

## 川崎病：循環器病学における新しい問題]

## Kawasaki disease: New and important problems in cardiology

加藤 裕久  
一ノ瀬英世Hirohisa KATO  
Eisei ICHINOSE**Summary**

Kawasaki disease or mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) is a recently recognized clinical entity in infants and young children with fever and characteristic mucocutaneous involvements accompanied by swelling of the cervical lymph nodes. It has aroused much interest because it may cause sudden death due to coronary arteritis with subsequent aneurysmal formation and thrombotic occlusion.

Between January 1973 and September 1982, 611 patients with Kawasaki disease were evaluated with coronary angiography after the acute stage of illness. Of these patients, 136 (22%) were diagnosed as having coronary aneurysms, which were the most common abnormal finding at this stage. Serial two-dimensional echocardiography was useful to evaluate noninvasively the lesions of the coronary artery, and it was discovered that coronary aneurysms appeared in the eighth to 15th day of the illness, and some of them revealed an early restoration. Pericardial effusion appeared in 35% of the patients in the second to third week of the illness.

Follow-up coronary angiography was performed in 72 cases who previously had coronary aneurysms five to 18 months after the acute illness. Thirty-nine cases showed completely normal findings at the second study, suggesting the regression of coronary aneurysms in this entity within one or two years after the onset of the illness. The remaining 33 patients showed abnormal findings such as stenotic or obstructed lesions, the irregular arterial wall and persistent aneurysms of coronary arteries at the follow-up study. Among the patients with abnormal angiographic findings myocardial infarction and mitral regurgitation were occasionally present. Three patients died suddenly from myocardial infarction at four months, four and six years after the onset of the illness, respectively.

Early initiation of aspirin therapy (10-30 mg/kg) remains the mainstay to prevent thrombus formation and ischemic heart disease. The intracoronary thrombolysis by Urokinase was useful for prevention or treatment of acute myocardial infarction.

Patients with Kawasaki disease are mostly in Japan, however, an increasing number of patients have recently been published in the foreign literatures, and this entity has become an important cause of heart disease in children. The long-term follow-up study and establishment of the effective treatment as well as elucidation of the etiology of this disease are essential.

**Key words**

Kawasaki disease	Coronary aneurysm	Coronary angiography	Echocardiography	Ischemic
heart disease	Myocardial infarction	Aspirin	Mitral regurgitation	

久留米大学医学部 小児科  
久留米市旭町 67 (〒830)

Department of Pediatrics, Kurume University Hos-  
pital, Asahi-machi 67, Kurume 830

Presented at the 25th Meeting of the Cardiography Society held in Tokushima, October 9-11, 1982

Received for publication March 12, 1983

## はじめに

1967年, 川崎博士の慧眼により, mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) は始めて1つの clinical entity として記載された<sup>1)</sup>. この疾患の出現は小児科医に色々の意味で衝撃を与えた. その1つはなぜこの10数年の間にこの疾患が新しく出現し, 急増したか, つまり成因は何であるかということと, 他は臨床上最も問題となる心臓血管障害の存在である. とにかく乳幼児が心筋梗塞を起こして急死するような事態が起こることは, 小児科医にとってはまだ経験したことの無いことで, これは大きなショックであった.

初めは本症の予後は良好であると考えられ, 心血管異常についてはまったく注目されていなかった. その後, 山本ら<sup>2)</sup>により心筋炎の合併が報告され, 初めて心臓に関する所見が指摘されたが, 1971年の厚生省 MCLS 研究班疫学調査では死亡者が1.4%みられ, しかも剖検例は, すべて冠動脈の血管炎と動脈瘤形成, およびその血栓性閉塞であることがわかり, 予後良好とはいえないことが分ってきた<sup>3)</sup>. 当時は死亡例の頻度が高くないことや, また死亡例と治癒例にあまりにも大きな予後の違いがあるため, MCLS のごく一部に乳児型結節性動脈周囲炎様の血管炎を合併したものという考え方が強かった.

本症の病態を考えるうえで, 大きな方向転換をするきっかけを作ったのは冠動脈造影法の導入である<sup>4,5)</sup>. 我々は本症に罹患し, 症状が消失して元気に生活している13例に冠動脈造影を行ったところ, 4例に冠動脈瘤がみられ (Fig. 1), その他, 動脈壁の不整や部分的狭窄, 強い蛇行などの所見を加えると, 69%に異常がみられたことを1974年に報告した<sup>4)</sup>. これらの事実は, 川崎病の冠動脈病変が死亡例だけにみられるものではないことを示し, 冠動脈を中心とした血管炎が本症の本質的な病態であり, 以来, 川崎病は血管炎症候群の1つと考えられるにいたった. 当然, 後遺症が問題となると同時に, 家族にとっても医師にと

っても, 予後に関して不安を感じさせる結果となった.

その後, 数年たって突然死した例や弁膜症 (乳頭筋機能不全) を起こす例があることがわかり<sup>6)</sup>, 川崎病はいまや先天性心疾患, リウマチ性心臓病とならんで, 小児の新しい心疾患の重要な原因としてクローズアップされてきている. いままで冠動脈性心疾患に無関心であった小児科医も, これに対して十分に認識しなければならなくなった. また後遺症の問題が学童心検診や内科領域にまで発展してきている. ここでは我々のデータを中心に, 心血管障害の問題点を考察してみたい.

## 急性期の循環器所見

川崎病は病理学的には系統的な中小動脈の血管炎であり, それに伴うさまざまな全身の臓器炎がみられる. 循環器系の病変としては, 冠動脈炎とそれに伴う冠動脈瘤形成が最も重要であるが, そのほか心膜炎, 心筋炎, 弁膜炎など心臓全体の病変 (心炎) も病理学的には高頻度みられる<sup>7)</sup>.

川崎病の臨床上の最も大きな問題点は, 冠動脈を中心とする心血管病変をいかに診断し, 急死や虚血性心臓病への進展をいかに防ぐかにある. 我々は1973年より川崎病の診療に冠動脈造影を導入し, 被検対象は現在まで約700例に達している. ここではそのデータに基づき冠動脈病変の診断につき私見を述べてみたい.

まず初めに強調したいことは, 冠動脈病変があっても臨床症状や検査所見にそれが現われることはむしろなく, 特徴的な所見に乏しいということである.

急性期をすぎた発病1ヵ月から3ヵ月の間に冠動脈造影を行った300例について, 各臨床パラメーターと冠動脈異常について検討した. この時期にみられる冠動脈造影の異常所見はほとんど冠動脈瘤であり, この時期に動脈瘤がなく, 狭窄や閉塞のみの所見を来すことは極めてまれである. 冠動脈の異常頻度は300例中55例 (18%) であった. 造影で動脈瘤のあったものと, 正常者を対比し

て、両者間に有意差のみられた症状や検査所見を Fig. 2 に示す。

1. 一般的な症状と所見

まず1歳以下の男児(48例)ではグループに比べ有意に冠動脈異常を有する率が高く、冠動脈異常を有する例中、33%は1歳未満の男子例であ

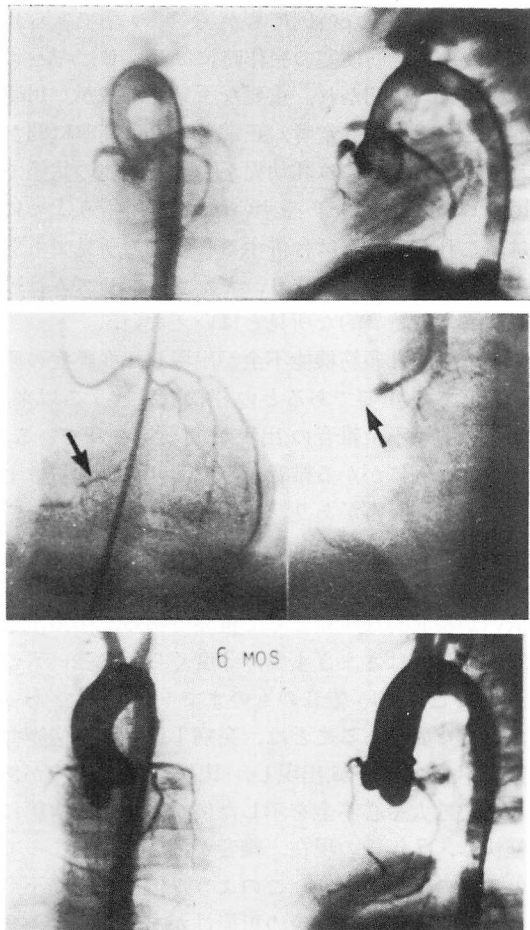


Fig. 1. Classification of the angiographic findings in Kawasaki disease.

