due to Kawasaki disease: comparison of early with recent results in small children. Am Heart J 2007; 153: 995-1000.
- 250. 北村惣一郎、川崎富作、加藤裕久、他. 外科的治療小委員会. 厚生省 心身障害研究 乳幼児における原因不明疾患に関する研究 分担研 究 第2分冊 川崎病に関する研究 昭和60年度研究報告書. 1986: 39-42.
- 251. 北村惣一郎、遠藤真弘、神谷哲郎、他.「外科的適応等に関する問題」 小委員会. 厚生省心身障害研究 乳幼児における原因不明疾患 に関する研究 分担研究 第2分冊 川崎病に関する研究 昭和59年度 研究報告書. 1985: 24-32.
- 252. Guidelines for treatment and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. Subcommittee of Cardiovascular Sequelae, Subcommittee of Surgical Treatment, Kawasaki Disease Research Committee. Heart Vessels 1987; 3: 50-54.
- 253. Tsuda E, Kitamura S; Cooperative Study Group of Japan. National survey of coronary artery bypass grafting for coronary stenosis caused by Kawasaki disease in Japan. Circulation 2004; 110: II61-66.
- 254. 山内仁紫, 落雅美, 赤石純子, 他. 川崎病巨大冠動脈瘤に対する外 科治療. 日小児循環器会誌 2004; 20: 94-99.
- 255. Ozkan S, Saritas B, Aslim E, et al. Coronary bypass surgery in Kawasaki disease in a four-year-old patient: case report. J Card Surg 2007; 22: 511-513.
- 256. Kitamura S, Seki T, Kawachi K, et al. Excellent patency and growth potential of internal mammary artery grafts in pediatric coronary artery bypass surgery. New evidence for a "live" conduit. Circulation 1988; 78: I129-139.
- 257. Kitamura S, Kawachi K, Seki T, et al. Bilateral internal mammary artery grafts for coronary artery bypass operations in children. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 708-715.
- 258. Takeuchi Y, Gomi A, Okamura Y, et al. Coronary revascularization in a child with Kawasaki disease: use of right gastroepiploic artery. Ann Thorac Surg 1990; 50: 294-296.
- 259. Matsuura K, Kobayashi J, Bando K, et al. Redo off-pump coronary bypass grafting with arterial grafts for Kawasaki disease. Heart Vessels 2006; 21: 361-364.
- 260. Kitamura S. Surgical management for cardiovascular lesions in Kawasaki disease. Cardiol Young 1991; 1: 240-253.
- 261. Kitamura S, Tsuda E, Kobayashi J, et al. Twenty-five-year outcome of pediatric coronary artery bypass surgery for Kawasaki disease. Circulation 2009; 120: 60-68.
- Kitamura S. Does the internal thoracic artery graft have self-reparative ability? J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 1494-1495.
- 263. Kawachi K, Kitamura S, Seki T, et al. Hemodynamics and coronary blood flow during exercise after coronary artery bypass grafting with internal mammary arteries in children with Kawasaki disease. Circulation 1991; 84: 618-624.
- 264. Kitamura S, Kawashima Y, Kawachi K, et al. Left ventricular function in patients with coronary arteritis due to acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome or related diseases. Am J Cardiol 1977; 40: 156-164.
- 265. Fukazawa R, Ikegam E, Watanabe M, et al. Coronary artery aneurysm induced by Kawasaki disease in children show features typical senescence. Circ J 2007; 71: 709-715.
- 266. Kuramochi Y, Ohkubo T, Takechi N, et al. Hemodynamic factors of thrombus formation in coronary aneurysms associated with Kawasaki disease. Pediatr Int 2000; 42: 470-475.
- 267. 小川俊一、川崎病 成人領域の問題点:川崎病と向き合うために 一心血管後遺症に対する内科的,外科的治療の現状.やまびこ通

- 信 2006; 142: 2-7.
- 268. Kitamura S, Kawashima Y, Kawachi K, et al. Severe mitral regurgitation due to coronary arteritis of mucocutaneous lymph node syndrome. A new surgical entity. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 80: 629-636.
- 269. 遠藤真弘. 川崎病・外科治療の今後. Prog Med 1991; 11: 97-99.
- 270. Checchia PA, Pahl E, Shaddy RE, et al. Cardiac transplantation for Kawasaki disease. Pediatrics 1997; 100: 695-699.
- 271. Travaline JM, Hamilton SM, Ringel RE, et al. Cardiac transplantation for giant coronary artery aneurysms complicating Kawasaki disease. Am J Cardiol 1991; 68: 560-561. 271a. 日本小児循環器学会学校心臓検診研究委員会. 基礎疾患を認め
- ない不整脈の管理基準 (2002年改訂). 日小循誌2002; 18:610-611.
