

【ダイジェスト版】

川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関する ガイドライン（2013年改訂版）

Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki
disease (JCS2013)

合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本川崎病学会 日本胸部外科学会
日本小児科学会 日本小児循環器学会 日本心臓病学会

班長

小川 俊一
日本医科大学小児科

班員

鮎澤 衛 石井 正浩 荻野 廣太郎 佐地 勉
日本大学小児科 北里大学小児科 関西医科大学小児科 東邦大学第一小児科
西垣 和彦 濱岡 建城 深澤 隆治
岐阜大学第二内科 京都府立医科大学
大学院医学研究科
小児循環器・腎臓病学 日本医科大学小児科

協力員

落 雅美 神山 浩 高橋 啓 津田 悦子 横井 宏佳
日本医科大学心臓血管外科 日本大学小児科 東邦大学病理学 国立循環器病研究センター
小児循環器科 小倉記念病院循環器内科

外部評価委員

赤阪 隆史 北村 惣一郎 蘭部 友良 中西 敏雄 中村 好一
和歌山県立医科大学 市立堺病院 日本赤十字社医療センター
循環器内科 小児科 東京女子医科大学
循環器小児科 自治医科大学公衆衛生

（五十音順，構成員の所属は2013年8月現在）

目次

改訂にあたって	2	2. 心臓血管後遺症の病理	9
I. 川崎病の疫学，急性期治療および急性期の現状	4	3. 冠動脈後遺症の冠循環動態	10
1. 最新の疫学	4	III. 心臓血管後遺症の検査，診断	11
2. 川崎病発症に及ぼす遺伝的背景	6	1. 血液検査，バイオマーカー，動脈硬化	11
3. 重症度分類	7	2. 生理学的検査	13
4. 不全型の診断および治療	7	3. 画像診断	14
II. 心臓血管後遺症の遺伝的背景，病理と冠循環動態	9	4. 心臓力テータル検査	16
1. 心臓血管後遺症に及ぼす遺伝的背景	9	5. 検査，診断のまとめ	17

IV. 心臓血管後遺症の治療	18	2. 動脈硬化への進展：臨床	33
1. 薬物療法	18	VII. 成人期の管理	33
2. 非薬物療法	22	1. 診断	33
3. 治療法のまとめ	25	2. 治療	34
V. 小児期の管理と経過観察	26	3. 生活指導, 運動指導	35
1. 生活指導, 運動指導	26	4. 妊娠, 分娩, 出産	35
2. 経過観察	29	5. 成人患者の診療体制	36
3. 小児期から成人期への移行の問題点	31	VIII. まとめ	36
VI. 成人期の問題点	32	付表	38
1. 粥状動脈硬化への進展：病理	32		

(無断転載を禁ずる)

改訂にあたって

川崎病が報告された 1967 年から 45 年が経過し、川崎病罹患者の約半数は成人期に移行している。その当時の心臓血管後遺症の発生率から推定するに 10,000 人以上の患者が心臓血管後遺症を抱えながら成人期に達していると予想される。一方、川崎病の好発年齢は相変わらず 1 歳前後にあり、内科医にとっては馴染みのない疾患であることも確かである（表 3 参照）。最近問題となっているのが、思春期以降になってからの川崎病罹患者で、診療からのドロップアウトがみられることと、急性期以降に冠動脈病変が退縮したと判断された症例の成人期における急性冠症候群の合併である。さらに、遠隔期の川崎病血管炎と粥状動脈硬化合併の問題は、今後、十分に検討しなくてはならない課題である。

小児期から思春期、成人期へと変遷していく川崎病の心臓血管後遺症に対する、診断、治療、日ごろの管理などの目安が必要となり、2003 年に日本循環器学会研究班として、『川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン』が発刊され、2008 年には第 1 回目の改訂が行われた。この数年間に新たな知見が集積されたので再度のガイドラインの改訂を行うこととした。

再改訂版作成にあたり、大枠での変更はない。川崎病の後遺症を診断、治療するうえで重要となる心臓血管後遺症の病理を詳細に記述し、冠動脈後遺症における遺伝的背景ならびに冠循環動態を追加した。さらに小児期の管理、指導の箇所をより細分化して臨床に即した管理、指導ができるように一部を改変した。また、成人期での動脈硬化の問

題が今後は重要性を増すことが予想され、現在までに得られた病理および臨床の面からの知見を追加した。

今回の改訂にあたり問題となったのが、急性期冠動脈瘤の分類である。とくに、巨大冠動脈瘤の基準は従来では 5 歳未満では内径が 8mm 超、5 歳以上では周辺冠動脈内径の 4 倍を超えるものとされてきたが、現在行われている川崎病疫学の全国調査、ならびに最近の学会報告、川崎病関連の論文などでは、5 歳未満では内径 8mm 以上が巨大冠動脈瘤として取り扱われている。以上のことを鑑み、現実合った基準を用いるということで、今回のガイドラインの改訂では巨大冠動脈瘤の基準を一部変更した（表 4 参照）。

今回の改訂でも、すでにエビデンスとなっているものを基本的に用いているが、一例一例の症例報告の蓄積により臨床診断、治療などがなされているのが現状であり、症例報告も重要視した。また、勧告が可能な診断法および治療法については、表 1 の勧告の程度を用いた。この改訂したガイドラインが川崎病の心臓血管後遺症を合併した患者を診療する際の手引きとなれば幸甚である。

本ガイドラインで用いたおもな略語を表 2 に示す。

表 1 勧告の程度

クラス I	検査、治療が有用、有効であることについて証明されているか、あるいは見解が広く一致している。
クラス II	検査、治療の有用性、有効性に関するデータまたは見解が一致していない場合がある。
クラス III	検査、治療が有用、有効ではなく、ときに有害となる可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している。

表2 本ガイドラインで使用した略語

ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会	LP	late potential	遅延電位
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素	MCLS	mucocutaneous lymph node syndrome	小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸	MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1	単球走化性蛋白-1
AHA	American Heart Association	米国心臓協会	MDCT	multi-row detector computed tomography	マルチスライス CT
APV	time-average peak flow velocity	時間平均血流速度	MetS	metabolic syndrome	メタボリック症候群
ARB	angiotensin receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	MIBG	metaiodobenzyl guanidine	メタヨードベンジルグアニジン
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸	MLC	myosin light chain	ミオシン軽鎖
BMI	body mass index	肥満指数	MRA	magnetic resonance angiography	MR アンギオグラフィ
BMIPP	beta-methyl-ioophenyl-pentadecanoic acid	ベータメチル-P-ヨードフェニルペンタデカン酸	MRCA	magnetic resonance coronary angiography	MRI 冠動脈造影
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド	MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術	NFAT	nuclear factor of activated T cells	活性化 T 細胞核因子
CAG	coronary angiography	冠動脈造影	NO	nitric oxide	一酸化窒素
CAL	coronary artery lesions	冠動脈病変	PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸	PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
CFR	coronary flow reserve	冠血流予備能	PET	positron emission tomography	ポジトロン放出型断層撮影法
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ	POBA	plain old balloon angioplasty	経皮的古典的バルーン血管形成術
CRP	C reactive protein	C 反応性蛋白	pro-UK	pro-urokinase	一本鎖ウロキナーゼ
DES	drug-eluting stent	薬剤溶出性ステント	PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
EBCT	electron beam computed tomography	電子ビーム CT	PTCRA	percutaneous transluminal coronary rotational ablation	経皮的冠動脈回転性アブレーション（ロータブレード）
EF	ejection fraction	駆出分画率	PWV	pulse wave velocity	脈波伝播速度
FFR _{myo}	myocardial fractional flow reserve	心筋部分血流予備量比	QGS	quantitative gated SPECT	3次元自動解析法
FMD	flow-mediated dilatation	血流介在血管拡張反応（血流依存性血管拡張反応）	QOL	quality of life	生活の質
%FS	% fractional shortening	（左室内径）短縮率	ROC	receiver-operating characteristic	受信者操作特性
Ga	gallium	ガリウム	SAE	signal-averaged electrocardiogram	加算平均心電図
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白	SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
H-FABP	heart-type fatty acid-binding protein	ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白	SNP	single nucleotide polymorphism	単塩基多型
HIT	heparin-induced thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症	SPECT	single photon emission computed tomography	シングルフォトンエミッション CT
ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1	細胞接着分子-1	SSFP	steady-state free precession	定常状態自由歳差運動
ICT	intracoronary thrombolysis	冠動脈内血栓溶解療法	Tc	technetium	テクネチウム
INOS	inducible nitric oxide synthase	誘導型一酸化窒素合成酵素	TG	triglyceride	トリグリセリド
INR	international normalized ratio	国際標準比	TI	thallium	タリウム
ISDN	isosorbide dinitrate	硝酸イソソルビド	Tnl	troponin I	トロポニン I
ITP	idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病	TnT	troponin T	トロポニン T
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン	tPA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノゲン活性化因子
IVUS	intravascular ultrasound	血管内エコー法	TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白			

I. 川崎病の疫学，急性期治療 および急性期の現状

1. 最新の疫学

1.1 発症数，診断結果（図1）

第21回川崎病全国調査の結果（2009～2011年）では、患者数は2009年10,975人（男6,249人，女4,726人）、2010年12,755人（男7,266人，女5,489人）、計23,730人であった。男13,515人，女10,215人で，性比（男/女）

は1.32，罹患率の性比は1.26で男のほうが高かった。2年間平均の罹患率は0～4歳で人口10万人対222.9人（男247.6人，女196.9人）であった。過去20回で報告された患者数は，合計272,749人（男157,865人，女114,884人）になった。

年次推移を図1に示す。1979，1982，1986年の3回にわたる全国規模の流行がみられたが，その後，増加傾向が続き，患者数は各年とも同じような季節変動を示し，最近の2年間では，秋（9～10月）は少ないが，春から夏にかけて増加が観察された。3歳未満の割合は66.8%，ピークは男が月齢6～8か月，女は月齢9～11か月で一峰性の山がみられた。罹患率が高い県は，神奈川，長野，和歌山な

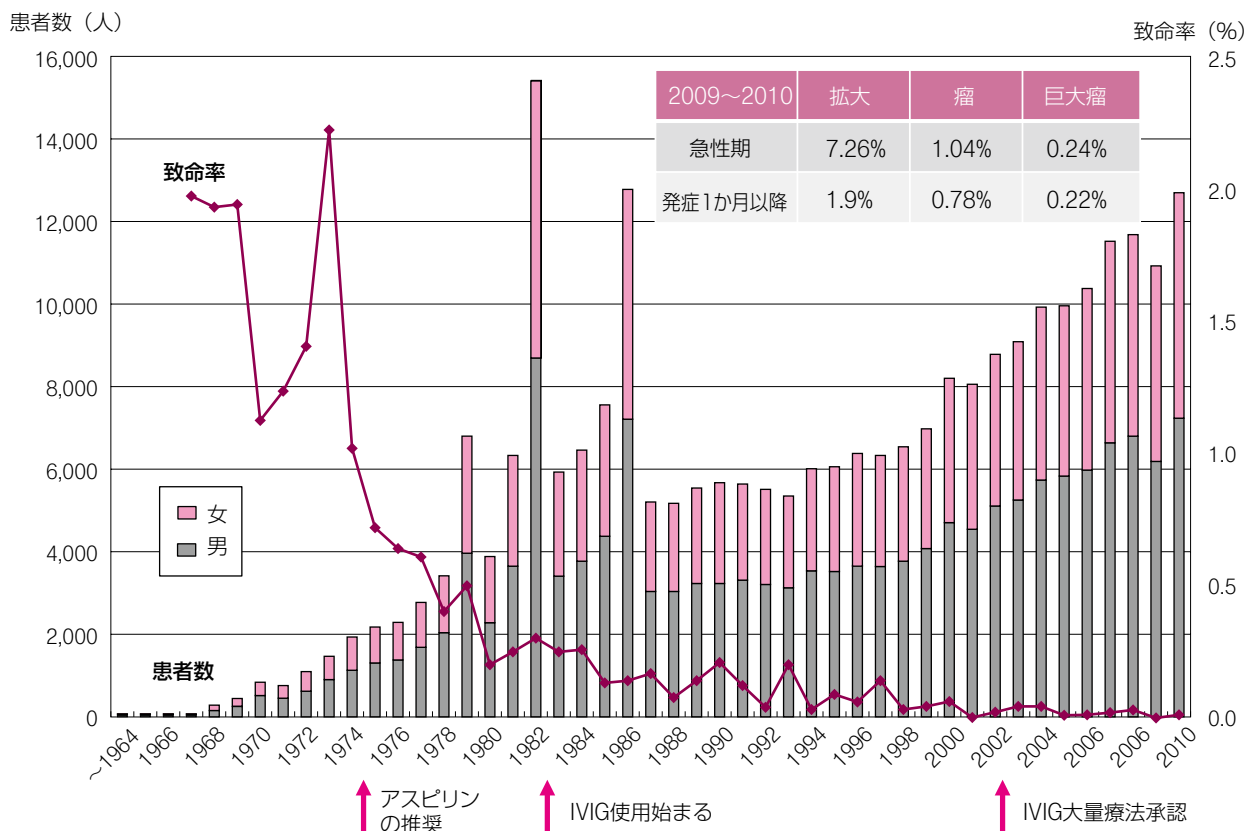


図1 症例数の増加と死亡率の推移

死亡例は2年間で1人（女），致死率は0.004%。

（Nakamura Y, et al. J Epidemiol 2012; 22: 216-221 より）

どであった。全国各地で局地的な患者数の増加があった。

同胞例は1.6%にみられ、両親のいずれかに川崎病の既往歴を有するのは163人、報告患者中0.7%（男0.6%、女0.8%）であった。既往歴を有する両親の内訳は父74人、母69人であった。再発例は3.6%（男3.9%、女3.1%）であった。死亡例は2年間で1人（致命率は0.004%）であった。死亡例は定型例で年齢は3か月、発病後2か月以内の急性期の死亡で、死因は脳梗塞であった。

川崎病の診断にあたっての手引きを表3に示す。

1.2

心血管合併症（図2）

急性期異常の割合は9.3%（男11.0%、女7.1%）、後遺症の割合は3.0%（男3.6%、女2.1%）であり、冠動脈の拡大7.26%、弁膜病変1.19%、瘤1.04%、巨大瘤0.24%、狭窄0.03%、心筋梗塞0.01%で、前回と比べていずれも減少した。

後遺症の割合は、冠動脈の拡大1.90%、瘤0.78%、弁膜病変0.29%、巨大瘤0.22%、狭窄0.03%、心筋梗塞0.02%

であった。とくに巨大瘤は、男が女の約3倍の出現率であった。

初診病日は第4病日が最も多く24.4%であり、第4病日までに受診した患者は65.9%であった。

1.3

治療

IVIG（静注用免疫グロブリン）投与開始日は第5病日が最も多く37.4%、第5病日までに投与を開始された患者の割合は2歳未満では72.8%であった。

IVIG治療を受けた患者は89.5%で16.6%が不応例であった。1日あたりの投与量は1,900～2,099mg/kgが最も多く84.5%、次いで900～1,099mg/kgが13.7%であった。投与期間は1日が92.0%、次いで2日7.9%であった。追加IVIG投与の割合は19.1%、性別では男が多かった。初回IVIG使用例のうちステロイド薬投与は6.5%、インフリキシマブは0.9%、シクロスポリンなどの免疫抑制薬投与は0.8%であった。

IVIG不応例への追加治療はステロイド薬投与が29.0%

表3 川崎病（MCLS、小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）診断の手引き

本症は、主として4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患で、その症候は以下の主要症状と参考条項とに分けられる。	
A 主要症状	5日以上続く発熱（ただし、治療により5日未満で解熱した場合も含む）。 - 両側眼球結膜の充血。 - 口唇、口腔所見：口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤。 - 不定形発疹。 - 四肢末端の変化：（急性期）手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑、（回復期）指先からの膜様落屑。 - 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹。 6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴うものを本症とする。 ただし、上記6主要症状のうち、4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法、もしくは心血管造影法で、冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認され、他の疾患が除外されれば本症とする。
B 参考条項	以下の症候および所見は、本症の臨床上、留意すべきものである。 - 心血管：聴診所見（心雑音、奔馬調律、微弱心音）、心電図の変化（PR-QTの延長、異常Q波、低電位差、ST-Tの変化、不整脈）、胸部X線所見（心陰影拡大）、断層心エコー図所見（心膜液貯留、冠動脈瘤）、狭心症状、末梢動脈瘤（腋窩など）。 - 消化器：下痢、嘔吐、腹痛、胆嚢腫大、痙攣性イレウス、軽度の黄疸、血清トランスアミナーゼ値上昇。 - 血液：核左方移動を伴う白血球増多、血小板増多、赤沈値の促進、CRP陽性、低アルブミン血症、$\alpha 2$グロブリンの増加、軽度の貧血。 - 尿：蛋白尿、沈査の白血球増多。 - 皮膚：BCG接種部位の発赤・痂皮形成、小膿疱、爪の横溝。 - 呼吸器：咳嗽、鼻汁、肺野の異常陰影。 - 関節：疼痛、腫脹。 - 神経：髄液の単核球増多、けいれん、意識障害、顔面神経麻痺、四肢麻痺。
備考	- 主要症状Aの5は、回復期所見が重要視される。 - 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹は他の主要症状に比べて発現頻度が低い（約65%）。 - 本症の性比は、1.3～1.5：1で男児に多く、年齢分布は4歳以下が80～85%を占め、致命率は0.1%前後である。 - 再発例は2～3%に、同胞例は1～2%にみられる。 - 主要症状を満たさなくても、他の疾患が否定され、本症が疑われる容疑例が約10%存在する。この中には冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認される例がある。

（厚生労働省川崎病研究班作成改訂5版より）

で、インフリキシマブ投与は4.3%、免疫抑制薬追加投与は3.7%であった。血漿交換の割合は2.2%であった。

1.4

合併症

合併症は、気管支炎と肺炎 2.58%、重症心筋炎 0.16%、脳炎と脳症 0.09%、頻脈性不整脈 0.07%、肉眼的血尿 0.04% であった。脳炎と脳症、重症心筋炎、嘔吐と下痢は女でやや多かった。

1.5

国際比較

諸外国の発生状況は国によって大きなばらつきがある。

アジア、オセアニアで最も患者数の多いのは日本である。中国、香港、台湾、韓国でも罹患率は増加傾向がみられ、世界のいかなる国よりもこの地域で高い。罹患率をわが国と比較してみると、韓国は 1/2、香港、台湾は 1/3 である。中国では高いところで 1/7、低いところでは 1/100 と地域間で大きな開きがある。

2.

