

日本循環器学会 / 日本心臓血管外科学会合同ガイドライン

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

JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease

合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本心臓血管外科学会 日本川崎病学会
日本小児科学会 日本小児循環器学会 日本心臓病学会

班長

小林 順二郎
国立循環器病研究センター
心臓血管外科

深澤 隆治
日本医科大学付属病院
小児科

班員

鮎澤 衛
日本大学医学部附属板橋病院
小児科・新生児科

坂本 喜三郎
静岡県立こども病院
心臓血管外科

鈴木 啓之
和歌山県立医科大学医学部
小児科

須田 憲治
久留米大学医学部
小児科

高橋 啓
東邦大学医療センター大橋病院
病院病理学

津田 悦子
国立循環器病研究センター
小児循環器内科

中嶋 博之
埼玉医科大学国際医療センター
心臓血管外科

西垣 和彦
岐阜市民病院
第一内科・循環器内科

松裏 裕行
東邦大学医療センター大森病院
小児科

三浦 大
東京都立小児総合医療センター
循環器科

三谷 義英
三重大学医学部附属病院
周産母子センター

横井 宏佳
福岡山王病院
循環器センター

協力員

池田 和幸
京都府立医科大学大学院医学研究科
小児科学

尾内 善広
千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学

神山 浩
日本大学医学部附属板橋病院
小児科・新生児科

小林 徹
国立成育医療研究センター
臨床研究センター 企画運営部

濱田 洋通
東京女子医科大学八千代医療センター
小児科

外部評価委員

落 雅美
日本医科大学付属病院
心臓血管外科

北村 惣一郎
公益財団法人 循環器病研究振興財団

木村 剛
京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

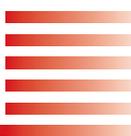
先崎 秀明
北里大学医学部
新世紀医療開発センター

濱岡建城
宇治徳洲会病院
小児循環器・川崎病センター

(五十音順, 構成員の所属は2020年1月現在)

目次

改訂にあたって		6
	表 1 推奨クラス分類	7
	表 2 エビデンスレベル	7
第 1 章 疫学・遺伝的背景・重症度分類		7
1. 最新の疫学		7
1.1 第 24 回川崎病全国調査と国際比較	図 1 わが国における川崎病の症例数の増加と、死亡率・不全型（容疑例）罹患率の推移	8
1.2 診断		8
1.3 治療		9
1.4 合併症・後遺症	図 2 わが国における川崎病の心臓血管後遺症発生率の年次推移	9
2. 遺伝的背景		10
2.1 遺伝の関与を示唆する疫学知見		10
2.2 罹患感受性遺伝子		10
2.3 重症化関連遺伝子		10
2.4 遺伝学的研究の成果からの病態および臨床研究への展開	表 3 ゲノムワイド研究により川崎病罹患感受性との関連が明らかとなったおもな遺伝子	11
3. 重症度分類		11
3.1 急性期の病状		12
3.2 CAL（急性期）	表 4 川崎病における IVIG 治療抵抗性（不応例）予測スコア	12
3.3 CAL（長期的変化）	表 5 心エコー法または血管造影による川崎病 CAL の重症度分類	14
4. 不全型の診断と治療		14
4.1 診断の手引き	表 6 川崎病（MCLS, 小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）診断の手引き	15
4.2 不全型の実態		16
第 2 章 病理と冠循環動態，長期的予後		17
1. 病理		17
1.1 冠動脈障害		17
1.2 冠動脈以外の血管障害		18
1.3 心筋障害		18
2. 心臓血管後遺症の冠循環動態		18
2.1 冠動脈瘤における血行動態		18
2.2 狭窄性病変の評価		19
3. 長期的予後		19
3.1 川崎病 CAL	図 3 川崎病の合併症としての冠動脈瘤の長期予後	20
3.2 心臓血管後遺症を認めなかった症例について		21



第 3 章 検査・診断 21

1. 血液検査・バイオマーカー・動脈硬化の診断	22	表 7 川崎病遠隔期における重症度分類別の検査頻度	22
1.1 血液検査	23	表 8 小児（小中学生）の脂質異常症の基準（空腹時採血）	24
1.2 動脈硬化の診断	23	表 9 脂質異常症のリスク区別脂質管理目標値	24
2. 心電図	25	表 10 小児メタボリック症候群（6～15歳）の診断基準	25
2.1 安静時心電図	25		
2.2 Holter 心電図	25		
2.3 運動負荷心電図	25		
2.4 その他の心電図検査	25		
3. 画像診断	25		
3.1 胸部 X 線写真	26	図 4 川崎病における冠動脈瘤好発部位	27
3.2 心エコー法	26		
3.3 核医学検査	26		
3.4 冠動脈 CT 造影	28		
3.5 MRI	28		
3.6 PET	28		
4. 心カテーテル検査	28		
4.1 CAG	28	推奨・EL 表 11 川崎病における画像検査の推奨とエビデンスレベル	29
4.2 左室造影による心機能検査	31		
5. 検査・診断のまとめ	31		

第 4 章 治療 31

1. 薬物療法	32		
1.1 心筋虚血に対する薬物療法	32		
1.2 障害血管に対する薬物療法	32		
1.3 抗血小板薬・抗凝固薬	33	表 12 川崎病心臓血管後遺症における抗血小板薬・抗凝固薬の使用法と注意点	34
1.4 冠血管拡張薬・抗狭心症薬	35		
1.5 血栓溶解療法・再灌流療法	36		
1.6 急性心筋梗塞に対する内科的初期治療	38	表 13 川崎病心臓血管後遺症における冠血管拡張薬・抗狭心症薬の使用法と注意点	37
2. 非薬物療法（冠動脈血行再建術）	39	表 14 川崎病冠動脈瘤の血栓性閉塞に対する血栓溶解療法	38
2.1 カテーテル治療	39	推奨・EL 表 15 川崎病心臓血管後遺症におけるカテーテル治療の推奨とエビデンスレベル	40
2.2 外科治療	42	表 16 川崎病心臓血管後遺症における外科治療の適応	43

3. 治療法のまとめ	45	推奨・EL 表 17 川崎病心臓血管後遺症における治療法の推奨とエビデンスレベル	45
------------	----	---	----

第5章 ライフステージに応じた経過観察 45

1. 学校における管理	46	表 18 学校における川崎病の管理基準	47
1.1 急性期に CAL がないと診断されている児	47		
1.2 退縮群 (Regression 群)	47		
1.3 冠動脈拡張・瘤の残存群	47	図 5a 学校生活管理指導表 (小学生用)	48
		図 5b 学校生活管理指導表 (中学・高校生用)	49
1.4 冠動脈狭窄病変群	50	図 6 川崎病急性期カード	50
1.5 冠動脈以外の病変について	51		
1.6 循環器内科への引き継ぎ	51		
2. AYA 世代の管理 (移行医療)	52		
2.1 AYA 世代の定義と人口背景	52		
2.2 小児慢性疾患を抱える AYA 世代と移行医療	52		
2.3 川崎病心臓血管後遺症と移行医療	52		
3. 成人期の管理	53		
3.1 治療	53	表 19 川崎病移行期の伝達・準備事項	53
3.2 生活指導・運動指導	57	表 20 脂質異常症診断基準 (空腹時採血)	58
3.3 妊娠・分娩・出産	59		
3.4 成人患者の診療体制	60		

第6章 粥状動脈硬化との関連 62

1. 粥状動脈硬化への進展 (病理)	62
1.1 後炎症性動脈硬化症と粥状動脈硬化症	62
1.2 病理組織学的所見	62
2. 粥状動脈硬化への進展 (臨床)	63
2.1 川崎病遠隔期の動脈硬化と一般的な動脈硬化との違い	63
2.2 川崎病遠隔期における血管障害の評価	63
2.3 遠隔期症例における動脈硬化	64

まとめ 64

表 21 川崎病における遠隔期管理のまとめ	65
-----------------------	----

付表 班構成員の利益相反 (COI) に関する開示	66
---------------------------	----

文献	68
----	----

(無断転載を禁じる)

推奨・EL 推奨とエビデンスレベル

略語一覧

2DE	two-dimensional echocardiography	断層心エコー法
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
APV	average peak velocity	
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
baPWV	brachial-ankle pulse wave velocity	上腕動脈-足首動脈間脈波伝播速度
BMIPP	beta(β)-methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid	ベータ(β)メチル-P-ヨードフェニルペンタデカン酸
BMS	bare metal stent	ベアメタルステント
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CAG	coronary angiography	冠動脈造影
CAL	coronary artery lesions	冠動脈病変
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	サイクリックアデノシン一リン酸
CCU	coronary care unit	冠動脈疾患集中治療室
CFR	coronary flow reserve	冠血流予備能
cIMT	carotid artery intima-media thickness	頸動脈内膜-中膜肥厚
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CRT	cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTA	computed tomography angiography	コンピュータ断層血管造影
CTO	chronic total occlusion	慢性完全閉塞
Cx	circumflex	回旋枝
DAPT	dual antiplatelet therapy	抗血小板薬2剤併用療法
DCB	drug coated balloon	薬剤コーテッドバルーン
DES	drug eluting stent	薬剤溶出ステント
DL	dilating lesion	拡大性病変
DOAC	direct oral anticoagulant	直接阻害型経口抗凝薬
DSCT	dual-source computed tomography	
EPA	eicosapentaenoic acid	エイコサペンタエン酸
FFR	fractional flow reserve	冠血流予備量比

FMD	flow-mediated dilation	血流依存性血管拡張反応
GEA	gastroepiploic artery	胃大網動脈
H-FABP	human heart type fatty acid-binding protein	ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白
HIT	heparin-induced thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
IABP	intra aortic balloon pump	大動脈内バルーンポンプ
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ICT	intracoronary thrombolysis	冠動脈内血栓溶解療法
INR	international normalized ratio	国際標準比
ITA	internal thoracic artery	内胸動脈
IVIG	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン療法
IVUS	intravascular ultrasound	血管内エコー法
LAD	left anterior descending artery	左前下行枝
LCA	left coronary artery	左冠動脈
LCWE	<i>Lactobacillus casei</i> cell wall extract	<i>Lactobacillus casei</i> 細胞壁菌体成分
LGE	late gadolinium enhancement	遅延ガドリニウム造影
LMT	left main trunk	左主幹部
LVAD	left ventricular assist device	左心補助装置
MCLS	muco cutaneous lymphnode syndrome	小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群
MDCT	multi detector row computed tomography	多列検出器型X線CT装置 (マルチスライスCT)
MLC	myosin light chain	ミオシン軽鎖
MLD	minimum lumen diameter	最小血管腔径
MRA	magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管造影
MRCA	magnetic resonance coronary angiography	冠動脈磁気共鳴血管造影
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴像
NSF	nephrogenic systemic fibrosis	腎性全身性線維症
NT-pro BNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	N末端プロ脳性(B型)ナトリウム利尿ペプチド
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層法
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PCPS	percutaneous cardiopulmonary support	経皮的心肺補助装置(法, 装置)
PET	positron emission tomography	ポジトロン放出型断層撮影
POBA	percutaneous old balloon angioplasty	経皮的古典的バルーン血管形成術

primary PCI	primary percutaneous coronary intervention	直接的経皮的冠動脈インターベンション
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty	経皮的冠動脈形成術
PTCRA	percutaneous transluminal coronary rotational ablation	経皮的冠動脈回転性アブレーション
PWV	pulse wave velocity	脈波伝播速度
RA	radial artery	橈骨動脈
RAS	renin-angiotensin system	レニン・アンジオテンシン系
RCA	right coronary artery	右冠動脈

RITA	right internal thoracic artery	右内胸動脈
SPECT	single photon emission computed tomography	単光子放出型コンピュータ断層撮影
Spiral BB	2D black blood spiral k-space order TFE	
SVG	saphenous vein graft	大伏在静脈
TC	total cholesterol	総コレステロール
t-PA	tissue plasminogen activator	組織型プラスミノゲン活性化因子
TRA	radial artery approach	橈骨動脈アプローチ
TTE	transthoracic echocardiography	経胸壁エコー法

改訂にあたって

川崎病が最初に報告¹⁾されてから50年以上が経過した。川崎病全国調査によれば、成人となった川崎病既往者は2014年には136,960人（総既往者数の45.9%）となっており、心臓血管後遺症例（退縮例も含む）は、15,000人以上存在すると推測される。川崎病冠動脈病変（CAL）はたとえ小瘤であり退縮していたとしてもその組織は正常化しているものではなく、心臓血管後遺症と診断された人のほとんどは大なり小なり何らかの冠動脈イベントリスクを抱えて生活していることとなる。本ガイドラインはこのような川崎病心臓血管後遺症をもつ症例の遠隔期管理のためのガイドラインとして発行されてきた。

2013年の改訂後7年が経過し、川崎病心臓血管後遺症について、その定義や管理にさまざまな変化がもたらされた。とくに2017年に発表された米国心臓協会（AHA）の川崎病ステートメント²⁾では遠隔管理における基準に冠動脈径のZスコアによる区分が導入され、個人の体格に応じた冠動脈瘤の評価が確立され、Zスコアによる管理の層別化が明確に行われるようになった。わが国においても小児の冠動脈径からZスコアが算出できるようになり³⁾、これまでの絶対値による冠動脈径の分類に加えてZスコアによる分類も可能となったことから、本ガイドラインでも、今

回の改訂では従来の冠動脈径の絶対値による分類に加えてZスコアによる分類も併記することとなった。さらに、絶対値による分類では中等瘤、巨大瘤の下限の値をすべて「以上」に統一した。つまり、中等瘤は4 mm以上8 mm未満、巨大瘤は8 mm以上とした。しかしながら、5歳以上の小児ではこの絶対値の基準とZスコアでの評価の乖離が無視できなくなることから、5歳以上では原則Zスコアによる判断を優先するように勧告した。また、急性期の冠動脈径が6 mmを超えると遠隔期で狭窄性病変の出現率が有意に高くなるとの報告があり^{4,5)}、それを支持する専門家も多くいたが、議論の結果、エビデンスがまだ不十分であることから、本文中には取り上げるものの、表への記載は見送った（表7、表18）。

さらに、学童期から成人に至るそれぞれの時期の経過観察・管理が重要になるとの認識から、「ライフステージに応じた経過観察」として章を新設した。

推奨クラス分類、エビデンスレベルについては表1、表2に示した。残念ながら一般に小児におけるエビデンスはまだ乏しいため、小児におけるエビデンスがないものは記載を省いた。しかし、まだエビデンスが十分でない知見についても成人でのエビデンスがあり、専門家レベルで意見

が一致しているものは重要と考えて取り入れている。読者の便宜のために、できる限り各章の初めにその章の要旨を、章末にはこれから求められるエビデンスを箇条書きで取り

表1 推奨クラス分類

クラスⅠ	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。
クラスⅡ	手技・治療の有効性・有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない。
クラスⅡa	エビデンス・見解から有用・有効である可能性が高い。
クラスⅡb	エビデンス・見解から有用性・有効性がそれほど確立されていない。
クラスⅢ	手技・治療が有効、有用でなく、ときに有害であるとのエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。

上げた。加えて小児領域では保険診療こそ認められるものの「未承認・適応外薬」が数多く存在する。その使用における倫理委員会申請の必要性などの手続きは各施設の方針に委ねることとし、本ガイドラインでは「未承認・適応外薬」であることのみを明記してある。

本ガイドラインが川崎病心臓血管後遺症を合併した患者を診察する際の手引きとなれば幸甚である。

表2 エビデンスレベル

レベルA	複数の無作為介入臨床試験または、メタ解析で実証されたもの。
レベルB	単一の無作為介入臨床試験または、大規模な無作為介入でない臨床試験で実証されたもの。
レベルC	専門家および/または、小規模臨床試験（後ろ向き試験および登録研究を含む）で意見が一致したもの。

第1章 疫学・遺伝的背景・重症度分類

1. 最新の疫学

【要旨】

- わが国では小児人口の減少にもかかわらず、川崎病の新規発症数は増加の一途である。
- 診断基準の症状を完全に満たさない不全型川崎病が増加してきており、新規発症例の約20%を占める。
- 治療では、IVIGが93.5%に施行され、その不応は17.8%である。心臓血管後遺症は2.3%に認められている。

1.1

第24回川崎病全国調査と国際比較

1.1.1 患者数

日本川崎病研究センターが行った第24回川崎病全国調査によると⁶⁾、患者数は2015年16,323人、2016年15,272人で合わせて31,595人（男18,060人、女13,535人）であった。0～4歳人口10万対罹患率は2年間平均で319.6人（男357.2人、女280.2人）と前回調査を上回った。

1.1.2 年次推移（図1）⁷⁾

患者数は1979年、1982年、1986年の流行の後、1995年頃より患者数の増加傾向を認め2015年に最高となったが、2016年はやや減少した。罹患率の年次推移は2015年に0～4歳人口10万対330.2人（男371.2人、女287.3人）と史上最高値を更新した後、2016年は同309.0人（男343.2人、女273.2人）とやや減少した。2016年の報告患

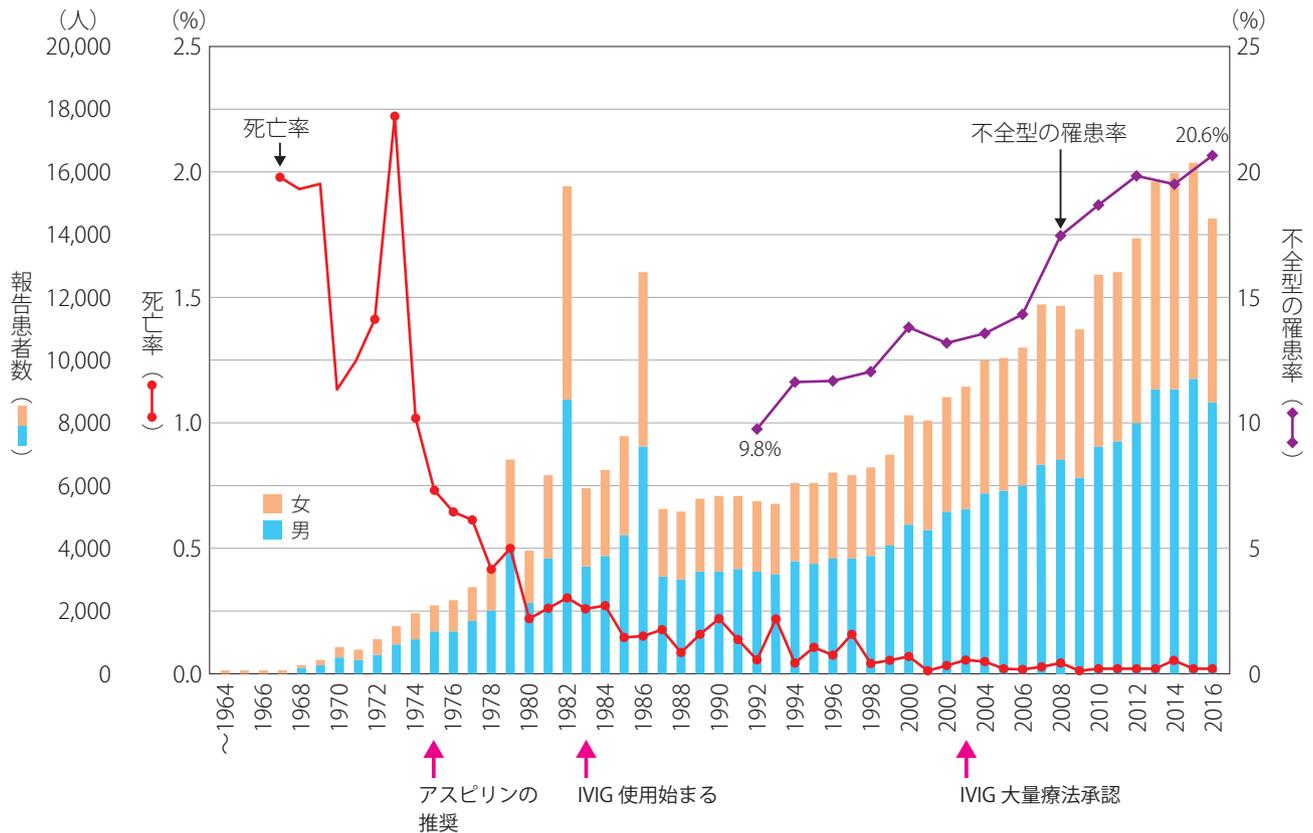


図1 わが国における川崎病の症例数の増加と、死亡率・不全型（容疑例）罹患率の推移
（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門，^{7）}より作図）

者数が第2回目の流行時（1982年）とほぼ同数であったのに対し、少子化の影響を受けて罹患率は1.58倍であった。

1.1.3 季節変動

月別患者数の変動は過去の調査でほぼ一定の傾向を示し、秋（9～10月）に少なく春から夏に増加傾向であったが、2016年については夏（6～7月）に少なく秋（10～11月）に増加していた。

1.1.4 年齢・地域分布

患者数の性・年齢分布をみると3歳未満の割合は全体の64.1%（男65.1%、女62.7%）で、2015年・2016年には男女とも月齢9～11ヵ月にピークをもつ一峰性の分布を示していた（人口10万対男598.3人、女431.9人）。罹患率の性比は月齢6～8ヵ月でもっとも大きく、女1に対し男1.51であった。2年間の患者住所都道府県別報告数をもっとも多かったのは東京で3,729人、次いで神奈川、愛知、大阪の順であった。罹患率が高かったのは埼玉、新潟、徳島で、罹患率が低かったのは岩手、富山、宮崎、沖縄であった。

1.1.5 国際比較

60カ国以上の国と地域で川崎病が報告されている。0～4歳人口10万対罹患率は中国71.9～110.0人、韓国170.9～194.9人、米国18.1～21.3人で、ハワイに限れば49.4人であった。ハワイにおける人種差調査ではアジア系114.8人で、日系人304.3人、フィリピン系73.9人、ネイティブ・ハワイアン52.4人、白人系19.9人であった⁸⁾。

1.2 診断

患者の初診時病日は第4病日が多かった（25.1%）、64.3%の患者は第4病日までに受診していた。診断基準への一致度では定型例77.8%、不定型例1.6%、不全型20.6%であった。不全型がやや増加したこと、2歳未満と年長児で不全型の割合が比較的高いことが第24回調査の特徴であった。再発率は4.2%で、男児は5歳まで、女児は7歳まで年齢とともに再発患者の割合が増加していた。家族歴については同胞例あり2.1%、両親のいずれかに既往ありは1.2%であった。死亡は2年間で男女児各1例（2

人とも冠動脈瘤を合併), 計2例の乳児(致命率0.01%)が報告され, うち1例は急性期の死亡であった。

1.3

治療

1.3.1

初回治療

免疫グロブリン療法(IVIG)は93.5%に投与され, 17.8%が不応例であった。初回IVIG投与開始病日は第5病日をもっとも多く, とくに2歳未満では74.8%と早期に投与が開始される傾向にあった。初回IVIGにステロイド併用(うちパルス療法14.7%)の割合は13.0%と増加傾向にあった。初回IVIGは97.9%において1,900~2,099 mg/kg/日投与され, 投与期間も1日が97.5%であった。

1.3.2

追加治療

初回IVIG後の追加治療(再燃例を含む)は, IVIG 19.6%, ステロイド6.9%, インフリキシマブ1.4%, 免疫

抑制剤1.3%, 血漿交換0.5%であった。初回IVIG不応例に限ると追加IVIG 90.6%, ステロイド28.9%, インフリキシマブ7.3%, 免疫抑制剤5.4%, 血漿交換2.5%であった。

1.4

合併症・後遺症

1.4.1

急性期

異常は7.9%(男9.0%, 女6.4%)に認められ, 第15回調査に比し約40%低下していた。急性期の異常の種類別割合は冠動脈拡大5.6%, 弁膜病変1.54%, 瘤0.82%, 巨大瘤0.13%, 狭窄0.02%, 心筋梗塞0%であった。

1.4.2

後遺症(図2)

川崎病全国調査によると⁷⁾後遺症は2.3%(男2.7%, 女1.7%)に認められ, 種類別割合は冠動脈拡大1.3%, 瘤0.64%, 巨大瘤0.13%, 弁膜病変0.36%, 狭窄0.02%, 心筋梗塞0.02%であった。弁膜病変以外すべてにおいて男

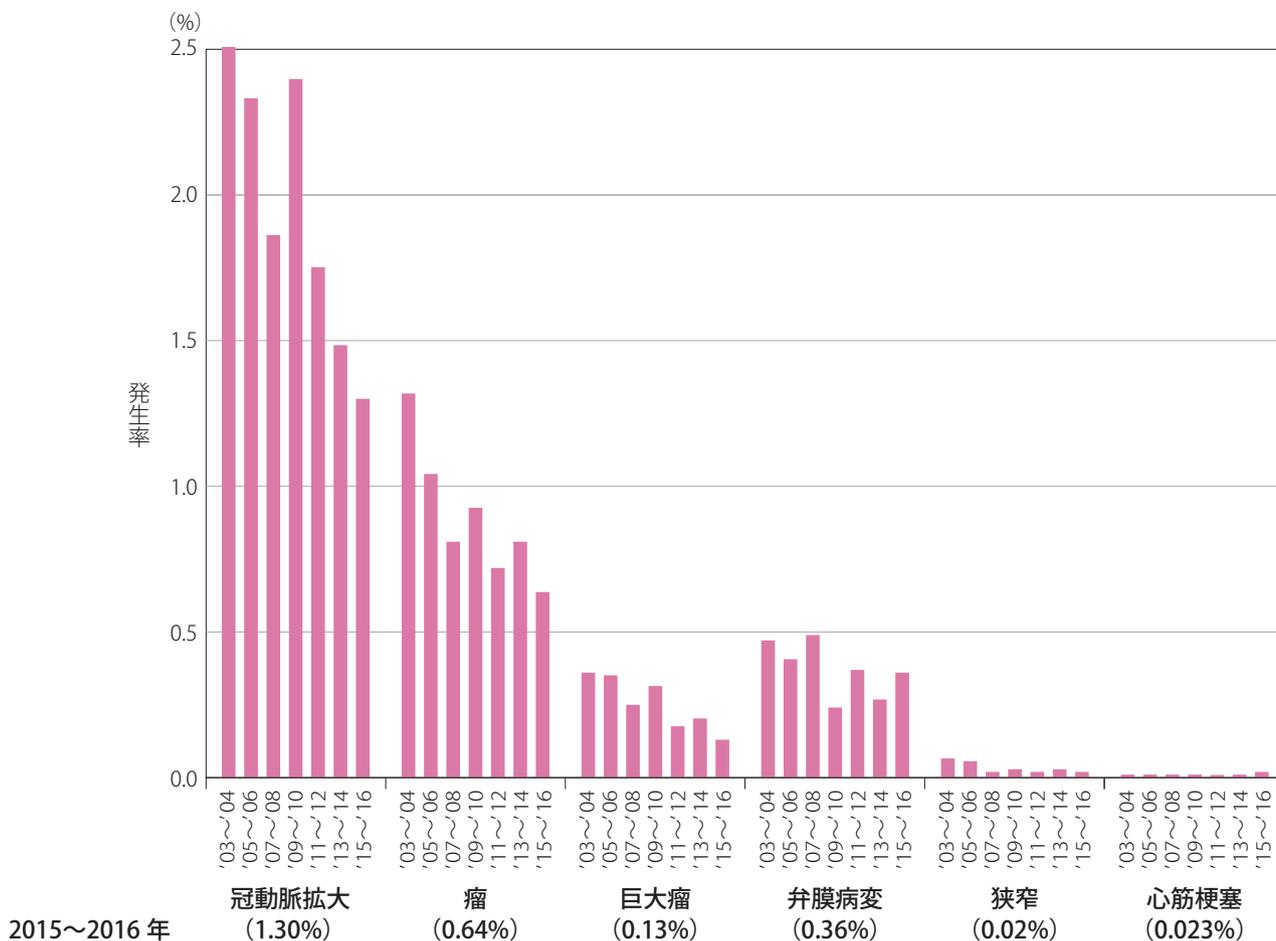


図2 わが国における川崎病の心臓血管後遺症発生率の年次推移

(自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門, ⁷⁾より作図)

性に多く、病型別では巨大瘤・瘤・拡大は不定型例で高率であった。

2. 遺伝的背景

【要旨】

- 川崎病の罹患感受性遺伝子領域として数多くの報告があるなか、ゲノムワイド研究で見出された *ITPKC*, *CASP3*, *BLK*, *CD40*, *FCGR2A* 遺伝子領域において、人種を超えた関連の再現性が高い（推奨クラス IIb, エビデンスレベル C）。
- ゲノムワイド関連解析に見出された罹患感受性関連バリエントの多くが、B 細胞で機能的意義を有する、とバイオインフォマティクス研究を通して予測されている（推奨クラス IIb, エビデンスレベル C）。
- ITPKC*, *CASP3* については遺伝子型の組み合わせにより、重症化リスクと関連することが、日本人、台湾人集団で認められている（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。

2.1

遺伝の関与を示唆する疫学知見

川崎病罹患率の上位 3 ヶ国は、わが国（1～5 歳人口 10 万人あたり 330.2 人/年、2015 年）⁹⁾、韓国（同 194.9 人/年、2014 年）¹⁰⁾、台湾（同 66.24 人/年、2006 年）¹¹⁾ である。このように、東アジアでの罹患率の高さは他地域に比べて際立っており¹²⁾、とくに日本人は欧米人に比し川崎病罹患リスクが 10～20 倍高いといえる。米国人内においても、川崎病の罹患率に、日系人>他のアジア人>黒人>白人の関係が知られ¹²⁾、遺伝的要因がその原因であろうと考えられている。また他の多因子疾患と同様、家族集積性もみられ^{13,14)}、遺伝的要因に起因する易罹患性の個人差があると考えられる。

2.2

罹患感受性遺伝子

川崎病罹患感受性と遺伝子のバリエントとの関連については、候補遺伝子アプローチによりこれまで多数の検討がなされたが、コンセンサスとなった知見は乏しい。近年実施されたゲノムワイド研究において、有意水準を満たす関連が見出された *ITPKC*¹⁵⁾、*CASP3*¹⁶⁾、*BLK*^{17,18)}、*CD40*^{17,18)}、

*FCGR2A*¹⁹⁾ 遺伝子領域に関しては、関連の再現性が他人種でも高く、川崎病の主要な感受性遺伝子と目される。日本人では、*HLA* クラス II 遺伝子領域に関連の再現性が高いバリエントが報告されている¹⁷⁾ が、他人種では一定の傾向が見られないため、人種・地域ごとに領域内の遺伝子やバリエントの関与が異なる状況が予想される。*FCGR2A* については、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎）²⁰⁾ や、*BLK*, *CD40* については自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス²¹⁾、関節リウマチ²²⁾ など）で川崎病と同様の関連が報告されているほか、ゲノムワイド関連解析で見出された罹患感受性遺伝子座の責任多型が、B 細胞に特異的なエンハンサー領域に集中していることがバイオインフォマティクス研究により明らかにされている²³⁾ など、川崎病の病態について新たな視点をもたらす知見が得られている。

一方、*ITPKC* および *CASP3* のバリエントと疾患との関連は、これまでに川崎病以外に確実性の高い報告がなく、川崎病独自の炎症反応の仕組みとの関係が考えられる（表 3）。

2.3

重症化関連遺伝子

罹患感受性遺伝子とともに、IVIG 治療への抵抗性（不応）および冠動脈病変（CAL）のリスクとの関連も検討されたバリエントも多く、一部に有意な結果が報告されている（表 3）。海外ではゲノムワイド関連解析による CAL リスクの遺伝的要因の探索が試みられているが²⁴⁻²⁹⁾、複数の集団で関連が確認されたものはなく、今後の検証に期待したい。わが国においては *ITPKC*, *CASP3* の遺伝子型の組み合わせによる IVIG 不応および CAL のリスクの上昇が報告され³⁰⁾、台湾人でも CAL リスクとの関連が確認されている³¹⁾。

2.4

遺伝学的研究の成果からの病態および臨床研究への展開

現在までのところ、上述した罹患感受性に関連する遺伝的要因の情報からは川崎病発症のトリガーとなる物質あるいは微生物の特定に向けた新たな研究の展開はみられていない。*ITPKC* をノックアウトしたマウスの表現型を解析した研究から、骨髄マクロファージにおける *NLRP3* の発現量、試験管内での *IL-1β* の産生量、血清 *IL-1β* 濃度が野生型個体に比して高くなることが示され、自然免疫系の活性化亢進の病態への関与や、*IL-1β* を標的とした治療の可能性について述べられている³²⁾。一方、*ITPKC* および *CASP3* のバリエントと川崎病重症化との関連の知見から、その影

表3 ゲノムワイド研究により川崎病罹患感受性との関連が明らかとなったおもな遺伝子

遺伝子名と染色体領域	遺伝子産物の機能	関連に関する報告					
		罹患感受性		IMG 不応		CAL	
		有意な関連あり	有意な関連なし	有意な関連あり	有意な関連なし	有意な関連あり	有意な関連なし
<i>FCGR2A</i> (1q23)	免疫グロブリン IgG Fc 部分の受容体	日 ^{17,36†} , 台 ¹⁹⁾ , 中 ^{19,37-40)} , 韓 ^{19,36,41)} , 白他 ¹⁹⁾ , 米(白, 黒, ア, ヒ) ⁴²⁾	白 ^{43,44)} , 日 ⁴⁵⁾			中 ³⁸⁾ , 日 ⁴⁵⁾	白 ^{43,44)}
<i>CASP3</i> (4q34-35)	アポトーシスの進行に関与するプロテアーゼ	日 ^{16,30)} , 白 ¹⁶⁾ , 中 ^{39,46,47)}	台 ⁴⁸⁾	日 ^{30†)}	中 ^{46,48)}	日 ^{30†)}	中 ^{39,46)} , 台 ⁴⁸⁾
<i>HLA</i> クラス II (6p21.3)	ヘルパーT細胞への抗原提示	日 ¹⁷⁾ , 中 ³⁹⁾	中 ⁴⁰⁾ , 台 ⁴⁹⁾ , 韓 ⁵⁰⁾				
<i>BLK</i> (8p23-22)	B細胞受容体シグナル伝達に関わる Src ファミリーのチロシンリン酸化酵素	日 ¹⁷⁾ , 台 ^{18,51)} , 中 ^{39,40,52,53)} , 韓 ^{41,51,54)}					
<i>ITPKC</i> (19q13.2)	イノシトール3リン酸のリン酸化酵素	日 ^{15,19,30)} , 韓 ⁵⁵⁾ , 台 ^{56,57)} , 中 ⁵⁸⁾	台 ^{59,60)} , 中 ^{39,47,61)}	日 ^{30†)}		日 ^{15,30†)} , 台 ^{31†,56)} , 韓 ⁵⁵⁾	
<i>CD40</i> (20q12-q13.2)	CD40 LG の受容体	日 ¹⁷⁾ , 台 ^{18,62)} , 中 ^{40,63)}	中 ^{39,52)}			台 ⁶²⁾	中 ⁶³⁾

日：日本人，台：台湾人，中：中国人，韓：韓国人，米：米国人，白：白人，黒：黒人，ア：アジア人，ヒ：ヒスパニック，

†：男性特異的な関連，‡：ITPKC，CASP3 の遺伝子型の組み合わせとの関連

響により亢進すると予想される Ca²⁺/NFAT 経路の特異的な阻害剤であるシクロスポリンの有効性が注目された。これまでに、おもに安全性と忍容性の確認を目的とした川崎病治療抵抗例に3次治療（3rd line）治療として経口投与する臨床研究³³⁾，さらには、リスクスコアによる重症化予測例に対し、初期治療から IVIG にシクロスポリンを併用する治療法を標準治療と比較する医師主導治験が実施されている^{34,35)}。

今後エビデンスが求められるもの

川崎病ショック症候群や巨大冠動脈瘤合併例に代表される超重症例から主要症状の出現が明瞭ではなく、診断に苦慮する症例まで幅広い患者間の症状、経過の違いの原因についての理解は進んでいない。これらの背景にあると想定される病因・病態の異質性（heterogeneity）の理解にはそれと関連する遺伝要因がその手がかりになると予想される。その解明に向けて、さまざまな患者属性に関する情報が伴った DNA 試料の収集が進行中である（川崎病遺伝コンソーシアム）。とくに重症化予測例、IVIG 不応例に対する治療オプション選択の最適化は臨床的喫緊の課題であり、臨床研究参加者などを対

象とした慎重な研究デザインの下での薬理遺伝学研究の実施が望まれる。

3. 重症度分類

【要旨】

- 急性期の重症度評価は、症状の強さと、心臓血管後遺症の2つの視点での重症度評価があり、長期的な視点では冠動脈の病変に関連した予後評価がもっとも重要である（推奨クラス IIa, エビデンスレベル B）。
- 急性期のスコアリングシステムは、症状の強さおよび治療抵抗の可能性と同時に、それに伴う冠動脈予後にも影響すると考えられ、わが国では汎用されている（推奨クラス I, エビデンスレベル B）。
- 心臓血管後遺症に対しては、Zスコアによる重症度評価を標準的方法とし、+2.5以上を有意な病変（後遺症）と定義する（推奨クラス IIa, エビデンスレベル B）。

B).

- 従来の実測値評価は5歳未満での評価に限定し、5歳以上では実測値での評価は基準を設けないが、巨大瘤の定義は内径8 mm以上とする（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。
- 中等瘤の中でも、急性期病変6 mm以上では狭窄性病変の可能性があると報告や若年者の冠動脈瘤に伴うACSは、内径6 mm以上の瘤を合併している例であり、長期管理の上で重要である（推奨クラスIIb, エビデンスレベルB）。

3.1

急性期の病状

川崎病の急性期には、全身性血管炎としてさまざまな臨床症状や検査項目の異常が出現する。6主要症状が揃う例では5症状の例よりもIVIG不応例が多いという報告⁶⁴⁾はあるが、実際には主要症状の数や程度と経過の重症度が一致しているとは限らない。ごく一部に、重度の心不全あるいは意識障害、さらには多臓器不全を呈して時に致死的な最重症例や、川崎病ショック症候群⁶⁵⁾と称される重症例も存在するが、通常の症例では川崎病の重症度評価の基準としては、最終的なCALの合併の有無とその程度が、もっとも重要な項目である。CAL合併の可能性を予測判断し、治療や検査の適応を判断するために、種々のスコアリングシステムが考案されてきた。浅井・草川のスコア⁶⁶⁾は、心エコー法の精度や普及率が低かった1970年代に冠動脈造影の適応を判断するために考案された。その後、80年代の心エコー法によるCAL評価の進歩に伴い、年齢・性別などの患者背景や初期の血液検査などからその予後予測する、中野のスコア⁶⁷⁾、岩佐のスコア⁶⁸⁾が考案されたのに続き、血液製剤であるIVIGの適応判断をCAL合併の予測によって判断する目的で、原田のスコア⁶⁹⁾が考案された。これらのいずれもが冠動脈予後を予測する、すなわち川崎病の重症度評価の予測スコアとして使用されてきた。その後、IVIGは効果と安全性が十分に認知され、約90%の患者で行われるようになったが、不応例の問題が長く議論され、その予測方法が課題であった。

その問題に対し、表4に示す、小林（群馬）スコア^{70,71)}、江上（久留米）スコア^{72,73)}、佐野（大阪）スコア^{74,75)}に代表される複数のIVIG抵抗例（不応例）予測スコアが考案され、高リスクと予測される症例に、初期治療あるいは追加治療からパルス療法を含む、ステロイド併用などの強化治療を提唱した。これらの普及が、CAL発生の継続的な減少に寄与していると考えられる⁷⁶⁾。IVIG抵抗性は、

重症例の特徴の1つであり、冠動脈予後にも関係するため、その予測が可能な時代になったことは大きな進歩である。これらの予測スコアが、諸外国では実用に適さないと判断されている報告⁷⁷⁾もあるが、診療病日や施設、検査法の違いが影響しているものと考えられ、少なくとも国内では現状に適した方法になっていると考えられる⁷⁸⁾。

3.2

CAL（急性期）

冠動脈内径の正常値に関する評価方法の経緯について説明する。川崎病のCALの存在に注目が集まった1970年代半ばまでは、心エコー法による冠動脈径の評価は超音波機器の精度が低く、冠動脈造影所見による確定診断を参照して、断層心エコー法（2DE）での重症度評価がまとめられていた。その頃の研究報告としては、厚生省班会議（神谷班）からの昭和58年（1983年）度報告⁷⁹⁾が、実測値

表4 川崎病におけるIVIG治療抵抗性（不応例）予測スコア

小林スコア ⁷⁰⁾ (5点以上: 感度76%, 特異度80%) ⁷¹⁾		
	閾値	点数
Na	133 mmol/L 以下	2点
AST	100 IU/L 以上	2点
治療開始（診断）病日	第4病日以前	2点
好中球	80% 以上	2点
CRP	10 mg/dL 以上	1点
血小板数	30 万/ μ L 以下	1点
月齢	12ヵ月以下	1点

江上スコア ⁷²⁾ (3点以上: 感度78%, 特異度76%) ⁷³⁾		
	閾値	点数
ALT	80 IU/L 以上	2点
治療開始（診断）病日	第4病日以前	1点
CRP	8 mg/dL 以上	1点
血小板数	30 万/ μ L 以下	1点
月齢	6ヵ月以下	1点

佐野スコア ⁷⁴⁾ (2点以上: 感度77%, 特異度86%) ⁷⁵⁾		
	閾値	点数
AST	200 IU/L 以上	1点
総ビリルビン	0.9 mg/dL 以上	1点
CRP	7 mg/dL 以上	1点

(Kobayashi T, et al. 2006⁷⁰⁾, Kobayashi T, et al. 2012⁷¹⁾, Egami K, et al. 2006⁷²⁾, Ogata S, et al. 2012⁷³⁾, Sano T, et al. 2007⁷⁴⁾, Okada K, et al. 2009⁷⁵⁾ より作表)

での評価において当時から国内で唯一の基準となってきた。

その内容は、「2DE 上の拡大性病変 (DL) の診断にあたって、診断基準を計測数値で表すことが望ましいと考えるが、正常計測値の集積が不十分な現在、暫定的に次の基準によって診断をおこなう」として、「周辺冠動脈の 1.5 倍以上の拡大は DL としてよい」という記述と、「5 歳以下では、2DE 上の冠動脈径が 3 mm 以上の場合、DL としてよい」という記述が、その後も長く引用されてきた。また、この DL の表記には、「df: 明らか, s/o: 疑い, r/o: 注意」という表現を用いることができる、というように正常値データの不足と超音波機器の空間分解能の限界による曖昧さを許容した基準であった。また冠動脈壁およびその周辺のエコー輝度増強も言及されているが、この判断についても、限られた機種による報告⁸⁰⁾での限界や川崎病での特異性は疑問視されており^{81, 82)}、現在まで確立された基準はない(第1章4. 不全型の診断と治療を参照のこと)。

さらに同報告書では、心血管造影による CAL の診断として、冠動脈造影 (CAG) 上、周辺冠動脈径の 4 倍以上のものを動脈瘤、大 (gAN)、1.5 倍以上 4 倍未満を動脈瘤、中 (mAN)、1.5 倍以下のものを動脈瘤、小 (sAN または Dil)、また、冠動脈分岐部のきわめて小さい拡大は、水かき状 (Web) と表現してもよい、と記述され、心エコーの DL の gAN、mAN、sAN (または Dil) の細分は造影診断の項に準ずるとされていた。

その後、米国とわが国で心エコーによる小児の冠動脈内径正常値を定めるための研究⁸³⁻⁸⁵⁾が行われてきたが、現時点でわが国においては、標本数と研究手法から Z-score project の結果³⁾が高い信頼度で汎用されている。心エコー法により右冠動脈 (RCA)、左冠動脈主幹部 (LMT) または起始部、左前下行枝 (LAD)、回旋枝 (Cx) の内径を十分にズーム機能で拡大して計測後、Web 上に公開されている日本川崎病学会のホームページ (<http://www.jskd.jp/index.html>) や、Z スコア換算用ソフト⁸⁶⁾ (<http://raise.umin.jp/zsp/>)、あるいはスマートフォンやタブレット用の URL⁸⁷⁾ (<https://kwsd.info>) にアクセスして、性別、身長、体重と冠動脈各部の計測値を入力すれば、それぞれの Z スコアが得られる。

今回のガイドライン改訂に伴い、これまで従来の基準について議論があり不明確であった CAL の重症度を、Z スコアによって明確に分類していくことで、今後、治療成績や予後評価が正確に比較されるようになると期待される(表5)。Z スコアの作成方法は異なっているが、国内外での比較も議論しやすくなると考えられ、今回のガイドラインから表5のような基準を設定する。CAL としての意義は Z スコア +2.5 としたが、2017 年の米国心臓協会 (AHA)

のステートメント²⁾では、Z スコア +2.0 以上 +2.5 未満を、“dilation only” という表現で記載はするものの、その多くは急性期の一過性的変化であり、もし残存しても長期においても病的意義は明らかでないと考えて長期の治療対象からは外れている。そのため、今回の表5においても、あえて記載はしないこととした。

わが国では川崎病の診療は小児科の入院設備と心エコー検査の可能なスタッフがいれば、ほとんどの病院で行われているが、現在、すべての施設が日常的に Z スコアを使用している状況ではないと考えられる。したがって今回のガイドラインでは、「冠動脈病変の重症度分類 2020」として、冠動脈の評価は基本的に Z スコアで行うこととするが、すべての施設で基準にすることは時期尚早と思われ、Z スコアとおおむね適合する実測値データの表記を行うこととした。

3.3

CAL (長期的変化)

長期管理の観点では、時間的な CAL の変化を考慮して分類を行う必要があるが、この点については表5の従来からの b 項にある「1 ヶ月以降の経過による CAL の変化による重症度分類」に従い、I. 拡大性病変がなかった群、II. 急性期の一過性拡大群、III. 退縮群、IV. 冠動脈瘤の残存群、V. 冠動脈狭窄性病変群の 5 つに大別する。加えて、冠動脈以外の心臓合併症として、まれに見られる弁膜障害、心不全、重症不整脈なども重症度を高める要因であり、CAL の重症度に付記して管理上注意する。

急性期の冠動脈内径と長期経過後の重症度との関係については、いくつかの研究がある。内径 8 mm 以上のいわゆる巨大瘤が高率に血栓性閉塞をきたし、心筋梗塞発症の原因になる可能性が高いと考えられてきた。近年、それ以下の中等瘤の中で、虚血性病変に進展するものと、退縮傾向がみられるものを、急性期所見で判別できるか議論がある。Tsuda らの研究^{4, 88)}では、4 ~ 6 mm を small, 6 ~ 8 mm を medium, 8 mm 以上を large と分類して、各 60 ~ 120 例を 15 年まで追った経過で、small 群では狭窄性病変は起こらなかった。また、年長児の small 群の 30 年の経過では、心イベントがみられなかった⁸⁹⁾ことにより、長期での狭窄の可能性から見た境界線を急性期内径 6 mm に設定して、抗凝固療法の適応を検討した方がよいという意見が専門家の間では支持を受けている。さらに、台湾における 18 人の 37 個の冠動脈瘤に対するコンピュータ断層撮影 (CT) による 11 年間の経過観察⁹⁰⁾では、冠動脈瘤の退縮をもっとも正確に予測できるカットオフ値は内径 5.6 mm であったとされている。

表 5 心エコー法または血管造影による川崎病 CAL の重症度分類

a. 急性期～発症 1 ヶ月までの CAL	<p>Z スコアを用いた評価を原則とし、</p> <ul style="list-style-type: none"> 小瘤 (sAN) + 2.5～+ 5 未満 中等瘤 (mAN) + 5.0～+ 10.0 未満 巨大瘤 (gAN) + 10.0 以上 <p>と定義する。</p> <p>注 1) Z スコアによる評価が困難で、内径の絶対値による評価を行う場合、5 歳未満においては</p> <ul style="list-style-type: none"> 小瘤 3 mm ≤ 内径 < 4 mm 中等瘤 4 mm ≤ 内径 < 8 mm 巨大瘤 8 mm ≤ 内径 <p>とする。5 歳以上においては Z スコアによる評価を推奨する (絶対値で定義すると過大評価となる)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 巨大瘤の絶対値による定義は、5 歳以上でも内径 8 mm 以上とする。 <p>注 2) 経過中に瘤の定義を満たした場合でも、発症 1 ヶ月の時点で瘤の定義を満たさない場合は一過性拡大とする。</p>
b. 1 ヶ月以降の経過による CAL の変化による重症度分類	<p>心エコー検査、ならびに選択的冠動脈造影検査などで得られた所見に基づいて、以下の 5 群に分類する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 拡大性変化がなかった群：急性期を含め、冠動脈の拡大性変化を認めない症例。 急性期の一過性拡大群：発症 1 ヶ月までに正常化する軽度の一過性拡大を認めた症例。 退縮群：発症 1 ヶ月においても拡大以上の瘤形成を残した症例で、その後経過観察中に両側冠動脈所見が完全に正常化し、かつ V 群に該当しない症例。 冠動脈瘤の残存群：冠動脈造影検査で、片側もしくは両側の冠動脈瘤を認めるが、V 群に該当しない症例。 冠動脈狭窄性病変群：冠動脈造影検査で冠動脈に狭窄性病変を認める症例。 <ol style="list-style-type: none"> 虚血所見のない群：諸検査において虚血所見を認めない症例。 虚血所見を有する群：諸検査において明らかな虚血所見を有する症例。
参考条項	<ul style="list-style-type: none"> 発症 1 ヶ月以降の冠動脈瘤の大きさの定義は、a 欄での急性期の定義に準じる。 AHA ステートメント²⁾で、'dilation only' として分類される Z スコア +2.0 以上 +2.5 未満については、長期経過における意義を認めないため、この表では取り上げなかった。 中等度以上の弁膜障害、心不全、重症不整脈などを有する症例については、各重症度分類に付記する。

4.

