

原 著

川崎病急性期における冠動脈拡張と大動脈弁閉鎖不全、心嚢液貯留、および左室拡張末期径の関係

阿久澤 大智¹⁾, 渡辺 健¹⁾, 日高 優²⁾, 沼田 寛¹⁾, 榊野 浩彰¹⁾, 吉岡 孝和¹⁾, 秦 大資¹⁾¹⁾ 公益財団法人 田附興風会 医学研究所北野病院 小児科²⁾ 京都大学大学院 医学研究科 医学統計生物情報学

Relationships of Coronary Artery Dilation with Aortic Regurgitation, Pericardial Effusion, and Left Ventricular End-Diastolic Diameter in the Acute Phase of Kawasaki Disease

Daichi Akuzawa¹⁾, Ken Watanabe¹⁾, Yu Hidaka²⁾, Hiroshi Numata¹⁾, Hiroaki Masuno¹⁾, Takakazu Yoshioka¹⁾, and Daisuke Hata¹⁾¹⁾ Department of Pediatrics, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Osaka, Japan²⁾ Department of Biomedical Statistics and Bioinformatics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

Background: The prevention of coronary artery aneurysm is important in the treatment of Kawasaki disease (KD). Thus, the ability to predict the risk of coronary dilation before initiating therapy would be very useful. In this study, patients suspected of KD underwent echocardiography and were evaluated for specific findings. We observed for specific changes that occurred in the course of KD, including when they appeared and their association with coronary dilation ($Z \geq 2.5$).

Methods: We evaluated 169 patients diagnosed with KD. We analyzed the associations of coronary dilation with specific echocardiogram findings, including tricuspid regurgitation, pulmonary regurgitation, mitral regurgitation, aortic regurgitation (AR), pericardial effusion (PE), left ventricular end-diastolic diameter, and left ventricular ejection fraction, during hospitalization using univariate and multivariate analyses.

Results: Univariate and multivariate analyses showed that AR, PE, and left ventricular dilation were significantly associated with coronary dilation. Specifically, AR preceded coronary dilation, and its positive predictive value for coronary dilation was 30%, sensitivity was 42%, and specificity was 76%.

Conclusions: AR, PE, and left ventricular dilation were associated with coronary dilation, with AR preceding its occurrence. Therefore, patients with KD with AR early in the diagnosis require careful follow-up. Furthermore, prompt intravenous immunoglobulin therapy should be considered.

Keywords: Kawasaki disease, coronary aneurysm, aortic regurgitation, pericardial effusion, left ventricular end-diastolic diameter

背景: 川崎病は冠動脈瘤の予防が重要であり、事前に冠動脈拡張リスクの高い患者を把握できれば治療上有用である。我々は川崎病患者に対して特定の心エコー所見を評価しているが、この変化により早期に冠動脈拡張を予測できる可能性があると考え、心エコー所見と冠動脈径 Z スコア (Z) と関連性について検討した。

方法: 川崎病で当科に入院した 169 例を対象に、入院期間中の三尖弁閉鎖不全、肺動脈弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁閉鎖不全 (AR)、心嚢液 (PE)、左室拡張末期径、左室駆出率と $Z \geq 2.5$ を

2022 年 3 月 31 日受付, 2022 年 4 月 26 日受理

著者連絡先: 〒530-8480 大阪府大阪市北区扇町 2 丁目 4-20 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院小児科 阿久澤大智
doi: 10.9794/jspccs.38.94

満たす冠動脈拡張との関連性を検討した。

結果：AR, PE, LVDd の拡大は、単変量・多変量解析ともに $Z \geq 2.5$ を満たす冠動脈拡張と有意な関連を示した。そのなかで AR は冠動脈拡張以前に出現する割合が最も高く、 $Z \geq 2.5$ の冠動脈拡張に対する陽性適中率 30%，感度 42%，特異度 76%であった。

結論：川崎病において AR, PE, LVDd 拡大は冠動脈拡張を伴う症例に多く、特に AR については発症早期に出現し、冠動脈拡張の予測に有用と考えられた。AR が認められた場合、速やかな治療開始が考慮される。

背景

川崎病は、乳幼児期に好発する血管炎であり、冠動脈瘤（CAA, coronary artery aneurism）を予防するため適切な時期に免疫グロブリン療法（IVIG, intravenous immunoglobulin）を開始することが重要である。当科では川崎病が疑われる全症例に対して定期的な心エコー検査を行い、CAA 評価に加えて冠動脈周囲炎、心外膜炎、心筋炎、左心機能および各弁逆流について評価している。冠動脈周囲炎については、冠動脈周囲輝度の上昇を参考とし、心筋炎については、僧帽弁閉鎖不全（MR, mitral regurgitation）、左室拡張末期径（LVDd, left ventricular end-diastolic diameter）、駆出率（LVEF, left ventricular ejection fraction）および心筋組織のエコー輝度上昇を、心外膜炎の強さについては心嚢液（PE, pericardial effusion）および心外膜組織のエコー輝度上昇を参考として評価している。そのなかで、入院経過中 Z スコア（Z）が 2.5 以上の冠動脈拡張（以下、冠動脈拡張）を来す症例の多くに大動脈弁閉鎖不全（AR, aortic regurgitation）が認められる傾向があった。これまで、CAA 形成症例に AR を合併するという報告がされているが^{1,2)}、既報は慢性期症例を対象とした研究が主であり、冠動脈拡張に先行して出現する AR については検討されていなかった。また当院では、LVDd 拡大や、MR 増悪がみられる症例に対して、心血管系への負荷を軽減する目的で利尿薬を使用し、さらに高血圧を合併する症例に対しては降圧薬を使用している。しかし、容量負荷や高血圧が冠動脈拡張と関連するのか、我々が調べた限り統計学的に検討した研究は行われていなかった。以上を踏まえ、本研究ではルーチンで行われる心エコー所見が冠動脈拡張を予測する指標として活用できるか示唆を得るため、心エコー所見と冠動脈拡張の関連を検討することを目的とした。あわせて、血圧やその他冠動脈拡張リスクと考えられた因子についても冠動脈拡張との関連を検討した。冠動脈拡張リスク因子と示唆された心エコー所見については、その出現時期についても検討を行った。

