

川崎病による巨大冠動脈瘤の危険因子に関する検討：
心後遺症がない群との比較研究

(分担研究：川崎病のサーベイランスとその解析に関する研究)

研究協力者：柳川洋

共同研究者：中村好一，小柳英樹*

要旨：川崎病全国調査で巨大冠動脈瘤を心後遺症として持つと報告された患者と、同一病院から性・年齢をマッチさせて選んだ対照について、発病後第20病日までの発熱状態、検査所見などの情報を入手した。患者・対照の69組を観察することができた。入院時の検査所見では、体温、好中球分画、CRP、GPT、血清電解質で両群に有意差が見られた。発病第20病日までの検査所見では、ヘマトクリット最低値、ヘモグロビン最低値、白血球最高値、血小板最低値、血小板最高値、アルブミン最低値、CRP最高値、GPT最高値で有意差が見られた。それぞれの検査所見の互いの影響を除去しても、入院時血清カリウム、血小板最低値、血小板最高値、CRP最高値で有意差が見られ、これらの因子が巨大冠動脈瘤の危険因子と考えられた。さらに、最高値・最低値が病初期よりも発病第11病日以降にある者、入院時にすでにGPTが上昇している者でリスクが高いことが推察された。しかし、これらのリスクは巨大冠動脈瘤に特異的なものではなく、川崎病による冠動脈瘤全般に当てはまる可能性も考察された。

見出し語：川崎病，巨大冠動脈瘤，危険因子。

研究目的：川崎病において、急性期の血栓形成やその後の虚血性病変出現のもとになる巨大冠動脈瘤についてのさまざまな検討がなされてきたが、発症の危険因子についてはあまり検討されていない。これは巨大冠動脈瘤が比較的稀な合併症であるため、危険因子を疫学的に検討できるほどの症例数が単独の医療機関では存在しないことによるものと考えられる。事実、1医療機関を受診した巨大冠動脈瘤合併例7例を他の20例と比較した例があるが、標本サイズが小

さいためか、統計学的に有意な差が認められた項目は少ない¹⁾。厚生省川崎病研究班ではこの問題を克服し、川崎病による巨大冠動脈瘤の危険因子を明らかにする目的で、川崎病全国調査のデータを基に巨大冠動脈瘤合併例と適切に選択された対照例の比較検討を行ったので、その概要を報告する。

対象と方法：厚生省川崎病研究班が実施した第12回川崎病全国調査（1991年，1992年の初診患

者を対象)²⁾、第13回川崎病全国調査(1993年、1994年の初診患者を対象)³⁾に報告された川崎病患者のうち、巨大冠動脈瘤ありと報告された者を本研究のソースとした。この中から初発例(再発例を除く)かつ初診日が第9病日以内の者(初診日が第10病日以降の者を除く)を選んだところ、合計158名の患者が存在した。1名の巨大冠動脈瘤を合併した患者に対して1名の対照を、同一医療機関を受診した川崎病患者で心後遺症なしと全国調査に報告された者の中から、性、年齢、受診時期をマッチさせて選んだ。1名の巨大冠動脈瘤症例に対して複数の対照候補者がいる場合には、巨大冠動脈瘤症例と初診日をもっとも近い者を対照とした。158名の巨大冠動脈瘤症例に対して以上の方法で対照が選択できた117名を本研究の調査対象とした。

上記の方法で抽出した巨大冠動脈瘤症例と対照症例について、初診時から第20病日までの情報を入手した。具体的には症例が受診した病院へ調査票を送付し、第20病日までのチャートを診療録より転記していただいた。調査項目は、発熱状態、心エコー検査所見、心電図所見、検査所見、薬剤投与状況である。

1995年10月に上記117組の症例が受診した99病院へ調査票を送付し、1996年1月末までに83病院(84%)から101組(86%)の症例に関する情報が得られた。

このうち、巨大冠動脈瘤症例として情報を収集したものの、冠動脈の最大径が8mm未満であった27組、転院などで情報が不足していた5組を除外した69組138名を解析の対象とした。

今回の解析は主として検査項目に焦点を当てて行った。それぞれの検査所見を入院時の値、第20病日までの最高値・最低値、及び最高値・

最低値を呈した病日について観察した。

統計学的検定においては、平均値の差の検定にはStudentのt検定、割合の差の検定にはYatesの補正を行ったカイ2乗検定を用いた。他の項目の影響を除去した平均値の差は、共分散分析を用いて観察した。いずれも有意確率(第1種の過誤の確率 $=\alpha$)が0.05以下の場合を統計学的に有意な差があると判断した。

