

症例報告

解熱後の冠動脈瘤形成から診断に至った 不全型川崎病の乳児例

高瀬真理子* 渡邊 常樹 大川 恵
大塚 康平 青木 真史 石井 瑤子
岩久 貴志 石川 琢也 大貫 裕太
布山 正貴 西岡 貴弘 池田 裕一

抄録：症例は8か月の女児。発熱・眼球結膜充血・発疹・BCG接種部位の発赤を主訴に前医を受診した。前医では巣不明細菌感染症として抗菌薬の投与を行い速やかに解熱し、眼球結膜充血・発疹は消失した。しかし血液検査で炎症反応の高値が遷延し、心臓超音波検査を定期的に行い、第10病日に冠動脈瘤を認め不全型川崎病と診断され当院へ転院した。同日から免疫グロブリン療法（intravenous immunoglobulin：IVIG）を行い炎症反応は改善し、その後冠動脈病変の進展は認めなかった。不全型川崎病では発熱期間が短い場合も多い。たとえ解熱をしていたとしても炎症反応高値や川崎病主要症状が遷延する場合、また冠動脈病変合併のリスクが高いと判断する症例では、タイミングを失することなくIVIG投与開始を考慮するべきである。

キーワード：不全型川崎病，冠動脈瘤，乳児，免疫グロブリン療法

はじめに

川崎病は全身性血管炎症候群であり、無治療の場合は20～30%の割合で冠動脈病変（coronary artery lesions：CAL）を合併する¹⁾。急性期治療の目的は、早期に炎症を鎮静化し冠動脈病変の発生を防ぐことである²⁾。不全型川崎病は主要症状が揃わない状態であるが、症状が少ないために診断に苦慮することがある。川崎病の経過観察では発熱の有無で炎症所見の改善を評価することが多いが、発熱期間が短くても解熱後に冠動脈瘤を形成した不全型川崎病の報告が散見される³⁻⁵⁾。川崎病急性期治療のガイドライン²⁾では無熱期のIVIG投与に関しては特別な記載がないが、不全型川崎病と診断した場合は速やかにIVIG投与を行うことが推奨されている。

症 例

患者：8か月 女児

主訴：発熱，眼球結膜充血，発疹

既往歴：RSV（respiratory syncytial virus）細気管支炎（生後3か月）

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：X月Y日（第1病日）38.3度の発熱があった。第2病日、発熱が持続していたため近医（A病院）を受診した。BCG接種部位の発赤と眼球結膜の充血が出現した。第3病日、発疹が出現したため当院を受診した。血液検査で白血球数13870/ μ l、CRP 5.32 mg/dlと炎症反応上昇を認めた。当院満床のためA病院を紹介受診し精査目的に入院した。

A病院入院時現症

体重7.3 kg（-0.9 SD），身長64.7 cm（-1.5 SD），心拍数117回/分，血圧94/42 mmHg，体温39.1度。眼球結膜の軽度充血と体幹に淡い発疹を認めた。咽頭発赤・口唇紅潮・頸部リンパ節腫脹・硬性浮腫・手掌紅斑は認めなかった。BCG接種部は発赤を認めた。また呼吸音は清，心音は整で雑音は聴取しな

昭和大学藤が丘病院小児科

*責任著者

〔受付：2020年3月20日，受理：2020年4月21日〕

かった。腹部は平坦軟・腸蠕動音正常だった。

A 病院入院時検査所見

血液検査所見（表1）では白血球数, CRP, D-dimer の軽度上昇を認めたが, 肝酵素の著明な上昇は認めなかった。アデノウイルス迅速検査と溶連菌迅速検査は陰性だった。血液・尿培養検査は陰性だった。胸部レントゲンでは浸潤影は認めなかった。