In a total of 611 cases, which were examined by coronary angiography during one to three months after the onset of illness, aneurysm(s) was observed in 136 (22%) (top panel), and other abnormalities including obstruction, stenosis, irregular wall or collaterals were in 3 (0.5%) (middle panel). The remainder 472 (77%) were normal.

った。

2週間以上続く発熱や4週間以上続く赤沈の亢進(1時間 20 mm 以上)は冠動脈病変を有する例に多くみられた。これらの所見は、冠動脈所見に

	CORONARY ANGIOGRAPHY	
	abnormal (n:55)	normal (n:245)
ANGINA ATTACK (n:4)	7%	(p<0.005)
APICAL SYSTOLIC MURMUR (n:5)	9%	(p<0.005)
GALLOP RHYTHM (n:155/235)	90%	58% (p<0.005)
EKG of INFARCTION (n:7/229)	9%	0.8% (p<0.005)
CARDIOMEGALY: CTR>0.6 (n:10/275)	11%	2% (p<0.005)
PERICARDIAL EFFUSION: ECHO (n:14/52)	54%	19% (p<0.05)
2-D ECHO (n:14/58)	92%	4% (p<0.005)
AXILLAR ANEURYSM (n:5)	9%	(p<0.005)
BOY under 1yr of age (n:48)	32%	13% (p<0.005)
FEVER more than 2 wks (n:95)	72%	23% (p<0.005)
abnormal ESR more than 4 wk (n:53/177)	54%	32% (p<0.05)

Fig. 2. Clinical findings of Kawasaki disease with coronary artery lesions.

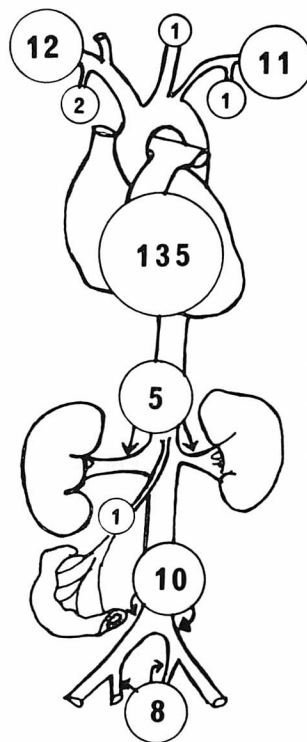


Fig. 3. Distribution of aneurysms in Kawasaki disease (n=513).

特異的なものではないが、炎症が強いという事実を示しており、炎症が強かった症例に冠動脈異常が多いのは当然のことと思われる。発熱はだれにでも評価できる最も簡単な所見であり、診断上有用であるが、ステロイドや大量のアスピリンを用いたときには多少発熱期間が短縮することもあり、その期間が短いときに異常がないと考えてはいけない。赤沈は下熱後も一般に異常を示していることが多く、特に下熱後に異常赤沈値が持続するときには、冠動脈の異常が多いように思うので、大切な所見であると考えられる。

毎日の診察にさいして腋窩を触診することも重要である。川崎病の動脈病変は冠動脈が主ではあるが、その次に異常の出現しやすいところは腋窩動脈である。動脈病変はそのほか Fig. 3 に示す部位にも出現するが、腋窩動脈に病変を有するそれらすべての例には冠動脈に異常がみられた。つまり腋窩に動脈瘤を触れたら、ほぼ間違いなく冠動脈に異常があると考えてよい。これは日常の診察で発見することのできる重要な所見である。腎動脈病変は、もしその閉塞がくれば、腎血管性高血圧を起す可能性がある。

## 2. 心血管系の所見

### 1) 急性心筋梗塞，狭心発作

心血管系の症状としては、まず冠動脈病変と最も関係ある狭心発作や心筋梗塞があげられる。我々は7例の経験がある。うち3例(発病4ヵ月，4年，6年後)は死亡，2例(発病22日，6ヵ月後)は救命できた。残りの2例は無痛性の梗塞で、あとに異常Q波を残した (Fig. 4)。これらはいずれも急性期(発病より3週間以内)にアスピリンなどの抗血栓剤は用いられていなかった。

このほか梗塞ではないが狭心痛を訴えたものが4例にみられ、いずれも冠動脈の狭窄，閉塞を伴っていた。このような例の頻度は低いが、かかる症状は冠動脈異常を強く示し、しかも極めて危険な症状であるので、これらの症状が出現したときには、ただちに適切に対応することが大切である。乳幼児の狭心発作の症状は成人のそれと異な

り、胸痛を訴える例は少なく、不機嫌，顔面蒼白，脈が弱い，腹痛，嘔吐などの症状がみられる。

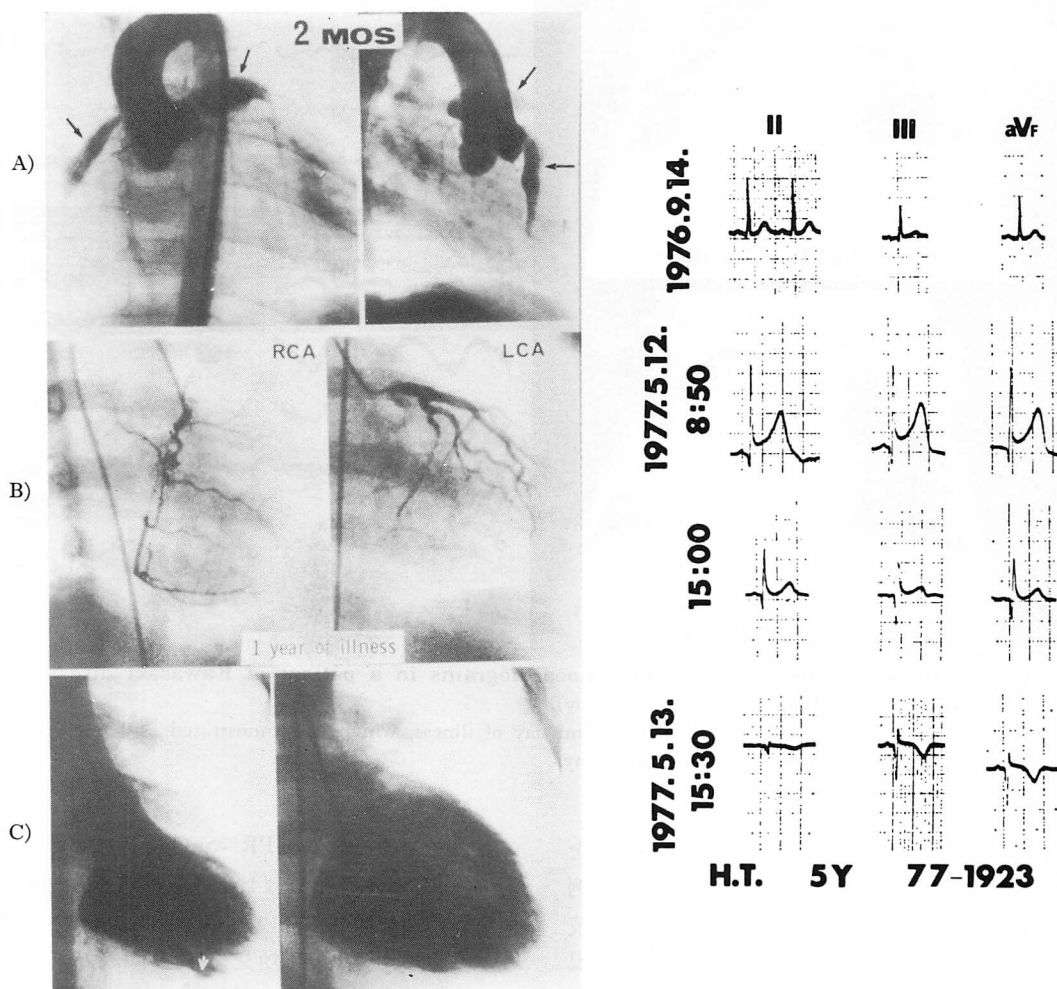
### 2) 心臓の聴診所見

心臓の聴診所見としては、まず発病1~2週頃にIII音性のギャロップリズムがみられる。これは冠動脈異常者のほとんどの例にみられるが、また一方、異常のない例にもかなりの率でみられる。成人の心筋梗塞の発作時にはしばしばギャロップリズムが聞かれ、重要な所見であるが、川崎病でこのように異常者，正常者ともに高率に聞かれるのは、1つには乳幼児が発熱その他の状態でhyperkineticになりやすいためと、もう1つには、これがしばしば合併する心筋炎の所見でもあるからであろう。つまり、ギャロップリズムは冠動脈異常に特異的な所見とはいえない。

