

川崎病の突然死予防にむけて

— 最新の画像診断技術の進歩より —

東京通信病院 小児科部長

鈴木 淳子 *Atsuko Suzuki*

1. 患者数は増加、 未だ原因不明の川崎病

川崎病は川崎市の公害病ではありません。川崎富作医師が1964年に発表した子供がかかる熱性の疾患です。症状が特異で、高熱が5日以上続き、頸部リンパ腺が腫れ、痛みます。目が赤くなり、唇も赤く乾燥、ひび割れし、口の中も真っ赤で、舌はイチゴのようにぶつぶつします。発疹はいろいろな形をとり、掌や足の裏は紅く、手足は硬くパンパンに浮腫みます。やがて症状が治まり、熱が出てから2週間後ぐらいで、手足の指先の爪と皮膚の移行部から薄く皮がめくれ始めます(図1)。

非常に重症感があり、苦悶状態が続きますが、回復後は全く元気になります。少なくとも当初そう思われていました。ところが数カ月後、数年後(最近では数十年後)でさえ突然死するものが現れ、解剖でそれらの症例は冠動脈に瘤を持っており、その閉塞による急性心筋梗塞が死因であることが分かってきました。全く元気な子供なのに、その後の生涯でいつ突然死するかもしれない大変な危機を抱えていることが分かってきたのです。「新しい病気など出現するはずがない」と川崎博士の発表を取り上げなかった小児科学会の大御所の教授も無視できなくなりました。それから45年間、欧米諸国からの川崎病の発表も続

き、あらゆる医学分野の専門家が病因の研究を重ねました。けれども、現在もまだ病因は全く不明であります。これだけ探しても見つからないということは1つの原因ではなく、幾つかのきっかけが重なり、体が特異な反応を引き起こすのではないかとする説が最近注目されてきています。

少子化にもかかわらず罹患者数は年々増加しており、全国の小児病床を持つ病院からの2年ごとの回答(1,540施設:回収73.3%)で2007-2008年では23,337人(第20回全国調査¹⁾)に上っています。好発年齢である4歳以下の10万人に対し



図1 川崎病の主症状

217人の罹患率で、世界中の小児科医が川崎病を知った現在も、日本が断トツに高いのです。

2. 冠動脈に後遺症を残す

●冠動脈瘤の形成

急性期に心筋炎や心内膜炎なども生じますが、最も問題になるのは血管炎による冠動脈瘤の形成です。熱が出てから平均して9日目(病日)ぐらいから、超音波検査で冠動脈が全体的に拡張し始め、12病日ぐらいに瘤として認められるようになります。この瘤の形成は最近、ガンマグロブリン大量療法^{※1}の普及で著しく減少し、第20回全国調査¹⁾では約11%となっています。その後、瘤は縮小化し、正常化するものが多く、30病日以後に残存するものは約3%と報告されています。しかし巨大瘤が依然として多数見られます¹⁾。

図2は15病日に瘤の破裂で死亡した冠動脈です。外膜^{※2}から種々の炎症細胞が入り込み、外弾性板^{※2}や中膜平滑筋層^{※2}をずたずたに断裂し、内膜に流れ込んでいるのが認められます。生後3カ月に満たない薄い冠動脈

壁の破壊は瞬く間に進み、動脈圧に耐えられなくなり破裂したと考えられます。実際には瘤の破裂はまれで、この例は急性期の冠動脈の病態を示す貴重な例です。

●冠動脈瘤の閉塞

回復期以後にしばしば見られるのは瘤の血栓性閉塞で、図3は瘤の閉塞を心臓カテーテル検査^{※3}時に認め、血栓を溶解する薬を冠動脈に直接注入し、一旦は再疎通しました。しかし、抗血栓薬を服用していたにもかかわらず、わずか2カ月後に、母親が泣き出した子供のミルクを温めに行き、静かになった子の元に戻ってみると死亡していました。このような瘤の血栓性閉塞は、血液の凝固機能が異常に高まっている発症後1年以内が最も頻度が高いのです。しかし、瘤が存在する限り、瘤内の血液の乱流による内膜障害や血小板活性化などで血栓塊が生じ、突然死や心筋梗塞を招く危険性は生涯続きます。