川崎病発症に及ぼす遺伝的背景

川崎病はいわゆる遺伝子病ではないが、川崎病の病因、病態においても、①川崎病の発症が西欧諸国より日本で 10～20 倍も高いこと、②川崎病に罹患した患児の同胞の川崎病発症頻度が一般より約 10 倍高いこと、③川崎病既往の両親から出生した児の川崎病発症頻度が一般より約 2 倍高いこと、などの報告から、川崎病発症にはなんらかの遺伝的な背景が示唆されている。前回の改訂時には、川崎病発症に関わる遺伝子研究のほとんどがあらかじめ川崎病に関係すると考えられる遺伝子を仮定した症例対照研究であったが、このような仮定を設けずに遺伝子多型アレイを用いて網羅的に遺伝子を解析（Genome-Wide Association Study: GWAS）した報告がその後 6 篇出されている。

それぞれの報告で川崎病の感受性に関係する遺伝子として、N-acetylated α -acidic dipeptidase-like 2 (NAALADL2), zinc finger homeobox 3 (ZFHX3), pellino homolog 1 (PELI1),

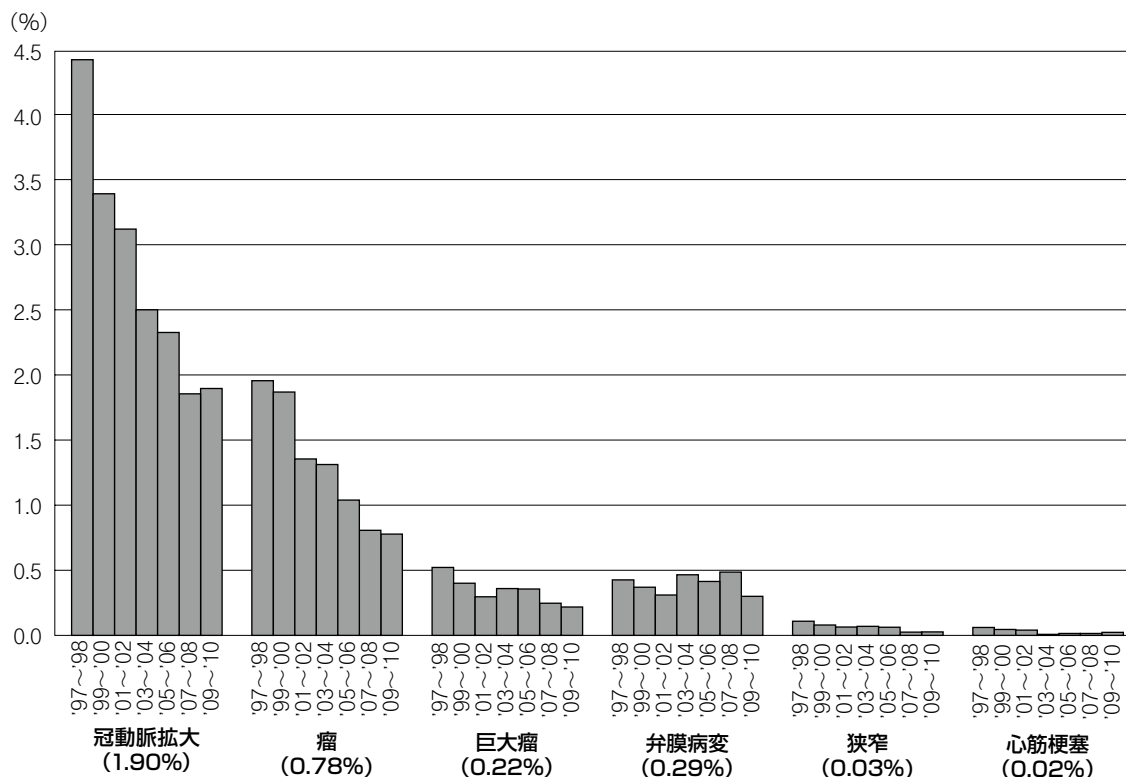


図 2 冠動脈後遺症発生頻度の推移

(Nakamura Y, et al. J Epidemiol 2012; 22: 216-221 より一部改変)

complex beta-2 subunit (*COPB2*), endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (*ERAP1*), immunoglobulin heavy chain variable region (*IGHV*), Fc fragment of IgG, low affinity IIa, receptor (*FCCGR2A*), inositol 1,4,5-triphosphate 3-kinase (*ITPKC*), family with sequence similarity 167 member A (*FAM167A*), B lymphoid kinase (*BLK*), *CD40*, human leukocyte antigen (*HLA*) がリストアップされた。また一方、全遺伝子を対象とした連鎖平衡解析からは *ITPKC*, caspase 3 (*CASP3*), ATP-binding cassette, subfamily C, member 4 (*ABCC4*) がリストアップされ、そのいずれもが、その後の健常者との対照研究で有意差を認めている。

3. 重症度分類

冠動脈病変を合併した患者が重症川崎病患者である（表4）。治療の変遷に伴い、患者背景や血液検査結果、臨床経過などから冠動脈予後を予測するスコアが提唱されてきた。浅井・草川のスコアは心エコー検査が広く普及していなかった1970～80年代に冠動脈造影の適応を判断するため頻用された。その後、IVIG投与の適応を判断するため岩佐のスコア、原田のスコアが作成された。

初期治療としてのIVIGの有用性が確立された現在では、冠動脈病変合併に最も強く関連する因子はIVIG不応例であり、IVIG不応例は冠動脈病変合併の代理エンドポイント、すなわち川崎病の重症度を反映している。2006年にIVIG不応例を予測する複数のスコアが報告された。いず

れのスコアも8割前後の予測確率でIVIG不応例を予測することが可能であり、冠動脈病変の予測確率も同等である。日本では各スコアの再現性が証明されたものの、北米ではその感度が30～40%台と低いことが報告されている。

表5に代表的スコアを示す。

4. 不全型の診断および治療

川崎病の診断は「川崎病（MCLS, 小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）診断の手引き」（表3〈5頁〉）に基づいて行い、以下に示す6つの項目が診断に使用される。

- ① 5日以上続く発熱（ただし、治療により5日未満で解熱した場合も含む）。
- ② 両側眼球結膜の充血。
- ③ 口唇、口腔所見：口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤。
- ④ 不定形発疹。
- ⑤ 四肢末端の変化

急性期：手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑。

回復期：指先からの膜様落屑。

- ⑥ 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹。

定型例（調査票では「確実A」）は6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴った患者、不定型例（調査票では「確実B」）は4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは心血管造影法で、冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認され、他の疾患が除外された患者を

表4 川崎病心臓血管病変の重症度分類

a. 急性期冠動脈瘤の分類	・ 小動脈瘤（ANs）または拡大（DiI）：内径4 mm以下の局所性拡大所見を有するもの。 年長児（5歳以上）で周辺冠動脈内径の1.5倍未満のもの。 ・ 中等瘤（ANm）：4mm < 内径 < 8mm。 年長児（5歳以上）で周辺冠動脈内径の1.5倍から4倍のもの。 ・ 巨大瘤（ANI）：8 mm ≤ 内径。 年長児（5歳以上）で周辺冠動脈内径の4倍を超えるもの。
b. 重症度分類	心エコー検査、ならびに選択的冠動脈造影検査などで得られた所見に基づいて、以下の5群に分類する。 I. 拡大性変化がなかった群：急性期を含め、冠動脈の拡大性変化を認めない症例。 II. 急性期の一過性拡大群：第30病日までに正常化する軽度の一過性拡大を認めた症例。 III. Regression群：第30病日においても拡大以上の瘤形成を残した症例で、発症後1年までに両側冠動脈所見が完全に正常化し、かつV群に該当しない症例。 IV. 冠動脈瘤の残存群：冠動脈造影検査で1年以上、片側もしくは両側の冠動脈瘤を認めるが、かつV群に該当しない症例。 V. 冠動脈狭窄性病変群：冠動脈造影検査で冠動脈に狭窄性病変を認める症例。 (a) 虚血所見のない群：諸検査において虚血所見を認めない症例。 (b) 虚血所見を有する群：諸検査において明らかな虚血所見を有する症例。
参考条項	中等度以上の弁膜障害、心不全、重症不整脈などを有する症例については、各重症度分類に付記する。

表 5 IVIG 不応予測スコア

Kobayashi のスコア（5 点以上：感度 76%，特異度 80%）		
	閾値	点数
Na	133 mmol/L 以下	2 点
AST	100 IU/L 以上	2 点
治療開始（診断）病日	4 病日以前	2 点
好中球	80%以上	2 点
CRP	10 mg/dL 以上	1 点
血小板数	300,000 / μ L 以下	1 点
月齢	12 か月以下	1 点
Egami のスコア（3 点以上：感度 76%，特異度 80%）		
	閾値	点数
ALT	80 IU/L 以上	2 点
治療開始（診断）病日	4 病日以前	1 点
CRP	8 mg/dL 以上	1 点
血小板数	300,000 / μ L 以下	1 点
月齢	6 か月以下	1 点
Sano のスコア（2 点以上：感度 77%，特異度 86%）		
	閾値	点数
AST	200 IU/L 以上	1 点
総ビリルビン	0.9 mg/dL 以上	1 点
CRP	7 mg/dL 以上	1 点

いう。一方で上記のいずれにも合致しない（4つの症状を認めるが冠動脈瘤がない、3つの症状で冠動脈瘤を認めるなど）が、他の疾患が除外され川崎病として考えられるものを不全型川崎病（incomplete Kawasaki disease）という。

第 21 回川崎病全国調査の結果によると、2 年間の合計患者数 23,730 人のうち、定型例は 78.7 %（男 79.0，女 78.4），不定型例は 2.6 %（男 2.7，女 2.5），不全型は 18.6 %（男 18.3，女 19.0）であり、年々不全型の割合が増加している。年齢別にみると、2 歳未満の若年齢、もしくは 6 歳以上の年長児では不全型の割合が比較的高い。不全型の主要症状の数は 4 つが最も多く 65.6 %，次いで 3 つ 26.6 %，2 つ 6.1%，1 つ 0.7 %，不明 0.9 %であった。

不全型症例の診断は単なる症状の数合わせではなく、「個々の症状の特徴」の解釈が鍵となる。乳児における BCG 部位の発赤や年長児の多房性頸部リンパ節腫脹などは、比較的川崎病と診断するにあたって特異度の高い症状である。また川崎病に典型的な血液検査か否か（直接ビリルビンや肝逸脱酵素の上昇、左方偏位を伴う好中球増多、血小板減少、CRP〈C 反応性蛋白〉上昇、BNP〈脳性ナトリウム利尿ペプチド〉上昇など）、冠動脈病変以外の心合併症（心機能低下、心嚢液貯留、房室弁逆流など）の存在を確認することも重要である。

不全型川崎病では、冠動脈病変の合併も少なくない。最新のメタ解析によると、不全型川崎病は定型例と比較して冠動脈病変合併リスクが高い（オッズ比 1.45，95 % 信頼区間 1.16～1.81）ことも明らかになっている。少なくとも 4 主要症状がみられたら定型例と同様に IVIG 超大量療法を考慮する必要がある。3 主要症状以下でもそれに準じた対処が望まれる。

II. 心臓血管後遺症の遺伝的背景, 病理と冠循環動態

1.

心臓血管後遺症に及ぼす遺伝的背景

全遺伝子を対象とした遺伝子解析（全ゲノム SNP 解析、または連鎖平衡解析）が前回のガイドライン改訂から進められ、川崎病感受性や冠動脈病変（CAL）との関係を確認する遺伝子の報告がなされている。そのなかで、その後、複数の研究グループによる対照研究で冠動脈病変との関係が確認されている遺伝子は、*ITPKC* と *CASP3* である。*ITPKC* と *CASP3* は全遺伝子を対象とした遺伝子解析で、川崎病感受性に関係するとしてあげられた遺伝子でもある。しかし、全遺伝子解析であげられた川崎病感受性と関係する遺伝子すべてが冠動脈病変との関係を指摘できないことから、川崎病発症と冠動脈病変の進展とでは異なった遺伝子の働きがあるのではないかと疑われる。今後、多くの冠動脈病変症例を対象とした詳細な全ゲノム SNP 解析の結果が待たれる。

2.

心臓血管後遺症の病理

2.1

冠動脈障害

川崎病の本態は系統的血管炎であり、冠動脈が最も高頻度に侵襲される。治療の進歩により心臓血管後遺症発生率は低下したが、1 万人以上の本症既往成人が後遺症を有しつつ生活していると推定される。

2.1.1

急性期冠動脈炎の概要

川崎病冠動脈炎は発症後 6～8 日ごろ、動脈の内膜および外膜の炎症細胞浸潤として始まる。10 病日ごろ、動脈全層の炎症、すなわち汎動脈炎に至り、ただちに動脈全周の炎症へと進展する。動脈構築は単球やマクロファージ、好

中球などにより激しく傷害され、12 病日ごろに動脈の拡張が始まる。高度の炎症細胞浸潤は 25 病日ごろまで継続し、40 病日ごろには炎症はほぼ鎮静化する。

2.1.2

冠動脈後遺症

a. 瘤の縮小、退縮動脈

30 病日以降に残存した瘤の多くは回復期以降、縮小傾向を示す。瘤が消失し冠動脈造影上、正常化した場合は退縮（regression）と呼ばれる。この退縮は発症から 1～2 年以内に小・中サイズの瘤に生じることが多い。病理組織学的には遊走、増生した平滑筋細胞による全周性の内膜肥厚による見かけ上の内腔正常化である。長期的には、退縮瘤部における冠動脈の狭窄や拡張能低下、血管内皮機能異常などを伴うことが報告されており、瘤退縮症例については注意深い観察が必要である。

b. 瘤残存動脈

中等大以上の動脈瘤が残存した場合、動脈瘤の病理形態像は 2 つに大別される。

第 1 は動脈瘤が退縮することなく瘤形状を残したまま開存するものであり、瘤壁は硝子化した線維組織により構成され、瘤壁に沿った石灰化が広範に認められる。瘤の流入部、流出部では内膜肥厚あるいは器質性血栓による内腔狭窄が生じる。さらに、瘤の血栓性閉塞により、急性冠症候群を生じた症例の報告がある。

第 2 は瘤内に生じた血栓の内腔閉塞後に血流が再開通したものである。再開通血管周囲を平滑筋細胞が豊富に取り囲み、瘤の断面は蓮根のような形状を示す。再疎通血管も細胞線維性組織の増生により内腔狭窄に陥る場合があり、遠隔期でも動脈瘤部には活発なリモデリングが継続している。

c. 瘤形成のない冠動脈

川崎病後遺症とは関連のない原因で死亡した川崎病既往症例の冠動脈には、動脈拡張は明確でないが明らかな冠動脈炎瘢痕を残すものから、その痕跡を示唆できないものまでさまざまな変化が含まれる。これらの長期予後についてはいまだ統一した見解は得られていない。今後も継続して検討されるべき課題である。

2.2

心筋障害

急性期川崎病症例では高頻度に心筋炎症状が生じるが、多くの場合、治療の必要もなく治癒する。急性期川崎病剖検例の病理組織学的検索によれば、心筋層内の炎症細胞浸潤は全例で観察され、①心筋間質の炎症細胞浸潤を主とし、心筋細胞傷害はまれ、②早期は好中球優位の細胞浸潤であるが、徐々に単球、マクロファージ優位へと推移する、③炎症細胞浸潤は当初、心全体に分布するが、やがて心基部に局限してくる、④刺激伝導系にも高頻度に炎症細胞浸潤が観察される。遠隔期では、心筋炎後遺症としての間質線維化が継続するという報告がある一方で、心筋病変の多くは瘤を有する冠動脈の灌流域に一致した陳旧性虚血性病変としての線維化であり、心筋炎後変化は残さないとする報告がある。

2.3

冠動脈以外の血管障害

川崎病は系統的血管炎症候群であり、大動脈から小型筋型動脈までの広い範囲に血管炎が分布する。炎症は実質臓器の外に位置する血管にはほぼ同期して発生する。

3.