対象と方法

解析対象

2017 年 4 月から 2020 年 3 月までの間に、川崎病診断基準³⁾に則り、川崎病または不全型川崎病と診断され当院に入院した患者 179 例のうち、急性期のバイタルサインにおける記録が欠損していた 5 例、他院において初回 IVIG 治療を行われた 3 例、他院において感染症として治療され第 10 病日以降に当院に転院となった 2 例を除外した 169 症例を解析対象とした（Fig. 1）。

倫理的配慮

本研究は、公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院倫理委員会の審査承認を得て実施し（番号：2201017）、病院ホームページへの記載によりオプトアウトの機会を設けた。

治療方法

1st line は急性期に 5% 非修飾型静注用免疫グロブリン製剤による IVIG 2g/kg（24 時間投与）、

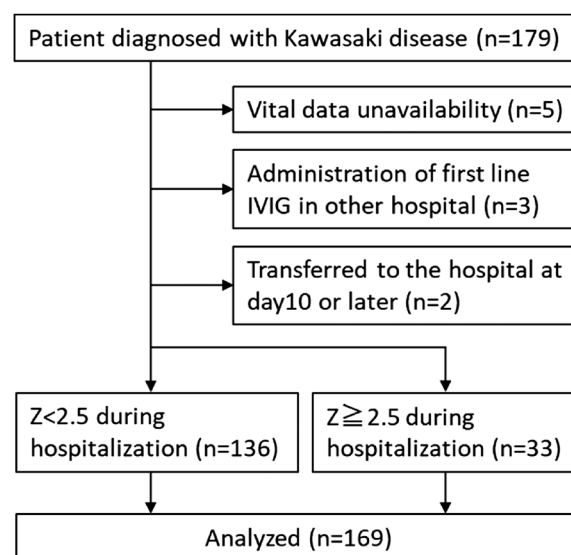


Fig. 1 Flow diagram showing the exclusion process before univariate analysis

aspirin 30mg/kg/day 投与を行い、C-reactive protein (CRP) が概ね陰性化した後に aspirin を 5mg/kg/day に減量した。なお、肝障害がある場合は、aspirin の代替薬として flurbiprofen 5mg/kg/day を用いた。2nd line は、初回 IVIG 終了後 24 時間以降も発熱が続く場合に 1st line と同様の IVIG, aspirin 治療に加えて、methylprednisolone (30mg/kg/day を 3 日間投与)、ulinastatin (5,000 単位/kg/回、上限 50,000 単位/回を 1 日 6 回連日投与し CRP 低下に合わせて漸減中止) により行った。3rd line は定型的な方法はなく、該当した 3 症例のうち 1 例目は prednisolone 1mg/kg/day, cyclosporin 4mg/kg/day 内服を、2 例目、3 例目は infliximab 5mg/kg 単回投与を行った。冠動脈拡張を伴う 33 例のうち、1st line のみで治療したのは 18 例、2nd line まで施行したのが 12 例、3rd line まで施行したのは 3 例であった。冠動脈拡張を伴わないのは 136 例のうち、1st line のみで治療した 102 例、2nd line まで施行した 34 例であった。入院期間中の心エコー検査について、評価頻度は症例により異なるが、概ね入院日、1st line IVIG 開始日、2nd line IVIG 開始日、さらに治療開始後は約 1~3 日に 1 回の頻度で評価を行った。

評価項目

本研究では、入院中の冠動脈拡張の有無を評価項目とした。2020 年改訂版「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」⁴⁾ および米国心臓協

会のステートメント⁵⁾に基づき、 $Z \geq 2.5$ (発症 30 日以内に退縮したものを含む) を満たすものを冠動脈拡張と定義した。そのうち、発症 30 日以上経過しても $Z \geq 2.5$ を満たすものを CAA (小瘤 $2.5 \leq Z < 5$, 中等瘤 $5 \leq Z < 10$, 巨大瘤 $10 \leq Z$) と定義した。また実測値に基づく分類は、2003 年改訂版「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」に基づき、発症 30 日以上経過しても $4\text{mm} \leq$ 内径を満たすものを CAA, そのうち、 $8\text{mm} <$ 内径を満たすものを巨大瘤と定義した⁶⁾。さらに、冠動脈拡張のリスク因子となることが示唆された心エコー所見について、冠動脈拡張症例において川崎病発症日を起点 (第 1 病日) としてそれらの心エコー所見が確認されるまでの日数を評価した。

心エコー所見の評価方法

心エコー検査は Philips EPIQ7 を用い、全症例とも同一の小児循環器専門医の立ち会いのもと計測を行った。冠動脈の評価については Z score project による Coronary Z score Calculator Version 4.0 を用い⁷⁾, seg1, seg5, seg6, seg11 のうち Z が最大のものを Z max とした。弁逆流の評価については、カラードプラをアーチファクトが出ない最大表示とした上で計測を行い、房室弁逆流では弁下部に局限し便宜上流速が計測できないものを trace (Fig. 2A, 2B), カラーシグナルが心房後壁に達しないものを mild (Fig. 2C), カラーシグナルが心房後壁に達したものを

