

急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群(川崎病) の心臓障害に関する研究の歩み

東京女子医科大学第2病院小児科

講師 浅井 利夫・教授 草川 三治
アサイ トシオ クサカワ サンジ

(受付 昭和52年 6月27日)

Ten Years Study on the Cardiac Involvement of Kawasaki Disease

Toshio ASAI and Sanji KUSAKAWA

Department of Pediatrics, The Second Hospital of Tokyo Women's Medical College

In 1967, acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (Abbreviated MCLS) was reported by Kawasaki. At first, it was thought that prognosis was good. In 1969, three cases with myocarditis were reported by Asai et al. After three cases with myocarditis were experienced, the study of cardiac involvement on MCLS was started in our clinics. ECG changes in acute stage are PQ prolongation, QT prolongation, ST elevation or depression and low voltage. Chest X-ray findings show cardiomegaly. Gallop rhythm and distant heart sounds were auscultated in first and second week of illness. All these findings due to myocarditis and pericarditis were reported by Asai et al. in 1973.

Since 1971, sudden death was reported, and after that, the autopsy findings of in all fetal cases showed coronary aneurysm and thrombosis.

In 1973, myocardial infarction which occurred after 7 month from the onset was experienced in our clinic. Coronary angiographic study was held, and coronary aneurysm and obstruction were found in this case. It was certified that coronary aneurysm remained in survival case. After this experience, angiographic studies were performed in 122 cases and coronary aneurysms were found in 25 cases (20%).

In a recent study, it was clarified that coronary aneurysm can be expected from the clinical findings and laboratory data in acute stage.

はじめに

急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群(川崎病または MCLS:以下本文では本症候群と略す)は1967年川崎¹⁾により小児の新しい疾患として報告されて以来、10年余の歳月がたち、全国統計によると今日までに一万数千人に達している。この10年間に本症候群についてはいろいろの研究が行なわれたが、臨床症状、検査成績については、こ

れから述べる心臓・血管障害・血小板数増加以外のことは、ほとんど川崎が最初に記載したとおりで、その後新しく加つたものは少ない。この心臓障害は1968年山本²⁾らにより心筋炎を合併した1例が報告されたのが始まりであるが、私共も1969年8月に心筋炎合併例を3例経験し、その後8年間にわたり、著者らが中心になつて本症候群の心臓障害についての臨床的研究がなされてき

た。その結果、本症候群にみられる必臓障害は予後とも大きく関与し、急性期はもちろん、長期的にも臨床上最も重要なものであることが明らかになった。教室10年の歩みをよい機会として、本症候群心臓障害研究10年の歩みを述べる。

急性期の心臓障害の研究

東京女子浜大第2病院小児科で、本症の第1例を経験したのは1967年(昭和42年)9月であつた。著者の1人、草川が、それ以前に本院の方で経験した症例に頻脈、奔馬調律があつたため、なんらか心臓に関係のある疾患でないかという疑問をもち、一応注意して見ていたつもりではあつたが、その後21例の本症入院例の経過観察しても心臓障害には気付かず過ぎていた。私共が本症候群の明らかな心臓障害例を経験したのは1969年(昭和44年)8月であつた。症例³⁾は5カ月の男児で、第3病日に入院し、ほぼ典型的な所見を有していた。当時は予後良好とされていたこともあり、何の心配もなく経過をみていた。しかし、第5病日になると腹部膨満・咳嗽・distant heart sounds gallop rhythms がみられ、心電図をとつたところ、PQ が0.17と延長し、ST-T が軽度で平低化していた。そこで心筋炎を合併したと判断し、ステロイド剤(プレドニン2mg/kg)、ジギタリス剤(ラナサイドC、ジゴキシン)の使用を開始した。その後、これらの症状、所見も軽快、順調に経過し、特に問題もなく過したので、第15病日に心筋炎は良くなつたと判断し、ステロイド剤を減量し、強心剤を中止してしまつた。しかし、第33病日より、突然にdistant heart sounds, gallop rhythms が聴取され、肝が3横指触知された。レ線写真をとつたところ、心胸廓係数が70%と著明な心拡大がみられた。そこで心筋炎の再燃と考え、再びステロイド剤と強心剤を心不全児に用いる量を投与したところ、今度は心房細動と期外収縮の不整脈が頻発し、ショック状態になつた。これは当時は急性ジギタリス中毒を起したと考えたが、今考えると心筋梗塞の症状であつたかとも思われる。これも、なんとか切りぬけ、第72病日に軽快退院した。