川崎病で乳頭筋機能不全が出現し、弁膜症の原因としても重要であるとの指摘<sup>9)</sup>があつて以来、僧帽弁閉鎖不全雑音の出現が重要視されている。我々は5例にかかる雑音をみており、これらはすべて冠動脈異常があり、冠動脈の正常なグループにはこのような雑音の出現をみなかった。つまり、新しい僧帽弁閉鎖不全雑音の出現は、頻度は低いが特異的な所見として重要である。閉鎖不全雑音の強さはさまざまで、3度くらいの強いものから、ごく弱い雑音のものまでいろいろであった。ただ興味あることは、発病1週目より僧帽弁閉鎖不全の雑音が出現し、比較的強い逆流があり、心拡大や心不全を示した例が、その後次第に軽快し、7年後の現在、雑音が消失してしまっている例の経験があり、このような例は乳頭筋不全よりも、むしろ弁膜炎の可能性がある。また、まれに大動脈弁閉鎖不全の報告もある<sup>9)</sup>。

### 3) 心電図

心電図から情報が得られないか、いままで多くの検討がなされた<sup>9,10)</sup>。急性期にみられる心電図所見としては、PR延長，QT延長，相対的低電位，相対的T波平低化，ST低下，ST上昇，T波の尖鋭化，P波の尖鋭化，冠性T波，異常Q



**Fig. 4. Angiograms and electrocardiograms in a follow-up observation of a patient of Kawasaki disease with myocardial infarction (4-year-old boy).**

A): Coronary angiograms document large aneurysms of both the right and the left main coronary arteries (arrows). The electrocardiogram at that time (Sept. 14, 1976) is normal. The patient does not comply with his therapeutic regimen of aspirin, and 8 months after the acute illness (May 12, 1977) he experiences sudden abdominal pain, vomiting and pallor. The electrocardiogram at that time reveals S-T elevation in leads II, III and aVf with subsequent development of deep Q waves (May 13).

B): Follow-up coronary angiograms at 1 year show complete obstruction of the right coronary artery (RCA), but almost complete regression of the left coronary arterial (LCA) aneurysms.

C): Left ventricular angiograms show asynergy of the left ventricular inferior wall (arrow).

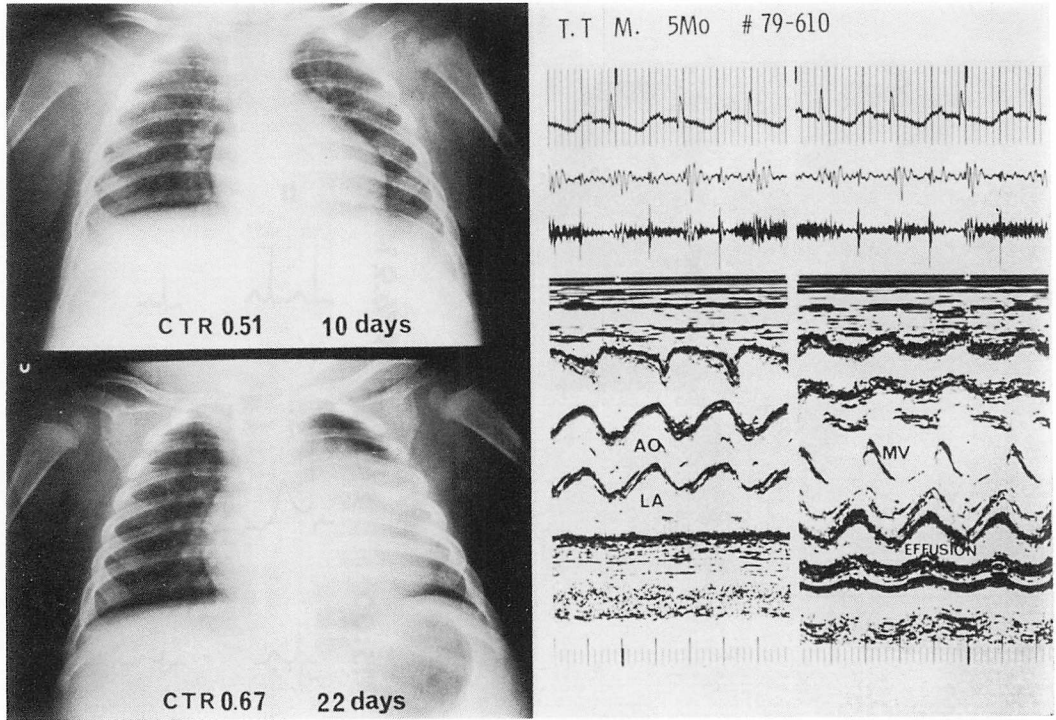


Fig. 5. Chest roentgenograms and echocardiograms in a patient of Kawasaki disease with pericardial effusion (5-month-old boy).

Pericardial effusion is observed on the 22nd day of illness, which is demonstrated as a massive echo-free space by M-mode echocardiography.

波および不整脈がある。これらの変化は心電図を頻回にとり、それぞれを比較するとほとんどの例にみられるが、冠動脈異常群には特に異常 Q 波が多くみられた。しかしこの所見も、55 例の異常者中わずかに 5 例 (9%) のみであり、頻度は低い。つまり冠動脈瘤があっても心筋虚血がなければ、異常 Q 波は当然出現しない。

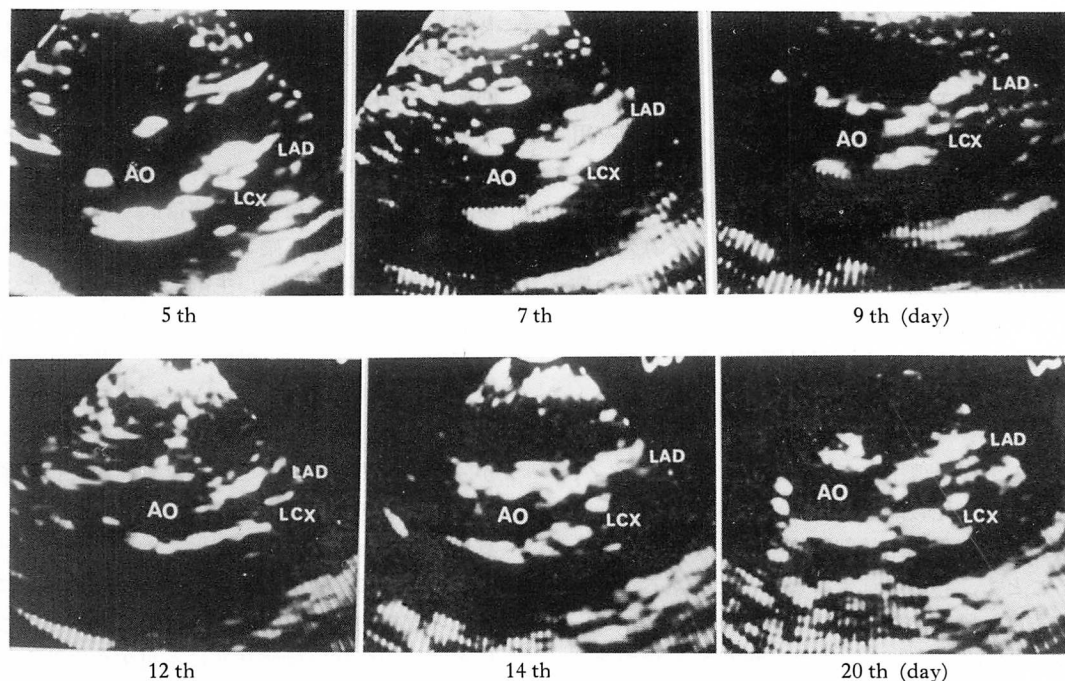
この Q 波所見は、心電図経過では、II, III, aVf 誘導や I, II 誘導の Q 波が明らかに深くなったり、V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> 誘導の QS パターンとして現われる。狭心発作を伴わない異常 Q 波も、冠動脈に異常のなかったグループ中に 2 例みられ、したがってこの Q 波は必ずしも心筋梗塞を示す所見とはいえない。これらの症例では数カ月のうちに Q 波が浅くなり、恒久的な異常として残らなかつ

