

アスピリン少量投与による冠動脈瘤 発生率の検討

東大小児科 太神和広、五十嵐隆、野間清司、柳川幸重、岩田 力、絹巻 宏
国立小児病院小児医療研究センター 小林 登

川崎病はその原因については未だ不明であり、その原因的治療は現在のところ不可能であるが、この疾患自身は急性熱性疾患であり、Self-limitedであるので、現在治療の主眼はこの疾患に非常にしばしば伴う冠動脈瘤の発生予防と、まれにみられる心筋梗塞の予防におかれている。この意味で本邦では急性期川崎病の治療にはアスピリンが標準的に用いられており、その量については過去においては $80 \sim 120 \text{ mg/kg/day}$ の大量投与が行なわれたが、①解熱等の消炎効果を得られないこと、②冠動脈瘤の発生を阻止できないこと、③肝障害等の副作用が認められること等から、次第に投与量が減る傾向にあり、現在 $30 \sim 50 \text{ mg/kg/day}$ が標準的投与量となっている。しかしアスピリンの抗血小板作用の点から見た場合、大量～中等量のアスピリンは血管壁 cyclooxygenase を抑制し、プロスタサイクリン産生を低下させ、むしろ血栓形成傾向に傾く可能性さえ考えられることから内科領域疾患においてはアスピリン少量療法が用いられることが多い。したがって現在の川崎病の治療に用いられている中等量のアスピリンがその目的の一つである抗血小板療法として適当であるのか、またアスピリンの量によって冠動脈瘤の発生に差がみられる可能性はあるのかという点に関しては議論のあるところである。

前年度本研究班分担研究報告においてわれわれは急性期川崎病にアスピリン少量投与を行ない、抗血小板療法としてアスピリン少量投与が十分であることを既に報告したが、今回はアスピリン少量投与を行なった時の冠動脈病変の発生につき検討したのでその点につき報告する。

〈対象および方法〉

患者は1982年1月から1984年5月までに後記の施設に入院した急性期川崎病で、すべての症例は川崎病診断の手びぎに合致した初発定型例である。診断確定時に冠動脈瘤の合併を認めた症例は対象から除外した。治療はアスピリン投与のみで行ない、ステロイド剤、ガンマグロブリン静注療法、他の抗血栓剤を併用したものは除いた。アスピリンは診断確定後直ちに投与し、 10 mg/kg/day 以上の場合は分3、 9 mg/kg/day 以下の場合は分1、朝1回の投与を通常、血沈値の正常化するまで行なった。

冠動脈瘤の有無については入院時から30病日までは少なくとも週2回、以後3ヶ月までは月に1回の割合で経時的に断層心エコー検査を施行し、左右冠動脈主幹部およびLAD、LCX分枝部周辺部分における冠動脈瘤の有無をshort axis viewにて観察し、動脈瘤径 3 mm 以上または周辺冠動脈の1.5倍以上の拡張を動脈瘤とした。

またアスピリンによる肝障害をチェックするため週1度トランスアミナーゼを測定し、治療前GOT、GPTとも正常で、アスピリン投与後GOT and/or GPT > 50 となったものをアスピリンによる肝障害と考えた。

〈結果〉

種々の量で治療された急性期川崎病の動脈瘤発生率を断層心エコー検査にて経時的に観察し、方法に記載した基準にあてはまる変化を観察期間中一度でも認められたものを動脈瘤とし、発症後3ヶ月以内にこれらの変化が正常化したものを一過性拡大としたが、表1にみられるように、アスピリン50 mg/kg/day以上群における動脈瘤発生率は32.6%、10~49 mg/kg/dayでは25.0%、9 mg/kg/day（主として5 mg/kg/day）では35.0%であり、この間に統計学的有意差を認めなかった。同様に一過性拡大も50 mg/kg/day以上群では14%、10~49 mg/kg/dayでは19%、9 mg/kg/day以下群で20.6%とこの間に差を認めなかった。アスピリン10~49 mg/kg群では冠動脈瘤残存率が5.7%と他の群よりやや低かったが、統計的には有意ではなかった。またこれらの川崎病患者の中で心筋梗塞を起こしたものはなかった。アスピリンの副作用の一つである肝障害の発生率では量に比例して肝障害の発生が多くなる傾向がみられたが統計学的には有意ではなかった（表2）。