●進行性局所性狭窄

さらに遠隔期の問題は、無症状のうちに進

^{※1} ガンマグロブリン大量療法

人の血液中の免疫作用を持つ物質を集めた血液製剤である。1度に大量に用いるために何万人分から採取したガンマグロブリンを投入することになる。

^{※2} 外膜、外弾性板、中膜平滑筋層

動脈は弾性線維による外膜、血管平滑筋層による中膜、上皮細胞による内膜の3層で成り、各層の間に外弾性板、内弾性板があり、丈夫な血管壁を構築している。

^{※3} 心臓カテーテル検査

腕や足の付け根の動脈から心臓に長い管を挿入し、レントゲン透視下に心内の採血や心室圧、血管圧などの計測や造影を行う検査。

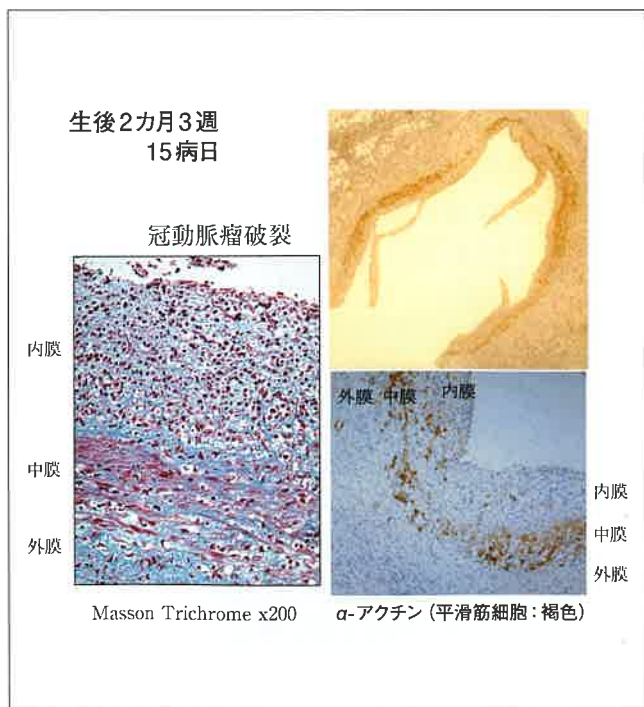


図2 破裂した冠動脈瘤の血管壁所見

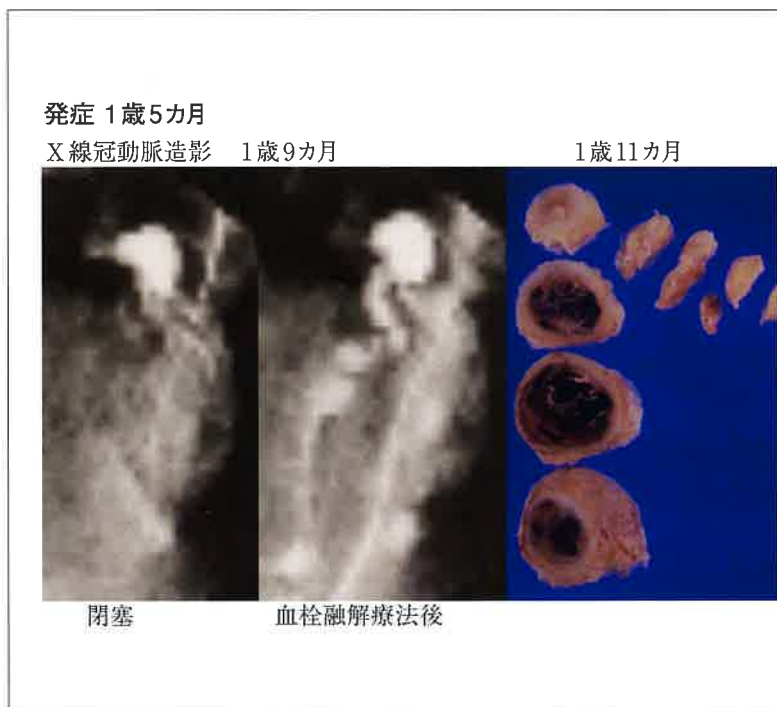
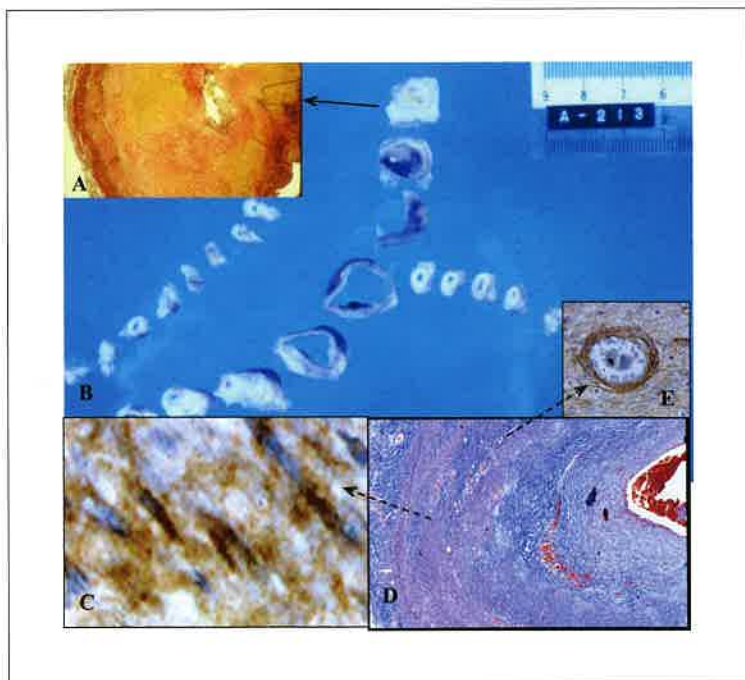