- 272. 薗部友良. 予防接種の実際 大量ガンマグロブリン療法と予防接種. 小児内科 1994; 26: 1929-1933.
- 273. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, et al. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: mortality among males with cardiac sequelae is significantly higher than that of the general population. Circ J 2008; 72: 134-138.
- 274. 日本川崎病研究会運営委員会. 川崎病の管理基準(2002年改訂). 日小児会誌 2003; 107: 166-167.
- 275. Tsuda E, Kamiya T, Kimura K, et al. Coronary artery dilatation exceeding 4.0 mm during acute Kawasaki disease predicts a high probability of subsequent late intima-medial thickening. Pediatr Cardiol 2002; 23: 9-14.
- 276. Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, et al. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. Pediatr Int 2002; 44: 1-4
- 277. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, et al. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. J Pediatr 1998; 133: 254-258.
- 278. Akagi T, Rose V, Benson LN, et al. Outcome of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. J Pediatr 1992; 121: 689-694. 279. Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, et al. Incidence of stenotic lesions
- predicted by acute phase changes in coronary arterial diameter during Kawasaki disease. Pediatr Cardiol 2005; 26: 73-79.
- 280. Kaichi S, Tsuda E, Fujita H, et al. Acute coronary artery dilation due to Kawasaki disease and subsequent late calcification as detected by electron beam computed tomography. Pediatr Cardiol 2008; 29: 568-573.
- 281. 鈴木淳子. 冠動脈障害の長期予後. 川崎病の診断と治療 心血管病
- 281. 野木淳丁: 短期脈障害の長期ブ後, 川崎柄の診断ご 石療 心血管病変を中心に(神谷哲郎,編)日本臨牀社 1994: 266-275.
  282. 萩野廣太郎. 川崎病カードの導入 「川崎病急性期カード」(日本川崎病研究会監修)ができるまで. Prog Med 2003; 23: 1806-1811.
  283. 牟田広実, 石井正浩. 【成人先天性心疾患 最新動向】川崎病既往患者の成人期の諸問題. 医のあゆみ 2010; 232: 802-804.
- 284. 加藤 裕 心血管障害の自然歴 (オーバービュー). 中山書店 2008. 285. 加藤 裕. 心血管障害の自然歴 (オーバービュー). 小児科臨床ピクシス9 川崎病のすべて (五十嵐隆, 石井正浩, 編). 中山書店 2009: 141-151
- 286. 篠原徹. 脱落症例の検討. 第32回日本川崎病学会・学術集会抄録集 2012: 86.
- 287. 阿部修, 住友直方, 神山浩, 他. 川崎病重症冠動脈障害の心筋血流 イメージングからみたドロップアウトの現状. 第32回日本川崎病 学会·学術集会抄録集. 2012: 88.
- 288. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up: Myocardial and vascular complications in adulthood. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1911-1920.
- 289. Mitani Y, Ohashi H, Sawada H, et al. In vivo plaque composition and morphology in coronary artery lesions in adolescents and young adults long after Kawasaki disease: a virtual histology-intravascular ultrasound study. Circulation 2009; 119: 2829-2836.
- 290. Granada JF, Wallace-Bradley D, Win HK, et al. In vivo plaque characterization using intravascular ultrasound-virtual histology in a porcine model of complex coronary lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 387-393.
- 291. 坂田憲治, 本多康浩.【超音波で動脈硬化を診る】冠動脈内超音波 で動脈硬化を「診る」 IB-IVUS, virtual histology. 心エコー 2009; 10: 792-802.
- 292. Imakita M, Yutani C, Strong JP, et al. Second nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. Atherosclerosis 2001; 155: 487-497.
- 293. 坂田耕一, 尾内善四郎. 川崎病遠隔期における血管内皮細胞障害の検討. 日小児会誌 1993; 97: 93-96.
- 294. Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, et al. Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. Circulation 1996; 94: 2103-2106.
- 295. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, et al. Endothelial dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease. Eur J Pediatr 2008;

- 167: 189-196.
- 296. Schober A, Zernecke A. Chemokines in vascular remodeling. Thromb Haemost 2007; 97: 730-737.
- 297. 鈴木淳子, 津田悦子, 藤原元紀, 他. 血管内エコーで見た遠隔期川 崎病冠動脈病変. Prog Med 1996; 16: 1797-1800.
- 298. Vliegenthart R, Hollander M, Breteler MM, et al. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study. Stroke 2002; 33: 462-465.
- 299. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. Circulation 2003; 107: 2571-2576.