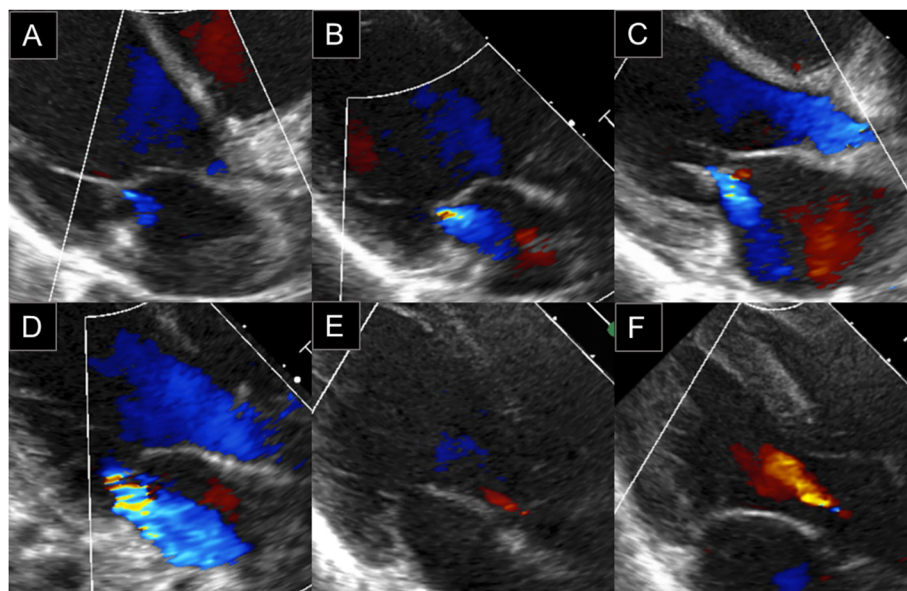


Fig. 2 Classification of valvular regurgitation

(A) MR trace, (B) MR trace, (C) MR mild, (D) MR moderate, (E) AR trace, (F) AR mild
AR, aortic regurgitation; MR, mitral regurgitation

moderate (Fig. 2D), 心房心室容量負荷がみられるものを severe と定義した. 肺動脈弁閉鎖不全 (PR, pulmonary regurgitation) については, 弁下部に局限しているものを trace, trace と moderate の間を mild, 左右肺動脈で逆流が明らかなものを moderate, 右室容量負荷がみられるものを severe と定義した. AR については, 弁下部に局限しているものを trace (Fig. 2E), カラーシグナルが僧帽弁前尖を超えないものを mild (Fig. 2F), カラーシグナルが僧帽弁前尖を超えるものを moderate, 左房左室容量負荷がみられるものを severe と定義した. 三尖弁閉鎖不全 (TR, tricuspid regurgitation), PR は通常でも trace 程度はみられることが多いため, 経過中に mild 以上となり退院約 1 か月後の外来で軽減したものを変化あり(+)とし, MR, AR は通常はみられないことが多いことから入院中に trace 以上で出現し退院 1 か月後の外来受診時に消失が確認できたものを変化あり(+)とした. PE は, 水平断面, 左室短軸断面, 左室長軸断面の 3 方向で心臓全体をスキャンし, 左室自由壁, 右室自由壁の臓側心膜および壁側心膜の間に拡張期に 1mm 以上で測定可能, もしくは心尖部に 5mm 以上で測定可能な液貯留を認める場合に変化あり(+)とした. LVEF の算出には, 左室短軸断面で計測した拡張末期径, 収縮末期径を用いた.

統計学的解析

冠動脈拡張群と非拡張群の臨床的な患者背景について, 連続変数 (発症時月齢, 初回 IVIG 開始病日, 入院経過中の D-dimer 最高値 [D-dimer max], CRP 最高値 [CRP max], アルブミン最低値 [Alb min], 最大左室拡張末期径 [%LVDd max], 左室最低駆出率 [LVEF min], 最高収縮期血圧 [sBP max, systolic blood pressure max]) はデータの特性に応じて Student の *t* 検定または Mann-Whitney の *U* 検定による比較を行った. カテゴリ変数 (性別, 月齢 < 6 か月の有無, 群馬スコア⁸⁾ ≥ 5 点の有無, 不全型川崎病の有無, 再発の有無, 初回 IVIG 不応の有無, 入院中心エコー検査で確認された TR, PR, MR, AR, PE および %LVDd $\geq 105\%$ の有無) の比較には Fisher の正確検定を行った. 冠動脈拡張に対する心エコー所見 (MR, AR, PE, %LVDd) の関連の検討には, 単変量および多変量ロジスティック回帰分析を用いた. CAA 形成については, 心エコー所見以外にもいくつかの臨床的背景がリスク因子となることが示唆されている⁴⁾. 本研究では冠動脈拡張症例が比較的少数であるため, 多変量ロジスティック回帰分析では傾向スコアを用いてこれらの変数による影響を調整した. まず, Table

1 に示された患者背景のうち, $p < 0.10$ を満たす項目を説明変数として各心エコー所見 (MR, AR, PE, %LVDd $\geq 105\%$) 出現の有無を予測する傾向スコアを算出した (%LVDd max については ROC 曲線を作成し, 冠動脈拡張に対する感度, 特異度の合計が最大となる 105% をカットオフに設定した). 次に, 各心エコー所見 (MR, AR, PE, %LVDd $\geq 105\%$) 出現の有無を説明変数, 算出された傾向スコアを共変量として, 冠動脈拡張の有無を目的変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った. さらに, 冠動脈拡張の予測因子と示唆された心エコー所見の出現時期について検討するため, 冠動脈拡張症例を対象として, 各心エコー所見の出現病日および冠動脈径が最大値に達した病日について中央値, 第 1, 第 3 四分位点を算出した. さらに各心エコー所見が冠動脈拡張 (冠動脈径が最大化した際に $Z \geq 2.5$ を超える) の予測因子として利用できるか検討するため, Z max 記録病日以前に出現した各心エコー所見のみを対象に, Z max ≥ 2.5 に対する陽性適中率, 感度, 特異度を算出した. 統計学的解析には EZR Version 1.51 を用いた.