図3 瘤内血栓性閉塞

図4 内膜肥厚と内腔狭窄



行する局所性狭窄です。図4 (A、B) は、川崎病後5年間全く元気であった9歳児が、学校でジョギング中に倒れ突然死した左冠動脈の輪切りです。瘤内に血栓塊は見られず、瘤の流入口と流出口が著しく内膜肥厚しており、内腔が狭いのが見られます。心筋には古い心筋梗塞巣が無数に見られ、無症状であったのに、これまで何度も心筋梗塞を起こしていたことが明らかとなりました。

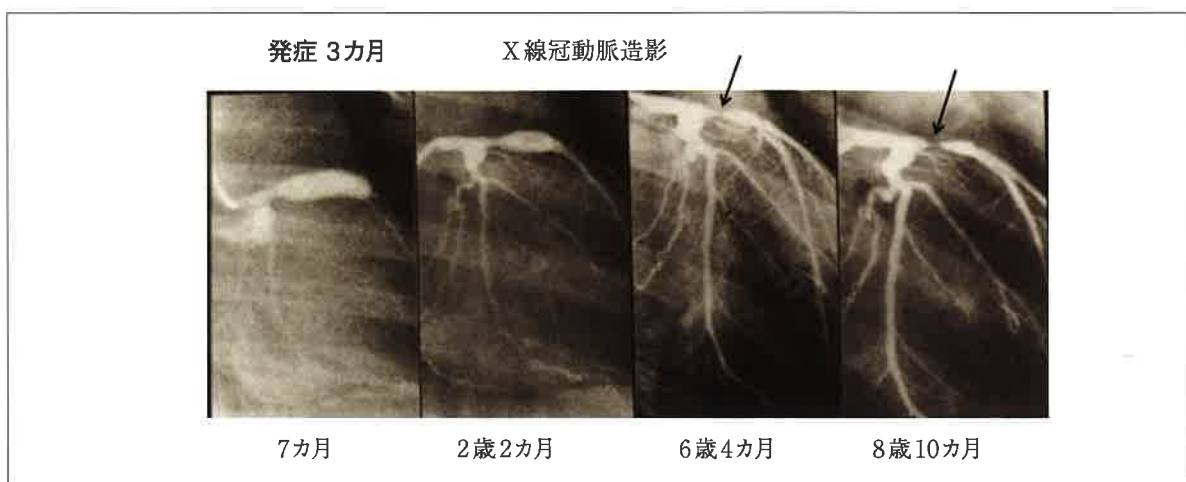
図4C、D、Eの例は、発症から4年半を経た5歳の誕生日に、約束のプレゼントを買って帰る父親に突然死の知らせが届きました。瘤