冠動脈後遺症の冠循環動態

3.1

冠血行動態の評価法およびその基準値

冠動脈障害を有する患者に超音波探触子および高感度圧センサーを装着した0.014インチのガイドワイヤー（Doppler ワイヤ、プレッシャーワイヤ）を用いて、APV（時間平均血流速度）、CFR（冠血流予備能）、FFRmyo（心筋部分血流予備量比）、ずり応力（shear stress）、末梢血管抵抗などの指標を計測、算定することは冠動脈の機能的重症度を評価するうえで有用である。とくに、

CFR = 負荷後 APV / 安静時 APV（塩酸パパペリン注入後の血管最大拡張時の APV）

FFRmyo = 冠動脈病変遠位部平均圧 - 右心房平均圧 / 冠動脈入口部平均圧 - 右心房平均圧（塩酸パパペリン注入後の血管最大拡張時のそれぞれの同時圧）

は、心筋虚血の有無およびその程度、末梢冠循環障害の有

無の評価に適しており、カテーテルインターベンションおよび冠動脈バイパス術（CABG）の適応決定や、術後の評価に適している。

小児期の CFR の基準値は 2.0、FFRmyo の基準値は 0.75 であり、いずれも成人での基準値と同じである。さらに、ずり応力は主として血管内皮細胞に作用し、血管内皮作動性物質を介して血行動態に多大な影響を及ぼす血流に起因するメカニカルストレスである。APV および血管内径を用いた近似式から算出されるずり応力の基準値は 40dyn/cm² である。

なお、この方法で測定できる APV は血流の中央部での値であり、管壁では中央部よりも低下している。したがって血管壁に近い部位でのずり応力はより低い値となる。また、冠血流量とよく相関する APV を用いて平均冠動脈内圧 / APV 比を算出することにより一種の末梢血管抵抗が得られる。この方法による安静時および血管拡張時の末梢血管抵抗の基準値は、安静時は 4.0、血管拡張時は 2.0 である。

主として狭窄性病変の評価にはプレッシャーワイヤが、また、拡張性病変には Doppler ワイヤによる各指標が有用である。

3.2

冠動脈病変の違いによる冠血行動態の変動

3.2.1

有意な狭窄性病変を合併していない冠動脈瘤内およびその遠位部における血行動態

a. 瘤内の血行動態

冠動脈瘤内、とくに巨大瘤内では血流パターンは乱流で、灌流圧の低下は認められないがずり応力がきわめて低下し、血管炎に伴う内皮細胞障害も相まって巨大瘤内では重篤な血管内皮細胞障害が起こっていることが推察される。血管内皮細胞の機能低下は、血管収縮性を亢進させ、抗血栓作用、抗炎症作用、抗線維化作用、抗酸化作用、抗動脈硬化作用などを減弱させる。とくに川崎病後の巨大冠動脈瘤内では血栓形成が一番の問題となる。血小板凝集能および凝固能の亢進、線溶系の抑制などにより、容易に血栓が形成される。ただし、内径が 8mm を超えるような瘤でも、その形状により血流速波パターン、APV、CFR ともに正常である場合もある。したがって、単に形態的に巨大瘤といっても血行動態的にはほぼ正常である場合も存在し、それらを層別化するうえでも、これらの機能的評価は有用である。

b. 瘤の末梢における血行動態

血流速波形、APV、CFR、末梢血管抵抗の値も瘤内とはほぼ同様であったが、ずり応力は冠動脈の内径が拡大した瘤内に比べて有意に小さいため、瘤内の値よりも高値を呈した。

一方、FFR_{myo}を検討してみると、瘤の大きさ、形状のいかんに関わらず有意な狭窄性病変がない限り正常範囲内であった。つまり、巨大冠動脈瘤の末梢部位では有意な狭窄性病変がなくても、灌流血液量の低下に伴う血管内皮機能障害、心筋虚血、さらに微小冠循環障害の存在が示唆

される。

3.2.2**狭窄性病変の遠位部における血行動態**

筋虚血を伴う冠動脈狭窄病変の狭窄遠位部では、CFR、FFR_{myo}、ずり応力、末梢血管抵抗ともに有意に変動し、かつ、その多くが基準値を逸脱していた。これらの指標が異常値を呈する狭窄性病変末梢部位の灌流血液量は減少し、内皮機能障害、心筋虚血が惹起されていることが推察される。さらに灌流圧も低下しているが、それを上回る灌流血液量の低下に伴い、末梢の血管抵抗は上昇する。

III. 心臓血管後遺症の検査，診断

1.

血液検査，バイオマーカー，動脈硬化

1.1

血液検査

1.1.1

心筋虚血，心筋梗塞（表6）

a. 心筋細胞質マーカー**i. CK（クレアチンキナーゼ），CK-MB**

心筋梗塞発症後4～6時間で上昇し、2～3日後に正常化して心筋壊死量とよく相関する。CK-MBは再灌流、再梗塞の検出にも有用である。CK-MB2、MB2/MB1比の上昇は心筋梗塞発症後4時間以内に検出可能である。

ii. ミオグロビン

心筋梗塞発症1～2時間後に上昇し、約10時間で最高値となり、1～2日後に正常化する。早期診断に有用で再灌流の検出にも優れる。心筋特異性は低い。

iii. 心臓型脂肪酸結合蛋白（H-FABP）

心筋傷害1～2時間後に上昇し、心筋梗塞の早期診断、梗塞量、再灌流の評価に有用である。心筋梗塞診断のカットオフ値は6.2ng/mLである。

b. 心筋構造蛋白マーカー**i. 心筋トロポニンT，I（TnT，TnI）**

心筋特異的で、心筋梗塞後、12～18時間後と、90～120時間後の2つのピークがあり、再灌流の指標にもなる。TnTは心筋梗塞診断の感度と特異度が高く、非ST上昇型急性心筋梗塞の診断と予後判定にも有用である。TnTの全血迅速判定法では、0.10ng/mL以上が陽性である。発症6時間以内で陰性の場合も8～12時間後の再測定が必要である。

ii. ミオシン軽鎖（MLC）

筋原線維の壊死過程を反映し、発症4～6時間後から発現し、2～5日後にピークとなり、7～14日間異常が持続する。MLC1、MLC2のうち、MLC1が保険適応である。急性心筋梗塞のカットオフ値は2.5ng/mLである。MLC1のピーク値は梗塞サイズを反映し、20ng/mL以上で大梗塞と診断される。

以上から、ごく早期の心筋梗塞の診断にはミオグロビン、H-FABPが有用であり、発症から6時間以上経過していればCK-MBおよびTnTが診断上有用である。急性心筋梗塞診断の第一マーカーはCK-MBとTnTである（表6）。

c. 炎症反応性蛋白**i. 高感度C反応性蛋白（CRP）**

冠動脈硬化性病変では高感度CRPが指標とされ、川崎病の冠動脈障害や心筋障害例の遠隔期の一部でも上昇が

報告されている。冠動脈後遺症のない例でも発症後平均 8 年で上昇が報告され、微弱な炎症持続が推測される。

ii. 血清アミロイド A 蛋白

急性期に上昇が報告される。冠動脈障害例の遠隔期でも上昇し、持続性炎症が考えられている。

1.1.2

動脈硬化

動脈硬化の診断には、脂質異常症やインスリン抵抗性の診断が重要である。一方、メタボリック症候群による冠動脈硬化が小児期にも進行するとされ、川崎病の既往歴あるいは冠動脈障害が危険因子になるか検討されている。

a. 脂質異常症（表 7）

i. 総コレステロール（TC）

成人では 200mg/dL 未満が正常、200～219mg/dL は境界域、220mg/dL 以上は異常である。

ii. 血清 LDL コレステロール（LDL-C）

成人では 120mg/dL 未満は正常、120～139mg/dL は境界域、140mg/dL 以上は異常である。

iii. 血清 HDL コレステロール（HDL-C）

抗動脈硬化作用を有し、低値は動脈硬化低下を示す。成人の血清 HDL コレステロールは 40mg/dL 以上を正常、40mg/dL 未満を低 HDL コレステロール血症とする。川崎

病の血清 HDL コレステロール低下は、急性期だけでなく冠動脈障害例の遠隔期にも指摘される。

iv. 血清トリグリセリド（TG）

高トリグリセリド血症は動脈硬化を促進するとされている。成人では血清トリグリセリド 150mg/dL 以上を高トリグリセリド血症としている。

b. ホモシステイン

高ホモシステイン血症は脳梗塞、心筋梗塞などの動脈硬化性疾患の独立危険因子である。血漿ホモシステインの基準値は男性で 8.2～16.9 $\mu\text{mol/L}$ 、女性で 6.4～12.2 $\mu\text{mol/L}$ で、閉経後に上昇する。

c. 小児のメタボリック症候群の診断基準

わが国における小児のメタボリック症候群の診断基準を表 8 に示す。

d. 小児期：遠隔期

川崎病罹患後 7～20 年では、対照群に比べて総コレステロールとアポリポ蛋白 B が高値であり、動脈硬化進展に注意する。

e. 成人期：遠隔期

日本人成人における脂質異常症の各マーカーの基準値を表 9 に示す。成人に達した川崎病罹患者は、これらを低下させる生活管理を心がける。

表 6 急性心筋梗塞診断のための血液生化学マーカー

マーカー	長所	問題点	臨床応用
CK-MB	・迅速で正確な測定が可能。 ・早期の再梗塞を検出可能。	・心筋特異性にやや欠ける（骨格筋疾患などがあると特異度が低下する）。 ・発症 6 時間以内の早期では検出率が低下。	・ほとんどの施設で標準検査法として施行可能。生化学検査の第一マーカーの一つ。
ミオグロビン	・発症 1～2 時間のごく早期から検出可能。 ・高感度である。 ・再灌流が検出可能。	・心筋特異性にきわめて欠ける。 ・発症後 1～2 日で正常に復するので、来院が遅くなった場合には検出されない。	・心筋特異性に欠けるので、これ単独による診断は不可。
H-FABP	・発症 1～2 時間のごく早期から検出可能。 ・心筋梗塞量の評価が可能。 ・再灌流が検出可能。	・現在、迅速診断キットが作られており、早期の診断の感度は高いが特異度はやや低い。	・全国的に迅速診断キットが普及しており早期診断に有用。
TnT	・感度および特異度が高い。 ・発症から 8～12 時間の比較的早期の診断が可能。 ・発症から 2 週間までの新たな心筋梗塞の診断が可能。 ・迅速診断キットによる迅速診断が可能。 ・再灌流が検出可能。	・発症 6 時間以内の早期診断の感度は低い（その場合には 8～12 時間後に再検査が必要）。 ・後期小再梗塞検出の感度が低い。	・全国的な迅速診断キットの普及により生化学検査の第一マーカーである。
MLC	・発症 4～6 時間から検出可能。 ・発症から 2 週間までの新たな心筋梗塞の診断が可能。	・検出感度にやや欠ける。 ・腎排泄のため腎不全患者では異常値を呈する。	・現在のところ、迅速診断には対応できていない。

CK-MB：クレアチンキナーゼ MB 分画、H-FABP：ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白、TnT：トロポニン T、MLC：ミオシン軽鎖。

表 7 小児期脂質異常症の診断基準（血清脂質値：空腹時採血）

総コレステロール	正常値 < 190 mg/dL 境界値 190 ~ 219 mg/dL 異常値 ≥ 220 mg/dL
LDL コレステロール	正常値 < 110 mg/dL 境界値 110 ~ 139 mg/dL 異常値 ≥ 140 mg/dL
HDL コレステロール	カットオフ値 40 mg/dL
トリグリセリド	カットオフ値 140 mg/dL

(Okada T, et al. Pediatr Int 2002; 44: 596-601 より)

表 8 わが国のメタボリック症候群（6～15歳）の診断基準（2006年度最終案）

下記の1があり、2～4のうち2項目を有する場合にメタボリック症候群と診断する。
1. 腹囲：80 cm 以上*
2. 血清脂質（aかb、またはaとb） a. 中性脂肪：120 mg/dL 以上 b. HDL コレステロール：40 mg/dL 未満
3. 血圧（aかb、またはaとb） a. 収縮期血圧：125 mmHg 以上 b. 拡張期血圧：70 mmHg 以上
4. 空腹時血糖：100 mg/dL 以上

*：[腹囲/身長]比が0.5以上であれば項目1に該当するとする。

小学生では腹囲75cm以上で項目1に該当するとする。

(大関武彦, 他. 小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究. 平成17-19年度総合研究報告書, 2008: 89-91 より)

2. 生理学的検査

2.1 安静時心電図

急性期には、「川崎病（MCLS, 小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）診断の手引き」の参考条項（表3（5頁））にあるように、PR延長、深いQ波やQT延長、低電位差、ST-Tの変化、不整脈など心筋障害、再分極異常の所見が認められ、経時的変化に注意が必要である。

急性期のQT時間と冠動脈病変に関係はないとする報告から、心筋炎、冠動脈炎に伴うT波の形状と左室壁運動の関係を唱える報告や、QTディスページョン冠動脈病変が関係する報告がある。心室性期外収縮はしばしば認められ、狭窄、閉塞がなければ、冠動脈病変の有無による差はない。巨大冠動脈瘤を残した例では、心筋梗塞発症時に梗塞部位に一致したST-T変化、異常Q波の出現を認める。

表 9 冠動脈疾患の予防、治療の観点からみた日本人成人の脂質異常症患者の管理基準

高コレステロール血症	総コレステロール	≥ 220 mg/dL
高LDLコレステロール血症	LDLコレステロール	≥ 140 mg/dL
低HDLコレステロール血症	HDLコレステロール	< 40 mg/dL
高トリグリセリド血症	トリグリセリド	≥ 150 mg/dL

(動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 より)

2.2 Holter 心電図

胸痛、不快感、動悸などを訴える場合は施行する意義がある。冠動脈正常群と一過性の冠動脈障害群では、遠隔期の重篤な不整脈や虚血性変化はないとされるが、狭窄例や巨大瘤例では、訴えがなくても一度は施行する。

2.3 負荷心電図

2.3.1 運動負荷心電図

a. ダブルMaster, トリプルMaster二階段負荷心電図

有用性を唱える報告もあるが、この方法による運動負荷では重症の虚血でない限り異常は検出されにくい。

b. レッドミル心電図, エルゴメータ負荷心電図

小学生以上で可能だが、心筋シンチグラフィに比べて虚血所見の感度が低いため、検出率を増加させる薬剤負荷や、加算平均心電図の検討が勧められる。

冠動脈狭窄群では陽性例もあるが、狭窄性病変がなくとも運動負荷時のST低下または心筋シンチグラフィでの灌流欠損を示す例では、冠微小循環障害による冠予備能低下が考えられる。

2.3.2 薬剤負荷心電図, 体表面電位図

ジビリダモール負荷体表面電位図の虚血の有無に関する感度、特異度は高く、幼児例を含めて心筋虚血の診断に有用とされる。また、ドブタミン負荷体表面電位図による心筋虚血の評価はレッドミル負荷心電図よりも高い感度、特異度が得られ、小児で有用であるとされる。心磁図によっても心筋虚血の検出が可能であるが、可能な施設は限られる。

2.3.3 電気生理学的検査

まれに、川崎病後に危険な心室性不整脈を呈する例がある。川崎病心臓血管後遺症患者の電気生理学的検査では、洞機能および房室結節機能の異常が有意に多く発生して

いるが、必ずしも冠動脈狭窄や閉塞例に一致せず、心筋炎や刺激伝導系への微小循環の異常が関与すると推察される。

2.4

加算平均心電図（SAE）

急性期には、filtered QRS に 10% 以上の変動がみられる。心筋脱分極の不均一性が亢進するが、可逆的であるという報告の一方で、冠動脈病変残存例の遠隔気 RMS40 が有意に低値で、将来の心室不整脈予測法として有意義とされる例もある。加算平均心電図は病期を問わず川崎病に伴う心筋炎の検出率が高いとされる。急性期の拡大性病変例では、狭窄病変がない例でも高周波成分が多く、なんらかの心筋性状の変化が疑われる。虚血や陳旧性梗塞の検出には、体表面積補正による基準での室遅延電位陽性の特異度が高い。運動負荷が不可能な小児でもドプタミン負荷によって検出力が向上する。

2.5

生理学的検査のまとめ

川崎病におけるおもな生理学的検査の心合併症検出能を表 10 にまとめて示す。

川崎病の遠隔期虚血性病変の検出に関して、安静時心電図では感度は低いため、運動および薬物負荷心電図を用い、より正確に虚血性病変を評価するために、画像診断の併用が必要である。虚血性病変がない症例でも、心室性不整脈を検出するためには、Holter 心電図、加算平均心電図などで確認する。

3.

