

原 著

川崎病の典型例と非典型例における
冠動脈病変の予測性について

東京女子医科大学 医学部 小児科学

*同 循環器小児科学

フジタ	ノリコ	ヤスダ	マキコ	ツルミ	エイコ	ムトウ	レイコ	ヒノ	なおみ
藤田	典子	安田	真紀子	鶴見	映子	武藤	玲子	日野	なおみ
タチカワ	エミコ	オオツ	マユ	ミチヅ	ヒロキ	コミネ	サトシ	スナハラ	マリコ
立川	恵美子	大津	真優	道津	裕季	小峯	聡	砂原	眞理子
ヒラノ	ユキコ	オオサ	マキコ	ナカザワ	マコト				
平野	幸子	大澤	真木子	中澤	誠*				

(受付 平成12年2月16日)

Prediction of Coronary Artery Aneurysms in Typical and Atypical Kawasaki Disease

**Noriko FUJITA, Makiko YASUDA, Eiko TSURUMI, Reiko MUTO, Naomi HINO,
Emiko TACHIKAWA, Mayu OTSU, Hiroki MICHIZU, Satoshi KOMINE,
Mariko SUNAHARA, Yukiko HIRANO, Makiko OSAWA and Makoto NAKAZAWA***

Department of Pediatrics and *Department of Pediatric Cardiology,

Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

We reviewed 52 cases of Kawasaki disease that had been admitted to the Tokyo Women's Medical University Hospital between January 1994 and August 1998. The clinical features of these cases were similar to the results of the 14th Nationwide Survey of Kawasaki Disease in Japan (1996). Recently we have seen some cases of atypical Kawasaki disease in which some of the major symptoms usually required for the diagnosis of typical Kawasaki disease were absent. In this report, we describe 5 atypical Kawasaki disease patients (9.6%) and 2 patients with coronary artery dilatation changes. In the atypical Kawasaki disease cases, there were less oropharyngeal changes and acute nonsuppurative cervical lymph adenopathy than is usually seen with typical Kawasaki disease, but there was an increased incidence of BCG redness. In the group with coronary artery dilatation changes, the Harada score at admission tended to rise after 3 days of treatment, which was frequent followed by a decrease in Ht, Alb values and increase in CRP values. In cases in which the Harada score was under 3 points, there were no coronary artery dilatation changes. The Harada score system is useful for deciding when to use intravenous γ globulin treatment. In cases of atypical Kawasaki disease, it is difficult to predict the risk of coronary artery aneurysm using laboratory data alone. Therefore these cases must be closely monitored by careful observation and frequent cardiac-ultrasonography examination to prevent coronary artery aneurysms.

はじめに

1967年、川崎病が初めて報告されてから30年以上が経過した。川崎病は血管炎を基盤とする急性熱性疾患である。しかし、いまだに原因不明であり、その診断については、臨床症状を基本とした診断基準に従うしか方法がない。川崎病の予後を決する最も重要な問題点は冠動脈瘤形成である。

これまで冠動脈瘤の発生率を抑えるべく様々な治療が行われてきた。特に γ グロブリンによる治療は1984年、Furushoら¹⁾により初めて報告され、これにより冠動脈瘤の発生率、致命率とも飛躍的に低下してきた。死亡率については1974年以前は1%以上の高率であったが1992年には0.04%まで低下している²⁾。冠動脈後遺症を残す治療無効例の存在や診断基準を満たさない不全型の存在等が報告され^{3)~6)}、川崎病の治療にはいまなお多くの検討が必要である。

今回、1994年1月から1998年8月までに東京女子医科大学病院小児科に入院した52例を対象に臨床症状、治療方法、冠動脈瘤合併の有無、転帰、また非典型例の臨床的問題点につき診療録をもとに後方視的に検討した。

対象および方法

1. 対象

1994年1月から1998年8月までに東京女子医科大学病院小児科に入院した川崎病52症例、男28、女24である。(厚生省川崎病研究班作成の川崎病診断の手引きによる)

2. 方法

診療録をもとに発症年齢、性別、臨床症状、検査所見、治療方法や γ グロブリンの使用状況、冠動脈病変につき検討した。川崎病診断基準6症状のうち5症状に満たないが臨床経過より川崎病が強く疑われるいわゆる川崎病疑診例を川崎病非典型例と定義した。また、発症後約3週間後の心エコーで冠動脈の拡張を4mm以上認めたものを冠動脈病変ありと定義した。

