

## 川崎病：心血管病変の予後とその管理

Long-term Prognosis and Management of Kawasaki Disease

石井 正浩

Masahiro ISHII, MD, FJCC

北里大学医学部小児科

## 要約

川崎病は、川崎富作博士により1967年わが国において初めて発見された疾患で、病態は全身の中小動脈の系統的血管炎であるが、未だ病因は不明である。免疫グロブリン治療が広く行われている現在においても4%–8%の患児に冠状動脈瘤を後遺症として発症させ、その4%に虚血性心疾患を引き起こし、その半数は突然死している。多くの川崎病既往児は、青年期へ達してきている。これらの患児たちの長期予後、特に成人期の動脈硬化病変への進展が危惧されているが未だ不明の点が多い。また、川崎病による冠動脈狭窄病変に対してカテーテル治療が試みられているが、それらの適応や長期の成績は未だ不明である。今後これら川崎病血管炎の遠隔期の問題は小児循環器科医と循環器内科医の協力の下解決する必要があると考える。

<Keywords> 川崎病  
血管内皮機能  
免疫グロブリン

J Cardiol Jpn Ed 2009; 4: 97 – 105

## はじめに

川崎病は、川崎富作博士により1967年わが国において初めて発見された疾患で、病態は全身の中小動脈の系統的血管炎であるが、未だ病因は不明である<sup>1,2)</sup>。免疫グロブリン治療が広く行われている現在においても4%–8%の患児に冠状動脈瘤を後遺症として発症させ、その4%に虚血性心疾患を引き起こし、その半数は突然死している<sup>3,4)</sup>。この病気は日本のみならず欧米、諸外国でも存在が認められ、子供の後天性心疾患の1番の原因疾患として広く認識されるようになってきた<sup>5)</sup>。川崎病の冠動脈瘤は、経過とともにその形態を変化させることが知られている。冠動脈瘤は、約半数が内膜の肥厚のため造影上は正常に見えるようになる。この現象を、血流の正常化 regression と呼ぶ<sup>3)</sup>。残りの半数は、血栓形成と再疎通を起こし、石灰化に富んだ硬い動脈硬化病変に似た構造となる(図1)。川崎病既往児が成人に達したとき、これらの血管病変が遠隔期にどのような経過をとるかまた、成人動脈硬化病変の危険因子となるのかについて現在不明である。

## 急性期治療

原因は、不明であるが臨床像や疫学的研究から何らかの感染因子が最も疑わしい。臨床症状としては、診断の手引に示される発熱を含めた主要6症状(表1)に加えBCG接種部位の再発赤が特徴的である。図2に考えられる病態生理と主要症状を示す。急性期治療の目標としては表2に示す4つの目標である(1)炎症をいかに保護するか、(2)血管炎の消炎をいかに図るか、(3)内皮細胞をいかに保護するか、(4)サイトカイン上昇をいかに遮断するかを中心にして治療をする。急性期治療は、まずアスピリン(30–50 mg/kg)と大量免疫グロブリン治療(2 g/kg/day)を中心に行う。この治療は、上記の4つの治療目標を満たしており、血管炎の消炎および内皮細胞の保護に関してアスピリンが有効であり、サイトカインの上昇を免疫グロブリン治療が抑える<sup>6–11)</sup>。また、ウリナスタチンは好中球のエラスターゼ活性を抑制する<sup>12,13)</sup>。大量免疫グロブリン治療に反応しない症例が約15%存在し、それらの症例に対して、ステロイドパルス療法や免疫グロブリン追加治療、血漿交換および抗サイトカイン療法が行われているが、現時点では、これら不応例に対する治療は確立されていない<sup>14–19)</sup>。Newbergerらは、川崎病の全例に初期治療として免疫グロブリン治療とステロイドパルス療法を併用する多施設研究を試みたが冠動脈瘤の発生