画像診断

3.1

胸部 X 線写真

3.1.1

冠動脈瘤における石灰化陰影

病理学的には 40 病日以降に石灰化が認められるが、胸部 X 線で認められるのは罹患後 1 ～ 6 年とされている。正面像と側面像で確認する。

3.1.2

陳旧性心筋梗塞に伴う心機能低下または弁膜障害による心陰影の拡大

心陰影の拡大は、陳旧性心筋梗塞で心機能の低下を認める例、僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁閉鎖不全による容量負荷がある例に認められる。

3.2

心エコー法

3.2.1

安静時心エコー法

小児の冠動脈エコー法および冠動脈内径計測方法については、Fuse らの方法が提唱されている。冠動脈拡大性病変の経時的評価、瘤内血栓の有無の評価に有用である。3 次元心エコー法は、右冠動脈や回旋枝の描出および瘤内壁在血栓の診断に有用である。心筋障害による心機能評価、弁膜障害の評価には心エコー法が最も有用である。急性期の心筋障害に関しては組織 Doppler イメージングによる詳細な報告がある。

表 10 おもな生理学的検査の心合併症検出能

報告者	検査法	目的病変	検査基準	例数	感度	特異度
Osada	QT ディスパー ジョン	冠動脈障害	QT $\geq$ 60 msec	56	100% (6/6)	92%
Nakanishi	12 誘導心電図	下壁梗塞	deep Q in II, III, aVF	7	86%	97%
		前壁梗塞	deep, wide Q in V1-6	8	75%	99%
		側壁梗塞	deep Q in I, aVL	7	57%	100%
Ogawa	加算平均心電図	心筋虚血	LP 陽性	198	69.2%	93.5%
Genma	ドプタミン負荷 加算平均心電図	心筋虚血	LP 陽性	85	87.5%	94.2%
Takechi	ドプタミン負荷 体表面電位図	心筋虚血	nST > 1	115	94.1%	98.9%
			I map $\leq$ 4	115	41.7%	96.9%

3.2.2

負荷心エコー法

ドパミン負荷を中心に、負荷心エコー法は虚血性心疾患の診断法として確立された方法であり、川崎病において非侵襲的な心筋虚血の診断とその経過観察法として有用である。

3.2.3

心筋コントラストエコー法

経静脈性コントラスト剤の開発、改良、心エコー装置の改良によって心筋シンチグラフィと同様の評価が可能である。

3.3

核医学検査

小児では被曝低減を考慮し、テクネチウム心筋血流製剤（ ^{99m}Tc セスタミビ、 ^{99m}Tc テトロホスミン）が主流となっている。川崎病後冠動脈狭窄性病変の診断法として負荷心筋 SPECT は重要であり、とくに十分な運動負荷が困難な対象では薬物負荷が利用されている。冠動脈に狭窄病変を認めずに心筋虚血が検出されることがあり、心筋血流イメージングによる偽陽性が否定的であれば冠微小循環障害による心筋虚血が考えられる。心電図同期心筋血流 SPECT の 3 次元自動解析法（QGS）の導入で、川崎病の

重症冠動脈障害例の虚血後心筋スタニングおよび梗塞心筋のバイアビリティに関する検討が可能になった。

3.3.1

テクネチウム心筋血流イメージング

テクネチウム心筋血流製剤の投与方法としては、負荷時に 10MBq/kg を目安に最高 370MBq（10mCi）を投与し、2～3 時間後に初回投与量の 2～3 倍量を目安に最高 740MBq（20mCi）を投与する。良好な画像を得るための注意点を以下にあげる。①撮像時の体動の監視と体動過多時の再撮像。②負荷時投与後 1 分間は最大負荷の継続。③肝臓集積の洗い出し（卵製品、ココアなどの飲食および投与後 30 分以上空けての撮像）。④撮像時に左上肢を上げる背泳ぎ体位（Monzen 体位）による肝臓集積の近傍アーチファクト軽減。⑤撮像直前のソーダ飲水による腸管集積の近傍アーチファクトの軽減。

3.3.2

心筋血流イメージングにおける薬物負荷法

負荷法を図 3 に示す。日本ではアデノシンが核医学診断用医薬品として認可されており、今後はアデノシンによる薬物負荷法が中心になる。アデノシン併用禁忌薬剤に作用増強のジピリダモールがある。アデノシン負荷では喘息発作誘発の合併症があるが、半減期は短く投与中止だけで症状の多くは消失する。

3.3.3

核種の適正投与量について

日本循環器学会の『小児期心疾患における薬物療法ガイドライン』では、

小児投与量＝成人投与量×（年齢＋1）（年齢＋7）を推奨しており、日本核医学会の小児核医学検査適正施行委員会は、欧州核医学会の「dosage card」を参考として、核種の適正投与量を決定することを推奨している。

3.4

冠動脈 CT 造影、磁気共鳴冠血管造影

3.4.1

冠動脈 CT 造影（マルチスライス CT（MDCT））

MDCT の川崎病での有用性が示されているが、放射線被曝、造影剤の使用、心拍調節のための β 遮断薬の使用などの欠点がある。しかし、乳幼児では 80kV による低電圧撮影での被曝低減や低中濃度造影剤の使用により、MDCT の放射線被曝と造影剤使用に関する欠点は改善されつつある。

MDCT は石灰化病変の部分容積効果により内腔の評価が困難である。狭窄の検出率は MRI 冠動脈造影（MRCA）よりも高いとの報告がある。MDCT が MRCA に勝る点は

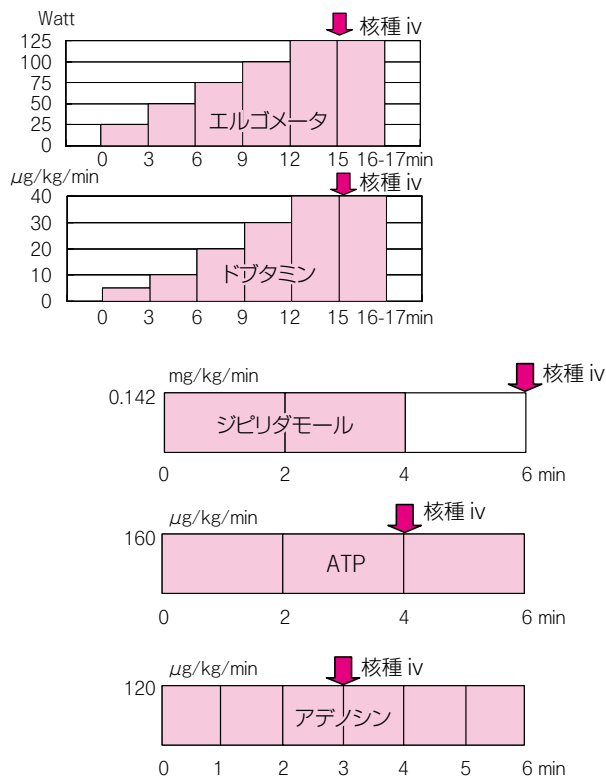


図 3 心筋シンチグラフィにおける薬物負荷法

空間分解能が高く高画質である点、撮影時間が短く簡便である点や川崎病に特徴的な側副血行路の評価に有用な点である。

3.4.2

MRI による冠動脈画像（MRCA）

放射線被曝がなく、造影剤も使用しない点で急性期からの頻回の検査に応じられ、軽度冠動脈障害例や内膜肥厚のスクリーニングにも有用である。さらに自然呼吸下で施行し心拍調節も不必要なため、乳幼児にも睡眠下で MRCA が可能である。血流を白く描出する bright blood 法 (SSFP) と、血流は黒く、閉塞や内膜肥厚を灰色に描出する black blood 法があり、血栓や内膜肥厚の観察については MDCT より有用である。精度の高い冠動脈画像を得るためには、撮像や画像構築に習得技術と処理時間を必要とする。

3.4.3

MR 心筋造影

シネ MRI では SSFP で造影剤を用いず、左室短軸、長軸、四腔断面で心室壁運動を観察し、次に perfusion MRI でガドリニウム造影剤を注入し、ATP 負荷時と安静時における左室短軸心筋の造影剤の初回循環を観察し心筋虚血評価を行う。

遅延造影 MRI は、その 15 分後にグラディエントエコー系 T1 強調画像に心筋の T1 値抑制を併用したシーケンスで梗塞心筋を心内膜下梗塞範囲の輪郭や深達程度まで描出する。右室の心内膜下梗塞や小梗塞巣も描出でき、川崎病では右冠動脈の閉塞や再疎通の頻度が高く、右室心筋評価が可能な意義は大きい。

4.

心臓カテーテル検査

4.1

冠動脈造影

4.1.1

適応

a. 冠動脈障害の程度、経過観察

成人への冠動脈造影の適応は心筋虚血であるが、川崎病では諸検査による心筋虚血の検出率が低く、心筋虚血の初発症状として突然死が起きるため、中等度以上の瘤を形成した場合には回復期に冠動脈造影を行い、以後、局所性狭窄の出現、進行の経過観察に冠動脈造影を用いることが勧められる。本ガイドラインの「川崎病心臓血管病変の重症度分類」（表 4〈7 頁〉）は造影検査に基づいている。

b. PCI, CABG 前後

冠動脈造影は PCI の適応を決定する術前検査として、安全かつ有効に行うため、血管形成術の施行中に、施行後の効果判定と経過観察に必要とされる。

c. 冠動脈内血栓溶解療法（ICT）

中等瘤～巨大瘤の心エコーでの経過観察中にしばしば瘤内血栓が認められ、血栓溶解のための心臓カテーテル検査、冠動脈造影が行われる。

4.1.2

冠動脈造影の適応となる冠動脈障害

a. 拡大性病変

本ガイドラインの「川崎病心臓血管病変の重症度分類」（表 4）では、内径 4mm 以下が小動脈瘤、4～8mm 未満が中等瘤、8mm 以上が巨大瘤と分類される。中等瘤以上では回復期早期に冠動脈造影により、冠動脈障害の形態、範囲を詳細に把握しておくことが、今後の経過観察の手段、期間、治療法の決定などのために望ましい。巨大瘤の場合、諸検査で心筋虚血所見がなくても、重篤な局所性狭窄が出現していることがあるため、数年ごとの冠動脈造影が望ましい。しかし、現在では MRCA や MDCT による正確な冠動脈狭窄病変の評価が可能となっており、今後、診断のためのカテーテルが省略できる症例も出てくると思われる。

大きな瘤であった例だけでなく、比較的小動脈瘤であっても退縮後に狭窄が出現したり、動脈硬化性変性などが発症後 10 年余も経て認められてきている。したがって、冠動脈造影でなくとも、MRCA や MRCA による冠動脈画像診断に基づく経過観察の継続が必要である。

b. 局所性狭窄

遠隔期に進行性の局所性狭窄が瘤の流入口、流出口部に好発する。狭窄の評価には多方向からの造影が必要である。有意狭窄は主要冠動脈枝で内径 75% 以上の狭窄、左冠動脈主幹部で内径 50% 以上とされており、有意な狭窄例では、心筋虚血症状が出現しなくても個々の症例の狭窄進行速度に応じて 6 か月～数年の間隔で造影検査を行い、MRCA や MDCT、心筋シンチグラフィや運動負荷心電図、冠血流予備能などの諸検査結果を合わせ、CABG や PCI などの適応を考慮する。

c. 閉塞

冠動脈障害例の約 16% に完全閉塞が認められ、閉塞の 78% は発症後 2 年以内の造影で描出されている。閉塞しても臨床的には無症状での経過観察のルーチンの造影で初めて明らかにされることもまれではない。閉塞例には必ず造影上で側副血行路が認められる。しばしば虚血所見が陰性となるほど著しい側副血行路の発達が認められること

が、川崎病による閉塞の一つの特徴として知られている。側副血行路の発達程度、再疎通血管の成長発育には閉塞時期、血栓性閉塞や内膜肥厚による閉塞などにより個人差があり、造影による経過観察が必要とされる。

4.2

心機能検査

心室内圧、心拍出量、心室容積、駆出率などの測定により心機能を評価する。

4.3

血管内エコー法 (IVUS)

4.3.1

冠動脈病変の形態評価

内膜肥厚の程度、血栓、石灰化の有無、内腔狭窄程度の観察に用いられる。強度の内膜肥厚が局所性狭窄部位だけでなく、瘤の退縮部位でもみられる。造影では認められなかった内腔の狭小化や石灰化も描出される。遠隔期の明らかな内膜肥厚は、急性期に内径4mmを超える瘤に出現してくることが観察されている。IVUSによる病変の観察、とくに石灰化病変の定量評価は、PCIの際のデバイスを選択するにあたって必須である。

4.3.2

冠動脈拡張能

冠動脈壁の硝酸イソソルビドやアセチルコリン冠動脈内注入による拡張能の検討は、川崎病の長期にわたる内膜機能障害を示唆するものと報告されている。しかし、いずれも冠動脈スパズムなどの危険性の高い検査であるため、個々の症例で、検査によって得られるメリットとリスクを十分に考慮のうえ行うことが必要である。

5.

検査、診断のまとめ (表11)

川崎病重症度 III, IV, V に該当する症例は表11に示したような検査を定期的に行い、継続的な変化を評価する必要がある。川崎病心臓血管後遺症を有する症例でとくに問題となるのは、冠動脈狭窄、冠動脈瘤内血栓形成、心筋虚血、心筋梗塞、血管内皮機能障害、動脈硬化への早期進展の可能性などがあげられ、無症候性にこれらの問題が進行している症例がまれではないことから、定期的・継続的評価が重要となる。近年、冠動脈の正確な形態評価がMRCA、MDCTでもできるようになってきており、侵襲的な心臓

表 11 川崎病冠動脈病変の重症度分類に対する検査の選択

血液検査（心筋虚血、心筋梗塞関連および動脈硬化関連）	
重症度分類 IV, V	クラス I
重症度分類 I, II, III	クラス II
なし	クラス III
安静時心エコー、12誘導心電図	
重症度分類 I, II, III, IV, V	クラス I
なし	クラス II
なし	クラス III
運動負荷心電図	
重症度分類 III, IV, V	クラス I
重症度分類 I, II	クラス II
なし	クラス III
胸部 X 線写真	
重症度分類 III, IV, V	クラス I
重症度分類 I, II	クラス II
なし	クラス III
Holter 心電図、加算平均心電図	
重症度分類 IV, V	クラス I
重症度分類 I, II, III	クラス II
なし	クラス III
体表面電位図、薬剤負荷心電図、心磁図	
重症度分類 IV, V	クラス I
重症度分類 I, II, III	クラス II
なし	クラス III
負荷心エコー、心筋コントラストエコー法	
重症度分類 IV, V	クラス I
重症度分類 I, II, III	クラス II
なし	クラス III
MRCA, MDCT	
重症度分類 IV, V	クラス I
重症度分類 I, II, III	クラス II
なし	クラス III
心筋血流イメージング、負荷心筋血流イメージング	
重症度分類 IV, V	クラス I
重症度分類 I, II, III	クラス II
なし	クラス III
心臓カテーテル検査	
重症度分類 IV, V	クラス I
重症度分類 III	クラス II
重症度分類 I, II	クラス III

カテーテル検査を代用して患者の心理的・身体的負担の軽減につながるものと考えられる。これらの検査の結果、心臓血管後遺症の重症度が進行し、PCI や CABG を検討する場合には、形態的診断に加えて、負荷心筋血流イメージング検査や Doppler ワイヤ、プレッシャーワイヤを用いて冠血行動態を評価し、適切な治療を選択する。

IV. 心臓血管後遺症の治療

1. 薬物療法

1.1 治療方針

冠動脈障害合併例では、遠隔期の死亡例の検討から冠動脈の内膜肥厚による狭窄性病変と血栓性閉塞による虚血性心疾患が、死亡のおもな原因であることが観察されている。

一般的に心筋虚血の治療の基本は、以下のとおりである。

- ・冠血流の増加。
- ・冠攣縮の予防と軽減。
- ・血栓形成の抑制。
- ・心仕事量の減少。
- ・心筋保護。
- ・血管壁のリモデリング抑制。

以上より、胸痛発作の改善、心事故の予防と QOL 向上がおもな治療目的となる。おもな治療薬剤は、抗血小板薬、抗凝固薬、Ca 拮抗薬、硝酸薬、 β 遮断薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）、スタチン系薬剤である（表 12）。

1.2 障害血管に対する薬物療法

冠動脈瘤を有する症例に対して、内膜の過増殖による狭窄性病変の出現を阻止する目的で、ARB のカンデサルタン（0.2～0.3mg/kg/day）を瘤出現後数日内から投与開始し、有効であったとの報告もある。さらに、最近の研究で ARB は血管局所での NAD(P)H オキシダーゼの活性化、MCP-1（単球走化性蛋白-1）、ICAM-1（細胞接着分子-1）の発現亢進を抑制し、抗動脈硬化作用を発揮し、さらにスタチン系薬剤との併用により抗動脈硬化作用が増強するといった報告もあり、狭窄性病変出現阻止効果以外に、遠隔期における動脈硬化に対しても ARB は有効である可能性がある。

表 12 冠動脈瘤または拡張を残した症例の慢性期治療の指針

狭心症の症状がない症例	・検査で明らかな虚血がない症例：抗血小板薬。 ・検査で明らかな虚血がある症例：抗血小板薬 + Ca 拮抗薬。
狭心症の症状がある症例	抗血小板薬の併用療法に加え ・労作時の狭心症：硝酸薬、Ca 拮抗薬の単独または併用、効果が少ない場合は β 遮断薬の追加。 ・安静時、睡眠時の狭心症：Ca 拮抗薬 ・夜間の狭心症：Ca 拮抗薬 + 硝酸薬、または + K チャネル開口薬（ニコランジル）。
心機能低下、弁膜症を合併した症例	・心機能低下の程度を的確に判断し、β 遮断薬、ACE 阻害薬、ARB、スタチン系薬剤の単独または併用療法を抗狭心薬に加えて投与。

1.3 抗血小板薬、抗凝固療法

1.3.1 抗血小板薬（表 13）

川崎病では急性期に血小板数がやや減少し、回復期には増加する。血小板凝集能は発症後 3 か月以上、時に数か月～1 年にわたって亢進した状態が持続する。これにより冠動脈に障害を残さなかった症例でも、おおむね 3 か月を目安に少量の抗血小板薬を投与することが望ましい。

冠動脈瘤を形成した症例では、虚血性心疾患の予防、血小板の活性化による血栓形成助長の予防目的で、抗血小板薬を継続して投与すべきである。これにより狭心症や心筋梗塞の発症頻度を抑制できる。また、急性心筋梗塞症例では、発症直後から陳旧化したものまで抗血小板薬の少量投与と抗凝固薬を継続するのがよい。

a. 用法、用量

小児では、血小板二次凝集抑制作用を示すアスピリンの少量投与（3～5 mg/kg/day、分 1）が推奨されている。アスピリンには同時にプロスタサイクリン（PGI₂）の産生を抑制するため、他の抗血小板薬の少量併用療法も小児では考慮されてよい。ジピリダモール（2～5 mg/kg/day、分 3）の併用は相乗効果が期待できるが、単独投与は推奨さ

れない。その他、チクロピジンは通常2～5mg/kg/day、分2～3で使用するが、重大な副作用に注意する。

b. 副作用

アスピリンにより発疹や気管支喘息、肝機能障害などの副作用が生じる可能性がある。また、出血性合併症に十分注意する。Reye症候群の発症に関しては、インフルエンザや水痘の流行時にはアスピリンの投与を避ける。チクロピジンの重大な副作用として、無顆粒球症、重篤な肝障害、血栓性血小板減少性紫斑病がある。