A 病院入院後経過

入院時は川崎病の主要6症状のうち3症状（発熱・眼球結膜充血と発疹・BCG 部位の発赤）を認めたが診断基準を満たさず巣不明感染症として抗菌薬 Cefotaxime (CTX) の投与を開始した。抗菌薬開始後翌日（第4病日）に解熱した。入院時に提出した血液培養, 尿培養は陰性であり感染巣は特定出来なかった。第5病日に眼球結膜の充血と体幹の発疹は消失したが, 血液検査で炎症所見の改善が乏しかったため川崎病の可能性も考慮しアスピリン (ASA) 30 mg/kg/ 日の内服を行った。CTX 投与は終了し第6病日から第9病日は Cefditoren Pivoxil (CDTR-PI) の内服を行った。第9病日の心臓超音波検査では冠動脈の拡張は認めなかったが, 第10病日に両側冠動脈の中等瘤を認め不全型川崎病を診断した。治療と冠動脈瘤管理目的に第10病日に当院に転院した。

当院入院時現症

心拍数 132 回 / 分, 血圧 84/42 mmHg, 体温 37.1

度。眼球結膜の充血・咽頭発赤・口唇紅潮・頸部リンパ節腫脹・硬性浮腫・手掌紅斑は認めなかった。また呼吸音は異常なく心音は整で雑音は聴取しなかった。腹部は平坦軟・腸蠕動音正常, 肝臓・脾臓は触知しなかった。BCG 接種部は発赤を認めた。

当院入院時検査所見

血液検査所見（表1）では白血球数, CRP, D-dimer の上昇を認めた。肝酵素の著明な上昇は認めなかった。心臓超音波検査では両側冠動脈の拡張（左冠動脈主幹部 3.7 mm, Z score 6.75, 右冠動脈 3.6 mm, Z score 7.73）を認め, 左右冠動脈とも中等瘤を形成していた。

当院入院後経過

第10病日に入院し同日 IVIG 2 g/kg/dose の投与を開始した。ASA は 30 mg/kg/ 日の内服を継続した。血小板数の著明な上昇があり, 血栓形成のリスクと判断し冠動脈の中等瘤に対し抗血小板作用目的にチクロピジン内服を, 抗凝固作用目的にヘパリン経静脈投与を開始した。当院入院後は新たな川崎病症状は認めなかった。第15病日の血液検査では CRP の陰性化を確認し, ASA を 5 mg/kg/ 日に減量した。ASA 減量後も川崎病症状の出現や炎症反応の再上昇はなく経過し, 心臓超音波検査では冠動脈の拡張の悪化は認めず退院した。退院後は ASA とワルファリンカリウムの内服を継続した。第38病日に行なった心臓超音波検査では左冠動脈主幹部

表 1 前医入院時（第3病日）と当院入院時（第10病日）の血液検査の比較

	前医	当院		前医	当院		前医	当院
〈血算〉			〈生化学〉					
WBC (/μl)	14800	20900	TP (g/dl)	6.0	6.6	CRP (mg/dl)	3.12	3.77
Seg (%)	52	35	Alb (g/dl)	3.9	3.5	IgG (mg/dl)		695
Eos (%)	8.0	4.0	BUN (mg/dl)	6.0	7.7			
Hb (g/dl)	9.2	8.4	Cre (mg/dl)	0.17	0.19	〈凝固能〉		
Htc (%)	29.7	27.3	AST (U/l)	63	53	PT (%)	≥ 120	54.0
Plt (万 /μl)	56.3	91.3	ALT (U/l)	34	41	PT-INR	0.89	1.01
			LDH (U/l)	350	271	APTT (秒)	23.0	29.8
			Na (mEq/l)	134	140	D-D (μg/ml)	3.7	4.5
			K (mEq/l)	4.8	4.5			
			Cl (mEq/l)	100	105			

前医：前医入院時, 当院：当院入院時

3.5 mm Z score 4.77, 右冠動脈 3.6 mm Z score 7.73 であり左冠動脈瘤は小瘤に退縮し右冠動脈瘤は不変だった。治療経過を(図1)に、冠動脈エコー図を(図2)に示した。その後定期的に心臓超音波検査を行い、両側冠動脈瘤は縮小傾向だった。発症後9

か月に両側冠動脈の正常化を確認し、ワルファリンカリウムの内服を終了した。冠動脈の正常化を維持したため発症10か月にASA内服を終了した。定期的に外来で経過観察を行う方針である。