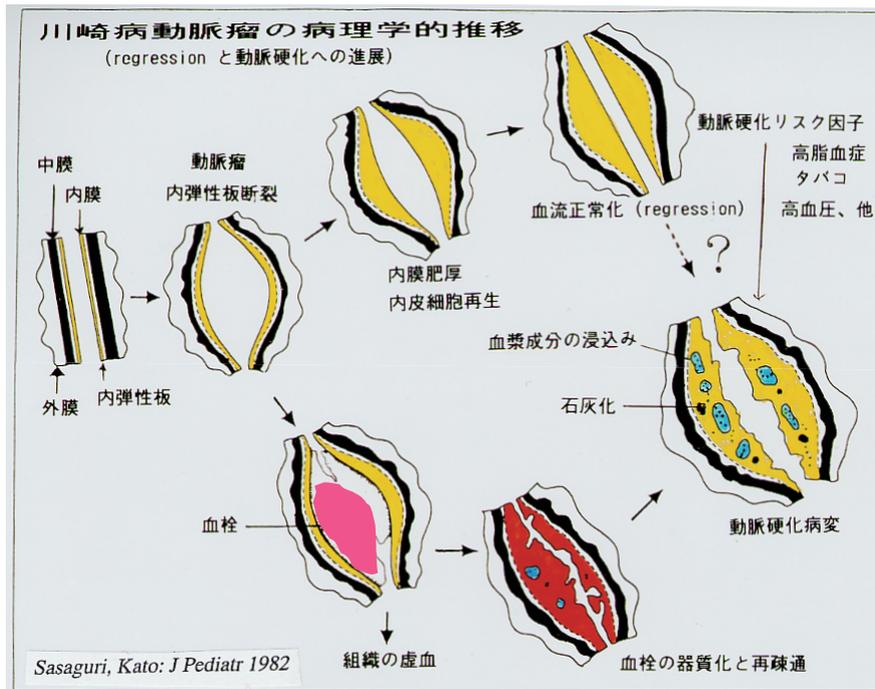


図1 川崎病血管炎の自然歴.

表1 川崎病の診断の手引き (改訂5版).

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 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)
- ② 四肢末端の変化：(急性期) 手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑。  
(回復期) 指先からの膜様落屑。
- ③ 不定形発疹。
- ④ 両側眼球結膜の充血。
- ⑤ 口唇、口腔所見：口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびらん性発赤。
- ⑥ 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹。

6つの主要症状のうち、5つ以上の症状を伴うものを本症とする。

ただし、上記6主要症状のうち、4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは心血管造影法で、冠動脈瘤 (いわゆる拡大を含む) が確認され、他の疾患が除外されれば本症とする。

頻度や有熱期間の短縮において免疫グロブリン治療単独と比較して良いという結果は得られなかった<sup>20)</sup>。しかし、治療開始前に臨床のデータを用いた免疫グロブリンの有効性予測スコアを用いて、反応不良と予測される群に対して最初の治療にステロイドを組み合わせた試みがされている<sup>21-24)</sup>。川崎病患者をこのように治療開始前に層別化してステロイドパルス療法を免疫グロブリン治療に併用すると有効であったとの報告もある<sup>25)</sup>。

急性期以降の治療

動脈瘤が残存した症例に対しては抗血栓療法が行われる<sup>26,27)</sup>。これは、動脈瘤内の血栓性閉塞の予防のみならず、遠隔期にみられる局所性狭窄の出現、進行の予防を目的とする<sup>26,27)</sup>。すなわち、血管内皮の保護、動脈瘤内の血流の乱れ、内膜刺激が血小板を活性化させ内膜肥厚を促進するのを防ぐことを意図している。通常少量のアスピリン (3-5 mg/kg) を1日1回投与する。ワーファリン投与については、

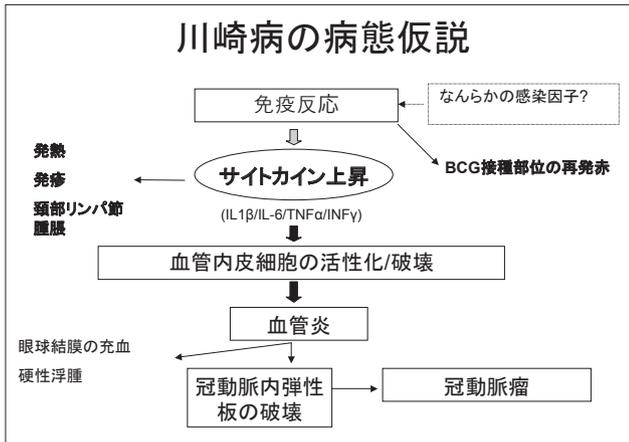


図2 川崎病の病態仮説。

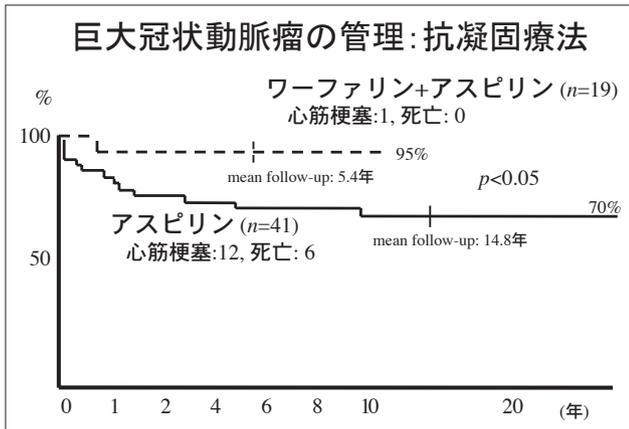


図3 アスピリンを中心とした抗血小板療法とワーファリンを併用した抗凝固療法の比較。

ワーファリン併用群で有意に心筋梗塞の発症が抑えられている。

至適投与量の問題などもあり、現時点では使用について議論が残っている。巨大冠状動脈瘤を持つ症例に関しては、ワーファリン投与を至適INR1.5-2.5で行うことにより重篤な副作用の出現無く予後を改善されたと報告されている(図3)<sup>28)</sup>。また、最近の多施設研究からもワーファリン投与の有効性が示唆されている<sup>29)</sup>。これは、巨大動脈瘤では、瘤内の血流が停滞するため血小板凝集能だけでなく線溶系全体を抑制しておく必要があると思われる<sup>28,29)</sup>。