結 果

臨床的患者背景

本研究の対象者 169 例のうち, 冠動脈拡張症例 (以下, 拡張症例) が 33 例 (19.5%), うち 1 か月以内に瘤が退縮した一過性拡大症例は 27 例 (16.0%), 1 か月以上瘤が残存した CAA 症例は 6 例 (3.6%) であった. 川崎病発症 1 か月までの間にみられた拡張症例の内訳は, 小瘤 29 例 (17.2%), 中等瘤 3 例 (1.8%), 巨大瘤 1 例 (0.6%) であった. 川崎病発症 1 か月以降に認められた CAA 症例の内訳は小瘤 5 例 (3.0%), 中等瘤 1 例 (0.6%), 巨大瘤 0 例 (0%) であった. なお, 実測値により CAA を定義した場合, 川崎病発症 1 か月以降に認められた巨大瘤 (8mm < 内径) は 0 例 (0%), 瘤 (4mm < 内径 ≤ 8 mm) は 1 例 (0.6%) であった. 治療経過について, 拡張症例のうち 1st line のみで治療したのは 18 例 (54.5%), 2nd line まで施行したのが 12 例 (36.4%), 3rd line まで施行したのは 3 例 (9.1%) であった. 一方, 非拡張症例のうち, 1st line のみで治療したのは 102 例 (75.0%), 2nd line まで施行したのは 34 例 (25.0%) であった. 患者背景について, 不全型症例は 26 例 (15.4%), 再発症例は 12 例 (7.1%) であった.

対象者の臨床的患者背景および観察期間中の治療結果を Table 1 に示す. 発症時月齢については拡張症

Table 1 Characteristics and clinical outcome

		Dilation+ n=33	Dilation- n=136	p value
Patient characteristics	Male gender	14 (42%)	72 (53%)	0.333
	Age in month	26 (11-42)	31 (18-50)	0.108
	Age of onset < 6 month	6 (18%)	7 (5%)	0.022
	High risk in Gunma score (score \geq 5)	18 (55%)	61 (45%)	0.337
	Incomplete Kawasaki disease	4 (12%)	22 (16%)	0.788
	Recurrent Kawasaki disease	5 (15%)	7 (5%)	0.059
Clinical outcome	1st line IVIG resistance	15 (46%)	34 (25%)	0.031
	initiation date of first line therapy	4 (2-5)	5 (4-5)	0.009
	sBP max	122 (9.3)	120 (8.9)	0.295
	Albumin min	3.2 (3.1-3.6)	3.4 (3.1-3.6)	0.663
	D-dimer max	2.3 (1.4-3.5)	2.6 (1.9-4.4)	0.127
	CRP max	5.5 (1.4-14.6)	5.2 (1.2-12.6)	0.556
	TR+	7 (21%)	26 (19%)	1
	PR+	1 (3%)	0 (0%)	0.195
	MR+	30 (91%)	98 (72%)	0.024
	AR+	23 (70%)	23 (17%)	< 0.001
	PE+	22 (67%)	34 (25%)	< 0.001
	%LVDd max	105 (100-108)	102 (91-105)	0.001
	%LVDd \geq 105%	27 (82%)	73 (54%)	0.003
	LVEF min	0.61 (0.52-0.63)	0.61 (0.46-0.63)	0.688

Categorical variables are summarized as numbers and percentages and the Fisher's exact test was used to compare between-group (Dilation+ or Dilation-). Continuous variables are summarized as the median and interquartile range and the Mann-Whitney *U*-test was used to compare between-group. For only sBP max, Student's *t*-test was used.

AR, aortic regurgitation; CRP, C-reactive protein; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; MR, mitral regurgitation; PE, pericardial effusion; PR, pulmonary regurgitation; TR, tricuspid regurgitation

例では 26 か月 (IQR: 11~42 か月), 非拡張症例では 31 か月 (IQR: 18~50 か月) となり 2 群間で差を認めなかったが, 生後半年未満の割合は, 拡張症例では 6 例 (18.2%), 非拡張症例では 7 例 (5.1%) となり, 拡張症例に多い傾向が認められた。再発症例の割合についても, 拡張症例では 5 例 (15.2%), 非拡張症例では 7 例 (5.1%) であり, 拡張症例に多い傾向が認められた。性別, 群馬スコアが 5 点以上の症例, 不全型症例の割合はいずれも 2 群間で差が認められなかった。

観察期間中の治療経過については, 初回 IVIG 不応の割合は拡張症例で 15 例 (45.5%), 非拡張例では 34 例 (25.0%) となり, 冠動脈拡張症例で多い傾向がみられた。初回 IVIG 開始日は拡張症例では 4 日 (IQR: 2~5 日), 非拡張症例では 5 日 (IQR: 4~5 日) となり, 拡張症例で早い傾向がみられた。検査所見については, 収縮期血圧最高値, Albumin 最小値, D-dimer 最大値, CRP 最大値のいずれにおいても 2 群間で差が認められなかった。

