

令和3年度学校心臓検診精密検査医療機関研修会

川崎病既往児童・生徒の遠隔期評価

と き 令和3年12月5日(日) 15:40～16:40

ところ ホテルニュータナカ2階 平安の間(ハイブリット開催)

[講演及び報告:福岡市立こども病院総合診療科/
川崎病センター 古野 憲司]

はじめに

川崎病は乳幼児に好発する中小動脈を主体とする血管炎で、川崎富作先生が1967年にアレルギー誌に報告¹⁾してから55年が経つが未だ原因は不明である。感受性がある宿主の自然免疫が、微生物がもつある種の病原体関連分子パターンにより活性化することが、川崎病発症に関与していると考えられている²⁾。川崎病での最大の問題は、冠動脈後遺症である。急性期に死亡する症例があることに加え、成人期の急性冠症候群との関連にも注目しなければならない。学校心臓検診は、急性期(乳児期)のダメージを成人期に持ち越さない、あるいは心事故のリスクを最小にする為に重要な役割を果たしている。

川崎病冠動脈病変の病理と後遺症

川崎病の冠動脈病変(CAL)は、急性期の炎症により中膜が水腫のために離解し拡張するところからはじまる。炎症が持続すれば、内弾性板に加えて外弾性板までもが破壊され、内圧に抗することができずに膨らみ、瘤を形成してしまう。CALの約半分は1年以内に退縮する³⁾が、瘤が大きい場合は退縮せずに、血栓性内腔閉塞や求心性内膜肥厚を起こし、虚血や心筋梗塞の原因となる⁴⁾。

深澤らが、第16回から21回の川崎病全国調査で巨大冠動脈瘤の報告のあった施設にアンケート調査を実施したところ、医療機関にてフォローアップされている176例(82.5%)中、心筋梗塞発症者が29人(16.4%)で死亡が13例(7.4%)であった。死亡例は川崎病発症から2年以内に心筋梗塞を発症しており、この時期の管理が最も重要であること示している⁵⁾。学校心臓検診の対象になるのは、この時期を乗り越えた川崎病既

往者である。どのような川崎病既往者が心事故のハイリスク群であろうか。津田らは、急性期の冠動脈瘤径が4～6mmでは狭窄リスクは低いが、6mmを超える(中等瘤)と8mm以上の巨大瘤と同様に高リスク(特に分岐部病変)となることを示し、中等瘤の患者も巨大瘤に準じた管理を推奨した⁶⁾。ただし、冠動脈径を絶対値で評価することは、小児の場合、体格が変化するため適切ではない可能性が残る。そこで、日本人小児の正常冠動脈径を体表面積で補正したZスコアを用いた多施設共同後方視的研究が行われ、Zスコアが10.0以上では血栓形成・狭窄・閉塞といった冠動脈イベントや急性冠症候群の発症が高率で、5.0未満であるとほとんどリスクがないことが判明した⁷⁾。本筋からは離れるが、この研究では冠動脈イベント発現率に大きな男女差があったこと(Large群での冠動脈イベント発現は男性で圧倒的に多く、Medium群の女性には冠動脈イベントが起きていない)は、単に運動強度や食生活が異なるということだけでなく、性差に関係する生物的要素が関係している可能性も考えられ大変興味深い。

川崎病における学校心臓検診の意義

日本での学校心臓検診普及に尽力された大国真彦先生は、川崎病における学校心臓健診の意義について委員会報告の中で、川崎病をもつ児童・生徒に適切な治療を受けさせるように指示すること、川崎病児に日常生活の適切な指導を行い、児童・生徒のQOLを高め、生涯を通じてできるだけ健康な生活を送ることができるよう児童・生徒を援助すること、心臓突然死を予防することの3つをあげた。前項で紹介した深澤らのアンケート