結果:入院時の主な検査所見(巨大瘤群、対照群ともに50名以上で測定された項目)の平均値と標準偏差の観察、および平均値の差の検定を行った。体温、好中球(%), CRP, GPT, および電解質(血清ナトリウム, カリウム, クロール)で巨大瘤群と対照群の間に有意差が認められた。

主な検査所見の最高値・最低値の平均値と標準偏差、有意確率の観察を行った。すべての項目において両群間で有意差が認められた。なお、電解質については入院患者の場合には入院後にほとんどの例で輸液が行われ、その影響が大きいため、入院時所見のみを観察し、最高値・最低値の観察は行わなかった。

以上の項目は互いに影響を及ぼすので、相互の影響を除去した平均値の差の観察を共分散分析を用いて行った。観察した項目は入院時検査所見、最高値・最低値検査所見で有意差が観察された項目である。結果は、入院時カリウム(巨大瘤群で低値)、血小板最低値(巨大瘤群で低値)、血小板最高値(巨大瘤群で高値)、アルブミン最低値(巨大瘤群で低値)、CRP最高値(巨大瘤群で高値)の5項目で有意差が観察された。また、GPT最高値も有意ではないものの、かなり低い有意確率($\alpha=0.057$)が

観察された。

これらの検査所見を統合した原田のスコア⁴⁾を観察すると、巨大瘤群では対照群と比較して高い方へ偏っていた。

主な検査所見が最高値、最低値を呈した発病後の病日の観察を行った。病日の平均値は血小板最低値、GPT最高値以外で有意に巨大瘤群で高くなっていた。第11病日から第20病日まで最高・最低値を呈した者の割合は、ヘマトクリット最低値、ヘモグロビン最低値、白血球最高値、アルブミン最低値で有意に巨大瘤群で高かったが、GPT最高値では対照群の方が第11病日以降に最高値を呈した者の割合が高かった。

考察：川崎病の予後における最大の問題点は心後遺症であり、その中でも重篤なもののひとつとして巨大冠動脈瘤を挙げるができる。巨大冠動脈瘤の臨床所見⁶⁻⁷⁾やその後の経過観察⁸⁻¹²⁾の報告はあるが、出現頻度が1.1%（第12回川崎病全国調査）²⁾、1.0%（第13回川崎病全国調査）³⁾と低いため、危険因子の検討を行うにはある程度の症例数が必要となり、多施設共同研究とならざるを得ない。過去に厚生省川崎病研究班でガンマグロブリン投与にもかかわらず巨大冠動脈瘤を合併した例の情報を多施設から収集している¹³⁾が、今回の研究では対照群についても全国調査データから機械的に抽出して対象医療機関へ調査を依頼したので、医療機関における対照群選定の恣意性が全くない研究となった。

本研究における解析の結果、川崎病の予後に影響を及ぼす因子、たとえばヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、血清アルブミン値、CRP値などが巨大瘤群と対照

群で有意に異なっていることが明らかになった。とくに入院時の検査所見よりも最高値、最低値を呈したときの検査所見の方が有意に異なっている項目が多かった。さらに、巨大瘤群において最高値、最低値を呈した病日が遅い傾向が観察され、第11病日以降に最高値、最低値を呈した者の割合が高かった。巨大瘤群では2名を除いていずれもガンマグロブリンの投与を受けており、平均投与量も対照群より多いことから、不十分な治療によってこのような検査所見が観察されたとは考えにくい。以上のことから、むしろ、ガンマグロブリン投与など適切な治療にもかかわらず入院時よりも種々の状況が悪化していく例で巨大冠動脈瘤を合併すると考えた方がよからう。このようなことは多くの臨床医に認識されていることかもしれないが、定量的に示したのは本研究が初めてである。最近の報告¹⁴⁾では川崎病の臨床症状が遷延する者に重症の率が高いことが明らかになっており、本研究の結果もこれらの知見と矛盾しない。

