

小児科診療 UP-to-DATE

2020年8月11日放送

川崎病診断の手引き最新版(改訂6版)

日本大学 小児科
准教授 鮎澤 衛

はじめに

わが国の川崎病の患者数は年間15,000人以上が報告され、増加傾向が続いています。発見者の川崎富作先生は、大変残念なことに本年6月5日に亡くなりました。川崎病の原因はいまだに不明であり、原因診断ができないため、現在も、川崎先生が着目された臨床症状に基づいて診断されています。

「診断の手引き」は、1970年に初版が発行され、2002年に改訂5版となった後15年以上経過し、診療の実態に合わない部分も見られたため、日本川崎病学会で改訂委員会を組織し、2019年5月に改訂6版が発行されましたので、そのポイントを解説させていただきます。

川崎病の診断の手引きは、「主要症状と診断方法」「参考条項」「備考」から構成されています。今回の改訂の目的としては、早期に正確な診断を行うことを勧め、現在約20%にみられる不全型川崎病（以下「不全型」とします。）の診断方法を、できるだけ統一すること、さらに改訂4版のまま30年以上経過した参考条項の見直しを行うこととしました。

主要症状での主な変更点は、発熱の日数を記載しなくなったことと、発疹の中にBCG接種痕の発赤を含めるようにしたことで、改訂5版で進められた、早期診断、早期治療を可能にすることを目的としています。

熱に関する記述は、これまでは「5日以上続く発熱（ただし、治療により5日未満で解熱した

場合も含む)」とされてきましたが、川崎病の標準的治療である、免疫グロブリン大量静注療法（以下 IVIG とします。）によって、早期診断例では早期治療が増加し、最新の全国調査では 36% の例で第 4 病日以前に IVIG が開始されていました。それに伴い、冠動脈病変の発生率は低下しており、この傾向を維持するために、改訂 6 版としては、発熱について日数に条件をつけないこととしました。これまで、他に 4 症状あるものの、発熱 5 日目になるまで待機していた例を早期診断しやすくなると思われま

次に、BCG 接種痕の発赤ですが、これは以前から、初期診療において、川崎病に非常に特徴的な症状である という意見が多かった症状ですが、出現する年齢が限定されることと、欧米では BCG が定期接種されていないことから、これまで参考条項としていました。近年は、接種を行っているアジア、中南米諸国から川崎病の報告が増えており、この所見が初期診断に非常に有用であるとの意見が多く、今回の改訂では、全身的な不定形発疹がない場合でも、それを補う所見として、「発疹（BCG 接種痕の発赤を含む）」と変更しました。この所見は初発症状として現れることがほとんどであり、より早期に主要症状の 1 項目を満たす例が増えてくると思われま

さて、不全型の定義についてですが、委員会の中でも、どのような例を不全型としているか意見が分かれていましたが、委員全員が一致していた意見として、主要症状が 3 つ認められ、かつ冠動脈病変が認められる場合には不全型として診断し治療を行うべきであると考えていました。また、ほとんどの委員が、4 つの主要症状があれば、冠動脈病変がなくても不全型として診断し治療を行うべきであると考えていました。そこで今回は、この 2 つのパターンを不全型と診断して治療を進めるよう勧奨することとしました。

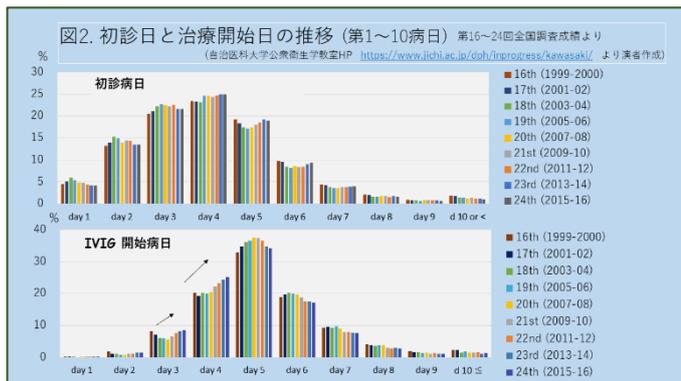
表 1 川崎病診断の手引き 改訂第6版 (その1)
 日本川崎病学会、特定非営利活動法人日本川崎病研究センター厚生労働科学研究難治性血管炎に関する調査研究班
 初版 1970年9月、改訂1版 1972年9月、改訂2版 1974年4月、改訂3版 1978年8月改訂4版 1984年9月、改訂5版 2002年2月、改訂6版 2019年5月

