

γグロブリン療法反応川崎病の冠動脈病変

中田 利正

青森県立中央病院小児科

Key words:

Kawasaki disease, coronary arterial lesion, gammaglobulin

Coronary Arterial Lesions in Patients with Gammaglobulin-responsive Kawasaki Disease

Toshimasa Nakada

Department of Pediatrics, Aomori Prefectural Central Hospital, Aomori, Japan

Background: Clinical features of coronary arterial lesions in patients with gammaglobulin (IVIG)-responsive Kawasaki disease remain unclear.

Method: A retrospective study.

Results: A total of 120 of 132 patients with Kawasaki disease who presented from January 1991 to December 2005 and were treated with IVIG responded to treatment (91%). The prevalence rate of coronary arterial lesion was 19% in the acute stage, 7% at the thirtieth day from the onset of disease, and 1% five years after the onset. The maximum internal diameter of the coronary artery in the acute stage was 5 mm. One of the patients had a coronary arterial lesion five years after the onset, which was a recurrence. His selective coronary arteriogram 3 years and 11 months after the onset showed a moderate-sized aneurysm, but no stenosis appeared.

Conclusion: The final result of coronary arterial lesions in IVIG-responsive Kawasaki disease was good. Patients with relapse might still have lesions in the convalescent stage.

要 旨

背景：γグロブリン療法 (IVIG) 反応川崎病の冠動脈病変については不明な点が多い。

目的：IVIG反応川崎病における冠動脈病変の臨床的特徴を明らかにすること。

対象：1991～2005年に発症し急性期治療としてIVIG投与を受けたIVIG反応川崎病120例。

方法：後方視的検討。

結果：IVIG投与を受けた川崎病132例中反応例は120例(91%)であった。一過性拡大を含む急性期冠動脈拡大性病変合併例は23例(19%)、30病日における冠動脈病変残存例は8例(7%)であった。急性期最大冠動脈内径は5mmで巨大冠動脈瘤合併例はなかった。発症から5年後の冠動脈病変残存例は1例(1%)であった。この1例は再発例で、発症から3年11カ月後の選択的冠動脈造影による評価では、右中等度瘤を認めたものの狭窄性病変はなかった。

結論：IVIG反応川崎病における冠動脈病変の転帰は良好であるが、再発例では遠隔期冠動脈病変残存リスクに注意が必要である。

緒 言

γグロブリン療法 (IVIG) により、速やかに解熱する川崎病、すなわちIVIG反応川崎病の一部にも冠動脈病変が合併することが知られているが、その臨床的特徴

について記載してある報告は少ない^{1, 2)}。このようなIVIG反応川崎病に合併する冠動脈病変の臨床的特徴を明らかにすることを目的として自験例を検討したので報告する。

平成19年8月20日受付

平成20年2月12日受理

別刷請求先：〒030-8553 青森市東造道 2-1-1

青森県立中央病院小児科 中田 利正

対象および方法

対象は1991年1月～2005年12月に発症し、当科でIVIGを受けた川崎病症例のうち、IVIG反応例とした。治療開始前にすでに冠動脈瘤を合併していた症例も含めた。再発例は新たな1例として扱わなかった。再発例の定義は南里らの定義³⁾に従い、再燃例と区別し、初発時より少なくとも2カ月以上経過している症例を再発例とした。これらの症例を後方視的に検討した。

IVIG反応例の定義は、初回IVIG終了後72時間以内に体温が37.5°C未満となり、それが24時間以上持続した症例とした。

IVIGはできるだけ5～7病日に開始し、総量1～2g/kgを投与することとして、1991年から1998年までは200～400mg/kg/日×3～5日間で、1999年からは1～2g/kg/日×1～2日間で投与する方法が基本的投与方法として用いられた。追加投与も同様の方法で行われたが、冠動脈内径が4mm以上の症例に対しては1日最大量を1g/kgまでとした。IVIGの適応基準は原則として原田のスコア⁴⁾に従った。ウリナスタチンは5,000単位/kg×3回/日×4～6日間投与を基本的投与方法とした。

心エコー図における冠動脈拡大性病変の定義は、冠動脈内径が5歳未満で3mm以上、5歳以上で4mm以上、または隣接するセグメントの1.5倍以上とした。冠動脈瘤のサイズは内径4mm未満を小瘤、4mm以上8mm未満を中等度瘤、8mm以上を巨大瘤とした。