### 遠隔期の川崎病血管病変の予後； 血管内皮機能からの検討

遠隔期の冠動脈病変については血管内皮機能の面から見

表2 急性期治療の目標。

何を指した治療を行うか？
<ul style="list-style-type: none"> <li>■炎症をいかに保護するか。</li> <li>■血管炎の消炎をいかに図るか。</li> <li>■内皮細胞をいかに保護するか。</li> <li>■サイトカイン上昇をいかに遮断するか。</li> </ul>
実際の対処法
<ul style="list-style-type: none"> <li>・アスピリン/ステロイド/ウリナスタチン</li> <li>・免疫グロブリン</li> <li>・血漿交換</li> <li>・抗サイトカイン療法</li> </ul>

た研究と血管内超音波を用いて壁構造から検討したいくつかの研究がある<sup>30-35)</sup>。アセチルコリンを冠動脈に注入すると、正常な内皮機能を有する冠状動脈では、受容体を介して内皮から一酸化窒素(NO)が放出され、それにより平滑筋の弛緩が惹起される。ところが内皮機能が低下している冠状動脈では、直接アセチルコリンの中膜の受容体に働き、血管が収縮する。Yamakawa, Iemuraらは、この方法を用いて遠隔期川崎病児の病変が残存している血管のみならず動脈瘤がregressionした冠動脈においても血管内皮機能が低下していることを報告した<sup>32,33)</sup>(図4, 5)。彼らの報告では、急性期に病変が生じなかった川崎病児の冠動脈血管内皮機能は正常に保たれているという結果であった(図5)。Mitaniらの報告では、regressionした部位のみでなく正常であった部位でも血管内皮機能が低下していることを報告している<sup>34)</sup>。また、彼らは、遠隔期において病変が残存している患児のみならずregressionした患児においても高感度CRPが高値を示し炎症が持続していることを報告している<sup>36)</sup>。これらのことより遠隔期川崎病の冠動脈は血管内皮機能に異常を来している症例があり、それらの症例では将来動脈硬化病変に進展することが危惧される。

### 遠隔期の川崎病血管病変の予後； 血管壁構造からの検討

川崎病児の遠隔期冠動脈の血管壁構造の検討には血管内超音波法(intravascular ultrasound imaging; IVUS)を用いた報告がある。Sugimuraらは、IVUSを用いて、冠動脈病変を持たない若年者においてIVUSで描出される冠動脈壁は1層構造であり、川崎病児においても冠動脈病変がな

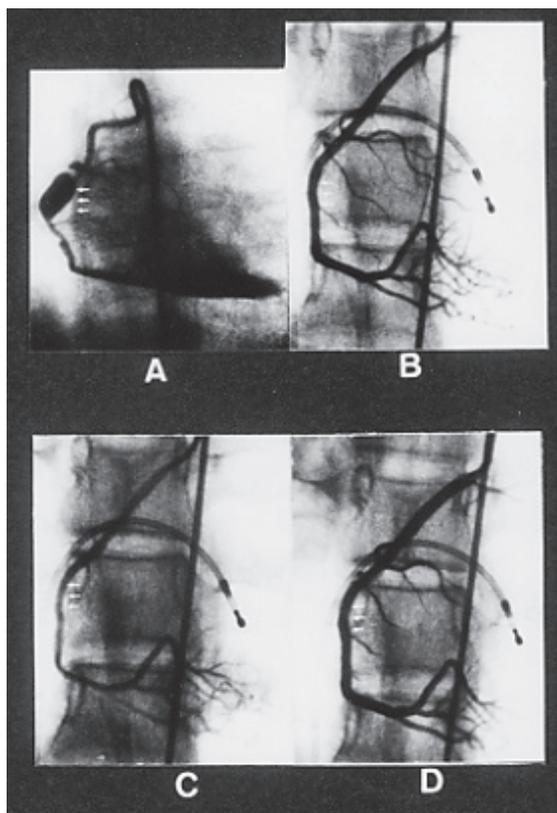


図4 動脈瘤が消退 (regression) した 16 歳女児のアセチルコリン負荷試験結果。  
 A: 初発時右冠動脈に動脈瘤を認める, B: 14 年後動脈瘤は消退している, C: アセチルコリン負荷後冠動脈瘤が消退した部が約 50% 収縮した, D: イソソルビド注入で拡張している。