た。相対的低電位、PR や QT の延長、一過性の ST の異常もしばしばみられるが、冠動脈異常群にやや頻度は高いが有意とはいえず、冠動脈異常を示す特異的な所見ではない。これらはおそらく心筋炎や心膜炎などによるものと思われる。

不整脈の出現頻度は意外に少ない。上室性期外収縮、WPW 症候群、心室性期外収縮および上室性頻拍がみられたが、不整脈のみの場合、それが元来あったものか否かの判断が困難で、診断的にあまり有用な所見とは思えない。

#### 4) 胸部レントゲン

心拡大はまずその基準が問題となるが、撮影の条件や呼吸で心胸郭比 (CTR) がかなり変わるため、我々は 0.6 以上のものを心拡大とした。冠動脈異常者 55 例中、心拡大を示したものはわずか



**Fig. 6. Two-dimensional echocardiograms demonstrating the serial changes in the coronary artery in a case of Kawasaki disease.**

Dilatation of the left main coronary artery appears on the 9th day of the illness.

6例(11%)であったが、正常群では2%で、両者間に有意差があった(Fig. 5)。心筋虚血においても心拡大を生じてよいが、このほか心筋炎や心膜炎(effusion)、僧帽弁閉鎖不全などに伴う心拡大も起こりうる。冠動脈異常のない例で心拡大を示したものは、心エコー図上心膜炎や心膜液貯留をみることが多く、心拡大は冠動脈病変に特異的ではない。冠動脈の石灰化は急性期にはみられず、我々の例では数年間で僅か3例にみられたのみである。これがもし出現すれば、後遺症の発見に役立つ。

##### 5) スコア表

このように、川崎病では冠動脈に閉塞性の病変がないかぎり、心疾患を示す臨床所見を呈しにくい。このことは冠動脈病変の診断を困難にし、ひいては血管造影における患者の選択にさいし、實際上困難を感じるものがしばしばである。浅井<sup>11)</sup>

はこれに対し日常診療で比較的得られやすいデータをもとにして、スコアシステムでスクリーニングする方法を考案した。このシステムは大別して年齢、性別などの疫学的因子、炎症症状の強さに関する因子、さらに心血管系の所見という3つの側面からなっているように思われ、点数が9点以上では高頻度に異常があり、一方、5点以下の例にはほとんど異常がないとしている。このスコアは簡便に用いられる点で有用であるが、問題点として、比較的頻回に、しかも正確に各パラメーターを記録していないと点数が低く出る可能性があることと、最近の断層心エコー図の検討から、点数の低いグループにもしばしば異常が認められることが挙げられる。我々の120例の検討でも、5点以下のグループで14例(18%)に異常がみられた。これらの例ではすべて心エコー図で異常が発見されており、したがってスコア表と心エコー図の



併用は、より正確な評価に必要なことと考えられる。

6) 断層心エコー図

Weyman ら<sup>12)</sup>が1976年に断層心エコー図を用いて左冠動脈主幹部の最初の記録を行いこれによって冠動脈疾患の形態学的アプローチが可能となってきた (Fig. 6). 川崎病にこの方法を導入したのは柳沢<sup>13)</sup>, 松尾ら<sup>14)</sup>であり、最近では多くの施設で用いられている<sup>15-18)</sup>.

この方法の導入により冠動脈瘤の診断が容易になり、アンジオ前の検査として威力を発揮するようになってきた。特に急性期における冠動脈病変はほとんど冠動脈瘤の形で現われることが多く、心エコー図で比較的とらえやすい病変であり、しかも左右の冠動脈主幹部に比較的多く病変がみられることも、評価に都合のよいことである。

方法は、第3,4肋間胸骨左縁にトランスジューサーをおき、大動脈弁の水平断面が記録できる位置に向け、その位置より超音波ビームを多少動かしながら冠動脈が良好に描出できる断面を探す。正常左冠動脈は左やや後方の左冠動脈洞より発し、右室流出路後方を左方に向かい、その後1 cm 以内で前下行枝と回旋枝に分岐する。回旋枝は後方に走る。

右冠動脈は大動脈の右やや前方の右冠動脈洞よ

り発し、右前方に走る。左冠動脈を描写する位置よりトランスジューサーをわずかに反時計方向に回転させるとよい記録ができる。

我々が冠動脈造影以前に心エコー図記録を行い、prospective study を行った140例についてみると、左冠動脈瘤の診断率は高く、左冠動脈に關してはかなりの正確さで判断できた (Table 1). 動脈拡大の軽度な例や、主幹部から離れたところに病変のある例では、診断を誤まることもある。

右冠動脈では、左冠動脈に比べ、診断率は低かった。最近我々はリニアスキャン法を用いて、より正確に右冠動脈を描写できないか検討しているが、この方法を用いると、右冠動脈が長い距離にわたって比較的正確に描写できることがわかり、有用な方法と考えている<sup>18)</sup>.

このように、断層法によってかなりの高率に冠動脈の直接的評価が可能となり、したがってこの検査法は川崎病冠動脈病変に不可欠の方法となった。

この方法のもう1つの利点は、何度も繰り返し施行し得ることであり、冠動脈瘤がいつ頃に発生するか、またどのような経過を辿るか、動脈瘤内の巨大な血栓の存在などの診断などが可能となってきている。心エコー図で経過を追うと、9~10病日頃に動脈瘤が形成されてくるようである<sup>17)</sup>. また急性期にごく軽度の動脈の拡大が起こり、1~2週のうちに regress し、血管造影をする頃には正常化してしまうような例があることも分ってきた。

心エコー図法では、このほか虚血性心疾患における重要な左心室の動き、ことに asynergy の判定や心機能の評価も可能である。

我々は冠動脈疾患以外に、急性期における心膜炎の診断に対して心エコー図を活用している。心嚢液貯留の発見には心エコー図が最も鋭敏であり、急性期にみると、その約35%に心膜炎が存在している。それらの例の多くには心膜炎特有の心電図所見がなく、また心拡大はあることもないこともある。川崎病で心拡大のある例の多くに心

Table 1. Prospective study on the echocardiographic evaluation of coronary artery aneurysms

		By linear scanner				n=140 cases	
LCA	Angio	2-D echo	Aneurysm	Obstruction or stenosis	Normal	Not evaluated	
	Aneurysm	n=43	43	0	0	0	
Obstruction or stenosis	n=8	0	6	0	2		
Normal	n=89	0	0	89	0		

		By linear scanner				n=140 cases	
RCA	Angio	2-D echo	Aneurysm	Obstruction or stenosis	Normal	Not evaluated	
	Aneurysm	n=31	31	0	0	0	
Obstruction or stenosis	n=15	0	11	1	3		
Normal	n=94	2	0	92	0		



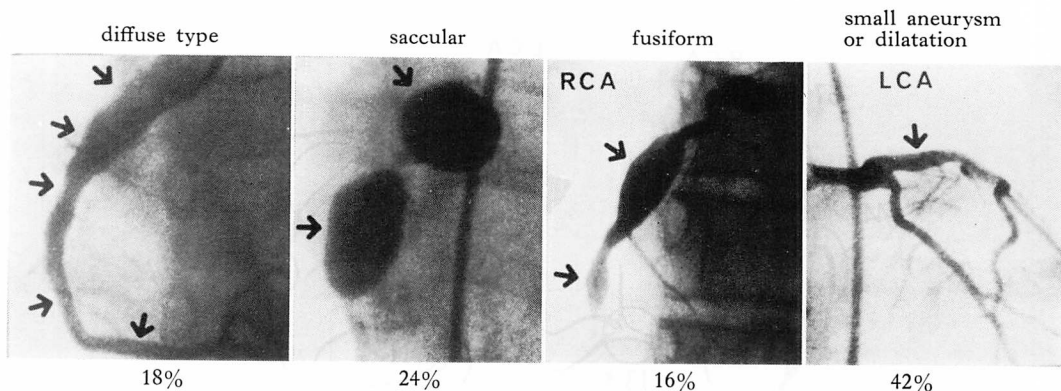


Fig. 7. Various appearances of aneurysms in Kawasaki disease (n=83).