の流入口部の肥厚した内膜に、種々の増殖因子を発現している平滑筋細胞が見られます。その平滑筋層を養う微小新生血管の列が幾重にも取り巻いており、微小血管壁にも増殖因子が発現しており、遠隔期にも活発に内膜が増殖し続けていることが明らかにされました²⁾。このように局所的に増殖した内膜が、血管内腔の狭窄を進行させ、ついには心筋梗塞や突然死をきたすことから、定期的な経過観察が必要であり、カテーテル検査によるX線冠動脈造影^{※4}が行われてきました(図5)。

3. 画像診断技術の進歩と検査法

●心臓カテーテル検査(X線冠動脈造影)

私が国立循環器病センターに勤務した14年余りの間に、3,000例以上の川崎病の心臓カテーテル検査を行いました。このうち2回以上検査した例は458例で、平均9.9年間の観察期間中に平均4.1回受けていました。中には、1歳時に発症し、8歳で既に11回のカテーテル経験例もありました。この期間中に閉塞や重篤な狭窄に進行した例は142例(31%) (図5)³⁾、死亡例は0歳から23歳の15例で、内訳は前兆なしの突然死が11例、3例は心筋梗塞後の心不全で、このうち2例は心移植(アメリカで)後、1例は詳細不明でありました。



※4
X線冠動脈造影
レントゲンでの透視下にカテーテルを冠動脈の入り口に挿入し造影剤を注入し、X線で冠動脈を撮像する。

図5 進行性局所性狭窄(矢印)

なお、図5は8歳10カ月時の冠動脈造影の後、引き続き行われたカテーテルによる血管拡張術中に死亡しました。

心臓カテーテル検査は入院が必要で、痛いし、放射線被爆するし、手技中に時には死に至るリスクもあります。さらに乳幼児では冠動脈が細くカテーテル挿入のために穿刺する足の動脈も細く手技が困難である上に、検査中、検査後の安静が保ち難く、穿刺部からの出血でたちまち貧血に陥りやすい一方、川崎病後の血液凝固能亢進状態にあり、穿刺した足の動脈の閉塞やカテ後の急性心筋梗塞が誘発されやすいなど合併症がしばしば生じるのです。

非侵襲的（体にやさしい）冠動脈画像診断法の出現は、親、患児、主治医の切実な願いでした。

●低侵襲的画像診断法としてのCT冠動脈画像（MDCT）

カテーテルほどの侵襲や検査中の危険性が無いCT検査は近年、爆発的に普及してきています。しかし、MDCTは、X線冠動脈造影以上の莫大な放射線被爆があります。造影剤が必要な上、心拍数減少のための薬剤負荷や撮影時の呼吸停止が必要なため、幼小児や頻回の検査が必要な例には向いていません。

●非侵襲的画像診断法としてのMR冠動脈画像（MRCA）

私どもは非侵襲的画像診断法としてMRCA※5を1998年から模索し始め、2002年3月より新機種で本格的に使用を始め、すでに川崎病の冠動脈障害の800例に上るMRCAを行いました。発症から遠隔期まで経過観察を続け、このうち重い狭窄、閉塞を有した例にはMR心筋造影を併用しました。

MRCAの最も有用な点は、乳幼児の経過観察法として「放射線の被爆が無いこと」「呼吸を止める必要が無いこと」であり、さらに心拍100/分を超える子供の脈拍数でも60/分以下の徐脈にするための薬剤の使用の必要

が無く、造影剤も不用であること。無害で無痛で仰臥だけで簡便に外来で行えるため、頻回に検査可能であること等です。前述のCT検査と比較すると、乳幼児においてはMRCAが絶対的な優位性を示します4)。

また、X線冠動脈造影では描出できない血栓や内膜肥厚の検出に、MRCAで血流を黒く、壁や血栓を灰色に描出するBlack blood法のTSE-BB法や血管を断面で撮像するSpiral-BB法を用いることで、より危険で高価で煩雑な血管内エコー検査※6の代用ができます5) (図6)。MRCAでは血栓が見えるので、緊急状態で無ければ、わざわざカテーテルで冠動脈に血栓融解剤を入れて、融解効果を血管造影で確認しなくても、カテーテルはせず融解薬は静脈注射をし、その数時間後に再びMRCAで溶け具合を確認することが可能です。簡便なので、凝固能亢進状態が続く時期に何度でも融解療法を行うことができます。