1.3.2

抗凝固薬（表13）

川崎病における抗凝固薬の適応は、中等～巨大冠動脈瘤形成例、急性心筋梗塞発症既往例、冠動脈の急激な拡大に伴う血栓様エコーの出現、などに限られる。このような症

例では、ワルファリンが投与されることが多い。緊急性を要する場合は経静脈的にヘパリンを併用し、慢性期の長期投与としてワルファリンが選択される。巨大冠動脈瘤症例への血栓性閉塞予防には、アスピリンとワルファリンを併用する。

a. 用法、用量

ワルファリンは、維持量として0.05～0.12mg/kg/day、分1で使用し、INR 2.0～2.5を目標にして、過剰投与による出血傾向に十分に配慮し調節する。未分画ヘパリンは、小児では18（高年齢の小児）～28（乳児）U/kg/dayが推奨されている。APTTで60～85秒に維持する。

b. 副作用と相互作用

ワルファリンは重大な出血傾向に十分注意する。ビタミンKはワルファリンの作用に拮抗し、逆にアスピリン、抱

表13 抗血小板薬と抗凝固薬

薬品名	投与量	副作用と注意点
アセチルサリチル酸 (バファリン®または バイアスピリン®)	・急性期は30～50 mg/kg、分3 ・解熱以後は3～5 mg/kg、分1	・肝機能障害、消化管潰瘍、Reye症候群（40mg/kg以上の使用に多い）、 気管支喘息、水痘・インフルエンザ罹患時は他剤に変更。
フルビプロフェン (フロベン®)	・3～5 mg/kg、分3	・アスピリン肝障害の強いときに使用、肝機能障害、消化管潰瘍。
ジピリダモール (ペルサンチン®, アンギナール®)	・2～5 mg/kg、分3	・高度冠動脈狭窄例での狭心症誘発。盗流現象、頭痛、めまい、血小板減少、 過敏症、胃弱症状。
チクロピジン (パナルジン®)	・5～7 mg/kg、分2	・血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、白血球（顆粒球）数減少、重篤な肝機 能障害。このため投与初期の2 か月は2 週間ごとに血液検査が必要。
クロピドグレル (プラビックス®)	・1 mg/kg、分1	・血栓性血小板減少性紫斑病。 ・胃腸症状、倦怠感、筋痛、頭痛、発疹、紫斑、痒疹症。 ・アスピリンとの併用では出血傾向に注意。
未分画ヘパリン（静注） 低分子ヘパリン（皮下 注）	・50U/kgでローディングし、20U/kg で維持 ・APTTで60～85秒が目安（対照 の1.5～2.5倍） ・12か月未満の乳児 治療：3 mg/kg/dayを分2 （12時間ごと） 予防：1.5 mg/kg/day 同上 ・小児、思春期 治療：2 mg/kg/dayを分2 （12時間ごと） 予防：1 mg/kg/day 同上	・重大な副作用：ショック、アナフィラキシー様症状、出血、血小板減少、 HITに伴う血小板減少、血栓症。
ワルファリン (ワーファリン®)	・0.05～0.12 mg/kg、分1（AHA ガイドラインで0.05～0.34mg/ kg/day） ・効果発現には3～7日を要す	・INR：2.0～2.5。 ・トロンボテスト：10～25%に調節。 ・過敏性、肝機能障害、出血性副作用に注意。 ・バルビツール酸誘導体、副腎皮質ホルモン、リファンピシン、ボセンタン 水和物、納豆、ほうれん草、緑色野菜、クロレラ、青汁はビタミンK含有 のため効果を減少させる。一方、抱水クロラル、NSAID、アミオダロン、 スタチン系薬剤、クロピドグレル、チクロピジン、抗腫瘍薬、抗菌薬、抗 真菌薬などは作用を増強させる。

注：小児での安全性、有効性は確立されていない。

水クロラル、チクロピジンなどにより作用が増強する。納豆、緑黄色野菜、クロレラはビタミン K を上昇させワルファリンの作用を著しく弱める。未分画ヘパリンの副作用には、出血、肝機能障害、脱毛、発疹がある。

1.4

冠血管拡張薬と抗狭心症薬（表 14）

1.4.1

Ca 拮抗薬

川崎病の心筋梗塞は安静時または睡眠時にも発症しており、冠攣縮を合併していると考えられる場合がある。また、心筋梗塞後の狭心症や心筋虚血が認められる患者に対しても長時間作用型 Ca 拮抗薬アムロジピンの併用は心血管イベントを減少させる。ただし、うっ血性心不全や、房

室ブロックがない場合に限られる。

1.4.2

β 遮断薬

心筋梗塞後の再梗塞や突然死の予防、長期の死亡率の低下を目的に投与される。ただし冠攣縮が存在すると考えられる状況では、β 受容体遮断による α 受容体作用の亢進が冠動脈攣縮を増悪させる危険性がある。

1.4.3

硝酸薬

遠隔期の冠動脈造影における硝酸薬による拡張能の検討では、動脈瘤残存部位と冠動脈瘤消退部位の拡張能は、正常部位の拡張能に比べきわめて不良であり、内皮細胞機能障害があると考えられた。急性虚血に対する拡張効果は障害の強い病変部ではあまり期待できない。急性心筋梗塞

表 14 抗狭心薬、抗心不全薬、虚血発作治療薬

	薬品名	投与量	副作用と注意点
抗狭心薬	ニフェジピン (アダラート®)	・ 0.2 ～ 0.5 mg/kg/ 回, 1 日 3 回 (5, 10 mg/ カプセル). ・ 成人量 30 mg/day, 分 3.	・ 低血圧, めまい, 頭痛, 心機能低下時注意.
	ニフェジピン徐放剤 (アダラート CR®, アダラート L®)	・ 0.25 ～ 0.5 mg/kg/day, 1 ～ 2 回 / day, 最大 3 mg/kg/day (CR: 20 mg/ 錠, L: 10, 20 mg / 錠). ・ 成人量 40 mg/kg, 分 1 (L は分 2).	同上
	アムロジピン (ノルバスク®)	・ 0.1 ～ 0.3 mg/kg/ 回, 1 日 1 ～ 2 回, 最大 0.6 mg/kg/day (2.5, 5 mg/ 錠). ・ 成人量 5 mg/day, 分 1.	同上
	ジルチアゼム (ヘルベッサ®)	・ 1.5 ～ 2 mg/kg/day, 3 回 / day, 最大 6 mg/ day (30 mg/ 錠). ・ 成人量 90 mg/day, 分 3.	同上
抗心不全薬	メトプロロール (セロケン®)	・ 0.1 ～ 0.2 mg/kg/day, 分 3 ～ 4 から開始, 1.0 mg/kg/day まで増量 (40 mg/ 錠). ・ 成人量 60 ～ 120 mg/day, 分 2 ～ 3.	・ 低血圧, 心機能低下, 徐脈, 低血糖, 気管支喘息.
	カルベジロール (アーチスト®)	・ 開始量 0.08 mg/kg/day. ・ 平均維持量 0.46 mg/kg/day. ・ 成人量 10 ～ 20 mg/day, 分 1.	同上
	エナラプリル (レニベース®)	・ 0.08 mg/kg/ 回, 1 日 1 回 (2.5, 5 mg/ 1 錠). ・ 成人量 5 ～ 10 mg/day, 分 1.	・ 低血圧, 紅斑, 蛋白尿, 咳嗽, 高 K 血症, 過敏症, 浮腫.
	シラザプリル (インヒベース®)	・ 0.02 ～ 0.06 mg/kg/day, 分 1 ～ 2 (1 mg/ 錠). ・ 成人量 0.5 mg/day, 分 1 で開始, 漸増.	同上
硝酸薬	硝酸イソソルビド (ニトロール®)	・ 舌下 1/3 ～ 1/2 錠 / 回 (5 mg / 錠). ・ 経口 0.5 mg/kg/day, 分 3 ～ 4. ・ 成人量 1 ～ 2 錠 / 回 (舌下). ・ フランドルテープ®S 1/8 ～ 1 枚. ・ 成人量 (40 mg/ 枚) 1 枚 / 回. ・ 徐放剤 (ニトロール®R, フランドル®錠) 0.5 ～ 1 mg/kg/ 回. ・ 成人量 2 錠 / day (20 mg/ 錠).	・ 低血圧, 頭痛, 動悸, めまい, 紅潮.
	ニトログリセリン (ニトロベン®)	・ 舌下 1/3 ～ 1/2 錠 / 回 (0.3 mg/ 錠). ・ 成人量 1 ～ 2 錠 / 回 (0.3 mg/ 錠).	同上

注：小児での安全性、有効性は確立されていないので成人量を参考とする。

発作の際には舌下、経口で投与を試みる。

参考

日本循環器学会ガイドライン：

- ・慢性虚血性心疾患の診断と病態把握のための検査法の選択基準に関するガイドライン（2010年改訂版）
- ・循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009年改訂版）
- ・虚血性心疾患の一次予防ガイドライン（2006年改訂版）
- ・急性冠症候群の診療に関するガイドライン（2007年改訂版）
- ・慢性心不全治療ガイドライン（2010年改訂版）
- ・急性心不全治療ガイドライン（2011年改訂版）

日本小児循環器学会：

- ・小児心不全薬物治療ガイドライン

American Heart Association (AHA) / American College Cardiology (ACC)：

- ・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
- ・AHA/ACC guidelines for secondary prevention for

patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute

1.5

血栓溶解・再灌流療法（表 15）

1.5.1

血栓溶解療法

川崎病に伴う急性心筋梗塞の多くが冠動脈瘤の血栓性閉塞に起因するものであることから、現状では血栓溶解療法の臨床的意義は高い。治療開始が早期であるほどその治療効果が期待される。ACC/AHA ガイドラインでは血栓溶解療法の適応は発症後 12 時間以内とされている。

以下に述べるすべての薬剤において、小児に対する投与量の基準値は定まっていない。このため、投与に際しては症例ごとにその投与法を検討する必要がある。静脈内投与での再開通率は 70～80%、冠動脈内投与（ウロキナーゼ）を追加すると 10%程度開通率が上がるといわれる。血栓溶解療法の合併症として、カテーテル挿入部位の皮下出血、脳出血、再灌流不整脈を起こすことがあるので注意が必要である。なお、tPA（組織プラスミノゲン活性化因子）や pro-UK（一本鎖ウロキナーゼ）は蛋白製剤であるため、アナフィラキシーショックの可能性があるため、再投与はなる

表 15 川崎病冠動脈瘤の血栓性閉塞に対する血栓溶解療法

作用機序	・線溶系の活性化酵素により血栓上のプラスミノゲンをプラスミンに転化させ、産生されたプラスミンがフィブリンを分解して血栓を溶解する。
対象疾患	・急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後 12 時間以内）。 ・川崎病後の冠動脈瘤内血栓の溶解。
薬剤の種類 （または分類）	・第一世代血栓溶解薬：ウロキナーゼ（U）。 ・第二世代血栓溶解薬：アルテプラナーゼ（A） 遺伝子組み換え tPA 製剤。 ・第三世代血栓溶解薬：モンテプラナーゼ（M） 遺伝子組み換え改変型 tPA 製剤、国内のみ。 このうちわが国で小児、若年に承認されている薬剤：なし。安全性、有用性は確立されていない。 小児での特徴など：小児の急性心筋梗塞における安全性、有用性に関しては確立されていない。
投与方法	・まず経静脈的全身投与を行い、十分に効果が得られない場合には冠動脈内血栓溶解療法（ICT）の追加を考慮する。
投与量	静脈内投与 ・アルテプラナーゼ：29 万～43.5 万 U/kg（0.5～0.75mg/kg）を静注。総量の 10%を 1～2 分で急速投与し、その後、残りを 1 時間で点滴静注（ACCP ガイドラインでは 0.1～0.6mg/kg/hr for 6 hrs を推奨）。 ・モンテプラナーゼ：2.75 万 U/kg を 2～3 分間で静注。 ・ウロキナーゼ：1～1.6 万 U/kg を 30～60 分間で点滴静注。 冠動脈内注入 ・ウロキナーゼ：0.4 万 U/kg を 10 分間で注入。最大 4 回まで。
妊婦、胎児に対する注意	・動物実験により胎児死亡が報告されている（U, A, M）。ウサギを用いた試験では高用量投与群で胚、胎児死亡の報告。本剤の線維素溶解作用から早期胎盤剥離が起こる可能性が示唆。 ・おもな副作用：脳出血などの重篤な出血、出血性脳梗塞、不整脈、心破裂、アナフィラキシー反応。 ・脳梗塞、一過性脳虚血発作、他の神経疾患、高血圧の既往がある場合には原則禁忌。

（小児期心疾患における薬物療法ガイドライン。循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2012；89-271 より一部改変）

べく避ける。

a. 静脈内投与

i. ウロキナーゼ（UK）

1～1.6 万 U/kg（最大 96 万 U）を 30～60 分間で点滴静注。

ii. 組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）

- ・アルテプラゼ（アクチバシン®注，グルトバ®注）：29～43.5 万 U/kg。総投与量の 10%を 1～2 分で静注し，残りを 60 分間で点滴静注。
- ・モンテプラゼ（クリアクター®注）：2.75 万 U/kg を 2～3 分間で静注。
- ・パミテプラゼ（ソリナーゼ®注）：6.5 万 U/kg を 1 分で静注。

b. 冠動脈内注入（ICT）

ウロキナーゼ（UK）

0.4 万 U/kg を 10 分間で注入。最大 4 回まで。

1.5.2

冠動脈インターベンション（PCI）時の抗血栓療法

通常，発症後 12 時間以内が適応となる。現在，ステント留置が主体となってきており，血栓溶解療法との併用も行われる。PCI 施行に際してはステント内血栓症の予防を目的に，早期から抗血小板薬（アスピリン，クロピドグレル〈プラビックス®〉，シロスタゾール〈プレタール®〉）の経口投与あるいはヘパリン静注が併用される。

1.6

急性心筋梗塞に対する初期（内科的）治療

1.6.1

治療の一般的方針

小児に対する急性心筋梗塞の治療方針は，成人の場合と同様に急性期死亡率の減少と長期予後の改善である。すでに成人領域では，発症早期の再灌流療法が死亡率減少をもたらすことが報告されているが，川崎病既往の小児例で見られる急性心筋梗塞も冠動脈の血栓性閉塞に起因するため，成人と同様にできるだけ早期に再灌流に向けた血栓溶解療法あるいは PCI を開始することが，急性期治療として重要となる。急性心筋梗塞が疑われた場合の救急外来あるいは入院直後の初期治療としては，迅速な診断のもと，救命に向けた初期治療を実施しながら緊急冠動脈造影や再灌流療法の適応決定とその準備を進めることとなる。

1.6.2

初期治療

a. 一般的治疗

i. 酸素投与

心筋障害の抑制を目的とする。

ii. 血管確保

あらゆる合併症に対処すべく複数のルートを確保する。

iii. 鎮痛

塩酸モルヒネ（0.1～0.2mg/kg）が最も有効で，緩徐に静注する。

iv. 硝酸薬

ニトログリセリンの静注，もしくは舌下投与。

v. ヘパリン静注

再灌流療法前に投与すると，再疎通率が増加する。10～20U/kg/hr を持続点滴する。

vi. 合併症に対する処置

心不全，心原性ショック，不整脈などに対して目的に合った治療を行う。

b. 再灌流療法

発症早期に血栓性閉塞をきたした責任冠動脈を再開通させ，心筋の梗塞範囲の拡大を防止して心機能を温存することを目的として行われる。

i. 経静脈的血栓溶解療法

血栓溶解・再灌流療法の項（1.5.1.a.）を参照。

c. 再発防止のための抗凝固療法，抗血小板療法

i. ヘパリン

200～400U/kg/day 点滴静注。APTT が 1.5～2.5 倍になるよう調整する。

ii. ワルファリン

0.1mg/kg，分 1。INR が 2.0～2.5 程度になるよう調整する。

iii. アスピリン

3～5mg/kg/day（最大 100mg），分 1。

2.