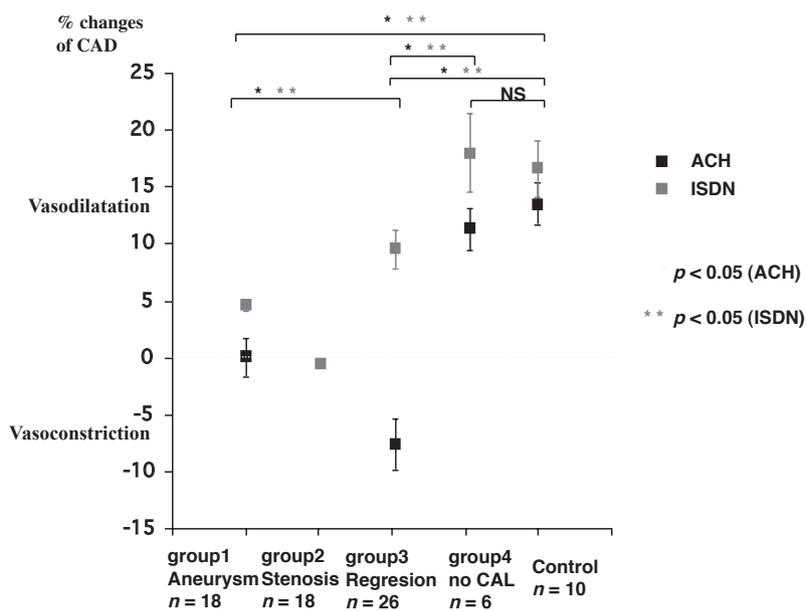


図5 発症より 10 年以上経過した川崎病既往児に対するアセチルコリン負荷試験の結果。  
 冠動脈病変が残存している部位のみならず regression した部位においても血管内皮機能の異常が認められる。