とはいえ、やはり乳幼児のMRCAは成人のそれよりずっと困難で、小さい体格、細い冠動脈、100/分以上の頻脈、速い呼吸、睡眠導入剤を用いてもなかなか眠らず、やっとな

※5
MRCA
磁気共鳴装置により冠動脈血管を描出する。

※6
血管内エコー
冠動脈の中にガイドワイヤーを伝って直径2mmの超音波の探索子を挿入し、血管壁の超音波検査を行う。

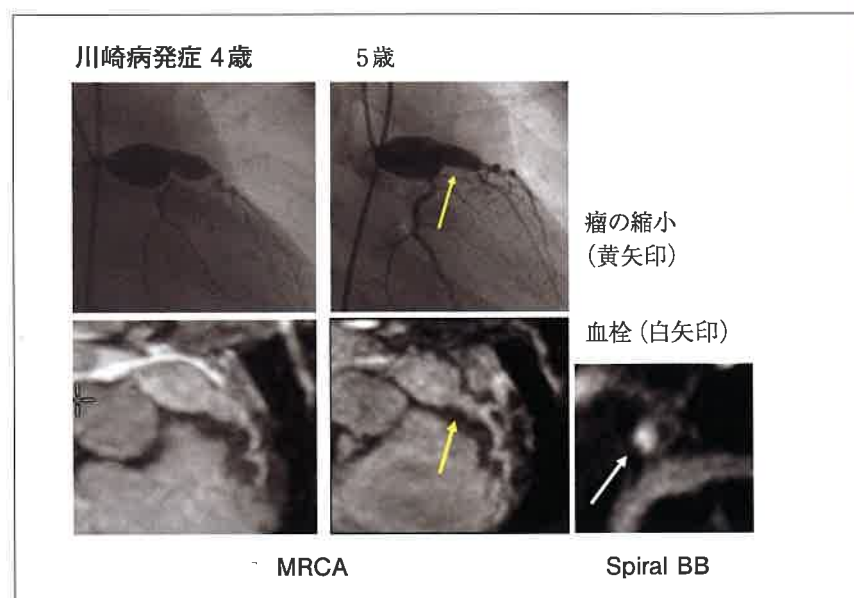
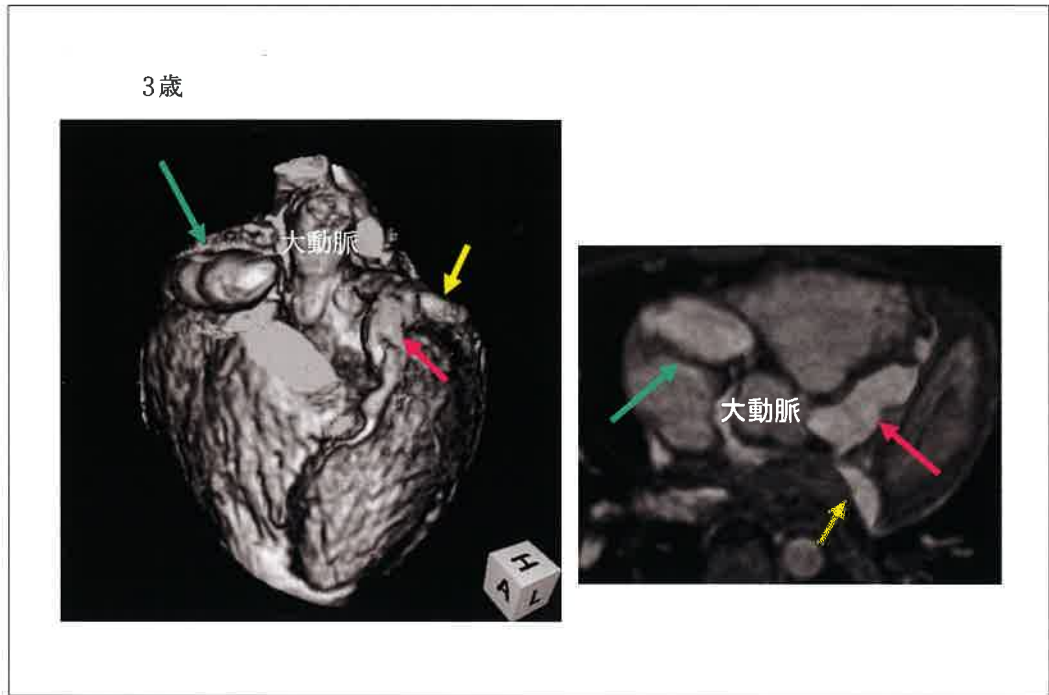