これら対象は冠動脈病変のあり(C群)、なし(N群)、また典型例と非典型例に分け、入院時の臨床症状(①5日以上続く発熱、②両側眼球結膜

充血、③四肢末端の変化、④口唇口腔発赤、⑤非化膿性頸部リンパ節腫脹、⑥不定型発疹、⑦BCG部位の発赤)や、原田のスコアの変化、有熱期間、入院時と治療開始3日目での血液検査所見(WBC, Plt, CRP, Ht, Alb)につき、それぞれ比較検討した。なお、3日目に血液検査が施行されていない場合には4~5日以内の検査結果を用いた。

3. 統計学的方法

統計学的検定はT検定を行い、いずれも $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

結 果

1. 対象の背景 (表1)

対象52例のうち典型例は47例、主要症状が5症状に満たない非典型例は5例(9.6%)であった。

非典型例では、①、②はそれぞれ100%、90%に認めたが、④、⑤は40%と頻度が低かった。一方、⑦が、典型例では32%であったのに対し、非典型例では60%と頻度が高かった。また典型例では、主要6症状の他にも下痢や肝機能異常などの症状を認めるものがみられた(図1)。

冠動脈病変については6例(11%)に認め、このうち2例は非典型例であった。男女比は1.16:1で男児がやや多かった。典型例と非典型例の男女比はそれぞれ1.13:1、1.5:1であり両群間で差はなかった。冠動脈病変の有無による男女比はC群では2:1、N群では1.09:1であり前者で男児がより多い傾向にあった。

平均年齢は4.4歳であった。年齢分布は1~2歳までが最多で17例(33%)、1歳未満が8例(15%)、5歳以上が14例(27%)であった。典型例と非典型例での発症年齢平均はそれぞれ2.53、

表1 対象の背景

	典型例	非典型例	合計
男:女	25:22	3:2	28:24
年齢			
~1歳	8	0	8
1~5歳	26	4	30
5歳~	13	1	14
冠動脈病変あり	4	2	6
γ グロブリン投与	44 (93%)	2 (40%)	46
1g/kg	23	2	25
2g/kg	21	0	21

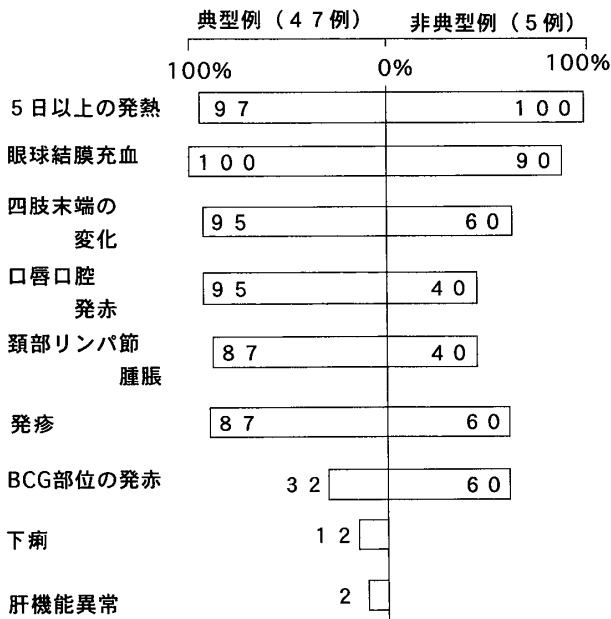


図1 典型例と非典型例における主要症状の頻度

7.52歳と後者で高年齢であった。またC群とN群では、順に5.07, 2.46歳であり前者でより高年齢であった。

γ グロブリンは46例(88%)に投与した。典型例では93%、非典型例では40%に γ グロブリンが投与されていた。投与量は、1g/kgが25例(54%)、2g/kgが21例(46%)であった。このうち18例は最近2年間の症例で2g/kgの投与が行われた。またステロイドは、52症例中 γ グロブリン投与でも解熱のみられなかった不応例1例にのみ投与され、著効を示した。

治療開始病日は典型例で 5.36 ± 1.95 日、非典型例で 5.80 ± 3.27 日と、非典型例でわずかに遅れたが有意差はなかった。C群、N群の両群では順に 6.88 ± 2.23 , 5.20 ± 2.00 日と有意差はないがC群で治療開始が遅れる傾向にあった。