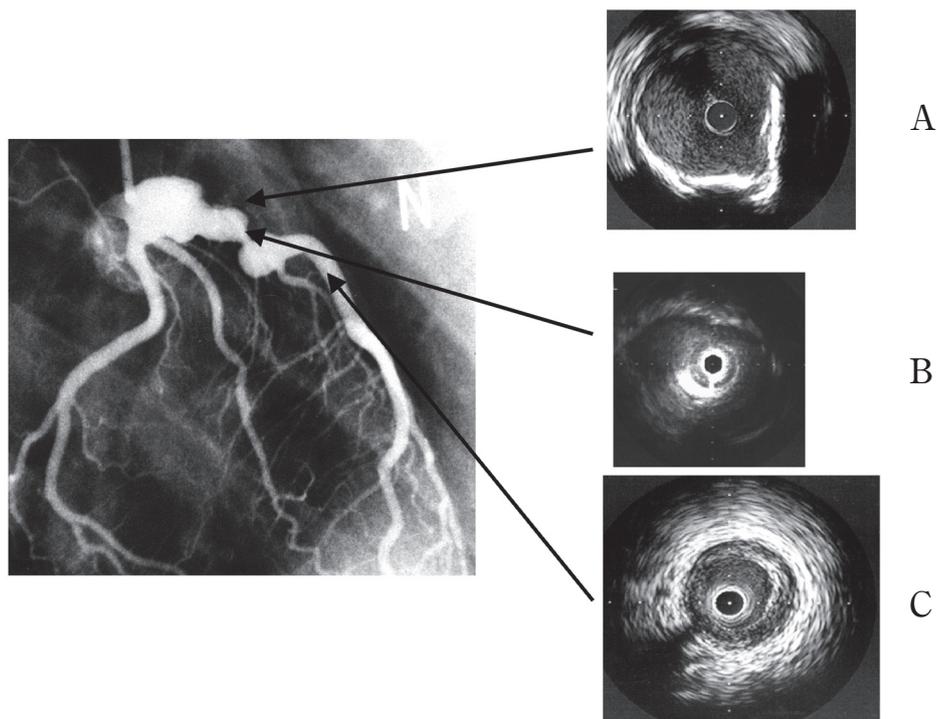


図6 血管造影とIVUS像。  
A：動脈瘤の部。 B：狭窄部。 C：動脈瘤が消退した部。

### Virtual Histology

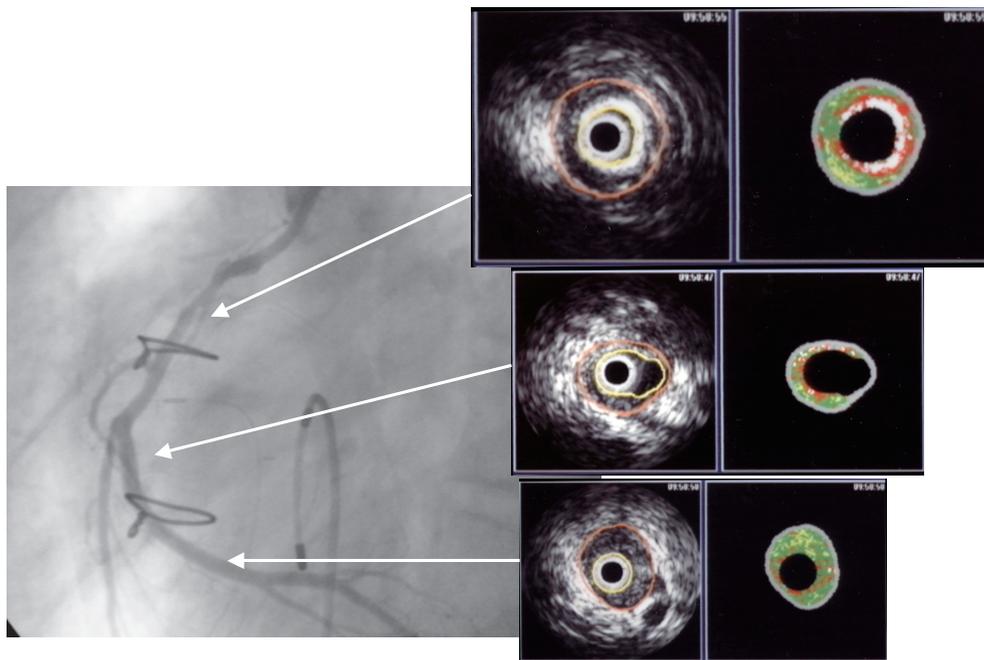


図7 15歳川崎病児の virtual histology IVUS による組織診断。  
狭窄部には石灰化像(白色)とともに脂肪成分に富んだ部分(黄色)を認めた。

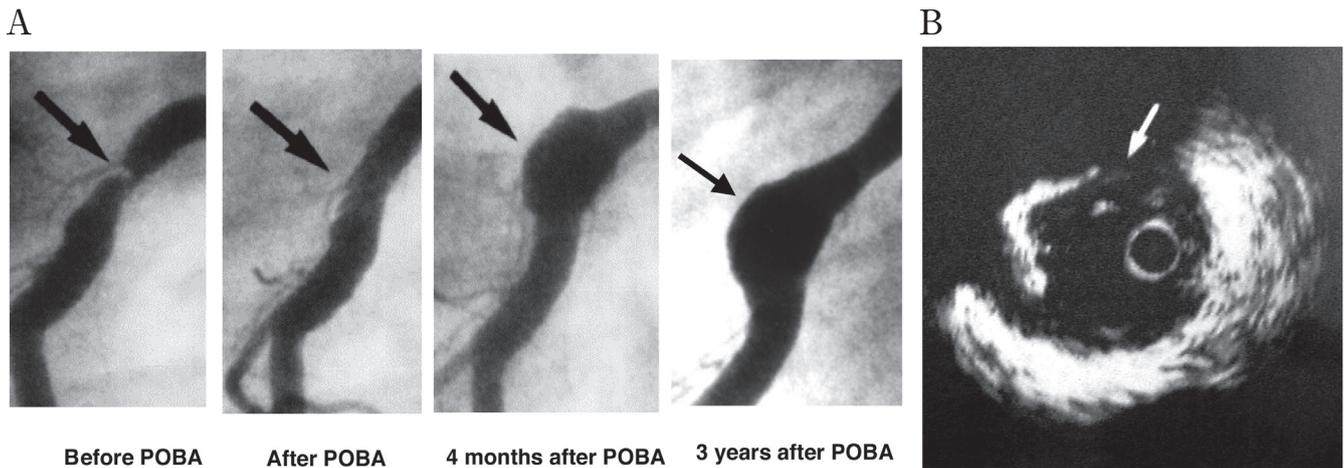


図8 POBA.

A: POBAを施行した13歳男児である。直後の冠動脈造影にて狭窄部の解除を認めているが、4カ月後のフォローアップ造影にて新生動脈瘤を認めた。

B: POBA直後のIVUS像である。POBAを施行した部位にIVUSにて内膜と中膜の解離を認める。これが、新生動脈瘤の原因と考える。

い部位では1層構造であること、regressionした部位において3層構造を示し、病変残存部位では石灰化病変や肥厚した内膜を認め動脈硬化病変と構造が似ていることを報告した<sup>30)</sup>(図6)。IVUSを用いて川崎病遠隔期の冠動脈病変を検討した他の報告においても同様に動脈硬化病変と同様の变化を示唆している<sup>31,33)</sup>。Mitaniらは、virtual histology IVUSを用いて、組織性状の詳細な検討を行った<sup>36)</sup>。これは、IVUSを用いてその部分の組織構造を色で現す方法で、より詳細な病理学的検討が可能である(図7)。この検討においても川崎病の冠動脈病変が動脈硬化病変に類似していることを報告されている<sup>36)</sup>。しかし、これらの検討はいずれも青年期までの検討であり、患児らが動脈硬化病変の後発年齢である中年期の検討はまだ行われていない。今後の、遠隔期の川崎病血管炎と動脈硬化病変の関係を検討する必要がある。

### 川崎病遠隔期病変に対するカテーテル治療

粥状動脈硬化を主体とする成人の冠動脈病変とは異なり、川崎病の冠動脈狭窄病変では高度の石灰化を伴うことが多い。このため、成人領域で用いられているカテーテル治療(Percutaneous catheter intervention; PCI)の適応や、成人のPCIをそのまま川崎病の病変に行うことは適当でなく場合によっては危険である<sup>37-39)</sup>。特に、川崎病に対するPCIは、開始されだしてから日が浅く遠隔期予後に関しては