非薬物療法

2.1

カテーテル治療

2.1.1

カテーテル治療の適応

- ①冠動脈造影により 75%以上の高度狭窄病変を有し，冠動脈狭窄に起因する虚血症状を生じた場合。
- ②冠動脈造影により 75%以上の高度狭窄病変を有し，通常の生活では虚血症状を呈さないが運動負荷心電図，運動負荷心筋シンチグラフィ，薬物負荷心筋シンチグラフィなどの負荷試験で虚血所見を呈した場合。

③入口部病変は禁忌。

④多枝病変，対側の冠動脈に75%以上の狭窄または閉塞がみられる場合は禁忌とする。ただし対側の病変にバイパス手術を行い，カテーテル治療と併用することはある。

2.1.2

手技の種類とその適応および注意点

a. 経皮的冠動脈インターベンション（PCI）

i. 再灌流療法

i-i. 冠動脈内血栓溶解療法（ICT）

ウロキナーゼ 0.4 万 U/kg を 10 分間で注入，最大 4 回まで。

i-ii. PCI

『急性心筋梗塞（ST 上昇型）の診療に関するガイドライン』では，発症 12 時間，来院後 90 分以内に病変をバルーン拡張できる場合に primary PCI を考慮（**クラス I**）としている。さらに，PCI 時に血栓吸引療法を先行させることは，末梢へ飛散する粥腫破片や血栓の量を減らし，ノーリフロー現象の軽減や心機能改善に寄与する可能性があるとしている。現在，PCI 時にステントを留置することが多く，ステント内血栓症の予防を目的に，早期から抗血小板薬（アスピリン，クロピドグレル〈プラビックス®〉，シロスタゾール〈プレタール®〉）の経口投与あるいはヘパリン静注が併用される。

ii. 経皮的古典的バルーン形成術（POBA）

川崎病の冠動脈病変に対する POBA は発症早期（6 年以内）の症例では狭窄病変の解除に有効であるが，それ以上経過した例では有効性は低下する。川崎病の冠動脈病変は成人に比べて硬いため，高圧による POBA の拡張を必要とする場合が多い。そのため，成人の POBA に比べて新生冠動脈瘤を合併する頻度が高い。POBA の際の拡張圧は 10 気圧以下が推奨される。

b. ステント留置術

ステントは石灰化が軽度で，かつ患児の成長を考慮して年長児（13 歳以上）がよい適応と考えられる。POBA と比較して良好な血管径が得られ，前後に冠動脈瘤を有する症例にも有効である。POBA 単独の場合と比較して高圧拡張を行っても新生動脈瘤の発生は少ないが，拡張気圧は 14 気圧以下が推奨される。それ以上の高圧拡張を要すると予測される場合は，ロータブレードによる lesion modification が必要である。青年期に治療を行うことが多い川崎病既往者は，今後，各種外科手術を行う機会も多いと考えられる。その際の，抗血小板薬の中止に伴う晩期血栓症などのリスクを考慮する必要がある。DES の適応は慎重に行う必要がある。

c. ロータブレード（PTCRA）

ロータブレードのカテーテルの先端部は約 2,000 個のマイクロダイヤモンドが埋め込まれた卵円形の金属球（burr）となっている。burr が高速回転し動脈硬化組織を破碎し，破碎された組織は理論上 5 μ m 以下となり，末梢塞栓は生じずに網内系で貪食される。ロータブレードによる冠動脈形成術後の後拡張については，まったく行わないという術者もいるが，一般的には低圧のバルーンで行っている。

d. 血管内エコー法（IVUS）

川崎病の PCI の際には石灰化病変の程度や範囲を正確に把握し，適切な治療法を選択することが重要である。血管内エコーは冠動脈血管壁の構造を詳細に観察することができ，とくに石灰化病変の血管全周に対する割合や範囲を正確に診断できる。患児の体格や冠動脈造影の所見および血管内エコー所見から患児に適切な PCI の方法を決定することが望ましい。

2.1.3

施設およびバックアップ体制

川崎病冠動脈疾患に対するカテーテル治療は，冠動脈カテーテル治療の経験豊富な循環器内科医と川崎病の心合併症の自然歴や病理をよく理解した小児循環器医との共同作業であるとともに，心臓外科医のバックアップがあって初めて可能である。総合的な循環器病センターのような施設で行うことが望ましい。

2.1.4

術後管理および評価，フォローアップ

フォローアップにおいて，すべてのカテーテル治療で 4～6 か月後に選択的冠動脈造影を行う。CABG 群と比較して PCI 群ではプライマリーエンドポイントである死亡および急性心筋梗塞の発症に有意差はなかったが，セカンダリーエンドポイントである再血行再建率は有意に高かった。川崎病後遺症に対して PCI や CABG を行う患児の年齢は 13～18 歳に多く分布する。このため，循環器内科医へキャリーオーバーを行わないと患者教育などさまざまな問題が生じてくる。

2.2

外科治療（表 16）

川崎病冠動脈障害を呈する症例は減少傾向にあるが，なお少数例では冠動脈障害が残存あるいは進行し，小児の虚血性心疾患に移行する症例が認められる。このような症例のうち，内科的管理では虚血所見が改善しない例には，有茎内胸動脈を用いた CABG が確実な治療法である。川崎病罹患者の死亡原因のほとんどが突然死と心筋梗塞であ

るため、時期を逸しない手術適応の決定が重要である。

2.2.1

手術適応

川崎病外科治療の適応基準を表 16 に示す。手術適応となる冠動脈病変は成人の場合とほぼ同様で、①左冠動脈主幹部の高度閉塞性病変、②多枝（2 枝あるいは 3 枝）の高度閉塞性病変、③左前下行枝近位部の高度閉塞性病変、④危険側副路状態、などである。心筋梗塞既往例では、梗塞の二次予防の観点から積極的に手術を検討する必要がある。小児の場合、無症状のうちに心筋虚血が進行することも少なくない。造影所見からの冠動脈病変重症度と臨床症状が一致しないことも多い。このため、小児の CABG の適応の決定には、臨床症状と冠動脈造影所見に加えて、運動負荷試験、心エコー図、負荷心筋シンチグラフィ、左室造影などにより総合的判定を行い、正確な虚血心筋の部位とそのバイアビリティを判断することが重要である。

2.2.2

手術時年齢

わが国の集計によると、川崎病で CABG を行った年齢は平均 11 歳で、生後 1 か月～44 歳までと幅広いが、5～12 歳児が多い。近年から若年に対しても CABG が安全に

行われている。手術時期に関しては、罹患後早期に手術を施行したほうが左室運動低下を回避でき、術後のイベント発生も少ない。

2.2.3

手術術式

手術術式としては、左右の有茎内胸動脈による CABG が望ましい。有茎内胸動脈グラフトは、患児の身体成長に伴いグラフトも成長することが報告されている。かつて用いられた大伏在静脈は、その長期開存率の低さや成長性の欠如から用いられなくなっている。右胃大網動脈を用いた CABG も広く行われるようになったが、この動脈は小児では未発達であり、その使用は身体の大きな年長児に限定するのである。

2.2.4

手術成績

CABG は狭心症状の改善だけでなく、重症冠動脈病変例に対して心筋梗塞発症予防効果、生命予後改善効果を有することがわかっている。

川崎病重症冠動脈病変例に対しても、CABG は心筋虚血、狭心症の改善ならびに再発予防に有効である。術後負荷時の冠灌流量や左室機能の改善も認められ、手術の有効

表 16 川崎病外科治療の適応

主要冠動脈、とくにその中枢部に高度の閉塞性病変が存在するか、または急速な進行を示し、心筋虚血が証明される場合は CABG が有効な治療法となりうる。使用されるグラフトとしては、年齢に関係なく、自己有茎内胸動脈が勧められる。また、まれであるが、内科的治療に抵抗する僧帽弁閉鎖不全が存在する場合には、僧帽弁手術など外科的治療を考慮する。

CABG（冠動脈バイパス手術）	冠動脈造影にて高度閉塞性病変の存在が確認され、さらにその領域の心筋の生存性（バイアビリティ）が認められる場合、CABG の適応となりうる。領域心筋の生存性は狭心症の存在、心電図所見、タリウム心筋シンチグラフィ所見、断層心エコー図所見、左室造影所見（局所壁運動）などから総合判定する。 ・冠動脈造影所見：最も重要であり、次のような閉塞性病変所見のある場合、外科治療を考慮する。 1. 左冠動脈主幹部の高度閉塞性病変 2. 多枝（2、3 枝）の高度閉塞性病変 3. 左前下行枝近位部の高度閉塞性病変 4. 危険側副路状態（jeopardized collaterals） そのほか、適応を決定するうえで以下の状態を考慮する。 ①心筋梗塞既往例で、第 2 回目、第 3 回目の梗塞が考えられる状態では適応は拡大しうる。たとえば右冠動脈系単独への外科治療なども考慮される。 ②冠動脈閉塞部の再開通（recanalization）、側副路（collateral）形成のある場合は慎重に観察し、心筋虚血所見の強い場合には外科治療を考慮する。 ③移植グラフトの遠隔期開存性を考慮し、低年齢児ほど適応決定は慎重に行う。内科的管理が行えれば、冠動脈造影を適宜反復して慎重に追求し、患児の成長を待つが、重症例では、1～2 歳での手術も行われている。この場合でも有茎内胸動脈グラフトの使用が勧められる。 ・左室機能検査所見：外科治療を考慮する場合、左室機能は良好なほうが望ましいが、局所的低収縮状態は適応としうる。重篤なびまん性低収縮状態にある場合には、冠動脈所見とあわせて総合判断するが、慎重な決定を要し、まれではあるが心臓移植の適応となる。
僧帽弁手術	内科的治療に抵抗し、長期存続する重症僧帽弁閉鎖不全症では、弁形成術や弁置換術の適応となりうる。
その他の手術	まれであるが、川崎病合併症として心タンポナーデ、左室瘤、末梢動脈の瘤形成、閉塞性病変がみられ、手術適応となることがある。

（昭和 60 年厚生省心身障害研究「川崎病に関する研究」を改変）

性が実証されている。

a. グラフト開存率

小児に対する CABG で唯一使用可能と考えられる内胸動脈グラフトの開存率は、最近の報告では術後 20 年で左前下行枝領域 91%，左回旋枝領域 100%，右冠動脈領域 84%，全体として 87%と、きわめて良好である。

b. 術後の生活、問題点

術前には全例で学校生活に強い制限があったが、術後はその 85%が運動制限なく体育授業に参加しており、また社会人として十分な活動や結婚、出産も 20%に認められている。術後 15 年での突然死回避率は内胸動脈バイパス術群で 94.3%となっている。最近の報告では、10 年生存率は 98%，20 年、25 年の生存率はともに 95%である。

2.2.5

その他の手術

a. 巨大冠動脈瘤縫縮術

巨大冠動脈瘤では瘤内の血流が低下しており、血栓が形成されやすくなっている。近年、CABG に加えて巨大冠動脈瘤縫縮を行い、その内径を減らすことで瘤内の血流速度および血流パターンを改善し、血管壁のずり応力を増加させて血栓形成を防ぐことが試みられており、ワルファリンから離脱できる症例もみられている。

b. 僧帽弁閉鎖不全症に対する手術

川崎病に合併する高度の僧帽弁逆流例の場合には、外科治療が考慮される。手術適応の決定には、逆流の程度、年齢、冠動脈の病変、左室機能の状態などを考慮する。手術は弁形成術が基本であるが、小児例の弁置換術では耐久性の観点から機械弁の使用が一般的である。

c. 大動脈瘤、末梢動脈瘤に対する手術

冠動脈瘤のほかに、上行大動脈瘤、腹部大動脈瘤、腸骨動脈瘤、腋窩動脈瘤の発生をみることがある。下行大動脈瘤に対し、人工血管置換術が行われた報告がある。手術は瘤が大きなものや、拡大が進行するものに限られる。

d. 心臓移植

川崎病に対する心臓移植の報告が世界には 10 数例ある。これらは重篤な左室機能不全（左室内径短縮率（FS）＝5～24%，平均 16%）の全例で冠動脈病変を有し、多くは心室性不整脈、心室頻拍・心室細動（約 40%）を合併している。心臓移植時の平均年齢は 8.5 歳で、そのうち 2 名は 4 か月以下の乳児であった。心臓移植は、①著しい左室機能低下を示す症例、②致死的な不整脈を生じ、冠動脈末梢部の病変が強い症例には有効である。

3.

治療法のまとめ（表17）

表 17 に冠動脈病変の重症度に応じた治療の選択を示す。冠動脈の内膜肥厚による狭窄性病変と血栓性閉塞による虚血性心疾患がおもな遠隔期死亡の原因であることから、このような心事故を回避し、患児の QOL を向上させるために薬物療法が大切である。薬物治療によっても狭窄性病変の進行や血栓コントロールが不良に陥った場合には、PCI や CABG など、非薬物治療も積極的に考慮すべきである。

川崎病心臓血管後遺症は、個々の症例の病態を考慮し、さらには個々の症例の年齢、学校生活（運動の可否、学校行事、進学など）、社会生活（就職、仕事、結婚、妊娠・出産など）などを総合的に熟慮したうえでの治療戦略の決定がきわめて重要である。

表 17 川崎病冠動脈病変の重症度分類に対する治療の選択

抗血小板薬（アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン）	
重症度分類 IV, V	クラスⅠ
重症度分類 III	クラスⅡ
重症度分類 I, II	クラスⅢ
抗凝固薬（ワルファリン）	
重症度分類 IV, V	クラスⅠ
重症度分類 III	クラスⅡ
重症度分類 I, II	クラスⅢ
冠拡張薬（Ca 拮抗薬、β 遮断薬、硝酸薬など）	
重症度分類 V	クラスⅠ
重症度分類 IV	クラスⅡ
重症度分類 I, II, III	クラスⅢ
抗心不全薬（ACE 阻害薬、ARB、β 遮断薬）	
重症度分類 V	クラスⅠ
重症度分類 IV	クラスⅡ
重症度分類 I, II, III	クラスⅢ
PCI（冠動脈インターベンション）	
重症度分類 V (b)	クラスⅠ
重症度分類 V (a)	クラスⅡ
重症度分類 I, II, III, IV	クラスⅢ
CABG（冠動脈バイパス手術）	
重症度分類 V (b)	クラスⅠ
重症度分類 V (a)	クラスⅡ
重症度分類 I, II, III, IV	クラスⅢ

V. 小児期の管理と経過観察

1.

生活指導，運動指導（「学校生活管理指導表」を含む）

指導内容は学校における生活管理指導が中心となる。望ましい管理指導のあり方を示す。（参考：平成 23 年度版「学校生活管理指導表」〈表 18, 19〉）

1.1

急性期に冠動脈病変がないと診断されているもの

生活，運動面での制限はしない：学校生活管理指導表は、発症後 5 年以上経過していれば「管理不要」としてよい。それまでは原則「E 可」とする。「管理不要」とする時点で「川崎病急性期カード」（図 5〈31 頁〉参照）にフォロー終了の旨を追記するか、あるいは新たに作成して患児と保護者に渡し、生活習慣病予防についてのアドバイスを行うことが望ましい。

1.2

急性期に冠動脈病変についての評価が行われていないもの

1.2.1

急性期以降に検査が行われ、冠動脈病変がないと判断されたもの

生活，運動面での制限はしない：1.1 に準じる。

1.2.2

急性期以降の検査で、冠動脈病変が残存していると判断されたもの（冠動脈病変分類は本ガイドラインの分類による）

a. 冠動脈造影検査が施行され病変がない（あるいは退縮した）と判断されたもの

生活，運動面での制限はしない：1.1 に準じる。

b. 冠動脈造影検査が施行されていないもの

生活，運動面での指導：1.3 に準じる。以下の 3 つに分類して指導する。

①心エコー検査で小動脈瘤あるいは拡大ありと診断されたもの。

②心エコー検査で中等瘤ありと診断されたもの。

③心エコー検査で巨大瘤ありと診断されたもの。

②③については、冠動脈造影検査による評価が行われていることが望ましい。

c. 冠動脈造影検査が施行され病変が残存していると診断されたもの

生活，運動面での指導：1.3 に準じる。以下の 3 つに分類して指導する。

①小動脈瘤あるいは拡大が残存していると診断されたもの。

②中等瘤が残存していると診断されたもの。

③巨大瘤が残存していると診断されたもの。

1.3

急性期から冠動脈病変について評価が行われているもの

1.3.1

一過性の拡大で急性期以降には正常化したもの

生活，運動面での制限はしない：1.1 に準じる。

1.3.2

小動脈瘤あるいは拡大性病変が残存しているもの

生活，運動面での制限はしない：管理指導表は、「E 可」とする。

①冠動脈病変が退縮すれば 1.1 に準じる。

②冠動脈病変が退縮しなければ、発症後 2 か月、6 か月、1 年後、その後は 1 年に 1 回は経過観察とする。

1.3.3

中等瘤以上の冠動脈病変が残存しているもの

小児循環器医による経過観察が望ましい。

a. 狭窄性病変，心筋虚血の所見がないもの

生活，運動面での制限はしない：管理指導表は、巨大瘤以外は「E 可」とする。

巨大瘤が残存している場合には、基本的には管理指導表は「D 禁」とする。退縮を認めた場合でも、内径 6mm 以上の瘤では 10 年、20 年以上の経過で、石灰化病変の出現や、

表 18 学校生活管理指導表（小学生用）

〔平成23年度改訂〕

学校生活管理指導表（小学生用）

平成 年 月 日

氏名		男・女		平成 年 月 日生	才	小学校	年	組	医療機関		医師	印
①診断名(所見名)		②指導区分		③運動クラブ活動		④次回受診						
		A・B・C・D・E		可(ただし、主たる要等があるとき)		()年()月後						
【指導区分:A・B・C・D・Eは、在宅医療・入院が必要・B・C・D・Eは、軽度・中等度の運動まで可・E・Fは、強い運動まで可】		管理不要		D・Eは、強い運動まで可・E・Fは、強い運動まで可								
体	体のほぐしの運動	1・2年生	軽い運動 (C・D・Eは "可")	中等度の運動 (D・Eは "可")	強い運動 (Eのみ "可")							
く	多様な動きをつくる運動遊び		体のバランスポイントをとりながら、立つなどの動きで構成される遊びなど	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
り	体ほぐしの運動	3・4年生	体のバランスポイントをとりながら、立つなどの動きで構成される遊びなど	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
運	多様な動きをつくる運動		体のバランスポイントをとりながら、立つなどの動きで構成される遊びなど	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
動	体ほぐしの運動	5・6年生	体の素早く立ち上がる運動(ストレッチングを含む)、軽いウォーキング	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
	体力を高める運動		いろいろな歩き方、ゴム跳び遊び	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
陸上運動系	走・跳の運動遊び	1・2年生	走・跳の運動	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
	走・跳の運動	3・4年生	ウォーキング、軽い立ち跳び	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
	陸上運動	5・6年生	その場でボールを投げたり、ついたり、捕ったりしながら行う当て遊び	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
ボール運動系	ゲーム、ボールゲーム・鬼遊び(低学年)	1・2年生	基本的な動作	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
	ゲーム(中・高学年)	3・4年生	基本的な動作	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
	ボール運動	5・6年生	基本的な動作	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
器械運動系	器械・器具を使った運動遊び	1・2年生	ジャンプ・器具を使った運動遊び	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
	器械運動	3・4年生	基本的な動作	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
	マット、跳び箱、鉄棒	5・6年生	ジャンプ・器具を使った運動遊び	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
水泳系	水遊び	1・2年生	水につかっ、水につかっの電車ごっこなど	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
	浮く・泳ぐ運動	3・4年生	浮く運動(伏し泳ぎ、前泳ぎ、くらくら泳ぎなど)	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
	水泳	5・6年生	泳ぐ動作(ばた足、かえる足など)	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
表現運動系	表現リズム遊び	1・2年生	まねっこ遊び(鳥、昆虫、恐竜、動物など)	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
	表現運動	3・4年生	その場での即興表現	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
	表現運動	5・6年生	その場での即興表現	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
文化活動	雪遊び、氷上遊び、スキー、スケート、水辺活動		雪遊び、氷上遊び	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
	文化活動		雪遊び、氷上遊び	用具を使用した運動遊び	体を動かす運動遊び							
学校行事、その他の活動		▼運動会・体育祭、球技大会、スポーツフェスティバルなど上級の運動会に選手として参加する。 ▼指導区分 "E" 以外の生徒の遠足、宿泊学習、修学旅行、林間学校、臨海学校などの参加について不明な場合は学校医・主治医と相談する。 ▼陸上運動系・水泳系の距離(学習指導要領参照)については、学校医・主治医と相談する。										