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. 両側眼結膜の充血
3. 口唇、口腔内、口唇の紅赤、いらご舌、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）指先からの脱皮
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。



（注）

それ以外の場合には、十分な鑑別診断を行い、次の参考条項の最初の群に挙げられた所見の有無を確認して検討していただきたいと思えます。

【冠動脈病変の定義】

主要症状が4つまたは3つである場合には、冠動脈病変の有無が診断に関わってきます。現在、冠動脈病変の診断は全て心エコーによって行われており、2016年に発行された日本人小児の冠動脈内径標準値により、Zスコアによる評価が可能になり、+2.5以上を冠動脈病変として定義することとしました。

参考条項の改訂は大幅に行われ、臓器別の所見を列挙する形式から、各所見の臨床的意義によって分類し直しました。

特に最初にまとめた所見は、川崎病に比較的特異性が高いものと思われ、主要症状での診断に迷う場合に有意義な所見と考えてください。

ここでは、最初の項としてまとめた川崎病に特異性が高いと思われる所見と、一般的な判定の目安を述べます。

病初期の肝トランスアミナーゼの上昇

ALT (GPT) 値が 50 IU / L を超える患者の割合は、6 か月から 4 歳までの患者では約 30%に見られ、10%以上が 200 IU / L より高値を示すとされています。IVIG 後は速やかに改善することが多いと思われます。

乳児の尿沈渣における白血球の増加

必ずしも乳児に限定される所見ではありませんが、初診時尿検査の白血球増加はしばしば見られ、川崎病では尿培養は陰性で、無菌性白血球尿が不全型を早期に疑うきっかけになるとされています。白血球尿を認める頻度は 79.8%とも言われます。乳児期の KD を疑わせる所見として有

表2 川崎病診断の手引き 改訂第6版 (その2)

【参考条項】

(1) 以下の所見および所見は、本症の鑑別上、疑念すべきものである。当症候が4つ以下でも、以下の所見があると川崎病が疑われる。

1. 病初期の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. 咽頭部の充血増強
4. 咽部または耳下腺のリンパ節の上昇
5. 心臓超音波検査での僧帽弁閉鎖不全・心臓拡張
6. 咽頭腫大
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発熱が長い。

1. 心拍亢
2. 血圧低下(ショック)
3. 麻疹性ウイルス
4. 驚愕発作

(3) 下記の要因は発熱がブロンチ肺炎に強く関連するとされ、不応的予測スコアを参考にすることが望ましい。

1. 咽の前方運動を伴う白血球増多
2. 血小版数低下
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増強
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. 干梅疹
2. 心電図・心音の異常、心電図変化、拡張などの早搏動脈
3. 消化器・腫瘍、嘔吐、下痢
4. 血液学検査の異常、軽度の貧血
5. 皮膚小結核、目の腫瘍
6. 呼吸器・喉頭、鼻汁、咽後水腫、眼瞼の異常発赤
7. 関節炎、腫脹
8. 神経細胞の神経増多、けいれん、頭部神経痛、四肢麻痺

【備考】

1. 急性期の死亡率は0.1%未満である。
2. 再発率は3~4%に、寛解率は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示すことが多い)の頻度は、半分以上は軽微。
4. 65%以上の主要症候に比べて低い。3歳以上では約90%に見られ、初発症候になることも多い。