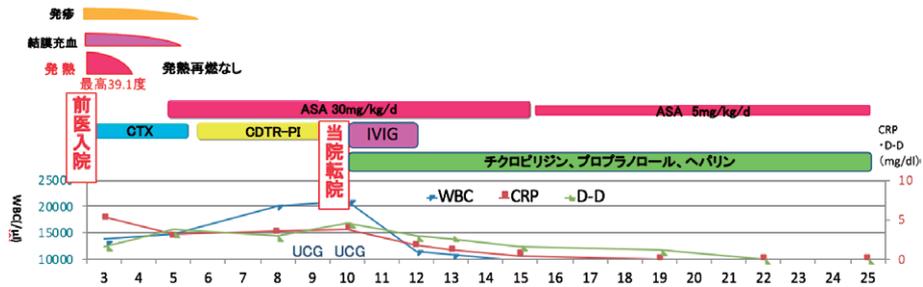


図1 入院後経過

CTX : cefotaxime, ASA : aspirin, CDTR-PI : cefditoren pivoxil, IVIG : intravenous immunoglobulin, WBC : 白血球数 (white blood cell count), CRP : C 反応性タンパク (C-reactive protein), D-D : D dimer, UCG : ultrasonic echocardiography

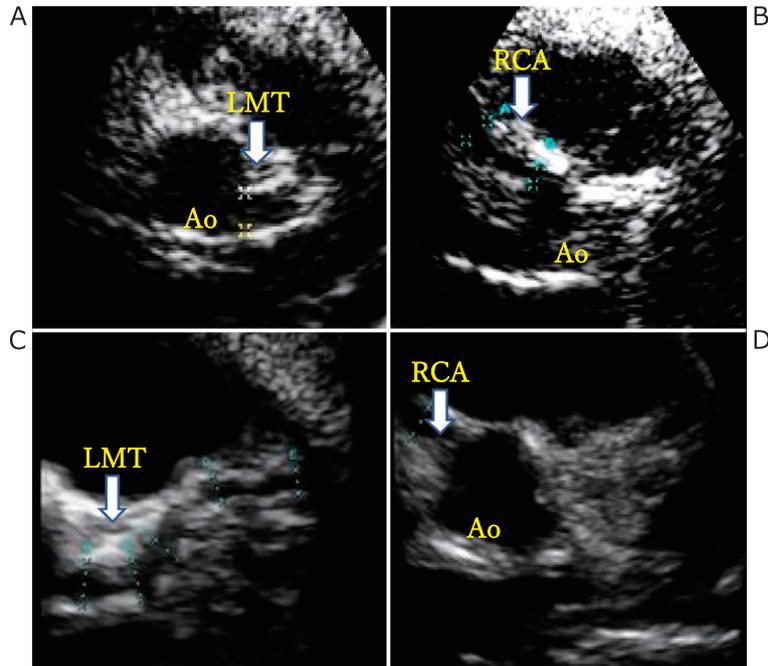


図2 第10病日と第38病日の心臓超音波検査

- A : 第10病日 LMT (Left main trunk : 左冠動脈主幹部) 3.7 mm (Z score 6.76)
- B : 第10病日 RCA (Right coronary artery : 右冠動脈) 3.6 mm (Z score 7.73)
- C : 第37病日 LMT 3.5 mm (Z score 4.77)
- D : 第37病日 RCA 3.6 mm (Z score 7.73)

拡大 : $2 \leq Z \text{ score} < 2.5$, 小瘤 : $2.5 \leq Z \text{ score} < 5$, 中等瘤 : $5 \leq Z \text{ score} < 10$ かつ絶対径が8 mm 未満, 巨大瘤 : $10 \leq Z \text{ score}$ もしくは絶対径が8 mm 以上のもの, Ao : Aorta (大動脈)