その他注意すること

【軽い運動】 同年齢の平均的身高にとり、ほとんど息がはずまない程度の運動。
 【中等度の運動】 同年齢の平均的身高にとり、少し息がはずむが息苦しくない程度の運動。
 【強い運動】 同年齢の平均的身高にとり、息がはずみ息苦しさを覚えるほどの運動。
 * 体づくり運動: レジスタンス運動(等尺運動)を含む。

学 校 生 活 管 理 指 导 表 (中学·高中生用)

*体つくり運動:レジスタンス運動(等尺運動)を含む。

狭窄性病変への進展が認められるため、定期的なチェックを怠ってはならない。

b. 狭窄性病変，心筋虚血の所見を認めるもの

運動制限が必要：状態により「D」以上の区分で判断する。運動部活動は「禁」とする。

c. 心筋梗塞の既往がある場合

生活，運動面の制限は必要：状態により「A」～「E」区分とする。基本的には運動部活動は「禁」が望ましい。

1.4

冠動脈以外の病変について

1.4.1

弁膜症

小児循環器医の評価で，生活，運動面での制限の必要性について考慮する。心機能評価，手術適応評価が必要となる。心エコー検査で軽快したものは，「管理不要」としてよい。

1.4.2

不整脈

小児循環器医の評価で，生活，運動面での制限の必要性について考慮する。心機能に問題がなく，心筋虚血の可能性がなければ，不整脈管理指導基準（日本小児循環器学会学校心臓検診研究委員会，基礎疾患を認めない不整脈の管理基準〔2002年改訂〕）に準じる。心機能，心筋虚血などに問題があれば総合的に判断する。

1.4.3

冠動脈以外の動脈瘤

部位，程度により，小児循環器医が個々に対応する。

1.5

心臓手術後について

CABG，弁手術，心臓移植などの術後については，小児循環器医による経過観察および管理指導が必要である。

1.6

予防接種について

移行抗体が影響するワクチンは，麻疹，風疹，おたふくかぜ，水痘とされている。これらのワクチンは，原則的にはIVIG施行後6か月以降の実施が望ましい。

1.7

動脈硬化予防のための生活習慣について

将来的に動脈硬化のリスク因子になるとの懸念もあり，生活習慣病予防のための指導を行うことが望ましい。「川崎病急性期カード」（図5〈31頁〉参照）を渡すときに指導することが望ましい。

1.8

循環器内科への引き継ぎ

後遺症が残存している場合には，将来的に循環器内科医に診療を依頼する必要があるが，本人（あるいは家族）と相談のうえ決定し，経過観察が途絶えないようにする。いわゆるドロップアウトの症例を作らないように細心の注意が必要である。

2.

経過観察

内科的経過観察の時期，観察期間についての明確な方針は，わが国では現時点で見いだせない。一方，巨大冠動脈瘤形成群，中等瘤のRegression群については，生涯にわたる経過観察が必要である，との意見はほぼ認知されていると思われる。

以下に記す基準は，急性期に心エコー検査が定期的に行われた症例を対象としたものである。そして第30病日前後までの冠動脈の心エコー所見に基づいてその重症度を分類したうえで，それぞれの群に分けて経過観察の基準を示した。

なお，本ガイドラインの表4（7頁）で示された「急性期冠動脈瘤の分類」（表4a）と「重症度分類」（表4b）とを参照されたい。

2.1

心エコー所見に基づく冠動脈病変の重症度分類

心エコー所見に基づく重症度分類を表20に示す。

2.2

心エコー分類と心臓血管病変の重症度分類との関係

発症後の経過時間によって各症例の川崎病心臓血管病変の重症度分類（表4b）は変化するが，おおむね図4のように集約される。

2.3

心エコー所見による重症度分類に基づいた経過観察

2.3.1

A-1

心臓血管病変の重症度分類Ⅰに該当する。

表 20 心エコー所見に基づく冠動脈病変の重症度分類

心エコー分類	重症度分類 (表 4b)	心エコー所見
A-1	I	冠動脈の拡大性変化を認めない群：急性期の冠動脈径はコントロール群に比べて拡大傾向にあるとされているが、心エコー検査で局所性の拡大を認めなかった症例とする。
A-2	II	第 30 病日までに正常化する軽度の一過性拡大を認めた群。
A-3	III の軽症	第 30 病日において小動脈瘤（内径 4mm 以下の局所性拡大）を残した群。
A-4	III, IV, V の一部	第 30 病日において中等瘤を残した群。
A-4-1		冠動脈の内径が 4mm を超え、かつ 6mm 未満の群。
A-4-2		冠動脈の内径が 6mm 以上で 8mm 未満の群。
A-5	IV, V	第 30 病日において巨大瘤（内径 8mm 以上）を残した群。

発症後 5 年までは経過を観察する。経過観察は 1 か月、2 か月、6 か月、1 年および 5 年の時点とする。発症後 1 年を過ぎて 5 年までは家族と相談のうえ、1 年ごとに経過観察を行ってもよい。それ以降は個々に対応する。

検査項目としては、心電図、心エコー、必要に応じて胸部 X 線写真を加える。最終チェック時に負荷心電図検査を行うのが望ましい。

2.3.2

A-2

心臓血管病変の重症度分類 II に該当する。

現時点では冠動脈病変に関しては問題ないものと考えられる。経過観察、検査項目は A-1 に準ずる。

2.3.3

A-3

心臓血管病変の重症度分類 III の軽症に該当する。

原則としては、拡大所見が消失するまでは 3 か月ごとに経過観察を行い、それ以後は小学校入学時まで 1 年ごとに確認したのち、小学校 4 年時、中学校入学時、高等学校入学時まで観察を続ける。

検査項目は A-1 に準ずるが、検査可能な年齢からは負荷心電図検査を追加する。発症後 10 年以上を経過した時点で、経過観察終了前のチェックとして MDCT あるいは MRCA（被曝線量を考えると MRCA が望ましい）による冠動脈検査も考慮される。

2.3.4

A-4

心臓血管病変の重症度分類 III, IV, V の一部に該当する。

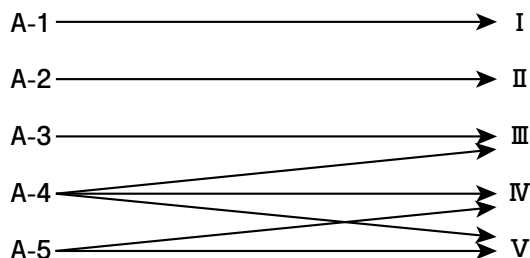


図 4 心エコー分類 (左) と心臓血管病変の重症度分類 (右) との関係

この群の長期予後は多岐にわたるため、個々の症例に応じて経過観察期間を定めなければならない。心エコー上、冠動脈の拡大所見が消失するまで（退縮）の期間は 1 年以内が多く、冠動脈造影においても退縮を示す症例の大部分は 2 年以内に正常化する。

これまでの報告をふまえ、第 30 病日での瘤の内径から A-4-1（冠動脈の内径が 4mm を超え、かつ 6mm 未満の群）と、A-4-2（冠動脈の内径が 6mm 以上で 8mm 未満の群）、に分けて経過観察、検査項目を示す。

a. A-4-1

内中膜の肥厚は確認されるものの、狭窄性病変への進展は発症後 20 年までは認められておらず、かつ同経過年数では石灰化病変の出現は確認されていない。経過観察に関しては、心エコー上の拡大所見が消失するまでは 1～3 か月ごとに心電図、心エコー、必要時には胸部 X 線写真、可能であれば負荷心電図で経過を観察する。それ以後はおおむね 1 年ごとに経過観察を続ける。発症後 1 年を経過しても瘤を残した症例では、引き続き 3～6 か月ごとに経過をみる。選択的冠動脈造影検査は症例ごとに考慮される。この群の予後は比較的良好と考えられるが、さらなるエビデンスが得られるまでは 5 年ごとを目安に MDCT あるいは MRCA にて冠動脈チェックを行うことが望ましい。

b. A-4-2

この群では時間の経過とともに、狭窄性病変の出現頻度が増加し、石灰化病変の出現頻度の増加も観察され、動脈硬化性病変への進展が認められている。経過観察に関しては、A-4-1 と同様である。この群では選択的冠動脈造影検査は必須で、少なくとも川崎病回復期早期と心エコー上に冠動脈の拡大所見が消失した時点とで行い、瘤を残した症例では、適宜、追加検査を行う。

2.3.5

A-5

心臓血管病変の重症度分類 IV, V に該当する。

高率に冠動脈の閉塞性病変に進展する。一生を通じての経過観察と継続的な治療が必要であり、症例ごとにオー

ゲームの計画を立てなければならない。

この群では、すべての症例で川崎病回復期の早期に初回の選択的冠動脈造影検査を行い、病変の広がりを確認しておく必要がある。また約2～3%の頻度で冠動脈以外の血管にも動脈瘤の形成をみるので、注意が必要である。右巨大冠動脈瘤では2年以内に血栓性閉塞をきたすことが多く、左前下行枝の巨大瘤では経年的に狭窄性病変の出現頻度が増すため、臨床症状を詳細に検討し、心電図、負荷心電図、心エコー、負荷心筋シンチグラフィ、選択的冠動脈造影、MRI、MRCA、MDCTなどの画像検査をうまく組み合わせることで経過観察を行わなければならない。観察時期は個々の症例で異なるが、おおむね発症後1年間は1～3か月ごとに、それ以後は3～6か月ごとにチェックする。

2.4

川崎病急性期カード

日本川崎病研究会（現、日本川崎病学会）では、以下の背景と目的をもって2003年に「川崎病急性期カード」（図5）を作成した。川崎病急性期の医療情報（臨床症状、治

療内容、心臓合併症など）を記録し、急性期に冠動脈障害を持った患児はいうまでもなく、治療によって順調に経過した患児にもこのカードを持ってもらい、成人領域に入ってからのもとの長期予後が明らかでないこの症例群についても、正確な急性期情報を伝達することが大切と考える。

3.

小児期から成人期への移行の問題点

3.1

川崎病既往は動脈硬化のリスクファクターになるのか

現時点で統一されたエビデンスはない。現在、確実にリスクファクターとなるのは、急性期の冠動脈瘤径が6mm以上の中等瘤からであるが、内径が4mmを超え、6mm未満の症例でも内中膜肥厚が確認されており、発症後30～40年の時点で新たな狭窄性病変の出現や、石灰化病変の

川崎病急性期カード	
氏 名:	
性 別: 男 ・ 女	
生 年 月 日: 西暦	年 月 日
発 症 日: 西暦	年 月 日
発症時年齢:	歳 月
入 院 日: 西暦	年 月 日
退 院 時: 西暦	年 月 日
このカードには川崎病にかかった時の症状、治療内容、心臓合併症の有無など重要な医学的記録が記載されています。母子手帳などにはさみ、紛失しないよう保管していただき、必要なときにご利用ください。 医療機関名・住所・電話番号・主治医名など 記載日 年 月 日 日本川崎病研究会監修	
臨床症状 (1) 発 熱 あり (日間) ・ なし (2) 両側眼球結膜の充血 あり ・ なし (3) 口唇の紅潮・ 苺舌 あり ・ なし (4) 不定形発疹 あり ・ なし (5) 硬性浮腫、掌蹼の紅斑 あり ・ なし 指趾先からの膜様落屑 あり ・ なし (6) 頸部リンパ節腫脹 あり ・ なし その他の症状:	
主な治療 (1) アスピリン あり ・ なし (2) 免疫グロブリン あり ・ なし (3) 副腎皮質ホルモン あり ・ なし (4) その他の薬剤の使用:	
冠動脈エコー所見 (1) : 退院時 右冠動脈: 異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤 左冠動脈: 異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤	
冠動脈エコー所見 (2) : 発病1～2か月後 右冠動脈: 異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤 左冠動脈: 異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤	
その他の心臓合併症: なし あり ()	
特記事項	

図5 川崎病急性期カード

出現が懸念される。急性期から冠動脈障害を認めなかった、あるいは30病日以内に認められた軽微な一過性拡大の症例群に関しては、前項で述べた「川崎病急性期カード」（図5）を利用し、正確な急性期の医療情報を循環器内科医に引き継ぐ。

3.2

成人期に入ったあと、どう循環器内科医に引き継ぐのか

生活習慣病や、妊娠、出産といった成人期に特有な病態が出現し、なかなか小児科医だけで治療、管理することには限界がある。循環器内科医の積極的な関与と、産科医の

協力も仰ぎながら、成人川崎病外来を開設する時期に来ているのではないかと考える。

3.3

いわゆるドロップアウトの症例をいかに防ぐのか

報告によると比較的早い時期の脱落が目立っている。ドロップアウトの原因は患者本人だけでなく、小児循環器医の側にもある。患者側の責任にすることなく、この際、各施設においてドロップアウトした症例を掘り起こし、受診喚起を行わなければならない。

VI. 成人期の問題点

1.

粥状動脈硬化への進展：病理

動脈炎の結果もたらされた川崎病心血管後遺病変は後炎症性動脈硬化症と表現でき、成因、病態、病理組織像いずれにおいても粥状動脈硬化症とは大きく異なる。しかし、川崎病既往患者が成人期に達した際、後炎症性動脈硬化症が生活習慣病としての粥状動脈硬化症の影響をどのように受けるのか、この点に関するエビデンスは乏しい。

中等大以上の動脈瘤を形成した場合には、動脈瘤退縮例を含めて遠隔期にも内皮細胞機能障害や慢性炎症反応が持続することが指摘されている。血管内皮細胞障害は粥状動脈硬化症の発生病態に通ずるものであり、川崎病急性期の炎症終焉後も後遺病変によりもたらされた血管機能や血流の異常が持続する場合には、粥状動脈硬化症へと進展する危険性が高まることは十分に推測しうる。血管内エコー検査による遠隔期冠動脈の検討では、瘤退縮動脈でも内膜肥厚の存在が確認され、局所性狭窄部位では高度の内膜肥厚、石灰化が観察される。

病理組織学的には、遠隔期でも後炎症性動脈病変はリモ

デリングが継続していることが示されているが、後炎症性動脈硬化病変と粥状動脈硬化症との関連についての報告は限られる。川崎病既往成人例の剖検検索では、巨大動脈瘤が残存する場合、瘤壁には微小石灰化やコレステリン結晶を含む壊死物質、泡沫細胞の集簇や出血を伴った進行した粥状動脈硬化病変が観察される。一方、瘤退縮動脈や血栓性閉塞後の再疎通血管でも緻密な線維性組織からなる肥厚内膜内に泡沫細胞の小集簇や血漿成分の染み込みなどが観察される。これらの変化を若年日本人の粥状動脈硬化症に関する剖検検索結果と比較すると、動脈瘤部にはより高度の粥状動脈硬化性病変が生じていると結論できる。しかし、瘤退縮病変や再疎通血管に認められた変化は粥状動脈硬化症の初期病変に相当し、川崎病後遺病変に強い粥状動脈硬化症がもたらされると結論することは困難と考えられる。このように、現時点では後炎症性動脈硬化症と粥状動脈硬化症との関連について統一見解を得るには至っておらず、今後も継続した検討が必要である。

2.

動脈硬化への進展：臨床

近年、川崎病血管炎遠隔期で、血管後遺症の有無に関わらず血管になんらかの影響が残っている可能性を示唆する報告が散見される。これらの報告は、成人した川崎病既往児にいかなるフォローが必要であるのかといった議論を呼んだ。

川崎病遠隔期の血管障害とは、血管内皮細胞の機能的な障害から血管自体の器質的な障害まで幅広い。血管内皮細胞の機能的障害が持続すれば、炎症、酸化ストレス、各種サイトカインなどの複雑な相互作用の結果、いずれは形態的異常にも発展していくとされる。

冠動脈の形態的評価には経胸壁心エコー検査やX線冠動脈造影が従来の手法であったが、血管内エコー（IVUS）の出現により詳細な評価が可能となった。その結果、形態上は問題のない血管に内膜肥厚が存在することが明らかとなり、詳細な評価の必要性が広く認められるようになった。近年はMDCTやblack blood法を用いたMRCAなどが登場し、より低侵襲な形態評価が可能である。遠隔期に高頻度に生じる血管石灰化についても、あわせて評価可能である。一般的に血管石灰化は心血管イベントリスクの一つとして問題視されるが、川崎病における発生機序はいまだ解明されておらず、今後の検討が必要である。

ところで、血管内膜肥厚といった形態的变化を生じる前段階として、血管内皮細胞の機能的障害が存在することは広く認められている。形態的变化が生じると可塑性は低くなることから、近年では早期介入を視野に入れた血管機能評価に注目が集まっている。評価方法として、血流介在血管拡張反応（FMD）があげられるが、血管内皮由来NOの放出を誘発するreactive hyperemiaを用いたFMDは、鋭敏に血管機能障害を検出することが可能である。近年、川崎病遠隔期でもFMD低下の報告は散見され、川崎病既往が血管内皮細胞障害因子となる可能性も指摘されている。

血管内皮機能障害の存在下では、時間経過とともに接着分子発現に始まり、炎症機転を介して粥状動脈硬化へと進展する可能性も否めない。しかし、粥状動脈硬化は川崎病遠隔期でみられる後炎症性動脈硬化とは異なるものである。遠隔期症例での粥状動脈硬化の存在は証明されておらず、しかし一方で、川崎病類似血管炎モデル動物で高コレステロール食の負荷にて粥状動脈硬化の発症を確認したといった報告はみられる。

川崎病遠隔期の後炎症性動脈硬化に粥状動脈硬化がどのようにオーバーラップしてくるのかは、今後の検討が必要である。血管内皮細胞の機能障害が残存している川崎病遠隔期患者らが中年へとさしかかり、粥状動脈硬化発症の危険因子が負荷されたとき、この問題が解明されると期待する。

VII. 成人期の管理

川崎病既往者に対する小児期以降の管理については、実態と病態が不明なため、取り扱いに関するスタンダードなものはない。

成人期での川崎病心臓血管後遺症の管理に最重要と考えられる点は、①心臓血管後遺症の正確な状態の把握、②粥状動脈硬化に発展する危険因子の管理と是正、そして、③適切な薬物療法と予後を見通した治療である。

1.