その後、このように重症例ばかりでなく、比較的軽い例でも、くり返し心電図をとるとPQ延長などの心電図変化があり、また注意して聴診すると、distant heart sounds, gallop rhythms がある例が多いことに気付いた。これが私共の本症候群の心臓障害に注目した始まりである。その後、症例数を増して心電図の変化を検討すると⁴⁾⁵⁾、1枚、1枚としては正常範囲でも、前後を比較検討すると、ほとんど全例にPQ延長、QT延長のあることが分り、またST-T変化も大なり、小なりあることが明らかになつた。これらの心電図の変化は、一口にいうと、心筋炎様、心膜炎様変化であつた。

それと同時に、受持ち医より本症候群患児の採血をすると、すぐに固まり、赤沈検査、血液一般検査がうまくできない例があるという意見が出てきた。そこで血小板数を測定したところ、著明に増加していることに気付いた。この血小板数の増加⁴⁾は、前にも述べたように川崎が記載した検査所見の特色にはなく、全く新しい検査所見であつた。この血小板数の増加は、原田ら⁶⁾を始めとして、各方面で追試がなされ、また、後になり死亡例にみる冠状動脈瘤の血栓性閉塞の誘因の1つにも考えられ、本症候群の検査所見では重要な、さらに治療上とも関係し、重要な所見の1つになつた。

私共が心電図の変化に気付いた頃に、臨床的には本症候群といわざるを得ない症例が、冠状動脈瘤とその部の血栓性閉塞にて急性死する例が報告⁷⁾され始めた。当初は病理学的所見より、乳児型結節性動脈周囲炎として報告された。そこで、なんともなく治癒し、元気になる患児と死亡するものと同じ疾患かという論議がなされた。私共⁸⁾も1972年(昭和47年)9月に死亡例を経験した。症例は10カ月の男児である。典型的経過をとり、一旦元気になり、某病院外来で経過観察していたところ、第31病日に、突然に顔色創白、口唇チアノーゼ、嘔吐がみられ、当時に緊急入院した。来院時にはショック状態で、心電図では上室性頻拍症がみられた。そこで冠状動脈瘤の血栓性閉塞に

よる心筋梗塞と判断し、抗凝固剤（ヘパリン）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ）、強心剤などを用いたが、入院2時間20分で死亡した。家族の協力も得られ、死亡確認してすぐに解剖がなされた。浜島義博日大病理学教授（現京大病理学教授）の協力を得て、本例の解剖心のヒト IgG 蛍光抗体法を行なつたところ、本症候群では始めて心筋炎・心膜炎を病理組織学的に証明した。当然のことながら、この例にも冠状動脈瘤と冠状動脈瘤内の血栓性閉塞がみられた。一方、川崎病研究班が結成され、重松・柳川らにより全国疫学調査がなされ、2%というかなり高い頻度に死亡例があることも明らかになつた。しかし、本症候群の治癒例と死亡例の間には、あまりにも差がありすぎ、確実にむすびつけることはできなかつた。