膜炎が合併していることも分った。

今一つの問題として、長期に経過する川崎病の冠動脈病変に対して、心エコー図がどの程度診断的価値があるかという問題がある。急性期にできた冠動脈瘤は1~2年の経過でその半数は regress し、そのほかの例においても動脈瘤は縮小の傾向を示す。そのため、このような時期においては、心エコー図による評価が多少困難となってくると考えられる。動脈瘤がまだ存在すれば診断可能であるが、そうでない場合には冠動脈の狭窄や壁の不整、石灰化像あるいは動脈硬化像などを細かくみていくことが必要となり、この点、動脈瘤の診断よりも一層困難な点が存在するため、この問題には今後の検討が必要となる。

#### 7) 冠動脈造影

血管造影法は、草川ら<sup>5)</sup>や我々<sup>4)</sup>によって、1973年頃より川崎病の心血管病変の診断に導入され、最も確実な検査法となっており、心エコー図による診断法が導入された現在でも、冠動脈造影は、心血管病変の診断や病態の把握にはどうしても必要な検査である。しかしこの施設でも手軽にできる方法ではないことや、リスクが若干ある点など、すべての例に施行することには困難性がある。

##### a. 冠動脈造影所見

冠動脈造影の所見によって症例 A, B, C の 3

group に分類した (Fig. 1)。Group A は左右冠動脈に多発性または単発性の動脈瘤形成をみるもの、B 群は動脈瘤はないが、血管壁の不整、狭小化、蛇行、側副血行路のみられるもの、C 群は異常のないものである。

我々は MCLS と診断された例に、家族の同意を得て、急性期症状の消失した発病1ヵ月から3ヵ月の間に、ほぼ全例に冠動脈造影を行い、その数は現在まで611例に達している。その結果は group A 136例(22%)、group B 3例(0.5%)で、冠動脈異常を認める例は18.3%になる。この頻度は63例でまとめたさい<sup>19)</sup>(1976年)は20%、150例までのまとめ<sup>20)</sup>(1978年)17.3%で、大きな変化はなく、ほぼこの値が冠動脈瘤の出現頻度であるとみてよい。

この時期の冠動脈の変化はおもに動脈瘤形成で、瘤の形成は Fig. 7 に示すようにさまざまである。また発生部位はおもに冠動脈主幹部であるが、同時に末梢部の病変を伴っていることが多い (Fig. 8)。主幹部病変がなく末梢部病変のみの例は極めてまれである。狭窄や血管壁の不整のみの変化を示す例はほとんどない。しかし、後述するように、発病後1~2年を過ぎると、動脈瘤の所見は少なくなり、group B の狭窄や壁の不整、副血行路の所見を示す例が多くなる。

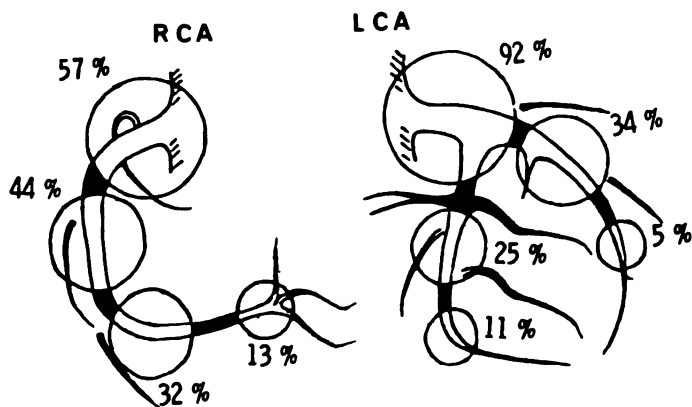


Fig. 8. Distribution of coronary aneurysms in Kawasaki disease.  
RCA=right coronary artery; LCA=left coronary artery.

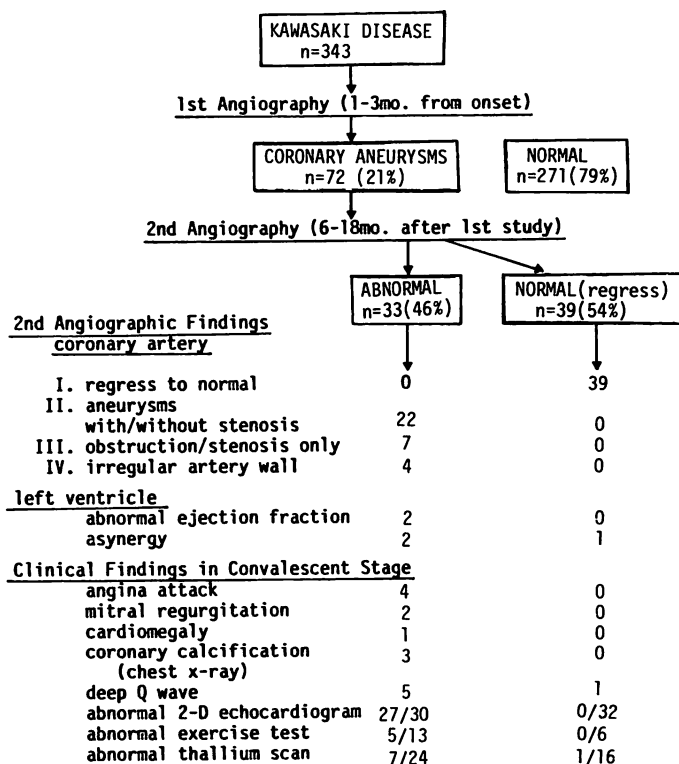
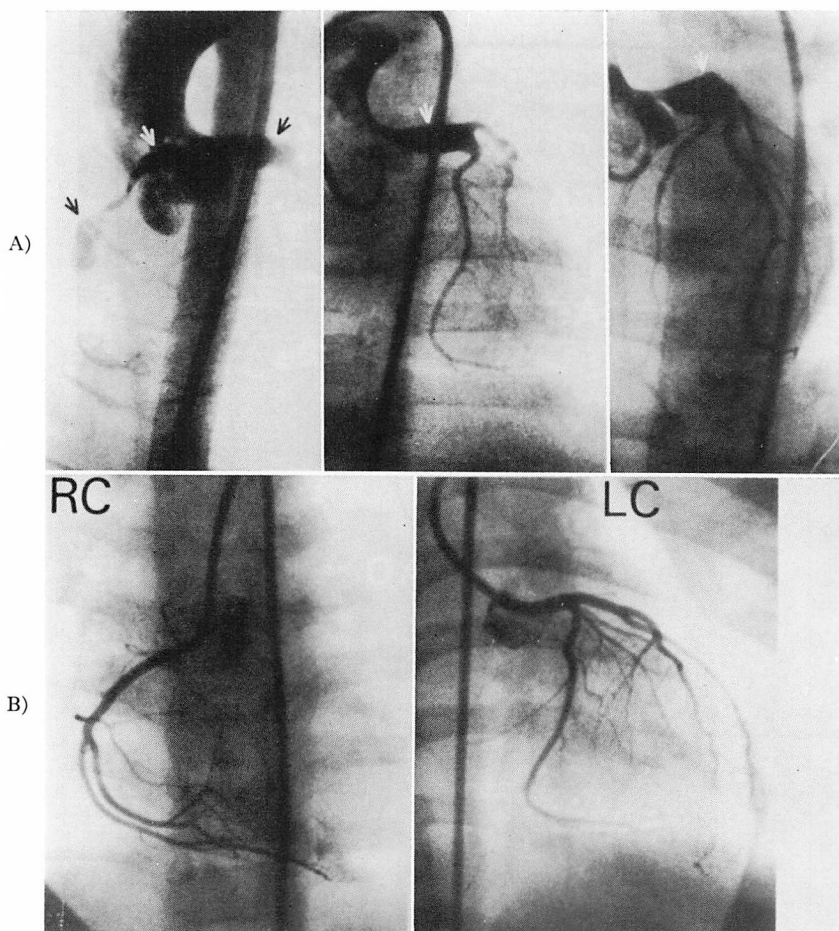


Fig. 9. Course of coronary aneurysms in Kawasaki disease in a serial angiographic studies (n=343).