考 察

今回、解熱後も炎症反応の正常化が得られず、冠動脈病変から不全型川崎病と診断した症例を経験した。2019年5月に川崎病診断の手引きが17年ぶりに改訂され、第6版になった(表2)。主な変更点は①発熱に関して、「5日以上続く」と「(ただし治療により5日未満で解熱した場合を含む)」が削除され、発熱の日数は問われなくなった。②従来の不定形発疹とされていた皮膚症状に「BCG接種部位の発赤」が含まれた。川崎病診断手引きでは川崎病を完全型と不全型に分類している。主要症状のうち5症状以上を満たすものと、主要症状が4症状で冠動脈病変がある場合を完全型川崎病とし診断確定としている。不全型川崎病は①「主要症状が3症状で冠動脈病変を伴う場合」②「3, 4症状で冠動脈病変がないものや2症状以下の場合で川崎病以外の可能性を十分否定した上で総合的に川崎病と判断した場合」と定義している。また、2年ごとに行われている川崎病全国調査では、川崎病を定型例・不定型例・不全型例の3つに分類を行っている。定型例とは川崎病主要症状が5症状もしくは6症状を認めるものである。川崎病主要症状が4症状で冠動脈異常がある場合は不定型例とし、それ以外の4症状以下の例で川崎病が考えられる例は不全型と定義している。川崎病診断の手引きにおける完全型は、川崎病全国調査の定型例と不定形例を合わせたものであ

り、両者で不全型の定義は一致する。表3⁶⁾に第25回川崎病全国調査の診断別心障害合併率の結果を示した。不全型における冠動脈後遺症は巨大瘤が0.02%、瘤0.22%、拡大0.68%でありこの頻度は定型例(巨大瘤0.11%、瘤0.61%、拡大1.41%)と変わらないか低いことがわかった。しかし不全型川崎病を軽症と考えず、注意深い観察が必要である。近年不全型川崎病の認識が高まり、報告の割合が増えている。不全型川崎病に対し早期診断や治療介入がなされるようになった結果、CAL合併や不定型例への移行を未然に防いでいる可能性があるため⁷⁾。

本症例は前医で川崎病を鑑別に挙げていたものの抗菌薬投与後は解熱を維持し、眼充血と発疹が消失しておりIVIG投与は行わず経過観察をしていた。不全型川崎病と診断したのは第10病日の冠動脈病変を確認した時点だった。結果的にCALを合併しており、早期のIVIG投与で防げた可能性はある。不全型川崎病を診断した症例で、解熱後にIVIG投与を行なうべきかどうかは議論が分かれるだろう。

川崎病の治療効果判定を解熱していることを指標にしている施設が多いと考えるが、川崎病の診断基準では発熱は診断基準の1つの項目であり、熱がなくても他の項目を満たせば定義上は不全型川崎病の診断に当てはまる。発熱は川崎病の初発症状であることが多く、川崎病と診断された症例のうち99.3%⁸⁾は経過中に発熱を認めると報告されており、経過中一度も発熱がない川崎病比較的まれである。しかし

表2 川崎病診断の手引き 改訂第6版

【主要症状】
1. 発熱
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. 発疹（BCG接種痕の発赤を含む）
5. 四肢末端の変化：（急性期）手足の硬性浮腫、手掌足底または指趾先端の紅斑 （回復期）指先からの膜様落屑
6. 急性期における非化膿性リンパ節腫脹
a. 6つの主要症状のうち、経過中に5症状以上を呈する場合は、川崎病と診断する。
b. 4主要症状しか認められなくても、他の疾患が否定され、経過中に断層心エコー法で冠動脈病変（内径のZスコア+2.5以上、または実測値で5歳未満3.0mm以上、5歳以上4.0mm以上）を呈する場合は、川崎病と診断する。
c. 3主要症状しか認められなくても、他の疾患が否定され、冠動脈病変を呈する場合は、不全型川崎病と診断する。
d. 主要症状が3または4症状で冠動脈病変を呈さないが、他の疾患が否定され、参考条項から川崎病がもっとも考えられる場合は、不全型川崎病と診断する。
e. 2主要症状以下の場合には、特に十分な鑑別診断を行なったうえで、不全型川崎病の可能性を検討する。