後遺症としての心臓障害の研究

以上のように死亡例が本症候群と同じかどうかの論議に対して、その後この両者はほぼ同じといわざるを得ない症例がつぎつぎに出てきた。それはまず第1に、1973年（昭和48年）2月に、日赤医療センターで、本症候群発病7カ月目に心筋梗塞発作を起した5歳男児例が経験⁹⁾されたことであつた。この例の心筋梗塞は死亡例より推測するに、冠状動脈症の血栓性閉塞によると判断し、強心剤、抗凝固剤、血栓性溶解剤など用いて治療したところ、救命し得た。ところで1973年（昭和48年）6月13日、当院に転院し、大動脈造影法にて本症候群患児では始めて冠状動脈造影を行なつた。その結果、治癒例¹⁰⁾¹¹⁾では始めて冠状動脈瘤を見出した。この治癒例に冠状動脈瘤を見出したことにより、本症候群の心臓障害の研究は大きく進歩した。前にも述べた死亡例と治癒例が同じであるということも分り、さらに一見治癒したようにみえる例でも、冠状動脈瘤を後遺症として残すことが明らかになつた。その後、当院および他院でも冠状動脈造影が行われるようになった。その結果、当院での成績では、現在まで122例に冠状動脈造影を行い、25例、20%に冠状動脈瘤を残していることがわかつた。また全国集計でも329例中69例21%に冠状動脈瘤がみられた。さら

に冠状動脈瘤というような極めてひどい変化に至らず、狭窄・蛇行などの軽微な変化をも合せると、本症候群の患児の2人に1人は、何らかの冠状動脈後遺症を残すことが明らかになつた。そこで、本症候群は2%という高頻度で急性期に急性死、軽快しても約50%に冠状動脈瘤を始めとした種々の冠状動脈後遺症を残す、極めて恐ろしい疾患であることが明らかになつた。一方、加藤¹²⁾らは冠状動脈造影のある期間において2回行なつたところ、1回目の冠状動脈造影で冠状動脈瘤をみとめた例でも、6カ月から1年後には、その冠状動脈瘤が消失する例のあることを報告し、本症候群の冠状動脈瘤の自然治癒を強調した。このような自然治癒もあるが、全例に自然治癒が起るわけではなく、冠状動脈瘤が消失せず本症候群の既往のある小学生児の突然死、さらに心電図異常、冠状動脈瘤の石灰化例¹³⁾などが最近になつて報告され、長期予後が問題になつた症例も出てきた。そのため、学童の心臓検診の際に、本症候群の既往に充分注意する必要もでてきた。

このように、本症候群の心臓障害について急性期および長期的な実態が明らかになり、本症候群は“小児の新らしい心—血管病”であるといえるようになった。

臨床所見および検査成績から冠状動脈病変を予知する方法および冠状動脈病変の治療についての研究

このように、本症候群の心臓障害が明らかになると同時に、臨床上3つの問題が出てきた。第1には、どのような臨床症状・検査所見を有した患児が冠状動脈瘤を残すのか。つまり、急性期の所見から冠状動脈瘤を残すかどうかを予知することができないものか。第2には、冠状動脈瘤の発生を防止する治療法はないのか。第3に、すでに冠状動脈瘤を残してしまつている患児の外科的手術の可能性はないのかなどである。私共は、これらの問題について、この1年間研究を行なつてきた。

対象は、冠状動脈造影を行なつた例の内、急性期に当院に入院し、比較的詳細に臨床観察し得た

79例である。これらの症例の冠状動脈造影所見は、冠状動脈瘤を認めたもの15例、軽微な変化を認めたもの29例、正常であつたものは33例であつた。まず、始めに冠状動脈瘤を残した例の臨床症状・検査所見の特徴的所見を求めた。その結果、2峰性発熱、最高赤沈値が早いなど、14項目の冠状動脈瘤を残した患児の特色的臨床症状・検査所見が得られた。そして、これらの特色的臨床症状・検査所見の1つ1つについて、臨床症状では、ある症状が1つあつた時、検査を行なつた患児のうち75%以上の患児に冠状動脈瘤がみられた時は、その症状に、また検査所見では、その値以上になつたら75%以上の患児の冠状動脈瘤がみられた値を求め、これを2点とし、同様に50~74%に冠状動脈瘤をみた臨床症状・検査所見を1点とし、49%以下に冠状動脈瘤をみた臨床症状・検査所見を0点とし、さらにこれまでの死亡例の疫学的調査結果を加味してスコア表(表1)を試作¹⁴⁾した。そして、これを実際に冠状動脈造影を行なつた例でスコアをつけてみると、表2に示したよ