**Fig. 10. Complete regression of coronary aneurysms evidenced by serial angiography in a patient with Kawasaki disease (9-month-old girl).**

This 9 month old baby girl presented with typical symptoms of Kawasaki disease and was treated with 30 mg/kg of aspirin.

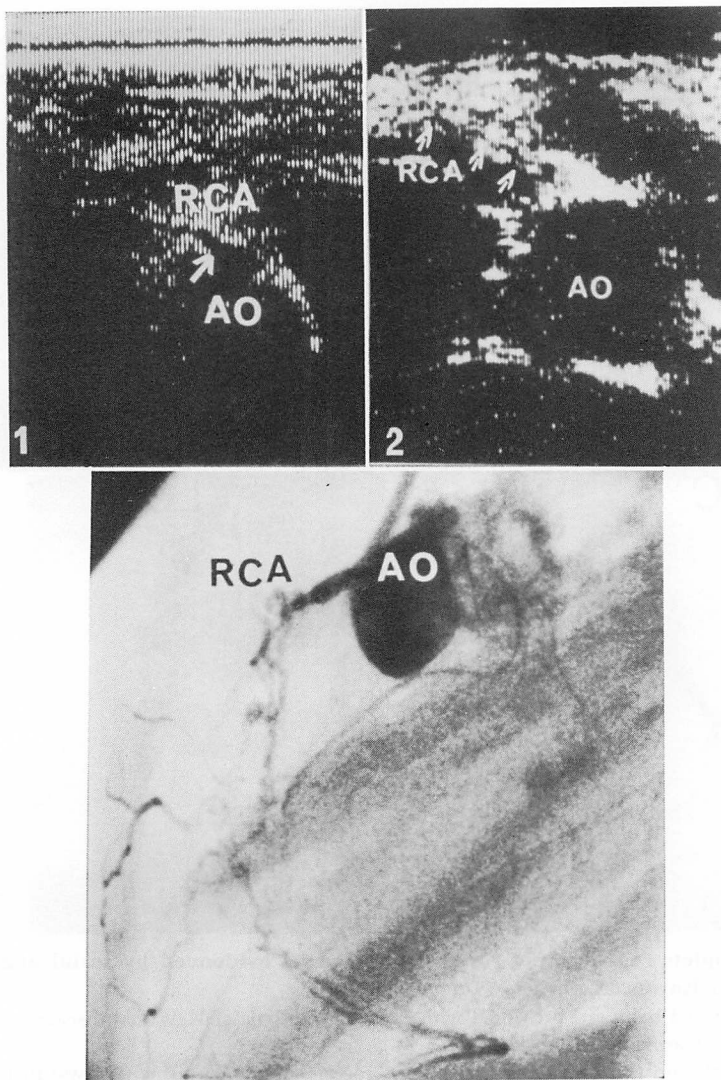
A) Angiography on the 28th day of the illness reveals large aneurysms (arrows) in both the right and left coronary arteries. Two-dimensional echocardiography reveals similar findings, though the electrocardiogram shows normal findings.

B) The patient remained asymptomatic and follow-up coronary angiograms 8 months after the acute illness show apparently normal right (RC) and left (LC) coronary arteries, suggesting regression of the coronary aneurysms.

#### b. 冠動脈造影所見の経時的変化

発症後6ヵ月未満の造影にさいして冠動脈瘤を認めた72例について、6ヵ月~2年後、ふたたび選択的冠動脈造影を行った(Fig. 9)。39例で動脈瘤が消失して造影所見の正常化がみられ、その他

の異常を残した例の大部分においても動脈瘤が改善傾向にあった。先に述べたように、病日3ヵ月未満における冠動脈瘤の頻度は22%であるが、6ヵ月以後にはそれが6.4%と著明に減少していた。Fig. 10はそのような1例を示す。



**Fig. 11. Obstructed lesions of coronary artery in Kawasaki disease.**

This 10-month-old boy presented with typical symptoms of Kawasaki disease and initial coronary angiography revealed multiple coronary aneurysms. The patient received supportive treatment without aspirin. He has remained free of ischemic symptoms. Follow-up angiograms 5 years after the acute illness demonstrates complete obstruction of the right coronary artery. Echocardiograms also show the obstruction or stenosis of the coronary artery (recorded by the use of 5 MHz, linear transducer).

動脈瘤の消失と残存に関係する因子を検討した結果、治癒例は発病から比較的早期の例で、乳児例で、動脈瘤の形は紡錐形を示し、拡張部分から非拡張部分へ滑らかに移行するもので、拡張度合

が著しくないものであった。残存した動脈瘤は拡張部分の末梢側に狭窄のある例、拡張部分から非拡張部への移行が急で鋭角をなしている例、また動脈瘤内径が大で 8 mm 以上のもの、MCLS

の発病が2歳以上であった例、発病から6ヵ月をすぎた古い例などであった。また動脈瘤のなかに血栓を形成すれば、当然、動脈瘤は治癒へ向かわないと考えられる。

小児、特に乳児の冠動脈造影には、方法論上多少の問題はあるが、我々は Judkins の original loop を乳幼児用に改変し、3種類のサイズの Judkins-Kato カテーテルを試作して用いている (Cook, Comp. 米国)。この方法では手技的にほとんど問題はなく、また合併症も経験していない。

動脈瘤のあった例には1~2年後にアンジオを再検しているが、どうしても選択的アンジオが必要である。

### 3. 冠動脈以外の血管病変

川崎病は全身の系統的な血管炎症候群であるから、冠動脈以外にも動脈瘤を形成することがある。我々の経験した川崎病513例中13例(2.5%)には冠動脈以外の血管に動脈瘤を認め、その内訳は腋窩動脈瘤10例、腸骨動脈瘤10例、腎動脈瘤4例、内胸動脈瘤3例であった。このほか、胆嚢動脈瘤、肝動脈瘤、大腿骨頭のペルテス様変化、眼底動脈障害などが報告されている。これら末梢動脈の病変によって多彩な臨床症状がみられ、一部には後遺症として残る場合もある。特に腎動脈瘤は腎の血流にも関係し、腎動脈に狭窄性病変を残せば腎血管性高血圧を起こすことも十分考えられ、今後は冠動脈以外の病変を有する例では全身的な follow-up が必要である。しかし上記の我々の13例では、その後の追跡において罹患血管の閉塞による臨床上的問題を起こした例はない。これらの動脈瘤も冠動脈と同様 regress することが多い。

#### 冠動脈性心疾患としての心血管後遺症

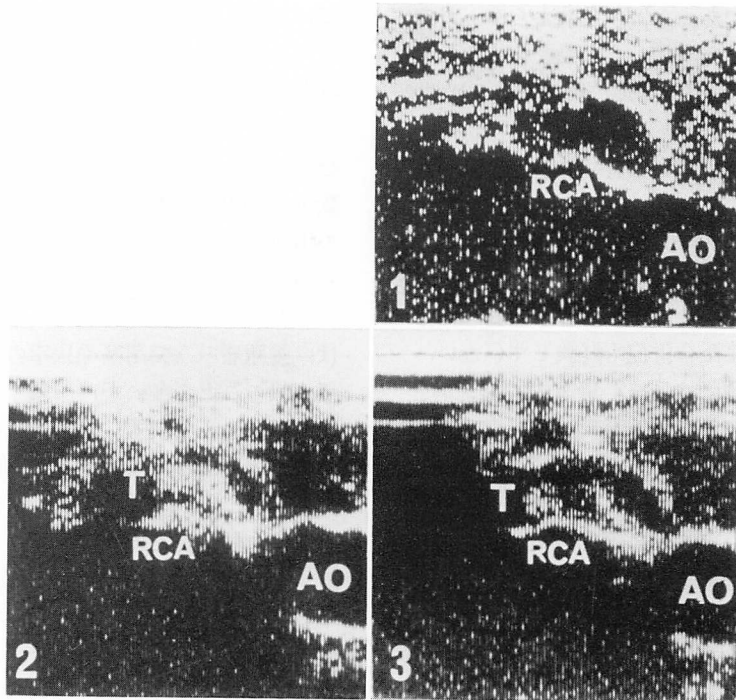
上述のように、急性期に動脈瘤を有した72例の冠動脈造影との再検あるいは follow-up study から、1~2年の経過で動脈瘤が消失して造影所見が正常化するものが約半数にみられることが分かった。このことについては我々は以前から指摘し