診断

成人期の経胸壁心エコー図法は、肺の影響から大部分は冠動脈病変の正確な評価が困難であるため、非侵襲的な冠動脈病変の評価法、あるいは心臓カテーテル法による冠動

脈造影が必要となる。

1.1

小児期に冠動脈瘤のない症例

家族や本人と主治医との協議によって個々に対応し、希望があれば成人期にも数年に 1 回程度の非侵襲的な検査での経過観察をしてもよい。

1.2

小児期から冠動脈瘤があるが無症状の症例

毎年 2～3 回の非侵襲的な検査と数年に 1 回の冠動脈造影検査が望ましい。

1.3

成人期に狭心症、心筋梗塞、心不全および重症不整脈のある症例

定期的診察と年 3～4 回の非侵襲的な検査のほかに、適宜、冠動脈造影検査を施行することが望ましい。

1.4

川崎病既往の不明な成人冠動脈瘤症例

基本的には、若年成人で冠動脈瘤のある症例に対しては、小児期に冠動脈瘤のある症例に従うものである。

2.

治療

2.1

薬物治療

成人期に川崎病心臓血管後遺症としての冠動脈瘤が存在する場合のアスピリン経口投与は、投与期間や投与量に関してのエビデンスがない。

2.1.1

小児期に冠動脈瘤のない症例

アスピリンなどの抗血小板薬の内服は中止しても構わない。

2.1.2

小児期から冠動脈瘤があるが無症状の症例

原則的にはアスピリンなどの内服が必要である。また、肥満の防止や禁煙の推進など生活習慣の改善だけでなく、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症といった冠危険因子に対する予防と適切な治療が必要である。

2.1.3

成人期に狭心症、心筋梗塞、心不全および重症不整脈のある症例

川崎病由来ではない場合と同様に、アスピリンのほか、抗血小板薬、抗狭心薬、利尿薬などの抗心不全薬、抗不整脈薬を必要とする場合がある。運動負荷心電図や核医学的検査などで虚血が証明されれば、適切な冠動脈インターベンションを行う。

2.1.4

川崎病既往の不明な成人冠動脈瘤症例

基本的には若年成人で冠動脈瘤のある症例に対しては、前述 2.1.2 または 2.1.3 に従う。

2.2

非薬物治療

成人期に達した川崎病患者には幼少時にすでに川崎病の診断があり、後遺症としての狭心症（川崎病後冠動脈瘤、瘤前後の狭窄）に対する待機的 PCI を学童期に施行した患者と、幼少時に川崎病の診断がなく、成人期に初めて冠動脈疾患を発症し治療が必要になる患者がいる。

小倉記念病院からの報告によると、初回待機的 PCI を受けた 39 名 44 病変（治療時年齢：中央値 16 歳）に対して長期予後調査（追跡年数 13 年）を施行した。再狭窄に対する再治療は 5 年までに 35% 認めたが、大部分が 1 年以内で、5 年以降 15 年までは再治療は施行されなかった。冠動脈瘤の進行、破裂も認めず、Suda らの報告と同様に巨大冠動脈瘤の予後は良好であった。しかし、2 例（5.6%）だけ、治療後 10 年以降に、成人期に入ってから心血管イベントを発症した。以上から、学童期に PCI を施行した部位は 1 年以内の再狭窄は発生するものの再治療後の予後は良好で、成人期に入っても冠動脈瘤の進行はなく、病変は安定していると思われる。しかし、抗血小板薬、抗凝固薬（冠動脈瘤を有する症例）の継続的投与は必要で、新規病変の出現も同世代の非川崎病患者よりも早く、より厳格な動脈硬化予防のための内科治療が必要であることが示唆された。

一方で幼少時に川崎病の診断がなく、成人期に初めて冠動脈疾患を発症した患者は、急性冠症候群として、より重篤な状態で医療機関を受診することが少なくない。2000～2011 年にかけて小倉記念病院に急性心筋梗塞で入院した 3,300 例のうち、40 歳未満で救急搬送された患者は 55 例（1.6%）であったが、このうち川崎病後遺症に特徴的な冠動脈瘤を有している患者を 5 例（9.1%）に認めた。いずれも過去に川崎病の診断を受けたことはなかったが、この発生頻度は Danieis らの 40 歳未満の 261 例の冠動脈

造影所見の5%に川崎病後遺症所見を認めた報告と同様の結果であった。40歳未満の非川崎病急性心筋梗塞患者と比較すると有意に肥満、喫煙既往歴が少なく、既存の動脈硬化の危険因子を有していないことが多かった。院内予後は川崎病既往患者でPCIに成功したが、40%は死亡退院で、非川崎病患者の6%よりも有意に不良であった。

3.

生活指導、運動指導

成人期に達した川崎病患者の冠動脈病変の進行や予後に対して影響する冠危険因子は不明であるが、成人期の動脈硬化の危険因子となる可能性があり、成人の動脈硬化に対する冠危険因子をコントロールする。

運動トレーニングは、体重、幸福感、冠動脈病変に由来する薬物療法の使用に変化をもたらす可能性がある。運動療法は、運動負荷試験などを用いたリスク評価に基づいた処方を行う。

4.

妊娠、分娩、出産

4.1

妊娠、分娩

注意点は、妊娠、分娩の変化に対応できる心機能であるか、抗血栓療法を中心とする妊娠中に服用する薬剤の問題と分娩様式の選択、妊娠、分娩前後に発症しうる心事故に対する対処である。患者が授産年齢に達したとき、冠動脈障害、心筋虚血、心筋障害の評価を行い、出産のリスクをできるだけ少なくできるように妊娠前に治療し、出産に対する対応、リスクについて説明する。画像診断については、妊娠12週以降では心臓、冠動脈MRI検査が可能である。この患者群の出産については、患者集団は小さくエビデンスに乏しいが、これまでに重篤な心事故の報告はない。

4.2

出産

NYHA I度、心筋虚血がなければ、出産は可能である。心機能低下（左室駆出率40%以上50%未満）がある場合は、循環動態の変化による心機能の増悪に注意する。心機能が正常範囲で虚血がない場合は、産科的適応により分娩方法を選択する。心機能低下のある患者の経膈分娩では、

分娩第二期のいきみによる心負荷のリスクを避けるため、鉗子分娩、吸引分娩、硬膜外麻酔が有用である。自覚症状がある場合、心筋虚血がある場合は、帝王切開を考慮する。

4.3

妊娠中、分娩前後の薬剤

薬剤については有益性と副作用によるデメリットを考慮する。副作用として、胎児への催奇形性と分娩時の出血、乳汁への移行が問題となる。

4.3.1

抗凝固薬、抗血小板薬

a. アスピリン

冠動脈障害があり、抗血小板薬、抗凝固薬が必要な場合、妊娠中は少量のアスピリン（60～81mg/day）で経過観察する。妊娠34～36週に中止し、ヘパリンの持続点滴に変更して、分娩4～6時間前に中止する。または、入院のうへ、分娩前1週間休薬する。

b. ワルファリン

催奇形性は用量に依存し、中等量以上（5mg/day以上）の内服によると報告されている。胎児の臓器が形成される妊娠初期の12週までと34～36週以降は中止する。ワルファリンの中止により、血栓形成をきたす可能性が高い場合は、ヘパリンの皮下注を考慮する。

4.3.2

その他の薬剤

ACE阻害薬は催奇形性があるため中止する。その他の薬剤については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ使用する。

4.4

心事故

心事故の生じうるリスクのある患者については、循環器内科医、産科医と協力し、個々のケースに応じて心事故の発症に対して備える体制を整える。

4.4.1

急性心筋梗塞

急性心筋梗塞の発症に強く関連するのは、巨大瘤である。心筋梗塞が発症した場合、予後は心事故の安定化の有無による。妊娠20週以降であれば、橈骨動脈アプローチによるカテーテルインターベンションが可能である。仰臥位で下大静脈症候群がみられることがあり、体位に気をつける。

4.4.2

不整脈

心筋障害、心機能低下、心筋虚血のある患者では、心室

性不整脈が出現しうる。Holter 心電図による検査を施行し、心室頻拍が出現する場合は治療を考慮する。

5.

成人患者の診療体制

成人期川崎病患者に対する診療が一般内科医中心となっていく現状から、①内科医の成人期川崎病心臓血管後遺症に対する理解と経験の浅さ、医師以外のコメディカルを含む医療関係者に対する成人期川崎病心臓血管後遺症の情報不足、②成人期川崎病心臓血管後遺症の特殊な病理、病態と、専門医不足、③心臓リハビリテーションなど、効果的な治療法を実践するための連携と施設の充実、が問題としてあげられる。

5.1

内科医の川崎病に対する理解

一般内科医では、乳児期急性期の病態の理解は不十分である。したがって、とくに内科医を対象とした専門医の育成が必須である。また、医師以外の医療関係者も、成人期川崎病心臓血管後遺症の教育は必要である。

5.2

小児科医と循環器内科医との連携

小児科での経過観察後、成人した症例に関しては、その臨床経過と検査所見を内科と小児科で共有することが必要である。とくに循環器内科が連携し、成人期川崎病後遺

症症例の診断と治療、そして、予後の追跡を行うことが必要である

5.3

若年者冠動脈瘤、心筋梗塞と川崎病

冠動脈瘤はあるが臨床症状のない小児科領域の川崎病症例が思春期以後に虚血性心疾患を生じる。また、川崎病では心筋梗塞が狭心症より多い。今後、小児期における診療情報を的確に保存し、開示するシステムが必要と考える。

5.4

成人型心筋梗塞との比較

川崎病では著明な動脈硬化にも関わらず、高度の粥状動脈硬化病変は認めない。また、川崎病心臓血管後遺症患者の冠動脈病変のリモデリングは、川崎病発症数年後も継続し、内膜増生と新生血管が認められ、若年動脈硬化の所見と異なる。

川崎病心臓血管後遺症に粥状動脈硬化症を併発した、より複雑化した病態の出現が予想され、特殊な成人期川崎病心臓血管後遺症の専門医の要請が望まれる。

5.5

心臓リハビリテーション

成人期での川崎病心臓血管後遺症患者に対しては、心臓リハビリテーションを効果的に実践している施設はまれである。今後、病院と心臓リハビリテーション施設との連携と施設の充実が望まれる。

VIII. まとめ

本ガイドラインのまとめとして、川崎病の重症度別に、それぞれの病態、診断と経過観察、治療、生活指導と運動指導を、表 21 に整理して示した。

表 21 ガイドラインのまとめ

重症度		病態	診断、経過観察	治療	生活指導、運動指導 ^{*1}
I	拡大性変化がなかった群	川崎病既往が動脈硬化性病変に進展する要因となる可能性については、明らかなエビデンスはない。	発症後5年までは経過を観察する。経過観察は30病日、60病日、6か月、1年および発症後5年の時点とし、心電図、心エコー、必要に応じて胸部X線写真を加える。最終チェック時に負荷心電図検査を行うのが望ましい。	遠隔期には原則として、治療は必要としない。急性期以降に冠動脈瘤のない症例では、アスピリンなどの抗血小板薬の内服は中止しても構わない。	生活・運動面での制限はしない。学校生活管理指導表は発症後5年以上経過していれば、「管理不要」とする。その後の管理については保護者（または本人）との協議による。生活習慣病の重複を生避けるようにすべき点が重要である。とくに中学、高校生に対する生活習慣病予防の教育（脂質の測定、禁煙、肥満予防など）が必要である。
	急性期の一過性拡大群	急性期の冠動脈では、組織学的に血管炎が中膜外層から始まり、内膜に及ぶのが認められる。心エコーでびまん性の冠動脈の拡大がみられ、30病日までに正常径に戻る群。			
III	Regression群	発症から1～2年後に起こることが多く、小～中の動脈瘤でしばしばみられる。退縮部位で冠動脈拡張能の低下、血管内皮機能の異常や内膜の著明な肥厚が報告されている。成人期に同部位を責任部位とする急性冠症候群を合併したとの報告がある。	原則としては、小学校入学時まで1年ごとに心電図、心エコー、胸部X線写真を行う。その後、小学校4年時、中学校入学時、高等学校入学時まで負荷心電図を含めた観察を続ける。急性期の冠動脈瘤の内径が大きい症例では、種々の画像検査 ^{*2} を組み合わせ経過を追跡する。	必要に応じてアスピリンなどの抗血小板薬の服用を継続。	生活・運動面での制限はしない。I、IIに準じる。
	冠動脈瘤の残存群	回復期以後に残存する瘤が後遺症とされる。組織的には炎症が進行し内弾性板が破綻し、汎血管炎となる。その後、内、外弾性板が断片状となり動脈圧に耐えられなくなって破綻し瘤の形成に至る。巨大冠動脈瘤を有する症例のなかには、有意な狭窄性病変を有していても心筋虚血を合併することがあるので注意を要する。	負荷心電図および種々の画像検査 ^{*2} を組み合わせ経過観察を行わなければならない。とくに、急性期の冠動脈瘤の内径が大きい症例では心筋虚血を合併している可能性があり、2～5年ごとに負荷心筋シンチグラフィを行うことが望ましい。	アスピリンなど抗血小板薬の服用を継続する。巨大冠動脈瘤形成例、冠動脈瘤内血栓例に抗凝固薬を必要とする場合がある。有意な狭窄性病変を有しない巨大冠動脈瘤の症例で心筋虚血を合併する場合には、CABGが適応となる場合がある。	生活・運動面での制限はしない。学校生活管理指導表は「E可」とする。巨大瘤を有する場合には学校生活管理指導表は「D禁」とし、発症後1年以降で変化がない場合は「E禁」もありうる。
V-a	冠動脈狭窄性病変群（虚血所見のない群）	中等以上の瘤で発症後比較的早期に血栓により閉塞する症例がみられる。突然死がある一方、無症状の閉塞も約2/3を占めている。閉塞後に再疎通血管や側副血行路が発達し心筋虚血所見の改善をみる場合も多い。遠隔期に出現、進行する局所性狭窄は右冠動脈に比べて著しく、左冠動脈、とりわけ左前下行枝近位部、主幹部に出現頻度が高い。狭窄や閉塞に進展する可能性は瘤が大きいほど高く、長期経過観察で狭窄が出現している可能性がある。	一生を通じて経過観察が必要であり、症例ごとにオーダーメードの計画を立てなければならない。負荷心電図および種々の画像検査 ^{*2} を組み合わせ経過観察を行わなければならない。観察時期は個々の症例で異なるが、おおむね3～6か月ごとにチェックする。	アスピリンなど抗血小板薬の服用を継続する。虚血発作の予防、心不全の治療として、Ca拮抗薬、硝酸薬、β遮断薬、ACE阻害薬、ARBを併用する。	生活・運動面での制限はしない。学校生活管理指導表は巨大瘤以外は「E可」とする。薬物治療の必要性について説明し服薬を守るよう指導する。また、虚血時の症状、対応についても指導する。狭窄性病変が改善しない限り、年1回以上の経過観察が必要である。
	冠動脈狭窄性病変群（虚血所見を有する群）			V-aと同様に薬物療法を行い、運動負荷心電図や負荷心筋シンチグラフィなどで虚血が証明されれば、CABG、または、適切なPCIを考慮する。	運動制限が必要。状態により「D」以上の区分で判断する。運動部活動は「禁」とする。運動負荷検査の評価、心筋虚血の評価などにより「A」～「D」区分の判断をする。服薬の重要性について十分に指導する。

*1：表 18, 19 を参照。

*2：画像検査：心エコー（負荷を含む）、負荷心筋シンチグラフィ、選択的冠動脈造影、IVUS、MRI、MRA、MDCT など。

付表 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン(2013 年改訂版)：班構成員の利益相反（COI）に関する開示

著者	雇用または 指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究 資金 提供	奨学（奨励） 寄附金 / 寄附講座	その 他の 報酬	配偶者・一親等 内の親族、また は収入・財産を 共有する者につ いての申告
班員： 西垣 和彦				塩野義製薬 日本ベーリンガーインゲル ハイム 持田製薬					
協力員： 落 雅美							セント・ジュード・メディカル 泉工医科工業 エドワーズライフサイエンス		

法人表記は省略。上記以外の班員・協力員については特に申告なし。

申告なし

班 長：小川 俊一 なし
 班 員：鮎澤 衛 なし
 班 員：石井 正浩 なし
 班 員：荻野 廣太郎 なし
 班 員：佐地 勉 なし
 班 員：瀧岡 建城 なし
 班 員：深澤 隆治 なし
 協力員：神山 浩 なし
 協力員：高橋 啓 なし
 協力員：津田 悦子 なし
 協力員：横井 宏佳 なし