不全型の診断と治療

【要旨】

- 診断の手引き改訂第 6 版の周知に伴い、BCG 痕の発赤が主要症状になったことにより、不全型とされた例が確実例と診断され、不全型は減少すると予想される (推奨クラス IIa, エビデンスレベル B)。
- 4 症状で冠動脈瘤のない例や、3 症状で冠動脈瘤の合併した例を、不全型川崎病と明記した (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C)。
- 各参考条項の診断における意義が明らかになり、川崎病不全型の診断に寄与することが期待される (推奨クラス IIb, エビデンスレベル C)。

4.1

診断の手引き

川崎病は「川崎病 (MCLS, 小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群) 診断の手引き」⁹⁾ (表 6) に従って診断される。診断の手引きは、2019 年 4 月から第 6 版に改訂された。

主要症状は、

- 発熱。
- 両側眼球結膜の充血。
- 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。
- 発疹 (BCG 接種痕の発赤を含む)。
- 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)。
- 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹。

と一部変更された。改訂 5 版からの変更点としては、発熱の日数について言及しない点と、BCG 接種痕の発赤が川崎病に非常に特徴的であることから、従来「不定形発疹」と表現された皮膚所見についての記述を変更した点である。

診断方法については、これまで同様に 6 主要症状中 5 つ

表6 川崎病 (MCLS, 小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群) 診断の手引き

(日本川崎病学会作成改訂6版)

初版1970年9月, 改訂1版1972年9月, 改訂2版1974年4月, 改訂3版1978年8月, 改訂4版1984年9月, 改訂5版2002年2月, 改訂6版2019年4月

本症は、主として4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患で、その症候は以下の主要症状と参考条項とに分けられる。

【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頸部リンパ節腫脹
 - 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ったうえで、不全型川崎病の可能性を検討する。

【参考条項】

以下の症候および所見は、本症の臨床上、留意すべきものである。

1. 主要症状が4つ以下でも、以下の所見があるときは川崎病が疑われる。
 - 1) 病初期の血清トランスアミナーゼ値の上昇
 - 2) 乳児の尿中白血球増加
 - 3) 回復期の血小板増多
 - 4) BNPまたはNT-proBNPの上昇
 - 5) 心臓超音波検査での僧帽弁閉鎖不全・心膜液貯留
 - 6) 胆嚢腫大
 - 7) 低アルブミン血症・低ナトリウム血症
2. 以下の所見がある時は危急度が高い。
 - 1) 心筋炎
 - 2) 血圧低下 (ショック)
 - 3) 麻痺性イレウス
 - 4) 意識障害
3. 下記の要因は免疫グロブリン抵抗性に強く関連するとされ、不応例予測スコアを参考にすることが望ましい。
 - 1) 核の左方移動を伴う白血球増多
 - 2) 血小板数低値
 - 3) 低アルブミン血症
 - 4) 低ナトリウム血症
 - 5) 高ビリルビン血症 (黄疸)
 - 6) CRP高値
 - 7) 乳児
4. その他、特異的ではないが川崎病で見られることがある所見 (川崎病を否定しない所見)
 - 1) 不機嫌
 - 2) 心血管：心音の異常、心電図変化、腋窩などの末梢動脈瘤
 - 3) 消化器：腹痛、嘔吐、下痢
 - 4) 血液：赤沈値の促進、軽度の貧血
 - 5) 皮膚：小膿疱、爪の横溝
 - 6) 呼吸器：咳嗽、鼻汁、咽後水腫、肺野の異常陰影
 - 7) 関節：疼痛、腫脹
 - 8) 神経：髄液の単核球増多、けいれん、顔面神経麻痺、四肢麻痺

【備考】

1. 急性期の致命率は0.1%未満である。
2. 再発例は3~4%に、同胞例は1~2%にみられる。
3. 非化膿性頸部リンパ節腫脹 (超音波検査で多房性を呈することが多い) の頻度は、年少児では約65%と他の主要症状に比べて低い、3歳以上では約90%に見られ、初発症状になることも多い。

(日本川崎病学会、2019⁹¹⁾ より)

を認める場合は、症状のみで確定診断（定型例：全国調査では「確実 A」として集計）とし、4 症状の場合には心エコーで CAL を認めた場合にも川崎病と確定診断される（非定型例：全国調査では「確実 B」として集計）。

しかし、これまでそれらの条件を満たさない、すなわち主要症状が 4 つ以下であっても、CAL がすでに始まっている場合や、経過や検査所見から見て川崎病の経過をたどって CAL を合併するリスクが考えられる場合には、不全型川崎病（incomplete Kawasaki disease）と診断して、川崎病の治療を行って病状が改善していた例があった。これらは、改訂 5 版では「容疑例が約 10% 存在する。」とされていた群で、診断方法について不明瞭な部分があったため、改訂 6 版では、主要症状数と CAL の有無によって、できるだけ不全型川崎病の診断と川崎病としての治療を躊躇せずに実施する方針を明確にした。同時に、冠動脈の拡大性病変を合併することのある疾患や、川崎病と症状が類似した疾患一覧表を付記して、十分に鑑別診断を行うことを勧奨した。

しかし鑑別診断にあまり時間を費やすことは好ましくなく、とくに主要症状が 1 つあるいは 2 つのみの場合で CAL が認められている場合には、川崎病の可能性を検討しつつ、遅くとも第 7 病日までには IVIG + アスピリンの標準的治療を開始することが望ましい。

CAL の定義としては、前項に述べたように冠動脈内径の Z スコア +2.5 以上を原則とするが、実測値で判定する施設もまだあると考えられるため、その内径に近似すると考えられる基準として、5 歳未満 3.0 mm 以上、5 歳以上 4.0 mm 以上と記載した。一方で、従来川崎病に特徴的であるといわれてきた「冠動脈壁の輝度増強（perivascular brightness）」については、超音波機種を問わずに普遍的で正確な評価方法が明確でなく、否定的であるとされる報告⁹²⁾がある。また、他の発熱疾患を対象とした研究⁸²⁾では特異性がなく、観察者の主観による影響が否定できないため、AHA のステートメント²⁾でも記載されなくなっており、診断の手引き第 6 版においても川崎病の診断に有意義な所見としていない。

また、参考条項には改訂 4 版以来に約 30 年ぶりの改訂を加え、とくにこれら不全型の診断時に有用と思われる、①病初期の血清トランスアミナーゼ値の上昇、②乳児の尿中白血球増加、③回復期の血小板増多、④脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）または BNP 前駆体の N 端側フラグメント（NT-proBNP）の上昇、⑤心エコー検査での僧帽弁閉鎖不全・心膜液貯留、⑥胆嚢腫大、⑦低アルブミン血症・低ナトリウム血症など、川崎病に特異的または特徴的な検査所見を最初の項にまとめた。これらの検査所見

は、それぞれ主要症状が満たされていない時に川崎病を疑うきっかけになる項目として、川崎病の診療経験の多い医師が日常留意している所見と思われるが、各項目の数値的に最適な判断基準は明確でないので、今後の検討が必要である。

参考条項では、それら以外に、川崎病の中でとくに急性期病状が重症と考えられ、集中治療も要するような症状を第 2 項に、治療抵抗性を予測させる危険因子を第 3 項にまとめた。それ以外にこれまでも挙げられていた所見を含めて、川崎病にも見られる非特異的所見を第 4 項にまとめた。

4.2

不全型の実態

これまでの診断の手引き改訂 5 版による診断分類について、直近の第 24 回全国調査結果⁶⁾における各分類の頻度は、2 年間の報告患者 31,595 人中、定型例は 77.8%、不定型例は 1.6%、不全型は 20.6% であり、各頻度に男女差はほとんどない。図 1 に示すように年々不全型の割合は増加している。年齢別にみると 2 歳未満の若年齢、もしくは 6 歳以上の年長児では不全型の割合が比較的高い。不全型の主要症状の数は 4 つがもっとも多く 70.5%、次いで 3 つ 23.3%、2 つ 5.4%、1 つ 0.7%、不明 0.2% であった。

不全型症例の診断には、個々の主要症状の特徴を十分に知って症状の有無を判断する必要がある。乳児における BCG 部位の発赤や、頸部リンパ節腫脹が年長児では他の症状に先行することや、超音波検査で多房性を呈することの確認などは、川崎病と診断する際に特異度の高い症状である。また、前述の診断の手引き改訂第 6 版の参考条項第 1 項にまとめた、①～⑦の所見を確認することも重要である。

不全型川崎病はかならずしも軽症ではなく、CAL の合併も少なくない⁹³⁻⁹⁵⁾。Sudo らは 2007～2008 年の川崎病全国調査結果を解析し、不全型川崎病は免疫グロブリン不応例の頻度は少ないものの、治療開始病日が定型例に比較して遅く、CAL の合併頻度が高いことを明らかにした⁹³⁾。最新のメタ解析によると、不全型川崎病は定型例と比較して CAL 合併リスクが高い（オッズ比 1.45、95% 信頼区間 1.16～1.81）ことも明らかになっている⁹⁶⁾。

改訂 6 版の診断の手引きでは、4 症状で冠動脈にまだ病変を認めていない場合、また 3 症状で CAL がある場合には、他の疾患を否定したうえで不全型川崎病と診断することを明記した。不全型川崎病⁹⁷⁾は川崎病の一病型であり、CAL を悪化させないために、遅くとも第 10 病日以前に解熱させられるよう標準的治療法を、あるいは IVIG 抵抗性が予測されれば強化された治療をできる限り早く開始する

ことが望ましく，症状が揃わなくても第7病日には治療を行うことが勧められる。

第2章 病理と冠循環動態，長期的予後

1. 病理

【要旨】

- 川崎病の発見から50年以上経過し，心臓血管後遺症を残しつつ成人となった症例は10,000～20,000人に達すると推測される。
- 川崎病冠動脈炎は川崎病発症第10病日ごろに全層性の血管炎となり，第12病日ごろに拡張性病変を形成し，第40病日ごろに炎症は沈静化する。
- 川崎病初期の冠動脈異常は拡張性病変であり，第30病日以降の時点で画像診断上の冠動脈異常を心臓血管後遺症と定義され，その後拡張性病変は縮小傾向に向かう。
- 病理組織学的には，内膜に遊走し増生した平滑筋細胞による全周性肥厚により拡張性病変の内腔縮小化をきたしており，遠隔期においても活発なりモデリングを生じている。
- 瘤形成のない川崎病既往例での長期予後についてはいまだ統一した見解が得られておらず，今後も継続して検討される。

1.1 冠動脈障害

川崎病は系統的血管炎の中でも中型血管炎に分類され⁹⁸⁾，もっとも高頻度に侵襲されるのは冠動脈である。治療の進歩により冠動脈拡張などの心臓血管後遺症発生率は1983年の16.7%から2017年には2.3%へと低下した。

1970年代には1%を超えていた致命率も，現在では0.01%に低下している⁶⁾。このように心臓血管後遺症の発生頻度は著しく低下しているが，川崎病の報告から50年以上が経過した現在，川崎病既往総数は36万人を超えている。このうち，20歳以上の成人期に達した川崎病既往者は15万人，40歳以上の既往者は15,000人に達すると推定される⁶⁾。1990年以前の心臓血管後遺症発生率は10%を超えていたと推測されることから，現在10,000～20,000人の川崎病既往成人例が冠動脈瘤をはじめとする心臓血管後遺症を残しつつ生活していることになる。

1.1.1 急性期冠動脈炎の概要

川崎病冠動脈炎は発症後6～8日頃，動脈の内膜および外膜の炎症細胞浸潤として始まる。第10病日頃，動脈壁全層の炎症に至ると同時に，動脈全周の炎症に進展する。動脈壁のおもな構成成分である内弾性板や中膜平滑筋細胞は，好中球，単球/マクロファージにより障害され，第12病日頃動脈拡張が始まる^{99,100)}。高度の炎症細胞浸潤は第25病日頃まで継続し，第40病日頃には炎症はほぼ鎮静化し癒痕治療する。これらの冠動脈炎の経時的推移の検索結果は，心合併症の発生を予防するための治療は炎症により動脈構築が破壊される第10病日までに終了されなければならないことを示している。

1.1.2 心臓血管後遺症

a. 定義

いったん拡張した動脈が第29病日以内に画像上正常化した場合を一過性冠動脈拡大，そして第30病日以降の時点で確認された画像診断上の冠動脈異常が心臓血管後遺症と定義される⁹⁷⁾。

b. 瘤の縮小，退縮動脈

第30病日以降に残存した瘤の多くは回復期以降，縮小

傾向を示す。瘤が消失し冠動脈造影上正常化した場合、退縮 (regression) と呼ばれる⁹⁷⁾。この退縮は発症から1～2年以内に小・中等瘤に生じることが多い。一方、病理組織学的には、退縮は内膜に遊走し増生した平滑筋細胞による全周性肥厚による見かけ上の内腔正常化であり、器質的な変化は残存することが明らかになっている¹⁰¹⁾。長期的には、瘤退縮部における冠動脈の狭窄や拡張能の低下¹⁰²⁾、血管内皮機能異常¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾などが報告されており、瘤退縮症例については注意深い観察が必要である。

c. 瘤残存動脈

中等大以上の動脈瘤が残存した場合、動脈瘤の病理形態像は2つに大別される。

第1は、内腔が拡張したまま動脈瘤が残存するものであり、瘤壁は硝子化した線維組織により構成され、瘤壁に沿った石灰化が広範に認められる。瘤の流入部、流出部では内膜肥厚あるいは器質化血栓による内腔狭窄が生じる^{106, 107)}。瘤部の血栓性閉塞により急性冠症候群 (ACS) を生じた症例の報告がある¹⁰⁸⁾。第2は、瘤内に生じた血栓の内腔閉塞後に血流が再開通したものである。再開通した血管の周囲には平滑筋細胞が豊富に取り囲み、瘤の断面は蓮根のような形状を示す。中枢側の冠動脈は瘤の血栓性閉塞部で複数の再疎通血管に分岐したのち、再び合流して1本の冠動脈になって末梢に至る¹⁰⁷⁾。この再疎通血管も細胞線維性組織の増生により内腔狭窄に陥る場合があり、遠隔期においても動脈瘤部には活発なリモデリングが生じている^{107, 109)}。

d. 瘤形成のない冠動脈

川崎病後遺症とは関連のない原因、すなわち不慮の事故や悪性腫瘍などで死亡した川崎病既往症例の冠動脈を観察すると、動脈拡張は明確でないが年齢を一致させた非川崎病症例 (対照) の冠動脈とは明らかに異なる組織変化が認められる¹¹⁰⁾。その一方、急性期に血管炎が存在したことを示唆しえない、対照の冠動脈とのあいだに組織学的差異を見出せない遠隔期川崎病症例の存在も確認されている¹¹¹⁾。つまり、瘤形成がない川崎病既往例には冠動脈炎瘢痕が残存するものから著変を認めないものまでさまざまな程度の血管変化が含まれていると考えられる。これらの長期予後についてはいまだ統一した見解が得られていない。今後も継続して検討されるべき課題である。

1.2

冠動脈以外の血管障害

川崎病では冠動脈以外の動脈にも高頻度に炎症が生じ、大動脈から小型筋性動脈までの広い分布を示す。しかし、その主体は腎動脈や腹腔動脈などの中型筋性動脈であり、

時に動脈瘤を形成する¹¹²⁻¹¹⁴⁾。動脈炎は実質臓器の外側に存在する血管に限局し、実質臓器内の動脈に炎症が生じることがまれである。また、全身の動脈炎はほぼ同期して推移し、活動期と癒痕期病変が混在することはない¹¹⁵⁾。

1.3

心筋障害

急性期川崎病症例の多くに心筋炎症状が生じることがよく知られているが、多くの場合治療の必要はなく治癒する。急性期川崎病剖検例の心筋病変の病理組織学的検索によれば、心筋層内の炎症細胞浸潤は全例で観察され、1) 心筋間質の炎症細胞浸潤を主とし、心筋細胞障害はまれである、2) 浸潤細胞は、早期は好中球優位で、徐々に単球・マクロファージへと変化する、3) 炎症細胞浸潤は当初心全体に分布するが、やがて心基部に限局してくる、4) 刺激伝導系にも高い頻度で炎症細胞浸潤が観察されることが特徴的所見として挙げられる¹¹⁶⁾。遠隔期においては、心筋炎後の後遺症としての間質線維化が継続するとする報告¹¹⁷⁾がある一方で、心筋病変の多くは瘤を有する冠動脈の灌流域に一致した陳旧性虚血性病変としての線維化であり、心筋炎後変化は残さないとする報告がある¹¹⁸⁾。

2.

心臓血管後遺症の冠循環動態

【要旨】

川崎病 CAL の特徴は、拡大性病変と狭窄性病変が混在し複雑な血行動態を呈する多枝病変であることであり、加えて冠動脈瘤はもちろんのこと退縮した CAL でも血管内皮機能障害が継続していることである。

2.1

冠動脈瘤における血行動態

正常な冠動脈における血流は層流となっている。小瘤内の血流波形パターンは全例拍動性の層流であり、average peak velocity (APV), coronary flow reserve (CFR), 冠動脈壁へのずり応力も正常範囲内である。中等瘤では主として瘤の内径の増大により血流波形は拍動性から乱流パターンに変化し、APV, CFR, ずり応力は一部異常値を呈するようになる。さらに巨大瘤では全例が乱流パターンとなり、APV は 10 cm/秒以下、CFR は 1.5 以下、ずり応力も 10 dyne/cm² 以下と有意に低下する¹¹⁹⁾。また、冠動脈瘤は

瘤内での乱流からエネルギーロスが生じ，狭窄性病変と同様の働きをすることが報告されている¹²⁰⁾。冠動脈瘤の前後では狭窄が生じやすいことに加え¹²¹⁾，瘤自体が血行動態的に狭窄を助長しているともいえる。さらに，瘤内における血流速度の低下と瘤による血管径の増大は必ず応力の著しい低下につながり，血管炎に伴う内皮細胞障害に加え血行動態の異常による内皮細胞障害もあいまって，瘤内では著しい血管内皮細胞機能障害が惹起されている^{122, 123)}。血管内皮細胞の機能低下は，血管収縮性を亢進させ，抗血栓作用，抗炎症作用，抗線維化作用，抗酸化作用，抗動脈硬化作用などを減弱させる。とくに川崎病後の巨大冠動脈瘤内では血栓形成が一番の問題であり，血小板凝集能および凝固能の亢進，線溶系の抑制などから容易に血栓が形成されることになる¹¹⁹⁾。したがって，川崎病遠隔期の重要な治療目標の1つは血栓形成予防になる。

2.2

狭窄性病変の評価

2.2.1

FFR

血流予備量比（FFR）は狭窄性病変の遠位部と近位部の圧較差を評価する方法で，塩酸パパペリンやアデノシン三リン酸（ATP）負荷により最大充血となった際の圧較差（圧比）が0.75～0.80に低下すると，内科領域では，虚血の可能性を含む境界領域として扱われている¹²⁴⁻¹²⁷⁾。治療介入の適応はFFR 0.80が用いられている¹²⁷⁾。なお，小児における報告では，FFR 0.75未満が異常値との報告がある¹²⁸⁾。

2.2.2

CFR

冠血流量の測定は侵襲的な方法としては心臓カテーテル検査時にドプラワイヤーを用いて行う方法^{128, 129)}と，比較的非侵襲的な方法として^{13N}-アンモニアや⁸²Rb（Rb），¹⁵O-水を心筋血流のトレーサーとして用いる心筋血流ポジトロン陽電子放出型断層撮影（PET）による方法^{130, 131)}がある。塩酸パパペリンやATP等により最大充血させた冠動脈の血流の増加率が冠血流予備能（CFR）であり，成人においては冠動脈の狭窄性病変や冠動脈末梢血管抵抗の評価の指標¹²⁸⁻¹³¹⁾となるばかりか，冠動脈疾患の予後と相関するとされる¹³²⁾。CFRの小児での基準値は成人と同等で2.0以上と報告されている¹²⁸⁾。

冠動脈血流が定量されれば，血圧を代用して冠動脈末梢血管抵抗が算出されることとなる。PETを用いた報告では，川崎病遠隔期において瘤を有する血管のみならず，瘤が退縮した血管や正常と思われる血管を含めて，冠動脈末梢血管抵抗が正常者よりも高いとされており^{123, 133, 134)}，川崎病

の血行動態を論じるうえで重要である。

FFRとCFRは冠動脈狭窄性病変の評価にともに有用とされるが，多枝病変（multivessel disease）においては時にその評価に乖離を認める。これはFFRが純粋に心外膜動脈（epicardial artery）の狭窄を評価する方法であることに対して，CFRは心外膜動脈のみならず末梢血管の病態も反映するためと説明されている¹³⁵⁾。また，前述のように川崎病遠隔期において冠動脈末梢血管抵抗が上昇しているのであれば，FFRが実際の狭窄よりも高く評価される可能性があるため注意が必要である。

多枝病変となっている川崎病冠動脈病変（CAL）への治療介入の判断は形態の評価のみならず，FFRやCFRなどによる評価も加えた多角的な評価が求められる。

今後エビデンスが求められるもの

川崎病遠隔期におけるFFR，CFRによる冠循環評価。

3.

長期的予後

【要旨】

- 一過性拡張を含む心臓血管後遺症なしとされた症例に対して，長期的な冠動脈イベントリスクが高いとする報告はまだない。
- 冠動脈瘤が大きいほど退縮する可能性は少なくなり，遠隔期での心イベントリスクも高くなる（エビデンスレベルB）。
- 冠動脈瘤のリモデリングは長期間継続している（エビデンスレベルC）。
- 冠動脈瘤が退縮したとしても血管構造が正常化することはなく，血管内皮機能異常やリモデリングは継続し，狭窄や閉塞，時には再拡大をきたすこともある（エビデンスレベルC）。

3.1

川崎病 CAL

川崎病 CAL は拡張性病変から始まる。冠動脈における汎血管炎から正常血管組織が破壊され，脆弱となった冠動脈がその内圧により拡張される。冠動脈の拡張が始まる時期は第11病日前後^{136, 137)}とされ，まれに急速に巨大瘤化し破裂することもある。冠動脈瘤の破裂は発症1ヵ月以

内で^{136, 138)}、それ以降起こることはまれである¹³⁹⁾。冠動脈拡張が川崎病発症後1ヵ月以上継続する症例が川崎病心臓血管後遺症と定義される。拡張した冠動脈はその後血管内膜の増殖をきたし¹³⁸⁾、拡張した冠動脈内腔は狭小化へと向かう(ネガティブリモデリング)。心臓血管後遺症を有する症例の約半数が1年以内に退縮するとされるが¹⁴⁰⁾、瘤が大きいほど退縮することは少なくなり、巨大瘤では完全に退縮することはまれである^{136, 141, 142)}。瘤が残存した場合、瘤内では血流の乱流と血管内皮の機能障害から血栓形成のリスクが増大する。冠動脈血栓性閉塞とそれに伴う急性心筋梗塞は川崎病発症2年以内に好発する^{121, 136)}。一方、冠動脈閉塞や狭窄は過度な内膜の増殖によっても引き起こされる。中膜の血管平滑筋細胞が血管炎によって破壊された内弾性板を超えて大量に内膜に遊走し、形質転換すると増殖し細胞外マトリックスを大量に産生し、内膜の増殖をきたす。形質転換した血管平滑筋細胞は遠隔期においても盛んにVEGF, TGFβ, bFGF, PDGF-Aといった増殖因子を発現し、肥厚した内膜内に血管新生を誘導しており、さらに長期にわたる血管リモデリングをきたすこととなる^{109, 121)}(**図3**)。冠動脈の狭窄はとくに冠動脈瘤の

流入部や流出部に好発することが知られており^{121, 143)}、同部位では血行動態的にずり応力が高い。Tsudaらによれば、15年の経過観察で6mm未満の瘤では狭窄を生じなかったのに対し、6から8mmの中等度の瘤では58%、8mm以上の巨大瘤では74%に狭窄が生じる⁴⁾。また、退縮して冠動脈造影正常とみえた血管であっても血管内皮機能の異常は継続しており¹⁴⁴⁾、活発な血管リモデリングも継続し、時に退縮部の狭窄や閉塞¹²¹⁾、ACS¹⁴⁵⁾を認める。まれではあるが縮小した冠動脈瘤の再拡張(ポジティブリモデリング)を認めることもある¹⁴⁶⁾。川崎病では冠動脈狭窄・閉塞によって心筋虚血が惹起されたとしても、臨床的に無症候性のことも多く¹³⁷⁾、そのような症例では虚血部への側副血管の発達を認める¹²¹⁾。しかし、心筋虚血は突然死のリスクとなり得るため早期に発見し、可能であれば再灌流療法を行うことが望ましい。Suda¹⁴¹⁾らの報告では、とくに巨大瘤では、生命予後は発症30年で88%とされるが、心イベントの発症は発症25年で59%となっており、より注意深い観察が必要となる。

さらに川崎病CALでは冠動脈壁の高度な石灰化が特徴である。病初期に6mmを超える動脈瘤では遠隔期での石

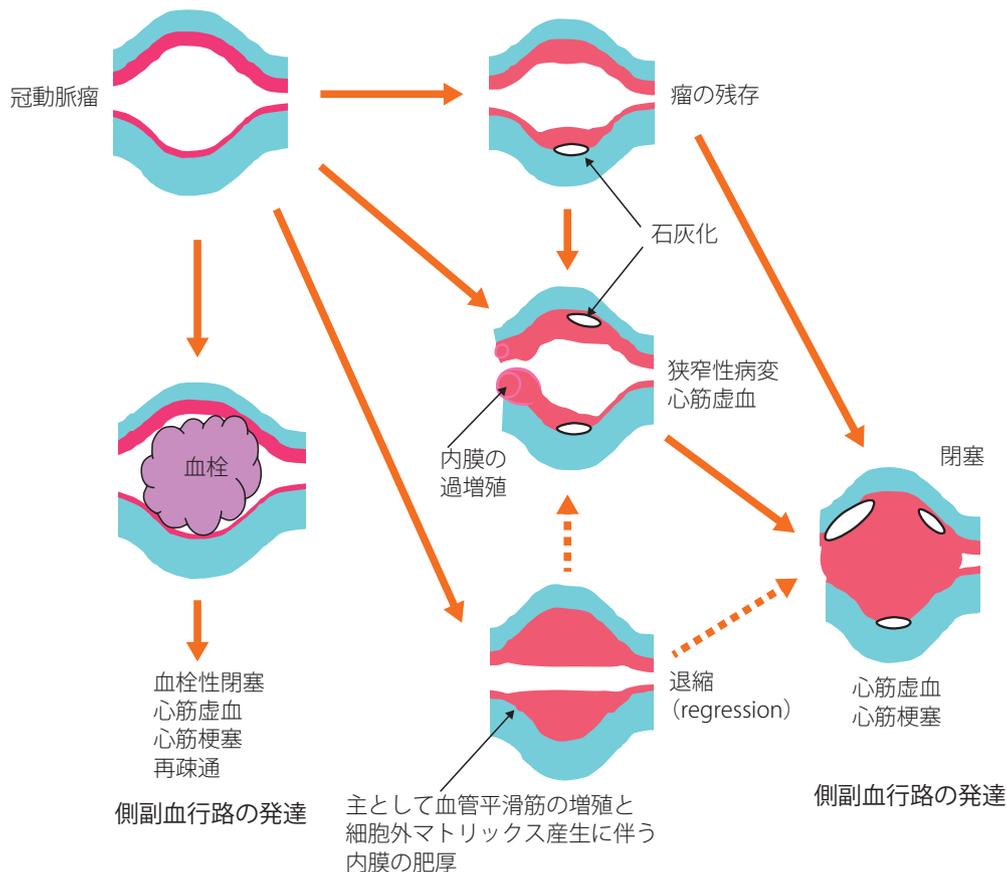


図3 川崎病の合併症としての冠動脈瘤の長期予後

灰化の出現は必発とされる¹⁴⁷⁾。動脈壁の石灰化は中膜の平滑筋細胞が化骨細胞に誘導されて起こると考えられているが¹⁴⁸⁾、なぜ川崎病では強い石灰化が起こるのかはまだ解明されていない。

3.2

心臓血管後遺症を認めなかった症例について

最近では川崎病罹患児の約98%¹⁴⁹⁾、免疫グロブリン療法 (IVIG) が一般的でなかった世代では80～85%は心臓血管後遺症なしと判断され、本ガイドラインでも5年間の経過観察にて経過観察終了としてもよいことになっている。急性期に心臓血管後遺症なしと判断された症例が、長

期的に冠動脈疾患に罹患するリスクが高いか否か、結論はいまだ出ていない。しかしながら、これまでの報告では冠動脈イベントリスクが増加するという報告はないことから、急性期にCALを生じなかった川崎病症例についての長期予後は正常者と変わらないものと考えられる。

今後エビデンスが求められるもの

- 急性期に心臓血管後遺症なしと判断された症例において、将来的に冠動脈疾患に罹患するリスク。
- 冠動脈瘤径のみならず冠動脈瘤形態による心イベントリスクの評価。
- 川崎病遠隔期における冠動脈石灰化の機序。

第3章 検査・診断

心臓血管後遺症の検査、診断には、血中バイオマーカー、心電図、心エコー法、心臓カテーテル冠動脈造影、心筋血流イメージング、コンピュータ断層血管造影 (CTA)、磁気共鳴像 (MRI) が汎用されている。また、心電図、心エコー法、心筋血流イメージングでは、運動や薬剤負荷検査が行われ、安静時のみの検査とくらべて臨床的意義が高い。**表7**に重症度による各検査頻度をまとめている。

まず、急性期に冠動脈病変 (CAL) を遺さなかった患者のフォローについて、生活、運動面での制限はしない。経過観察の目安は、発症後1ヵ月、2ヵ月、6ヵ月、1年後、および発症後5年後を目安とする (発症1年後から年1回経過観察を行っている施設も多い)。学校生活管理指導表は原則「E可」として、発症後5年以上経過していれば「管理不要」としてよい。「管理不要」とする時点で「川崎病急性期カード」(図6 第5章 50ページ参照) にフォロー終了の旨を追記するか、あるいはあらたに作成して患児と保護者に渡し、生活習慣病予防についてのアドバイスをを行うことが望ましい。その後の管理については、保護者 (または本人) との協議による。

川崎病の冠動脈瘤およびそれに続発する狭窄性病変を有する患者は、小児期だけでなく成人期に移行している。虚

血性心疾患や突然死を発症する例もあり、内科医とくに循環器内科医との連携も重要となってきた。

心電図と心エコー法は安静時検査を基本とし、これらは日常診療の基本でもある。負荷検査も適宜併用する。急性期の実測値4 mm以下の症例では、内中膜肥厚はないか軽微で狭窄性病変はまれと考えられる¹⁵⁰⁾。一方、急性期6 mm以上の瘤では (とくに体表面積0.5 m²未満の年少児)、冠動脈狭窄のリスクが高いと指摘されている^{4, 89, 151)}。近年、標準値をもとに冠動脈径を体表面積で補正した冠動脈Zスコアを用いてCALの評価を行うことが一般化されつつある。Zスコアに基づく最近の研究によれば、5未満の小動脈瘤に比べ、10以上または実測値8 mm以上の巨大瘤では退縮率、冠動脈イベント発生率、主要心イベント発生率は不良であった^{152, 153)}。

心臓カテーテル検査は、冠動脈造影 (CAG) のほか、血流予備量比 (FFR) の計測、血管内エコー法 (IVUS) や光干渉断層法 (OCT) も行うことが可能だが侵襲を伴う。とくに年長児では、心筋血流イメージング、CTA、MRI、磁気共鳴血管造影 (MRA) などが普及し、治療の必要性がなければ心臓カテーテル検査の適応は限定されつつある。

表 7 川崎病遠隔期における重症度分類別の検査頻度

重症度分類		心電図*, 心エコー	心筋虚血評価 (負荷テスト)	冠動脈画像検査 (CT, MRI, CAG)	
I	拡大性変化なし	経過観察の目安は、発症後1カ月, 2カ月, 6カ月, 1年後, および発症後5年後とする. 5年以降は経過観察終了も可能	必要なし	必要なし	
II	急性期の一過性拡大				
III	退縮 (Regression)	(急性期) 小瘤	1年ごと	必要なし	回復期と1年後あるいは退縮時に考慮 高校卒業時に行うことが望ましい
		(急性期) 中等瘤・巨大瘤	6~12カ月ごと	3~5年ごとに考慮	回復期と1年後, 3~5年ごとに考慮
IV	冠動脈瘤の残存	小瘤	1年ごと	3~5年ごとに考慮	回復期と1年後, 3~5年ごとに考慮
		中等瘤	6~12カ月ごと	2~5年ごとに考慮	回復期と1年後, 2~5年ごとに考慮
		巨大瘤	6~12カ月ごと	1~5年ごとに考慮	回復期と1年後, 1~5年ごとに考慮
V	冠動脈狭窄性病変	a) 虚血所見なし	6~12カ月ごと	1年ごとに考慮	回復期, ~1年, 1~5年ごとに考慮
		b) 虚血所見あり	経過により考慮	経過により考慮	経過により考慮

*必要に応じ負荷心電図を行う

心電図検査や心筋血流イメージング, 心エコー法, 心筋MRIでは運動や薬剤負荷検査があり, 心筋虚血の検出率は安静時検査に比していずれも高い。これらは治療方針や生活強度・運動制限の決定に有用である。

安全性については, 1点目は小児の放射線被曝についてのガイドラインが策定されている¹⁵⁴⁾。小児は放射線感受性が高く, 心臓カテーテル検査, 心筋血流イメージング, 冠動脈CT造影検査では, 被曝放射線量の総量を考えた検査計画が提言されている。冠動脈CT造影検査では, 画質を保ちつつ被曝線量低減の努力がなされている。2点目は, とくにMRI検査で年少児に行う場合は鎮静時の有害事象を減らす努力が必要で, 適切な鎮静プロトコールと呼吸循環モニターの必要性が提言されている¹⁵⁵⁾。

川崎病罹患者の成人期心イベントリスクの評価として, 血管の硬度に関するエビデンスが蓄積されている。メタ解析では, CALを遺した患者はコントロールに比して血管の硬度の低下が示されている^{156, 157)}。一方, CALを遺していない罹患者では一定の結論に至っていない。

1. 血液検査・バイオマーカー・動脈硬化の診断

【要旨】

- 川崎病遠隔期患者における心筋虚血, 心筋梗塞の血液検査, バイオマーカーに関するエビデンスは確立されていない。
- 川崎病遠隔期患者において動脈硬化を予測する血液検査やバイオマーカーについては, エビデンスが確立されていない。
- 川崎病遠隔期患者における動脈硬化と脂質異常の関連性については, エビデンスが確立されていない。

1.1

血液検査

1.1.1

心筋虚血・心筋梗塞

a. 心筋細胞質マーカー

i. CK・CK-MB

クレアチニンキナーゼ (CK) は従来からもっとも一般的な心筋壊死のマーカーであり、心筋梗塞の診断、予後予測に広く用いられてきた¹⁵⁸⁾。CK-MBはその心筋特異性から、総CKとの比を考慮すれば心筋障害評価の意義は高いとされる。ST上昇型心筋梗塞 (STEMI) では発症後3～8時間で上昇し、10～24時間で最大となり、3～6日後に正常化する。CK、CK-MBは、心筋トロポニンとくらべて診断感度が低く、陽性化にはより強い組織障害を要する。日本循環器学会の「急性冠症候群診療ガイドライン (2018年改訂版)」では、心筋トロポニンが測定できる条件下では、急性冠症候群 (ACS) の診断にCK-MB測定を推奨していない¹⁵⁹⁾。

ii. ミオグロビン

ミオグロビンは高感度で、心筋梗塞発症1～2時間後に上昇し、約10時間で最高値となり、1～2日後に正常化する。早期診断に有用であり、救急外来診療で活用され再灌流の検出にも優れている。一方、心筋特異性が低く、単独のマーカーにはならない。

iii. H-FABP

ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) は、心筋細胞の細胞質に豊富に存在する低分子蛋白である。H-FABPはその骨格筋含量が心筋含量に比較して少ないことから、ミオグロビンより心筋特異性が若干高い。全血迅速定性測定では陰性予測値が高いことから、急性心筋梗塞の早期診断やリスク層別化に用いられている。しかし、H-FABPの超急性期の心筋梗塞の診断感度は高感度トロポニン値より若干劣る。

b. 心筋構造蛋白マーカー

i. TnT・TnI

心筋トロポニン T (TnT) は一部 (約6%) が細胞質に可溶性分画として存在する。STEMIでは虚血早期の細胞質からの遊出 (発症12～18時間後の第1ピーク) と筋原線維壊死 (発症90～120時間後の第2ピーク) による2峰性の遊出動態を示し、1峰性の遊出動態を示す心筋トロポニン I (TnI) とは異なる。TnTは、CK、CK-MBにくらべ心筋梗塞診断の感度と特異度が高く、生化学検査の第1マーカーとされ、非ST上昇型心筋梗塞 (NSTEMI) の診断と予後にも有用である^{160, 161)}。欧州心臓病学会 (ESC)/

米国心臓病学会 (ACC) では、心筋トロポニンが健常人の99%値を超える一過性の上昇・下降を示す場合に心筋梗塞と診断するとした¹⁶⁰⁾。高感度心筋トロポニン測定系は従来のトロポニン系にくらべて測定精度が高く、発症2時間以内の超急性期の診断にも有用であることが示されている。「急性冠症候群診療ガイドライン (2018年改訂版)」では、ACSが疑われる胸部症状を示す患者の早期リスクの層別化に、TnT、TnIを測定することを推奨している¹⁵⁹⁾。また、発症時間が不明な患者では、来院時を発症時間として心筋トロポニンを評価する¹⁵⁹⁾。

ii. MLC

ミオシン軽鎖 (MLC) は筋原線維の壊死過程を反映し、発症4～6時間後から血中に流出し、2～5日後にピークとなり、7～14日間異常値を持続する。

以上より、川崎病患者において心筋虚血、心筋梗塞におけるエビデンスは確立されていないが、「急性冠症候群診療ガイドライン (2018年改訂版)」を参考にすると、ACSが疑われる胸部症状を示す患者の早期リスクの層別化には、TnT、TnIの測定が有用であり、心筋トロポニンが測定できる条件下では、CK-MBやミオグロビンの測定は推奨されない¹⁵⁹⁾。