結 果

1991年1月～2005年12月に発症し、当科で急性期治療を受けた川崎病症例は157例であった。このうち5例が再発した。さらにこの5例中1例が再々発した。157例中132例(84%)にIVIGが施行された。IVIGを受けた132例中、反応例は120例(91%)であった。このうち2例が再発した。また、再燃のためIVIG追加、ウリナスタチン投与を受けたのは2例で、IVIG追加が1例に、ウリナスタチン投与が1例に施行された。ステロイド投与、血漿交換療法、免疫抑制剤投与が行われた症例はなかった。

一過性拡大を含む急性期冠動脈拡大性病変合併例は120例中23例(19%)で、急性期最大冠動脈内径の内訳は3mmが16例、4mmが6例、5mmが1例であった。内径8mm以上の巨大冠動脈瘤合併例はなかった。冠動脈病変部位の内訳は両側6例、左側12例、右側5例であった。

30病日における冠動脈病変残存例は120例中8例(7%)であった。これら8例のまとめをTable 1に示し

た。性比は男/女 = 5/3、発症年齢は中央値2歳3.5カ月(4カ月～7歳7カ月)で3歳以上の年長例が4/8 = 50%であった。

前期(1998年以前)、後期(1999年以降)別の冠動脈病変合併率は、おのおの急性期では14/58 = 24%、9/62 = 15%、30病日では4/58 = 7%、4/62 = 6%であった。

30病日における残存例8例のうち7例に選択的冠動脈造影(coronary angiography : CAG)が行われた。この7例の最終CAG施行時およびCAGが施行できなかった1例(patient 2)の最終心エコー図施行時における冠動脈病変の転帰を検討した。発症から最終CAG施行時(patient 2は最終心エコー図施行時)の期間は中央値4年9カ月(6カ月～11年8カ月)であった。冠動脈病変が残存したのは1例(patient 7, Table 1)で、ほかの7例においてはすべて退縮していた。冠動脈病変が残存した1例は再発例であった。この症例は4歳2カ月時に初発し、左右冠動脈に5mmの瘤を合併した。4歳10カ月時に再発したが、その後、左冠動脈瘤は退縮した。8歳1カ月時のCAG所見では右冠動脈中等度瘤残存を認めたものの、狭窄性病変合併はなかった。

考 察

IVIG反応川崎病における冠動脈病変合併率に関して床枝ら⁵⁾は発症から1カ月以内で8%、1カ月以降で2%と報告している。自験例ではおのおの19%、7%と高率であった。この原因の一つはIVIGプロトコルの違いが考えられる。自験例では1回大量投与方法よりも冠動脈瘤予防効果が低い分割投与方法が含まれているのに対し、床枝らの症例はすべて2g/kg、1回投与方法であり、自験例よりもIVIGによるより優れた冠動脈瘤予防効果が反映された結果であったと考えられる。この根拠の一つとして自験例の冠動脈病変合併率が前期で高い傾向にあったことがある。

川崎病年長発症例では、初診が遅く、再発例が多い。またIVIG投与率が低く、治療開始が遅い。このため心血管後遺症の合併率が高い⁶⁾。冠動脈病変を合併した川崎病症例の発症年齢に関しては、IVIG反応例は不応例より有意に高く、IVIG反応例では50%以上の症例が3歳以上の年長例であったと報告されている²⁾。自験例でも30病日で冠動脈病変を合併したIVIG反応例の50%が3歳以上の年長発症例であった。これらの知見から、年長例ではIVIG施行後、速やかに解熱しても冠動脈病変合併に注意が必要であると考えられた。自験例のIVIG不応例は12例であった。このうち30病日に冠動脈病変を合併した症例は3例で、発症月齢は4、17、36カ月であった。症例数が少なく、IVIG反応例と

Table 1 Patients with coronary arterial lesion on the 30th day of illness

Patient No.	Sex	Age of onset (months)	Coronary lesion	Outcome
1	male	36	4 mm, bilateral	regressed (128)
2	male	9	4 mm, bilateral	regressed (59)
3	female	4	4 mm, right	regressed (140)
4	female	45	4 mm, left	regressed (55)
5	female	91	4 mm, right	regressed (85)
6	male	11	3 mm, left	regressed (6)
7	male	50	5 mm, bilateral	AN persisted (47)
8	male	19	4 mm, bilateral	regressed (9)

Coronary lesion presents maximal internal diameter of coronary artery in acute stage and location of the lesion. The numbers in parentheses indicate the follow-up period from the onset (months). Patient 7 was a recurrent case.