不明な点が多い<sup>39-46)</sup>。川崎病冠動脈疾患におけるPCI、急性期成績および、その遠隔期予後について述べる。

川崎病における経皮的冠動脈バルーン形成術(Plain Old Balloon Coronary Angioplasty; POBA)は過去の報告では、発症より早期の症例(6年以内)では狭窄病変の解除に有効であるがそれ以上経過した例では有効率が低下する<sup>37,38,43)</sup>。これは、川崎病の狭窄病変は初期の頃には求心性の内膜肥厚が主であるが発症から5年頃より石灰化病変がみられはじめるためと考える。発症より8年経過した症例では高いバルーン拡張圧(13 atm)を用いて拡張し狭窄病変は解除できたが、新生動脈瘤の出現が4カ月後のフォローアップの血管造影にて認めたとの報告がある<sup>39)</sup>(図8A)。新生動脈瘤が発生する機序としては、高圧でバルーンを拡張したため内膜と中膜に解離が生じることが最も考えられる(図8B)<sup>39)</sup>。川崎病の冠動脈病変では成人に比しPOBA後に新生冠動脈瘤を合併する頻度が高い。この新生冠動脈瘤は高圧拡張が原因と考えられ、POBAの際の拡張圧は10気圧以下が推奨される。POBAは発症より早期の組織学的な石灰化がない症例が最も適していると考え<sup>38,39,43)</sup>。石灰化の評価には血管内エコー法(Intravascular Ultrasound; IVUS)が有用である<sup>30,31,47)</sup>。現在では新しいdeviceであるステントおよびロータブレーターなどの開発により従来治療困難であった発症より長期経過した高度の石灰化を持つ例においても治療が可能となってきている<sup>39-42,44-48)</sup>(図9)。ま