2. 有熱期間

有熱期間は典型例の 7.8 ± 2.05 日に比べ非典型例では 6.6 ± 2.51 日と短い傾向にあった。

3. 検査所見

入院時のCRPは典型例 14.9 ± 12.0 mg/dlと非典型例 33.7 ± 20.7 mg/dlで有意差を認めた($p=0.035$)。治療開始3日でも非典型例では 31.8 ± 18.9 mg/dl、典型例では 12.5 ± 15.6 mg/dlと前者でやや高値であったが差はなかった($p=0.135$)。

Pltは、入院時において典型例($31.6 \pm 12.6 \times 10^4/\mu\text{l}$)は非典型例($16.3 \pm 14.3 \times 10^4/\mu\text{l}$)よりも有意に高値であった($p=0.014$)。

4. 冠動脈病変の有無

典型例47例のうちいわゆる冠動脈病変を認める症例は4例(8.5%)であり、非典型例は5例中2例(40%)に冠動脈病変を認め、典型例に比較し非典型例では冠動脈病変の頻度は高かった。

5. 冠動脈病変と有熱期間

有熱期間はC群はN群に比し長い傾向を認めたが有意差は認めなかった。C群(8.3 ± 2.42 日、N群(7.6 ± 2.07 日、 $p=0.47$)

6. 冠動脈病変と検査所見 (表2)

入院時においてWBC, CRPはC群ではN群に比しやや高い傾向を認めたが、C群、N群間でWBC, Plt, CRP, Ht, Alb値に有意な差は認めなかった。

また入院3日目の検査所見については、血清AlbでC群 2.90 ± 0.45 g/dl、N群 3.48 ± 0.41 g/dlと前者において有意に低い値を示した($p=0.0054$)。Htも同様に、C群で入院時に比べ低い傾向を認めた。CRPはC群で入院時に引き続き高い傾向を認め、その他WBC, Pltについては有意差はなかった。

7. 入院時と治療開始3日目の原田スコアとその変化 (図2)

入院時の原田スコアと冠動脈病変の有無について有意差はなかったが、N群では治療開始3日目のスコアは入院時に比し、低下傾向を認めた。一方C群では、治療開始3日目のスコアは入院時に比し上昇傾向があった。C群では治療3日目でWBCは低下傾向であったが、Alb, Ht, Pltの低下を認め、スコアとしては入院時に比べ高いスコアの占める例の割合が高くなった。

非典型例における冠動脈病変ありの2症例の原田スコア変化は不変と低下であった(図3)。

考 察

対象は男女比1.16:1で男児がやや多く、発症年齢は1~5歳が最も多く58%を占めた。特に1歳以上2歳未満が最も多く全体の33%を占め、3歳未満で全体の61%を占めた。川崎病はその

表2 原田スコアと臨床検査所見比較

	C群	N群	t検定
入院時			
原田スコア	3.8±1.3	3.2±1.1	-
WBC(/ μ l)	186,666±3,281	142,130±5,421	-
Plt($\times 10^4$ / μ l)	33.4±3.4	34.7±11.1	-
Ht(%)	36.5±2.5	35.6±3.4	-
CRP(mg/dl)	15.5±10.2	12.6±11.8	-
Alb(g/dl)	4.1±0.3	4.0±0.4	-
治療開始3日目			
原田スコア	4.2±2.04	2.9±1.42	-
WBC(/ μ l)	13,140±6,240	12,180±14,892	-
Plt($\times 10^4$ / μ l)	42.7±12.7	41.0±16.5	-
Ht(%)	33.2±3.4	34.1±3.4	-
CRP(mg/dl)	16.4±12.8	8.1±9.0	-
Alb(g/dl)	2.9±0.4	3.5±0.4	p=0.0054