電解質については、入院後の輸液により大部分が補正されるため、入院時の所見しか観察しなかった。その結果、入院時の血清ナトリウム、カリウム、クロール共に巨大瘤群と対照群で有意差があり、巨大瘤群で正常値よりもはずれた方向へシフトしていることが明らかとなった。さらに、共分散分析を用いての他の検査所見の影響を除去した平均値の比較においても、血清カリウムは巨大瘤群で有意に低いことが判明した。川崎病における電解質の変化についてはこれまでほとんど議論されたことはなく、特殊な症例において低ナトリウム血症が観察されたこと^{15,16)}が報告されているにすぎない。入院時の電解質の変化が川崎病の巨大冠動脈瘤の危険

因子と考えた場合、動脈の血管内皮細胞、平滑筋細胞の細胞内外における浸透圧の変化なども影響を及ぼしているのかもしれない^{17, 18)}。血管炎を介して冠動脈瘤をきたす高サイトカイン血漿¹⁹⁻²⁵⁾が電解質異常をもたらしているのか、あるいはサイトカインとは独立に電解質の変化が巨大冠動脈瘤を誘発しているのかは、今回の研究ではわからず、今後の免疫病理学的検討に期待したい。

肝障害の指標であるGPT値は、入院時、最高値共に巨大瘤群で有意に高い傾向が観察された。しかし、他の検査所見と異なり、巨大瘤群では対照群と比較して早い時期に最高値を呈した。巨大瘤群では入院時のGPT値がもっとも高く、その後低下していく者が多かった。これに対して対照群では入院後にGPTが上昇していく者が多かった。このことから対照群では入院後に投与されるアスピリン²⁶⁾によってGPTが軽度上昇するのに対し、巨大瘤群ではアスピリン投与とは無関係に病初期よりGPTの上昇が起こっている可能性も考えられる。いずれにしても、病初期からのGPTの上昇も巨大瘤形成と何らかの関連がある可能性が示唆された。

また、血小板最高値、同最低値、アルブミン最低値、CRP最高値が巨大瘤群と対照群では有意に異なっていたが、これらの項目は血小板最低値を除いて、いわゆる原田のスコア⁴⁾でも取り上げられており、合理的な結果といえる。

以上のように、合理的なデザインにより収集された巨大瘤群と対照群のデータを比較することにより、①入院時のカリウム低値、②第20病日までの血小板最低値低値、③同血小板最高値高値、④同CRP最高値高値、⑤ヘマトクリット最低値、⑥ヘモグロビン最低値、白血球最高値、

アルブミン最低値の出現が遅い(特に第11病日以後)場合、で巨大冠動脈瘤のリスクが高いことが推察された。さらに入院時のGPTの上昇も巨大冠動脈瘤形成に関与している可能性が示唆された。しかし、これらのリスクは巨大冠動脈瘤に特異的ではなく、川崎病による冠動脈瘤形成全般に当てはまる可能性も考察された。

稿を終えるにあたり、本調査にご協力いただきました83病院の小児科各位に感謝いたします。

文献

- 1) 篠原徹, 横山達郎. 巨大冠動脈瘤症例が多発した最近の川崎病. 小児科臨床 1996; 49: 427-433.
- 2) 厚生省川崎病研究班. 第12回川崎病全国調査成績. 小児科 1994; 35: 61-73.
- 3) 厚生省川崎病研究班. 第13回川崎病全国調査成績. 小児科 1996; 37: 363-383.
- 4) 原田研介. 川崎病に対するガンマグロブリン療法. 日大医誌 1992; 51: 783-786.
- 5) 中野博行, 上田憲, 斉藤彰博, 他. 川崎病における巨大冠動脈瘤(3度病変)の発生予測. Prog Med 1987; 7: 1565-1569.
- 6) 中野博行, 上田憲, 斉藤彰博, 他. 川崎病高度冠動脈病変(3度以上)の急性期臨床所見と自然経過. 小児科臨床 1987; 40: 2483-2488.
- 7) 中野博行. 川崎病病初期における巨大冠動脈瘤の臨床. Prog Med 1989; 9: 39-43.
- 8) 多田羅勝義, 篠原徳子, 橋本景子, 他. 川崎病巨大冠動脈瘤の予後. 日見誌