- 300. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. Circ Res 2006; 99: 1044-1059.
- 301. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. Lancet 2012; 380: 499-505.
- 302. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340; 115-126.
- 303. Tsuchiya K, Nakayama C, Iwashima F, et al. Advanced endothelial dysfunction in diabetic patients with multiple risk factors; importance of insulin resistance. J Atheroscler Thromb 2007; 14: 303-309
- 304. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, et al. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. J Clin Invest 1994; 93: 50-55.
- 305. Sugiura T, Dohi Y, Yamashita S, et al. Impact of lipid profile and high blood pressure on endothelial damage. J Clin Lipidol 2011; 5:
- 306. Gaenzer H, Neumayr G, Marschang P, et al. Flow-mediated vasodilation of the femoral and brachial artery induced by exercise in healthy nonsmoking and smoking men. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1313-1319.
- 307. 劉亜黎、尾内善四郎、坂田耕一, 他. 家兎の冠状動脈炎における遊走平滑筋細胞動態と動脈硬化に関する検討. 日小児会誌 1996; 100: 1453-1458.
- 308. Habon T, Toth K, Keltai M, et al. An adult case of Kawasaki disease with multiplex coronary aneurysms and myocardial infarction: the role of transesophageal echocardiography. Clin Cardiol 1998; 21:
- 309. Greil GF, Stuber M, Botnar RM, et al. Coronary magnetic resonance angiography in adolescents and young adults with Kawasaki disease. Circulation 2002; 105: 908-911.
- 310. Molinari G, Sardanelli F, Zandrino F, et al. Coronary aneurysms and stenosis detected with magnetic resonance coronary angiography in a patient with Kawasaki disease. Ital Heart J 2000; 1: 368-371.
- 311. Manghat NE, Morgan-Hughes GJ, Cox ID, et al. Giant coronary artery aneurysm secondary to Kawasaki disease: diagnosis in an adult by multi-detector row CT coronary angiography. Br J Radiol 2006; 79: e133-136.
- 312. Nakano H, Ueda K, Saito A, et al. Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease. Am J Cardiol 1985; 56: 846-851.
- 313. Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima Y. Frequency and size of coronary arterial aneurysm at necropsy in Kawasaki disease. Am J Cardiol 1987; 59: 808-811.
- 314. Fulton DR, Newburger JW. Long-term cardiac sequelae of Kawasaki disease. Curr Rheumatol Rep 2000; 2: 324-329.
- 315. Fujiwara T, Fujiwara H, Nakano H. Pathological features of coronary arteries in children with Kawasaki disease in which coronary arterial aneurysm was absent at autopsy. Quantitative analysis. Circulation 1988; 78: 345-350.
- 316. 大荷澄江, 後藤敏、中村尚志、他. 川崎病後遺症によると考えられる成人の多発性冠動脈瘤の2例. 臨病理 1998; 46: 177-181.
- 317. Kristensen IB, Kristensen BO. Sudden death caused by thrombosed coronary artery aneurysm. Two unusual cases of Kawasaki disease. Int J Legal Med 1994; 106: 277-280.
- 318. Singh GK. Kawasaki disease: an update. Indian J Pediatr 1998; 65: 231-241
- 319. Kato H, Inoue O, Kawasaki T, et al. Adult coronary artery disease probably due to childhood Kawasaki disease. Lancet 1992; 340: . 1127-1129.
- 320. 藤原久義. 成人における川崎病後遺症. 川崎病 (川崎富作, 濱島義
- 博,加藤裕久, 他, 編)南江堂 1988: 235-240. 321. 藤原久義, 藤原兌子, 濱島義博. 川崎病の臨床病理学的検討: 陳旧期 川崎病の諸問題 動脈瘤のある川崎病, 動脈瘤のない川崎病, 川崎 病不全型, およびIPNとの関連を中心に. Prog Med 1985; 5: 13-18. 322. 藤森正記, 深見健一, 室岡雅子, 他. 特異な冠動脈病変を有する若

- 年性無痛性心筋梗塞症の1例. 呼吸と循環. 1993; 41: 683-687.
- 323. Suda K, Iemura M, Nishiono H, et al. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms: a single-institution experience. Circulation 2011; 123: 1836-1842
- 324. Tsuda E, Hirata T, Matsuo O, et al. The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. Pediatr Cardiol 2011; 32: 176-182.
- 325. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, et al. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia.
  Circulation 2012; 125: 2447-2453.