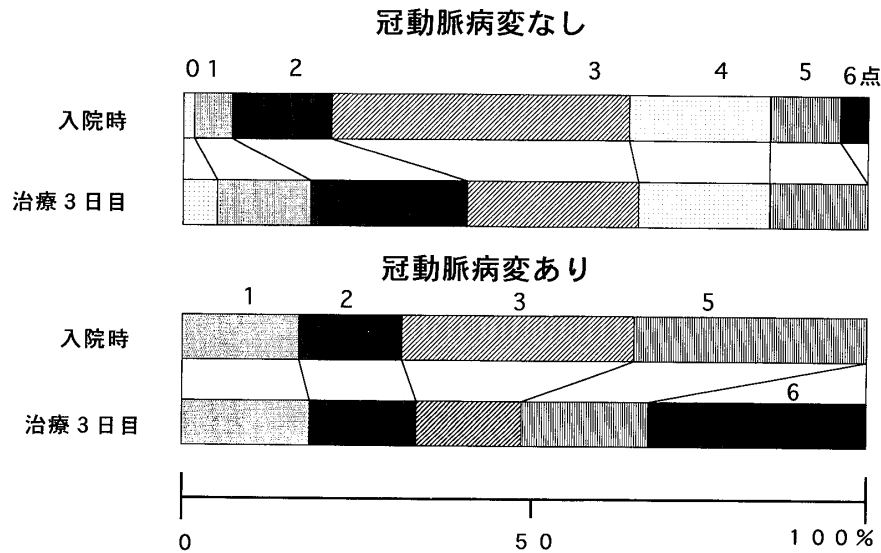


図2 入院時と治療開始3日目の原田スコアの変化

70%が3歳未満の乳幼児に好発するといわれており全国調査結果に比べやや乳幼児の占める割合は低かった^{7)~9)}。

症状についてみると、非典型例の場合、典型例と比較すると口唇口腔の発赤や頸部リンパ節の腫脹の出現率は低いが、発熱、眼球結膜の充血の出現率は比較的高く、またBCG部位の発赤も多く認められ、同症状は非典型例において川崎病を疑う重要な所見と考えられた。主要症状のなかで第1,2病日において不定型発疹、眼球結膜の充血が最も高率に出現するという報告¹⁰⁾もあり、病初期

の発熱に加え眼球結膜充血や不定型発疹は注意を要する所見と思われた。

治療についてみると、治療開始病日において非典型例では典型例に比べ治療開始が遅れる傾向にあったが、臨床症状が乏しいために診断が困難であることも原因の一つであると思われた。

近畿川崎病研究会アンケート結果によれば、冠動脈病変あり群ではなし群に比べ、治療開始病日、有熱期間共に有意に長いと報告されている¹¹⁾。冠動脈病変あり群では、治療開始が早いにもかかわらず解熱期間が遅れる傾向にあり、冠動脈病変あ

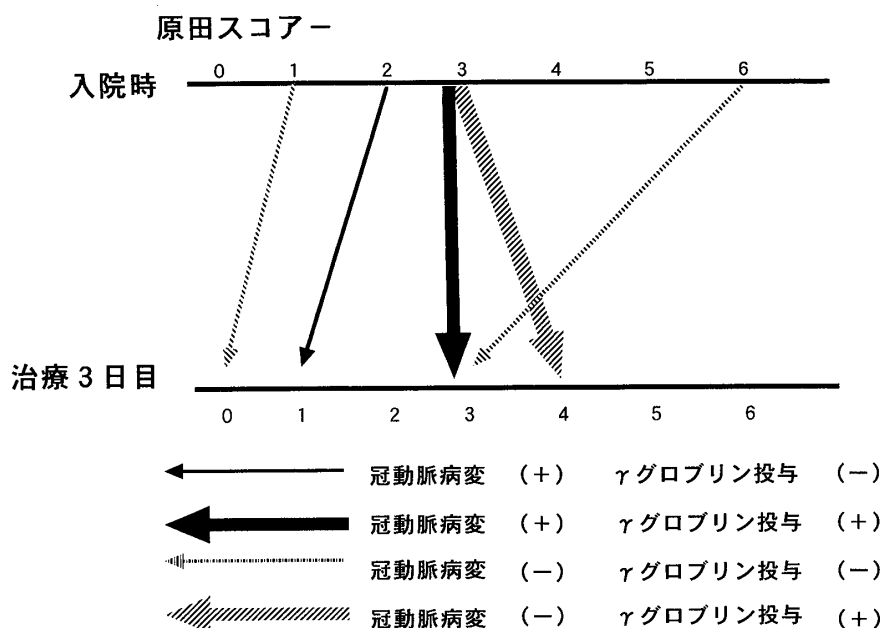


図3 非典型例の原田スコアの変化

り群の重症度は、なし群のそれに比べ強い可能性が考えられた。当科の症例では、冠動脈病変あり群ではなし群に比し有熱期間は長引く傾向にあり、有熱期間は全身性の血管炎の程度を示すものとするれば、冠動脈病変の有無に関連する可能性もあると思われた。