図6 発症後1年、5歳時に瘤の縮小化部位にSpiral BBで瘤内血栓が描出される

図7 3歳児の左右冠動脈の巨大瘤



でも寝相が悪い、大きな機械音で目が覚めて大泣きし起きてしまう、咳や鼻水など風邪気味の例が多く、眠ると呼吸が乱れ、画像にならないこともあります。撮像を中断し何度も初めの設定からやり直し、検査時間が2時間にも及んでしまうことも珍しくはなく、安い保険点数であるのに機械の占有時間が長く、放射線技師の超過勤務や画像処理に時間を要するなどコスト面では病院にとっては迷惑であることは間違いありません。患者さんと家族からの絶大な要望がありながら、なかなか普及しない根拠はこんなところにあると考えられます。

私たちが日々研究を重ねた結果、画像の改良は目覚しいものがあり(図7)⁶⁾、日本国中はおろかアメリカや韓国、香港などからも当院にMRCAのために来院する川崎病の症例が増加しています。

●MR心筋造影

突然死を防ぐ究極の治療は冠動脈バイパ

ス手術です。しかし、狭窄が高度に陥らない限り、バイパスからの血流が生来の冠動脈血流に負けて、せっかく繋いだバイパスが閉塞してしまいます。このため手術は、狭窄が高度に進行し心筋虚血^{※7}が出現するまで何年も待たなくてはなりません。しかし待つ間に突然死してしまったり、心筋梗塞で心筋が深層まで死んでしまえば、血流供給路を形成しても焼け石に水で手術適応はありません。じりじりと進行する狭窄を経過観察し続け、ある段階で心筋虚血をいち早く検出することが最も重要となります。

従来の高価で有害なラジオアイソトープを使う心筋イメージングでは、小梗塞巣や薄い右心室壁の心内膜下(浅い)梗塞は判定不可能でしたが、安価で被爆の無いMR心筋イメージングでは造影剤の急速注入時の灌流欠損^{※8}で心筋虚血を描出し、15分後の撮像による遅延造影^{※9}で心筋梗塞部位が白く染め出されます。小梗塞巣も鮮明に描出され、梗塞の心筋層の深達度により心筋の生存程