心エコー所見については, MR, AR, PE が拡張症例に多い傾向がみられた。その内訳は, MR は拡張症例で 30 例 (90.9%) (trace 27 例, mild 3 例), 非拡張症例で 98 例 (72.1%) (trace 82 例, mild 13 例,

moderate 3 例), AR は拡張症例で 23 例 (69.7%) (trace 23 例), 非拡張例で 23 例 (16.9%) (trace 21 例, mild 2 例), PE は拡張症例で 22 例 (66.7%), 非拡張症例で 34 例 (25.0%) であった。%LVDd max は拡張症例で 105% (IQR: 100~108%), 非拡張症例で 102% (IQR: 91~105%) であり, 拡張症例で高くなる傾向がみられた。さらに, %LVDd max については ROC 曲線を作成し, 冠動脈拡張に対する感度, 特異度の合計が最大となる 105% をカットオフとして症例数の割合を改めて検討したところ, %LVDd max が 105% 以上となった症例は, 拡張症例で 27 例 (81.8%), 非拡張例で 73 例 (53.7%) となり, 拡張症例で多い傾向がみられた。TR, PR, LVEF min はいずれも 2 群間で差が認められなかった。

心エコー所見と冠動脈拡張の関連

心エコー所見 (MR, AR, PE, %LVDd) と冠動脈拡張との関連を検討した結果 (Table 2), MR における交絡要因調整前のオッズ比は 3.9 (95%CI: 1.1-13.5), 調整後のオッズ比は 2.8 (95%CI: 0.8-10.0) であった。AR における交絡要因調整前のオッズ比は 11.3 (95%CI: 4.7-26.9), 調整後のオッズ比は 9.9 (95%

Table 2 Echocardiographic findings associated with coronary dilation ($Z \geq 2.5$), univariate and multivariable logistic regression analysis

	Unadjusted		Adjusted	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
MR	3.9 (1.1–13.5)	<i>p</i> =0.03	2.8 (0.8–10.0)	<i>p</i> =0.118
AR	11.3 (4.7–26.9)	<i>p</i> <0.001	9.9 (4.0–24.5)	<i>p</i> <0.001
PE	6.0 (2.6–13.6)	<i>p</i> <0.001	4.4 (1.9–10.5)	<i>p</i> <0.001
%LVDd max \geq 105%	3.8 (1.5–10.0)	<i>p</i> =0.004	3.6 (1.4–9.5)	<i>p</i> =0.008

OR, odds ratio

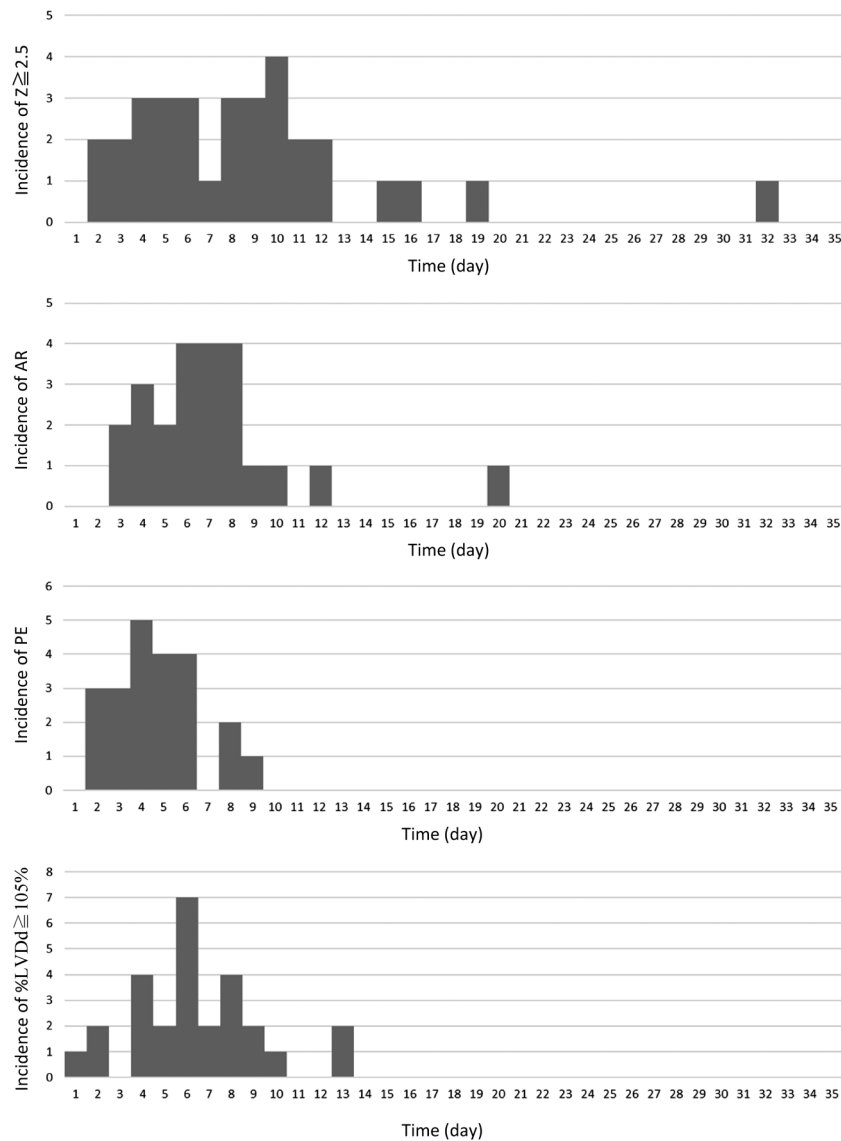


Fig. 3 Incidence of $Z_{\max} \geq 2.5$, AR, PE and %LVDd \geq 105%

AR, aortic regurgitation; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; PE, pericardial effusion