調査では、急性期に巨大冠動脈瘤があったにも関わらず11例(5.2%)がドロップアウトしていた。また久留米大学のグループは、3歳時に川崎病急性期治療を受け「後遺症なし」とされ定期通院をしていなかったが、6歳時に学校心臓検診を受診した際に巨大冠動脈瘤と冠動脈狭窄が発見された症例と、9歳時に9日間発熱が持続し、若年性特発性関節炎の診断で加療を受けていた生徒が、中学校1年生の学校心臓検診時、アンケート用紙の「5日以上続く不明熱既往」にチェックがあったことから2次検診を受け、中等度の冠動脈瘤が発見された症例を報告している⁸⁾。このような例は、川崎病が広く認識され治療法・超音波技術が進歩した現在においては決して多くはないであろうが、一定程度存在する可能性があり、学校心臓検診の意義を具体的に認識できる。

学校における川崎病管理基準

学校における川崎病管理基準は、1か月以降の経過による冠動脈の変化により表1のようにまとめられる。そこでは以下のように分類された重症度が用いられている。I群は拡大性変化がなかった群で、急性期を含め冠動脈の拡大性変化を認めない。II群は急性期の一過性拡大群で、発症1か月までに正常化する軽度の一過性拡大を認めた症例。III群は退縮群で、発症1か月においても拡大以上の瘤を残し、その後の経過観察中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群は冠動脈瘤の残存群で、冠動脈造影検査で片側もしくは両側の冠動脈瘤を認める

が、V群に該当しない症例。V群は冠動脈狭窄性病変群で、冠動脈造影検査で冠動脈に狭窄性病変を認める症例。これを虚血所見のないV(a)群と虚血所見を有するV(b)群とに分けている。

川崎病急性期カードを渡すのと同時に、小学校入学前の健康調査には川崎病罹患に関する部分にチェックしてもらうことを知らせておく。学校で配布された学校生活管理指導表を持参してもらって必要事項を記載し、表1の生活・運動管理区分に準じた判定を行う。急性期にCALがなかった症例(重症度分類I・II)では、発症後5年間が経過観察の目安とされているが、当院では入学前に5年経過してしまう場合も最後の受診を就学の時期に合わせ、できるだけ学校生活管理指導表を発行するようにし、学校生活で過剰な心配や制限が行われないようにしている。

I～IV群で冠動脈拡張や瘤がZスコア10未満の児童・生徒では、生活や運動面での制限は必要ない(E可)ことがほとんどである。抗血小板薬や抗凝固薬を内服している場合(ガイドラインでは2剤以上と記載されている)、コンタクトスポーツは禁止する。冠動脈拡張や瘤が、Zスコア10以上であったり狭窄性病変があったりすると運動制限が必要になってくる。制限する際の運動の目安は、「軽い運動は、同年齢の平均的生徒にとって、ほとんど息がはずまない程度の運動。中等度の運動は、同年齢の平均的生徒にとって、少し息がはずむが息苦しくない程度の運動。パートナーがいれば楽に会話ができる程度の運動。強い運動は、同年齢の平均的生徒にとって、息がはずみ息苦し

表1 学校における川崎病の管理基準

CAL	重症度分類	Zスコア分類	実測値	生活・運動管理	長期経過観察
1. 急性期にCALなし群 (第30病日までの一過性拡張を含む)	I, II	Z < 2.5	3mm未満 3mm未満の局所性拡張	E可	5年を目処に終了
2. 退縮群	III	発症1か月において冠動脈拡張残存 (発症1か月以降に正常化)		E可	(内科へ引き継ぎ)
3. 冠動脈拡張・瘤の残存群	IV	2.5 ≤ Z < 5	3mm以上、4mm未満	E可	内科へ引き継ぎ
		5 ≤ Z < 10	4mm以上、8mm未満	E可	内科へ引き継ぎ
		10 ≤ Z	8mm以上	DまたはE禁	内科へ引き継ぎ
4. 狭窄性病変群	V				
a. 心筋虚血の所見(-)	V(a)				
巨大瘤(-)		Z < 10	4mm以上、8mm未満	E禁	内科へ引き継ぎ
巨大瘤(+)		10 ≤ Z	8mm以上	DまたはE禁	内科へ引き継ぎ
b. 心筋虚血の所見(+)	V(b)			A~D部活禁	内科へ引き継ぎ
c. 心筋梗塞の既往(+)	V(b)			A~D部活禁	内科へ引き継ぎ