表1 冠状動脈造影適応を決定するためのスコア表

項目	2点	1点	0点
1 性別		男児	女児
2 発症時年齢		1歳未満	1歳以上
3 発熱期間	16日間以上	14~15日間	13日間以下
4 2峰性発熱	あり		なし
5 2峰性発疹		あり	なし
6 血色素量 10g/dl 又は赤血球数 350万以下		あり	なし
7 経過中の最高白血球数	30,000以上	26,000以上 30,000未満	26,000未満
8 経過中の最高赤沈値	101mm/1時間以上	60mm/1時間 100mm/1時間	60mm/1時間以下
9 CRP又は赤沈値、 正常化病日	30病日以上		29病日以下
10 CRP又は赤沈値、 2峰性	あり		なし
11 心拡大		あり	なし
12 不整脈		あり	なし
13 心電図第II、第III、 aV _F のQ/R比増大	あり		なし
14 心筋硬塞様症状	あり		なし
15 再発例		あり	なし

表2 冠状動脈造影適応を決定するためのスコア表の実際

冠状動脈造影所見 得点	冠状動脈瘤群	軽微変化群	正常群
0点		3例	2例
1点		4例	5例
2点		6例	5例
3点		5例	8例
4点	1例	4例	4例
5点		2例	5例
6点	3例	2例	1例
7点	1例	2例	1例
8点		1例	2例
9点	2例		
10点			
11点以上	8例		

うになつた。これをみると、9点以上の症例は、その全例に冠状動脈瘤を認め、8~6点では冠状動脈瘤を認めたもの、軽微な変化を認めたもの、正常であつたものなどが混在していた。5点以下になると、冠状動脈症例は1例しかなく、多くが軽微な変化、または正常であつた。

以上の結果から、9点以上ならまず確実に冠状動脈瘤を残しており、冠状動脈造影を行い確認する必要がある、8~6点では後遺症を残している可能性があり、5点以下ではまず心配ないと判断しても良いといえる。このスコア表は、以上のことから、急性期の治療をして経過をみている時、逐次スコアをつけていき、それによつて治療を考え、また特別の注意をばらうなど治療方針とも結びつけることができる(表3)。しかし、このスコア表も、決して完全なものではなく、今後、さらに完全なものに改良しなければならぬが、現時点では、ほぼ満足すべきスコア表と思っている。

次に、冠状動脈瘤を防止する治療法がないかと検討¹⁵⁾¹⁶⁾した。まず、本症候群の本態が血管炎であること、また原因は不明であるが、広い意味の過敏反応が関与するのではないかという考え方から、ステロイド剤やら抗免疫剤が有効ではないか

表3 判定および治療上の注意

0～5点:	まず大きな冠状動脈後遺症を残しておらず、冠状動脈造影は敢て行なう必要はない。治療も急性期のみで打切つてまず大丈夫である。
6～8点:	冠状動脈後遺症を残している場合と、残していない場合がある。かりにあつても軽症のことが多い。大事をとって抗凝固剤を長期にわたり用いておいた方がよい。発病後2週の時時点で既に6以上に達する時は心筋梗塞を予防する意味において直ちに抗凝固剤の使用が必要と考える。
9点以上:	ほぼ100%に近く冠状動脈後遺症を残しており冠状動脈造影を行なつて確認した方がよい。もし行なえない場合は6～8点同様、抗凝固剤を必ず用いた方がよい。