γグロブリン療法は全国調査で84%に施行されており^{7)~9)}、投与率は全国調査とほぼ同じであった。γグロブリン投与量は以前は1g/kgの投与が中心であったのに比し、最近2年間では2g/kgのγグロブリン投与が中心となっている。最近、プレドニン内服群でもγグロブリン大量療法と比較して冠動脈病変の出現率に差はなかったとする報告や、γグロブリン不応例にステロイド投与が有効であったとする報告もあり、川崎病に対するステロイド投与についても今後検討していく必要がある¹²⁾¹³⁾。

川崎病急性期での冠動脈の組織学的変化については、発病6~9日目頃より中膜の水腫性疎開性変化として始まり、10~12日目頃には大単核細胞やリンパ球による増殖性肉芽腫性炎が認められ、この頃になると全周性に強い破壊がおこり内弾性板が破壊されるといわれている。冠動脈は内圧に抗しきれず拡張から瘤を形成するようになり10~

14日頃に最大径に達する。その後炎症は徐々に消退し、発病より40日ころには炎症性細胞浸潤はほぼ消退するといわれている。炎症による血管壁の変化を考えると、γグロブリンは第9病日までに投与されることが望ましく、早期診断が必要であり、またステロイド投与の時期によっては血管壁の変化を早める危険性があることを自覚しなくてはならない^{14)~16)}。

川崎病におけるγグロブリンの作用機序として抗原微生物やその産生毒素に対する防御抗体としての作用¹⁷⁾、血小板凝集抑制作用¹⁸⁾、好中球の活性化の抑制¹⁹⁾、抑制T細胞の活性化とB型内皮細胞の保護¹⁷⁾、サイトカイン産生の抑制¹⁷⁾などが考えられている。しかしγグロブリン自体が血液製剤であること、医療費が高額であることを考慮し、典型例でも症例を限って慎重に投与する必要がある。

現在当科では、γグロブリン投与の適応は厚生省川崎病研究班の示す冠動脈障害発生の早期予知スコアと、γグロブリン療法の適応のガイドラインである「原田スコア」を使用している。本研究では、同スコアの治療前後の変化を検討し、冠動脈病変あり群ではスコアは治療開始後上昇を示す傾向があったが、冠動脈病変なし群ではス

コアーが低下することを確認した。また少数例ではあるが入院時のスコアーが3点以下で、アスピリン単独療法を施行したもののの中で、冠動脈病変を認めたものはなく、原田スコアーの有用性が確認された。

入院時には、原田スコアーの一部である WBC, Plt, CRP, Ht, Alb 値に限っても、同スコアー全体としても、冠動脈病変あり群となし群で有意差はなかった。従って、入院時の検査所見や同スコアー値から冠動脈病変を予測することは困難であると考えられた。

入院3日目検査所見については、血清 Alb 値が冠動脈病変あり群で有意に低値を示した。急性期における Alb, Plt の低下については冠動脈病変との関連を示す報告もあるが²⁰⁾²¹⁾、今回の検討でも、入院時には有意差を認めなかったことから考えて、冠動脈病変を認めるような症例では治療開始によっても血管周囲の炎症が容易に抑制されず血管炎に基づく周囲組織へのアルブミンの透過性亢進により血清アルブミン値の低下がみられるものと思われる。

急性期における Alb, Plt の低下と冠動脈病変との関連²⁰⁾²¹⁾について考えると、冠動脈病変あり群の治療開始3日目の検査所見は、入院時のそれと比べると Ht, Alb が低下、CRP が上昇しており、これにより同スコアーが上昇していた。以上より、入院時の検査所見や同スコアーで冠動脈病変を予測することは困難ではあるが、治療開始後の検査所見や同スコアーの変化により冠動脈病変をある程度予測することは可能と思われる。

非典型例では、入院時、治療開始3日目の検査所見で CRP が典型例に比し有意に高値を示したが、その他の検査所見はいずれも正常範囲内であった。非典型例で冠動脈病変を認めた2例に関しても、同スコアーは不変、低下を示した。非典型例ではこのように、同スコアーによる冠動脈病変の予測がつきにくく、非典型例の治療に関してはより注意深い観察が必要と思われた。