1.2

動脈硬化の診断

動脈硬化の診断には、脂質異常症やインスリン抵抗性の診断が重要である。脂質異常症の指標として総コレステロール (TC)、LDLコレステロール (LDL-C)、HDLコレステロール (HDL-C)、トリグリセリド (TG) があり、動脈硬化の独立危険因子としてホモシステインが注目されている。一方、メタボリック症候群の概念を小児期でも問題とし、構成する危険因子の程度が軽くとも数が多くなると冠動脈硬化が進行することが示され、川崎病の既往歴あるいは冠動脈障害が危険因子になるか今後も検討が必要である。

川崎病遠隔期を対象としたメタ解析では、動脈硬化の危険因子となりうるTC、LDL-C、TG、収縮期血圧のうち、TCとLDL-C値が有意に高値であった¹⁶²⁾。

1.2.1

脂質異常症 (表8)

a. TC

成人の血清TCは200 mg/dL未満は正常、200～219 mg/dLは境界域、220 mg/dL以上は異常である。なお、日本動脈硬化学会は2007年に「高脂血症の診断基準」を「脂質異常症の診断基準」へ呼称を変更しており、血清TC値は血清HDLコレステロール値を含むことから、血清TC

値を診断基準から除外している。

b. LDL-C

粥状動脈硬化には酸化 LDL が深く関与する。成人の血清 LDL-C 値では、120 mg/dL 未満は正常域、120～139 mg/dL は境界域、140 mg/dL 以上は異常である¹⁶³⁾。

c. HDL-C

血清 HDL-C は、コレステロール逆輸送系において末梢の過剰なコレステロールを肝へ輸送し、抗動脈硬化作用を有する。HDL の質的・量的異常は動脈硬化防御機構が有効に機能していないことを示す。成人の血清 HDL-C は 40 mg/dL 以上を正常、40 mg/dL 未満を低 HDL-C 血症とする。脂質異常症の管理基準が日本動脈硬化学会から出されている¹⁶³⁾。

小児期の脂質異常症の判定基準には、米国の調査結果があるが、わが国の実情に合うか不明である。1993～99 年に 19 都府県の 9～16 歳を対象としたわが国の小児の脂質異常症の基準を表 9 に示す^{163, 164)}。急性期の血清 HDL-C 低下は以前から知られているが¹⁶⁵⁾、冠動脈障害例の遠隔期にも低下が指摘される¹⁶⁶⁾。

表 8 小児（小中学生）の脂質異常症の基準（空腹時採血）

総コレステロール (TC)	220 mg/dL 以上
LDL コレステロール (LDL-C)	140 mg/dL 以上
トリグリセリド (TG)	140 mg/dL 以上
HDL コレステロール (HDL-C)	40 mg/dL 未満

Okada T, et al. *Pediatr Int* 2002; 44: 596-601. に基づき、TC、LDL-C、TG は 95 パーセンタイル値、HDL-C は 5 パーセンタイル値から設定されている。（日本動脈硬化学会、2017¹⁶³⁾ より）

表 9 脂質異常症のリスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後 薬物療法の適応を考慮する	低リスク	< 160	< 190	< 150	≥ 40
	中リスク	< 140	< 170		
	高リスク	< 120	< 150		
二次予防 生活習慣の是正とともに 薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	< 100 (< 70)*	< 130 (< 100)*		

* 家族性高コレステロール血症、急性冠症候群の時に考慮する。糖尿病でも他の高リスク病態を合併する時はこれに準ずる。

- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、低リスクにおいても LDL-C が 180 mg/dL 以上の場合は薬物治療を考慮するとともに、家族性高コレステロール血症の可能性を念頭においておくこと。
- まず LDL-C の管理目標値を達成し、その後 non-HDL-C の達成を目指す。
- これらの値はあくまでも到達努力目標値であり、一次予防（低・中リスク）においては LDL-C 低下率 20～30%、二次予防においては LDL-C 低下率 50% 以上も目標値となり得る。
- 高齢者（75 歳以上）については文献¹⁶³⁾ 第 7 章を参照。（日本動脈硬化学会、2017¹⁶³⁾ より）

d. TG

高トリグリセリド血症では動脈硬化危険因子を生じやすく、動脈硬化を促進すると考えられている。成人では血清 TG が 150 mg/dL 以上を高 TG 血症としている¹⁶³⁾。

e. 川崎病遠隔期患者における脂質異常症

川崎病罹患後 7～20 年における各種の動脈硬化指標を対照群と比較したところ、川崎病既往者では TC とアポリポ蛋白 B が高値であり、軽度の差であるが将来的な動脈硬化進展性に注意を要するとされる¹⁶⁷⁾。

日本人成人における脂質異常症のリスク区分別脂質管理目標値を表 9 に示す¹⁶³⁾。成人に達した川崎病罹患患者は、これらの基準に達する可能性を低下させる生活管理を心がける。

1.2.2

ホモシステイン

高ホモシステイン血症は脳梗塞、心筋梗塞などの動脈硬化性疾患の独立した危険因子である¹⁶⁸⁾。血漿ホモシステインの基準値は男性で 8.2～16.9 μmol/L、女性で 6.4～12.2 μmol/L で、閉経後に上昇する¹⁶⁹⁾。

1.2.3

小児のメタボリック症候群の診断基準

わが国における小児のメタボリック症候群の診断基準は、厚生労働省の生活習慣病対策総合事業として、表 10 に示す内容で 2006 年にまとめられた¹⁷⁰⁾。

表 10 小児メタボリック症候群（6～15歳）の診断基準

下記の1があり、2～4のうち2項目を有する場合にはメタボリック症候群と診断する。	
1. 腹囲	80 cm 以上*
2. 血清脂質	
中性脂肪	120 mg/dL 以上
かつ/または	
HDL コレステロール	40 mg/dL 未満
3. 血圧	
収縮期血圧	125 mgHg 以上
かつ/または	
拡張期血圧	70 mgHg 以上
4. 空腹時血糖	100 mg/dL 以上

* 腹囲/身長が0.5以上であれば項目1に該当するとする
小学生では、腹囲75 cm以上で項目1に該当するとする
(大関武彦ほか、2008¹⁷⁰⁾より)

2. 心電図

【要旨】

- 安静時心電図は心臓血管後遺症を残す川崎病遠隔期のフォローの基本検査のひとつである。前回心電図との比較により経過中の虚血イベントを検出できる（推奨クラス I, エビデンスレベル C）。
- 運動負荷心電図は、それ自体の感度は高くないが簡便に行え、日常生活運動強度の設定に参考になる点で臨床的意義はあり、日常診療で有用である（CALのある症例：推奨クラス IIa, エビデンスレベル C. 虚血イベントが疑われる症例：推奨クラス I, エビデンスレベル C）。

2.1

安静時心電図

免疫グロブリン療法（IVIG）が確立する以前は、急性期に43～100%の頻度でPR延長、深いQ波、QT延長、相対的低電位、ST変化、T波平坦化などの心電図異常を認めた^{171, 172)}。不整脈発生頻度は1～6%で、頻脈性不整脈や房室ブロック、脚ブロックであった¹⁷³⁻¹⁷⁵⁾。現在では早期治療により頻度は減少しているが、心電図異常を認めた場合は遠隔期の経過観察が必要である。QTディスプレイについて冠動脈予後との相関が報告されてい

る¹⁷⁶⁻¹⁷⁹⁾。冠動脈瘤を残した症例では心筋梗塞発症時に梗塞部位に一致した異常Q波、ST-T変化を認めるので、CALを残した患者の定期フォローには有用である。

2.2

Holter 心電図

急性期に不整脈を認めた場合や胸痛、動悸などを訴える場合は施行する意義がある。また、運動負荷ができない乳幼児に実施できる長所がある。不整脈、ST-T変化や異常Q波の出現を検討する。

2.3

運動負荷心電図

運動負荷心電図は、簡便かつ比較的安全に行える点で小児において臨床的意義は十分にある。安静時心電図を確認し、心筋虚血を示唆する所見がある場合は実施を慎重に判断する。幼児では、任意のテンポでジャンプさせる簡易運動負荷心電図が報告されている¹⁸⁰⁾。年長幼児ではダブルマスター（3分間）が可能だが、小児は運動耐用能が高いので十分な負荷にならないことがある。小学校低学年ではトレッドミル試験とエルゴメーター試験がおおむね実施可能である。冠動脈瘤を伴う川崎病患者の心筋虚血の検出では、運動負荷心電図の感度はかならずしも良好ではなく^{181, 182)}、画像検査との併用が望まれる²⁾。

2.4

その他の心電図検査

薬剤負荷体表面電位図、心磁図、平均加算心電図が過去に研究されているが、いずれも現在の日常診療では汎用されていない。

まれに、川崎病後に危険な心室性不整脈を呈する例がある。川崎病心臓血管後遺症患者の電気生理学的検査では、洞機能および房室結節機能の異常が有意に多く発生しているが、かならずしも冠動脈狭窄や閉塞例に一致しておらず、心筋炎や刺激伝導系への微小循環の異常が関与すると推察される¹⁸³⁾。

3.

画像診断

【要旨】

- 心エコー法は侵襲の少ない検査で、冠動脈形態と左室壁運動の観察に有用であり、遠隔期川崎病診療の

基本検査の1つである（推奨クラス I, エビデンスレベル C）。

- 心イベントリスク評価のための血管エコーを用いた血管硬度評価は、CAL を有する症例でエビデンスが蓄積されている（推奨クラス IIa, エビデンスレベル B）。
- 心筋血流イメージングは、被曝と薬物負荷のリスクがあるものの、心筋虚血の検出力が高く、CAL のある症例で有用性が高い（推奨クラス I, エビデンスレベル B）。
- CTA は、被曝のリスクと心拍数コントロールの必要性があるものの、短時間の撮影で冠動脈全体の形状が把握でき狭窄の検出率も上がっている（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。
- MRI は、心拍数コントロールの必要性があり、撮影時間が長く幼小児では鎮静の必要性があるものの、被曝がない利点がある。MRA では適切な撮影条件で冠動脈形態の観察が可能である（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。

3.1

胸部 X 線写真

病理学的には第 40 病日以降の癒痕形成期に石灰化が認められるが¹⁸⁴⁾、胸部 X 線で認められるのは罹患後 1～6 年とされている¹⁸⁵⁾。正面像と側面像で確認することが必要である。川崎病遠隔期フォローで紹介初診の際あるいは川崎病の既往が不明な患者のスクリーニング検査として意義があり、冠動脈に一致した球状の石灰化像を認めた場合、川崎病による CAL が強く示唆され^{186, 187)}、さらなる画像検査による精査が必要である^{185, 188, 189)}。

3.2

心エコー法

3.2.1 安静時心エコー法

心エコー法は侵襲度が低く、繰り返して施行可能であるため、川崎病診療の基本である。冠動脈拡大の経時的評価^{88, 190, 191)}、瘤内血栓の有無の評価に有用である¹⁹²⁾。冠動脈の描出および計測法は Fuse らの方法が提唱されている¹⁹³⁾。CAL の発生しやすい部位を把握してもれなく観察することが重要である（図 4）¹⁵¹⁾。協力が得られる範囲で仰臥位、左側臥位、右側臥位と体位を変えることも重要である。

冠動脈の拡大・瘤の診断に関して内径の正常値について、絶対径に加えて Z スコアが用いられる³⁾。遠隔期における

Z スコアを用いた評価の臨床的意義についてわが国でも報告され、日米ともに、5 未満の小動脈瘤にくらべ、10 以上または実測値 8 mm 以上の巨大瘤では不良であった^{152, 153)}。

急性期に僧帽弁逆流症をしばしば合併し、その場合は心エコー法によるフォローが必要である。弁置換術に至った症例も報告されている¹⁹⁴⁾。

3.2.2

負荷心エコー法

運動負荷¹⁹⁵⁾、ドブタミン負荷^{196, 197)}、ジピリダモール負荷¹⁹⁸⁾を行い、リアルタイムに左室壁運動を評価する。ドブタミン負荷を中心に負荷心エコー法は虚血性心疾患の診断法として確立された方法で、川崎病においても低侵襲な虚血診断法およびその経過観察法として有用とされている。

3.2.3

心イベントリスク指標としての血管エコー検査

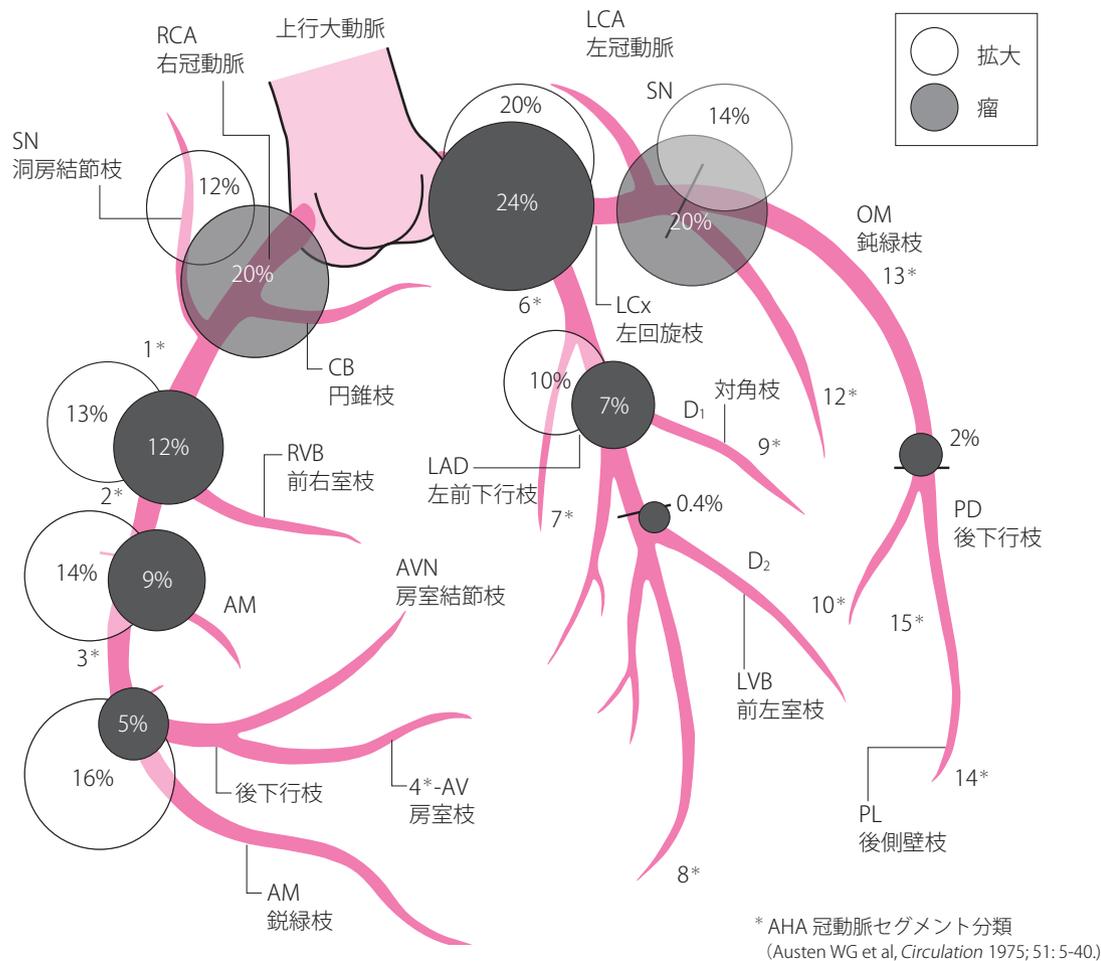
成人の心イベントのサロゲートマーカーとしての血流依存性血管拡張反応（FMD）、脈波伝播速度（PWV）、頸動脈内膜-中膜肥厚（cIMT）の、川崎病遠隔期における意義について多くの報告がなされ^{199, 200)}、システマティックレビューがなされている^{156, 157)}。CAL を残した患者では血管硬度が障害されており、これら検査は意義があるとされている。一方、CAL を有しない患者では評価が分かれている。

3.3

核医学検査

川崎病後冠動脈狭窄性病変の診断法として負荷心筋単光子放出型コンピュータ断層撮影（SPECT）は重要であり、とくに十分な運動負荷が困難な幼児、低学年学童では薬物負荷が利用されている²⁰¹⁻²⁰⁵⁾。冠動脈に狭窄病変を認めずに心筋虚血が検出されることがあり、偽陽性が否定的であれば冠微小循環障害による心筋虚血が考えられる²⁰⁶⁾。心電図同期収集法²⁰⁷⁾の導入で左室収縮能および拡張能や左室壁運動など心機能や²⁰⁸⁾、心筋バイアビリティに関する検討が可能になった^{209, 210)}。ただし、心室容積 50 mL 以下の幼児では利用が難しい。また、心筋脂肪酸代謝イメージング（¹²³I-BMIPP）²¹¹⁾、心筋交感神経機能イメージング（¹²³I-MIBG）^{212, 213)}、ポジトロン放出型断層撮影法（PET）^{133, 214, 215)}が臨床応用されている。

小児では被曝線量低減を考慮して、心筋 SPECT では塩化タリウム（²⁰¹Tl）ではなくテクネチウム心筋血流製剤（テクネチウム（Tc）-99m セスタミビ、テクネチウム（Tc）-99m テトロホスミン）が推奨される^{154, 216, 217)}。²⁰¹Tl の再分布像は心イベントの予測²⁰¹⁾やバイアビリティ評価²¹⁸⁾に確立



1,100 例の CAL の部位と頻度。% はその部位の頻度を示す。

図 4 川崎病における冠動脈瘤好発部位

(Suzuki A, et al. 1986¹⁵¹⁾ より改変
© Springer-Verlag New York Inc 1986. <https://www.springer.com/journal/246>

されたものであるが, Tc 心筋血流製剤に比して約 8 ~ 10 倍の被曝線量が見込まれるため, 現在は推奨されない²¹⁹⁾. 物理学的半減期はテクネチウム心筋血流製剤の 6 時間に対して, 塩化タリウムは 73 時間と長時間である.

3.3.1 テクネチウム心筋血流イメージング

推奨投与量は, 小児核医学検査適正施行のコンセンサスガイドラインを参考とする¹⁵⁴⁾. 算出量が最小量を下回るようなら最小量を投与し, 最大量は成人量を超えないように留意すべきである.

良好な画像を得るための注意点を以下にあげる. これらに留意してプロトコールを作成する.

- ① 撮像時体動過多時は再撮像を躊躇しない.
- ② 負荷時投与後 1 分間は最大負荷を継続する.
- ③ 肝臓集積の洗い出しのため, テクネチウム心筋血流製剤投与後の乳製品などの飲食, および投与後 30 分以上空

けての撮像.

- ④ 撮像時に左上肢を上げる背泳ぎ体位 (Monzen 体位) による肝臓集積の近傍アーチファクト軽減²²⁰⁾.
- ⑤ 撮像直前のソーダ飲水 (胃の膨満) による腸管集積の近傍アーチファクトの軽減.

3.3.2 心筋血流イメージングにおける薬物負荷法

従来からジピリダモールが使用されてきたが, アデノシンが核医学診断用医薬品として認可されている. アデノシンは 0.12 mg/kg/分 (外国成績では 0.14 mg/kg/分)²²¹⁾ を 6 分間の持続静脈内投与で使用する. アデノシン負荷では喘息発作誘発や一過性の顔面紅潮の合併症があるが, 半減期は短く出現した場合は投与中止で症状は消失する²²²⁾.

3.4

冠動脈 CT 造影

近年普及している 320 列多列検出器型 X 線 CT 装置 (MDCT) をはじめとして、機器・解析技術の進歩により空間分解能が向上した。そのため、狭窄病変の評価精度は向上し²²³⁾、CAG 検査の一部を代替することが可能になっている。末梢静脈からの造影剤注入で行われるため、CAG に比して低侵襲である。MRA に比して冠動脈枝全体の観察が可能で画像分解能も高い。完全閉塞に伴う側副血行路の評価により有用だとする報告がある²²⁴⁾。また撮像時間が短く²²⁵⁾、鎮静が必要な乳幼児には大きなメリットである。一方、放射線被曝、造影剤の使用、心拍調節のためのβ遮断薬の使用といったデメリットがある。

近年は画質を担保しつつ被曝線量低減の努力が行われてきた。320 列 MDCT を用いて実効線量を従来の 1/5 に低減することができたと報告されている²²⁶⁾。また dual-source CT (DSCT) を用いて実効線量を 1 mSv 以下に抑えることが可能となってきた^{227, 228)}。心拍コントロールのための検査前β遮断薬は、国内では半減期の短い静注薬が使用可能となっている²²⁹⁾。小児に施行する際は、各施設で被曝線量低減のために低電圧撮影、心電図同期といった設定の準備を行うべきである。また、β遮断薬の量や使用方法についてプロトコルを準備すべきである。

CTA 検査時に、冠動脈壁の CT 値から石灰化面積を計測して算出する CT カルシウムスコアが冠動脈予後予測に参考になると報告されている²³⁰⁾。画像検査の推奨とエビデンスレベルを表 11 に示す。

3.5

MRI

心臓 MRI では、冠動脈形態、心筋性状、心機能および壁運動の検査が可能であり、成人領域においてはこれら 3 項目の評価は確立している。川崎病遠隔期においては冠動脈形態の評価が主たる目的となる。Stress perfusion および遅延ガドリニウム造影 (LGE) といった MR 心筋造影による心筋性状評価²³¹⁻²³⁴⁾、また cine MRI による心機能・壁運動評価²³⁵⁾ は、成人の虚血性心疾患の評価において高いレベルで有用性が蓄積されているが川崎病への応用実績がまだ少ないため、表 11 には推奨、エビデンスレベルを掲載していない。冠動脈瘤を有する小児に冠動脈 MRI (MRCA)/心筋性状/壁運動を含めた心臓 MRI による包括的評価が有用であったという報告がある²³⁶⁾。

川崎病冠動脈の描出は、CAG と比較して近位部で 86% 以上、すべての部位では 60% 以上で評価が可能とされて

いる^{233, 236-239)}。画像分解能の限界で、90% 以上の狭窄では途絶したように表示されることがあるので注意が必要である。血管内腔、血管壁、血栓が明瞭に描出される Spiral BB (2D black blood spiral k-space order TFE) 撮影や任意の方向で血管形態を観察可能な VISTA-BB (volume isotropic TSE acquisition) 撮影が形態評価に有用と報告されているが撮影可能な施設は限られている²⁴⁰⁾。

MRI は放射線被曝がない、MRA においては造影剤を使用しない、壁性状の評価 (壁に血栓と血管壁の性状) を明瞭に描出できる、全周性石灰化があっても内腔の描出ができる、といったメリットがある²⁴⁰⁾。一方、検査時間が長く幼児では鎮静が必要となる、高度狭窄程度を評価できるほど画像分解能が高くない、CTA に比して撮影条件の設定に熟練が必要といったデメリットがある。鎮静不要の 8 歳以上では、成人同等の撮像で十分な画質が得られるとされており、年長児以降でとくに有用な検査と言える。

MRI 検査の前には埋込型の医療機器の存在をスクリーニングしておく。ヨード造影剤よりリスクは低いものの、ガドリニウム造影剤も注意は必要である。まれであるが重篤な合併症として腎性全身性線維症 (NSF) が報告されている²⁴¹⁾。ガドリニウムの脳内貯留の影響についても議論がされているがまだ一定の結論は出ていない²⁴²⁾。

3.6

PET

川崎病においては¹⁵O-水を用いた PET での検討が行われ、CAL が無い症例でも灌流域の負荷時 myocardial flow reserve (MFR) が低下し、冠血管抵抗が上昇することが報告された^{133, 214)}。2012 年に¹³N-アンモニアを用いた PET が保険適用となり、心筋血流シンチグラフィーよりも高画質かつ低被曝で心筋血流量の絶対値を得られるようになった。2015 年に¹⁸F-FDG を用いた、CT と組み合わせた PET/CT スキャナーにより、巨大冠動脈瘤部の慢性炎症の改善を評価した症例報告がされている²⁴³⁾。

4.

心カテーテル検査

4.1

CAG

【要旨】

- 心筋虚血所見の認められる患者では CAG を行う (推

表 11 川崎病における画像検査の推奨とエビデンスレベル

検査項目および適応についてのコメント		推奨クラス	エビデンスレベル
1. 運動負荷心電図	CAL のない症例で症状のないもの	IIb	C
	CAL のある症例で症状のないもの	IIa	C
	虚血イベントが疑われる全症例	I	C
2. 安静心エコー法	CAL のない症例で症状のないもの	I	C
	CAL のある症例で症状のないもの	I	C
	虚血イベントが疑われる全症例	I	C
3. 血管エコーによる血管硬度評価	CAL のない症例で症状のないもの	IIb	B
	CAL のある症例で症状のないもの	IIa	B
4. 負荷心エコー法	CAL のない症例で症状のないもの	IIb	C
	CAL のある症例で症状のないもの	IIa	C
	虚血イベントが疑われる症例	I	C
5. 心筋血流イメージング	CAL のない症例で症状のないもの	IIb	C
	CAL 退縮の症例で症状のないもの	IIa	C
	CAL のある症例で症状のないもの	I	B
	虚血イベントが疑われる全症例	I	B
6. CTA	CAL のない症例で症状のないもの	IIb	C
	CAL 退縮の症例で症状のないもの	IIa	C
	CAL のある症例で症状のないもの	IIa	C
	虚血イベントが疑われる全症例	IIa	C
7. MRA	CAL のない症例で症状のないもの	IIb	C
	CAL のある症例で症状のないもの	IIa	C
	虚血イベントが疑われる全症例	IIa	C
心臓カテーテル造影検査	CAL のない症例で症状のないもの	III	C
	CAL のある症例で症状のないもの	IIa	C
	虚血イベントが疑われる全症例	I	A

奨クラス I, エビデンスレベル A).

- PCI や CABG 後は, 12 ヶ月以内に CAG を行う (推奨クラス IIb, レベル C).
- 急性期中等大～巨大冠動脈瘤を残した患者では, 定期的に CAG を行う (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C).
- 心筋虚血所見が明らかでなくても, 冠動脈 MRI 検査や冠動脈 CT 検査など, 他の非侵襲的検査で冠動脈の有意狭窄が疑われる患者では CAG を行う (推奨

クラス IIa, エビデンスレベル C).

- 心エコー図など非侵襲的検査で冠動脈内血栓の疑われる患者では, CAG とともに血栓溶解療法を行う (推奨クラス IIb, エビデンスレベル C).

川崎病の検査でもっとも侵襲性が高い CAG は, 冠動脈内腔の詳細な画像評価を可能とし, 狭窄の程度, 予後予測, 治療適応を評価する冠動脈評価のゴールドスタンダードである^{127, 244-246)}. しかし, 冠動脈 MRI 検査や冠動脈 CT 検査

など他の非侵襲的検査の進歩により川崎病冠動脈障害の確認、経過観察を目的とした検査数は近年減少してきている。

また、CAGは冠動脈狭窄の機能的重症度やCALの生理学的異常を直接的に示すものではない。したがって最近のCAGは、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）の術前、術中、術後や冠動脈バイパス術（CABG）の術前後での検査として、単独の検査としてではなく、血管内エコー法（IVUS）、圧力センサー付きガイドワイヤーによる冠内圧測定、ドプラガイドワイヤーによる冠血流速測定（FFR、iFR）などの冠動脈狭窄の機能的重症度評価の検査を伴うようになった^{127,244}。

4.1.1 心筋虚血所見を認める患者に対するPCIやCABG前後の評価

各種負荷検査で心筋虚血を認める患者においては、CAGはPCIの適応を決定する術前検査として安全かつ有効に行うため、血管形成術の施行中、施行後の効果判定と経過観察に必要とされる^{203,247-249}。とくに川崎病の冠動脈狭窄に対するPCIは再狭窄率が高く、術後早期に狭窄をきたす例があるため、施行後の確認検査は重要である^{250,251}。

4.1.2 冠動脈障害の程度、経過観察

米国心臓協会（AHA）の重症度分類²と同様に、本ガイドラインの「川崎病CALの重症度分類」（表5）は急性期の心エコー図を含む画像診断に基づいており、もはや冠動脈瘤の大きさを測るためにCAG検査は必須とされていない。しかし、他の画像診断技術を用いたとしても、冠動脈瘤の大きさだけでなく、形態や、位置、数などを詳細に把握しておくことが、その後の経過観察の手段、期間、治療法の決定などのために望ましい。

また、経過観察中に内膜肥厚により瘤が退縮し、造影上は内腔が正常な血管所見となった場合、いままでは治癒とみなされ経過観察を中止されてきたが、発症後10年余を経ても内皮機能低下が認められ^{104,144}、実際にACSを発症した例も報告されている²⁵²。したがって、CAGによる内腔評価だけでなく、冠動脈MRI検査や冠動脈CT検査による冠動脈壁構造の経過観察の継続が必要である（第3章3.画像診断を参照のこと）。

一方、川崎病遠隔期の冠動脈狭窄は瘤の流入口、流出口部に好発する^{137,253}。狭窄の評価には多方向からの造影が必要である。有意狭窄は主要冠動脈枝で内径75%以上、左冠動脈主幹部で内径50%以上の狭窄とされており、有意狭窄例では、心筋虚血症状が出現しなくても個々の症例の狭窄進行速度に応じて6ヵ月から数年の間隔で各種画像

検査を行うことが望ましい^{137,253}。

川崎病では諸検査による心筋虚血の検出率が低く、心筋虚血の初発症状として突然死が起こりえるため^{137,253,254}、心筋虚血所見がなくとも左冠動脈前下行枝の75%以上の狭窄では、PCIが考慮される²⁴⁹。

冠動脈障害例の約16%に完全閉塞が認められるが、閉塞しても臨床的には無症状で、経過観察のルーチンの造影で初めて明らかにされることもまれではない¹³⁷。閉塞例にはかならず造影上で側副血行路が認められる。しばしば虚血所見が陰性となるほど著しい側副血行路の発達が認められるのが、川崎病による閉塞の1つの特徴として知られている。しかし、成長するに及んで心筋虚血の検査所見や症状が出現してくる例もあり、慎重な経過観察が必要である。また一見、正常冠動脈とみられるものでも、順行性の造影画像で気づかれない細い1分枝の閉塞が、対側枝からの側副血行路の描出で明らかにされることもあり、静脈相に至るまでの十分な時間を追って撮影することが必要である²⁵⁵。

また、小児における冠動脈MRI検査や冠動脈CT検査などで、狭窄性病変が疑われた場合、CAGを行うことが望ましい。

4.1.3 ICT

中等瘤～巨大瘤の心エコー図での経過観察中に、無症状の患者で瘤内血栓が認められ、血栓溶解のための心臓カテーテル検査、CAGが行われることがある。血栓はもやもやと造影剤がにじむものから、陰影欠損となり血栓として読影されるのが難しい例もある。このような場合でも冠動脈内血栓溶解療法（ICT）により陰影欠損が消失する例もあり、血栓が認められればすみやかにICTが試みられるのが望ましいと報告されてきた²⁵⁶⁻²⁵⁸。しかし、成人の急性心筋梗塞において、血栓溶解療法は冠動脈内投与ではなく、経静脈投与が標準治療となっており¹⁵⁹、小児もこれに準ずるものと考えられる。

4.1.4 CAGの不利益

CAGの不利益としては、侵襲的手技による合併症発生、不必要なPCIの増加、それに伴う医療費の増大などが挙げられる。一般に成人のCAGの合併症としての死亡率は0.2%以下で、脳血管障害、心筋梗塞、出血などの合併症は0.5%以下とされている²⁵⁹。

当然、X線CT検査と同様に発育期にある小児に対する放射線被曝線量はできるだけ低減する努力をすべきである^{260,261}。

また川崎病患者で巨大冠動脈瘤を残しワルファリン内服中の患者のカテーテル検査を行うときには、大腿動脈穿刺

部血腫や仮性動脈瘤などの血管損傷を生じやすいので注意を要する²⁶²⁾。

4.2

左室造影による心機能検査

【要旨】

- 非観血的検査により左室機能が評価できない患者に左室造影を行う（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。
- 左室収縮能の評価が必要な患者に、CAG とともに左室造影を行う（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。

虚血性心疾患においては CAL 枝数と左室機能は長期予後に影響する重要な要因である²⁶³⁾。左室内圧、心拍出量、左室容積、駆出率などの測定により心機能を評価する。左室造影法は左室機能、とくに局所機能異常判定の標準治療であり、壁運動が残存していることは生存心筋の証明となる。

従来より、左室造影は左室収縮能評価法の標準的検査法として施行されてきた。しかし、近年の非侵襲的画像診断技術の進歩により、これらは左室造影以外でも可能となった。とくに心エコー法の目覚ましい進歩は、ベッドサイドで3次元方向での局所収縮能のみならず局所拡張機能の評価も可能としており^{264,265)}、単独での心機能評価を目的とした左室造影は行われない。

一方、左室造影のメリットとしては、心エコー図検査と異なり、ほとんどすべての患者で再現性の高い良好な画像を記録できることが挙げられる。左室造影による合併症の危険性が低いと予想される場合には、CAG に伴って左室造影を施行してもよいと思われる。不明瞭な心エコー画像しか得られない患者においては左室造影が有用である。

今後エビデンスの確立が求められるもの

- どこまで低年齢の患者で非侵襲的画像診断が CAG の代替となりうるか。
- どの程度の心臓血管後遺症を残した患者に、どのような頻度で画像診断や心筋虚血評価を行うか。
- 無症状の患者で、心エコー検査で冠動脈瘤内血栓を疑う時の対応。

5.

検査・診断のまとめ

川崎病遠隔期の検査法の推奨クラスとエビデンスレベルを表 11 に、検査実施頻度の目安について表 7 にまとめた。日本循環器学会の「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン（2018年改訂版）」²⁴⁶⁾ および AHA のステートメント²⁾ も参照されたい。

第4章 治療

心臓血管後遺症のある川崎病患者では、症状の改善とイベントの予防・治療を目標とした虚血性心疾患の管理が重要である。虚血性心疾患は、冠動脈の狭窄や閉塞により心筋が必要とする酸素が不足する状態（心筋虚血）で、狭心症と心筋梗塞に大別される。前者には安定狭心症（労作性狭心症および冠攣縮性狭心症）と不安定狭心症、後者には急性心筋梗塞と陳旧性心筋梗塞があり、不安定狭心症と急性心筋梗塞をまとめて急性冠症候群（ACS）と称する。

成人の ACS は、心電図所見に基づき、非 ST 上昇型急性冠動脈症候群¹⁵⁹⁾ と ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）に分類¹⁴³⁾ されているが、わが国では統一したガイドライン¹⁵⁹⁾ が作成されている。

川崎病の心筋虚血は、冠動脈瘤における血栓性閉塞と内膜肥厚による流入部・流出部の内腔狭窄によって生じ¹⁴³⁾、薬物療法や非薬物療法の対象となる。以下では薬物療法を、抗血小板薬・抗凝固薬、冠血管拡張薬・抗狭心症薬、血

栓溶解薬などの心筋虚血に対する直接的な治療と、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）、スタチンなどの障害血管に対する間接的な治療に分けて記述する。非薬物療法には、侵襲的治療としてカテーテル治療（バルーン拡張術、ステント留置術、ロータブレータなど）と冠動脈バイパス手術（CABG）がある。

川崎病を含め小児の虚血性心疾患に対する臨床研究は後ろ向き研究や前向き研究でも少数例のものがほとんどで、成人に対するエビデンスを参考に、わが国でも欧米でも^{2,266} 経験的な治療が行われているのが現状である。しかし、粥状動脈硬化による高齢者の虚血性心疾患の知見が、冠動脈炎のリモデリングによる川崎病の小児・若年成人に外挿できるかどうかは明らかでない。また成人における多くの薬が小児では未承認・適応外となっており、これらの薬剤の保険適用を目指す質の高い臨床研究を進展させるべきである。その基盤として、冠動脈瘤を伴う川崎病患者のレジストリー研究が内外で開始されている。

本ガイドラインでは、未承認・適応外の医薬品・医療機器の使用に関して倫理委員会申請などの必要な手続きは各施設の方針に委ねることとし、わが国では未承認・適応外であることのみを明記する。

1. 薬物療法

1.1 心筋虚血に対する薬物療法

心筋虚血の薬物療法の目標は、心筋の酸素供給の増強か酸素需要の減少に分けられる²⁶⁷。酸素供給を増強する薬物には、血栓塞栓症を抑制する抗血栓薬と解除する血栓溶解薬、および冠動脈を拡張する硝酸薬と攣縮を防止するカルシウム拮抗薬がある。抗血栓薬は抗血小板薬と抗凝固薬に大別され、抗血小板薬は ACS や粥状血栓など動脈血栓に、抗凝固薬は深部静脈血栓や心房細動時の左房内血栓など静脈血栓に用いられる。酸素需要を減少する薬物には、心拍数や後負荷を低下させる β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、レニン・アンジオテンシン系阻害薬などがある。

冠動脈瘤を伴う川崎病では、アスピリンをはじめとする抗血小板薬の投与を基本とし、おもに巨大瘤や心筋梗塞の既往例に抗凝固薬を追加する^{2,268}。川崎病に対する血栓溶解薬は、冠動脈瘤内に生じた血栓の溶解による心筋梗塞の防止、閉塞した血管の再開通による心機能の改善などを

目的に投与される。硝酸薬、 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬は、冠血流の増加や心筋の酸素需要の減少により、川崎病の狭心症に対しても有用と考えられる。レニン・アンジオテンシン系阻害薬とスタチンに代表される脂質異常症治療薬は、障害血管に対する作用もあるので次項で述べる。

1.2

障害血管に対する薬物療法

【要旨】

- CAL 合併患者に対し、冠動脈イベントの予防としてスタチンを投与する（推奨クラス IIb, エビデンスレベル C）。
- CAL 合併患者に対する狭窄性病変出現予防として、ACE 阻害薬、ARB を投与する（推奨クラス IIb, エビデンスレベル C）。

1.2.1 スタチン

スタチンにはコレステロール値の制御のみならず、抗炎症作用、抗酸化作用、血液凝固抑制、血栓溶解促進といった多面的薬理作用を有していることが報告されており、血管内皮機能改善作用に関する有効性が広く期待されている²⁶⁹⁻²⁷²。 *Lactobacillus casei* 細胞壁菌体成分（LCWE）による川崎病類似血管炎モデルにて、アトルバスタチンが T 細胞の活性と増殖、TNF- α の産生、MMP-9 の活性化を抑制する²⁷³ ことから、川崎病による冠動脈障害に対して修復的な効果を発揮することが期待されている。米国心臓協会（AHA）の川崎病ステートメント² では、小瘤以上を有する患者に対してはスタチンの予防的投与を考慮するとされている（推奨クラス IIb, エビデンスレベル C）。現在、日米で冠動脈瘤合併川崎病患者に対するアトルバスタチンの安全性と有用性を検討する臨床試験が実施されており、その結果が待たれる。

1.2.2 ARB・ACE 阻害薬

動脈瘤の近位、遠位端、または冠動脈瘤が複数個存在する場合には、瘤間に有意な狭窄性病変が形成されることが多々ある。これは、血管再構築の一環として内膜を中心とした肥厚によるものであり、血管壁に局在するレニン・アンジオテンシン系（RAS）の作用に負うところが大きいとされる。アンジオテンシン II は、アンジオテンシン II-1 型受容体を介して、血管平滑筋細胞の増殖肥大、細胞外基質産生促進、酸化ストレス亢進、接着分子や増殖因子の産生亢進、サイトカイン、ケモカインの産生亢進などの作用

が発現される^{2, 274}。冠動脈瘤を有する症例に対して、内膜の過増殖による狭窄性病変の出現を阻止する目的で、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) のカンデサルタン (0.2 ~ 0.3 mg/kg/日) を瘤出現後数日内から投与開始し、有効であったとの報告がある²⁷⁵。

今後エビデンスの確立が求められるもの

冠動脈瘤合併川崎病患者に対するスタチン、ARB/ACE 阻害薬などの安全性ならびに冠動脈瘤退縮、心イベント予防などの有効性

1.3

抗血小板薬・抗凝固薬 (表 12)

【要旨】

- 急性期の有熱時には中等量 (30 ~ 50 mg/kg/日, 分 3)、解熱後には低用量 (3 ~ 5 mg/kg/日, 分 1) のアスピリンを経口投与し、発症後 2 ~ 3 ヶ月間継続する (推奨クラス I, エビデンスレベル C)。
- 冠動脈瘤が残存する症例には、低用量アスピリンの経口投与を継続する (推奨クラス I, エビデンスレベル C)。
- 中等瘤、巨大瘤の症例に対し、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモールなどの抗血小板薬を低用量アスピリンに併用する (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C)。
- 巨大瘤、急性心筋梗塞の既往、瘤内の血栓形成がある症例に対し、ワルファリンを低用量アスピリンに併用し、INR 2.0 ~ 2.5 を目標に投与量を調整する (推奨クラス I, エビデンスレベル C)。

1.3.1

抗血小板薬

川崎病急性期の血小板数は、発症直後には減少傾向を示し (重症例ほど低値)、回復期には増加する。血小板凝集能や血小板由来マイクロパーティクルの検討によれば、血小板数は第 31 ~ 40 病日でおおむね正常化し、血小板の活性化は発症後 2 ~ 3 ヶ月以上持続するので^{276, 277}、全例にこの期間は抗血小板薬を投与し、冠動脈瘤が残存した例では血栓形成や虚血性心疾患の予防目的で抗血小板薬を継続する。

a. アスピリン

シクロオキゲシナーゼ -1 をアセチル化して阻害し、血小板凝集を促進するトロンボキサン A2 の産生を抑制するこ

とにより抗血小板作用を示す。成人の虚血性心疾患に対し高いレベルのエビデンスがあり^{159, 278}、小児でも心臓血管後遺症を含む川崎病に対する保険適用がある。アスピリンは急性期治療として確立された薬剤であり、川崎病と診断され発熱があれば、中等量 (30 ~ 50 mg/kg/日, 分 3) の経口投与を開始する。解熱後は低用量とし (3 ~ 5 mg/kg/日, 分 1)、冠動脈病変 (CAL) がなくても発症 2 ~ 3 ヶ月後まで、ある場合は退縮するまで内服を継続する。