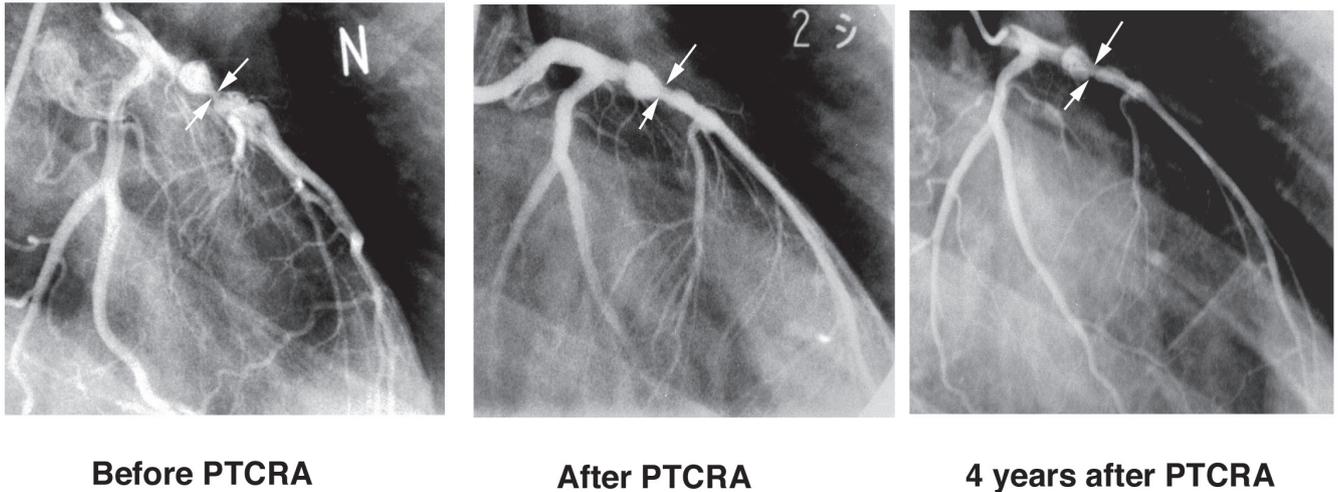


図9 16歳男児。

ロータブレーターを左冠状動脈高度狭窄病変に対して施行した。4年後のフォローアップ選択的冠状動脈造影上、再狭窄を認めていない。

た、IVUSの進歩により生体内での冠動脈組織性状の評価が可能となってきた<sup>31,33,36</sup>。Ishiiらは新しいdeviceを用いたカテーテル治療を20症例(3-24歳)の21高度狭窄病変(狭窄率75%以上)に対して施行した<sup>47</sup>。ステント植込み術7例7部位、ロータブレーター11例11部位、ロータブレーターとステント植込み術を組み合わせた方法を2例2部位に施行した。急性期の狭窄病変解除は19部位で成功した(90%)。カテーテル治療後4から6カ月時に全例、選択的冠状動脈造影とIVUSを施行した。再狭窄を認めた者は1例もなかった。3-4年の中期に選択的冠状動脈造影とIVUSを施行した症例は18症例でそれらの開存率は89%と非常によい値であったと報告されている<sup>47</sup>。川崎病に対するPCI、特にnew deviceを用いた治療は、治療技術や用具の進歩によりますます良い治療成績を示すと考えられる。IVUSを用いて組織性状にあった適切なdeviceを選択することで安全でかつ有効な治療が可能になると考えている<sup>47</sup>。多くのPCIを受けた患児は狭窄部の解除はできていても冠状動脈瘤は残存していることがほとんどで引き続き抗血栓療法を必要とすることが多い<sup>38-48</sup>。川崎病に対するPCIは、成人と異なり非常に長いフォローアップ期間が必要である。循環器内科のカテーテル専門医にきちんとキャリアオーバーすると同時に思春期・青年期特有の精神状態に詳しい小児科医や成人先天性心臓病専門医とともに、肉体的のみならず精神面においてもきめ細やかなフォローアップ体制が必要と考える。

## まとめ

川崎病の最初の報告から約40年が経過したが病因のみならず、川崎病血管炎の予後について不明な点が多々ある。さらに、急性期治療で効果がある免疫グロブリン治療が長期の冠動脈を含む血管へどの様な長期の効果を与えているのかも不明である。今後、成人へ達した患児を含め循環器内科医との協力の下さらなる研究が必要と考えられる。

## 文献

- 1) 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症候群. アレルギー 1967; 16: 178-222.
- 2) Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. Pediatrics 1974; 54: 271-276.
- 3) Kato H, Koike S, Yamamoto M, Ito Y, Yano E. Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. J Pediatrics 1975; 86: 892-898.
- 4) Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Hashino Y, Maeno Y, Kazue T, Eto G, Yamakawa R. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10- to 21 year follow-up study of 594 patients. Circulation 1996; 94: 1379-1385.
- 5) Senzaki H. Long-term outcome of Kawasaki disease. Circulation 2008; 118: 2763-2772.
- 6) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, Baba K, Mori C. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. Lancet 1984; 2: 1055-1058.