2020年度改定版 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(日本循環器学会/日本心臓血管外科学会合同ガイドライン)より

さを感じるほどの運動。」とされているが、指導表に記載されている運動内容について、個々の生活パターンや希望とすり合わせながらしっかりと相談し具体的に指導を行うのがよい。

川崎病遠隔期の各種検査

遠隔期の検査と実施する間隔について表2に示した。これらの検査結果は、学校心臓検診票に記載する。

心電図検査は、心臓血管後遺症を残す川崎病患者の遠隔期の基本検査のひとつである。経過を追うことで、虚血イベントを検出できる可能性がある。虚血を検出する感度は高くないが、運動強度を設定する際に参考になるので、運動負荷心電図を行うこともある。

心エコー検査は、冠動脈の形態や心機能を簡便に評価することができる。他の検査に比べて得られる情報量に対する侵襲が少ない点も評価できる。ただし、冠動脈の評価は対象が小さいがために、検者間誤差が大きくなるのが問題である。適切な方法で描出し、適切な方法で計測することを意識することが重要である。Z Score Projectのサイト (<http://raise.umin.jp/zsp/document.html>)にある解説が役に立つ。

冠動脈の形態を正確に評価するためのゴールド・スタンダードは冠動脈造影検査である。心エコーでは描出しにくい末梢側や分枝まで解像度高く描出することができる。侵襲度が高く、検査可能

な施設に限られる点が難点ではあるが、他の検査では十分に評価ができないことが予想される場合や不十分であった場合は、躊躇することなく実施すべきである。狭窄の程度によっては、そのままカテーテル治療にすすむことも可能である。

日本核医学会の「小児核医学検査適性施行のコンセンサスガイドライン2020」では、「冠動脈疾患（先天性/後天性）における心筋虚血の検出と重症度の診断」が強調され、多枝病変や閉塞後再疎通血管の評価、無症候性を含めた心筋虚血の重症度、冠動脈再検術後の評価に心筋シンチグラフィが有用である。ただし、検査に時間がかかり、一定年齢に達するまでの小児では、撮影に薬物鎮静リスクがあり、また放射線被曝も伴う。

年長児では冠動脈CTを行う機会が増えている。検査時間が短く、空間分解能の高い画像が得られる。特に、遠位部や後壁部の病変は心エコーに比べて優れている。遠隔期において問題になる石灰化に関する情報を得やすい。最大のネックは放射線被曝が多いことである。装置の進歩だけでなく、撮影条件や心電図同期、β遮断薬の使用など低被曝のための工夫が必要である。

今、もっとも注目しているのが心臓MRIである。壁運動、心筋虚血・梗塞部位の検出に優れ、冠動脈の描出も可能である（石灰化の影響もうけない）。造影剤アレルギーや腎機能が悪い症例でも冠動脈の評価が可能である。問題は、検査時間が長いことと、良好な画像を得るためには放射線

表2 川崎病遠隔期における重症度分類別の検査頻度

重症度分類		心電図、心エコー	心筋虚血評価 (負荷テスト)	冠動脈画像検査 (CT, MRI, CAG)
I	拡大性変化なし	系観察の目安は、発症後1か月、2か月、6か月、1年後および発症後5年。5年以降は経過観察終了も可能。	必要なし	必要なし
II	急性期の一過性拡大			
III	退縮	(急性期) 小瘤	必要なし	回復期と1年後あるいは退縮時に考慮。高校卒業時に行うことが望ましい。
		(急性期) 中等瘤・巨大瘤		
IV	冠動脈瘤の残存	小瘤	3~5年ごとに考慮	回復期と1年後、3~5年後ごとに考慮
		中等瘤	2~5年ごとに考慮	回復期と1年後、2~5年後ごとに考慮
		巨大瘤	1~5年ごとに考慮	回復期と1年後、1~5年後ごとに考慮
V	冠動脈狭窄性病変	a) 虚血所見なし	1年ごとに考慮	回復期、~1年、1~5年後ごとに考慮
		b) 虚血変化あり	経過により考慮	経過により考慮