添付文書上、過敏症の既往、消化性潰瘍、出血傾向、アスピリン喘息などは禁忌であるが、重篤な肝障害は禁忌でなく慎重投与である。Reye 症候群との関連性が示唆されているため、水痘・インフルエンザに罹患した際は中断する方が望ましい。アスピリン中止後も、シクロオキゲシナーゼ -1 の阻害は細胞寿命 (8 ~ 10 日) の間は持続し、新たに産生された血小板が大勢を占めるまで薬効は数日以上続くことから²⁷⁸、通常は他の抗血小板薬に変更する必要はないと考えられる。

b. ジピリダモール

おもにホスホジエステラーゼの阻害を介するサイクリックアデノシン一リン酸 (cAMP) 濃度の上昇作用により、血小板抑制作用を示す。小児の川崎病 CAL は、添付文書に記載されていないが保険償還の対象で、2 ~ 5 mg/kg/日を 1 日 3 回で分割経口投与する。成人の虚血性心疾患では、臨床効果が証明されていないため単独での使用は推奨されていない^{159, 278}。正常な冠動脈が拡張し、狭窄した冠動脈の血流が悪化する盗血現象を起こす可能性があり、狭心症状の悪化に注意する。

c. チクロピジン・クロピドグレル

抑制性 G 蛋白質と共役するアデノシン二リン酸 (ADP) 受容体 (P2Y₁₂) の阻害によりアデニル酸シクラーゼの抑制を解除し、cAMP 濃度の増加により血小板抑制作用を示す。いずれも小児の保険適用はなく、経皮的冠動脈形成術 (PTCA) を行う成人の虚血性心疾患に、クロピドグレルの保険適用がある。チクロピジンより副作用が少ないこと、アスピリンとの併用効果が実証されていることから、成人ではクロピドグレルを使用することが多い。小児では、チクロピジンは 2 ~ 5 mg/kg/日、1 日 2 ~ 3 回、クロピドグレルは 0.2 ~ 1.0 mg/kg/日、1 日 1 回を経口投与する。0 ~ 24 ヶ月齢の乳幼児では、0.2 mg/kg/日で十分な効果が得られたという報告がある²⁷⁹。血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、重篤な肝障害などの副作用が早期に出現する可能性があるため、開始後 2 ヶ月間は 2 週に 1 回程度の血液検査を行う。

d. その他

以下の抗血小板薬は、小児にも成人の虚血性心疾患にも

表 12 川崎病心臓血管後遺症における抗血小板薬・抗凝固薬の使用法と注意点

薬剤名	おもな適応	一般的な用法・用量	おもな禁忌・慎重投与、副作用
抗血小板薬			
アスピリン	川崎病による心臓血管後遺症、狭心症、心筋梗塞、冠動脈術後の血栓塞栓の抑制	3～5 mg/kg/日、1日1回、経口投与、川崎病急性期では30～50 mg/kg/日、1日3回に分割経口投与 【成人】1錠81 mg（腸溶錠では100 mg）、1日1回経口投与	【禁忌・慎重投与】川崎病の禁忌は、過敏症、消化性潰瘍、出血傾向、アスピリン喘息など。肝・腎障害、心機能異常などは慎重投与。 【副作用】ショック、出血、中毒性表皮壊死融解症、血球減少、喘息発作、肝障害、消化性潰瘍など。水痘・インフルエンザに罹患した際は中断するほうが望ましい。
フルルビプロフェン	川崎病や心臓病に対する適応はない	3～5 mg/kg/日、1日3回に分割経口投与* 【成人】1回40 mg、1日3回経口投与	【禁忌・慎重投与】消化性潰瘍、重篤な肝・腎障害・心機能不全・高血圧、過敏症、アスピリン喘息など。 【副作用】ショック、急性腎不全、胃腸出血、再生不良性貧血、喘息発作、中毒性表皮壊死融解症など。
ジピリダモール	狭心症、心筋梗塞	2～5 mg/kg/日、1日3回に分割経口投与* 【成人】1回25 mg、1日3回経口投与	【禁忌・慎重投与】過敏症、アデノシンとの併用は禁忌。低血圧、重篤な冠動脈疾患は慎重投与。 【副作用】ショック、出血、中毒性表皮壊死融解症、血球減少、喘息発作、肝障害、消化性潰瘍など。キサンチン系製剤は作用を減弱し、アデノシンは作用を増強する。
チクロピジン	血管手術および血液体外循環に伴う血栓塞栓の治療・血流障害の改善	2～5 mg/kg/日、1日2～3回に分割経口投与* 【成人】200～300 mg/日、2～3回に分割経口投与	【禁忌・慎重投与】出血、重篤な肝障害、白血球減少症、過敏症、高血圧など。 【副作用】血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、重篤な肝障害が出現することがあるので、開始後2ヵ月間は2週に1回、血液検査を行う。この他、血球減少、出血、中毒性表皮壊死融解症、消化性潰瘍、腎不全、間質性肺炎、SLE 様症状など。
クロピドグレル	経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患（ACS、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞）	0.2～1.0 mg/kg/日、1日1回経口投与* 【成人】投与開始日に300 mgを1日1回経口投与した後、維持量として75 mgを1日1回経口投与	【禁忌・慎重投与】出血、過敏症、セレキシバグとの併用などは禁忌。出血傾向、重篤な肝・腎障害、高血圧などは慎重投与。 【副作用】血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、重篤な肝障害が発現することがあるので、開始後2ヵ月間は2週に1回、血液検査を行う。この他、出血、消化性潰瘍、肝障害、間質性肺炎、血球減少など。
抗凝固薬			
ワルファリン	心筋梗塞症、静脈血栓症などの血栓塞栓症の治療および予防	12ヵ月未満：0.16 mg/kg/日、1歳以上～15歳未満：0.04～0.10 mg/kg/日、1日1回経口投与、INR 2.0～2.5を目標に投与量を調節* 【成人】1～5 mg、1日1回投与	【禁忌・慎重投与】出血、重篤な肝・腎障害、中枢神経系手術後早期、過敏症、妊婦などは禁忌。肝炎、下痢、心不全、敗血症、低血圧、新生児、悪性腫瘍などは慎重投与。 【副作用】出血性合併症、皮膚壊死、肝障害、過敏症など。食事の影響を受けやすく（納豆や青汁で効果が減弱、摂食不良で増強）、多くの薬剤と相互作用を示す。
ヘパリンナトリウム（未分画ヘパリン）	心筋梗塞症、静脈血栓症などの血栓塞栓症の治療および予防	10～20単位/kg/時を持続静注（初めに50単位/kgを単回静注してもよい）、APTTまたはACT 1.5～2.5倍を目標に調節* 【成人】10～30単位/mLに希釈し1.5 mL/分で開始後1.0 mL/分で持続投与、または1回5,000～10,000単位を4～8時間ごと静注	【禁忌・慎重投与】出血、重篤な肝・腎障害、中枢神経系の手術・外傷の直後、過敏症、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）などは原則禁忌あるいは慎重投与。 【副作用】ショック、出血、血小板減少、血栓症、肝障害、過敏症など。抗凝固薬、血栓溶解薬、抗血小板薬などとの相互作用に注意。

*添付文書上、小児の用法用量の記載はない。ただし、ジピリダモールは川崎病心臓血管後遺症には保険償還がある。

保険適用はない。シクロオキゲシナーゼ阻害薬のフルルビプロフェンは、かつて川崎病急性期の肝障害時に経験的に用いられていたが²⁸⁰⁾、アスピリンにくらべて肝障害が少ないというエビデンスは乏しい。ホスホジエステラーゼ阻害薬のシロスタゾールは、心拍数増加作用もあることから、冠動脈の有意な狭窄がある例では使用に注意を要する¹⁵⁹⁾。新しいP2Y₁₂受容体拮抗薬のプラスグレ²⁸¹⁾とチカグレ²⁸²⁾は、小児の鎌状赤血球症の血栓症などに対する報告がある。

1.3.2 抗凝固薬

a. ワルファリン

ビタミンK類似の構造を有し、肝臓におけるビタミンK依存性凝固因子の生成を阻害して抗凝固作用を示す。心筋梗塞や静脈血栓症などの血栓塞栓症に対し、小児でも成人でも保険適用がある。小児の投与量は、12ヵ月未満で0.16 mg/kg/日、1歳以上～15歳未満で0.04～0.10 mg/kg/日、1日1回経口投与である。ワルファリンに対する感受性には個体差があり、同一個人でも変化するため、定期的にプロトロンビン時間 (PT) の国際標準比 (INR) を用いて投与量を調節する。胎児の催奇形性と出血傾向のリスクがあるため、妊婦への投与は禁忌である。ワルファリンの効果は食事や薬剤の影響を受けやすく、納豆、青汁、ビタミンK強化の人工乳では減弱し、母乳栄養や摂食不良の状態では増強する。薬剤を併用する際は、添付文書や適正使用情報²⁸³⁾を参考に調整する。

川崎病におけるワルファリンの適応は、巨大瘤、急性心筋梗塞既往、瘤内の血栓形成などで、INR 2.0～2.5を治療域とし、年齢（乳児では出血のリスクが高い）や病態により適宜調整する²⁶⁸⁾。実測値で中等瘤であっても、乳幼児（体表面積0.5 m²未満）の内径6 mm以上では心イベントが高率という報告もあり⁸⁹⁾、Zスコアも参考にワルファリンの適応を考慮する。わが国の後ろ向き研究によれば、ワルファリン・アスピリン併用群ではアスピリン群に比べ、巨大瘤の心筋梗塞発症率が有意に低値で²⁸⁵⁾、また、ワルファリン・アスピリンの併用療法を行った巨大瘤83例では心筋梗塞の回避率が1年で92.5%、10年で91.0%と比較的良好であった²⁸⁶⁾。

巨大瘤併例では、心筋梗塞の多く（87.1%）は川崎病の発症2年以内に生じることから¹³⁶⁾、この期間の抗凝固療法は厳重に行うべきである。巨大瘤が残存した場合、ワルファリンの投与は最低5年間必要という報告もあるが²⁸⁷⁾、適応となる動脈径や妥当な中止時期について一定の見解はない²⁶⁸⁾。ワルファリンによる心筋梗塞予防の限界^{136, 153)}、出血や血栓が高率といった問題²⁸⁸⁾もあり、長期的な適応

についてはリスクとベネフィットを勘案して決定する。

b. ヘパリンナトリウム（未分画ヘパリン）

アンチトロンビン III を活性化し、トロンピンをはじめ第IXa～XIIa因子およびカリクレインを阻害することによって血液凝固を抑制する。血栓塞栓症の治療・予防などの保険適用があるが、小児適応はない。小児では、当初から維持量10～20単位/kg/時を持続静注する方法と、初期に50単位/kgを10分以上かけて単回静注した後に維持量を持続静注する方法がある²⁶⁸⁾。出血のリスクを考慮し、より低用量（5～8単位/kg/時）から開始し、適宜増量している施設もある。本ガイドラインでは、わが国の成人のガイドライン^{278, 289)}を参考に、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の目標を対照値の1.5～2.5倍とし、おおむね46～70秒（2.0倍とすれば50～60秒程度）とすることを推奨する²⁶⁸⁾。出血（可能性を含む）、重篤な肝・腎の障害、中枢神経系の手術・外傷の直後、過敏症、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の既往などは原則禁忌である。

c. その他

ヘパリンあるいはヘパリン類似薬として、皮下注射製剤のヘパリンカルシウム、アンチトロンビン III と結合し第IXa因子を阻害して血液凝固を抑制する低分子ヘパリン、ダナパロイド、フォンダパリヌクスなどがあるが、いずれも小児の保険適用はない。ビタミンKに依存せず凝固因子を阻害する直接経口阻害型抗凝固薬 (DOAC) として、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンの4種の薬剤が開発され、おもに成人の心房細動に対し使用されている。いずれも小児適応はないが、リバーロキサバンは深部静脈血栓症とFontan手術後に対する治験が行われている。川崎病に対するDOACの臨床試験の開発が期待される。

今後エビデンスの確立が求められるもの

- アスピリンと他の抗血小板薬との併用療法の適応。
- 巨大瘤に対するワルファリンとDOACの比較。

1.4

冠血管拡張薬・抗狭心症薬（表13）

【要旨】

CAL 合併患者に対するACS発症予防を目的としたβ遮断薬、Ca拮抗薬、硝酸薬の投与（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）。

1.4.1

 β 遮断薬

心筋梗塞後の再梗塞や突然死の予防、長期の死亡率の低下を目的に投与される。心筋酸素需要の減少による抗狭心症作用、拡張期冠血流増加、虚血の抑制、心イベントの減少が認められる。ただし冠攣縮が存在すると考えられる状況では、 β 受容体遮断による α 受容体作用の亢進が冠動脈攣縮を増悪させる危険性がある。抗酸化作用があり α 、 β 遮断薬であるカルベジロールの有用性が成人や小児の心不全で検討されてきた。川崎病患者においても β 受容体選択性のメプロロール、ピソプロロールも有効性が示されている^{287, 290}。AHAの川崎病ステートメント²⁾では、巨大瘤を有する患者に対しては β 遮断薬の予防的投与を考慮するとされている（推奨クラス IIb, エビデンスレベル C）。

1.4.2

Ca拮抗薬

川崎病の心筋梗塞は安静時または睡眠時にも発症しており、冠攣縮を合併していると考えられる場合がある²⁹¹。また、成人領域では心筋梗塞後の狭心症や心筋虚血が認められる患者に対しても長時間作用型Ca拮抗薬のアムロジピンを併用すると心イベントを減少させることが知られているが、その使用はうっ血性心不全や、房室ブロックがない場合に限られる。

1.4.3

硝酸薬

遠隔期の冠動脈造影（CAG）における硝酸薬（硝酸イソソルビド）による拡張能の検討では、動脈瘤残存部位と冠動脈瘤消退部位の拡張能は、正常部位の拡張能16～19%に比べ、それぞれ7～8%、11～14%と不良であり、内皮細胞機能障害があると考えられ、急性虚血に対する拡張効果は障害の強い病変部ではあまり期待できない。急性心筋梗塞発作の際には舌下、経口で投与を試みる²⁹²。長期使用により耐性が生じるため漫然と使用しない。

今後エビデンスの確立が求められるもの

巨大瘤合併川崎病患者に対する β 遮断薬の心筋保護効果。

1.5

血栓溶解療法・再灌流療法**【要旨】**

- ACSの診断と重症度評価には心電図・心エコーに加えBNPもしくはNT-proBNP、心筋トロポニン測定

を行う（推奨クラス I, エビデンスレベル C）。

- STEMIや左脚ブロックを伴う急性心筋梗塞に対しては、発症12時間以内かつ来院から2時間以内に再灌流療法の実施を目指す。体格的に可能ならprimary PCIが望ましいが、本症の好発年齢を考慮するとprimary PCIが困難な場合には血栓溶解療法が推奨される（推奨クラス I, エビデンスレベル C）。

冠動脈障害合併例のおもな死因は、動脈瘤流入部と流出部における狭窄性病変と新鮮血栓による心筋虚血で、とくに直径8 mm以上のいわゆる巨大冠動脈瘤において血栓性閉塞が生じやすい¹³⁶。偶発的に無症候性冠動脈閉塞が発見されることもあるが、急性心筋梗塞の発症と死亡は川崎病発症から1～2年以内が多い^{293, 294}。川崎病遠隔期においては、とくに巨大瘤では血管内皮機能異常、血流のうっ滞、凝固・線溶系の異常などの因子があいまって血栓性閉塞をきたすと考えられている^{287, 295}。川崎病心臓血管後遺症CALに対する血栓溶解療法はエビデンスレベルの高い研究が存在しないため、成人の粥状動脈硬化による虚血性心疾患を対象とした研究成果をおもな拠り所とする。

従来、心筋虚血による病態は心筋壊死の有無により心筋梗塞と狭心症とに分類されてきた。しかし心筋壊死の有無は心筋バイオマーカーの経時的評価を行ってようやく確定するものであることから、迅速な診断・治療を求められる臨床の現場にはかならずしもそぐわない。本項では日本循環器学会が中心となって作成した「急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）」¹⁵⁹に準じて、冠動脈内血栓により急性心筋虚血を呈する病態をACSと包括する。ACSの診断と重症度評価は成人のそれと同等であり、心電図上のST-T変化と心エコーでの局所壁運動の低下、心筋バイオマーカーの上昇、BNPないしNT-proBNPの上昇などによる。従来心筋梗塞の診断に利用されたクレアチニンキナーゼ（CK）とそのMB分画（CK-MB）は感度が低く、心筋トロポニンが推奨される。

ACSの予後改善には、血栓溶解療法か経皮的冠動脈インターベンション（PCI）かを問わず、十分な再灌流（TIMI3 flow）を得ることが重要である。成人のSTEMIに対する再灌流療法は、発症12時間以内に行い得た場合にとくに有効であることが知られ、いかに迅速かつ確実に、合併症なく冠動脈血流を回復されるかが重要である。わが国では欧米に比べ、医療資源にアクセスしやすいこともあり、血栓溶解療法を先行させることなく最初からPCIを選択するprimary PCIが一般的である。とくに病院到着から90分以内のprimary PCIは血栓溶解療法よりも予後を改善するので推奨されている。

表 13 川崎病心臓血管後遺症における冠血管拡張薬・抗狭心症薬の使用法と注意点

薬剤名	おもな適応	一般的な用法・用量	おもな禁忌・慎重投与、副作用
β遮断薬			
カルベジロール	本態性・腎実質性高血圧症、狭心症、虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全、頻脈性心房細動	1回 0.05 mg/kg、1日2回から開始し、1回 0.1～0.4 mg/kg、1日2回経口投与まで漸増* 【成人】狭心症では1回 20 mg、1日1回、慢性心不全では1回 1.25 mg、1日2回から開始、漸増し1回 2.5～10 mg、1日2回で維持	【禁忌・慎重投与】気管支喘息、糖尿病性アシドーシス、高度の徐脈、心原性ショック、非代償性心不全、肺高血圧による右心不全、妊婦などは禁忌、低血糖、糖尿病、重篤な肝・腎機能障害などは慎重投与。 【副作用】高度徐脈・完全房室ブロック、ショック、心不全、肝機能障害、急性腎不全、中毒性表皮壊死融解症、アナフィラキシーなど。
メトプロロール	狭心症、頻脈性不整脈、本態性高血圧症	1～2 mg/kg/日、1日2～3回に分割経口投与* 【成人】狭心症・頻脈性不整脈では60～120 mg/日、1日2～3回に分割経口投与	【禁忌・慎重投与】過敏症、糖尿病性アシドーシス、高度徐脈、心原性ショック、肺高血圧による右心不全、うっ血性心不全、妊婦などは禁忌、気管支喘息、低血糖、糖尿病、重篤な肝・腎機能障害、徐脈、異型狭心症などは慎重投与。 【副作用】心原性ショック、うっ血性心不全、房室ブロック・洞機能不全、喘息、肝機能障害など。
カルシウム拮抗薬			
ニフェジピン	本態性高血圧症、腎性高血圧症、狭心症、異型狭心症（CR錠）	1～2 mg/kg/日、1日3回に分割経口投与、徐放薬は1日1～2回経口投与* 【成人】1回 10 mg、1日3回経口投与、徐放薬は狭心症に対し1回 20 mg、1日2回（L錠）、1回 40～60 mg、1日1回（CR錠）	【禁忌・慎重投与】過敏症、心原性ショック、妊婦などは禁忌、大動脈弁・僧帽弁狭窄、過度の血圧低下、重篤な肝・腎機能障害、うっ血性心不全などは慎重投与。 【副作用】紅皮症、無顆粒球症・血小板減少、肝機能障害、意識障害など。
アムロジピン	高血圧症、狭心症	6歳以上の高血圧に対し1回 2.5 mg、1日1回経口投与 （6歳未満は適応外、0.06～0.3 mg/kg/日、1日1回*） 【成人】1回 2.5～5 mg、1日1回経口投与	【禁忌・慎重投与】過敏症、妊婦は禁忌、過度の血圧低下、肝機能障害、重篤な腎機能障害などは慎重投与。 【副作用】劇症肝炎・肝機能障害、無顆粒球症・白血球減少・血小板減少、房室ブロック、横紋筋融解症など。
ジルチアゼム	本態性高血圧症、狭心症、異型狭心症	1.5 mg/kg/日、1日3回に分割経口投与* 【成人】狭心症に対し1回 30 mgを1日3回経口、1回 60 mgを1日3回まで増量可	【禁忌・慎重投与】重篤なうっ血性心不全、2度以上の房室ブロック、洞機能不全、過敏症、妊婦は禁忌、うっ血性心不全、高度の徐脈、過度の血圧低下、重篤な肝障害などは慎重投与。 【副作用】完全房室ブロック・高度徐脈、うっ血性心不全、紅皮症、肝機能障害など。
硝酸薬			
硝酸イソソルビド	狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患	0.5～1 mg/kg/日、1日3～4回に分割し経口投与、他の薬剤は成人量を参考に体重換算して使用* 【成人】1回 5～10 mgを1日3～4回経口または舌下投与、徐放薬は1回 20 mgを1日2回、経口投与、テープ薬は1回 40 mgを24～48時間ごとに貼付、スプレー薬は1回 1.25 mgを口腔内に噴霧	【禁忌・慎重投与】重篤な低血圧、心原性ショック、閉塞隅角緑内障、頭部外傷、高度の貧血、過敏症、PDE5阻害薬との併用などは禁忌、低血圧、心筋梗塞急性期、肺動脈性肺高血圧、肥大型閉塞性心筋症などは慎重投与。 【副作用】低血圧、頭痛、動悸、めまい、紅潮など。
ニトログリセリン	狭心症、心筋梗塞、心臓喘息	1回 0.1～0.15 mgを舌下投与* 【成人】1回 0.3～0.6 mgを舌下投与、数分間で効果不十分の場合は同量を追加投与	【禁忌・慎重投与】同上。 【副作用】同上。

*添付文書上、小児の用法用量の記載はない。ただし、カルベジロールは小児の慢性心不全、ニフェジピンは小児の高血圧に対し保険償還がある。

しかし冠動脈瘤を合併した川崎病既往児/者においては、再灌流療法として血栓溶解療法と primary PCI のいずれを優先すべきかについては十分なエビデンスがない。その理由として、成人例に比し川崎病既往者における ACS は症例数が圧倒的に少ないことに加え、小児期の ACS に的確な primary PCI を実施できる施設が限られていることなどが考えられる。さらに、巨大瘤による ACS では、冠動脈粥腫（プラーク）による ACS に比し、閉塞/狭窄部位を通過して冠動脈遠位へカテーテルを到達させることが熟練した循環器内科医をもってしても困難な場合があり、primary PCI を選択すべきかは慎重に判断すべきである。川崎病心臓血管後遺症における ACS は上述のごとく冠動脈瘤（とくに巨大冠動脈瘤）内の新鮮血栓による血栓性閉塞によること、また成人に比し出血性合併症が少ないこと、および体格の点で PCI に不利であることなどから、小児においては血栓溶解療法が選択されることも多い。

STEMI や左脚ブロックを伴う急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法の効果は確立されており、発症 12 時間以内であれば再灌流の時間が短いほど死亡率や合併症が減少する。発症 12 時間以内かつ来院から 2 時間以内に primary PCI が施行できない場合には全身投与による血栓溶解療法が推奨される¹⁵⁹⁾。血栓溶解療法後 3～24 時間以内に PCI が可能な場合には、血栓溶解療法単独に比べ治療効果が高いので PCI が追加されるが、心停止を繰り返す場合や心筋梗塞発症後の蘇生に長時間を要した場合には、出血のリスクを高めるので血栓溶解療法は相対的禁忌である。

血栓溶解薬にはウロキナーゼ、組織型プラスミノゲン

活性化因子（tPA）、改変型 tPA がある（表 14）。ウロキナーゼはフィブリン親和性が低く線溶系活性を亢進する。これに対し tPA はフィブリン親和性が高く、改変型 tPA は血中半減期を延長させるので総投与量の減量と急速単回静注が可能である。ただしステント留置など PCI を予定する場合には、血栓溶解薬投与の適応を慎重に判断する必要がある。

今後エビデンスレベルの確立が求められるもの

巨大冠動脈瘤による ACS に対する血栓融解療法と primary PCI の適応と選択基準。

1.6

急性心筋梗塞に対する内科的初期治療

【要旨】

- 心筋梗塞発症後早期には可能なら primary PCI、困難であればウロキナーゼ、tPA などの全身投与による血栓溶解療法（静注法）が推奨される（推奨クラス I、エビデンスレベル C）。
- 静注法が効果不十分な場合、ICT の追加を考慮する（推奨クラス I、エビデンスレベル C）。
- 急性心不全に伴う循環不全に対し、利尿剤、ドパミン、ドブタミン、PDE 阻害薬（ミルリノンなど）を持続静注する（推奨クラス I、エビデンスレベル B）。
- 小児期の急性心筋梗塞においてカルペリチド、ニコ

表 14 川崎病冠動脈瘤の血栓性閉塞に対する血栓溶解療法

適応	急性心筋梗塞発症後 12 時間以内 無症候性冠動脈瘤内血栓			
薬剤の種類	第三世代	モンテプララーゼ	遺伝子組み換え改変型 tPA	
	第二世代	アルテプララーゼ	遺伝子組み換え tPA	
	第一世代	ウロキナーゼ		
投与方法	経静脈的全身投与 十分な効果が得られない場合、ICT を考慮する			
投与量	静注法	モンテプララーゼ	2.75 万 U/kg	2～3 分で静注
		アルテプララーゼ	29 万～43.5 万 U/kg (0.5～0.75 mg/kg)	総量の 10% を 1～2 分で静注、残りを 1 時間で点滴静注
		ウロキナーゼ	1～1.6 万 U/kg	30～60 分で点滴静注
	冠注法	ウロキナーゼ	0.4 万 U/kg	10 分間で冠動脈内注入、最大 4 回まで

〈小児において安全性・有用性は確立されていない〉

ランジル（ともに小児への適応はない）が成人同様有用である可能性がある（推奨クラス IIb, エビデンスレベル C）。

小児では激しい啼泣や嘔吐などで心筋梗塞や狭心症が判明したり胸痛を的確に訴えられないことがしばしばある。したがって川崎病既往児、とくに心臓血管後遺症のある児に上記の症状を認めた場合、胸部 X 線撮影、12 誘導心電図、心エコー法、血液生化学検査などを積極的に行う必要がある。来院直後には有意な ST-T 変化が認められないことがあり、心電図を経時的に記録することは重要である。

川崎病に合併する急性心筋梗塞の治療方針は、早期に虚血心筋の再灌流を目指す点では成人の ACS と同様である。しかし、乳幼児期に心筋梗塞を発症した場合は primary PCI はしばしば困難で、かつ施行可能な施設への転送に時間を要する場合もあり、ウロキナーゼないし tPA の全身投与による血栓溶解療法（静注法）を選択せざるを得ない場合も多い²⁶⁸。川崎病に限っての大規模研究はないが、成人の STEMI では発症 12 時間以内で、かつ診断から 2 時間以内に primary PCI を施行できない時に全身投与による血栓溶解療法が推奨される。ヘパリンは再灌流療法が施行される以前から ACS に有効とされ、ウロキナーゼや tPA を投与した症例においても primary PCI 施行時には APTT モニタリング下でヘパリンの併用を考慮が推奨されている¹⁵⁹。2004～2009 年の症例を対象とする厚生労働省研究班全国調査では、無症候性冠動脈内血栓症には静注法、STEMI を発症した 5 例には冠動脈内血栓溶解療法（ICT）が選択され（うち 1 例は全身投与と併用）、とくに発症数時間以内で直径 10 mm 以下の冠動脈瘤には ICT が効果的であると報告された²⁹⁶。学童期以降の川崎病既往児が ACS を発症した場合には、粥状動脈硬化に起因する ACS に準じて primary PCI を優先することが望ましい²。

一般的な内科的治療法として①酸素投与、②血管確保、③鎮痛・鎮静、④循環動態の維持・回復（心原性ショックへの対応）、⑤抗心不全・抗不整脈などがある。胸痛の持続は心筋酸素消費量を増大させるので、鎮痛・鎮静はとくに重要である。

急性心不全やそれに伴う心原性ショック・低血圧・循環不全に対し利尿剤・ドパミン・ドブタミン・PDE 阻害薬（ミルリノンなど）が持続静注されるが、カテコラミンにより後負荷を増さないよう慎重に投与する^{159, 297}。再灌流療法補助としてカルペリチド（心房性ナトリウム利尿ペプチド）とニコランジルが注目されているが、小児期 ACS や川崎病合併症におけるエビデンスはない。カルペリチドは血管拡張作用・利尿作用を有し、急性心筋梗塞においては

心臓交感神経活性の改善、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS 系）の抑制による左室リモデリング防止効果が知られている。ニコランジルは primary PCI の前もしくは後に投与することにより微小循環改善や慢性期心機能改善効果が指摘されている¹⁵⁹。カルペリチド、ニコランジルともに心不全への適応はあるが、小児への適応はない。

今後エビデンスの確立が求められるもの

川崎病冠動脈瘤による ACS に対する血栓溶解療法の適応と効果、とくに年齢層ごとの至適治療法の選択

2.

非薬物療法（冠動脈血行再建術）

2.1

カテーテル治療（表 15）

【要旨】

- 急性心筋梗塞に対する緊急 PCI は、熟達した医師により、緊急 CABG が可能な施設で施行することが推奨される（推奨クラス I, エビデンスレベル C）。
- 待機的 PCI は、心筋虚血が検出される場合に適応となる。
- 冠動脈石灰化を伴う局所性狭窄にはロータブレード（高速回転式経皮経管アテレクトミーカテーテル、PTCRA）が適している（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。
- 小児患者では、アプローチやリファレンスの血管径が細いことが制限因子である。
- 川崎病冠動脈障害の特徴である高度石灰化と巨大瘤に対する対処に注意が必要である。

粥状硬化による虚血性心疾患の冠動脈血行再建術において、PCI は冠動脈バイパス術（CABG）とともに大きな役割を果たしている²⁹⁸⁻³⁰⁰。川崎病による CAL では、対象が乳幼児を含む小児期から成人期に至るまで年齢層の幅が広い。老年期までの寿命を担保し、生涯にわたる良好な QOL を維持することを最終目標とする。冠血行再建を必要とする患者の割合は、川崎病既往者の 1% 未満である^{301, 302}。体格の小さな小児では、アプローチやリファレンスの血管径が小さいため、使用できるガイディングカ

表 15 川崎病心臓血管後遺症におけるカテーテル治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
緊急 PCI		
血栓溶解療法 (小児)	I	C
血栓溶解療法 (青年期以降)	IIa	C
血栓吸引療法	IIa	C
POBA	IIa	C
ステント (BMS)	*	*
ステント (DES)	*	*
血管内イメージングによる評価	IIa	C
待機的 PCI		
POBA (石灰化を伴わない局所性狭窄)	IIa	C
PTCRA (石灰化を伴う局所性狭窄)	IIa	C
ステント (BMS)	*	*
ステント (DES)	*	*
DCB	*	*
CTO	*	*
CABG 術後吻合部狭窄	I	C
血管内イメージングによる評価	IIa	C
機能的虚血評価 (FFR, iFR)	IIa	C

* 川崎病心臓血管後遺症における推奨とエビデンスレベルは確立されていない。

テーテルやデバイスが限られ、選択できる手技は限定される³⁰³。また、その標的病変の形態は巨大冠動脈瘤や高度の石灰化病変を合併し、多様である。川崎病による CAL に対する PCI の方法・手技は、成人の虚血性心疾患における PCI と比較し、確立されているわけではない。患者数が少ないためエビデンスレベルは低い。

2.1.1 緊急 PCI

a. 目的

閉塞責任血管の再灌流により急性心筋虚血を改善し、心筋梗塞巣を最小範囲にとどめることにより心機能を保持し、急性期心イベントによる救命と遠隔期予後の改善をはかる^{294, 304}。

b. 適応

発症から 12 時間以内の急性心筋梗塞が適応となるが、できるだけ早期の再灌流を目指す¹⁵⁹。

c. 手技

i. 血栓溶解療法

PCI が実施困難な体格の小児患者や発症早期に PCI の実施が困難と判断した場合は、冠動脈内または経静脈の血栓溶解療法を行う (第 4 章 1.5 血栓溶解療法・再灌流療法を参照のこと)。

ii. primary PCI

専門施設で PCI に熟練した術者により施行されるべきである。血行動態については、比較的安定している場合と心原性ショックを含む不安定な場合がある。緊急時の左室補助循環や CABG が可能な体制が必要である。

① 血栓吸引療法

川崎病による急性心筋梗塞の病態は、巨大瘤内の血栓性閉塞が主体である。巨大瘤内の血栓は多量で新たな血栓の出現が持続し、血栓吸引のみでは再灌流ができない場合がある³⁰⁵ (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C)。ヘパリンやアルガトロバンなどの抗凝固薬やバルーン形成術の併用が必要である。

② 古典的経皮的血管バルーン形成術 (POBA)

責任 CAL の狭窄度が軽度で閉塞原因が血栓主体である場合や、血栓溶解療法のみで再灌流が得られない場合はバルーン形成術が有用な場合がある¹⁴⁵ (推奨クラス IIb, エビデンスレベル C)。

③ ステント留置術

初期成績は有効と報告されているが、長期成績は不明である^{306, 307}。巨大瘤内の血栓が多量である場合、病変の血管径を過小評価することがあるので、留置に際しては、血管内エコー法 (IVUS)、光干渉断層法 (OCT) による正確な評価が必要である。高度の石灰化を伴う狭窄病変では、遠隔期に新生瘤や、ステントの断裂 (stent fracture)、ステントの malapposition が出現する場合がある³⁰⁸⁻³¹⁰。救命を目的とする以外は回避する方が望ましい。

2.1.2 待機的 PCI

a. 目的

症状、心筋虚血を改善し、心イベントを抑制する。

b. 適応

75% 以上の局所性狭窄があり、胸痛などの症状を伴うか、運動負荷試験、薬物または運動負荷による心筋 SPECT、プレッシャーワイヤーを用いた血流予備量比 (FFR)、瞬時血流予備量比 (iFR) などの各種モダリティ (心エコー検査、CT、MR、PET) による心筋虚血が検出され、心筋バイアビリティがある^{203, 249}。

c. 参考所見

・トレッドミル検査による虚血所見

- ・機能的狭窄度評価 FFR < 0.80 や iFR < 0.89^{127, 311)}
- ・経胸壁心エコーによる ATP 負荷冠血流予備能 (CFR < 2.0)³⁰³⁾

d. 手技

i. POBA

川崎病罹患後2～3年以内の早期に生じる、動脈瘤や石灰化を伴わない局所性狭窄に対して有用である^{203, 247, 250, 312-314)}。川崎病罹患後年数が経過し、冠動脈壁が石灰化を伴い硬化している場合、効果は乏しい。症例数が少ないため、エビデンスレベルは低い。局所性狭窄の原因は細胞線維性内膜肥厚である。川崎病罹患後早期には、浮腫性で細胞外マトリックスが豊富であるため、バルーンにより内膜肥厚を圧縮し、8気圧程度の拡張で、有効な最小血管腔径 (MLD) を得ることが可能である。しかし、冠動脈瘤合併例では、直後の成績は良好であっても、1年以内に無症候性閉塞をきたした症例が報告されている。川崎病罹患後数年以内の適応症例は、ほとんどの場合幼児で、体格に見合うガイディングカテーテルは市販されていないので、独自に成型する必要がある。また、左前下行枝近位部の病変に対する拡張術においては、バルーン長径が短いものであっても乳幼児の体格では左冠動脈主幹部に係るため、注意が必要である (推奨クラス IIb, エビデンスレベル C)。

ii. ロータブレード (高速回転式経皮経管アテレクトミーカテーテル, PTCRA)

川崎病罹患後年数を経過するにつれ、冠動脈壁の石灰化は高度になる。ロータブレードは、石灰化を伴う局所性狭窄に対して適している^{250, 315-317)}。高速回転による differential cutting の原理により冠動脈壁を研削し、冠動脈のコンプライアンスを変え、バルーンによる拡張を可能とする。石灰化病変は病変長が短く、冠動脈穿孔、末梢塞栓による合併症は成人の動脈硬化性病変に比較して少ないが、熟達した医師により施行されるべきである。対象は体格が成人に達した青年期以降の患者である。ロータブレードの Burr のサイズは 1.25～2.25 mm であるので、ロータブレードのみでは、Burr サイズ以上の MLD を得ることはできない。病変の狭窄径により Burr サイズを決定し、サイズアップする。ガイドカテーテルは 6 Fr 以上となるため、体格の小さな小児では、アプローチの血管径と病変部位のリファレンスの血管径により、Burr サイズが制限されうる³⁰³⁾。Burr サイズが小さい場合、十分な MLD を得ることができないため、初期成績は良好でも遠隔期に無症候性閉塞や再狭窄が生じうる³¹⁵⁾。1年後の再狭窄は 10～30% に見られるが、再狭窄に対する再経皮的冠動脈回転性アブレーション (PTCRA) 以降 15 年では再狭窄はなかったという報告がある^{315, 317)}。しかし、それ以上の長期報告はない。

10 atm 以上の高圧バルーンによる後拡張は、遠隔期に新生瘤の原因となりうるのを避ける³¹⁸⁾ (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C)。

iii. スtent留置術

ベアメタルスtent (BMS) や薬剤溶出スtent (DES) 留置の初期成績は良好であるとの症例報告が散見されるが、遠隔期成績の報告は少ない^{141, 319-325)}。DES 留置後はアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬 2 剤併用療法 (DAPT) の少なくとも 6 ヶ月以上の継続が推奨されている。川崎病による局所性狭窄は加齢とともに石灰化が高度になり進行性である。再狭窄、遠隔期の新生瘤やスtent フラクチャー、スtent の malapposition が報告されている^{308, 309, 323, 324)}。長期予後は不明であるため、スtent 留置については慎重に判断されるべきである。

iv. グラフト狭窄に対するバルーン形成術

CABG 後の内胸動脈グラフト狭窄に対するバルーン血管形成術は、グラフトの閉塞を防ぐことができる。小児では血管径が細く、native flow との競合のため、CABG 術後のグラフト吻合部狭窄が進行し、術後 1～2 ヶ月にグラフトの閉塞をきたしうる。グラフト吻合部狭窄に対して POBA は有用である³²⁶⁾ (推奨クラス I, エビデンスレベル C)。

v. 慢性完全閉塞 (CTO) に対する PCI

完全閉塞病変があっても良好な側副血管が発達している場合が多く、側副血行を利用した逆行性アプローチ (retrograde approach) による成功例が報告されている³²⁷⁻³²⁹⁾。しかし、これらの報告では DES スtent 留置を併用しており、初期成績は良好であるが、遠隔期は閉塞している場合が多い。必要性、手技の侵襲度と効果について十分に検討されるべきである。再疎通血管像によるセグメント狭窄 (braid-like lesion) に対する適応の可否についても不明である³⁰⁹⁾。

2.1.3

血管内イメージングと機能的虚血評価

PCI のガイドとして、診断、手技の選択、術前後の評価のため、血管内イメージング³¹⁸⁾ と機能的虚血を測定する FFR, iFR がある³¹¹⁾ (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C)。血管内イメージングには、IVUS, OCT がある (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C)。最小内腔面積の計測や血管壁の性状を正確に評価することができる。デバイスやスtent 径の選択、術後評価に有用である。OCT は近赤外線と光学技術を応用した画像診断法で、IVUS よりも高い解像度であるが、可視深達度は低い。内科領域の PCI は、FFR または iFR による機能的虚血をガイドに PCI を施行することが推奨されている¹²⁷⁾。川崎病による CAL に

において報告は少ないが、病変ごとの虚血の判定が可能で、成人例においては有用である。

2.1.4 PCIとCABGの選択

成人の安定型虚血性心疾患では、一枝病変ではPCIが、左主幹部/多枝病変では、SYNTAXスコア、糖尿病の有無によりPCIまたはCABGが推奨される¹²⁷⁾。しかし、狭窄病変の形態、手技の侵襲度、合併症、年齢、体格、性別、服薬アドヒアランス、出産などを含むライフプラン、長期予後、費用を考慮し選択する^{251, 303)}。冠動脈瘤を伴う局所性狭窄において、PCIによる狭窄の解除により虚血の改善は得られる。しかし、冠動脈瘤の併存例では血栓性閉塞のリスクは残存するため、心筋梗塞を予防することはできない。CABGは、1年開存が得られれば20年以上の開存が期待でき、病変部が完全閉塞しても冠血流は保持される³⁰³⁾。PCIはnative血管を修復し必要な血管腔を確保しようとする手技であり、CABGは冠血流を確保するために別経路を作成する手段であるため、根本的に方法は異なる。両者の手技の成功を得るための最適介入時期は、合併症のリスクも含めるとやや違いがある。PCIは長期的には再狭窄がありうるので、再介入が必要となりうる。PCI後は抗血栓薬の継続は必須であるため、服薬アドヒアランスが良好な患者でなければならない。

今後求められるエビデンス

- 緊急PCIの遠隔期成績と予後。
- PTCRAの遠隔期成績と予後。
- スtent留置の遠隔期成績と予後。

2.2 外科治療 (表16)

【要旨】

- 臨床的な虚血症状や心筋梗塞、心筋シンチグラフィにおける虚血所見もしくはFFRによる評価で、虚血もしくは有意狭窄を有する左前下行枝、回旋枝への、左もしくは有茎右内胸動脈によるCABG (推奨クラスI, エビデンスレベルB)。
- 臨床的な虚血症状や心筋梗塞、心筋シンチグラフィにおける虚血所見もしくはFFRによる評価で、虚血もしくは有意狭窄を有する右冠動脈に対して、有茎内胸動脈もしくは有茎胃大網動脈を使用したCABG (推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)。
- 左主幹部病変もしくは左前下行枝近位部、3枝病変、

2枝病変へのCABG (推奨クラスI, エビデンスレベルB)。

- 心筋梗塞の既往や低心機能、PCIに不適な病変などは、PCIよりCABGを考慮すべき要因となる (推奨クラスI, エビデンスレベルB)。
- CABGに際しては、人工心肺の使用 (conventional) が推奨される (推奨クラスI, エビデンスレベルB)。

2.2.1 CABGの適応

長期間効果が持続するCABGを、機を逸することのないタイミングで行うことにより、心機能が保たれ、良好な予後が期待できる。Kitamuraらによれば、手術適応は、75%以上の狭窄を有し、心筋梗塞や心電図変化、薬剤や運動負荷によるシンチグラフィや心電図で虚血が認められるものが適応としている³³⁰⁾。また、病変枝数に関しては、Tsudaらの報告では、12歳未満川崎病患者に対するCABGの報告では、1枝42例 (59%)、2枝 (30%)、3枝 (8%) であり³³¹⁾、とくにPCIによる治療の信頼性が確立されていない小児期においては、手術の安全性は高いことを考慮すると、多枝病変にこだわる必要はない。12歳未満に対するCABGの検討で、CABGはPCIよりこの年齢層では好ましいと述べている³³¹⁾。とくにPCIの有効性が確かでない小児若年例に対しては、ACSに対してもCABGが第一の選択肢となりうる³³²⁾。

CALの狭窄度は、グラフトの開存性に影響する重要な因子である。とくに、中等度から軽度狭窄枝に対するCABGは、50%狭窄の枝では、グラフト閉塞することが多く、LAD以外の75%未満の枝についても、機能的に閉塞することが多い³³¹⁾。このため、術前の狭窄度の評価が重要である。成人CALの評価では、肉眼的な狭窄度評価の信頼性は低下し³³³⁾、FFRによる機能的な評価が主体となっている。しかし、小児期患者におけるFFR測定はいまだ一般的に行われておらず、その有効性の評価もこれからの重要な課題である。FFRの導入は、少ないグラフト本数でも、開存性が高まり、結果として、狭心症の再発や無駄なグラフト消費を回避することができる³³⁴⁻³³⁶⁾。Ogawaらは、機能的狭窄度の評価としてのFFRと冠血流予備能 (CFR) については、川崎病においても有用であり、cut-off値は、非川崎病と同等で、CFR 2.0、FFR 0.75が適切であると報告している¹²⁸⁾。また、負荷シンチグラフィによる虚血の有無など、冠動脈の病変だけでなく、評価方法により適応を決めることが、グラフトの開存性や、グラフトを無駄に消費せず有効活用するために重要である。

表 16 川崎病心臓血管後遺症における外科治療の適応

CABG	<p>冠動脈の中枢部に高度閉塞性病変が存在するか、または急速な進行を示し、心筋虚血が証明される場合は CABG が有効な治療法となりうる。使用されるグラフトとしては、左右の有茎内胸動脈を第一に考慮し、次いで有茎右胃大網動脈が推奨される。</p> <p>冠動脈造影所見： もっとも重要な検査であるが、閉塞もしくはほぼ閉塞の病変でなければ、肉眼的狭窄度だけでなく、FFR や coronary flow velocity reserve (CFVR)、心筋シンチグラフィなど、機能的な評価を加味することで、治療成績が向上する。</p> <p>領域の心筋の生存性 (バイアビリティ)： 狭心症の存在、心電図所見、タリウム心筋シンチグラフィ、断層心エコー図所見、左室造影所見 (局所壁運動)、造影 MRI、造影 CT などから総合判定する。 以下の冠動脈枝に有意な狭窄～閉塞を認めるときに CABG を考慮する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 左冠動脈主幹部 2. 多枝 (2, 3 枝) 3. 左前下行枝近位部 4. 危険側副路状態 (jeopardized collaterals) <p>その他、適応を決定するうえで以下の状態を考慮する。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 心筋梗塞既往例で、第 2 回目、第 3 回目の梗塞が考えられる状態や、明らかな虚血が認められる際には、適応は拡大しうる。たとえば右冠動脈系単独への外科治療なども考慮される。 ② 冠動脈閉塞部の再開通 (recanalization)、側副路 (collateral) 形成のある場合は慎重に観察し、心筋虚血所見の強い場合には外科治療を考慮する。 ③ 移植グラフトの遠隔期開存性を考慮し、低年齢児ほど適応決定は慎重に行う。内科的管理が行えれば、冠動脈造影を適宜反復して慎重に追求し、患児の成長を待つが、重症例では、1～2 歳での手術も行われている。この場合でも有茎内胸動脈グラフトの使用が勧められる。
僧帽弁閉鎖不全症	僧帽弁手術内科的治療に抵抗し、長期存続する重症僧帽弁閉鎖不全症では、弁形成術や弁置換術の適応となりうる。
びまん性低収縮状態～重症心不全	重篤なびまん性低収縮状態にある場合には、CABG だけでなく、その後心臓移植も選択肢となりうるため、長期の補助循環や補助心臓に対応できる施設との連携が重要となる。
その他	まれな合併症として、心タンポナーデ、左室瘤、末梢動脈の瘤形成、閉塞性病変がみられ、手術適応となることがある。