CI: 4.0–24.5)であった。PEにおける交絡要因調整前のオッズ比は6.0 (95%CI: 2.6–13.6), 調整後のオッズ比は4.4 (95%CI: 1.9–10.5)であった。LVDd拡大

(%LVDd \geq 105%)における交絡要因調整前のオッズ比は3.8 (95%CI: 1.5–10.0), 調整後のオッズ比は3.6 (95%CI: 1.4–9.5)であった。

Table 3 The date of Zmax, AR, %LVDd \geq 105% and PE

	n	Median (day)	IQR (day)
Zmax	33	8	5.0–11.0
AR	23	7	5.0–8.0
PE	22	4.5	3.3–6.1
%LVDd max \geq 105%	27	6	2.0–8.0

The date of each ultrasonographic change is summarized by the median and IQR.

AR, aortic regurgitation; IQR, interquartile range; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; PE, pericardial effusion

Table 4 PPV, Sn and Sp of AR, PE and %LVDd \geq 105% for the detection of coronary dilation

	n	PPV (%)	Sn (%)	Sp (%)
AR	14	30	42	76
PE	7	13	21	64
%LVDd max \geq 105%	11	11	33	35

Ultrasonographic changes appeared before maximal coronary dilation (Zmax \geq 2.5) are only analyzed.

AR, aortic regurgitation; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; PE, pericardial effusion; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity

冠動脈拡張と AR, PE 出現の時間的關係について

拡張症例 33 例を対象として、冠動脈拡張との関連性が示唆された AR, PE, LVDd 拡大について入院期間中の出現時期を検討した結果、AR は 23 例に所見が認められ、出現日中央値は 7.0 (IQR: 5.0–8.0) であった。LVDd 拡大 (%LVDd \geq 105%) については 27 例に所見が認められ、出現日中央値は 6.0 (IQR: 2.0–8.0) であった。PE は 22 例に所見が認められ、出現日中央値は 4.5 (IQR: 3.3–6.1) であった。また、Z が最大値をとる日の中央値は、8.0 (95%CI: 5.0–11.0) であった (Fig. 3, Table 3)。さらに、AR, PE, LVDd 拡大 (%LVDd \geq 105%) 所見のうち、Z max が 2.5 以上となる日以前に出現した所見に限り、改めて冠動脈拡張 (Z \geq 2.5) に対する各心エコー所見の予測性を検討したところ、AR は拡張症例 33 例のうち 14 例 (42.4%)、非拡張症例 136 例のうち 32 例 (23.5%) に認められ陽性適中率 30%、感度 42%、特異度 76%、PE は拡張症例 33 例のうち 7 例 (21.2%)、非拡張症例 136 例のうち 49 例 (36.0%) に認められ陽性的中率 13%、感度 21%、特異度 64%、LVDd 拡大 (%LVDd \geq 105%) は拡張症例 33 例のうち 11 例、非拡張症例 136 例のうち 86 例 (63.2%) に認められ陽性適中率 11%、感度 33%、特異度 35% であった (Table 4)。

考 察

CAA における臨床的背景

川崎病罹患後に Z \geq 2.5 を満たす冠動脈拡張の頻度は海外報告と比較すると本研究で低く (19.5% vs 26%)⁹⁾、本邦の全国統計と比較すると本研究で高い結果となった (19.5% vs 12.5%)¹⁰⁾。全国統計と比較して冠動脈拡張の頻度が高くなった要因は、小瘤の頻度が本研究で高くなった影響であり、小瘤 (全国統計 10.1% vs 本研究 17.2%)、中等瘤 (全国統計 2.12% vs 本研究 1.8%)、巨大瘤 (全国統計 0.33% vs 本研究 0.6%) であった。本研究で、小瘤の頻度が高くなった要因としては、①当院では冠動脈拡張リスクが高いと病初期の心エコー所見より判断した際、心エコーの回数を上げて評価しており (心エコー施行頻度は、CAA 症例では全入院期間中平均 2.5 日に 1 回、全症例では平均 3 日に 1 回)、短期間だけ Z \geq 2.5 を満たす軽症例をより多くカウントした可能性や、②当院では群馬スコア 5 点以上の症例に対するプレドニゾロン初期併用療法を行っていないため治療選択の違いが影響した可能性 (初回治療不応例の割合は全国統計と比較し当院で多い、全国統計 20.4% vs 本研究 28.9%) が考えられた。

発症時の年齢については、2 歳未満で急性期 CAA 合併率が高くなることや¹¹⁾、年齢が低いほど CAA 合併率が高いことが報告されているが⁹⁾、本研究でも同様の傾向が示された。また、CAA 形成症例で初回治療不応例が多い傾向が認められたが、群馬スコア 5 点以上の患者割合は CAA 形成症例と CAA 非形成症例で差は認められなかった。しかし、群馬スコア評価項目の 1 つである初回治療開始病日についてみると、冠動脈拡張例で治療開始日が早い傾向がみられた。初回 IVIG 投与の遅れにより CAA 形成リスクが高まることは明らかであるが、早期の初回 IVIG 投与に関しては、投与のタイミングが第 5 病日未満であると CAA 形成リスクが高くなるという報告や¹²⁾、むしろ早期に投与したほうが CAA 形成リスクは低くなるという報告もあり¹³⁾、一定の結論が得られていない。早期に IVIG 投与を行った症例のなかに、発症早期に冠動脈拡張がみられる重症例が偏っていたのか、もしくは川崎病自体に IVIG 効果の得られやすい時期が存在するのか、さらに検討を行う必要がある。