発熱期間が5日未満の症例は不全型に限定すると約20%で認めており、その頻度は決して低くない^{8,9)}。

川崎病急性期ガイドライン²⁾ではCALを合併する可能性のある急性期川崎病症例、すなわち川崎病と診断された典型例はほぼ全例にIVIG療法は適応があり、また不全型でもCALを合併する可能性があるため、早期にIVIGを開始することを推奨している。しかし「軽症例や自然に解熱した例には、厚生省班会議のIVIG適応ガイドラインや各施設での重症度基準を参考にして投与されないこともある」とも記載され、自然解熱後の川崎病の治療に関しては特別な記載はない。ガイドラインを解釈すると「解熱を維持している不全型川崎病の症例に対するIVIG投与に関しては適応ではあるが、施設基準に委ねる」ということになる。本症例のように臨床症状が乏しく解熱していた場合にはIVIGを投与するかを現場で判断に悩む可能性がある。

浅井・草川のスコアで「発熱の長さは冠動脈合併症の出現頻度や重症度に関係する」ことが示されており発熱期間と冠動脈瘤の関係は明白¹⁰⁾ではあるが、発熱期間が短い川崎病でも解熱後に冠動脈病変を来した報告は散見³⁻⁵⁾されており注意が必要である。2017年のAmerican Heart Association Statementでは不全型は早期乳児では頻度が高く、発熱期間も短いことが示されており冠動脈病変のリスク¹¹⁾と記載している。Salgadoら³⁾は発熱期間が短い川崎病を提示し、乳児早期では診断病日が遅れていない(中央値第6病日)にも関わらず冠動脈合併症を認める割合が高いことを報告した。特に生後6か月未満の早期乳児の川崎病例への注意を促している。発熱期間が短く、解熱後にCALを合併した2例の報告を(表4)にまとめた。

川崎病の治療の目的を「冠動脈合併症を作らないこと」とするのであれば発熱期間が短く治療開始前

表3 川崎病全国調査 第25回 診断別心障害の出現率⁶⁾

		総数 (%)	巨大瘤 (%)	瘤 (%)	拡大 (%)	狭窄 (%)
急性期	総数	32528 (100)	35 (0.11)	309 (0.95)	2120 (6.52)	6 (0.02)
	定型例	25661 (100)	29 (0.11)	215 (0.84)	1450 (5.65)	4 (0.02)
	不定型例	565 (100)	5 (0.88)	65 (11.50)	485 (85.84)	2 (0.35)
	不全型	6289 (100)	1 (0.02)	29 (0.46)	185 (2.94)	0 (-)
後遺症	総数	32528 (100)	36 (0.11)	206 (0.63)	488 (1.50)	6 (0.02)
	定型例	25661 (100)	29 (0.11)	157 (0.61)	363 (1.41)	4 (0.02)
	不定型例	565 (100)	6 (1.06)	35 (6.19)	82 (14.51)	1 (0.18)
	不全型	6289 (100)	1 (0.02)	14 (0.22)	43 (0.68)	1 (0.02)

表4 発熱期間が短かったにも関わらずCALを認めた川崎病の報告例

症例	年齢・性別	発熱期間	主要症状	治療	冠動脈合併症	文献
1	1歳8か月 男児	1日	発熱 眼球結膜充血 口唇発赤 BCG発赤	第13病日 ASA・チクロピジン	#1 #5 中等瘤	4)
2	生後5か月 女児	3日	発熱 眼球結膜充血	第7病日 冠動脈拡張あり ASA開始 第12病日 巨大瘤形成あり UTI・プロプラノロール・ヘパリン化・ワルファリン開始 その後瘤内血栓に対し t-PA	#1 #5 巨大瘤	5)

に解熱を得られた症例でも、炎症反応高値が遷延していたり、冠動脈瘤合併のリスクが高いと判断する場合はIVIG投与のタイミングを遅れてはならない。しかしすでに巨大瘤を形成しているような症例では、IVIG投与が血液粘稠度を亢進させ血栓形成を促す可能性もあり症例ごとに治療方針の検討は必要である。主要症状の少ない不全型川崎病診断例でCAL合併がない例では本当に川崎病の診断が適切だったか、また治療を行なったことで冠動脈合併症が防げたのかどうかは確認ができない。今後同様の症例の集積と比較検討が必要である。