2.2.2

グラフト開存率とグラフト選択

成長期にある小児患者においては、有茎内胸動脈や右冠動脈末梢部へは右胃大網動脈 (GEA) など有茎動脈グラフトが優れた開存性を示すことが明らかとなった。Kitamura によると、静脈グラフトの 1, 10, 25 年の開存率はそれぞれ 84.4%, 57.2%, 51.5% で³³⁷⁾、グラフトそのものが経年的に劣化することから、近年は使用が回避されている。大伏在静脈 (SVG) と内胸動脈 (ITA) の長期開存率を比較すると、ITA の開存率は、左前下行枝 (LAD) へのバイパスと LAD 以外へのバイパスともに開存率が著しく高い^{331, 337)}。グラフトの開存率は、ITA は 20 年で 87%、SVG は 20 年で 44%、GEA は 5 年で 86% であった³³⁰⁾。非 LAD にも ITA/GEA は 20 年 87%、SVG は 44% であった³³⁰⁾。

年齢による ITA 開存率への影響を見ると、10 歳以上と未満で 93%、86% ($P = 0.16$)、SVG では、10 年で 58%、25% ($P = 0.004$) で、手術時年齢によりグラフト開存率に差が認められる³³⁰⁾。

川崎病 114 例における 25 年の経過観察期間で、狭窄度が緩いことにより ITA が string sign を呈したのちに、狭窄の進行に伴って ITA の内腔径が回復したものは 4 例認められた³³⁰⁾。Tsuda らは、12 歳未満に対する CABG の検討で、ITA グラフトの長期開存率は、10 年、20 年でそれぞれ 87.1%、87.1% であったと報告している³³¹⁾。体格の変化、成長とともに ITA は成長し延長するが^{338, 339)}、SVG は成長せず相対的に短縮するため、開存しても吻合部や自己冠動脈の変形が生じうる^{337, 339, 340)}。小児においても両側 ITA の利用は安全で有効である^{341, 342)}。

ITA では、血栓閉塞がほぼ起こらないため、冠動脈瘤の性状や他の重要な枝との関係を考慮したうえで、抗凝固薬や抗血小板薬を減量もしくは緩和しうる可能性がある。

2.2.3

CABG の術式選択

Jeong らは 20 例の川崎病への CABG の成績を報告している。このうち、25% にあたる 5 例に対してオフポンプでの CABG を行っている。バイパス 44 本のうち 4 本 (9%) のグラフトに機能不全があり、標的冠動脈枝の再血行再建

回避率は10年86.5%で、ITAは40本で3本に閉塞が認められた³⁴³⁾。

川崎病でない成人CABGでは、オンポンプ対オフポンプのランダム化比較試験が行われている。Kobayashiらは、オンポンプ対オフポンプの比較で、動脈グラフトの開存率に差はなかったとしている³⁴⁴⁾。人工心肺使用が標準的な欧米の論文では、オフポンプの方がグラフト本数が少なく、開存率が低い傾向にあり、早期から遠隔期の再血行再建や心イベントの発生が多いとする報告もある³⁴⁵⁻³⁴⁷⁾。また、オフポンプがとくに有用であると認められているのは、超高齢者や透析、慢性閉塞性肺疾患（COPD）など高リスク例に対してである。川崎病に対するCABGでは、成人～高齢者例と比較し、脳梗塞など人工心肺によるリスクが低い、血管径が小さく血管壁も薄いため手技的に難易度が高い、超長期間の開存性が期待されること、などの特徴を考慮すると、ほとんどの症例で、あえてオフポンプで手術を行うメリットは乏しい。さらには、手術時年齢が著しく若く、本来は活動的な日常生活を送り、手術後から超長期にわたるグラフトの開存と機能が求められる。また、身長や体格が変化する年齢の患者には、グラフト血管も伸長し変化に適応する性質を有するなど、求められるグラフト採取の質、吻合の質が高いことを強く認識するべきである。

2.2.4 CABGの成績

治療方針を決定する内科外科合同のハートチームカンファレンスを経て、手術適応が決まるが、その後、動脈硬化による成人例にCABGを行っている成人心臓外科チームが担当することも多い。日常に実践される外科治療をそのまま適用するのではなく、対象となる疾患や患者の違いを認識し、その結果として、エビデンスを解釈し手術方法を選択するべきであろう。

a. 早期成績

川崎病に対するCABGの早期成績は、小児においても良好である。心筋梗塞既往や低心機能例、緊急例を含め、報告では死亡率はほぼ0%で、手術の安全性は高い^{330, 341, 348)}。ITAを使用したCABGの早期開存率はきわめて良好であるが、小児例においては、ITA、標的冠動脈枝が細く、グラフト吻合部など狭窄をきたすことがある。術後のカテーテル検査もしくは造影CTによる評価と、必要に応じてPCIを行うことで、遠隔の開存につなげることも可能となる^{349, 350)}。

b. 遠隔期成績（生存率、心イベント回避率）

Kitamuraらによると、CABG後114例の10, 20, 25年後の生存率は、98%, 95%, 95%とおおむね良好であったが、依然心イベントが主要な死因であった。心イベント

（死亡、心筋梗塞、狭心症、失神、心室性不整脈、PCI、再CABG）の回避率は、10, 20, 25年後で81%, 67%, 60%であった³³⁰⁾。

2.2.5 PCIとCABG

PCIの技術は向上し、川崎病に対しても有効性が報告されている³¹⁵⁾。Mutaらは、わが国での調査結果から、最初の冠動脈治療として、カテーテル治療とCABGを比較すると、生命予後には差はなく、治療後の再血行再建に関しては、CABGで頻度が低かった。また、12歳以下で虚血を有する例ではPCIの優位性はなく、CABGが有効であったとしている²⁵¹⁾。

Dionneらは、カナダの5施設の結果を集計し、PCIとCABGの結果を比べたところ、再血行再建と死亡の回避率では、CABGは10年100%であったのに対し、PCIでは、50%以下で、有意に劣っていたとしている³⁵¹⁾。Tsudaらは、12歳未満に対するCABGの検討で、この年齢層ではPCIよりもCABGが好ましいと述べている³³¹⁾。

CABG後に吻合部や冠動脈枝に狭窄を認めた際には、PCIが有用である³³⁷⁾。

2.2.6 冠動脈瘤に対する外科治療

川崎病に合併する冠動脈瘤では、血流速度の低下やよどみによる血栓形成から、しばしば血管閉塞や心筋梗塞の原因となる。このため、ワルファリンなど抗凝固薬の内服を行うことが多い。一方で、瘤壁は肥厚し基本的に破裂のリスクは考慮する必要がないことから、川崎病に関連しない冠動脈瘤、とくに、肺動脈などに流入する冠動脈瘤に合併する壁が菲薄・脆弱な冠動脈瘤に対する取扱いとは明確に区別する必要がある。血栓形成のリスクを軽減し、抗凝固薬を安全に中止するために、バイパス吻合とともに、冠動脈瘤の切除や末梢を結紮する手術が報告されているが³⁵²⁾、バイパスグラフトはただちに自己冠動脈の代替とはならず、心筋梗塞がおきることもある。また、瘤壁を部分切除して、瘤化した血管を正常径に近づける手術も報告されているが、血栓形成は血流だけの問題でなく、内膜の機能障害などが関与しており、外科治療についての有効性は確立されていない³⁵³⁾。

2.2.7 虚血に伴う合併症に対する外科治療

僧帽弁閉鎖不全症に対する弁形成術・置換術、重症心不全例には、心臓移植の適応となりうる。

今後エビデンスが求められるもの

- CABG 後グラフト開存例において、吻合部より近位側の冠動脈瘤血栓化の頻度と心イベントとの関連性について.
- CABG 後の最適な抗凝固療法ならびに抗血小板療法と、冠動脈瘤の位置や瘤径との関係.

3.

治療法のまとめ (表 17)

治療法のまとめとして、それぞれの治療の推奨とエビデンスレベルを川崎病重症度分類別 (表 5b) に表 17 にまとめた。今後のエビデンスの蓄積が期待される。

表 17 川崎病心臓血管後遺症における治療法の推奨とエビデンスレベル

	重症度分類	推奨クラス	エビデンスレベル
アスピリン	IV, V	I	C
	III	IIb	C
	I, II	III	C
その他の抗血小板薬	IV, V	IIa	C
	III	IIb	C
	I, II	III	C
抗凝固薬	IV, V	IIa	C
	III	IIb	C
	I, II	III	C
冠拡張薬, 抗狭心症薬	V	IIa	C
	IV	IIb	C
	I, II, III	III	C
スタチン ARB ACE 阻害薬	III, IV, V	IIb	C
	I, II	III	C
PCI	Vb	I	C
	Va	IIb	C
	I, II, III, IV	III	C
CABG	Vb	I	B
	Va	IIb	C
	I, II, III, IV	III	C

第5章 ライフステージに応じた経過観察

1967 年の川崎病の報告以来、50 年余りが経過した。川崎病全国調査から、川崎病既往成人は、1998 年 33,688 人から 2014 年 136,960 人 (総既往者数の 45.9%) へと、最近 15 年で約 4 倍に増加し、川崎病既往者の約半数に達する^{354, 355)}。一方、免疫グロブリン療法 (IVIG) の導入前か

ら導入初期の心臓血管後遺症の合併率が 17.2 ~ 18.7% と高かったことから、要経過観察と考えられる登録された心臓血管後遺症例 (退縮例も含む) は、現在 15,000 人以上存在すると推測される。最近の日本循環器学会の循環器疾患実態調査では、2012 ~ 2016 年の 5 年間で、川崎病既往

者の急性冠症候群（ACS）の発症数は92件/年、カテーテル治療ないしバイパス手術件数は、60件/年に及んでいる³⁵⁶。日米の報告では、40歳未満の若年成人の心筋梗塞例における川崎病心臓血管後遺症が関連する割合は、5.0～9.1%と報告され²、川崎病の心臓血管後遺症は、成人領域の臨床現場の問題となっている⁵。

以上のことから、川崎病後冠合併症の管理は、学校生活、思春期から若年成人への移行期、壮年以降の成人期と生涯に渡り、生涯医療の観点からのライフステージに応じた経過観察が重要と考えられる。しかし、とくに成人期の心臓血管後遺症の病態、診療実態は不明であり、後ろ向き研究、少数の冠動脈イベント例のケースシリーズなどの報告が主体である。したがって、川崎病心臓血管後遺症の小児期を中心とした自然歴と成人の虚血性心疾患のエビデンスを参照しながら、学校における管理、薬物療法、非薬物療法、生活管理、妊娠出産への対応が、個々に臨床像に応じてなされる。しかし、川崎病後の遠隔期冠動脈病変（CAL）は、成人病に伴う虚血性疾患で認められる典型的な粥腫とは病理学的に異なるとされること²、思春期、若年成人以降の加齢、冠動脈危険因子の心臓血管後遺症の病態への影響が不明であることなどの考慮が必要である。さらに診療実態として、成人例の多くを占める川崎病未診断例（疑診断例）などの問題がある⁵。また診療離脱例も問題となり、成人移行に際して、移行期に特有の社会心理学的特徴を踏まえたシームレスな成人診療への移行支援体制の整備が重要である。経過観察の間隔と評価法、CALの重症度分類に応じた薬物療法、非薬物療法は、「第5章3.成人期の管理」で述べる。

今後求められるエビデンス

- 川崎病後正常冠動脈例で、川崎病は生涯医療上の動脈冠危険因子となるか。
- 川崎病後冠動脈障害では、成人期に粥状硬化が合併しやすいか。
- 川崎病急性期直後、どの程度の冠動脈拡大が成人期の若年性ACSの危険因子となるか。

1.

学校における管理

【要旨】

- 川崎病既往者の学校生活管理について、CALの重症度別にまとめた。
- 川崎病CALの（重症度）評価には、古くから使用されてきた厚生省基準（1983年）と、近年提唱され定着しつつあるZスコアがあり、本ガイドラインではZスコアと厚生省基準を併記した。
- 重症度分類I、II群（拡大性病変がなかった群）は、E可で運動制限なし。
- 重症度分類III群（退縮群）も、瘤を含む拡張性病変が正常化した症例群であり、E可で運動制限なし。
- 重症度分類IV群（冠動脈瘤残存群）は、狭窄病変がない病変残存群であるので、E可が基本であるが、 $10 \leq Z$ 、または内径8mm以上の巨大瘤が残存している場合は、DまたはE禁を原則とする。
- 重症度分類V群（狭窄性病変残存群）は、基本的にはさまざまなレベルの運動制限があり、小児循環器医の指示に従う。

川崎病既往者の長期予後の詳細はまだ不明の点が多い。急性期早期におけるいかなるレベルのCALが、中・長期的に臨床的上問題となるかの報告もまだ少なく^{136, 140, 150, 153, 357}、十分な情報、エビデンスは存在しない。川崎病既往者の生活管理を決める指標は、CAL合併の有無、さらに合併する場合はその重症度である（第1章3.重症度分類を参照のこと）。近年、わが国からもAHAからも体格に合わせた冠動脈拡張・病変の評価であるZスコアが提示されている^{2, 3}。

わが国では川崎病急性期CALの重症度評価には、厚生省基準（1983年⁷⁹）が長く使用されてきた経緯がある。さらに、近年Zスコア^{2, 3}が登場し、臨床現場ではこの2つに基準が混在している状態である。このように川崎病CAL評価基準は統一されていない状況となっているが、本ガイドラインではZスコアと厚生省基準を併記して（表18）、学校における管理基準について述べる。

川崎病既往者の学校生活における管理指導については、家族、学校関係者、医療従事者（主治医）が、その児の病状について十分に情報共有することが重要である。これは、平成23年版学校生活管理指導表（図5^{357a}）や川崎病急

表 18 学校における川崎病の管理基準

CAL	重症度分類*	Zスコア分類	実測値	生活・運動管理	長期経過観察
1. 急性期に CAL なし群 (第 30 病日までの一過性拡張を含む)	I, II	$Z < 2.5$	3 mm 未満 3 mm 未満の局所性拡張	E 可	5 年を目処に終了
2. 退縮群 (Regression 群)	III	発症 1 ヶ月において冠動脈拡張残存 (発症 1 ヶ月以降に正常化)		E 可	(内科へ引き継ぎ)
3. 冠動脈拡張・瘤の残存群	IV	$2.5 \leq Z < 5$	3 mm 以上, 4 mm 未満	E 可	内科へ引き継ぎ
		$5 \leq Z < 10$	4 mm 以上, 8 mm 未満	E 可	内科へ引き継ぎ
		$10 \leq Z$	8 mm 以上	D または E 禁	内科へ引き継ぎ
4. 狭窄性病変群	V				
a. 心筋虚血の所見 (-)	V (a)				
巨大瘤 (-)		$Z < 10$	4 mm 以上, 8 mm 未満	E 禁	内科へ引き継ぎ
巨大瘤 (+)		$10 \leq Z$	8 mm 以上	D または E 禁	内科へ引き継ぎ
b. 心筋虚血の所見 (+)	V (b)			A~D 部活禁	内科へ引き継ぎ
c. 心筋梗塞の既往 (+)	V (b)			A~E 部活禁	内科へ引き継ぎ

(受診間隔は小児循環器専門医の判断)

*: 表 5 参照

性期カード (図 6)^{357b)} を主治医から教育現場に提出することで情報共有されるが、管理区分 D 以上の制限が必要な場合、家人、学校関係者、主治医が面談しておくことが望ましい。

1.1

急性期に CAL がないと診断されている児

重症度分類 I・II 群: 急性期に拡大性病変がなかった群 (発症後第 30 病日までの一過性拡張を含む)。

Zスコア分類 (< 2.5)、実測値 3 mm 未満、または 3 mm 未満の局所性拡張。

1.1.1

管理指導

生活・運動面での制限はない。近年、川崎病既往者で、急性期から CAL を認めなかった症例の経過観察機関は 5 年とされている。したがって、この 5 年間は、管理区分は「E 可」とする。その後は、「管理不要」でよい。発症後 5 年経過した時点で小学校入学している場合は学校生活管理指導表を作成し、5 年経過が、入学前の場合は急性期カードに管理不要の旨を備考欄に日付を入れて追記しておく。

1.1.2

長期の経過観察

発症後 5 年間異常がなければ終了とする。

1.2

退縮群 (Regression 群)

重症度分類 III 群: 発症第 30 病日においても拡大以上の瘤形成を残した症例で、その後、経過観察中に両側冠動脈所見が完全に正常化し、かつ、狭窄性病変が存在しない症例群。

1.2.1

管理指導

生活、運動面での制限はしない。学校生活管理区分「E 可」(第 5 章 1.1.1 管理指導を参照のこと)。

1.2.2

長期の経過観察

学校生活終了時 (高校生活終了時) には、CT、MRI などの画像検査の受けておくことが望ましい。退縮を認めた場合でも、内径 6 mm 以上の瘤では 10、20 年以上の経過で、石灰化病変の出現や、狭窄性病変への進展が認められるため、定期的なチェックを怠ってはならない。

1.3

冠動脈拡張・瘤の残存群

重症度分類 IV 群: 発症 30 病日以降においても拡大以上の瘤形成を残した症例で、その病変が残存しているが狭窄性病変を合併しない症例群。

① Zスコア分類 ($2.5 \leq Z < 5$)、実測値 3 mm 以上、4 mm 未満

② Zスコア分類 ($5 \leq Z < 10$)、実測値 4 mm 以上、8 mm

学校生活管理指導表 (小学生用)

令和 年 月 日

(平成23年度改訂)

氏名		男・女	平成 年 月 日()才	小学校	年	組
①診断名(病名)		②指導区分 要管理: A・B・C・D・E 管理不要 可(ただし、)類		③運動クラブ活動 ()年()月後 または風邪があるとき		医師
④診断名(病名)		⑤発病後経過		⑥中等度の運動まで E...強い運動も可		印
⑦経過区分:A...在宅医療入院が必要 B...登校はできるが運動は不可 C...軽い運動は可 D...中等度の運動も可 E...強い運動も可		⑧指導区分 要管理: A・B・C・D・E 管理不要 可(ただし、)類		⑨運動クラブ活動 ()年()月後 または風邪があるとき		医師
体	体まわりの運動	1・2年生	軽い運動 (C-D-Eは "可")	用具を操作する運動遊び	中等度の運動 (D-Eは "可")	強い運動 (Eのみ "可")
	多様な動きをつくる運動	3・4年生	体のハランズをともなう運動遊び (壁転が、起きる、座る、立つ、つなぐなどの動きで構成される遊びなど)	用具を操作する運動 (用具を持つ、降ろす、回す、転がす、回す、転がす、くぐるなどの動きで構成される遊びなど)	用具を操作する運動 (用具を持つ、降ろす、回す、転がす、くぐるなどの動きで構成される遊びなど)	体を移動する運動遊び (這う、走る、跳ぶ、はねるなどの動きで構成される遊び)
	多様な動きをつくる運動	5・6年生	体のハランズをともなう運動 (壁転が、起きる、座る、立つ、つなぐなどの動きで構成される運動など)	用具を操作する運動 (用具を持つ、降ろす、回す、転がす、くぐるなどの動きで構成される遊びなど)	用具を操作する運動 (用具を持つ、降ろす、回す、転がす、くぐるなどの動きで構成される遊びなど)	力強い運動(人を押す、引く動きや片足をやる動きで構成される運動) 基本的な動きを高めるための運動 (短距離走、車なわ遊び、持久走)
陸上運動系	走、跳の運動	1・2年生	いろいろな歩き方、ゴム遊び	ケンパ―遊び	ケンパ―遊び	全力でのかけっこ、折り返しリレー遊び 低い障害物を用いたのりこえ遊び
	走、跳の運動	3・4年生	ウォーキング、軽い立ちまわりの運動	けんけん、けんけん、けんけん、けんけん	けんけん、けんけん、けんけん、けんけん	全力でのかけっこ、折り返しリレー、小型ハードル走 低い障害物を用いたのりこえ遊び
	陸上運動	5・6年生	ウォーキング、軽い立ちまわりの運動	けんけん、けんけん、けんけん、けんけん	けんけん、けんけん、けんけん、けんけん	全力でのかけっこ、折り返しリレー、小型ハードル走 低い障害物を用いたのりこえ遊び
ボール運動系	ゲーム、ボールゲーム、鬼遊び(低学年)	1・2年生	その場でボールを投げたり、ついたり、捕ったりしながら行う遊び	ボールを捕ったり止めたりして行う当て遊びや取り合い	ボールを捕ったり止めたりして行う当て遊びや取り合い	ボールを捕ったり止めたりして行う当て遊びや取り合い
	ゲーム、ボールゲーム、鬼遊び(低学年)	3・4年生	その場でボールを投げたり、ついたり、捕ったりしながら行う遊び	ボールを捕ったり止めたりして行う当て遊びや取り合い	ボールを捕ったり止めたりして行う当て遊びや取り合い	ボールを捕ったり止めたりして行う当て遊びや取り合い
	ゲーム、ボールゲーム、鬼遊び(低学年)	5・6年生	その場でボールを投げたり、ついたり、捕ったりしながら行う遊び	ボールを捕ったり止めたりして行う当て遊びや取り合い	ボールを捕ったり止めたりして行う当て遊びや取り合い	ボールを捕ったり止めたりして行う当て遊びや取り合い
器械運動系	マット、跳び箱、鉄棒	1・2年生	ジャンプ、器具を使った運動遊び	マット、跳び箱、鉄棒	マット、跳び箱、鉄棒	マット、跳び箱、鉄棒を使った運動遊び
	マット、跳び箱、鉄棒	3・4年生	ジャンプ、器具を使った運動遊び	マット、跳び箱、鉄棒	マット、跳び箱、鉄棒	マット、跳び箱、鉄棒を使った運動遊び
	マット、跳び箱、鉄棒	5・6年生	ジャンプ、器具を使った運動遊び	マット、跳び箱、鉄棒	マット、跳び箱、鉄棒	マット、跳び箱、鉄棒を使った運動遊び
水泳系	水遊び	1・2年生	水につかかっ、水の中での簡単な遊び	水につかかっ、水の中での簡単な遊び	水につかかっ、水の中での簡単な遊び	水につかかっ、水の中での簡単な遊び
	浮く・泳ぐ運動	3・4年生	水につかかっ、水の中での簡単な遊び	水につかかっ、水の中での簡単な遊び	水につかかっ、水の中での簡単な遊び	水につかかっ、水の中での簡単な遊び
	水泳	5・6年生	水につかかっ、水の中での簡単な遊び	水につかかっ、水の中での簡単な遊び	水につかかっ、水の中での簡単な遊び	水につかかっ、水の中での簡単な遊び
表現運動系	表現リズム遊び	1・2年生	まねっこ遊び(鳥、昆虫、恐竜、動物など)	まねっこ遊び(鳥、昆虫、恐竜、動物など)	まねっこ遊び(鳥、昆虫、恐竜、動物など)	リズム遊び(弾む、回る、ねじる、スキップなど)
	表現運動	3・4年生	まねっこ遊び(鳥、昆虫、恐竜、動物など)	まねっこ遊び(鳥、昆虫、恐竜、動物など)	まねっこ遊び(鳥、昆虫、恐竜、動物など)	リズム遊び(弾む、回る、ねじる、スキップなど)
	表現運動	5・6年生	まねっこ遊び(鳥、昆虫、恐竜、動物など)	まねっこ遊び(鳥、昆虫、恐竜、動物など)	まねっこ遊び(鳥、昆虫、恐竜、動物など)	リズム遊び(弾む、回る、ねじる、スキップなど)
文化的活動	習遊び、水遊び、スキー、スケート、水辺活動	1・2年生	習遊び、水遊び	習遊び、水遊び	習遊び、水遊び	習遊び、水遊び
	習遊び、水遊び、スキー、スケート、水辺活動	3・4年生	習遊び、水遊び	習遊び、水遊び	習遊び、水遊び	習遊び、水遊び
	習遊び、水遊び、スキー、スケート、水辺活動	5・6年生	習遊び、水遊び	習遊び、水遊び	習遊び、水遊び	習遊び、水遊び
学校行事、その他の活動		▼運動会、体育祭、球技大会、スポーツフェスティバルなどの上記の運動強度に準ずる。 ▼指導区分、「E」以外の児童の遠足、宿泊学習、修学旅行、林間学校、臨海学校などの参加について不明な場合は学校医、主治医と相談する。 ▼陸上運動系、水泳系の距離(学習指導要領参照)については、学校医、主治医と相談する。				
その他注意すること						

【軽い運動】 同年齢の平均的強度に比べて、ほとんど息がはずまない程度の運動。
 【中等度の運動】 同年齢の平均的強度に比べて、少し息がはずむが息苦しなくらい程度の運動。ハートがぐわいぐわいと感じるほどの運動。
 【強い運動】 同年齢の平均的強度に比べて、息がはずみ息苦しさを覚えるほどの運動。
 * 体つくり運動(レジスタンス運動)を含む。

図 5a 学校生活管理指導表 (小学生用)

学校管理を行う上での管理指導の指標を示すものであり、運動強度に合わせて、A、在宅・入院加療が必要、B、登校はできるが運動は不可、C、軽い運動は可、D、中等度の運動も可、E、強い運動も可、に分類し、さらに運動クラブ活動の可否を記入する。小学生用 (a) と中学・高校生用 (b) がある。
 (日本学校保健会^{37a)}より)

川崎病急性期カード			
氏名：			
性別：男・女			
生年月日：西暦	年	月	日
発症日：西暦	年	月	日
発症時年齢：	歳	月	
入院日：西暦	年	月	日
退院時：西暦	年	月	日
<p>このカードには川崎病にかかった時の症状、治療内容、心臓合併症の有無など重要な医学的記録が記載されています。母子手帳などにはさみ、紛失しないよう保管していただき、必要なときにご利用ください。</p> <p>医療機関名・住所・電話番号・主治医名など</p> <p style="text-align: right;">記載日 年 月 日</p> <p style="text-align: center;">日本川崎病研究会監修</p>			

図6 川崎病急性期カード
(日本川崎病学会^{357b)}より)

未満

③ Zスコア分類 ($10 \leq Z$)、実測値 8 mm 以上

1.3.1 管理指導

巨大瘤を合併しない①、②の症例群は、生活、運動面での制限はしない。学校生活管理指導表は「E可」とする。しかしながら、抗血小板薬および抗凝固薬を2剤以上処方されている症例では、コンタクトスポーツを禁止とする。巨大瘤が残存する③の症例群は、「D」または「E禁」で、原則として運動制限が必要である。

CALが退縮すれば(第5章1.2退縮群[Regression群])に準じる。

狭窄病変が出現すれば(第5章1.4冠動脈狭窄病変群)を参照する。

1.3.2 長期の経過観察

学校生活終了まで定期的検査を実施する(6ヵ月~1年毎)。将来的には内科へ引き継ぐ。検査間隔、検査内容は

臨床症状	
(1) 発熱	あり (日間) ・ なし
(2) 両側眼球結膜の充血	あり ・ なし
(3) 口唇の紅潮・ 苺舌	あり ・ なし
(4) 不定形発疹	あり ・ なし
(5) 硬性浮腫、掌蹠の紅斑	あり ・ なし
指趾先からの膜様落屑	あり ・ なし
(6) 頸部リンパ節腫脹	あり ・ なし
その他の症状：	

主な治療	
(1) アスピリン	あり ・ なし
(2) 免疫グロブリン	あり ・ なし
(3) 副腎皮質ホルモン	あり ・ なし
(4) その他の薬剤の使用：	

冠動脈エコー所見 (1)：退院時	
右冠動脈：	異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤
左冠動脈：	異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤
冠動脈エコー所見 (2)：発病1~2ヵ月後	
右冠動脈：	異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤
左冠動脈：	異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤

その他の心臓合併症：	なし あり ()
------------	--------------

特記事項

症例によって勘案する。

心エコー所見と冠動脈所見がかならずしも一致しないことがあるので、拡張・瘤の残存する症例では、一度は造影検査による評価が望ましい。薬物治療については表17を参考に小児循環器科医が勘案する。

1.4 冠動脈狭窄病変群

重症度分類V群：冠動脈造影検査で冠動脈に狭窄病変を認める症例群。

この群の症例は、基本的に運動制限が必要であり、小児循環器科医による継続した経過観察と学校生活管理についての指示を受けることが必要である。

1.4.1 狭窄性病変(+), 心筋虚血の所見(-)の症例

重症度分類V(a)群：諸検査において虚血所見を認めない症例。

a. 管理指導

学校生活管理指導表は、巨大瘤(－)は「E 禁」、巨大瘤が残存する場合は、「D」または「E 禁」。

薬物治療の必要性について説明し、服薬を守るよう指導する。ワルファリンでINRを2～2.5にコントロールしている場合は、生活面・運動面でも出血傾向の副作用に注意が必要である。また、虚血時の症状、対応についても指導する。運動制限については、検査による評価を行うことが必要である。

巨大瘤が残存している場合には、基本的には運動部活動に参加しないこととする。管理指導表は「D」とする。発症後1年以降で変化がない場合には「E 禁」もありうる。

1.4.2**狭窄性病変(+), 心筋虚血の所見(+)**の症例

重症度分類V(b)群：諸検査において明らかな虚血所見を有する症例。

a. 管理指導

運動制限が必要であり、状態により「D」以上の区分で判断する。運動部活動は「E 禁」とする。運動負荷検査の評価、心筋虚血の評価などにより、「A」～「D」区分の判断をする。服薬の重要性についても十分に指導する。カテーテル治療やバイパス手術を行った場合には、その結果により管理指導表の区分を変更してもよい。

1.4.3**心筋梗塞の既往がある場合**

重症度分類V(b)群：諸検査において明らかな虚血所見を有する症例。

a. 管理指導

生活、運動面の制限は必要である。状態により「A」～「E」区分とする。基本的には運動部活動は「禁」が望ましい。管理指導表の「A」～「E」区分の判断は心機能評価などを参考にし、生活面では、薬物治療による出血傾向などの副作用についても指導する。

1.4.4**長期の経過観察(a, b, c含む)**

学校生活終了まで定期的検査を実施する。さらに内科へ必ず引き継ぐ。検査間隔、検査内容は症例によって表7、表11を参考に小児循環器医が勘案する。

1.5**冠動脈以外の病変について****1.5.1****弁膜症**

小児循環器の評価で、生活、運動面での制限の必要性について考慮する。心機能評価、手術適応評価が必要となる。

心エコー検査で軽快したものは、「管理不要」としてよい。

1.5.2**不整脈**

小児循環器科医の評価で、生活、運動面での制限の必要性について考慮する。心機能に問題がなく、心筋虚血の可能性がなければ、不整脈の管理指導基準³⁵⁸⁾に準じる。心機能、心筋虚血などに問題があれば総合的に判断する。

1.5.3**冠動脈以外の動脈瘤**

部位・程度により、小児循環器科医が評価し、経過観察する。

1.5.4**心臓手術後について**

CABG、弁手術、心臓移植などの術後については、小児循環器科医による経過観察および管理指導が必要である。

1.5.5**予防接種について**

移行抗体が影響するワクチンは、麻疹、風疹、おたふくかぜ、水痘とされている³⁵⁹⁾。これらの生ワクチンは、流行がなければ、原則的にはIVIG施行後6ヵ月以降の実施が望ましい。

1.5.6**動脈硬化予防のための生活習慣について**

将来的に動脈硬化の危険因子になるとの懸念もあり、生活習慣予防のために指導を行うことが望ましい。「川崎病急性期カード」(図6)を渡すときに指導することが望ましい。

1.6**循環器内科への引き継ぎ**

心臓血管後遺症が残存している場合、成人期には循環器内科医に診療を依頼する必要がある。病状や薬剤服用の継続性の必要性について本人(あるいは家族)に十分に説明し、経過観察が途絶えないようにすることが重要である。診療離脱例(いわゆるドロップアウト症例)を作らないように細心の注意が必要である。

今後求められるエビデンス

CALをもつ小児が安全に学校生活を送るための、CAL重症度分類に基づくそれぞれの管理基準と長期予後。

2.

AYA 世代の管理（移行医療）

【要旨】

- AYA 世代の管理では診療離脱例（いわゆるドロップアウト）の回避が最重要課題である（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。
- 移行医療において AYA 世代の自立性を促す管理を心がける必要がある（推奨クラス IIb, エビデンスレベル C）。
- AYA 世代個々の成長タイムラインを基盤とした移行チェックリストが有用である（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。

AYA (adolescent and young adult) 世代の移行医療の重要な背景として、AYA 世代特有の精神心理的構造、AYA 世代が直面する就学、就労、一人暮らし、結婚および妊娠・出産のライフイベントがある。各イベントが診療離脱例と密接に関連していることが AYA 世代の特徴である。

2.1

AYA 世代の定義と人口背景

思春期 (adolescent) はおおむね 12～18 歳、若年成人 (young adult) はおおむね 10 代後半～20 代前半とされている。AYA 世代の年齢定義で、下限は 12～15 歳、上限は 24 歳との記載が多いが、29 歳あるいは 39 歳としているものもある³⁶⁰。わが国の AYA 世代人口 (14.6%) は 15 歳未満小児人口 (12.2%) を上回っている³⁶¹。

2.2

小児慢性疾患を抱える AYA 世代と移行医療

慢性疾患の生存率向上を背景として、小児期に特別な治療を必要とした AYA 世代の移行医療が重要なテーマとなっている³⁶²。また、AYA 世代は単なる小児期から成人期への時間軸としての中間点としてだけでなく、思春期世代としての精神思考の成熟やアイデンティティの確立などの特有な課題が存在する³⁶³ため、AYA 世代の発達段階に沿った適切なケアが求められる。

先天性心疾患の成人を対象とした、心イベントを主要原因とする予定外入院では、AYA 世代が全体の 58% を占めるとの報告があり、AYA 世代の背景にある妊娠、医療保

険や雇用の問題についての重要性が指摘されている³⁶⁴。また、先天性心疾患の AYA 世代の診療離脱例は予定外入院になる高リスクとの報告が散見される^{365, 366}。さらに、先天性心疾患の AYA 世代の死亡は成人期移行直後に発生しやすく、この世代の未熟性との関連を指摘している³⁶⁷。これらは川崎病心臓血管後遺症の移行医療のモデルとして疾患背景が類似しており参考にすべきである。

2.3

川崎病心臓血管後遺症と移行医療

2.3.1

患者数の推移

川崎病全国調査による全登録数は 30 万人を超え、20 歳以上の登録数は 12 万人とされている³⁶⁸。AYA 世代の管理の重要性が示唆される。

2.3.2

臨床経過の特徴とアドヒアランス

冠動脈二枝病変や高度狭窄合併例であっても無症状で経過することが多い。とくに右冠動脈完全閉塞は定期画像診断で初めて気づかれることもあり、無症状の心イベントとして閉塞後再疎通の経過をとることが多い。これはアドヒアランス不良に関連し、怠業、さらには診療離脱例に進展する可能性がある。

2.3.3

移行医療の実態

川崎病学会運営委員が川崎病学会の会員に対して実施したアンケート調査によれば、約 90% が心臓血管後遺症の移行医療を必要とする患者を抱え、40% 以上が心臓血管後遺症患者の診療離脱例を経験していた³⁶⁹。15 歳以上の川崎病重症心臓血管後遺症の心筋血流イメージングからみた診療離脱例の報告³⁷⁰では、5 年間受診歴のない症例を診療離脱例と定義しており全体の診療離脱例は 43%、検査時 20 歳未満では 61% と高頻度であった。いずれも AYA 世代の川崎病心臓血管後遺症管理の重要性を示唆している。

2.3.4

移行医療管理の要点

診療離脱例回避が重要であり、以下の 4 点について考える必要がある。

a. 小児科医と成人診療科医師間のバリア

循環器内科医 (成人診療科医師) にとって慢性冠動脈疾患は専門領域であり、疾患介入のバリアは低いと推測される。そのなかで川崎病心臓血管後遺症に特有の側副循環の形成などの情報提供をすれば、循環器内科医による川崎病心臓血管後遺症への望ましい介入を果たせる可能性が高

い。

別のバリアとして、幼小児期から治療介入を必要としてきた AYA 世代の精神心理的ケア、とくに保護者との依存関係の強い AYA 世代のケアに対する成人診療科医師の困惑があげられる³⁷¹⁾。72%の小児科医が、成人期移行した患者の担当は循環器内科医と小児科医で共有されることが望ましいとの報告もあり³⁶⁹⁾、これらの背景を反映している可能性がある。

b. システムとしてのバリア

診療サマリー作成がバリア克服手段の第一にあげられる。小児科医による過去の検査所見や管理計画を包括した移行のためのサマリー作成³⁷²⁾は有用である。心臓カテーテル検査による選択的冠動脈造影 (CAG) だけでなく、心エコー法^{373, 374)}、冠動脈 CT 造影^{189, 229)}、MR アンギオグラフィ²³⁸⁾、心筋血流イメージング^{203, 210)} 所見も有用である。サマリーを基盤として AYA 世代管理のゴールと問題点を小児科医と循環器内科医のディスカッションにより新規に記載できれば、アクティブ・プランとして共有できシステムバリア克服手段となる。

また、AYA 世代の保険診療についてはシステムとしての大きな課題である。

c. 移行医療に関連する患者医師関係

小児科医および成人診療科医師が患者の成長タイムラインを考慮し、AYA 世代に必要な教育要素を知らなければならぬ。2017年の米国小児学会による声明では、AYA 世代には幼小児期から引き続いての疾患認識に関する教育が重要であるとともに、「自立性の醸成 (fostering independence)」をあげている³⁷⁵⁾。AYA 世代になっても患者自身を無視した保護者と担当医師の一方的なやり取りなどは「自立性の醸成」を妨げる可能性がある。また、six core elements として移行準備から実践への成長タイムラインに即した小児および AYA 世代教育が推奨されている³⁷¹⁾。

一方、AYA 世代とその家族は長期にわたり診療を継続してきた小児科医への依存心を有している可能性があり、「自立性の醸成」とともに考慮しなければならない。これらは川崎病心臓血管後遺症移行医療でも認識すべき背景である。

d. 移行チェックリスト

AYA 世代にとって移行医療タイムラインの中で何が必要であるかの可視化が重要であり、医療的内容だけではなく教育的要素や職業選択などについて実用的な計画が必要になる³⁷⁶⁾。先天性心疾患の成人への移行医療に関する提言³⁷⁷⁾は川崎病心臓血管後遺症移行医療としても参考になり、それを基盤とした川崎病に関する移行チェックリスト例 (表 19) を提示する³⁷⁸⁾。

表 19 川崎病移行期の伝達・準備事項

1. 自身の川崎病の既往歴、合併症、イベント、治療歴
2. 冠合併症の検査内容
3. 薬物の内容、効果と副作用
4. 長期予後
5. 生涯医療の必要性
6. 移行の必要性
7. 起こりうる症状
8. 生活管理 (食習慣、運動、喫煙、飲酒、肥満防止)
9. 進学、就職
10. 結婚、妊娠出産、遺伝
11. 救急を要する症状と受診先
12. 社会保障制度 (医療給付制度)、保健 (社会保険、国民保険、生命保険)
13. 生活上のスキルの養成 (交渉、自己決定、問題解決)

(三谷義英, 2018³⁷⁸⁾ より)

3.