- 1987; 91: 2878-2883.
- 9) Tatara K, Kusakawa S. Long-term prognosis of giant coronary aneurysm in Kawasaki disease: an angiographic study. *J Pediatr* 1987;111:705-710.
- 10) 井上治, 赤木禎治, 加藤裕久. 巨大冠動脈瘤の自然歴. *Prog Med* 1989; 9: 7-12.
- 11) 小林富男, 曾根克彦, 小林敏宏, 他. 川崎病後の巨大冠動脈瘤症例の予後について. *群馬医学* 1990; No. 52: 201-204.
- 12) 三谷義英, 田村時緒, 田村真通. 当科における巨大冠動脈瘤の予後. *Prog Med* 1991; 11: 1801-1806.
- 13) 原田研介, 鮎沢衛, 唐澤賢祐, 他. 巨大冠動脈瘤合併例 (γ -globulin不応例) の発症予測に関する検討. 厚生省心身障害研究 小児の心身障害予防, 治療システムに関する研究 平成6年度研究報告書 1995: 52-54.
- 14) 香坂隆夫, 武内可尚, 野間清司, 他. 川崎病の冠動脈瘤の発症と症状との関連. *日児誌* 1996; 100: 1076-1084.
- 15) 大滝晋介, 芳賀恵一, 板垣勉. 意識障害と抗利尿ホルモン分泌異常症候群をきたした川崎病の1例. *小児科臨床* 1988; 41: 380-383.
- 16) 岡田満, 藤山忠清, 山本隆, 他. 意識障害と低ナトリウム血症をきたした川崎病の1例. *小児科臨床* 1989; 42: 1473-1476.
- 17) 増田弘毅, 直江史郎, 田中昇. 川崎病 (MCLS) における冠動脈の病理学的研究: 特に冠動脈炎と動脈瘤の形態発生に関連して. *脈管学* 1981; 21: 899-912.
- 18) 高橋啓, 広田暉子, 直江史郎, 他. 川崎病後遺動脈病変における冠動脈内膜肥厚の組織学的検討 (1). *脈管学* 1991; 31: 17-25.
- 19) 松原知代. 川崎病における cytokine に関する研究 第4編 血清中 interleukin 6 活性および tumor necrosis factor-alpha 値について, 麻疹およびアナフィラクトイド紫斑病との比較も含めて. *アレルギー* 1991; 40: 147-154.
- 20) 坂田耕一, 尾内善四郎. 川崎病とサイトカイン. 今西二郎, 淀井淳司, 編. サイトカイン: 基礎から臨床応用まで. 東京: 医歯薬出版, 1992: 123-126.
- 21) 橋田哲夫, 河村栄美子, 大河内正和, 他. 川崎病の γ グロブリン療法によるサイトカインの変化: IL-6, sIL-2R, IFN- γ および TNF- α の測定. *Prog Med* 1993; 13: 1387-1390.
- 22) Kato H, Hara T, Inoue O, et al. Current issues in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35: 464-471. 2
- 23) 神宮政男, 延永正. 血管炎とサイトカイン. *日本臨床* 1994; 52: 2012-2017.
- 24) 古川漸. 川崎病の免疫学的背景. *Prog Med* 1995; 15: 1141-1149.
- 25) Eberhard BA, Andersson U, Laxer RM, et al. Evaluation of the cytokine response in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:199-203. 2
- 26) 浅井利夫. アスピリン療法. 川崎富作, 重松逸造, 濱島義博, 他編. 川崎病. 東京: 南江堂, 1988: 246-253.



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



要旨:川崎病全国調査で巨大冠動脈瘤を心後遺症として持つと報告された患者と、同一病院から性・年齢をマッチさせて選んだ対照について、発病後第 20 病日までの発熱状態、検査所見などの情報を入手した。患者・対照の 69 組を観察することができた。入院時の検査所見では、体温、好中球分画、CRP、GPT、血清電解質で両群に有意差が見られた。発病第 20 病日までの検査所見では、ヘマトクリット最低値、ヘモグロビン最低値、白血球最高値、血小板最低値、血小板最高値、アルブミン最低値、CRP 最高値、GPT 最高値で有意差が見られた。それぞれの検査所見の互いの影響を除去しても、入院時血情カリウム、血小板最低値、血小板最高値、CRP 最高値で有意差が見られ、これらの因子が巨大冠動脈瘤の危険因子と考えられた。さらに、最高値・最低値が病初期よりも発病第 11 病日以降にある者、入院時にすでに GPT が上昇している者でリスクが高いことが推察された。しかし、これらのリスクは巨大冠動脈瘤に特異的なものではなく、川崎病による冠動脈瘤全般に当てはまる可能性も考察された。