と考え使用してきた。また、最近では抗炎症作用・抗血小板作用を有するアスピリンも1つの治療剤にならないかと考え使用してみた。原因が分からないまま暗中模索の治療ではあつたが、いろいろ治療を試み、その後に冠状動脈造影を行なつて、その治療の効果を判定した。この治療効果判定の対象にした症例は、総数94例である。その急性期の治療法は、プレドニン2mg/kgの群、4mg/kgの群、アスピリン0.1g/kgの群、イムラン2mg/kgの群、最後に特に薬剤を用いずに経過をみたものの5群であつた。

そして治療法別に冠状動脈瘤の発生頻度を検討した。その結果(表4)に示したように、ステロイド使用例でも2mg/kg群、4mg/kg群も余り差がなく、合計して65例中15例23%の頻度で冠状動脈瘤が認められた。イムランを用いた群でも5例中1例、20%に冠状動脈瘤が認められた。これに比してアスピリンを使用した群では、14例中1例7%に、時に薬剤を用いず経過をみたものでも10例中1例、10%に冠状動脈瘤をみたに過ぎなかつ

表4 冠状動脈造影所見と治療法

治療法	冠状動脈造影所見 対象数	冠状動脈瘤または閉塞	狭窄蛇行 他の変化	正常
プレドニン 4mg/kg	31	7 (23%)	9 (29%)	15 (48%)
プレドニン 2mg/kg	34	8 (23%)	14 (41%)	13 (38%)
アスピリン	14	1 (7%)	6 (42%)	8 (57%)
イムラン	5	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)
対症療法	10	1 (10%)	4 (40%)	5 (50%)

た。このような結果から、今後特に薬剤を用いずに経過をみる例を増して検討する必要はあるが、少なくとも、ステロイド剤はかなり大量を用いても効果なく、現時点ではアスピリンを用いることが最も良い治療法と考えるに至つた。

アスピリンの使用法であるが、急性期、少なくとも有熱期間または少し重い例では、第3病週末まで0.1g/kgを使用し、以後は0.03g/kg使用すれば良いと考えている。小児のリウマチ熱でもアスピリンを0.1g/kg使用するが、希ではあるが0.1g/kg使用中にアスピリン中毒を起した例もあり、使用中は中毒症状の出現に注意する必要がある。

最後に、すでに冠状動脈瘤を残してしまつた患児の外科的治療の可能性について検討した。これについては、すでに川島¹⁷⁾らは、本症候群で心筋梗塞を起した例に、A-Cバイパス手術を行い、成功したという報告がある。私共も6歳男児¹⁸⁾、9歳女児のいずれも冠状動脈瘤に加え、75%以上の狭窄を有していた2例に、当院循環器外科にてA-Cバイパス手術を行い成功した。このように、乳幼児で冠状動脈瘤を残し、発見された児でも、抗凝固剤、アスピリンなどを使用し、冠状動脈瘤の血栓形成を防止しながら、大きくなるまで慎重に管理すれば、外科的手術のできることは、患児ならびに家族にとつて、希望のもてることである。このように外科治療の第1歩がふみ出したが、まだまだ例数も少なく、手術適応、手術予後の問題などいろいろ検討すべき課題は残されている。今後は循環器外科と協力し、症例数を増して検討していくつもりである。

結 語

1968年(昭和44年)8月に本症候群の心臓障害例の第1例を経験して以来、8年余にわたり、当医局で行なつた本症候群の心臓障害の研究の歩みを述べた。そして、最後に、多くの本症候群の診療に当る臨床医が最も望んでいること、すなわち、冠状動脈瘤の予知、冠状動脈瘤の発生を防止する治療、さらに冠状動脈瘤後遺症児の外科的治療に関して、まだ完全なものではないが、一応臨