成人期の管理

3.1

治療

3.1.1

成人期の経過観察と薬物療法

【要旨】

- 川崎病の病初期から冠動脈瘤を伴わない例は、長期経過観察の適応外 (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C) であるが、冠危険因子の管理教育が推奨される (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C)。
- 川崎病回復期に冠動脈瘤を伴う例 (成人期に心筋虚血所見を伴わない場合) は、移行医療の対象となる例の大部分であり、長期経過観察 (推奨クラス IIa, エビデンスレベル B) と症例に応じて薬物療法 (第 4 章 1. 薬物療法を参照のこと) の適応となる。成人例では、抗炎症効果を考慮してスタチンが併用されることも多い (推奨クラス IIb, エビデンスレベル C)。症例に応じて抗血小板療法の 2 剤併用 (推奨クラス IIb, エビデンスレベル C)、巨大瘤、急性心筋梗塞の既往、瘤内の血栓傾向がある例にワルファリンの併用 (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C) がなされるが、高齢者などで、出血性合併症の考慮が必要である。

退縮瘤症例の長期経過観察（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）が勧められる。

- 成人期に虚血所見を伴う冠動脈狭窄例、心筋梗塞、心不全および重症不整脈のある例は少数ながら最重症例であり、川崎病の自然歴と成人の動脈硬化の指針に準拠して、個別の対応がなされる。
- 川崎病既往の不明な成人冠動脈瘤症例は実数として多く、その診断には小児循環器医と循環器内科医の連携が重要である。
- 退縮瘤の長期リスクの階層化とリスクに応じた長期フォローの必要性の有無は今後の課題である。

川崎病心臓血管後遺症の成人期の経過観察の方針に関して、小児期の CAL の重症度分類に応じた経過観察と成人期の特徴、成人期の入手可能な情報に基づき検討される。川崎病後遠隔期の経過観察と薬物療法は、川崎病の自然歴と成人の冠動脈疾患の薬物療法に準じて行われている。

a. 川崎病の病初期から冠動脈瘤を伴わない例

病初期から冠合併症を伴わない川崎病例は、現在では川崎病既往者の 97% 以上を占める⁶⁾。長期経過による CAL の重症度分類では、重症度分類 I 群、拡大性変化がなかった群（急性期を含めて拡大性変化を認めない例）と重症度分類 II 群、急性期の一過性拡大群（第 30 病日までに正常化する一過性拡大を認めた例）を含む。現在、この分類の症例は長期経過観察の適応外と考えられている（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。これを支持するデータとして、川崎病既往小児の心疾患に関連した遠隔期死亡例のほぼ全例に冠動脈瘤を伴うこと³⁷⁹⁾、病初期から正常例において、成人期の ACS の報告は見られないことが挙げられる⁵⁾。しかし、冠動脈瘤のない例でも軽度血管炎が存在し³⁸⁰⁾、また現時点で、成人の粥状動脈硬化による心筋梗塞の好発年齢に達した川崎病既往者症例は少ないと言える。したがって、川崎病後正常冠動脈例が、生涯医療上の冠危険因子になるかは現時点で不明であり、定期通院を中断する場合にも、冠危険因子の管理教育が推奨される（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。また、家族、本人と協議により個々に対応し、希望に応じて成人期での数年ごとの非侵襲的検査による経過観察と生活管理は考慮してもよい。

b. 川崎病回復期に冠動脈瘤を伴うが、成人期に心筋虚血所見を伴わない例

長期経過による CAL の重症度分類では、重症度分類 III 群退縮瘤症例（冠動脈瘤の退縮例）、重症度分類 IV 群冠動脈瘤の残存例、重症度分類 V 群 (a) 虚血所見のない冠動脈障害例が含まれ、移行医療の対象疾患の大部分を占め

る。小児期に冠動脈瘤のある例では、遠隔期に退縮瘤も含めて内膜肥厚を伴うことが病理学的に報告されている¹⁰¹⁾。遠隔期に造影上正常であっても、内皮障害^{103, 104)}、慢性炎症^{381, 382)}、血管内エコー検査で多様な内膜病変³⁸³⁾を認め、退縮瘤であっても成人期に初めて発症する ACS の責任病変である症例報告があり、長期の冠リスク管理と経過観察が必要である。以上から、成人期の CAL 例（冠動脈瘤残存、虚血所見のない狭窄性病変）では、遠隔期の指針に従った長期経過観察（推奨クラス IIa, エビデンスレベル B）と薬物療法（第 4 章 1. 薬物療法を参照のこと）の適応となる。成人例では、抗炎症効果を考慮して³⁸²⁾、スタチンが併用されることも多い（推奨クラス IIb, エビデンスレベル C）。小児の遠隔期には、症例に応じて抗血小板薬 2 剤併用（推奨クラス IIb, エビデンスレベル C）²⁸⁶⁾、巨大瘤、急性心筋梗塞の既往、瘤内の血栓傾向がある例にワルファリンの併用（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）²⁸⁶⁾、高齢者など成人例においては、出血性合併症も考慮した対応が必要である。退縮瘤症例は例数が多く、成人期の退縮瘤例の長期経過観察（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）が勧められ、薬物療法の適応は、リスクに応じて症例毎に検討される⁵⁾。

c. 成人期に虚血所見を伴う冠動脈狭窄例、心筋梗塞、心不全および重症不整脈のある症例

この群は、長期経過による CAL の重症度分類では、重症度分類 V 群 (b) 虚血所見を有する冠動脈狭窄群ないし心筋梗塞既往例であり、移行医療症例の最重要例である。前述の川崎病の自然歴と川崎病性でない成人の動脈硬化の指針に準拠して、病態に応じた個別の対応がなされ、継続した加療が必要である。定期的診察と年 3～4 回の非侵襲的な虚血の検査、適宜、冠動脈画像診断（冠動脈造影検査、MDCT, MRI）が望ましい。

d. 川崎病既往の不明な成人冠動脈瘤症例

実臨床において、若年成人で冠動脈瘤のある症例で、川崎病の既往が不明である例が多く、川崎病性と考えられる成人期 ACS の半数を占める。わが国における川崎病の急性期診断例は、第 1 回川崎病全国調査の際の川崎病診断の手引きが発表された 1970 年頃（前述）、川崎病の急性期冠動脈合併症の診断に基づく経過観察例は、冠動脈造影検査、心エコー診断が報告された 1975～80 年頃からと考えられる^{384, 385)}。川崎病の既往症例で典型的な冠動脈瘤のある場合は、川崎病心臓血管後遺症の診断が可能であり、小児循環器科医と循環器内科医の連携が重要である。川崎病の既往が不明な場合は、確定診断は困難であるが、他の二次性の冠動脈瘤が除外できれば川崎病心臓血管後遺症と扱われることが多い。成人の冠動脈瘤の原因として、動

脈硬化性 50%、先天性 30%、炎症性（川崎病、高安動脈炎、全身性エリテマトーデス [SLE] など）15%、遺伝性結合組織病（Marfan 症候群、Ehlers–Danlos 症候群）、全身性症候群（Noonan 症候群、Williams 症候群）、外傷性（胸部外傷、カテーテル治療）と報告され^{386, 387}、個別の臨床的評価が必要である。遠隔期に冠動脈瘤を伴わない狭窄性病変、退縮瘤例では、CAG、MDCT などを用いた画像所見（巨大冠動脈瘤、リング状石灰化、閉塞後際疎通像、重度の内膜肥厚）から診断が試みられるが¹⁰¹、川崎病の診断が困難なことが多い。川崎病による冠動脈障害に準じて加療される。

今後求められるエビデンス

- 移行医療の対象となる川崎病後冠動脈障害例における、抗血小板療法、抗凝固療法、スタチンの有益性。さらに、抗血小板薬 2 剤併用（DAPT）、ワルファリン投与の不利益性の有無。
- 川崎病既往不明の成人における川崎病既往ないし川崎病性 CAL の診断法。
- 退縮瘤の長期リスクの階層化とリスクに応じた長期フォローの必要性の確立。

3.1.2

非薬物治療

a. カテーテル治療

【要旨】

- 若年発症の ACS において、川崎病による CAL に起因するかどうか鑑別診断が必要である。
- 治療方針について、熟練した冠動脈インターベンション医、心臓外科医、川崎病の心合併症を理解した小児循環器科医により合同で検討することが望ましい（推奨クラス I、エビデンスレベル C）。

成人の虚血性心疾患では、ACS の発症、とくに ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）に対する治療は、わが国では主として primary PCI が施行されている¹⁵⁹。1980 年代から冠動脈疾患集中治療室（CCU）、door to balloon time の体制の進歩により、ACS の救命率は向上してきた。一方、生活習慣の変化により、若年性心筋梗塞の割合が増加している。川崎病は報告されてから 50 年以上が経過し、生活習慣病による虚血性心疾患を呈する年齢層における患者が増加してきた。小児期に川崎病罹患による CAL があっても無症状に経過し、加齢に伴い CAL に起因する ACS を発症し、救急病院に搬送されうる。成人の虚血性心疾患に占める割

合は低いが、若年発症の ACS では原因として川崎病の CAL を鑑別するべきである³¹⁷。若年発症の ACS のうち、この患者群は約 5～10% と報告されている^{317, 388}。

近位部の石灰化した冠動脈瘤やセグメント狭窄などの特徴的所見がある場合は川崎病による CAL を疑う³⁸⁹。また、若年で冠危険因子がなく、瘤がない場合でも、主要冠動脈近位部に石灰化がある場合には、川崎病による冠動脈瘤の退縮病変の可能性もあるので、小児期の川崎病の既往を確認する必要がある³⁹⁰。粥状動脈硬化性疾患においても約 5% に拡大性病変がみられるので鑑別診断が必要である³⁹¹。川崎病による冠動脈瘤の場合、加齢に伴い、瘤に一致した高度の石灰化を伴っている。粥状動脈硬化に起因する場合は、冠動脈にびまん性に石灰化病変があり、石灰化の分布においてやや違いがある³⁹²。

成人の虚血性心疾患では、PCI の成績が血栓溶解療法を上回り、primary PCI において薬剤溶出ステント（DES）を留置する手技がスタンダードである¹⁵⁹。しかし、川崎病による CAL において、ステント留置のエビデンスは乏しい。血栓吸引療法、経皮的バルーン血管形成術なども選択されうる³¹⁷。迅速に PCI が可能な施設への搬送が困難であれば、血栓溶解療法も考慮する。選択的 CAG で、血栓が主体であるのか、高度の石灰化を伴う局所性狭窄があるのか、血管内イメージングによる画像診断による評価が必要である。若年の場合、ステント留置については緊急の救命のため以外は避ける方が望ましい^{317, 393}。

重症虚血に伴う心原性ショック、致死性不整脈による血行動態の破綻に対して、救命のために迅速に大動脈内バルーンポンプ（IABP）、経皮的心肺補助装置（PCPS）などの左室補助循環の導入が必要である。また、施設要件があるが補助循環用ポンプカテーテルインペラ（IMPELLA）や静動脈体外膜型人工肺（VA-ECMO）もある¹⁵⁹。PCI による虚血の解除後血行動態が安定するまで、CCU にて厳密な呼吸、循環管理を行う。強心剤、抗不整脈薬などによる薬物治療に加え、ACE 阻害薬、β 遮断薬、ハンプなどにより心室の adverse remodeling を軽減する。慢性心不全に対しては、適応を満たせば心臓再同期療法（CRT）、致死的不整脈に対しては、アブレーション、植込み型除細動器（ICD）などのデバイス治療³⁹⁴⁻³⁹⁶、重症心不全が改善しない場合は、補助人工心臓である左心補助装置（LVAD）、心臓移植が考慮される。

熟練した冠動脈インターベンション医、心臓外科医、川崎病の心合併症を理解した小児循環器科医により合同で検討する（推奨クラス I、エビデンスレベル C）。川崎病による CAL の自然予後はいまだ不明である。緊急時の介入は必須であるが、川崎病による CAL は、ACS の発症時以外

は無症状である。手技による効果、合併症のリスク、手技の質、成功度を熟慮し、生命予後、QOLの改善につながると判断される場合に施行されるべきである。川崎病という疾患が報告されて50年を過ぎたばかりであり、この患者群の自然歴、生命予後は不明である。個々の症例について、現時点での最適な方法を選択し、初期成績に加え、遠隔期成績を蓄積していかなければならない。

今後求められるエビデンス

- 川崎病による冠動脈障害をもつ患者の自然予後と、PCIを受けた患者の長期予後。
- ACS発症患者の長期予後。

b. 外科治療

【要旨】

- 左前下行枝への*in-situ*（左）内胸動脈を使用した血行再建（推奨クラスI，エビデンスレベルA）。
- 両側内胸動脈を左冠動脈領域に使用した血行再建（推奨クラスI，エビデンスレベルB）。
- 回旋枝が低形成で右冠動脈が優位であるときの右内胸動脈の右冠動脈への使用（推奨クラスIIa，エビデンスレベルC）。
- 高度狭窄（90%以上）を有しrun-offのよい右冠動脈、回旋枝領域への胃大網動脈の使用（推奨クラスIIa，エビデンスレベルC）。

小児期～若年成人の虚血性心疾患においては、川崎病は主要な原因である。成人期の川崎病に伴う冠動脈への外科治療に際しては、とくに冠動脈の狭窄度評価や手術適応については、基本的には日本循環器学会「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018年改訂版）」に準拠するが、川崎病における特徴は、若年で余命が通常20から時には50年と長く、近位側に冠動脈瘤を伴うこと、狭窄が冠動脈の中枢部にあること、などが挙げられる。成人では、成長の要素を加味する必要がなく、橈骨動脈（RA）や大伏在静脈（SVG）、1本のグラフトを複数の枝に吻合するシーケンシャル（sequential）吻合、複数のグラフトを組み合わせて延長したり、Y型に枝を作成するコンポジット＝複合グラフト（composite graft）など、最善のグラフト材料やデザインを選択し完全血行再建を前提として手術方針をたてる。

i. グラフトの選択

左前下行枝へのバイパスは、開存性と生命予後への観点から同所（*in-situ*）内胸動脈（ITA）を使用することが原

則である³⁹⁷。とくに川崎病においては、若年で長期開存が期待され手術リスクも低いことから、動脈グラフトが推奨される³⁹⁸。さらに、多くの観察研究やメタ解析から、回旋枝や右冠動脈にも第二の動脈グラフトを使用することは、SVGより予後を改善する。第二の動脈グラフトとして、右内胸動脈（RITA）、RA、右胃大網動脈（GEA）が候補となる。2019年に報告されたART研究では、術後10年間の全死亡、心イベント（死亡、心筋梗塞、脳梗塞）回避において、両側ITAの優位性はなかった³⁹⁹。しかし、川崎病では超長期の術後開存性が求められ、狭窄部位も比較的近位部に多いなど、内胸動脈の必要性、開存するための条件がそろっているため、川崎病におけるCABGでは、第二の動脈グラフトとしてはRITAを第一に考慮するべきである。実際に、わが国での両側ITAを積極的に使用した36年間の治療成績によれば、多枝CABG後30年における生存率は91.0%ときわめて良好であった⁴⁰⁰。狭窄度の評価が唯一の課題といえるが、FFRなど近年では精度が向上している。この第二の動脈グラフトの標的枝は、左冠動脈（LCA）領域とするのが一般的である⁴⁰¹⁻⁴⁰⁵。回旋枝の性状や灌流領域により、右冠動脈への使用も妥当である^{406,407}。

成人期における川崎病に対するCABGでは、RAも選択肢となりうる⁴⁰⁸。RITAとRAと比較研究では、開存率にはRAとRITAに差はなく、RITAには胸骨創感染のリスクがある。心イベントや生存率については、どちらが優位かは議論が定まっていないことから、RAはITAの状態によっては重要な選択肢となりうる。RAとSVGの比較試験の結果では、RAの開存率はSVGよりおおむね良好だが、SVGでは冠動脈の狭窄度に影響されないのに対し、RAは狭窄が90%未満であると、閉塞やstring signが生じやすい⁴⁰⁹。手術時年齢が平均約15歳、92例の検討によれば、RAの開存率はSVGより良好で有用であったとしている⁴⁰⁰。

長期予後の解析から、両側ITAに加えて、第三の動脈グラフトによる予後の改善が認められるとしている⁴¹⁰⁻⁴¹⁵。

これには、まずGEAを考慮すべきである。中等度狭窄枝のバイパスに使用した際には、グラフトの血流不足の懸念が生じうるため、適応の選択が重要である。冠動脈枝狭窄が80%以上^{416,417}、90%以上⁴¹⁸、右冠動脈近位部の狭窄⁴¹⁹、狭窄部の最小内腔径が1.1mm以下⁴²⁰、などの報告がある。

SVGの使用は、成人期にも川崎病に対しては推奨されない。静脈グラフトの開存率は、川崎病では、10年で57%と報告され³³⁷、また10～12歳以上の報告では、SVGの開存率は変性の進行が認められ、ITAの開存率よ

り有意に低かった^{301, 421)}。

通常は中枢側を上行大動脈に吻合するため、グラフト内腔圧が高く血流が豊富である。一方で、血栓形成や内膜過形成による閉塞や、静脈壁の硬化による遠隔期の閉塞も起きやすい。冠動脈枝の狭窄度の影響が小さいため、中等度狭窄のとくに右冠動脈領域には、若年者でも最善の選択となりうる^{420, 422)}。また、内胸動脈では十分なバイパス血流が得られない、心筋梗塞急性期など血管抵抗が上昇している状態にも有用である。

小児期 CABG 後、成人期には、再手術の適応となることもある。Kitamura らの報告では、最長 25 年の経過観察で 114 例のうち 9 例に再 CABG を施行し、グラフト閉塞 7 例、新規狭窄病変の進行が 2 例であった³³⁰⁾。

ii. シーケンシャル吻合、複合グラフト

動脈グラフトは、抗血栓性に優れ長期開存性が期待できるが、本数や長さには限界がある。回旋枝や右冠動脈にそれぞれ複数の病変に対して、1 本のグラフトで 2 ヶ所以上吻合する必要が出て来る。Dion らは、ITA によるシーケンシャル吻合の平均約 10 年の追跡で、良好な開存と再血行再建の少なさを報告した⁴²³⁾。上行大動脈に中枢吻合された AC バイパスグラフトでは予備能が豊富でグラフト内腔圧が高く、とくに静脈グラフトは狭窄度の影響は受けにくいいため、標的枝の狭窄が中等度でも適用することができる。

複合グラフトは、基本的に動脈グラフト同士を組み合わせ、複数の冠動脈枝への血行再建をする手術法で、限りある動脈グラフト血管を最大限活用できるメリットがあるが、競合血流 (competitive flow)* が起きやすいため、適切な症例および標的冠動脈枝の選択が重要である。とくに Y 型 (もしくは T 型) では、吻合された複数の標的冠動脈枝の狭窄度などが複雑に関係しているが、前下行枝へのグラフト開存性を障害しないことが求められる⁴²⁴⁾。

Fujita らは、川崎病の若年者に対しても、RA など動脈グラフトによる Y 型複合グラフトは有用で開存も良好であったと述べている⁴⁰⁰⁾。Glineur らは、両側 ITA を用いて Y 型の複合グラフトを作成すれば、より多くの枝に内胸動脈でのバイパス吻合が作成でき、冠動脈イベントの回避に有効であったとしている⁴²⁵⁾。

* 自己冠動脈血流とバイパス血流との競合でバイパス血流が乏しくなる現象で、結果としてグラフト閉塞のリスクが高まる

iii. オフポンプ手術

人工心肺を使用しない (オフポンプ) 手術のメリットは、脳合併症や腎不全など重要臓器の障害の回避であり、川崎病などの比較的若年者では、メリットが得られにくいものと想定される。麻酔科も含めたチームでのオフポンプ手術

への習熟度、吻合手技の正確性や吻合部の位置など、血行再建のクオリティが維持される状況に限り、オフポンプ手術が妥当かもしれない。

iv. 冠動脈瘤への外科治療

川崎病による冠動脈瘤は、破裂の危険性はきわめて低いとされるが、一方で、瘤内での血栓形成や血栓閉塞により、心筋梗塞の原因となる。造影 CT は冠動脈瘤の形態と狭窄病変の評価に有用である¹⁸⁹⁾。

一方で、超急性期だけでなく、拡大～破裂例の報告もあり¹³⁹⁾、成人例では、遠隔期に拡大した 5～6 cm の冠動脈瘤においては、破裂のリスクを考慮するべきかもしれない⁴²⁶⁾。手術の適応とすべき瘤径については明らかとなっていない。

3.2

生活指導・運動指導

【要旨】

成人期川崎病患者においても成人の粥状動脈硬化を促進させる冠危険因子に対しては、徹底的な生活習慣の改善や運動指導を行う。

一般的に、成人の粥状動脈硬化を促進させる冠危険因子の存在はよく知られているが、成人期に達した川崎病患者の後炎症性動脈硬化を有した CAL の進行や予後に対して影響する冠危険因子の存在は特定されておらず、不明である。成人期に達した後炎症性動脈硬化を有した川崎病患者においても、粥状動脈硬化の冠危険因子を避けられない可能性があり、少なくとも成人の粥状動脈硬化を促進させる冠危険因子に対しては、徹底的な生活習慣の改善や運動指導を通して冠危険因子のコントロールを図るべきである。

3.2.1

生活習慣の改善、冠危険因子の治療

後炎症性動脈硬化を有した成人期川崎病患者においても、各種ガイドラインに準拠した成人の粥状動脈硬化を惹起する冠危険因子の除去に努める。

a. 高血圧症

日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2019⁴²⁷⁾ では血圧レベルを 4 段階に整理し、120/80 mmHg 未満を「正常血圧」、120～129/80 mmHg 未満を「正常高値血圧」、130～139/80～89 mmHg を「高値血圧」、140/90 mmHg 以上を「高血圧」とした。

成人期川崎病患者における降圧目標は、合併症がある患者の降圧目標と同じく 130/80 mmHg 未満とする。降圧目標に到達していない場合、まず生活習慣の改善など非薬物

療法を行い、それでも降圧が不十分なときに薬物治療を行うことが推奨される。

薬物治療は、心疾患を合併する高血圧の治療に準ずる。とくに、心機能障害を認める場合、早期より ACE 阻害薬を考慮する。

生活習慣の修正項目は、以下の通りである。

- ① 減塩：6 g/日未満。
- ② 野菜・果物：野菜・果物を積極的に摂取する。ただし、重篤な腎障害を伴う患者では高カリウム血症をきたすリスクがあるので、積極的摂取は推奨しない。糖分の多い果物の過剰な摂取は、肥満者や糖尿病などのカロリー制限が必要な患者では勧められない。
- ③ 脂質：コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える。
- ④ 脂肪酸：魚（魚油）の積極的な摂取や高純度エイコサペンタエン酸（EPA）の服用。
- ⑤ 減量：BMI < 25 kg/m²（BMI は体重 [kg] ÷ 身長 [m] ÷ 身長 [m] で算出される）。
- ⑥ 運動：有酸素運動（ウォーキング、速歩、水泳、エアロビクスダンス、スロージョギング、サイクリング、ベンチステップ運動など）を中心に定期的（毎日 30 分以上を目標に、少なくとも週に 3 日は実施する）に行う。心機能障害がある場合は、適切な運動処方に基づく（第 5 章 3.2.2 運動指導を参照のこと）。
- ⑦ 節酒：エタノール換算で男性は 20～30 mL/日以下、女性は 10～20 mL/日以下。
- ⑧ 禁煙：受動喫煙の防止も含む。

b. 脂質異常

- ・日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」¹⁶³⁾に基づき、表 20 のように脂質異常症を定義する。
- ・冠動脈瘤など CAL がある場合、LDL コレステロール管

理目標は、二次予防に準ずる。

- ・リスク区分別脂質管理目標は、一般成人と同様に以下の通りとする（表 9）。
- ・冠動脈瘤を認める場合、スタチンや高純度 EPA に加え、必要があればエゼチミブやヒトプロタン質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型（PCSK9）阻害薬の適応も検討する。

c. 高血糖

- ・日本糖尿病学会「糖尿病治療ガイド 2018-2019」⁴²⁸⁾に準拠する。
- ・早朝空腹時血糖 126 mg/dL 以上、75 g 経口糖負荷試験（OGTT）で 2 時間値 200 mg/dL 以上、随時血糖値 200 mg/dL 以上、HbA1c（NGSP）が 6.5% 以上のいずれかが満たされれば「糖尿病型」とする。
- ・血糖コントロールの目標値を、合併症予防のための目標値である HbA1c（NGSP）< 7.0% とし、できれば血糖正常化を目指す目標値である HbA1c（NGSP）< 6.0 におく。
- ・治療は、DPP-4 阻害薬やビグアナイド薬、チアゾリジン薬、スルホニル尿素（SU）薬、グリニド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬など病態に合わせた経口血糖降下薬を適時選択する。なお、陈旧性心筋梗塞に伴う低心機能例に対しては SGLT2 阻害薬の使用も検討する。

d. 喫煙

- ・喫煙は、喫煙病（依存症 + 喫煙関連疾患）という全身疾患であり、すべての川崎病既往患者に対し受動喫煙も含めた禁煙が必要である。
- ・ニコチンを含む電子タバコや加熱式タバコの使用も禁忌であり、通常のタバコ同様、禁煙の対象となる。
- ・禁煙の指導ならびに治療方法に関しては、「禁煙ガ

表 20 脂質異常症診断基準（空腹時採血）*

LDL コレステロール	140 mg/dL 以上	高 LDL コレステロール血症
	120～139 mg/dL	境界域高コレステロール血症**
HDL コレステロール	40 mg/dL 未満	低 HDL コレステロール血症
トリグリセリド	150 mg/dL 以上	高トリグリセリド血症
Non-HDL コレステロール	170 mg/dL 以上	高 non-HDL コレステロール血症
	150～169 mg/dL	境界域高 non-HDL コレステロール血症**

* 10 時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。

** スクリーニングで境界域高 LDL-C 血症、境界域高 non-HDL-C 血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

・ LDL-C は Friedewald 式（TC-HDL-C-TG/5）または直接法で求める。

・ TG が 400 mg/dL や食後採血の場合は non-HDL-C（TC-HDL-C）か LDL-C 直接法を使用する。ただしスクリーニング時に高 TG 血症を伴わない場合は LDL-C との差が + 30 mg/dL より小さくなる可能性を念頭においてリスクを評価する。

（日本動脈硬化学会、2017¹⁶³⁾ より）

イドライン（2010年改訂版）⁴²⁹，「禁煙治療のための標準手順書第6版」⁴³⁰に準拠する。

e. 心理的ストレス

- ・学校、職場における心理的ストレスの減少・除去に努める。規則正しい生活をし、睡眠も十分に確保する。

3.2.2 運動指導

近年、成人の粥状動脈硬化に起因する冠動脈疾患に対しては、積極的な心臓リハビリテーションが望まれ、その成果を着実に上げている。しかし、成人期での川崎病心臓血管後遺症患者に対しては、その大部分が時間的制約のある比較的若年者であることもあり、心臓リハビリテーションを効果的に実践している症例はまれであると思われる。今後、心機能障害を伴う成人期での川崎病心臓血管後遺症患者を対象に、心臓リハビリテーションの励行と心臓リハビリテーション施設の充実が望まれる。

心臓リハビリテーションの具体的な運動処方、運動指導に関しては、「心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン（2012年改訂版）」⁴³¹に準拠する。

今後エビデンスの確立が求められるもの

成人期での川崎病心臓血管後遺症患者に対する心臓リハビリテーションの効用に関する全国規模のレジストリー研究の実施。

3.3

妊娠・分娩・出産

【要旨】

- ・患者が授産年齢に達したときに、出産に関連するリスクを説明する。川崎病既往で冠動脈障害のない場合は、妊娠分娩にさしつかえない（推奨クラス I，エビデンスレベル C）。
- ・狭窄性病変による心筋虚血のある患者は、妊娠前に冠血行再建術を考慮する（推奨クラス IIa，エビデンスレベル C）。
- ・心筋虚血、心筋障害、心機能低下のある患者では、妊娠後期、分娩時、分娩前後の循環動態の変化、心室性不整脈の出現に注意し、状態に応じて帝王切開を考慮する（推奨クラス IIa，エビデンスレベル C）。
- ・小児循環器科医、循環器内科医、産科医は協力し、個々のケースに応じて心イベントに備える体制を整える（推奨クラス I，エビデンスレベル C）。

3.3.1 妊娠、分娩における諸問題

妊娠後、母胎の循環動態、血液凝固・線溶系は週数を経て変化する。循環血液量は、妊娠前に比べて40～50%増大する。妊娠時には凝固因子が増加し、線溶系には抑制傾向がみられ、血栓形成のリスクが高くなる。分娩時、痛みにより交感神経系が緊張し、心負荷がかかる状態になる。分娩前後の急激な変化は心機能に影響を与え、循環動態が安定するまでに4～6週間かかる⁴³²。川崎病心臓血管後遺症をもつ患者の妊娠、分娩時の注意点は、妊娠、分娩の変化に対応できる心機能であるか、抗血栓療法を中心とする妊娠中に服用する薬剤の問題と分娩様式の選択、妊娠、分娩前後に発症しうる心イベントに対する対処である⁴³³。

患者が授産年齢に達したとき、冠動脈障害、心筋虚血、心筋障害の評価を行い、出産のリスクをできるだけ少なくできるよう妊娠前に治療し、出産に対する対応、リスクについて説明する。ワルファリン内服患者では、十分な説明と出産計画が必要である。画像診断については、妊娠12週以降では心臓、冠動脈MRI検査が可能である⁴³⁴。この患者群の出産については、患者集団は小さくエビデンスに乏しいが、これまでに重篤な心イベントの報告は限られる⁴³⁵⁻⁴³⁷。川崎病冠動脈障害が疑われた患者が、分娩後10日に急性心筋梗塞を発症し、CABGを受けたという症例報告がある⁴³⁸。一方、冠動脈障害が認識されずに出産している場合もある。

3.3.2 分娩

NYHA心機能分類I度、心筋虚血がなければ、出産は可能である（推奨クラス I，エビデンスレベル C）。心機能低下（左室駆出率40%以上50%未満）がある場合は、循環動態の変化による心機能の増悪に注意が必要である⁴³⁹。心筋虚血がある場合は、分娩時の心負荷による虚血をできるだけ軽減しなければならない。

分娩様式は、心機能が正常範囲で虚血がない場合は、産科的適応により分娩方法を選択する。心機能低下のある患者の分娩では、血行動態、心電図の変化を厳重に監視する。経膈分娩では、分娩第2期のいきみによる心負荷のリスクを避けるため、鉗子分娩、吸引分娩、硬膜外麻酔が有用である⁴³⁹（推奨クラス IIa，エビデンスレベル C）。母体に自覚症状がある場合、心筋虚血がある場合は、帝王切開を考慮する（推奨クラス IIa，エビデンスレベル C）。心イベントを発症した場合は血行動態の安定化をはかり、心イベント後の心機能、全身状態により、経膈分娩か帝王切開、硬膜外麻酔か全身麻酔かを選択する^{435, 440}。

3.3.3**妊娠中、分娩前後の薬剤**

妊娠時に冠動脈瘤内の血栓形成のリスクが非妊娠時より高くなるかどうかについては不明である。妊娠前、妊娠中、分娩前後の抗血栓療法、その他の薬剤については有益性と副作用によるデメリットを考慮しなければならない。副作用として、胎児への催奇形性と分娩時の出血、乳汁への移行が問題となる⁴³⁹⁾。

a. 抗凝固薬・抗血小板薬**i. アスピリン**

低用量のアスピリン（60～81 mg/日）は母体の血小板凝集を抑制し、新生児の血小板凝集や肺循環には影響を与えない⁴⁴¹⁾。冠動脈障害があり抗血栓療法が必要な場合、妊娠中はアスピリン投与（81～100 mg）で慎重に経過観察し、妊娠37～38週に中止する⁴³⁷⁾（推奨クラスI，エビデンスレベルC*）。

* おそらく安全であると考えられているが、添付文書には分娩12週未満は禁忌と記載されているので、説明と同意が必要である⁴³⁹⁾。

ii. ワルファリン

催奇形性は用量に依存し、中等量以上（5 mg/日以上）の内服によると報告されている^{442, 443)}。第1三半期には骨、軟骨形成異常、子宮内発達遅延などが生じうる。第2～3三半期では、出血性合併症による中枢神経系異常や死産率が上昇する。胎児の臓器が形成される妊娠初期の12週までと分娩前の34～36週以降は中止する。ワルファリンの中止により、血栓形成をきたす可能性が高い場合は、ヘパリンの皮下注を考慮する^{437, 439, 444, 445)}。

b. その他の薬剤

ACE阻害薬は催奇形性があるため中止する^{446, 447)}。その他の薬剤については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ使用する。心機能低下症例では、子宮収縮抑制薬として使用されるβ作動薬の使用については注意する。

3.3.4**心イベント**

リスクのある患者については、小児循環器科医、循環器内科医、産科医は協力し、個々のケースに応じて心イベントの発症に対して備える体制を整える（推奨クラスI，エビデンスレベルC）。

a. 急性心筋梗塞

心イベントのうち、急性心筋梗塞の発症に強く関連するのは巨大瘤である。成人期川崎病の冠動脈障害による心筋梗塞の頻度は低く、この患者群の妊娠中の急性心筋梗塞の

頻度についても不明である⁴³⁸⁾。近年、動脈硬化の若年化、出産年齢の高齢化がみられ、冠危険因子を複数あわせもつ患者に発症しうる^{440, 448)}。妊娠中毒症に伴う合併症の症状との鑑別が必要である。心筋梗塞が発症した場合、予後は心イベント後の血行動態の安定化の有無による^{440, 449)}。器官形成期を過ぎた妊娠20週以降であれば、橈骨動脈アプローチ（TRA）によるカテーテルインターベンションが可能である⁴³⁸⁾。仰臥位となり妊娠子宮が下大静脈を圧迫し、下半身からの静脈還流を妨げ、心拍出量が減少し血圧が低下する下大静脈症候群がみられることがあり、体位に気をつける⁴³⁹⁾。

b. 不整脈

心筋障害、心機能低下、心筋虚血のある患者では、妊娠後期、分娩時、分娩前後の循環動態の変化に伴い心室性不整脈が出現しうる。第2～3三半期にHolter心電図による検査を施行し^{450, 451)}、非持続性心室頻拍、持続性心室頻拍が出現する場合はβ遮断薬内服などの治療を考慮する⁴⁵¹⁾。

今後求められるエビデンス

- 川崎病による冠動脈障害をもつ患者の妊娠・分娩に関連する心イベント発症の頻度と予後。
- 川崎病による冠動脈障害と妊娠中の抗凝固療法の必要性。

3.4**成人患者の診療体制****【要旨】**

- 内科医、とくに循環器内科医が成人期川崎病の病態を深く理解することが重要。
- 小児科での経過観察後、臨床経過と検査所見を内科と小児科で共有することが必要。
- 川崎病心臓血管後遺症に加え、粥状動脈硬化症を併発した、より複雑化した病態の出現。

成人期川崎病患者に対する診療が一般内科医中心となっていく現状を鑑み、以下の点での問題があげられる。①内科医の成人期川崎病心臓血管後遺症に対する理解と経験の浅さ、医師以外のコメディカルを含む医療関係者に対する成人期川崎病心臓血管後遺症の情報不足、②成人期川崎病心臓血管後遺症の特殊な病理、病態と、専門医不足、そして、③心臓リハビリテーションなど、効果的な治療法を実践するための連携と施設の充実、などである。

3.4.1 内科医の川崎病に対する理解

一般内科医では、乳児期に急性期の川崎病を診断、治療する機会はまれであるので、川崎病急性期の病態の理解は不十分であると思われる。しかし、川崎病を一般の小児科医が診断できるようになってから35年以上が経過し、乳幼児期に川崎病に罹患した患者が成人に達しつつある。さらに、17歳の少年が成人の川崎病を発症した症例報告⁴⁵²⁾もあり、今後ますます内科医、とくに循環器内科医が成人期川崎病の病態を深く理解することが重要になりつつあると考えられる。したがって、とくに内科医を対象とした専門医の育成が必須である。また、医師以外のコメディカルを含む医療関係者に対しても、成人期川崎病心臓血管後遺症の教育は必要であり、定期的なセミナーなどで理解を深める活動が大切である。

3.4.2 小児科医と循環器内科医との連携

小児科での経過観察後、成人した症例に関しては、その臨床経過と検査所見を内科と小児科で共有することが必要である。そのため、内科医は小児科医と連携を密に取り合っており、とくに循環器内科が連携し、成人期川崎病心臓血管後遺症症例の診断と治療、そして、予後の追跡を行うことが必要である。

3.4.3 若年者冠動脈瘤、心筋梗塞と川崎病

冠動脈瘤のある症例で注目すべき点は、虚血性心疾患の発症時期は、その大半が川崎病の疑われる症状の発現時期より平均20年もあとであることである⁴⁵³⁾。つまり、冠動

脈瘤はあるが臨床症状のない小児科領域の川崎病症例が思春期以後、成人となったあとで虚血性心疾患を生じる⁴⁵⁴⁾。また、川崎病では心筋梗塞が狭心症より多く、冠動脈瘤に由来した特徴と考えられる。以上から、心筋梗塞や心血管症状のある若年成人者を見たら、幼少時に川崎病の既往があるか確認するべきである⁴⁵⁵⁾。このためには、小児期における診療情報を的確に保存し、開示するシステムが必要と考える。

3.4.4 成人型心筋梗塞との比較

成人型心筋梗塞のおもな原因は、粥腫の崩壊と血栓形成であると考えられている。しかし、川崎病の病理所見で興味深いことは、著明な動脈硬化にも関わらず、高度の粥状動脈硬化病変はみられないことである⁴⁵⁶⁾。したがって現在のところ、川崎病心臓血管後遺症が粥状動脈硬化の促進因子か否かは不明である。また、川崎病心臓血管後遺症患者のCALのリモデリングは、川崎病発症数年後も継続し、内膜増生と新生血管が認められる。これは、若年動脈硬化患者の所見と異なる¹⁰⁹⁾。川崎病心臓血管後遺症を疑わせる巨大冠動脈瘤を含む重症3枝病変の症例報告もあり⁴⁵⁷⁾、成人期川崎病心臓血管後遺症患者のCALのリモデリングは、今後問題となると考えられる。

近年、川崎病心臓血管後遺症に加え、粥状動脈硬化症を併発した、より複雑化した病態の出現が今後予想されており、特殊な成人期川崎病心臓血管後遺症の病理、病態を理解して治療できる専門医の要請が望まれる。その教育にあたっては、小児科医の協力なしでは達成できないと考えられる。

第6章 粥状動脈硬化との関連

1.

粥状動脈硬化への進展（病理）

【要旨】

- 川崎病心臓血管後遺症は血管炎後の後炎症性動脈硬化症と呼ばれるもので、成人における粥状動脈硬化症とは成因、病態、病理組織像のいずれにおいても大きく異なる（推奨クラス I）。
- 川崎病心臓血管後遺症には血管内皮障害が継続して存在するため、粥状動脈硬化症の促進因子になりうる。
- 川崎病症例の成人における ACS では、血栓形成は粥腫の破綻によるものよりも内膜のびらん起因する場合が多い（推奨クラス I）。
- 後炎症性動脈硬化症と粥状動脈硬化症との関連については、まだ一定の見解はない。

1.1

後炎症性動脈硬化症と粥状動脈硬化症

川崎病心臓血管後遺症はすなわち血管炎の癒痕治療像であり、後炎症性動脈硬化症と呼ばれる。したがって、粥状動脈硬化症とは成因、病態、病理組織像いずれにおいても大きく異なるが、川崎病既往患者が成人期に達した時、生活習慣病としての粥状動脈硬化症が川崎病心臓血管後遺症にどのようにオーバーラップするかという点については明らかになっていない点が多い。

中等大以上の動脈瘤を形成した場合には、動脈瘤退縮例を含めて遠隔期にも内皮細胞機能障害や慢性炎症反応が持続することが指摘されている^{102-104, 458}。血管内皮細胞障害に対する局所の反応は粥状動脈硬化症の発生病態と共通するものであり、急性期動脈炎を経た後に血管炎後遺病変を残した場合には、正常とは異なる血管構造異常が血管機能異常や血流障害を招来する。その結果として内皮障害が

もたらされ、粥状動脈硬化症を促進させることは十分に考慮し得る。遠隔期管理において、血管内エコー法（IVUS）や光干渉断層法（OCT）は動脈病変の組織性状を評価することが可能であり、動脈炎後遺病変においては冠動脈瘤退縮動脈にも内膜肥厚が存在すること、局所性狭窄部位では高度の内膜肥厚や石灰化が観察されることなどが報告されている^{459, 460}。デバイスの所見と実際の組織像との対比については検討の余地が残されてはいるものの、今後、動脈炎後遺病変と粥状動脈硬化症との関連を解析するうえでも有力なツールになることが期待される。

1.2

病理組織学的所見

遠隔期においても後炎症性動脈病変はリモデリングが継続することが示されている¹⁰⁹が、後遺病変に加わる粥状動脈硬化症についての報告は限られる。

- ① 冠動脈瘤を形成した成人症例の剖検検索では、巨大動脈瘤が残存する場合、瘤壁には微小石灰化やコレステリン結晶を含む壊死物質、泡沫細胞の集簇、出血など進行した粥状動脈硬化病変が観察される¹⁰⁷。これは年齢を一致させた非川崎病例の粥状動脈硬化症に関する報告と比較すると高度であるとされている⁴⁶¹。一方、動脈瘤部に生じた血栓性内腔閉塞の立場から見た場合、血栓形成機序は粥腫破綻よりも脂質成分に乏しい線維組織からなる内膜のびらん起因する場合が多い。このように急性血栓性冠閉塞に至る病態は川崎病心臓血管後遺症と非川崎病成人との間で異なる可能性がある。
- ② 瘤退縮動脈や血栓性閉塞後の再疎通血管においても緻密な線維性組織から成る肥厚内膜内に泡沫細胞の小集簇や血漿成分の染み込みなどが観察されるものの、高度の粥状動脈硬化病変は証明されていない¹⁰⁷。
- ③ 後炎症性動脈硬化症と粥状動脈硬化症との関連については、いまだに一定の見解がない。川崎病心臓血管後遺症、なかでも瘤退縮例を含む拡張性変化を残さない症と粥状動脈硬化症との関連については今後も継続した検討が必要である。

2.