ていたが<sup>21,22)</sup>、冠動脈瘤を有する川崎病患児が、すべて急死や虚血性心臓病などの悲観的方向へのみ進展するとは限らないことを示す。これらの例では臨床症状もなく、心電図や運動負荷テスト、心筋シンチグラムなどはすべて正常で、その後の数年の follow-up で虚血性病変を思わせる所見の出現もみられていない (Fig. 11)。我々はこれらの例を臨床的 regression と呼んでいる<sup>22)</sup>。

一方、アンジオの再検で異常を残している例では、動脈瘤のみで閉塞や狭窄のないものは多くは無症状のことが多いが、閉塞・狭窄のある例では狭心発作や心筋梗塞、さらには数年後に突然死を来すこともある。また一部に弁膜症(僧帽弁、大動脈弁)として残る例もみられる。このさいこれらの虚血性病変をいかに診断するかが問題となる。

我々は、これらの問題に対して、断層心エコー図、タリウム心筋シンチグラム、および運動負荷テストを導入している。これらで冠動脈異常が疑われれば必ず選択的冠動脈造影をすべきであり、また狭窄性病変を残した例では、その程度や部位に応じて管理が必要で、その点ではトレッドミルを用いた運動負荷テストが有用である。また、このような例では虚血性心臓病へと進展する可能性があるため、成人にいたっても、十分な follow-up が必要である (Fig. 12)。

一方、アンジオの再検で regress した血管が、今後どのようになっていくかも重要な問題である。我々はそのような多数例を長期間 follow-up しているが、今までのところ、虚血性病変が出現したという確証を得てはいない。特に動脈瘤の regression 例の病理学的検討から<sup>23,24)</sup>、我々はこの所見が動脈硬化に類似していることを以前に指摘したが、加齢とともに他の coronary risk factor が加わってくるにつれ、早期動脈硬化へと進展する可能性は十分にある。心筋炎や心膜炎の予後については、心筋生検の検討に基づいて、長期に異常が残るとの報告もあるが<sup>25)</sup>、長期 follow-up study では後遺症としての病変、つまり心筋症や



**Fig. 12. Echocardiograms demonstrating the effect of intracoronary thrombolytic therapy.**

This 1-year and 7-months-old boy revealed a large coronary aneurysm of the right coronary artery. Six months later, a massive thrombus was recognized in the aneurysm. To prevent acute myocardial infarction, intracoronary thrombolysis using 80,000 u. of Urokinase was performed. The thrombus echo faded significantly by this procedure.

T=thrombus; AO=aorta.

緊縮性心膜炎などに進展する例はなく、病痕を残さない病変であろうと考えられる (Fig. 13).

#### 治療に対する考え方

川崎病治療の目標として、①原因的治療、②血管炎(炎症)をいかにおさえるか、③抗血栓治療(虚血性心臓病への進展を防ぐ)、④虚血性心臓病に進展した例の管理、治療、外科的療法、⑤動脈硬化への進展阻止などがある。原因的治療は今のところ望めないが、川崎病による急死や虚血性心臓病を予防するという、診療上さしこまれた問題がある。

これらに対して、今までにいくつかの対策が試みられてきた。1つは炎症に対するステロイド剤

の使用である。つぎに抗血栓の目的でワーファリンが用いられ、さらにアスピリンが用いられた。我々は血小板凝集能抑制の目的でアスピリン 30 mg/kg の投与を推奨した。治療法からみた冠動脈病変の頻度を評価してみると、ステロイド使用群に有意に異常が多かった。すなわちステロイドが有意に冠動脈病変の発生を抑えたというデータは今のところみられない。それに反し、死亡例の大部分にステロイドが用いられていること、ステロイドが動脈壁の内皮細胞や内膜の修復を阻害し、血栓形成に促進的に働く可能性があること、またアンジオによる追跡の結果では、虚血性心臓病に進展した例にステロイド剤使用例が有意に多かったことなどから、我々は川崎病に対する

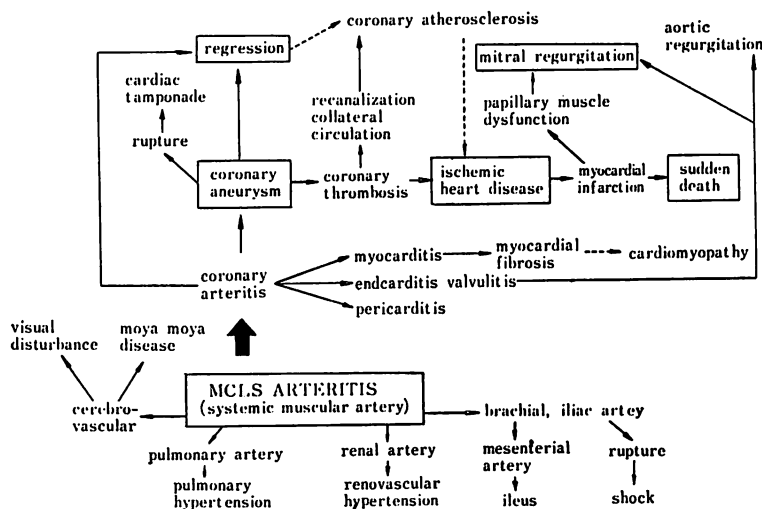


Fig. 13. Clinical spectrum and natural course of Kawasaki disease.

Table 2. Incidence of the coronary artery aneurysms (treated by different protocols)

PROTOCOLS	INCIDENCE OF CORONARY ANEURYSMS
1. PREDNISOLONE (2mg/kg for 2 weeks)	18/38 cases (47.3%)
2. ASPIRIN (30mg/kg)	68/354 (19.2%)
3. ANTIBIOTIC only	6/26 (23%)
92/418 cases (22%)	

ステロイド剤の使用には反対の立場をとっている<sup>26,27)</sup>。最近ステロイド大量投与(パルス)により動脈瘤の発生を予防できたとの報告があるが<sup>28)</sup>、まだ一般に認められていない。

一方、アスピリン使用群は、コントロール群に比べて、有意ではないが、異常頻度は低値を示していた。さらにアスピリン 30 mg/kg の使用が、川崎病の経過中に起こる血小板凝集能亢進を明らかに抑制している事実により<sup>29)</sup>、本剤は血栓形成を予防し、死亡を減少させる可能性を有している。また急性心筋梗塞の治療、または予防に我々はウロキナーゼによる intracoronary thrombolysis を試みて、良い結果を得ている<sup>30)</sup>。また近年、冠動脈の閉塞を起こすような例には外科的治療の適

用例も増えてきている<sup>31,32)</sup>。このような外科的治療は生命に危険が生じ得る場合や、著しい機能不全例で行われるべきであり、また長期予後も十分検討さるべきである。長期的にみて、動脈硬化への進展を予防するということも、今後必要になってくるであろう。他の動脈硬化リスクファクターをできるだけ避け、ビタミン E や抗凝血剤の長期投与も検討すべきである。

## 要 約

1973年1月より1982年9月までに冠動脈造影をされた611例の川崎病につき、その心血管病変の診断と治療、予後に関して検討した。

1) 急性期をすぎたの冠動脈病変はおもに動脈



瘤形成で, 22% にみられた. 2) 非観血的診断としては断層心エコー図が最も有用であった. 心エコー図の検討では, 瘤の形成は10病日前後であった. また高周波 (5 MHz) のリニアトランスジューサーを用いると, 右冠動脈や狭窄病変がよく評価できた. 3) 心エコー図で心膜炎が約35% に出現することが分った. 4) 急性期に冠動脈瘤のみられた72例を follow-up し, 5~18ヵ月後にアンジオを再検した. 39例にアンジオ上の regression がみられ, これらの例は無症状で, 他の検査(運動負荷テスト, タリウム心筋シンチなど)でもすべて正常であり, 虚血性心臓病へと進展したものはみられなかった(最長10年の follow-up). 他の33例では狭窄, 閉塞病変を残したり, 動脈瘤の残存がみられた. この中から3例の急死がみられ, それらはすべて心筋梗塞であった.