AR, PE, LVDd 拡大と CAA の関係

本研究により、心エコー所見のうち AR, PE, LVDd 拡大所見 (%LVDd \geq 105%) が冠動脈拡張に関連し

ていることが示唆された。さらに、冠動脈拡張 ($Z \geq 2.5$) 出現以前に出現した所見に限り改めて冠動脈拡張 ($Z \geq 2.5$) に対する予測性を検討すると、AR のみ冠動脈拡張前に出現する割合が高く、冠動脈拡張を予測する上で有用な指標であると考えられた。

CAA 形成症例に AR を合併する症例が多くみられるという報告はこれまでに 2 文献あり、一方は Nakano らが大動脈造影を用いて評価したもので¹⁾、もう一方は新垣らが超音波検査を用いて評価したものである²⁾。しかし、両者ともに慢性期症例を評価対象としており、AR が CAA 形成に先行して出現するかについては検討されていなかった。川崎病における AR について、逆流が急性期一過性に認められる場合と、心内膜の線維化、弁肥厚や心筋梗塞などの器質的な変化を伴い、罹患後長期にわたって認められる場合とが報告されている^{14, 15)}。本研究で対象とした AR は川崎病治療後に全例消失していることから、急性期一過性に弁逆流が認められものであり、このような症例で冠動脈拡張リスクが高くなることが示唆された。

弁の炎症は、大動脈弁のほうが僧帽弁よりも早期に弁両面に広がるとされている¹⁶⁾。さらに、弁炎の合併率は大動脈弁で高く^{16, 17)}、川崎病罹患後に大動脈基部が拡大するという報告もみられる¹⁸⁾。これらの報告から、川崎病の炎症は大動脈弁周囲にもっとも早期に到達し、弁基部を介して弁全体に広がる機序が推定され、AR が冠動脈拡張よりも早期に出現し、CAA 形成と高い関連性を示した背景因子と推測される。

PE について、これまでも冠動脈輝度が高い症例で多く認められると報告され¹⁹⁾、CAA 形成との関連性が指摘されている²⁰⁾。Gidding らは、CAA 形成症例に MR と PE (PE は収縮期・拡張期に心嚢液が確認されるものと定義) が多く認められ、両者がみられる場合、感度 70%、特異度 89% で CAA の形成を予測できると報告している²⁰⁾。しかし本研究においては、PE は単変量解析、多変量解析ともに冠動脈拡張と有意に関連することが示されたものの、冠動脈拡張以前にみられる所見に限って解析すると陽性的中率、感度、特異度とも低く、冠動脈拡張を予測する上で有用な指標とは考えられなかった。

MR は川崎病に合併する弁膜症として最も多く、先行研究では、CAA 形成症例の約 6 割に MR を合併し²⁰⁾、川崎病急性期症例全体では約 26% に MR を合併していたと報告されている²¹⁾。しかし本研究においては、単変量解析で CAA 形成と有意な関連を認めたものの、多変量解析では有意な関連を認めなかった。本研究では、CAA 形成症例の 91% (30 例/33

例)、CAA 非形成症例の 72% (98 例/136 例) に MR 所見が認められ、CAA 形成症例において高い割合で MR が検出された。MR 検出率が従来報告よりも高くなった要因として、小瘤検出率が高くなった要因と同様に、CAA リスクが高いと判断した症例で心エコーの施行頻度を高めたことにより短期間で消失する軽症の MR trace 所見 (Fig. 2A) を多くカウントした可能性が考えられた。大動脈弁と比較して僧帽弁は冠動脈起始部から解剖学的に離れており、さらに腱索によって心筋と繋がるため、汎心筋炎や²¹⁾、それに伴う乳頭筋機能低下¹³⁾、LVDd 拡大など冠動脈炎以外の複数の要素の影響を受けやすい条件にある。そのような大動脈弁との解剖学的な条件の違いにより冠動脈拡張との関連性が低くなった可能性がある。

これまで、川崎病急性期における CAA 形成と LVDd 拡大の関連性について指摘した報告はないが、川崎病急性期に左心機能が障害されることについては複数報告されており²²⁻²⁴⁾、慢性期に心筋組織に肥大や変性などの組織学的変化を残す場合もあるとされる²⁵⁾。急性期 CAA を伴う川崎病では、長軸方向および円周方向のグローバルストレインが低下し²²⁾、IVIG 投与に伴い長軸方向の左心機能が低下する²⁴⁾という報告もある。本研究では、IVIG 投与前に % LVDd が 105% を超える症例は 11% (3 例/27 例) にとどまり、IVIG が投与される第 5 病日前後で増加する傾向がみられることから、容量負荷の増大に伴い拡大したと推測された。本研究により LVDd 拡大が冠動脈拡張に関連することが示されたが、冠動脈拡張以前にみられる所見に限って解析すると、陽性的中率、感度、特異度とも低く冠動脈拡張を予測する上で有用な指標とは考えられなかった。

今回の研究により、冠動脈拡張に先立って出現する AR は冠動脈拡張を予測する上で有用な所見であることが示された。冠動脈径は施行者の技量の違いにより測定誤差が大きくなるが、AR は比較的容易に確認できる所見である。川崎病診断基準を満たす症例で病初期より AR を認めた場合、冠動脈拡張をきたす可能性が高いと判断し早期に IVIG 投与を開始することが、冠動脈後遺症の減少に寄与すると考えられる。