  326. Inaba S, Higaki T, Nagashima M, et al. Successful revascularization
- by pulse infusion thrombolysis in a patient with Kawasaki disease combined with acute myocardial infarction. JACC Cardiovasc Interv 2010; 3: 1091-1092
- 327. Peters TF, Parikh SR, Pinkerton CA. Rotational ablation and stent placement for severe calcific coronary artery stenosis after Kawasaki disease. Catheter Cardiovasc Interv 2002; 56: 549-552.
- 328. Akagi T. Interventions in Kawasaki disease. Pediatr Cardiol 2005; 26: 206-212
- 329. Yokouchi Y, Oharaseki T, Ihara F, et al. Repeated stent thrombosis after DES implantation and localized hypersensitivity to a stent implanted in the distal portion of a coronary aneurysm thought to be a seguela of Kawasaki disease: autopsy report. Pathol Int 2010; 60:
- 330. Hunter S, Robson S. Adaptation of the cardiovascular system to pregnancy. In: Oakley C, editor. Heart disease in pregnancy. BMJ Publishing 1997: 5-18.
- 331. 津田悦子. 【川崎病遠隔期の諸問題】 川崎病と妊娠. 循環器内科 2011; 69: 341-345.
- 332. De Wilde JP, Rivers AW, Price DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. Prog Biophys Mol Biol 2005; 87: 335-353.
- 333. Nolan TE, Savage RW. Peripartum myocardial infarction from presumed Kawasaki's disease. South Med J 1990; 83: 1360-1361.
- 334. Tsuda E, Kawamata K, Neki R, et al. Nationwide survey of pregnancy and delivery in patients with coronary arterial lesions caused by Kawasaki disease in Japan. Cardiol Young 2006; 16:
- 335. Perloff JK, Koos B. Pregnancy and congenital heart disease: The mother and the fetus. In: Perloff JK, Child JS, editors. Congenital heart disease in adults. 2nd ed. W.B. Saunders 1998: 144-164.
- 336. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心疾患患者の妊娠・ 出産の適応, 管理に関するガイドライン (2010年改訂版). http:// www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010niwa.h.pdf(2013年1月閲覧)
- 337. Makkonen M, Hietakorpi S, Orden MR, et al. Myocardial infarction during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 58:
- 338. Sibai BM, Mirro R, Chesney CM, et al. Low-dose aspirin in pregnancy. Obstet Gynecol 1989; 74: 551-557.
- Chong MK, Harvey D, de Swiet M. Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1984; 91: 1070-1073.
- 340. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1637-1641.
- 341. Arakawa K, Akita T, Nishizawa K, et al. Anticoagulant therapy during successful pregnancy and delivery in a Kawasaki disease patient with coronary aneurysm--a case report. Jpn Circ J 1997; 61: 197-200
- 342. Buttar HS. An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal-placental circulation and perinatal development. Mol Cell Biochem 1997; 176: 61-71.
- 343. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006; 354: 2443-2451.
- 344. Tsuda E, Abe T, Tamaki W. Acute coronary syndrome in adult patients with coronary artery lesions caused by Kawasaki disease: review of case reports. Cardiol Young 2011; 21: 74-82.
- 345. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. Obstet Gynecol 2005; 105: 480-484.
- 346. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 171-180.
- 347. Badui E, Valdespino A, Lepe L, et al. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries in a patient with dermatomyositis. Case report. Angiology 1996; 47: \$15-818.
- Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during

- pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32: 3147-3197. 349. Van Camp G, Deschamps P, Mestrez F, et al. Adult onset Kawasaki
- 349. Van Camp G, Deschamps P, Mestrez F, et al. Adult onset Kawasaki disease diagnosed by the echocardiographic demonstration of coronary aneurysms. Eur Heart J 1995; 16: 1155-1157.
- coronary aneurysms. Eur Heart J 1995; 16: 1155-1157. 350. 藤原久義: 藤原兌子. 成人の川崎病冠動脈障害. 川崎病の診断と治療 心血管病変を中心に(神谷哲郎,編). 日本臨牀社 1994: 287-292.
- 351. Pongratz G, Gansser R, Bachmann K, et al. Myocardial infarction in an adult resulting from coronary aneurysms previously documented in childhood after an acute episode of Kawasaki's disease. Eur Heart J 1994; 15: 1002-1004.
- 352. Smith BA, Grider DJ. Sudden death in a young adult: sequelae of childhood Kawasaki disease. Am J Emerg Med 1993; 11: 381-383.353. Dohmen G, Dahm M, Elsner M, et al. Coronary artery bypass
- 353. Dohmen G, Dahm M, Elsner M, et al. Coronary artery bypass grafting in adult coronary artery disease due to suspected Kawasaki disease in childhood. Ann Thorac Surg 2000; 70: 1704-1706.