結 語

1. 1994年1月から1998年8月までに当科に川崎病の診断で入院した52例を対象に臨床症状、

治療方法、冠動脈瘤合併の有無、転帰、また非典型例の臨床的問題点につき診療録をもとに後方視的に検討した。

2. 非典型例では、発熱以外に眼球結膜充血や発疹等の症状に比し口唇口腔の発赤や頸部リンパ節の腫脹の頻度は低いが、BCG 部位の発赤を認める頻度は高かった。

3. 冠動脈病変あり群では、 γ グロブリン治療開始3日目の原田スコアーが入院時より上昇傾向を認め、これらは HT, ALB の低下と CRP の上昇によるものと思われた。また、入院時のスコアー3点以下の症例では冠動脈病変を認めずスコアーの有用性が確認された。

4. 非典型例は症例数が少ないが、冠動脈病変の出現頻度は典型例に比し多く、一見軽症にみえる川崎病非典型例では、発熱等の臨床症状や炎症所見等の検査所見からは冠動脈病変の予測がつきにくいため、頻回の心エコーによる慎重な経過観察が必要と思われた。

文 献

- 1) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 2: 1055-1058, 1984
- 2) 清沢伸幸: シンポジウム川崎病の謎を解く一疫学面. *Prog Med* 16: 1843-1846, 1996
- 3) 加藤敏行, 川口宗守, 森下秀子ほか: 川崎病非典型例—乳児期発症から2年後に心筋梗塞をおこした男児剖検例. *小児臨* 37: 530-535, 1984
- 4) 石坂幸人, 三宅 健, 瀬戸嗣郎ほか: 非定型的な MCLS の1例について. *小児臨* 36: 1267-1272, 1983
- 5) 播磨良一, 児嶋茂男, 吉本智子ほか: 虹彩炎と巨大冠動脈瘤を合併した川崎病不全型の1症例. *Prog Med* 5: 165-169, 1985
- 6) 宮田市郎, 藤原優子, 井田博幸ほか: 非典型的な経過をとり冠動脈瘤を形成した川崎病の2例. *小児診療* 50: 1202-1206, 1987
- 7) 厚生省川崎病研究班: 第13回川崎病全国調査成績. *小児科* 37 (4): 363-382, 1995
- 8) 厚生省川崎病研究班: 第14回川崎病全国調査成績. *小児科診療* 61: 406-420, 1998
- 9) 厚生省川崎病研究班: 第15回川崎病全国調査成績. 印刷中, 2000
- 10) 森 一越, 竹下誠一郎, 関根勇夫ほか: 川崎病発症早期の臨床検査所見についての検討. *日小児会誌* 103 (4): 442-446, 1999

- 11) 清沢伸幸：近畿地区における川崎病 γ グロブリン療法に関するアンケート調査. *Prog Med* **17**: 1781-1786, 1997
- 12) **Nonaka Z, Maekawa K, Okabe T et al**: Randomized controlled study of intravenous prednisolone and gamma globulin treatment in 199 cases with Kawasaki disease. *Proceedings of 5th International Kawasaki Disease Symposium: Abstracts*, 1995
- 13) **Wright DA, Newburger JW, Baker A et al**: Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* **128**: 146-149, 1996
- 14) 高橋 啓：剖検例からみた冠状動脈炎のタイムコース. *川崎病*：3-8, 1999
- 15) 直江史郎：川崎病における病理学研究の黎明期と基本的な病理像について. *小児臨* **52** (2)：159-166, 1999
- 16) 能登信孝, 原田研介：血管炎症候群—川崎病等—. *総合臨* **47** (9) 2524-2527, 1998
- 17) 鮎沢 衛, 原田研介：川崎病に対する γ グロブリンの適切な使用法. *小児科* **36**: 461-466, 1995
- 18) **Inagaki M, Yamada K**: Inhibitory effects of high doses of intravenous gamma-globulin on platelet interaction with the vessel wall in Kawasaki disease. *Acta Pediatr Jpn* **33** (3)：330-339, 1991
- 19) **Okada M, Sato T**: Effect of intravenous gamma-globulin on neutrophil function in Kawasaki disease. *Acta Pediatr Jpn* **33** (6)：785-790, 1991
- 20) 原田研介, 柳川 洋：川崎病急性期の血小板の解析. 平成9年度厚生省心身障害研究報告書：221-224, 1998
- 21) 園部友良：第14回川崎病全国調査成績—血清アルブミン値の解析. 平成9年度厚生省心身障害研究報告書：221-224, 1998