2020年度改定版 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（日本循環器学会/日本心臓血管外科学会合同ガイドライン）より

技師も、指示を出し判読する医師にも相当な熟練が必要な点である。

それぞれの検査に一長一短あり、心電図・心エコー以外は、広く行われる検査として普及するまでには至っていない。患者の状態と個性、時期を考慮して検査モジュールを選択する。

川崎病の学校心臓検診におけるもう一つの重要性

以前から、川崎病既往が成人期の動脈硬化発症の危険因子となり得るのか議論がなされてきた。八幡らは、川崎病でみられる後炎症性動脈病変であれ粥状動脈硬化であれ、その発症には血管内皮機能の障害、持続する炎症、酸化ストレスの三者の悪循環がベースにあることを一連の研究で示している⁹⁾。また、原らは川崎病の冠動脈病変の発症機序に、動脈硬化の炎症の機序と類似した酸化リン脂質、酸化LDLが関与していることを発見した¹⁰⁾。

学校心臓検診では、体重や身長(肥満度)、血圧を測定し、生活習慣病の家族歴についても調査する。また、多くの自治体で「小児生活習慣病予防健診」も同時に実施されている。川崎病既往が動脈硬化の危険因子となる可能性の如何にかかわらず、これらの検診の機会を利用して、食生活、運動習慣などについて話し合うことで、川崎病後遺症の管理に留まらず、将来的な健康増進に小児科医として関わるができる。

おわりに

川崎病は未だに原因不明の疾患である。しかしながら、急性期の治療方法が確立し、遠隔期の評価・管理方法についてガイドラインが提示されるまでに進歩している。川崎病既往者はもちろんのこと、未診断症例やドロップアウト症例を学校心臓検診を活用して、規定のフォローアップ路線に乗せることで、安全で楽しい学校生活を送り、健康な成人として社会に送り出せるようになる。

参考文献

1. 川崎富作. 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴结候群. アレルギー. Vol.16 No.3. p178-222(1967.)

2. Hara T, Yamamura K, Sakai Y. The up-to-date pathophysiology of Kawasaki disease. Clin Transl Immunology. 2021;10(5):e1284. Published 2021 May 10. doi:10.1002/cti.1284
3. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. Circulation. 1996 Sep 15;94(6):1379-85. doi: 10.1161/01.cir.94.6.1379.
4. Takahashi K, et al. Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. Int J Rheum Dis. 2018 Jan;21(1):31-35.
5. 深澤隆治, 濱岡建城, 佐地 勉, 他. 最近10年における川崎病巨大冠動脈瘤の実態全国調査. 心臓 Vol.45 No.5. p604-605(2013)
6. Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, et al. Incidence of stenotic lesions predicted by acute phase changes in coronary arterial diameter during Kawasaki disease. Pediatr Cardiol. 2005 Jan-Feb;26(1):73-9. doi: 10.1007/s00246-004-0698-1.
7. Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, et al. Association of Severity of Coronary Artery Aneurysms in Patients With Kawasaki Disease and Risk of Later Coronary Events. JAMA Pediatr. 2018 May 7;172(5):e180030. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0030. Epub 2018 May 7.
8. 嘉村拓朗, 岸本慎太郎, 鍵山慶之, 他. 川崎病による冠動脈瘤を学校心臓検診で診断された2例. 児循誌 Vol.3(4). p335-340(2017)
9. Yahata T, Hamaoka K. Oxidative stress and Kawasaki disease: how is oxidative stress involved from the acute stage to the chronic stage? Rheumatology (Oxford). 2017 Jan;56(1):6-13. doi: 10.1093/rheumatology/kew044. Epub 2016 Apr 18.
10. Nakashima Y, Sakai Y, Mizuno Y, et al. Lipidomics links oxidized phosphatidylcholines and coronary arteritis in Kawasaki disease. Cardiovasc Res. 2021 Jan 1;117(1):96-108. doi: 10.1093/cvr/cvz305.