結 語

治療介入前に解熱を得られた川崎病症例であっても、川崎病の主要症状が遷延したり血液検査で炎症所見の改善が乏しい場合、また病日や患児の年齢などから冠動脈病変合併のリスクが高いと判断した場合は、遅れることのないよう適切な治療開始時期を見極めるべきである。

利益相反

本論文について開示すべき利益相反（COI）はない。

文 献

- 1) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, *et al.* High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1984;324:1055-1058.
- 2) 佐地 勉, 鮎澤 衛, 三浦 大, ほか. 日本小児循環器学会研究委員会研究課題「川崎病急性期治療のガイドライン」(平成24年改訂版).

日小児循環器会誌. 2012;28:s1-s28.

- 3) Salgado AP, Ashouri N, Berry EK, *et al.* High risk of coronary artery aneurysms in infants younger than 6 months of age with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2017;185:112-116.
- 4) 菌部友良. 川崎病不全型は重症化しやすいか発熱1日で両側冠動脈瘤を形成した例を中心に. *小児診療*. 2000;5:685-691.
- 5) 立花伸也, 鈴木啓之, 垣本信幸, ほか. 川崎病主要症状2/6で超巨大冠動脈瘤を形成した5ヶ月女児の1例. *Prog Med*. 2015;35:1143-1148.
- 6) 川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ. 第25回川崎病全国調査成績. 2019年9月. (2020年4月10日アクセス) <https://www.jichi.ac.jp/dph/wp-dph/wp-content/uploads/2019/09/1bb34be7b6c9f852c1df45cc2ac4152c-1.pdf>
- 7) 野村裕一. 特殊な病型の特徴および診断. 日本川崎病学会編. 川崎病学. 東京: 診断と治療社; 2018. pp95-97.
- 8) 中村好一, 屋代真弓, 上原里程, ほか. 第17回川崎病全国調査成績. *小児診療*. 2004;67:313-323.
- 9) Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, *et al.* Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2007;49:421-426.
- 10) 浅井利夫, 木口博之, 渡辺千春, ほか. 川崎病(MCLS)の心臓障害に関する研究 特に冠状動脈造影の適応について. *小児臨*. 1976;29:1086-1092.
- 11) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927-e999. Erratum in: *Circulation*. 2019;140:e181-e184.

A CASE OF INCOMPLETE KAWASAKI DISEASE IN AN INFANT
DIAGNOSED WITH CORONARY ANEURYSM AFTER FEVER RESOLUTION

Mariko TAKASE*, Tsuneki WATANABE, Megumi OKAWA,
Kohei OTSUKA, Masafumi AOKI, Yoko ISHII,
Takashi IWAKU, Takuya ISHIKAWA, Yuta ONUKI,
Masaki FUYAMA, Takahiro NISHIOKA and Hirokazu IKEDA

Abstract — An 8-month-old girl presented to a different hospital with fever and other clinical signs, including bilateral conjunctival hyperemia and erythema at the Bacillus Calmette-Guerin vaccination site. We suspected a bacterial infection; therefore, antibiotic therapy was administered. The fever and symptoms were resolved after antibiotic therapy. However, as the inflammatory reactions persisted, repeat echocardiograms were performed. On day 10, bilateral coronary aneurysms were observed on the echocardiogram. The patient was diagnosed with incomplete Kawasaki Disease (KD) and was transferred to our hospital. Intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy was initiated. The superficial inflammatory reactions improved, and the coronary artery lesions (CAL) did not worsen. Even if fever resolves, KD should be suspected in cases of inflammatory reactions, persistent KD signs, or high risk of CAL. It is important to avoid missing the chance for IVIG therapy.

Key words: incomplete Kawasaki disease, coronary aneurysm, infant, intravenous immunoglobulin therapy

[Received March 20, 2020 : Accepted April 21, 2020]