

γグロブリン治療反応性川崎病の冠動脈拡大病変 —冠動脈拡大診断基準はこのままでいいのか?—

国立成育医療センター循環器科
賀藤 均

超大量γグロブリン療法(intravenous immunoglobulin: IVIG)抵抗性川崎病(Kawasaki disease: KD)において冠動脈病変(coronary artery lesion: CAL)合併率が高いことは多くの報告から周知のとおりである。しかし、本雑誌掲載の中田の論文で述べられているように、初回のIVIG後、速やかに炎症反応が消退して解熱するKD(IVIG反応性KD)では、冠動脈の予後について一部の報告はあるものの^{1, 2)}、大規模な調査検討はされていない。冠動脈の予後はおおむね良好であろうと思われてきただけであり、具体的なエビデンスがないのが現状である。これは、IVIG抵抗性KDに注目が集まっていたことによるものであろう³⁾。中田の論文によると、IVIG反応性KDのCAL合併率は、急性期で19%、1カ月時点で7%、5年後は1%だったとしている³⁾。床枝らの報告によれば、2g/kg/回のIVIGの治療1回で解熱した反応性KD 92例のうち、1カ月以内のCAL合併例は7例で7.6%、1カ月以降もCALが残存したのは2例で2.2%だったとしている²⁾。急性期での比較はできないが、IVIG反応性KDで1カ月以上もCALが残存するのは1~2%ということになり、これら2つの報告には大きな違いはなさそうである。従来から厚生省川崎病全国疫学調査事務局が定期的に行ってきた大規模調査では、IVIGに対する反応性と冠動脈病変合併の関係については述べられていない⁴⁾。Satouらは、第10病日以内に、2g/kgのIVIGを投与した場合、約5%に冠動脈の変化が現れると報告している⁵⁾。しかし、IVIG抵抗性と反応性との区別はされていない。世界的にも重要な本邦の川崎病大規模調査で、IVIG反応性KDでのCAL予後の検討を加えていただければと願う。

他方、基本的な問題が最近生じている。それは、冠動脈拡大基準は正しいのかということである。1984年に、厚生省川崎病研究班は川崎病冠動脈障害基準を示した。すなわち、5歳以下では冠動脈内径3mm以上、5歳を超えると4mm以上または近接する冠動脈径の1.5倍以上の径を異常と定義した⁶⁾。現在でも、この基準が世界で使用されることが多い。しかし、この厚生省研究班が提唱した冠動脈拡張診断基準は体格の要因を考慮していない。単なる「任意」の冠動脈径の基準である。2007年にMcCrinkleらは、最適と思われる治療(ステロイドパルス療法+IVIG)が施行された190例のKDで冠動脈径の経過について検討している⁷⁾。彼らは、2004年にAmerican Heart Associationから発表された体表面積(BSA)と冠動脈径に関する非線形回帰式⁸⁾を基に計算されたzスコアを用いて、右冠動脈近位部、左前下行枝近位部での径を検討している。その結果、1)治療前の最初に計測された冠動脈径が最も大きかった(zスコアの中央値は1.43)、2)治療後1週間、5週間後と時間の経過とともに縮小していく傾向があるものの、5週間後の径でも依然として多くの患者で正常より大きかった、3)治療前、治療後1週間の計測値では、全症例の5パーセントタイトルのzスコアがほぼゼロに等しかった(すなわち、大多数のKD患者で冠動脈径は正常より大きい)、4)少なくとも1回、右冠動脈近位部または左前下行枝のどちらかの冠動脈径のzスコアが2.5以上だった患者は全体の26%だった⁷⁾。これを1984年の厚生省研究班の基準に照らして判断すると23%がCALと判断されたとしている。de ZorghiらはBSAから換算した冠動脈径を基準に判断すると、日本の厚生省基準では正常とされた患者の27%で、zスコアが2.0以上まで大きくなった冠動脈病変が、少なくとも1カ所あったとしている⁹⁾。すなわち、従来の日本の厚生省基準は、正常冠動脈径を過小評価している可能性があると彼らは述べている。ほぼ同様の内容の報告を黒飛らが2001年に報告している¹⁰⁾。彼らは、彼ら自身でコントロール群の冠動脈径(右冠動脈、左冠動脈主幹部、左前下行枝)とBSAの関係を求めて、そのデータを基に、従来の厚生省基準では冠動脈障害がないとされたKD43例の冠動脈径を再評価した。その結果、1)厚生省基準で異常とされなかったKD患者の急性期冠動脈径(検討した3カ所すべて)はコントロール群より有意に大きかった、2)厚生省基準では正常とされたKD患者の42%で、少なくとも1カ所の測定部位で彼らの求めたコントロール群の平均値+2SD以上となる冠動脈径を有していたとしている。よって黒飛らも、厚生省基準では冠動脈径が過小評価されるおそれがあるとしている。この内容はMcCrinkleやde Zorghiらの報告と数字の大きさは別として一致する。このように、体格を無視した従来の厚生省診断基準を見直す時期がきているのではないだろうか。日本における冠動脈拡大診断基準の再考を提案したい。

【参考文献】

- 1) 武内 崇, 川上徳浩, 南 孝臣, ほか: ガンマグロブリン投与により速やかに解熱したが, 冠動脈障害を生じた 2 例. *Prog Med* 2001; **21**: 1630–1635
- 2) 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
- 3) 中田利正: γ グロブリン療法反応川崎病の冠動脈病変. *日小循誌* 2008; **24**: 511–513
- 4) 中村好一, 屋代真弓, 上原里程, ほか: 第18回川崎病全国調査成績. *児診療* 2006; **69**: 281–292
- 5) Satou GM, Giamelli J, Gewitz MH: Kawasaki disease; diagnosis, management, and long-term implications. *Cardiol Rev* 2007; **15**: 163–169
- 6) Research Committee on Kawasaki Disease, Japanese Ministry of Health and Welfare: Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. 1984
- 7) McCrindle BW, Li JS, Minich LL, et al: Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease. Risk factor from analysis of serial normalized measurement. *Circulation* 2007; **116**: 174–179
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 黒飛俊二, 永井利三郎, 川上展弘, ほか: 冠動脈障害なしと診断された川崎病児の冠動脈径についての検討—冠動脈径正常値と比較して. *Prog Med* 2001; **21**: 1640–1642