連絡先: 日本川崎病学会事務局
〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22
E-mail: jkd-office@umin.org

表3 (鑑別診断1) 冠動脈の拡大性病変を合併する疾患としては、川崎病以外に以下のようなものが知られていることに注意する。

(1) 先天性・全身組織性	(3) 川崎病以外の血管炎・自己炎症性疾患
① 先天性冠動脈瘻	① SLE
② Noonan症候群類縁疾患	② 高安動脈炎
③ Williams症候群	③ 多発性結節性動脈炎
④ Ehlers-Danlos症候群	④ 若年性特発性関節炎
⑤ Marfan症候群	⑤ ベーチェット病(血管型)
(2) 感染性	⑥ IgG ₄ 関連血管炎
① エルシニア感染症	(4) 鎌状赤血球症
② EBウイルス感染症(慢性活動性EBウイルス感染症)	(5) 動脈硬化
	(6) 医原性

表4 (鑑別診断2) 川崎病と症状が類似し鑑別が必要な疾患には次のようなものがあるので鑑別の際に注意する。また、川崎病とこれらが合併することもあり得ると考えられている。

● 菌毒性	● ウイルス感染症	● 自己炎症性疾患
① Stevens-Johnson症候群	① EBウイルス(特に抗薬薬使用後)	① 若年性特発性関節炎
② 薬剤アレルギー	② アデノウイルス(咽頭結膜熱、流行性角結膜炎)	② 高安動脈炎
● 細菌感染症	③ エンテロウイルス(手足口病、ヘルパンギーナ、出血性結膜炎)	③ 周期性発熱症候群
① 溶連菌感染症	④ 突発性発疹	④ 血球貪食症候群
② 敗血症	⑤ 麻疹	
③ 化膿性頸部リンパ節炎	⑥ 風疹	
④ 咽後膿瘍	⑦ 伝染性紅斑	
⑤ 蜂窩織炎	⑧ パレコウイルス感染症	
⑥ 細菌性髄膜炎	⑨ デング熱	
⑦ 尿路感染症	⑩ Gianotti病	
⑧ エルシニア感染症	(Gianotti-Crosti症候群)	
⑨ マイコプラズマ感染症		
⑩ チフス・パラチフス		
⑪ 猫ひっかき病		
⑫ コッホ現象		

用です。

回復期の血小板増加症

よく知られている所見で、経過中の血小板数の最高値は、患者の約 60%が、50 万以上の血小板数を示すとされています。

BNP または NT-pro BNP の上昇

近年、種々のバイオマーカーが報告される中で、BNP または NT-pro BNP は、心不全と炎症の両方の重症度を反映し、結果も迅速に得られ、診断に有異議であると報告されています。カットオフ値により、66~98%の感度があるとされますが、正常値は、施設や患者の年齢で異なることに注意が必要です。

他に多くの有力なバイオマーカーがありますが、臨床的な迅速性の面では、今後、プロカルシトニン、D ダイマー、HDL コレステロール、コリンエステラーゼ、sIL-2R などは、データの集積によって、診断に役立つ可能性があると考えられます。

心エコー検査による僧帽弁逆流 (MR) または心嚢液

冠動脈以外の心臓合併症として診断上、有意義な所見で、全国調査では、心エコー検査による MR の発生率は、急性期 7.1%、心嚢液の発生率は 10%未満であると報告されているが、主要症状とともに出現していれば KD の可能性は考えるべきです。

胆嚢水腫

初期症状として、胆嚢腫大は特徴的であるが、消化器症状が重症化しないうちに発見される例が多いためか、最近あまり強調されていません。小児における胆嚢腫大の評価基準は、5 歳未満での正常上限は、短軸（前後径）で 3.0 cm、長軸（長さ）で 5.0 cm、および胆嚢壁の厚さ 3.0 mm が目安と考えられます。