ステロイド剤は血管炎に対して有効であるという結果は得られず, 病初期からのアスピリン使用群に比べ, ステロイド投与群では冠動脈の虚血性病変への進行がむしろ有意に高かった. アスピリンなどの抗血栓療法が重要であると考えられる. また急性心筋梗塞の治療ないし予防に対し, ウロキナーゼによる intracoronary thrombolysis は有効であった. 以上の結果より, 次の結論を得た.

1. 川崎病は小児の心疾患の新しい原因として注目される.

2. 特に小児の虚血性心臓病の第一の原因となる. また, 弁膜症, 心筋炎, 心膜炎の重要な原因である.

3. 急性期にできた冠動脈瘤は約半数が regress するが, この点は, 川崎病血管炎の特徴である.

4. 冠動脈病変の虚血性心疾患への進展が川崎病全体の約8% にみられ, これは永続的な異常として残る. また急死の可能性もある. これらの病変は今後内科領域の問題に発展し, 成人の虚血性心臓病の原因の1つに川崎病が含まれることになる.

5. 血管炎の名残りが動脈硬化のリスク因子と

なりうる.

6. 治療の当面の目標は抗血栓治療であり, これにはアスピリンが有効である.

## 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リンパ腺症候群. アレルギー 16: 178, 1967
- 2) 山本高治郎, 木村順子: 急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群(川崎)——広義皮膚粘膜リンパ腺症候群もしくは多形滲出性紅斑(Stevens-Johnson)の1亜型——に合併した心炎の1例. 小児科臨床 21: 336, 1968
- 3) 小児 MCLS 研究班(班長: 神前章雄): 小児 MCLS 予備調査成績(中間報告), 1971. 5. 31
- 4) 加藤裕久, 小池茂之, 山本正士, 伊藤祐士, 矢野英二: MCLS における冠動脈病変——冠動脈造影による検討. 小児科臨床 27: 789, 1974
- 5) 浅井利夫, 草川三治: 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群(MCLS)の冠動脈造影所見. 日本医事新報 2594: 37, 1974
- 6) 浜田 勇, 高尾篤良, 三森重和, 中沢 誠, 高見沢邦武, 今井三喜, 飯沼初枝, 小泉幸雄, 志田 寛: 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群の心・血管系合併症. 臨床小児医学 21: 163, 1973
- 7) Fujiwara H, Hamashima Y: Pathology of the heart in Kawasaki disease. Pediatrics 61: 100, 1979
- 8) Honda S, Matsumoto H, Mizoguchi Y: Aortic regurgitation following acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) in an infant. Jpn Circ J 43: 463, 1979
- 9) 浅井利夫: MCLS の心臓障害に関する研究: 心電図変化について. 日児誌 80: 60, 1976
- 10) 尾内善四郎, 田中和彦, 新川正治, 後藤正勝, 金原主幸, 富沢宗多, 楠 智一: 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群に関する研究. I. 心臓障害について. 日小会誌 77: 320, 1973
- 11) 浅井利夫, 木口博之, 渡辺千春, 草川三治: 川崎病の心臓障害に関する研究. とくに冠動脈造影の適応について. 小児科臨床 29: 1086, 1976
- 12) Weyman A, Feigenbaum H, Dillon JC, Johnston KW, Eggleton RC: Noninvasive visualization of the left coronary artery by cross-sectional echocardiography. Circulation 54: 169, 1976
- 13) 柳沢正義: 川崎病の心臓障害, 昭和51年度厚生省心身障害研究班報告書, p 71, 1977
- 14) 松尾裕英, 松本正幸, 浜中康彦: 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群(MCLS)における冠動脈瘤の超音波像について. 日超医講演論文集 31: 139, 1977
- 15) Yoshikawa J, Yanagihara K, Okaki T, Kato H, Takagi Y, Okumachi F, Fukaya T, Tomita Y, Baba K: Cross-sectional echocardiographic dig-

- nosis of coronary artery aneurysm in patients with the mucocutaneous lymph node syndrome. *Circulation* **59**: 133, 1979
- 16) Hiraishi S, Yashiro K, Kusano S: Noninvasive visualization of coronary artery aneurysms in infants and young children with mucocutaneous lymph node syndrome with two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* **43**: 1225, 1979
  - 17) Hirose O, Misawa H, Kijima Y: Two-dimensional echocardiography of coronary artery in Kawasaki disease (MCLS); Detection, changes in acute phase, and follow-up observation of the aneurysm. *J Cardiology* **11**: 89, 1981
  - 18) Ichinose E, Eto Y, Takechi T, Kato H: Two-dimensional echocardiographic study of coronary artery lesion in Kawasaki disease; A new approach to visualize the right coronary artery. *J Cardiology* **12**: 111, 1982
  - 19) 加藤裕久, 小池茂之: MCLS における心臓障害. *日本臨床* **34**: 248, 1976
  - 20) Kato H, Koike S, Tanaka C, Yokochi K, Yoshioka F, Takeuchi S, Matsunaga S, Yokoyama T: Coronary heart disease in Kawasaki disease. *Jpn Circ J* **43**: 469, 1979
  - 21) Kato H, Koike S, Yamamoto M, Ito Y, Yano E: Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediat* **86**: 892, 1975
  - 22) Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, Takechi T, Matsunaga S, Suzuki K, Rikitake N: Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: Serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol* **49**: 1758, 1982
  - 23) Sasaguri Y, Kato H: Regression of aneurysms in Kawasaki disease: A pathological study. *J Pediat* **100**: 225, 1982
  - 24) 笹栗靖之, 加藤裕久, 小池茂之, 横山 隆, 荻田総一郎, 伊藤祐士: 川崎病多発動脈瘤の病理学的検討, とくに動脈瘤消退と動脈硬化への進展に関する考察. *小児科臨床* **32**: 1521, 1979
  - 25) Yutani C, Okano K, Kamiya T, Oguchi C, Kozuka T, Ota M: Histopathological study of right endomyocardial biopsy of Kawasaki disease. *Br Heart J* **43**: 589, 1980
  - 26) 加藤裕久, 小池茂之, 横山 隆: 川崎病と冠動脈障害. *医学のあゆみ* **108**: 1040, 1979
  - 27) Kato H, Koike S, Yokoyama T: Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* **63**: 892, 1980
  - 28) Kijima Y, Kamiya T, Suzuki A, Hirose O, Manabe H: A trial procedure to prevent aneurysm formation of the coronary arteries by steroid pulse therapy in Kawasaki disease. *Jpn Circ J* **46**: 1239, 1982
  - 29) Yokoyama T, Kato H, Ichinose E: Aspirin treatment and platelet function in Kawasaki disease. *Kurume Med J* **27**: 540, 1980
  - 30) 一ノ瀬英世, 加藤裕久, 川上 晃, 松永伸二: 小児科, 投稿中
  - 31) Kitamura S, Kawashima Y, Fujita T, Mori T, Oyama C, Fujino M, Kozuka T, Nishizaki K, Manabe H: Aortocoronary bypass grafting in a child with coronary artery obstruction due to mucocutaneous lymph node syndrome. Report of a case. *Circulation* **53**: 1035, 1976
  - 32) Suma K, Takeuchi Y, Shiroma K, Tsuji T, Inoue K, Yoshikawa T, Koyama Y, Narumi J, Asai T, Kusakawa S: Cardiac surgery of eight children with Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Jpn Heart J* **22**: 605, 1981