粥状動脈硬化への進展（臨床）

【要旨】

- CALを有している症例では、冠動脈内皮機能障害が存在している（推奨クラスIIa）。
- CALを有する症例では粥状動脈硬化症への進展が否定はできず、動脈硬化促進因子の排除などの生活指導が必要である。

2.1

川崎病遠隔期の動脈硬化と一般的な動脈硬化との違い

一般的な動脈硬化はRossの血管内皮障害反応仮説で説明される¹⁰⁷⁾。反応性の炎症が病態形成のスタートであり、慢性炎症と酸化ストレスの亢進をはじめさまざまなメカニズムが複合的に関与した結果、動脈硬化が惹起されると考えられている。高血圧や高血糖などにより血管内皮細胞表面のグリコカリックスが障害されるとバリア破綻が生じる。血球走化因子により内皮障害部位に誘導された単球は、接着分子を介して内皮下へ遊走しマクロファージに分化する。血中から取り込まれた酸化LDLを細胞内に蓄積し泡沫細胞へと変性し、これらの細胞が血管内膜へ集簇することで粥腫が形成される。これが成人の動脈硬化症（粥状動脈硬化）とよばれる粥状動脈硬化の本態である。

川崎病でみられる動脈硬化はおもに石灰化を伴った硝子化線維組織を主体とする後炎症性動脈硬化である⁴⁶²⁾。これは粥状動脈硬化とは組織学的に明らかに異なり、川崎病血管炎の長期予後を論じる際に議論になることが多い。近年の積極的な臨床研究や病理学的検索により⁴⁶³⁾、遠隔期症例における粥状動脈硬化様病変の存在が少なからず証明されつつあり、そのオーバーラップについては今後のさらなる検討が待たれる。

2.2

川崎病遠隔期における血管障害の評価

2.2.1

血管障害マーカーによる評価

CAL残存群はCAL非残存群および川崎病既往のない対照群と比較して高感度C反応性蛋白（CRP）は有意に高く、CAL残存例では冠動脈に微小ながらも炎症が存在

することが示唆される⁴⁶⁴⁾。また、CAL退縮例においても、高感度CRP高値が持続し炎症が持続しているとの報告がある。川崎病遠隔期症例、とくにCAL残存例では微小な炎症が存在し、動脈硬化へ早期に進展する可能性がある。また、CAL残存例の遠隔期は酸化ストレスの状態にあり、血管内皮細胞障害の発現や進展に関与している可能性が考えられる。さらに、その他のマーカー（酸化LDL、urinary Nox/Cre、ADMA、vVW、接着分子、MMP、ホモシステイン）も内皮機能障害の評価に利用されている。

2.2.2

画像による形態学的評価

冠動脈の形態学的評価には経胸壁エコー法（TTE）や冠動脈造影（CAG）が用いられていたが、IVUSの出現により詳細な評価を行うことが可能となった。IVUSの使用により、従来の検査で異常が指摘されていなかった血管に内膜肥厚が存在することが明らかとなった。さらに、詳細な病理学的検討が可能であるvirtual histology IVUS（VH-IVUS）を用いて青年期川崎病症例におけるCALを検討した報告がある³⁸³⁾。退縮瘤と冠動脈瘤では線維性病変が主であったが、内膜肥厚とともにある程度の石灰化を伴っていた。また、病変部位が重症であるほど、石灰化とともに線維性肥厚でない不均一な成分が認められ、動脈硬化病変に類似している所見の存在が報告されている。

頸動脈エコーによる川崎病遠隔期における頸動脈内膜-中膜肥厚についての報告もみられる⁴⁶⁵⁾。動脈硬化の代替指標とされる頸動脈の内膜-中膜肥厚度は、CAL残存の有無にかかわらず、川崎病既往例は既往のない対照例に比較して有意に高値を示し、脈波伝播速度（PWV）やLDLコレステロールとのあいだに正の相関関係が認められた。

多列検出器型X線CT装置（MDCT）やMR冠動脈造影（MRCA）はより低侵襲な評価が可能であり、川崎病遠隔期に高頻度に生じる血管の石灰化は、これらの検査で評価可能である¹⁸⁹⁾。石灰化病変は内膜肥厚に付随して認めることが多く、狭窄性病変に関連する所見として重要である。

2.2.3

血管内皮機能による評価

近年、血管内膜肥厚といった形態的变化を生じる前段階において機能的障害を評価することに注目が集まっている。動脈の硬度の評価にPWVが有効とされ、成人領域では動脈硬化の指標として用いられている。川崎病遠隔期において上腕動脈-足首動脈間PWV（baPWV）を検討した文献が散見されるが、川崎病既往群はコントロール群に比べて有意に高値を示し、CALの有無には左右されなかったという報告や⁴⁶⁶⁾、CAL残存例のみで有意に高値を示したと

いう報告もある。

血管弾性を評価するPWVより血管内皮由来NOの放出を誘発する反応性充血（reactive hyperemia）を用いた血流依存性血管拡張反応（FMD）のほうがより鋭敏に血管機能障害を検出すると考えられ、薬剤などの介入試験評価にも用いられている。

成人領域では、糖尿病、脂質異常症、高血圧、喫煙、加齢などの血管内皮細胞障害因子を伴うグループでは%FMDは有意に低下する。川崎病遠隔期においても%FMDが低下するといった報告が散見されており⁴⁶⁷⁾、冠動脈正常症例と対照群の2群間に有意差を認めず、CAL残存例のFMDは対照群に比較して低下傾向にあるとする報告が多い。

2.3

遠隔期症例における動脈硬化

CAL残存例では血管の内皮機能障害ないし形態的障害

をきたしている可能性は高く、その強度や範囲は急性炎症後血管リモデリングの程度によると考えられる。現時点で遠隔期症例での粥状動脈硬化の存在ははっきり証明されておらず、エビデンスは多くない。したがって粥腫を伴わない動脈硬化性病変が主となり、時として石灰化を伴う狭窄性病変が将来の虚血性心イベントのリスクが増加する可能性がある。

一方で、川崎病類似血管炎モデル動物において高コレステロール食を負荷したところ、粥状動脈硬化の発症を確認したという報告がある⁴⁶⁸⁾。これは川崎病遠隔期症例に脂質異常症などの他の動脈硬化危険因子が加わると、若年成人における動脈硬化の発症と進展が容易に起こり、いずれは粥状動脈硬化へとつながる可能性を一部示唆しているものと考えられる。動脈硬化促進因子の重複には注意を払うべきであり、少なくとも遠隔期症例に禁煙などの生活指導は必須である。

まとめ

本ガイドラインのまとめとして、川崎病の重症度分類別にそれぞれの検査の頻度、治療、生活指導を表21に整理して示した。川崎病の遠隔期を扱う医療者の参考になれば幸いである。一方、重症度が高くなるほどさまざまな障害が合併することが考えられ、症例に応じた個別の管理が専門医に求められる。本ガイドラインの示す方針は一般論で

あることを念頭に、個々の症例に最善と考えられる方策で対処してってもらいたい。川崎病の遠隔期治療・管理はまだエビデンスレベルが低いものが多く、本ガイドラインでも強い推奨度を示すことができた治療は非常に限られている。今後エビデンスの蓄積が急務であることを強調しておきたい。

表 21 川崎病における遠隔期管理のまとめ

重症度分類		心電図*、心エコー	心筋虚血評価 (負荷テスト)	冠動脈画像検査 (CT, MRI, CAG)	薬物治療	PCI・CABG	学校管理区分	生活指導
I	拡大性変化なし	経過観察の目安は、発症後1カ月、2カ月、6カ月、1年後、および発症後5年後とする。5年以上以降は経過観察終了も可能	必要なし	必要なし	急性期以降は不要		生活・運動面での制限はなし、「E可」発症5年後以降は「管理不要」	粥状動脈硬化を促進させる冠危険因子をコントロールするよう生活習慣改善（運動、肥満予防、禁煙、日本食の推奨など）の指導を行う。
	急性期の一過性拡大		必要なし	回復期と1年後あるいは、退縮時に考慮高校卒業時に行うことが望ましい	中止も考慮可能。必要に応じてアスピリン、スタチンなどを考慮	生活・運動面での制限はなし、「E可」		
II	退縮 (Regression)	1年ごと	必要なし	回復期と1年後、3～5年ごとに考慮	アスピリンのほか、瘤の程度によって他の抗血小板薬やワルファリンを追加	適応なし	生活・運動面での制限はなし、「E可」	上記指導に加え、服薬の重要性、経過観察の重要性を理解してもらい、診療離脱（ドロップアウト）を防止する。AYA世代に対しては自立をうながす指導を行い、移行に備える。
		6～12カ月ごと	3～5年ごとに考慮	回復期と1年後、3～5年ごとに考慮	ACE阻害薬、ARB、スタチンなどの投与も考慮		生活・運動面での制限はなし、「E可」	
		1年ごと	3～5年ごとに考慮	回復期と1年後、2～5年ごとに考慮			生活・運動面での制限はなし、「E可」	
IV	冠動脈瘤の残存	6～12カ月ごと	2～5年ごとに考慮	回復期と1年後、1～5年ごとに考慮			「D」1年以上変化がないときは「E禁」も可	
		6～12カ月ごと	1～5年ごとに考慮	回復期と1年後、1～5年ごとに考慮			「E禁」(巨大瘤では「D」1年以上変化がないときは「E禁」も可)	
V	冠動脈狭窄性病変	6～12カ月ごと	1年ごとに考慮	回復期、～1年、1～5年ごとに考慮	上記治療に加え、冠血管拡張薬・抗狭心症薬を考慮	狭窄の程度によって考慮		A～D
		経過により考慮	経過により考慮	経過により考慮		適応		

* 必要に応じ負荷心電図を行う

付表 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：班構成員の利益相反（COI）に関する開示
(2017年1月1日～2019年12月31日)

氏名	参加者自身の申告事項											配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許・使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金		
班員： 鮎澤 衛				日本血液製剤機構 帝人ファーマ												
班員： 鈴木 啓之							アステラス製薬									
班員： 須田 憲治						アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン										
班員： 西垣 和彦				サノフィ 持田製薬												
班員： 松裏 裕行						東京都予防医学協会										
班員： 横井 宏佳				Cardinal Health Japan MSD アステラス・アム ジェン・バイオフィーマ マ アストラゼネカ アボットバスキュラー ジャパン 大塚製薬 Cook Japan サノフィ 住友ベークライト 第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 テルモ 日本ゴア 日本メドトロニック ハートフロー・ジャ パン バイエル薬品 フィリップス・ジャ パン ボストン・サイエン ティフィックジャパ ン メディコン 大塚製薬 日本メジフィジック ス			第一三共									
協力員： 濱田 洋通				帝人在宅医療												
外部評価委員： 先崎 秀明				大塚製薬 日本新薬 アッヴィ アクテリオンファーマ シューティカルズ ジャパン 日本血液製剤機構 帝人ファーマ 武田薬品工業	アッヴィ				いわき市 立総合磐 城共立病 院							

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
外部評価委員： 木村 剛				アステラス・アムジェン・バイオファーマ アボットバスキュラー ジャパン 興和創薬 サノフィ 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム プリストル・マイヤーズスクイブ ボストン・サイエンティフィックジャパン		ニプロ E Pクルーズ エドワーズライフサイエンス 第一三共 ファイザー	第一三共 田辺三菱製薬 武田薬品工業 日本ベーリンガーインゲルハイム 大塚製薬 アステラス製薬								

※法人表記は省略

※以下の構成員については特に申告事項無し

班 長：深澤 隆治
 班 長：小林 順二郎
 班 員：坂本 喜三郎
 班 員：高橋 啓
 班 員：津田 悦子
 班 員：中嶋 博之
 班 員：三谷 義英
 班 員：三浦 大
 協力員：池田 和幸
 協力員：尾内 善広
 協力員：神山 浩
 協力員：小林 徹
 外部評価委員：落 雅美
 外部評価委員：北村 惣一郎
 外部評価委員：濱岡 建城

文献

- 川崎富作. 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群 (自験例 50 例の臨床的観察). *アレルギー* 1967; 16: 178–222.
- McCordle 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. PMID: [28356445](#)
- Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, et al. Z Score Project Investigators. 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.e29. PMID: [27288089](#)
- Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, et al. Incidence of stenotic lesions predicted by acute phase changes in coronary arterial diameter during Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 73–79. PMID: [15136903](#)
- Mitani Y, Tsuda E, Kato H, et al. Emergence and Characterization of Acute Coronary Syndrome in Adults After Confirmed or Missed History of Kawasaki Disease in Japan: A Japanese Nationwide Survey. *Front Pediatr* 2019; 7: 275. PMID: [31338354](#)
- 日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担グループ. 第 24 回川崎病全国調査成績 (2017 年 9 月). <http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyoku/20170928/mcls24report.pdf> [2019 年 3 月 31 日閲覧]
- 自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生部門. 川崎病全国調査過去の成績と調査票. <https://www.jichi.ac.jp/dph/inprogress/kawasaki/> [2020 年 1 月閲覧]
- The 12th International Kawasaki Disease Symposium. Epidemiology. In: Final program and abstracts of The 12th International Kawasaki Disease Symposium. 2018: 77–82.
- Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015–2016. *Pediatr Int* 2019; 61: 397–403. PMID: [30786118](#)
- Kim GB, Park S, Eun LY, et al. Epidemiology and Clinical Features of Kawasaki Disease in South Korea, 2012–2014. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 482–485. PMID: [27997519](#)
- Lue HC, Chen LR, Lin MT, et al. Epidemiological features of Kawasaki disease in Taiwan, 1976–2007: results of five nationwide questionnaire hospital surveys. *Pediatr Neonatol* 2014; 55: 92–96. PMID: [24120536](#)
- Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012; 22: 79–85. PMID: [22307434](#)
- Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989; 84: 666–669. PMID: [2780128](#)
- Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, et al. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr* 2003; 92: 694–697. PMID: [12856980](#)
- Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. *ITPKC* functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 2008; 40: 35–42. PMID: [18084290](#)
- Onouchi Y, Ozaki K, Buns JC, et al. Common variants in *CASP3* confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 2898–2906. PMID: [20423928](#)
- Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, et al. Japan Kawasaki Disease Genome Consortium. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2012; 44: 517–521. PMID: [22446962](#)
- Lee YC, Kuo HC, Chang JS, et al. Taiwan Pediatric ID Alliance. Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis. *Nat Genet* 2012; 44: 522–525. PMID: [22446961](#)
- Khor CC, Davila S, Breunis WB, et al. Hong Kong–Shanghai Kawasaki Disease Genetics Consortium. Genome-wide association study identifies *FCGR2A* as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2011; 43: 1241–1246. PMID: [22081228](#)
- Asano K, Matsushita T, Umeno J, et al. A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. *Nat Genet* 2009; 41: 1325–1329. PMID: [19915573](#)
- Hom G, Graham RR, Modrek B, et al. Association of systemic lupus erythematosus with *C8orf13-BLK* and *ITGAM-ITGAX*. *N Engl J Med* 2008; 358: 900–909. PMID: [18204098](#)
- Raychaudhuri S, Remmers EF, Lee AT, et al. Common variants at *CD40* and other loci confer risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2008; 40: 1216–1223. PMID: [18794853](#)
- Farh KK, Marson A, Zhu J, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature* 2015; 518: 337–343. PMID: [25363779](#)
- Lin MT, Hsu CL, Chen PL, et al. Taiwan Pediatric CV Group. A genome-wide association analysis identifies novel susceptibility loci for coronary arterial lesions in patients with Kawasaki disease. *Transl Res* 2013; 161: 513–515. PMID: [23454411](#)
- Kim JJ, Park YM, Yoon D, et al. Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium. Identification of *KCN2* as a susceptibility locus for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease using genome-wide association analysis. *J Hum Genet* 2013; 58: 521–525. PMID: [23677057](#)
- Lin YJ, Chang JS, Liu X, et al. Genetic variants in *PLCB4/PLCB1* as susceptibility loci for coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease in Han Chinese in Taiwan. *Sci Rep* 2015; 5: 14762. PMID: [26434682](#)
- Shimizu C, Eleftherohorinou H, Wright VJ, et al. International Kawasaki Disease Genetics Consortium. Genetic Variation in the *SLC8A1* Calcium Signaling Pathway Is Associated With Susceptibility to Kawasaki Disease and Coronary Artery Abnormalities. *Circ Cardiovasc Genet* 2016; 9: 559–568. PMID: [27879314](#)
- Kuo HC, Li SC, Guo MM, et al. Genome-Wide Association Study Identifies Novel Susceptibility Genes Associated with Coronary Artery Aneurysm Formation in Kawasaki Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0154943. PMID: [27171184](#)
- Kwon YC, Kim JJ, Yu JJ, et al. Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium. Identification of the *TIFAB* Gene as a Susceptibility Locus for Coronary Artery Aneurysm in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2019; 40: 483–488. PMID: [30267110](#)
- Onouchi Y, Suzuki Y, Suzuki H, et al. *ITPKC* and *CASP3* polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 52–59. PMID: [21987091](#)
- Kuo HC, Hsu YW, Wu CM, et al. A replication study for association of *ITPKC* and *CASP3* two-locus analysis in IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion in Kawasaki disease. *PLoS One* 2013; 8: e69685. PMID: [23894522](#)
- Alphonse MP, Duong TT, Shumitsu C, et al. Inositol-Triphosphate 3-Kinase C Mediates Inflammation Activation and Treatment Response in Kawasaki Disease. *J Immunol* 2016; 197: 3481–3489. PMID: [27694492](#)
- Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 871–876. PMID: [21587094](#)
- Aoyagi R, Hamada H, Sato Y, et al. KAICA Trial Investigators. Study protocol for a phase III multicentre, randomised, open-label, blinded-end point trial to evaluate the efficacy and safety of immunoglobulin plus cyclosporin A in patients with severe Kawasaki disease (KAICA Trial). *BMJ Open* 2015; 5: e009562. PMID: [26628527](#)
- Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, et al. KAICA trial Investigators. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus cyclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1128–1137. PMID: [30853151](#)
- Kwon YC, Kim JJ, Yun SW, et al. Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium. Male-specific association of the *FCGR2A* His167Arg polymorphism with Kawasaki disease. *PLoS One* 2017; 12: e0184248. PMID: [28886140](#)
- Duan J, Lou J, Zhang Q, et al. A genetic variant rs1801274 in *FCGR2A* as a potential risk marker for Kawasaki disease: a case-control study and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e103329. PMID: [25093412](#)
- Ji YX, Zhang HY, Lin SX. Single nucleotide polymorphism of *FCGR2A* gene in Han Chinese children with Kawasaki disease. [Article in Chinese] *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2013; 15: 196–200. PMID: [23498761](#)
- Yan Y, Ma Y, Liu Y, et al. Combined analysis of genome-wide-linked susceptibility loci to Kawasaki disease in Han Chinese. *Hum Genet* 2013; 132: 669–680. PMID: [23456091](#)
- Lou J, Zhong R, Shen N, et al. Systematic confirmation study of GWAS-identified genetic variants for Kawasaki disease in a Chinese

- population. *Sci Rep* 2015; 5: 8194. PMID: [25645453](#)
41. Sim BK, Park H, Kim JJ, et al. Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium. Assessment of the Clinical Heterogeneity of Kawasaki Disease Using Genetic Variants of *BLK* and *FCGR2A*. *Korean Circ J* 2019; 49: 99–108. PMID: [30468029](#)
 42. Shrestha S, Wiener H, Shendre A, et al. Role of activating *FcγR* gene polymorphisms in Kawasaki disease susceptibility and intravenous immunoglobulin response. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 309–316. PMID: [22565545](#)
 43. Biezeveld M, Geissler J, Merkus M, et al. The involvement of Fc gamma receptor gene polymorphisms in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 106–111. PMID: [17177969](#)
 44. Chatzikiriakidou A, Aidinidou L, Giannopoulos A, et al. Absence of association of *FCGR2A* gene polymorphism rs1801274 with Kawasaki disease in Greek patients. *Cardiol Young* 2015; 25: 681–683. PMID: [24775607](#)
 45. Taniuchi S, Masuda M, Teraguchi M, et al. Polymorphism of *FcγRIIIa* may affect the efficacy of γ -globulin therapy in Kawasaki disease. *J Clin Immunol* 2005; 25: 309–313. PMID: [16133986](#)
 46. Peng Q, Chen CH, Wu Q, et al. Association of *CASP3* gene single nucleotide polymorphisms with Kawasaki disease in Chinese children patients. [Article in Chinese] *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2013; 30: 180–184. PMID: [23568731](#)
 47. Wang W, Lou J, Zhong R, et al. The roles of Ca^{2+} /NFAT signaling genes in Kawasaki disease: single- and multiple-risk genetic variants. *Sci Rep* 2014; 4: 5208. PMID: [24903211](#)
 48. Kuo HC, Yu HR, Juo SH, et al. *CASP3* gene single-nucleotide polymorphism (rs72689236) and Kawasaki disease in Taiwanese children. *J Hum Genet* 2011; 56: 161–165. PMID: [21160486](#)
 49. Huang FY, Chang TY, Chen MR, et al. Genetic variations of HLA-DRB1 and susceptibility to Kawasaki disease in Taiwanese children. *Hum Immunol* 2007; 68: 69–74. PMID: [17207714](#)
 50. Oh JH, Han JW, Lee SJ, et al. Polymorphisms of human leukocyte antigen genes in Korean children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 402–408. PMID: [18064508](#)
 51. Chang CJ, Kuo HC, Chang JS, et al. Replication and meta-analysis of GWAS identified susceptibility loci in Kawasaki disease confirm the importance of B lymphoid tyrosine kinase (*BLK*) in disease susceptibility. *PLoS One* 2013; 8: e72037. PMID: [24023612](#)
 52. Jin XQ, Liu P, Zhang QP. Genetic susceptibility in children with incomplete Kawasaki disease. [Article in Chinese] *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2015; 17: 663–667. PMID: [26182267](#)
 53. Wang W, Lou J, Lu XZ, et al. 8p22–23-rs2254546 as a susceptibility locus for Kawasaki disease: a case-control study and a meta-analysis. *Sci Rep* 2014; 4: 4247. PMID: [24577620](#)
 54. Kim JJ, Yun SW, Yu JJ, et al. A genome-wide association analysis identifies *NMNAT2* and *HCP5* as susceptibility loci for Kawasaki disease. *J Hum Genet* 2017; 62: 1023–1029. PMID: [28855716](#)
 55. Kim KY, Bae YS, Ji W, et al. *ITPKC* and *SLC11A1* Gene Polymorphisms and Gene-Gene Interactions in Korean Patients with Kawasaki Disease. *Yonsei Med J* 2018; 59: 119–127. PMID: [29214786](#)
 56. Kuo HC, Hsu YW, Lo MH, et al. Single-nucleotide polymorphism rs7251246 in *ITPKC* is associated with susceptibility and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *PLoS One* 2014; 9: e91118. PMID: [24621571](#)
 57. Lin MT, Wang JK, Yeh JL, et al. Clinical Implication of the C Allele of the *ITPKC* Gene SNP rs28493229 in Kawasaki Disease: Association With Disease Susceptibility and BCG Scar Reactivation. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 148–152. PMID: [20805785](#)
 58. Peng Q, Chen C, Zhang Y, et al. Single-nucleotide polymorphism rs2290692 in the 3'UTR of *ITPKC* associated with susceptibility to Kawasaki disease in a Han Chinese population. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 1046–1053. PMID: [22361738](#)
 59. Chi H, Huang FY, Chen MR, et al. *ITPKC* gene SNP rs28493229 and Kawasaki disease in Taiwanese children. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 1147–1151. PMID: [20045869](#)
 60. Kuo HC, Yang KD, Juo SH, et al. *ITPKC* single nucleotide polymorphism associated with the Kawasaki disease in a Taiwanese population. *PLoS One* 2011; 6: e17370. PMID: [21533171](#)
 61. Peng Q, Chen CH, Wu Q, et al. Association study of a functional SNP rs28493229 of *ITPKC* gene and Kawasaki disease in a Chinese population. [Article in Chinese] *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2011; 28: 644–648. PMID: [22161096](#)
 62. Kuo HC, Chao MC, Hsu YW, et al. *CD40* Gene polymorphisms associated with susceptibility and coronary artery lesions of Kawasaki disease in the Taiwanese population. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 520865. PMID: [22645426](#)
 63. Cheng SC, Cheng YY, Wu JL. Association between gene polymorphism of *CD40* gene and coronary artery lesion in Kawasaki disease. [Article in Chinese] *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2014; 16: 1025–1028. PMID: [25344184](#)
 64. Nomura Y, Arata M, Masuda K, et al. Kawasaki disease patients with six principal symptoms have a high risk of being a non-responder. *Pediatr Int* 2012; 54: 14–18. PMID: [22115193](#)
 65. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009; 123: e783–e789. PMID: [19403470](#)
 66. Asai T. Severity assessment of Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn Overseas Ed* 1983; 25: 170–175.
 67. 齋藤彰博, 上田憲, 中野博行, 他. 川崎病の急性期検査データの多変量解析. *医学のあゆみ* 1985; 134: 407–409.
 68. Iwasa M, Sugiyama K, Ando T, et al. Selection of high-risk children for immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res* 1987; 250: 543–544. PMID: [3423068](#)
 69. Harada K. Intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 805–810. PMID: [1801561](#)
 70. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; 113: 2606–2612. PMID: [16735679](#)
 71. Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. RAISE study group investigators. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012; 379: 1613–1620. PMID: [22405251](#)
 72. Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006; 149: 237–240. PMID: [16887442](#)
 73. Ogata S, Ogihara Y, Honda T, et al. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics* 2012; 129: e17–e23. PMID: [22144699](#)
 74. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 131–137. PMID: [16896641](#)
 75. Okada K, Hara J, Maki I, et al. Osaka Kawasaki Disease Study Group. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 181–185. PMID: [18446365](#)
 76. Kobayashi T, Inoue Y, Tamura K, et al. External validation of a scoring system to predict resistance to intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2007; 150: e37. PMID: [17382098](#)
 77. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 2011; 158: 831–835.e3. PMID: [21168857](#)
 78. Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, et al. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 145–147. PMID: [20802375](#)
 79. 神谷哲郎, 川崎富作, 大国真彦, 他. 川崎病による冠動脈障害診断の基準化に関する小委員会. 川崎病による心血管障害の診断基準. 厚生省心身障害研究報告書 第2分冊「川崎病に関する研究」(川崎富作) 昭和58年度研究報告書 1983: 1–10. <http://www.nih.go.jp/wadai/mhlw/1983/s5805004.pdf> [2019年8月4日閲覧]
 80. Abe O, Karasawa K, Hirano M, et al. Quantitative evaluation of coronary artery wall echogenicity by integrated backscatter analysis in Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 938–942. PMID: [20656453](#)
 81. McCulloch MA, Gutgesell HP, Saulsbury FT, et al. Limitations of echocardiographic periarterial brightness in the diagnosis of Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 768–770. PMID: [16003276](#)
 82. Rabinowitz EJ, Rubin LG, Desai K, et al. Examining the Utility of Coronary Artery Lack of Tapering and Perivascular Brightness in Incomplete Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2019; 40: 147–153. PMID: [30196380](#)
 83. Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, et al. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2002; 44: 1–4. PMID: [11982862](#)
 84. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, et al. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998; 133: 254–258. PMID: [9709715](#)
 85. Olivieri L, Arling B, Friberg M, et al. Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 159–164. PMID: [19084373](#)
 86. 日本川崎病学会 小児冠動脈内径標準値作成小委員会. Z score project. <http://raise.umin.jp/zsp/> [2019年10月5日閲覧]
 87. 小児冠動脈内径 Z-score 計算アプリ (Calculator of Z-scores). <http://kwsd.info> [2019年10月5日閲覧]

88. Tsuda E, Tsujii N, Hayama Y. Stenotic Lesions and the Maximum Diameter of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2018; 194: 165–170.e2. PMID: [29212621](#)
89. Tsuda E, Tsujii N, Hayama Y. Cardiac Events and the Maximum Diameter of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2017; 188: 70–74.e1. PMID: [28662948](#)
90. Chen PT, Lin MT, Chen YS, et al. Computed tomography predict regression of coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc* 2017; 116: 806–814. PMID: [28734587](#)
91. 日本川崎病学会, 日本川崎病研究センター, 厚生労働科学研究 難治性血管炎に関する調査研究班. 川崎病 (MCLS, 小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群) 診断の手引き 第6版. <http://www.jskd.jp/info/pdf/tebiki201906.pdf>
92. Yu JJ, Jang WS, Ko HK, et al. Perivascular brightness of coronary arteries in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2011; 159: 454–457.e1. PMID: [21481416](#)
93. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 651–656. PMID: [22159904](#)
94. Manlihot C, Christie E, McCrindle BW, et al. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 657–662. PMID: [22134803](#)
95. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, et al. Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2007; 49: 421–426. PMID: [17587261](#)
96. Ha KS, Jang G, Lee J, et al. Incomplete clinical manifestation as a risk factor for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 343–349. PMID: [23229186](#)
97. 日本川崎病学会用語委員会. 川崎病の用語に関する規定 (平成22年10月10日). <http://www.jskd.jp/info/pdf/yougo201007.pdf>
98. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11. PMID: [23045170](#)
99. 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検討—特に冠動脈炎と動脈瘤の形態発生の関連について—. *脈管学* 1981; 21: 899–912.
100. Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S, et al. Neutrophilic involvement in the damage to coronary arteries in acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2005; 47: 305–310. PMID: [15910456](#)
101. Sasaguri Y, Kato H. Regression of aneurysms in Kawasaki disease: a pathological study. *J Pediatr* 1982; 100: 225–231. PMID: [7057330](#)
102. Suzuki A, Yamagishi M, Kimura K, et al. Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 291–296. PMID: [8557896](#)
103. Mitani Y, Okuda Y, Shimpo H, et al. Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki disease. *Circulation* 1997; 96: 454–461. PMID: [9244212](#)
104. Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T, et al. Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1074–1080. PMID: [9562009](#)
105. Tobayama H, Takahashi K, Fukunaga H, et al. Analysis of arterial function in adults with a history of Kawasaki disease. *J Cardiol* 2013; 61: 330–335. PMID: [23499175](#)
106. Tanaka N, Naoe S, Masuda H, et al. Pathological study of sequelae of Kawasaki disease (MCLS). With special reference to the heart and coronary arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 1513–1527. PMID: [3799188](#)
107. Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S. Pathological study of postcoronary arteritis in adolescents and young adults: with reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 138–142. PMID: [11178671](#)
108. Negoro N, Nariyama J, Nakagawa A, et al. Successful catheter interventional therapy for acute coronary syndrome secondary to kawasaki disease in young adults. *Circ J* 2003; 67: 362–365. PMID: [12655171](#)
109. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K, et al. Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease: immunohistochemical study. *Circulation* 2000; 101: 2935–2941. PMID: [10869266](#)
110. 高橋啓, 渋谷宏行, 跡部俊彦, 他. 他の原因にて死亡した川崎病罹患既往児の病理組織学的検討. *Prog Med* 1987; 7: 21–25.
111. 菊地文史, 毛利昇, 直江史郎, 他. 定型的な川崎病の既往をもち, 気管支喘息で死亡, 剖検にて血管炎やその痕跡を見い出せなかった一例. *Prog Med* 1987; 7: 131–137.
112. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, et al. Kawasaki disease as a systemic vasculitis in childhood. *Ann Vasc Dis* 2010; 3: 173–181. PMID: [23555407](#)
113. Amano S, Hazama F, Kubagawa H, et al. General pathology of Kawasaki disease. On the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations. *Acta Pathol Jpn* 1980; 30: 681–694. PMID: [7446109](#)
114. Landing BH, Larson EJ. Pathological features of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 218–229. PMID: [3333141](#)
115. 高橋啓, 大原関利章, 横内幸. 急性期冠動脈炎とその後の遠隔期硬化性病変への移行—成人期動脈硬化症との違い—を考察する. *Vascular Med* 2010; 6: 22–26.
116. Harada M, Yokouchi Y, Oharaseki T, et al. Histopathological characteristics of myocarditis in acute-phase Kawasaki disease. *Histopathology* 2012; 61: 1156–1167. PMID: [23134515](#)
117. Yonesaka S, Nakada T, Sunagawa Y, et al. Endomyocardial biopsy in children with Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1989; 31: 706–711. PMID: [2516398](#)
118. 高橋啓, 渋谷和俊, 増田弘毅, 他. 川崎病の心後遺病変病変に関する病理学的研究. *脈管学* 1989; 29: 461–469.
119. Ohkubo T, Fukazawa R, Ikegami E, et al. Reduced shear stress and disturbed flow may lead to coronary aneurysm and thrombus formations. *Pediatr Int* 2007; 49: 1–7. PMID: [17250496](#)
120. Murakami T, Tanaka N. The physiological significance of coronary aneurysms in Kawasaki disease. *EuroIntervention* 2011; 7: 944–947. PMID: [22157479](#)
121. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Nakazawa M, et al. Remodeling of coronary artery lesions due to Kawasaki disease: comparison of arteriographic and immunohistochemical findings. *Jpn Heart J* 2000; 41: 245–256. PMID: [10987345](#)
122. Fukazawa R, Ikegami E, Watanabe M, et al. Coronary artery aneurysm induced by Kawasaki disease in children show features typical senescence. *Circ J* 2007; 71: 709–715. PMID: [17456996](#)
123. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, et al. Altered myocardial flow reserve and endothelial function late after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2003; 142: 149–154. PMID: [12584536](#)
124. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703–1708. PMID: [8637515](#)
125. Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, et al. Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation* 1999; 100: 250–255. PMID: [10411848](#)
126. Pijls NH. Fractional flow reserve to guide coronary revascularization. *Circ J* 2013; 77: 561–569. PMID: [23420635](#)
127. 日本循環器学会. 安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン (2018年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_nakamura_yaku.pdf
128. Ogawa S, Ohkubo T, Fukazawa R, et al. Estimation of myocardial hemodynamics before and after intervention in children with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 653–661. PMID: [14975478](#)
129. Segal J, Kern MJ, Scott NA, et al. Alterations of phasic coronary artery flow velocity in humans during percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 276–286. PMID: [1386088](#)
130. Johnson NP, Gould KL, Di Carli MF, et al. Invasive FFR and Non-invasive CFR in the Evaluation of Ischemia: What Is the Future? *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2772–2788. PMID: [27282899](#)
131. Manabe O, Naya M, Tamaki N. Feasibility of PET for the management of coronary artery disease: Comparison between CFR and FFR. *J Cardiol* 2017; 70: 135–140. PMID: [28318875](#)
132. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation* 2011; 124: 2215–2224. PMID: [22007073](#)
133. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, et al. Assessment of coronary function in children with a history of Kawasaki disease using ¹⁵O-water positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 2878–2884. PMID: [12070117](#)
134. Hauser M, Bengel F, Kuehn A, et al. Myocardial blood flow and coronary flow reserve in children with “normal” epicardial coronary arteries after the onset of Kawasaki disease assessed by positron emission tomography. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 108–112. PMID: [14668960](#)
135. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, et al. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 301–311. PMID: [24782198](#)
136. Fukazawa R, Kobayashi T, Mikami M, et al. Nationwide Survey of Patients With Giant Coronary Aneurysm Secondary to Kawasaki Disease 1999–2010 in Japan. *Circ J* 2017; 82: 239–246. PMID: [28855435](#)
137. Suzuki A, Kamiya T, Tsuda E, et al. Natural history of coronary arterial lesions in Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol* 1997; 6:

- 119–1218.
138. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One* 2012; 7: e38998. PMID: [22723916](#)
139. Wei YJ, Zhao XL, Liu BM, et al. Cardiac Complications in 38 Cases of Kawasaki Disease with Coronary Artery Aneurysm Diagnosed by Echocardiography. *Echocardiography* 2016; 33: 764–770. PMID: [26711003](#)
140. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94: 1379–1385. PMID: [8822996](#)
141. Suda K, Iemura M, Nishiono H, et al. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms: a single-institution experience. *Circulation* 2011; 123: 1836–1842. PMID: [21502578](#)
142. Akagi T, Rose V, Benson LN, et al. Outcome of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 121: 689–694. PMID: [1432415](#)
143. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018; 21: 31–35. PMID: [29105353](#)
144. Iemura M, Ishii M, Sugimura T, et al. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. *Heart* 2000; 83: 307–311. PMID: [10677411](#)
145. Tsuda E, Abe T, Tamaki W. Acute coronary syndrome in adult patients with coronary artery lesions caused by Kawasaki disease: review of case reports. *Cardiol Young* 2011; 21: 74–82. PMID: [21070690](#)
146. Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, et al. Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease. *Heart* 2005; 91: 177–182. PMID: [15657227](#)
147. Kaichi S, Tsuda E, Fujita H, et al. Acute coronary artery dilation due to Kawasaki disease and subsequent late calcification as detected by electron beam computed tomography. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 568–573. PMID: [18043859](#)
148. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008; 117: 2938–2948. PMID: [18519861](#)
149. 屋代真弓, 牧野伸子, 中村好一, 他. 第24回川崎病全国調査成績. *小児科診療* 2018; 81: 271–274.
150. Tsuda E, Kamiya T, Kimura K, et al. Coronary artery dilatation exceeding 4.0 mm during acute Kawasaki disease predicts a high probability of subsequent late intima-medial thickening. *Pediatr Cardiol* 2002; 23: 9–14. PMID: [11922521](#)
151. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986; 7: 3–9. PMID: [3774580](#)
152. Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, et al. Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease: Risk Factors for Progressive Disease and Adverse Cardiac Events in the US Population. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003289. PMID: [27633390](#)
153. Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, et al. The Z-score Project 2nd Stage Study Group. Association of Severity of Coronary Artery Aneurysms in Patients With Kawasaki Disease and Risk of Later Coronary Events. *JAMA Pediatr* 2018; 172: e180030. PMID: [29507955](#)
154. 日本核医学会 小児核医学検査適正施行検討委員会. 小児核医学検査適正施行のコンセンサスガイドライン. http://jsnm.sakura.ne.jp/wp_jsnm/wp-content/themes/theme_jsnm/doc/PediatricNuclMed-Guideline1-2-3.pdf
155. 日本小児科学会, 日本小児麻酔学会, 日本小児放射線学会. MRI検査時の鎮静に関する共同提言 (2013年5月26日). <https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20150129.pdf>
156. Dietz SM, Tacke CE, Hutten BA, et al. Peripheral Endothelial (Dys) Function, Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness in Patients after Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses. *PLoS One* 2015; 10: e0130913. PMID: [26161871](#)
157. Chen KY, Curtis N, Dahdah N, et al. Kawasaki disease and cardiovascular risk: a comprehensive review of subclinical vascular changes in the longer term. *Acta Paediatr* 2016; 105: 752–761. PMID: [26880292](#)
158. Lee TH, Goldman L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Recommendations based on a quantitative analysis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 221–233. PMID: [3524337](#)
159. 日本循環器学会. 急性冠症候群ガイドライン (2018年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_kimura.pdf
160. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959–969. PMID: [10987628](#)
161. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996; 93: 1651–1657. PMID: [8653870](#)
162. Zhang H, Xu MG, Xie LJ, et al. Meta-analysis of risk factors associated with atherosclerosis in patients with Kawasaki disease. *World J Pediatr* 2016; 12: 308–313. PMID: [27351565](#)
163. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. http://www.j-athero.org/publications/pdf/guideline_summary.pdf
164. Okada T, Murata M, Yamauchi K, et al. New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children: the nationwide study. *Pediatr Int* 2002; 44: 596–601. PMID: [12421254](#)
165. Okada T, Harada K, Okuni M. Serum HDL-cholesterol and lipoprotein fraction in Kawasaki disease (acute mucocutaneous lymph node syndrome). *Jpn Circ J* 1982; 46: 1039–1044. PMID: [6956753](#)
166. Ou CY, Tseng YF, Lee CL, et al. Significant relationship between serum high-sensitivity C-reactive protein, high-density lipoprotein cholesterol levels and children with Kawasaki disease and coronary artery lesions. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 719–724. PMID: [19773210](#)
167. Gupta-Malhotra M, Gruber D, Abraham SS, et al. Atherosclerosis in survivors of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009; 155: 572–577. PMID: [19595365](#)
168. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ, et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 709–715. PMID: [4033695](#)
169. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042–1050. PMID: [9535670](#)
170. 大関武彦, 中川祐一, 中西俊樹, 他. 日本人小児のメタボリックシンドローム診断基準. 「小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究」平成17–19年度総合研究報告書 2008: 89–91.
171. 浅利利夫. 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群 (MCLS) の心臓障害に関する研究 (第1編) —心電図変化について—. *日本小児科学会雑誌* 1976; 80: 60–67.
172. Hiraishi S, Yashiro K, Oguchi K, et al. Clinical course of cardiovascular involvement in the mucocutaneous lymph node syndrome. Relation between clinical signs of carditis and development of coronary arterial aneurysm. *Am J Cardiol* 1981; 47: 323–330. PMID: [7468484](#)
173. 幡磨良一, 池田輝生, 河内寛治, 他. 川崎病の不整脈. *小児内科* 1981; 13: 1043–1051.
174. Haney I, Beghetti M, McCrindle BW, et al. Ventricular arrhythmia complicating Kawasaki disease. *Can J Cardiol* 1995; 11: 931–933. PMID: [7489533](#)
175. Mahant S, Morris A, Kirsh J, et al. Heart block during the acute phase of Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 2006; 95: 628–629. PMID: [16825151](#)
176. Osada M, Tanaka Y, Komai T, et al. Coronary arterial involvement and QT dispersion in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1999; 84: 466–468. PMID: [10468089](#)
177. Gravel H, Dahdah N, Fournier A, et al. Ventricular repolarisation during exercise challenge occurring late after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 728–734. PMID: [22349670](#)
178. Fujino M, Hata T, Kuriki M, et al. Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2014; 35: 1268–1272. PMID: [24823886](#)
179. Crystal MA, Syan SK, Yeung RS, et al. Echocardiographic and electrocardiographic trends in children with acute Kawasaki disease. *Can J Cardiol* 2008; 24: 776–780. PMID: [18841257](#)
180. 若林良. 連続跳躍を用いた簡易運動負荷検査 (ジャンプテスト) の臨床的有用性. *日本小児科学会雑誌* 1987; 91: 2974–2983.
181. Jan SL, Hwang B, Fu YC, et al. Comparison of ²⁰¹Tl SPET and treadmill exercise testing in patients with Kawasaki disease. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 431–435. PMID: [10874699](#)
182. Fukuda T, Akagi T, Ishibashi M, et al. Noninvasive evaluation of myocardial ischemia in Kawasaki disease: comparison between dipyridamol stress thallium imaging and exercise stress testing. *Am Heart J* 1998; 135: 482–487. PMID: [9506334](#)
183. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, et al. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J* 2008; 72: 274–280. PMID: [18219166](#)
184. 田中昇, 直江史郎, 増田弘毅. 川崎病の病理: 動脈炎の病理学的性格と後遺症. *日本臨床* 1983; 41: 2008–2016. PMID: [6663739](#)
185. Nakada T, Yonesaka S, Sunagawa Y, et al. Coronary arterial calcification in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 443–449. PMID: [1792902](#)
186. Doi YL, Hamashige N, Odawara H, et al. Ring-calcification of coronary

- artery aneurysms in an adolescent. *Chest* 1987; 92: 1118–1120. PMID: [3677827](#)
187. Burns JC, Shike H, Gordon JB, et al. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 253–257. PMID: [8752822](#)
188. Ino T, Shimazaki S, Akimoto K, et al. Coronary artery calcification in Kawasaki disease. *Pediatr Radiol* 1990; 20: 520–523. PMID: [2216585](#)
189. Kanamaru H, Sato Y, Takayama T, et al. Assessment of coronary artery abnormalities by multislice spiral computed tomography in adolescents and young adults with Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 2005; 95: 522–525. PMID: [15695145](#)
190. Yanagisawa M, Yano S, Shiraishi H, et al. Coronary aneurysms in Kawasaki disease: follow-up observation by two-dimensional echocardiography. *Pediatr Cardiol* 1985; 6: 11–16. PMID: [4011462](#)
191. Newburger JW, Sanders SP, Burns JC, et al. Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome. Effect of intravenous gamma-globulin. *Circulation* 1989; 79: 1237–1246. PMID: [2720925](#)
192. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, et al. Usefulness of echocardiography for detection of coronary artery thrombi in patients with Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1143–1146. PMID: [9817502](#)
193. Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, et al. Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. *Pediatr Int* 2010; 52: 876–882. PMID: [21166948](#)
194. Kitamura S, Kawashima Y, Kawachi K, et al. Severe mitral regurgitation due to coronary arteritis of mucocutaneous lymph node syndrome. A new surgical entity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 629–636. PMID: [7421297](#)
195. Pahl E, Sehgal R, Chrystof D, et al. Feasibility of exercise stress echocardiography for the follow-up of children with coronary involvement secondary to Kawasaki disease. *Circulation* 1995; 91: 122–128. PMID: [7805193](#)
196. Noto N, Ayusawa M, Karasawa K, et al. Dobutamine stress echocardiography for detection of coronary artery stenosis in children with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1251–1256. PMID: [8609352](#)
197. Noto N, Kamiyama H, Karasawa K, et al. Long-term prognostic impact of dobutamine stress echocardiography in patients with Kawasaki disease and coronary artery lesions: a 15-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 337–344. PMID: [24140657](#)
198. Yu X, Hashimoto I, Ichida F, et al. Dipyridamole stress ultrasonic myocardial tissue characterization in patients with Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 682–690. PMID: [11447413](#)
199. Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, et al. Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. *Circulation* 1996; 94: 2103–2106. PMID: [8901658](#)
200. Noto N, Okada T, Yamasuge M, et al. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. *Pediatrics* 2001; 107: 1095–1099. PMID: [11331692](#)
201. Miyagawa M, Mochizuki T, Murase K, et al. Prognostic value of dipyridamole-thallium myocardial scintigraphy in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 1998; 98: 990–996. PMID: [9737519](#)
202. Kondo C, Hiroe M, Nakanishi T, et al. Detection of coronary artery stenosis in children with Kawasaki disease. Usefulness of pharmacologic stress ²⁰¹Tl myocardial tomography. *Circulation* 1989; 80: 615–624. PMID: [2788529](#)
203. Ogawa S, Fukazawa R, Ohkubo T, et al. Silent myocardial ischemia in Kawasaki disease: evaluation of percutaneous transluminal coronary angioplasty by dobutamine stress testing. *Circulation* 1997; 96: 3384–3389. PMID: [9396431](#)
204. 唐沢賢祐, 鮎沢衛, 能登信孝, 他. 川崎病後冠状動脈狭窄に対するドブタミン負荷 Thallium-201 myocardial single photon emission computed tomography. 日本小児循環器学会雑誌 1994; 9: 723–733.
205. 木下信一郎, 鈴木成雄, 進藤晃, 他. アデノシン三リン酸二ナトリウム (ATP) 負荷タリウム心筋シンチグラフィの診断能および副作用—虚血性心疾患における冠動脈有意狭窄病変の診断能. 核医学 1994; 31: 935–941. PMID: [7933682](#)
206. 浜岡建城, 神谷康隆, 坂田耕一, 他. 運動負荷心電図で ST 低下・運動負荷シンチグラフィで灌流欠損を示すも冠動脈造影上で狭窄性病変を認めない川崎病既往児—心房ペースキング負荷での冠血流動態でみた冠予備からの検討. 日本小児科学会雑誌 1991; 95: 145–151.
207. Germano G, Erel J, Lewin H, et al. Automatic quantitation of regional myocardial wall motion and thickening from gated technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1360–1367. PMID: [9350940](#)
208. Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, et al. Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1641–1648. PMID: [9385888](#)
209. Ishikawa Y, Fujiwara M, Ono Y, et al. Exercise- or dipyridamole-loaded QGS is useful to evaluate myocardial ischemia and viability in the patients with a history of Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2005; 47: 505–511. PMID: [16190955](#)
210. Karasawa K, Miyashita M, Taniguchi K, et al. Detection of myocardial contractile reserve by low-dose dobutamine quantitative gated single-photon emission computed tomography in patients with Kawasaki disease and severe coronary artery lesions. *Am J Cardiol* 2003; 92: 865–868. PMID: [14516896](#)
211. Hoshina M, Shiraishi H, Igarashi H, et al. Efficacy of iodine-123-15-(p-iodophenyl)-3-R, S-methylpentadecanoic acid single photon emission computed tomography imaging in detecting myocardial ischemia in children with Kawasaki disease. *Circ J* 2003; 67: 663–666. PMID: [12890906](#)
212. Zhao C, Shuke N, Yamamoto W, et al. Impaired cardiac sympathetic nerve function in patients with Kawasaki disease: comparison with myocardial perfusion. *Pediatr Res* 2005; 57: 744–748. PMID: [15718355](#)
213. 荻野廣太郎, 白石友邦, 寺口正之, 他. 川崎病における 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋イメージングの検討. 日本小児循環器学会雑誌 1996; 12: 16–24.
214. Muzik O, Paridon SM, Singh TP, et al. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve in children with a history of Kawasaki disease and normal coronary arteries using positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 757–762. PMID: [8772768](#)
215. Suda K, Tahara N, Honda A, et al. Persistent peripheral arteritis long after Kawasaki disease - another documentation of ongoing vascular inflammation. *Int J Cardiol* 2015; 180: 88–90. PMID: [25438223](#)
216. Hijazi ZM, Udelson JE, Snapper H, et al. Physiologic significance of chronic coronary aneurysms in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1633–1638. PMID: [7963108](#)
217. Paridon SM, Galioto FM, Vincent JA, et al. Exercise capacity and incidence of myocardial perfusion defects after Kawasaki disease in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1420–1424. PMID: [7722143](#)
218. 吉林宗夫, 玉木長良, 西岡研哉, 他. 小児冠動脈疾患におけるポジトロン CT 所見 201TI 心筋 SPECT との比較検討. *J Cardiol* 1992; 22: 21–26. PMID: [1307567](#)
219. Kondo C. Myocardial perfusion imaging in pediatric cardiology. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 551–561. PMID: [15586628](#)
220. Monzen H, Hara M, Hirata M, et al. Exploring a technique for reducing the influence of scattered rays from surrounding organs to the heart during myocardial perfusion scintigraphy with technetium-99m sestamibi and technetium-99m tetrofosmin. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 705–710. PMID: [17385311](#)
221. Prabhu AS, Singh TP, Morrow WR, et al. Safety and efficacy of intravenous adenosine for pharmacologic stress testing in children with aortic valve disease or Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 284–286. PMID: [10073840](#)
222. 山崎純一, 西村恒彦, 西村重敏, 他. SUNY4001 (アデノシン) 負荷 201TI 心筋シンチグラフィの虚血診断能および安全性—臨床第 III 相試験. 核医学 2004; 41: 133–142. PMID: [15354726](#)
223. Singhal M, Singh S, Gupta P, et al. Computed Tomography Coronary Angiography for Evaluation of Children With Kawasaki Disease. *Curr Probl Diagn Radiol* 2018; 47: 238–244. PMID: [29203262](#)
224. Singh S, Singh N, Gulati GS, et al. Dual-Source Computed Tomography for Chronic Total Occlusion of Coronary Arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 88: E117–E125. PMID: [24740894](#)
225. Dietz SM, Tacke CE, Kuipers IM, et al. Cardiovascular imaging in children and adults following Kawasaki disease. *Insights Imaging* 2015; 6: 697–705. PMID: [26210915](#)
226. 金丸浩, 君島正一, 麦島秀雄. 心臓 CT. 日本小児放射線学会雑誌 2011; 27: 106–117.
227. Achenbach S, Marwan M, Ropers D, et al. Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition. *Eur Heart J* 2010; 31: 340–346. PMID: [19897497](#)
228. 大山伸雄, 上村茂, 大山行雄, 他. 川崎病性冠動脈病変既往患者における 64 列 128 スライス Dual-Source CT を用いた低被ばく冠動脈 CT の評価と有用性. 昭和医学会雑誌 2017; 77: 48–58.
229. Watanabe H, Kamiyama H, Kato M, et al. Appropriate use of a beta-blocker in paediatric coronary CT angiography. *Cardiol Young* 2018; 28: 1148–1153. PMID: [30079850](#)
230. Kahn AM, Budoff MJ, Daniels LB, et al. Usefulness of Calcium Scoring as a Screening Examination in Patients With a History of Kawasaki Disease. *Am J Cardiol* 2017; 119: 967–971. PMID: [28193446](#)
231. Kiaos A, Tziatzios I, Hadjimiltiades S, et al. Diagnostic performance