床使用できる段階まで研究が進んだことを述べた。

しかし、本症候群の原因は、これまでもいくつかの説が出たが、まだ確立しておらず、1日も早い原因の究明を望む次第である。

最後にこの研究は、著者達2人だけのものではなく、教室あげて全員の協力の下に行われた成果であることを付記し、各位に謝意を表す。また、この研究は昭和48年・49年度文部省科学研究費、昭和45—51年までの厚生省研究費により行なつたものである。

文 献

- 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。アレルギー 16 (3) 178~222 (1967)
- 2) 山本高治郎・木村順子：急性熱性皮膚粘膜淋巴腺症候群(川崎)に合併した心炎の1例。小児科臨床 21 (3) 336~339 (1968)
- 3) 浅井利夫・草川三治・村田光範・杉岡昌明・森川由紀子・飯田睦子・中村久子：心筋炎を合併した急性熱性皮膚粘膜淋巴腺症候群の3例とその臨床について。小児科臨床 23(12) 1588~1594 (1970)
- 4) 浅井利夫・木口博之・永井蓉子・草川三治：急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群の心臓障害を中心とした臨床。小児科臨床 26 (6) 824~830 (1973)
- 5) 浅井利夫：急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群の心臓障害に関する研究。日本小児科学会雑誌 80 (1) 60~67 (1976)
- 6) 原中瑠璃子・津田淳一・高屋通子・長岡常雄：急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群にみられた血小板増加現象と深部皮下血管変化の相関について。小児科 14 (7) 587~592 (1973)
- 7) 神前章雄・川崎富作・大川澄男・菌部友良・田中昇・高松逸造・根津尚志・永松一郎・水口日出民・大石康男・村田光範・浅井利夫・出口雅経：急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群死亡例検討会。小児科臨床 24(7) 2546~2559 (1971)
- 8) 草川三治・浅井利夫・福島敦子：MCLSの急性熱性死について。小児科 14 (12) 1110~1118 (1973)
- 9) 大川澄男・沼尻宏信・前田次郎・川崎富作・村田三沙子・吉松 彰・篠崎輝治・浅井利夫・菌部友良・木口博之・草川三治：心筋梗塞を併発したMCLSの2例。小児科 15(6) 537~543 (1974)
- 10) 浅井利夫・草川三治：急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群(MCLS)の冠状動脈造影所見。日本医事新報 2594 グラフ (1974)
- 11) 浅井利夫：急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群の心臓障害に関する研究。日本小児科学会雑誌 80 (1) 68~75 (1976)
- 12) 加藤裕久・小池茂三・山本正士・伊藤祐士・矢野英二：MCLSにおける冠動脈病変。小児科臨床 27 (7) 789~800 (1974)
- 13) 伊川あけみ・平林万紀子・渡辺千春・木口博之・浅井利夫・村田光範・草川三治：胸部X線上石灰化を認め過去の川崎病が発見された1例。小児科臨床 29 (7) 1107~1110 (1976)
- 14) 浅井利夫・木口博之・渡辺千春・草川三治：急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群の心臓障害に関する研究。小児科臨床 29 (7) 1086~1092 (1976)
- 15) 浅井利夫・木口博之・渡辺千春・草川三治・城間賢次・竹内靖夫・須磨幸蔵：第80回日本小児科学会口演(1977年6月)
- 16) 草川三治：川崎病。治療 59 (2) 777~782 (1977)
- 17) 川島康夫・北村惣一郎・森 透・藤野正典・小塚隆弘・西崎 宏・曲直部寿夫：川崎病に基因する冠状動脈閉塞症に対するバイパスグラフト移植術による1治験例。日本臨床 34(3) 540~546 (1976)
- 18) 竹内靖夫・城間賢次・須磨幸蔵・中島一己・辻隆之・井上健治・加賀美信夫・山口隆美・小山雄二・木口博之・浅井利夫・草川三治：MCLSに対するA-C bypassの1手術成功例。第26回日本胸部外科学会関東甲信越地方会 1976年12月4日口演。