- 7) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, Glode MP, Mason WH, Reddy U, Sanders SP, Shulman ST, Wiggins JW, Hicks RV, Fulton DR, Lewis AB, Leung DYM, Colten T, Rosen FS, Melis ME. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 315: 341-347.
- 8) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Co Lan SD, Duffy E, Fulton DR, Glode MP, Mason WH, Meissner HC, Rowley AH, Shulman MP, Reddy V, Sundel RP, Wiggins JW, Colton T, Melish MF, Rosen FS. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633-1639.
- 9) Sato N, Sugimura T, Akagi T, Yamakawa R, Hashino K, Eto G, Iemura M, Ishii M, Kato H. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: assessment of clinical aspects and cost effectiveness. *Pediatrics Int* 1999; 41: 1-7.
- 10) 日本小児循環器学会 学術委員会. 川崎病急性期治療のガイドライン. *日小循誌* 2004; 20: 54-62.
- 11) Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, Nakamura Y, Yanagawa H, Matsuishi T. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the Nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004; 144: 496-499.
- 12) Nakano M, Kamiyo Y, Toyooda M. Preventive effects of urinastatin for coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease. In Kato H, ed. *Kawasaki disease; proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium*, Fukuoka, Japan, 22-25 May 1995. New York: Elsevier; 1995. p. 364-371.
- 13) Zaitsumi M, Hamasaki Y, Tashiro K, Matsuo M, Ichimura T, Fujita I, Tasaki H, Miyazaki S. Ulinastatin, an elastic, inhibits the increased mRNA expression of prostaglandin H2 synthase-type 2 in Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2000; 181: 1101-1109.
- 14) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996; 128: 146-149.
- 15) Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001; 43: 211-217.
- 16) Ogata S, Bando Y, Kimura S, Ando H, Nakahata Y, Ogihara Y, Kaneko T, Minoura K, Kaida M, Yokota Y, Ishii M. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol* 2009; 53: 15-19.
- 17) Mori M, Imagawa T, Katakura S, Miyamae T, Okuyama K, Ito S, Nakamura T, Kimura H, Yokota S. Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin. *Mod Rheumatol* 2004; 14: 43-47.
- 18) Weiss JE, Eberhard BA, Chowhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004; 31: 808-810.
- 19) Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, Balfour I, Shen CA, Mocol ED, Shulman ST, Mekish ME. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005; 146: 662-667.
- 20) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, Atz AM, Li JS, Takahashi M, Baker AL, Colan SD, Mitchell PD, Klein GL, Sundel RP; Pediatric Heart Network Investigators. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 663-675.
- 21) Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, Matsuishi T. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006; 149: 237-240.
- 22) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; 113: 2606-2612.
- 23) Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, Kogaki S, Hara J. 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.
- 24) Ogata S, Ogihara Y, Nomoto K, Akiyama K, Nakahata Y, Sato K, Minoura K, Kokubo K, Kobayashi H, Ishii M. Clinical score and transcript abundance patterns identify Kawasaki disease patients who may benefit from addition of methylprednisolone. *Pediatr Res*. in press.
- 25) Okada K, Hara J, Maki I, Miki K, Matsuzaki K, Matsuoka T, Yamamoto T, Nishigaki T, Kurotobi S, Sano T, the Osaka Kawasaki Disease Study Group. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 181-185.
- 26) 2001-2002 年度合同研究班報告. 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. *Circ J* 2003; 67: Suppl IV: 1111-1152.
- 27) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 2747-2771.
- 28) Sugahara Y, Ishii M, Muta H, Iemura M, Matsuishi T, Kato H. Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 398-401.
- 29) Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, Ayusawa M, Ogawa S, Matsuishi T. 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.
- 30) Sugimura T, Kato H, Inoue O, Fukuda T, Sato N, Ishii M, Takagi J, Akagi T, Maeno Y, Kawano T, Takagishi T, Sasaguri Y. Intravascular ultrasound of coronary arteries in children: assessment of the wall morphology and the lumen after Kawasaki disease. *Circulation* 1994; 89: 258-265.
- 31) Suzuki A, Yamagishi M, Kimura K, Sugiyama H, Arakaki Y, Kamiya T, Miyatake K. 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.
- 32) Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Eto G, Iemura M, Tsutsumi T, Kato H. Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease: Evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1074-1080.
- 33) Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long-term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki Disease: vascular wall morphology and function. *Heart* 2000; 83: 307-311.
- 34) Mitani Y, Okuda Y, Shimpo H, Uchida F, Hamanaka K, Aoki K, Sakurai M. Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki disease. *Circulation* 1997; 96: 454-461.
- 35) Mitani Y, Ohashi H, Sawada H, Ikeyama Y, Hayakawa H, Thkabayashi S, Maruyama K, Shimpo H, Komada Y. 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.
- 36) Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H, Aoki K, Ohashi H, Matsumura M, Kuroe K, Shimpo H, Nakano M, Komada Y. 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.
- 37) Nishimura H, Sawada T, Azuma A, Kohno K, Katsume H, Nakagawa M, Sakata K, Hamaoka K, Onouchi Z. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in a patient with Kawasaki disease: a case report of an unsuccessful angioplasty. *Jpn Heart J* 1992; 33: 869-873.
- 38) Ino T, Akimoto K, Ohkubo M, Nishimoto K, Yabuta K, Takaya J, Yamaguchi H. Application of percutaneous transluminal coronary angioplasty to coronary arterial stenosis in Kawasaki disease. *Circulation* 1996; 93: 1709-1715.
- 39) Kato H, Ishii M, Akagi T, Eto G, Iemura M, Tsutsumi T, Ueno T. Interventional catheterization in Kawasaki disease. *J Intervent Cardiol* 1998; 11: 355-361.
- 40) Satler LF, Leon MB, Kent KM, Pichard AD, Martin GR. Angioplasty in a child with Kawasaki disease. *Am Heart J* 1992; 124: 216-219.
- 41) Hijazi ZM, Smith JJ, Fulton DR. Stent implantation for coronary artery stenosis after Kawasaki disease. *J Invasive Cardiol* 1997; 9: 534-536.
- 42) Sugimura T, Yokoi H, Sato N, Akagi T, Kimura T, Iemura M, Nobuyoshi M, Kato H. Interventional treatment for children with severe coronary artery stenosis with calcification after long-term Kawasaki disease. *Circulation* 1997; 96: 3928-3933.
- 43) Ogawa S, Fukazawa R, Ohkubo T, Zhang J, Takechi N, Kuramochi Y, Hino Y, Jimbo O, Katsube Y, Kamisago M, Genma Y, Yamamoto M. Silent myocardial ischemia in Kawasaki disease: evaluation of percutaneous transluminal coronary angioplasty by dobutamine stress testing. *Circulation* 1997; 96: 3384-3389.
- 44) Akagi T, Ogawa S, Ino T, Iwasa M, Echigo S, Kishida K, Baba K, Matsushima M, Hamaoka K, Tomita H, Ishii M, Kato H. Catheter interventional treatment in Kawasaki disease: a report from the Japanese pediatric interventional cardiology investigation group. *J Pediatr* 2000; 137: 181-186.
- 45) Oda H, Miida T, Ochiai Y, Toeda T, Higuma N, Ito E. 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 Intervent Cardiol* 1997; 10: 375-380.
- 46) Ueno T, Kai H, Ikeda H, Hashino T, Imaizumi T. Coronary stent deployment in a young adult with Kawasaki disease and recurrent myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1999; 22: 147-149.
- 47) Ishii M, Ueno T, Ikeda H, Iemura M, Sugimura T, Furui J, Sugahara Y, Muta H, Akagi T, Nomura Y, Homma T, Yokoi H, Nobuyoshi M, Matsuishi T, Kato H. 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.
- 48) Tsuda E, Miyazaki S, Yamada O, Takamuro M, Takekawa T, Echigo S. Percutaneous transluminal coronary rotational atherectomy for localized stenosis caused by Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 447-453.