低アルブミン血症または低ナトリウム血症

これらは血管炎による血漿漏出に伴う KD の特徴的な所見であり、ともに冠動脈病変や IVIG 不応例のリスク因子とされていますが、病日の影響が大きく、検査値の偏差が小さいため、実用的で信頼できるカットオフ値の決定が難しい面があります。全国調査によれば、初診時の血清アルブミン濃度は、26.3%の例で 3.2mg/dL 未満、62.6%が 3.6mg/dL 未満でした。初診時の血清ナトリウム濃度は、約 60%で 134mEq/L 未満でした。

今後課題として残った点として、これらの特徴的な所見のカットオフ値を組み合わせ、KD とそれ以外の発熱疾患とを鑑別するアルゴリズムやスコアリングの研究が必要と思われます。

また、参考条項の2～3群として、改訂5版までの参考条項をもとに、危急度が高い所見、免疫グロブリン抵抗性に強く関連し不応例予測スコアを参考にすることが望ましい所見、さらに非特異的だが川崎病で見られることがある所見としてまとめ直し、各所見の臨床的な意義を明確にしました。

最後に【備考】についてですが、ここには、患者家族に説明すべき本疾患の疫学的に重要な事項として、0.1%未満ではあるが死亡例がありうること、再発率、同胞発症もあることを説明するよう、これまで同様に記載してあります。男女比については現在もやや男児に多いことは同じであるが、診断時に特に説明する意味を持たないと考え、今回は削除しました。

また、主要症状の一つである非化膿性頸部リンパ節腫脹について、これまで年少児では頻度が65%とやや低いと記載していましたが、今回は、不全型の早期診断の一助になるよう、3歳以上ではむしろ頻度が高く同症状が90%以上に見られることや、発熱と共に初発症状である例が多いこと、その超音波検査所見が多房性であることなどを記載して注意を喚起しました。

表2 川崎病診断の手引き改訂第6版 (その2)	
<p>【参考条項】</p> <p>(1) 以下の症状および所見は、本症の臨床に、留意すべきものである。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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 発熱後のトランスアミンアーゼ値の上昇 2. 乳白色非化膿性膿液 3. 咽頭部の念小菌増殖 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・心腔拡張 6. 尿量減少 7. 低アルブミン血症・低ナトリウム血症 <p>(2) 以下の所見がある時は危急度が高い。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 心停止 2. 血圧低下 (ショック) 3. 痙攣性けいこ 4. 腎臓障害 <p>(3) 下記の要素は発熱がプロブリン抵抗性に強く関連するとされ、予後予測スコアを算出する際の留意点。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 熱の自力移動を伴う自発増多 2. 血小板数低下 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 	<p>(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)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 不飽和 2. 心電図・心音の異常、心電図変化、振盪などの非機軸動脈 3. 消化器・腫瘍、便秘、下痢 4. 血液検査値の経過、軽度の貧血 5. 皮膚小膿疱、爪の壊滅 6. 呼吸器・発熱、鼻汁、咽後水腫、肺野の異常陰影 7. 関節炎、痛風 8. 神経線維の神経増殖、けいれん、顔面神経麻痺、四肢麻痺 <p>【備考】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 急性期の致死率は0.1%未満である。 2. 再発率は3～4%に、寛治率は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見ることが多い) の頻度は、年少児では約 4. 65%と他の主要症状に比べて低いが、3歳以上では約90%に見られ、初発症状になることも多い。 <p style="text-align: right;">連絡先: 日本川崎病学会事務局 〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22 E-mail: jkd-office@umin.ac.jp</p>

以上、約15年ぶりに改訂した「川崎病診断の手引き改訂6版」の主な変更点について解説いたしました。この改訂によって、これまで診断がつけられず川崎病の治療を行う機会を逸したために心合併症を残すような例が、適切な時期に診断され治療を受けて、合併症なく回復できることを期待します。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>