- of stress perfusion cardiac magnetic resonance for the detection of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018; 252: 229–233. PMID: [29196090](#)
232. Vijarnsorn C, Noga M, Schantz D, et al. Stress perfusion magnetic resonance imaging to detect coronary artery lesions in children. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33: 699–709. PMID: [28000002](#)
233. Mavrogeni S, Papadopoulos G, Douskou M, et al. Magnetic resonance angiography, function and viability evaluation in patients with Kawasaki disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 493–498. PMID: [16758550](#)
234. Etesami M, Gilkeson RC, Rajiah P. Utility of late gadolinium enhancement in pediatric cardiac MRI. *Pediatr Radiol* 2016; 46: 1096–1113. PMID: [26718199](#)
235. Sarikouch S, Peters B, Gutberlet M, et al. Sex-specific pediatric percentiles for ventricular size and mass as reference values for cardiac MRI: assessment by steady-state free-precession and phase-contrast MRI flow. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 65–76. PMID: [19820203](#)
236. Tacke CE, Kuipers IM, Groenink M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for noninvasive assessment of cardiovascular disease during the follow-up of patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 712–720. PMID: [21921132](#)
237. Greil GF, Seeger A, Miller S, et al. Coronary magnetic resonance angiography and vessel wall imaging in children with Kawasaki disease. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 666–673. PMID: [17541574](#)
238. Takemura A, Suzuki A, Inaba R, et al. Utility of coronary MR angiography in children with Kawasaki disease. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: W534–W539. PMID: [17515343](#)
239. Kim JW, Goo HW. Coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: comparison between CT and MR coronary angiography. *Acta Radiol* 2013; 54: 156–163. PMID: [23482350](#)
240. 鈴木淳子. 川崎病の冠動脈障害におけるMRIの役割. *日本心臓病学会誌* 2011; 6: 274–279.
241. Mendichovszky IA, Marks SD, Simcock CM, et al. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: time to tighten practice. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 489–496. PMID: [17943276](#)
242. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm589213.htm>
243. Suda K, Tahara N, Honda A, et al. Statin reduces persistent coronary arterial inflammation evaluated by serial ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging long after Kawasaki disease. *Int J Cardiol* 2015; 179: 61–62. PMID: [25464413](#)
244. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003. PMID: [23996286](#)
245. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1929–1949. PMID: [25077860](#)
246. 日本循環器学会. 慢性冠動脈疾患診断ガイドライン (2018年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_yamagishi_tamaki.pdf
247. Ino T, Akimoto K, Ohkubo M, et al. Application of percutaneous transluminal coronary angioplasty to coronary arterial stenosis in Kawasaki disease. *Circulation* 1996; 93: 1709–1715. PMID: [8653877](#)
248. Sugimura T, Yokoi H, Sato N, et al. Interventional treatment for children with severe coronary artery stenosis with calcification after long-term Kawasaki disease. *Circulation* 1997; 96: 3928–3933. PMID: [9403617](#)
249. Ishii M, Ueno T, Akagi T, et al. Research Committee of Ministry of Health, Labour and Welfare--“Study of treatment and long-term management in Kawasaki disease”. Guidelines for catheter intervention in coronary artery lesion in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2001; 43: 558–562. PMID: [11737728](#)
250. Tsuda E, Miyazaki S, Yamada O, et al. Percutaneous transluminal coronary rotational atherectomy for localized stenosis caused by Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 447–453. PMID: [16830078](#)
251. Muta H, Ishii M. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for stenotic lesions after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2010; 157: 120–126. PMID: [20304414](#)
252. Tsuda E, Hanatani A, Kurosaki K, et al. Two young adults who had acute coronary syndrome after regression of coronary aneurysms caused by Kawasaki disease in infancy. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 372–375. PMID: [16565902](#)
253. Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1758–1766. PMID: [7081062](#)
254. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr* 1986; 108: 923–927. PMID: [3712157](#)
255. 鈴木淳子. 虚血性心疾患: 川崎病. *総合臨床* 2001; 50 増刊: 1502–1509.
256. Kato H, Inoue O, Ichinose E, et al. Intracoronary urokinase in Kawasaki disease: treatment and prevention of myocardial infarction. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 27–35. PMID: [1853711](#)
257. Tsubata S, Ichida F, Hamamichi Y, et al. Successful thrombolytic therapy using tissue-type plasminogen activator in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 1995; 16: 186–189. PMID: [7567665](#)
258. Horigome H, Sekijima T, Miyamoto T. Successful thrombolysis with intracoronary administration of tissue plasminogen activator in an infant with Kawasaki disease. *Heart* 1997; 78: 517–518. PMID: [9415017](#)
259. Kennedy JW. Complications associated with cardiac catheterization and angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982; 8: 5–11. PMID: [7060118](#)
260. Borik S, Devadas S, Mroczek D, et al. Achievable radiation reduction during pediatric cardiac catheterization: How low can we go? *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 86: 841–848. PMID: [26011560](#)
261. Hill KD, Frush DP, Han BK, et al. Image Gently Alliance. Radiation Safety in Children With Congenital and Acquired Heart Disease: A Scientific Position Statement on Multimodality Dose Optimization From the Image Gently Alliance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 797–818. PMID: [28514670](#)
262. Gurofsky RC, Sabharwal T, Manlhiot C, et al. Arterial complications associated with cardiac catheterization in pediatric patients with a previous history of Kawasaki disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73: 809–813. PMID: [19180654](#)
263. Greenberg H, McMaster P, Dwyer EM. Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: results of a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 867–874. PMID: [6491081](#)
264. McCandless RT, Minich LL, Wilkinson SE, et al. Myocardial strain and strain rate in Kawasaki disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 1061–1068. PMID: [23515218](#)
265. Yu W, Wong SJ, Cheung YF. Left ventricular mechanics in adolescents and young adults with a history of kawasaki disease: analysis by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* 2014; 31: 483–491. PMID: [24804605](#)
266. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2014; 99: 74–83. PMID: [24162006](#)
267. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315. PMID: [26320110](#)
268. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010-2011年度合同研究班報告): 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_sachi_h.pdf [2019年3月閲覧]
269. Meyer-Ter-Vehn T, Katzenberger B, Han H, et al. Lovastatin inhibits TGF- β -induced myofibroblast transdifferentiation in human tenon fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3955–3960. PMID: [18421080](#)
270. Porter KE, Turner NA, O'Regan DJ, et al. Tumor necrosis factor alpha induces human atrial myofibroblast proliferation, invasion and MMP-9 secretion: inhibition by simvastatin. *Cardiovasc Res* 2004; 64: 507–515. PMID: [15537504](#)
271. Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Rössig L, et al. Improvement of endothelial damage and regeneration indexes in patients with coronary artery disease after 4 weeks of statin therapy. *Atherosclerosis* 2010; 211: 249–254. PMID: [20211468](#)
272. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2117–2121. PMID: [12505222](#)
273. Franco A, Shimizu C, Tremoulet AH, et al. Memory T-cells and characterization of peripheral T-cell clones in acute Kawasaki disease. *Autoimmunity* 2010; 43: 317–324. PMID: [20166878](#)
274. Brasier AR, Recinos A, Eleddrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1257–1266. PMID: [12171785](#)

275. Ogawa S, Fukazawa R, Kamisago M, et al. Angiotensin ii type 1 receptor blockers inhibit significant coronary stenosis in patients with coronary aneurysm after Kawasaki disease. *Circulation* 2004; 110 Suppl: 707.
276. 山田兼雄, 真貝晃, 目黒嵩, 他. 血小板を中心とした MCLS の血液学的研究—血栓形成と病因をめぐって. *日本小児科学会雑誌* 1977; 81: 1263–1271.
277. Yahata T, Suzuki C, Yoshioka A, et al. Platelet activation dynamics evaluated using platelet-derived microparticles in Kawasaki disease. *Circ J* 2014; 78: 188–193. PMID: [24152721](#)
278. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告): 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf [2019 年 3 月閲覧]
279. Li JS, Yow E, Berezny KY, et al. PICOLo Investigators. Dosing of clopidogrel for platelet inhibition in infants and young children: primary results of the Platelet Inhibition in Children on cLOpidogrel (PICOLo) trial. *Circulation* 2008; 117: 553–559. PMID: [18195173](#)
280. 白幡聡, 山田兼雄, 野尻外士雄, 他. MCLS に対する Aspirin の投与方法の検討—血小板機能に対する効果を中心として. *日本小児科学会雑誌* 1979; 83: 365–373.
281. Heeney MM, Hoppe CC, Abboud MR, et al. DOVE Investigators. A Multinational Trial of Prasugrel for Sickle Cell Vaso-Occlusive Events. *N Engl J Med* 2016; 374: 625–635. PMID: [26644172](#)
282. Hsu LL, Sarnaik S, Williams S, et al. HESTIA1 Investigators. A dose-ranging study of ticagrelor in children aged 3–17 years with sickle cell disease: A 2-part phase 2 study. *Am J Hematol* 2018; 93: 1493–1500. PMID: [30187935](#)
283. 青嶋正彦, 岩出和徳, 越前宏俊 監修. Warfarin 適正使用情報 第 3 版 (更新第 8 版). https://medical.eisai.jp/products/warfarin/prop-er-use/WF_T_AUI.pdf [2019 年 3 月閲覧]
284. deleted in proof.
285. Sugahara Y, Ishii M, Muta H, et al. Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 398–401. PMID: [18027010](#)
286. Suda K, Kudo Y, Higaki T, et al. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. *Circ J* 2009; 73: 1319–1323. PMID: [19436123](#)
287. Onouchi Z, Hamaoka K, Sakata K, et al. Long-term changes in coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease: comparison of therapeutic regimens. *Circ J* 2005; 69: 265–272. PMID: [15731529](#)
288. Baker AL, Vanderpluym C, Gauvreau KA, et al. Safety and Efficacy of Warfarin Therapy in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2017; 189: 61–65. PMID: [28552449](#)
289. 日本循環器学会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017 年改訂版). http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf [2019 年 3 月閲覧]
290. Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001; 138: 505–511. PMID: [11295713](#)
291. Tsuda E, Yasuda T, Naito H. Vasospastic angina in Kawasaki disease. *J Cardiol* 2008; 51: 65–69. PMID: [18522777](#)
292. Sugimura T, Kato H, Inoue O, et al. Vasodilatory response of the coronary arteries after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of isosorbide dinitrate. *J Pediatr* 1992; 121: 684–688. PMID: [1432414](#)
293. 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状動脈内膜肥厚の組織学的検討 (1). *脈管学* 1991; 31: 17–25
294. Tsuda E, Hirata T, Matsuo O, et al. The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2011; 32: 176–182. PMID: [21120463](#)
295. 津田悦子. 遠隔期の検査・治療・管理: 内科的治療. *日本川崎病学会編. 川崎病学. 診断と治療社* 2018: 186–189.
296. Harada M, Akimoto K, Ogawa S, et al. National Japanese survey of thrombolytic therapy selection for coronary aneurysm: intracoronary thrombolysis or intravenous coronary thrombolysis in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2013; 55: 690–695. PMID: [23919576](#)
297. 日本小児循環器学会. 小児心不全薬物治療ガイドライン (平成 27 年改訂版). *日本小児循環器学会雑誌* 2015; 31 Suppl: S2.1–S2.36.
298. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105–2111. PMID: [17531660](#)
299. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122: 949–957. PMID: [20733102](#)
300. Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease in the bare-metal stent era. *Circulation* 2008; 118 Suppl: S199–S209. PMID: [18824755](#)
301. Tsuda E, Kitamura S. Cooperative Study Group of Japan. National survey of coronary artery bypass grafting for coronary stenosis caused by Kawasaki disease in Japan. *Circulation* 2004; 110 Suppl: II61–II66. PMID: [15364840](#)
302. Masuda M, Endo S, Natsugoe S, et al. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2015: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 66: 581–615. PMID: [30076512](#)
303. Kitamura S, Tsuda E. Significance of Coronary Revascularization for Coronary-Artery Obstructive Lesions Due to Kawasaki Disease. *Children (Basel)* 2019; 6: 16. PMID: [30700042](#)
304. Stone GW, Selker HP, Thiele H, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1674–1683. PMID: [27056772](#)
305. Ikari Y, Sakurada M, Kozuma K, et al. VAMPIRE Investigators. Upfront thrombus aspiration in primary coronary intervention for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: report of the VAMPIRE (VAcuum asPIration thrombus REmoval) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 424–431. PMID: [19463340](#)
306. Oda H, Miida T, Ochiai Y, et al. Successful stent implantation in acute myocardial infarction and successful directional coronary atherectomy of a stenotic lesion involving an aneurysm in a woman with Kawasaki disease of adult onset. *J Interv Cardiol* 1997; 10: 375–380.
307. Gordon JB, Daniels LB, Kahn AM, et al. The Spectrum of Cardiovascular Lesions Requiring Intervention in Adults After Kawasaki Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 687–696. PMID: [27056307](#)
308. Sawai T, Tanigawa T, Masuda J, et al. New coronary aneurysm formation and malapposition after zotarolimus-eluting stent implantation in Kawasaki disease. *J Cardiol Cases* 2013; 8: 118–120. PMID: [30546760](#)
309. Kaneko U, Kashima Y, Hashimoto M, et al. Very Late Stent Migration Within a Giant Coronary Aneurysm in a Patient With Kawasaki Disease: Assessment With Multidetector Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1799–1800. PMID: [28823775](#)
310. Barca LV, López-Menéndez J, Palacios AR, et al. Ligature of the Left Main Coronary Artery after Surgery in Kawasaki Disease: Case Report. *Braz J Cardiovasc Surg* 2019; 34: 111–113. PMID: [30810685](#)
311. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991–1001. PMID: [22924638](#)
312. Satler LF, Leon MB, Kent KM, et al. Angioplasty in a child with Kawasaki disease. *Am Heart J* 1992; 124: 216–219. PMID: [1615809](#)
313. Nishimura H, Sawada T, Azuma A, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in a patient with Kawasaki disease. A case report of an unsuccessful angioplasty. *Jpn Heart J* 1992; 33: 869–873. PMID: [1299748](#)
314. Akagi T, Ogawa S, Ino T, et al. Catheter interventional treatment in Kawasaki disease: A report from the Japanese Pediatric Interventional Cardiology Investigation group. *J Pediatr* 2000; 137: 181–186. PMID: [10931409](#)
315. Ishii M, Ueno T, Ikeda H, et al. Sequential follow-up results of catheter intervention for coronary artery lesions after Kawasaki disease: quantitative coronary artery angiography and intravascular ultrasound imaging study. *Circulation* 2002; 105: 3004–3010. PMID: [12081995](#)
316. 三角和雄, 他. 循環器内科医からみた川崎病後冠動脈病変と冠イペント—特にロータブレード, エキシマレーザ, 薬剤溶出性ステントによる最新カテーテル治療の現状と問題点. *Prog Med* 2010; 30: 1899–1904.
317. 横井宏佳. カテーテル治療. *日本川崎病学会編. 川崎病学. 診断と治療社* 2018: 190–195.
318. Akagi T. Interventions in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 206–212. PMID: [15868317](#)
319. Hijazi ZM, Smith JJ, Fulton DR. Stent Implantation for Coronary Artery Stenosis after Kawasaki Disease. *J Invasive Cardiol* 1997; 9: 534–536. PMID: [10762955](#)
320. Hijazi ZM. Coronary arterial stenosis after Kawasaki disease: role of catheter intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 46: 337. PMID: [10348133](#)
321. Ueno T, Kai H, Ikeda H, et al. Coronary stent deployment in a young adult with Kawasaki disease and recurrent myocardial infarction. *Clin*

- Cardiol* 1999; 22: 147–149. PMID: [10068857](#)
322. Hashmi A, Lazzam C, McCrindle BW, et al. Stenting of coronary artery stenosis in Kawasaki disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 46: 333–336. PMID: [10348132](#)
323. Li SS, Cheng BC, Lee SH. Images in cardiovascular medicine. Giant coronary aneurysm formation after sirolimus-eluting stent implantation in Kawasaki disease. *Circulation* 2005; 112: e105–e107. PMID: [16116061](#)
324. Yoon MJ, Lee JY, Kim SJ, et al. Stent graft implantation for in-stent restenosis of coronary artery stenosis after Kawasaki disease. *Int J Cardiol* 2006; 113: 264–266. PMID: [16343660](#)
325. 川崎智広, 三角和雄. 川崎病後遺症への最新カテーテル医療—デバイスと治療戦略. *心臓* 2013; 45: 962–966.
326. Miyazaki A, Tsuda E, Miyazaki S, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for anastomotic stenosis after coronary arterial bypass grafting in Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2003; 13: 284–289. PMID: [12903877](#)
327. Dahdah N, Ibrahim R, Cannon L. First recanalization of a coronary artery chronic total obstruction in an 11-year-old child with Kawasaki disease sequelae using the CROSSER catheter. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 389–393. PMID: [17710355](#)
328. 武藤誠, 石川哲也. レトログレードアプローチを用いた PCI により川崎病後遺症による成人期の冠動脈慢性完全閉塞病変 (CTO) を治療しえた 2 症例. *日本冠疾患学会雑誌* 2013; 19: 188–192.
329. Steinberg ZL, Jones TK, Lombardi WL. Novel Percutaneous Coronary Intervention Techniques for Revascularizing Chronically Occluded Giant Coronary Aneurysms in a Patient with Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2016; 37: 1392–1395. PMID: [27393479](#)
330. Kitamura S, Tsuda E, Kobayashi J, et al. Twenty-five-year outcome of pediatric coronary artery bypass surgery for Kawasaki disease. *Circulation* 2009; 120: 60–68. PMID: [19546384](#)
331. Tsuda E, Kitamura S, Kimura K, et al. Long-term patency of internal thoracic artery grafts for coronary artery stenosis due to Kawasaki disease: comparison of early with recent results in small children. *Am Heart J* 2007; 153: 995–1000. PMID: [17540201](#)
332. Tsuda E, Minami N, Kobayashi J, et al. Acute myocardial infarction after Kawasaki disease in an infant: treatment with coronary artery bypass grafting. *Pediatr Int* 2009; 51: 421–424. PMID: [19500286](#)
333. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2816–2821. PMID: [20579537](#)
334. Toth G, De Bruyne B, Casselman F, et al. Fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2013; 128: 1405–1411. PMID: [23985788](#)
335. Botman CJ, Schonberger J, Koolen S, et al. Does stenosis severity of native vessels influence bypass graft patency? A prospective fractional flow reserve-guided study. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 2093–2097. PMID: [17532405](#)
336. Ferguson TB, Chen C, Babb JD, et al. Fractional flow reserve-guided coronary artery bypass grafting: can intraoperative physiologic imaging guide decision making? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 824–835.e1. PMID: [23915918](#)
337. Wakisaka Y, Tsuda E, Yamada O, et al. Long-term results of saphenous vein graft for coronary stenosis caused by Kawasaki disease. *Circ J* 2009; 73: 73–77. PMID: [19047778](#)
338. Kitamura S, Seki T, Kawachi K, et al. Excellent patency and growth potential of internal mammary artery grafts in pediatric coronary artery bypass surgery. New evidence for a “live” conduit. *Circulation* 1988; 78: 1129–1139. PMID: [3261649](#)
339. Kameda Y, Kitamura S, Taniguchi S, et al. Differences in adaptation to growth of children between internal thoracic artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42: 9–16. PMID: [11292899](#)
340. El-Khoury HM, Daniłowicz DA, Slovis AJ, et al. Saphenous vein graft growth 13 years after coronary bypass in a child with Kawasaki disease. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1127–1130. PMID: [9564940](#)
341. Kitamura S, Kawachi K, Oyama C, et al. Severe Kawasaki heart disease treated with an internal mammary artery graft in pediatric patients. A first successful report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 860–866. PMID: [3873581](#)
342. Kitamura S, Kawachi K, Seki T, et al. Bilateral internal mammary artery grafts for coronary artery bypass operations in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 708–715. PMID: [2319795](#)
343. Jeong DS, Han W, Lee YT, et al. Coronary Artery Bypass Grafting with Arterial Grafts in Patients with Kawasaki Disease Affecting the Coronary Artery: a Korean Single-Center Study. *J Korean Med Sci* 2018; 33: e267. PMID: [30310367](#)
344. Kobayashi J, Tashiro T, Ochi M, et al. Japanese Off-Pump Coronary Revascularization Investigation (JOCRI) Study Group. Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization. *Circulation* 2005; 112 Suppl: I338–I343. PMID: [16159843](#)
345. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, et al. GOPCABE Study Group. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med* 2013; 368: 1189–1198. PMID: [23477657](#)
346. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, et al. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. *Circulation* 2012; 125: 2827–2835. PMID: [22592900](#)
347. Houliad K, Fenger-Grøn M, Holme SJ, et al. DOORS Study Group. Graft patency after off-pump coronary artery bypass surgery is inferior even with identical heparinization protocols: results from the Danish On-pump Versus Off-pump Randomization Study (DOORS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1812–1819. PMID: [24613160](#)
348. Ramírez-Marroquín SE, Iturriaga-Hernández A, Calderón-Colmenero J, et al. Coronary Revascularization in Children at a Mexican Cardiac Center: Thirteen-Year Outcomes. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2017; 8: 600–604. PMID: [28901224](#)
349. Kitamura S. The role of coronary bypass operation on children with Kawasaki disease. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 437–447. PMID: [12544719](#)
350. Kitamura S. Advances in Kawasaki disease bypass surgery for coronary artery obstructions. *Prog Pediatr Cardiol* 2004; 19: 167–177.
351. Dionne A, Bakloul M, Manlhiot C, et al. Coronary Artery Bypass Grafting and Percutaneous Coronary Intervention after Kawasaki Disease: The Pediatric Canadian Series. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 36–43. PMID: [27663723](#)
352. Okumori M, Tokuno S, Nogami Y, et al. Treatment of a giant coronary artery aneurysm in an adult with a history of Kawasaki disease by resection and bypass grafting: report of a case. *Surg Today* 1995; 25: 373–377. PMID: [7633132](#)
353. Abe M, Suzuki N, Katsube Y, et al. Evaluation of down-sizing operation for coronary giant aneurysm after Kawasaki disease. In: Program and Abstracts of the 9th International Kawasaki Disease Symposium, Taipei. 2008.
354. 中村好一. 川崎病疫学とその変遷. *日本臨床* 2014; 72: 1536–1541. PMID: [25518399](#)
355. 柳川洋. 「成人期に急性心筋梗塞を発症した川崎病後遺症と思われる 2 症例」に対するコメント. *心臓* 1999; 31: 422–423.
356. 日本循環器学会. 循環器疾患診療実態調査報告書 (2016 年実施・公表). http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2015web.pdf
357. Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H, et al. A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease. *Am Heart J* 2014; 167: 249–258. PMID: [24439987](#)
- 357a. 日本学校保健会. 学校生活管理指導表. http://www.hokenkai.or.jp/kanri/kanri_kanri.html [2020 年 1 月 15 日閲覧]
- 357b. 日本川崎病学会. 川崎病急性期カード. <http://www.jskd.jp/info/card.html> [2020 年 1 月 15 日閲覧]
358. 日本小児循環器学会学校心臓検診委員会. 器質的心疾患を認めない不整脈の学校生活管理指導ガイドライン (2013 年改訂版). *日本小児循環器学会雑誌* 2013; 29: 277–290.
359. 齒部友良. 予防接種の実態—大量ガンマグロブリン療法と予防接種. *小児内科* 1994; 26: 1929–1933.
360. Pollock BH, Birch JM. Registration and classification of adolescent and young adult cancer cases. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 Suppl: 1090–1093. PMID: [18360832](#)
361. 総務省統計局. 人口推計～2019 年 (平成 31 年) 3 月報～ (平成 31 年 3 月 20 日). <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/pdf/201903.pdf>
362. McPherson M, Arango P, Fox H, et al. A new definition of children with special health care needs. *Pediatrics* 1998; 102: 137–140. PMID: [9714637](#)
363. Smetana JG, Campione-Barr N, Metzger A. Adolescent development in interpersonal and societal contexts. *Annu Rev Psychol* 2006; 57: 255–284. PMID: [16318596](#)
364. Negishi J, Ohuchi H, Yasuda K, et al. Unscheduled hospitalization in adults with congenital heart disease. *Korean Circ J* 2015; 45: 59–66. PMID: [25653705](#)
365. Gurvitz MZ, Inkelas M, Lee M, et al. Changes in hospitalization patterns among patients with congenital heart disease during the transition from adolescence to adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 875–882. PMID: [17320746](#)
366. Yeung E, Kay J, Roosevelt GE, et al. Lapse of care as a predictor for morbidity in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 125: 62–65. PMID: [17442438](#)
367. Somerville J. Management of adults with congenital heart disease: an increasing problem. *Annu Rev Med* 1997; 48: 283–293. PMID:

- 9046962
368. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol* 2015; 25: 239-245. PMID: [25716368](#)
369. Kamiyama H, Ayusawa M, Ogawa S, et al. Health-care transition after Kawasaki disease in patients with coronary artery lesion. *Pediatr Int* 2018; 60: 232-239. PMID: [29290099](#)
370. 阿部修, 住友直方, 神山浩, 他. 川崎病重症冠動脈障害の心筋血流イメージングからみたドロップアウトの現状. 第32回日本川崎病学会・学術集会抄録集 2012: 88.
371. White PH, Cooley WC, Boudreau ADA, et al. Transition clinical report authoring group. American Academy of Pediatrics. American Academy of Family Physicians. American College of Physicians. Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home. *Pediatrics* 2018; 142: e20182587. PMID: [30348754](#)
372. Davis AM, Brown RF, Taylor JL, et al. Transition care for children with special health care needs. *Pediatrics* 2014; 134: 900-908. PMID: [25287460](#)
373. Takeuchi D, Saji T, Takatsuki S, et al. Abnormal tissue doppler images are associated with elevated plasma brain natriuretic peptide and increased oxidative stress in acute Kawasaki disease. *Circ J* 2007; 71: 357-362. PMID: [17322635](#)
374. Noto N, Karasawa K, Kanamaru H, et al. Non-invasive measurement of coronary flow reserve in children with Kawasaki disease. *Heart* 2002; 87: 559-565. PMID: [12010941](#)
375. Lantin-Hermoso MR, Berger S, Bhatt AB, et al. The Care of Children With Congenital Heart Disease in Their Primary Medical Home. *Pediatrics* 2017; 140: e20172607. PMID: [29084831](#)
376. Reiss JG, Gibson RW, Walker LR. Health care transition: youth, family, and provider perspectives. *Pediatrics* 2005; 115: 112-120. PMID: [15629990](#)
377. 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本小児循環器学会, 他. 先天性心疾患の成人への移行医療に関する提言. http://www.j-circ.or.jp/topics/files/ACHD_Transition_Teigen_update.pdf [2019年8月13日閲覧]
378. 三谷義英. 移行医療. 日本川崎病学会編. 川崎病学. 診断と治療社 2018: 205-209.
379. Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima Y. Frequency and size of coronary arterial aneurysm at necropsy in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 808-811. PMID: [3825941](#)
380. Fujiwara T, Fujiwara H, Nakano H. Pathological features of coronary arteries in children with Kawasaki disease in which coronary arterial aneurysm was absent at autopsy. Quantitative analysis. *Circulation* 1988; 78: 345-350. PMID: [3396171](#)
381. Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H, et al. Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease: association between inflammation and late coronary sequelae in Kawasaki disease. *Circulation* 2005; 111: 38-43. PMID: [15611368](#)
382. Bekki M, Tahara N, Tahara A, et al. Anti-inflammatory effect of statin in coronary aneurysms late after Kawasaki disease. *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 671-673. PMID: [29667011](#)
383. Mitani Y, Ohashi H, Sawada H, et al. In vivo plaque composition and morphology in coronary artery lesions in adolescents and young adults long after Kawasaki disease: a virtual histology-intravascular ultrasound study. *Circulation* 2009; 119: 2829-2836. PMID: [19451352](#)
384. Kato H, Koike S, Yamamoto M, et al. Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediatr* 1975; 86: 892-898. PMID: [236368](#)
385. Yoshikawa J, Yanagihara K, Owaki T, et al. Cross-sectional echocardiographic diagnosis of coronary artery aneurysms in patients with the mucocutaneous lymph node syndrome. *Circulation* 1979; 59: 133-139. PMID: [758104](#)
386. Devabhaktuni S, Mercedes A, Diep J, et al. Coronary Artery Ectasia-A Review of Current Literature. *Curr Cardiol Rev* 2016; 12: 318-323. PMID: [27142049](#)
387. Dahhan A. Coronary artery ectasia in atherosclerotic coronary artery disease, inflammatory disorders, and sickle cell disease. *Cardiovasc Ther* 2015; 33: 79-88. PMID: [25677643](#)
388. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, et al. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation* 2012; 125: 2447-2453. PMID: [22595319](#)
389. Tsuda E, Matsuo M, Naito H, et al. Clinical features in adults with coronary arterial lesions caused by presumed Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2007; 17: 84-89. PMID: [17244380](#)
390. 津田悦子, 神崎歩, 黒寄健一. 川崎病冠動脈病変. 川名正敏 責任編集, 坂井晶子 編集協力. 血管CTパーフェクトガイド. 中山書店 2010: 105-108.
391. Doi T, Kataoka Y, Noguchi T, et al. Coronary Artery Ectasia Predicts Future Cardiac Events in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37: 2350-2355. PMID: [29051141](#)
392. 廣田正志, 津田悦子, 黒寄健一, 他. 冠動脈バイパス手術を施行した石灰化巨大冠動脈瘤のある52歳症例について—川崎病冠動脈障害との比較. *Prog Med* 2004; 24: 1689-1693.
393. Tsuda E. Intervention in Adults After Kawasaki Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 697-699. PMID: [27056308](#)
394. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_kurita_nogami.pdf
395. Tsuda E, Arakaki Y, Shimizu T, et al. Changes in causes of sudden deaths by decade in patients with coronary arterial lesions due to Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2005; 15: 481-488. PMID: [16164786](#)
396. Yagi S, Tsuda E, Shimizu W, et al. Two adults requiring implantable defibrillators because of ventricular tachycardia and left ventricular dysfunction caused by presumed Kawasaki disease. *Circ J* 2005; 69: 870-874. PMID: [15988116](#)
397. Cameron A, Davis KB, Green G, et al. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts—effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996; 334: 216-219. PMID: [8531997](#)
398. Kitamura S, Kameda Y, Seki T, et al. Long-term outcome of myocardial revascularization in patients with Kawasaki coronary artery disease. A multicenter cooperative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 663-673. PMID: [8127095](#)
399. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, et al. Arterial Revascularization Trial Investigators. Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 Years. *N Engl J Med* 2019; 380: 437-446. PMID: [30699314](#)
400. Tadokoro N, Fujita T, Fukushima S, et al. Multiple Coronary Artery Bypass Grafting for Kawasaki Disease-Associated Coronary Artery Disease. *Ann Thorac Surg* 2019; 108: 799-805. PMID: [31039352](#)
401. Pick AW, Orszulak TA, Anderson BJ, et al. Single versus bilateral internal mammary artery grafts: 10-year outcome analysis. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 599-605. PMID: [9307445](#)
402. Lytle BW, Loop FD. Superiority of bilateral internal thoracic artery grafting: 'it's been a long time comin'. *Circulation* 2001; 104: 2152-2154. PMID: [11684622](#)
403. Schmidt SE, Jones JW, Thornby JI, et al. Improved survival with multiple left-sided bilateral internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 9-15. PMID: [9236328](#)
404. Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting may improve outcome of coronary artery surgery. Risk-adjusted survival. *Circulation* 1998; 98 Suppl: III-II6. PMID: [9852872](#)
405. Karangelis D, Mazine A, Roubelakis A, et al. What is the optimal target for the second arterial graft in patients undergoing coronary bypass surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 27: 543-547. PMID: [29659840](#)
406. Hayward PA, Gordon IR, Hare DL, et al. Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: results from the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 60-67. PMID: [20106358](#)
407. Tamaki W, Tsuda E, Nakajima H, et al. Emergency coronary artery bypass grafting for cardiogenic shock due to left main coronary artery obstruction caused by Kawasaki disease in a 4-year-old boy. *Pediatr Int* 2014; 56: 273-276. PMID: [24730632](#)
408. Matsuura K, Kobayashi J, Bando K, et al. Redo off-pump coronary bypass grafting with arterial grafts for Kawasaki disease. *Heart Vessels* 2006; 21: 361-364. PMID: [17143711](#)
409. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, et al. Radial Artery Patency Study Investigators. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 2004; 351: 2302-2309. PMID: [15564545](#)
410. Gaudino M, Puskas JD, Di Franco A, et al. Three Arterial Grafts Improve Late Survival: A Meta-Analysis of Propensity-Matched Studies. *Circulation* 2017; 135: 1036-1044. PMID: [28119382](#)
411. Di Mauro M, Contini M, Iacò AL, et al. Bilateral internal thoracic artery on the left side: a propensity score-matched study of impact of the third conduit on the right side. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 869-874. PMID: [19327510](#)
412. Pevni D, Uretzky G, Yosef P, et al. Revascularization of the right coronary artery in bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 564-569. PMID: [15680836](#)
413. Grau JB, Kushner CE, Johnson CK, et al. The effects of using a radial artery in patients already receiving bilateral internal mammary arteries during coronary bypass grafting: 30-day outcomes and 14-

- year survival in a propensity-matched cohort. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 203–210. PMID: [26003960](#)
414. Glineur D, D'hoore W, Price J, et al. Survival benefit of multiple arterial grafting in a 25-year single-institutional experience: the importance of the third arterial graft. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 284–291. PMID: [22290925](#)
415. Suzuki T, Asai T, Matsubayashi K, et al. In off-pump surgery, skeletonized gastroepiploic artery is superior to saphenous vein in patients with bilateral internal thoracic arterial grafts. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1159–1164. PMID: [21440138](#)
416. Glineur D, Hanet C, Poncelet A, et al. Comparison of saphenous vein graft versus right gastroepiploic artery to revascularize the right coronary artery: a prospective randomized clinical, functional, and angiographic midterm evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 482–488. PMID: [18692661](#)
417. Kim KB, Cho KR, Choi JS, et al. Right gastroepiploic artery for revascularization of the right coronary territory in off-pump total arterial revascularization: strategies to improve patency. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 2135–2141. PMID: [16731142](#)
418. Suma H, Tanabe H, Takahashi A, et al. Twenty years experience with the gastroepiploic artery graft for CABG. *Circulation* 2007; 116 Suppl: I188–I191. PMID: [17846302](#)
419. Nakajima H, Iguchi A, Tabata M, et al. Predictors and prevention of flow insufficiency due to limited flow demand. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 188. PMID: [25471304](#)
420. Glineur D, D'hoore W, de Kerchove L, et al. Angiographic predictors of 3-year patency of bypass grafts implanted on the right coronary artery system: a prospective randomized comparison of gastroepiploic artery, saphenous vein, and right internal thoracic artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 980–988. PMID: [22014339](#)
421. Yoshikawa Y, Yagihara T, Kameda Y, et al. Result of surgical treatments in patients with coronary-arterial obstructive disease after Kawasaki disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 515–519. PMID: [10814912](#)
422. Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, et al. Competitive flow in arterial composite grafts and effect of graft arrangement in Off-Pump coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 481–486. PMID: [15276502](#)
423. Dion R, Glineur D, Derouck D, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 407–414. PMID: [10773563](#)
424. Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, et al. Functional angiographic evaluation of individual, sequential, and composite arterial grafts. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 807–814. PMID: [16488677](#)
425. Glineur D, Boodhwani M, Hanet C, et al. Bilateral Internal Thoracic Artery Configuration for Coronary Artery Bypass Surgery: A Prospective Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: e003518. PMID: [27406988](#)
426. Ammirati E, Burns JC, Moreo A, et al. Extreme giant aneurysms of three coronary arteries causing heart failure as late sequelae of Kawasaki disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 759–760. PMID: [27816942](#)
427. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版 2019.
428. 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 文光堂 2018.
429. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009年度合同研究班報告): 禁煙ガイドライン (2010年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010murohara_h.pdf
430. 日本循環器学会, 日本肺癌学会, 他. 禁煙治療のための標準手順書 第6版. 2014. http://www.j-circ.or.jp/kinen/anti_smoke_std/pdf/anti_smoke_std_rev6.pdf
431. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011年度合同研究班報告): 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nohara_h.pdf
432. Hunter S, Robson S. Adaptation of the cardiovascular system to pregnancy. In: Oakley C, editor. Heart disease in pregnancy. BMJ Publishing, 1997: 5–18.
433. 津田悦子. 川崎病による冠動脈障害をもつ患者の妊娠・分娩に対する対応. 日本臨床 2014; 71: 1687–1690. PMID: [25518423](#)
434. De Wilde JP, Rivers AW, Price DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87: 335–353. PMID: [15556670](#)
435. Nolan TE, Savage RW. Peripartum myocardial infarction from presumed Kawasaki's disease. *South Med J* 1990; 83: 1360–1361. PMID: [2237576](#)
436. Tsuda E, Kawamata K, Neki R, et al. Nationwide survey of pregnancy and delivery in patients with coronary arterial lesions caused by Kawasaki disease in Japan. *Cardiol Young* 2006; 16: 173–178. PMID: [16553980](#)
437. Gordon CT, Jimenez-Fernandez S, Daniels LB, et al. Pregnancy in women with a history of Kawasaki disease: management and outcomes. *BJOG* 2014; 121: 1431–1438. PMID: [24597833](#)
438. Satoh H, Sano M, Suwa K, et al. Pregnancy-related acute myocardial infarction in Japan: a review of epidemiology, etiology and treatment from case reports. *Circ J* 2013; 77: 725–733. PMID: [23182760](#)
439. 日本循環器学会, 日本産科婦人科学会. 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン (2018年改訂版). http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_akagi_ikeda.pdf
440. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 171–180. PMID: [18617065](#)
441. Sibai BM, Mirro R, Chesney CM, et al. Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 551–557. PMID: [2797631](#)
442. Chong MK, Harvey D, de Swiet M. Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1070–1073. PMID: [6498120](#)
443. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1637–1641. PMID: [10334435](#)
444. Arakawa K, Akita T, Nishizawa K, et al. Anticoagulant therapy during successful pregnancy and delivery in a Kawasaki disease patient with coronary aneurysm—a case report. *Jpn Circ J* 1997; 61: 197–200. PMID: [9070977](#)
445. Avila WS, Freire AFD, Soares AAS, et al. Pregnancy in Woman with Kawasaki Disease and Multiple Coronary Artery Aneurysms. *Arg Bras Cardiol* 2018; 110: 97–100. PMID: [29538530](#)
446. Buttar HS. An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal-placental circulation and perinatal development. *Mol Cell Biochem* 1997; 176: 61–71. PMID: [9406146](#)
447. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443–2451. PMID: [16760444](#)
448. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 480–484. PMID: [15738011](#)
449. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 3147–3197. PMID: [21873418](#)
450. 小森暁子, 津田悦子, 堀内緑, 他. ST低下のある川崎病冠動脈障害合併妊娠の2例. *Prog Med* 2013; 33: 1495–1500.
451. 神谷千津子. 妊娠・出産. 日本川崎病学会編. 川崎病学. 診断と治療社 2018: 218–220.
452. Van Camp G, Deschamps P, Mestrez F, et al. Adult onset Kawasaki disease diagnosed by the echocardiographic demonstration of coronary aneurysms. *Eur Heart J* 1995; 16: 1155–1157. PMID: [8665982](#)
453. 藤原久義, 藤原悦子. 成人の川崎病冠動脈障害. 神谷哲郎編. 川崎病の診断と治療—心血管病変を中心に. 日本臨社 1994: 287–292.
454. Pongratz G, Gansser R, Bachmann K, et al. Myocardial infarction in an adult resulting from coronary aneurysms previously documented in childhood after an acute episode of Kawasaki's disease. *Eur Heart J* 1994; 15: 1002–1004. PMID: [7925501](#)
455. 藤原久義. 成人における川崎病後遺症. 川崎富作, 濱島義博, 加藤裕久, 他編. 川崎病. 南江堂 1988: 235–240.
456. Smith BA, Grider DJ. Sudden death in a young adult: sequelae of childhood Kawasaki disease. *Am J Emerg Med* 1993; 11: 381–383. PMID: [8216521](#)
457. Dohmen G, Dahm M, Elsner M, et al. Coronary artery bypass grafting in adult coronary artery disease due to suspected Kawasaki disease in childhood. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1704–1706. PMID: [11093520](#)
458. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up: Myocardial and vascular complications in adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1911–1920. PMID: [19909870](#)
459. Sugimura T, Kato H, Inoue O, et al. Intravascular ultrasound of coronary arteries in children. Assessment of the wall morphology and the lumen after Kawasaki disease. *Circulation* 1994; 89: 258–265. PMID: [8281655](#)
460. Dionne A, Ibrahim R, Gebhard C, et al. Difference Between Persistent Aneurysm, Regressed Aneurysm, and Coronary Dilation in Kawasaki Disease: An Optical Coherence Tomography Study. *Can J Cardiol* 2018; 34: 1120–1128. PMID: [30093299](#)
461. Imakita M, Yutani C, Strong JP, et al. Second nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis* 2001; 155: 487–497. PMID: [11254921](#)
462. Yokouchi Y, Oharaseki T, Ihara F, et al. Repeated stent thrombosis after DES implantation and localized hypersensitivity to a stent implanted in the distal portion of a coronary aneurysm thought to be

- a sequela of Kawasaki disease: autopsy report. *Pathol Int* 2010; 60: 112–118. PMID: [20398196](#)
463. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126. PMID: [9887164](#)
464. Cheung YF, Ho MH, Tam SC, et al. Increased high sensitivity C reactive protein concentrations and increased arterial stiffness in children with a history of Kawasaki disease. *Heart* 2004; 90: 1281–1285. PMID: [15486121](#)
465. Noto N, Kato M, Abe Y, et al. Reassessment of carotid intima-media thickness by standard deviation score in children and adolescents after Kawasaki disease. *Springerplus* 2015; 4: 479. PMID: [26361580](#)
466. Ooyanagi R, Fuse S, Tomita H, et al. Pulse wave velocity and ankle brachial index in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2004; 46: 398–402. PMID: [15310302](#)
467. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, et al. Endothelial dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 189–196. PMID: [17345094](#)
468. Chen S, Lee Y, Crother TR, et al. Marked acceleration of atherosclerosis after *Lactobacillus casei*-induced coronary arteritis in a mouse model of Kawasaki disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: e60–e71. PMID: [22628430](#)