〈考察〉

アスピリン少量投与が急性期川崎病の抗血小板療法として十分であることは前年度報告したが、川崎病の冠動脈病変にどのような影響を与えるかは重要な問題である。今回のわれわれの成績ではアスピリンの用量によっては冠動脈瘤の発生に大きな差のみられないことが判明した。このことから逆に、冠動脈瘤の発生予防にアスピリンの抗炎症作用は事実上関与していないことが示唆された。また同時にアスピリン自身が冠動脈瘤発生予防に何らかのpositiveな意義を有しているか否かについても再考させられる結果でもあった。今回のわれわれの成績はnon-randomized studyによるものであり、また症例数も各群においてはまだ十分でなく、その成績の評価には注意を要するが、川崎病が比較的homogeneousな疾患単位であることや、われわれの対象群における冠動脈瘤発生率は他の報告者によるものと大差がみられないことから、今回の成績が他の因子に影響されている可能性は少ないものと思われる。

以上のことから、急性期川崎病の治療に関しては抗血小板療法を目的とする場合、アスピリン少量投与で十分であり、また冠動脈瘤発生率に関してもアスピリン大量、中等量投与と差がみられないことが示された。最近、急性期川崎病の治療にガンマグロブリン大量静注法や血漿交換などが一部で試みられているが、それらの治療が有効でありかつ安全であることが証明されるまでは、治療の安全性、信頼性、経済性から考慮しても現時点ではアスピリン少量投与で十分であるものとわれわれは考える。

この研究には下記の施設の研究協力者および関係医師の方々の御協力をいただいたのでここに謝意を表します。

都立府中病院	榎本 武
青梅市立総合病院	林 良樹
焼津市立総合病院	山中竜宏
藤枝市立志太総合病院	賀来秀文、山中令子
遠州総合病院	桜井迪郎
太田総合病院	渡辺三郎

表1 急性期川崎病でのアスピリンの用量と冠動脈病変

治 療	冠動脈瘤*	一過性拡大**	患 者 数
アスピリン (>50mg/kg)	14(32.6)	6(14.0)	43(100)
アスピリン (10~49mg/kg)	22(25.0)	17(19.3)	88(100)
アスピリン (<9mg/kg)	12(35.3)	7(20.6)	34(100)
Total	48(29.1)	30(18.2)	165(100)

* 一過性拡大も含む。

** 3カ月以内に正常化の認められた拡大性病変。

()内は各治療群における有所見者の割合：%

表2 急性期川崎病でのアスピリンの用量と肝障害

治 療	肝機能異常者*	患 者 数
アスピリン (>50mg/kg)	13(33.3)	39(100)
アスピリン (10~49mg/kg)	23(29.9)	77(100)
アスピリン (<9mg/kg)	4(15.4)	26(100)
Total	40(28.2)	142(100)

* 治療開始後 GOT または GPT が 50 I.U./l 以上となったもの。

()内は各治療群における有所見者の割合：%



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



川崎病はその原因については未だ不明であり、その原因的治療は現在のところ不可能であるが、この疾患自身は急性熱性疾患であり、Self-limitedであるので、現在治療の主眼はこの疾患に非常にしばしば伴う冠状動脈瘤の発生予防と、まれにみられる心筋梗塞の予防におかれている。この意味で本邦では急性期川崎病の治療にはアスピリンが標準的に用いられており、その量については過去においては 80 ~ 120 mg/kg/day の大量投与が行なわれたが、解熱等の消炎効果を得られないこと、冠動脈瘤の発生を阻止できないこと、肝障害等の副作用が認められること等から、次第に投与量が減る傾向にあり、現在 30 ~ 50 mg/kg/day が標準的投与量となっている。しかしアスピリンの抗血小板作用の点から見た場合、大量 ~ 中等量のアスピリンは血管壁 cyclooxygenase を抑制し、プロスタサイクリン産生を低下させ、むしろ血栓形成傾向に傾く可能性さえ考えられることから内科領域疾患においてはアスピリン少量療法が用いられることが多い。したがって現在の川崎病の治療に用いられている中等量のアスピリンがその目的の一つである抗血小板療法として適当であるのか、またアスピリンの量によって冠動脈瘤の発生に差がみられる可能性はあるのかという点に関しては議論のあるところである。

前年度本研究班分担研究報告においてわれわれは急性期川崎病にアスピリン少量投与を行ない、抗血小板療法としてアスピリン少量投与が十分であることを既に報告したが、今回はアスピリン少量投与を行なった時の冠動脈病変の発生につき検討したのでその点につき報告する。