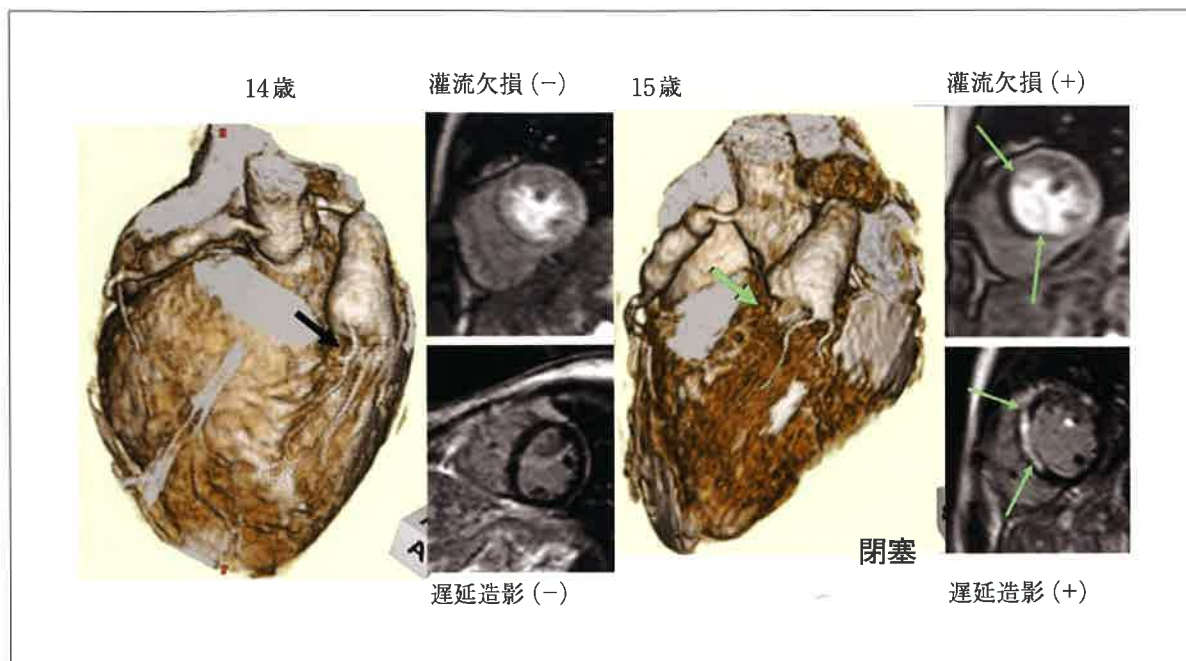
※7
心筋虚血
血液が充分行き渡らない心臓の筋肉部位。

※8
灌流欠損
冠動脈の閉塞や狭窄で造影剤が注入後すぐに到達しない心筋の領域の虚血を示す。

※9
遅延造影
心筋梗塞(心筋が死んだ)部位は心筋細胞が萎縮し間質が多く、その部位に造影剤が停滞し白く染め出される。

図8 冠動脈閉塞前(14歳)と15歳時の閉塞(緑矢印)による心筋造影所見

15歳時に心筋虚血(灌流欠損の黒い心筋部位)と心筋梗塞(遅延造影における白染した心筋)の出現が見られる。



度が評価され、バイパス適応の有無を決定することも可能となりました(図8)。術後も吻合部の閉塞や冠動脈の他の枝に狭窄が出現して来ることもあり、経過観察が必要です。現在までに16例が術前から術後もMRIによる観察を続けています⁷⁾。

れている30歳以上の川崎病既往者がいます。重症の冠動脈障害の定期的経過観察はもとより、軽症例の冠動脈内膜肥厚のスクリーニングにも、MRI検査がどの病院でも受けられるようになる日が近いことを祈っています⁸⁾。

4. まとめ

最近の医療器械の発達により、川崎病の心筋梗塞、突然死の予防のために、簡便で、無痛で、無害な、理想的検査が発明されたというのに、医者不足、技師不足、コストパフォーマンスが悪い、心臓カテーテル検査数が少ないと循環器の教育機関指定が取り消されてしまうなどの医療体制や教育体制に阻まれて、なかなか普及できない現状です。突然死は氷山の一角で、その下に突然死が恐れられる冠動脈障害を有する乳幼児、学童、青年とさらにもっと多数の軽度内膜肥厚を有するため若年性成人動脈硬化症への進展が危惧さ

参考文献

- 1) 自治医科大学公衆衛生学教室：第20回川崎病全国調査成績、(2009年9月)
- 2) Suzuki A, et al: Circulation 101:2935-2941, 2000
- 3) Suzuki A, et al: Prog. in Pediatric Cardiology 6:211-218, (1997)
- 4) Suzuki A, et al: Cardiol Young16:563-571, (2006)
- 5) 勝又康行 他: Prog Med 27 :1574-1578, (2007)
- 6) Takemura A, et al : AJR 188: W534-539, (2007)
- 7) 北爪 勉 他: 日小児会誌2007;111:1282-8
- 8) 鈴木淳子: Prog Med 2 9 :1673-1676, (2009)

すずき あつこ

1972年千葉大学医学部卒業。同小児科研修医。1973年東京女子医科大学第二病院小児科研修医。1979年医学博士授与される。1980年国立循環器病センター小児科勤務。1988年Hospital for Sick Children (英国)留学。1989年国立循環器病センター小児科医長復職。1994年東京通信病院小児科勤務。現在に至る。専門領域：川崎病冠動脈障害、小児心臓病。