AN: coronary arterial aneurysm

の統計学的検討ができなかったが、3歳発症例が1例含まれていた。

IVIG反応例に合併した冠動脈瘤の重症度に関しては、土井らの報告²⁾では冠動脈内径についての記載はないものの、巨大瘤はなく、すべて一過性拡大であった。津田ら¹⁾の8例では巨大瘤、中等度瘤、小瘤がそれぞれ、2例、3例、3例であった。このような冠動脈瘤の重症度の差が生じる要因としては、発症年度によるIVIGプロトコルを含めた治療法の差異、治療開始時期を含めた初期対応の違い、初回IVIG後の再燃の有無を含めた臨床経過・重症度の差、などが考えられる。自験例では巨大瘤はなく、中等度瘤、小瘤がおのおの30%、70%で、中等度瘤も急性期最大冠動脈内径が5mm以下であった。一般に中等度瘤の転帰は、冠動脈内径5mm以下の症例では6mm以上の症例に比較して良好である⁷⁾。今回の結果でも発症から約5年後の転帰は良好で、30病日で病変が残存していた8例中7例(88%)で瘤退縮が認められ、瘤残存例においても狭窄性病変合併はなかった。遠隔期に狭窄性病変がなかった点は津田ら¹⁾の結果と同様であり、IVIG反応例においては冠動脈瘤が合併しても遠隔期の狭窄性病変合併リスクは低い可能性が示唆された。

今回の結果で遠隔期に冠動脈病変を残存した症例は再発例のみであった。再発例は臨床経過の重症化リスクが初発例に比べて高く、遠隔期に冠動脈病変を残すことが多い⁸⁾。Patient 7も初発時、再発時ともIVIGに対する反応は良好であったにもかかわらず、遠隔期に冠動脈瘤を残存した。IVIG反応例では冠動脈病変残存リスクは低いものの、再発例では病変残存に注意が必要であると考えられた。

本研究のリミテーションは、一施設における後方視的研究であること、症例数が少ないこと、経過観察期

間が短いこと、などである。今後、多数例の前方視的研究において長期経過観察例の知見が集積されれば、IVIG反応川崎病の冠動脈病変の特徴がより明確になると考えられる。

結 語

IVIG反応川崎病における冠動脈病変の転帰は良好であるが、再発例では遠隔期冠動脈病変残存リスクに注意が必要である。稿を終えるにあたり、診療に携わった方々に感謝します。

【参考文献】

- 1) 津田悦子, 澤田博文, 茶堂 宏, ほか: ガンマグロブリン製剤不応症例の川崎病冠動脈障害について. *Prog Med* 1997; **17**: 1843-1848
- 2) 土井弥寿子, 鮎澤 衛, 唐澤賢祐, ほか: 川崎病ガンマグロブリン療法に対する不応例または無効例の病型別特徴. *小児臨* 1998; **51**: 259-264
- 3) 南里月美, 福田宏志: 川崎病再発12例と同胞発症4組の検討—再発3回・4回各1例および双生児同時再発例を含む. *小児科* 1983; **24**: 357-362
- 4) 原田研介: 川崎病治療の最近の進歩: ガンマ・グロブリン療法. *小児内科* 1990; **22**: 1847-1851
- 5) 床枝康伸, 林 郁子: 川崎病における静注免疫グロブリン療法(IVIg)不応症例の検討. *小児臨* 2007; **60**: 1577-1585
- 6) 阪上尊彦, 牟田広実, 石井正浩, ほか: 川崎病年長例の検討—第16回全国調査より. *日小児会誌* 2004; **108**: 1043-1046
- 7) 中田利正: 川崎病による中等度冠動脈瘤—急性期臨床所見と遠隔期選択的冠動脈造影所見の比較検討. *小児臨* 2006; **59**: 2111-2116
- 8) 中田利正: 川崎病再発例の検討. *小児臨* 2005; **58**: 977-983