本研究は、単施設における後ろ向き検討の結果であり、サンプルサイズが十分であったとはいえない。特に CAA は急性期一過性拡大症例が主であり、1 か月を超えても残る冠動脈瘤症例および高年齢 (6 歳以上) の症例数が少なかった。今後は対象施設とサンプルサイズを増やした検討が必要である。また、心エコーの施行時期は症例ごとに異なり、今回観察対象とした心

エコー所見の出現時期を正確に捉えられているとはいえない。今後はより正確に所見を検知できるよう、検査施行時期についても検討が必要である。

結 語

川崎病罹患後に $Z \geq 2.5$ の冠動脈拡張を来す症例では、AR, PE, LVDd 拡大を認める傾向がある。そのなかでも AR は、冠動脈拡張以前に出現する割合が高く、冠動脈拡張を予測する上で有用な指標である。病初期に AR を認める川崎病症例に対しては冠動脈拡張リスクが高いと判断し、注意深い心エコー評価と速やかな IVIG 開始を検討することが重要と考えられる。

謝 辞

統計学的解析についてご指導をいただいた北野病院医学研究所研究支援センター品質管理室長片山俊郎先生、京都大学大学院医学研究科発達小児科学友滝清一先生に深謝申し上げます。

利益相反

本論文において開示すべき利益相反 (COI) はありません。

著者の貢献度

阿久澤大智は筆頭著者として論文の執筆を行った。渡辺健は川崎病の診断、治療、心エコー検査の監督、論文の責任指導者として関わった。日高優は統計解析に関わった。沼田寛、榊野浩彰、吉岡孝和は川崎病の診断、治療、データ入手、論文の推敲に関わった。秦大資は論文の知的内容に関する校閲、および指導を行った。

引用文献

- 1) Nakano H, Nojima K, Saito A, et al: High incidence of aortic regurgitation following Kawasaki disease. *J Pediatr* 1985; **107**: 59–63
- 2) 新垣 義, 鈴木 淳, 木下 義, ほか: 川崎病と大動脈弁閉鎖不全. *Prog Med* 1993; **13**: 1347–1350
- 3) 日本川崎病学会: 川崎病診断の手引き改訂第6版
- 4) 日本循環器学会: 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 2020
- 5) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; **135**: e927–e999
- 6) 日本循環器学会: 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 2003
- 7) Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, et al: A new Z score curve of the coronary arterial internal diameter using the Lambda-Mu-Sigma Method in a pediatric population. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; **29**: 794–801
- 8) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al: Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; **113**: 2606–2612
- 9) McCrindle BW, Li JS, Minich LL, et al: Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: Risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007; **116**: 174–179
- 10) 小佐見 光, 屋代 真, 牧野 伸, ほか: 第25回川崎病全国調査成績. *小児科診療* 2020; **83**: 269–273
- 11) 川崎病全国調査担当グループ: 第26回川崎病全国調査成績. 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門. Retrieved from <https://www.jichi.ac.jp/dph/inprogress/kawasaki/> (2022年2月4日閲覧)
- 12) Nomura Y, Masuda K, Yoshinaga M, et al: Patients diagnosed with Kawasaki disease before the fifth day of illness have a higher risk of coronary artery aneurysm. *Pediatr Int* 2002; **44**: 353–357
- 13) Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, et al: Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002; **140**: 450–455
- 14) 藤関義樹, 山崎正策, 後藤正勝, ほか: MCLSによる大動脈弁閉鎖不全症. *心臓* 1981; **13**: 83–88
- 15) Akagi T, Kato H, Inoue HK, et al: Valvular heart disease in Kawasaki syndrome-incidence and natural history. *Kurume Med J* 1989; **36**: 137–149
- 16) 原田 真, 横内 幸, 大原関利, ほか: 川崎病剖検例における弁膜炎の病理学的検討. *日小児科学会誌* 2013; **117**: 466
- 17) 藤原 久, 藤原 兌, 武内 英: 川崎病剖検例の臨床病理学的検討. *小児科* 1985; **26**: 1029–1039
- 18) Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K, et al: Aortic root dilation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 2001; **87**: 919–922
- 19) Yu JJ, Jang WS, Ko HK, et al: Perivascular brightness of coronary arteries in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2011; **159**: 454–457
- 20) Gidding SS, Duffy CE, Pajcic S, et al: Usefulness of echocardiographic evidence of pericardial effusion and mitral regurgitation during the acute stage in predicting development of coronary arterial aneurysms in the late stage of Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1987; **60**: 76–79
- 21) Akagi T, Inoue O, Ohara N, et al: Valvular regurgitation in patients with Kawasaki disease and in healthy children: A pulsed Doppler echocardiographic study. *J Cardiol* 1989; **19**: 787–796
- 22) Sanchez AA, Sexson Teitel SK, Almeida-Jones ME, et al: Comprehensive left ventricular myocardial deformation assessment in children with Kawasaki disease. *Congenit Heart Dis* 2019; **14**: 1024–1031
- 23) Yu JJ, Kwak BO, Jeon YH, et al: Elevation of the index of left ventricular mass during the acute and subacute phase of Kawasaki disease, and its association with indexes of diastolic function. *Cardiol Young* 2009; **19**: 64–69
- 24) Koteda Y, Suda K, Kishimoto S, et al: Impact of intravenous immunoglobulin infusion on longitudinal left ventricular performance in patients with acute Kawasaki disease of usual course. *J Cardiol* 2009; **54**: 45–51
- 25) Liu AM, Ghazizadeh M, Onouchi Z, et al: Ultrastructural characteristics of myocardial and coronary microvascular lesions in Kawasaki disease. *Microvasc Res* 1999; **58**: 10–27