

川崎病の治療と長期管理に関する研究

主任研究者 加藤裕久 久留米大学医学部主任教授

研究要旨：本研究では、川崎病による突然死や虚血性心疾患への進展をどのように予防するか、心血管後遺症をすでに持つ患児に対していかに有効な治療・管理をするかを目的としている。特に以下に述べる4つの項目について重点的に検討をなした。1) 川崎病心血管後遺症の長期予後の追跡調査、2) 川崎病急性期における医療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立、3) 川崎病血管炎は成人動脈硬化のリスクか、4) 川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成、である。

分担研究者名：

原田研介（日本大学医学部小児科教授）

尾内善四郎（京都府立医科大学小児科教授）

賀藤 均（東京大学医学部小児科講師）

神谷哲郎（国立循環器病センター小児科部長）

馬場 清（倉敷中央病院小児科医長）

上村 茂（和歌山県立医科大学小児科助教授）

佐地 勉（東邦大学医学部教授）

しては、各班員が追跡調査を行なっている川崎病罹患児の長期例につき、その予後、心血管障害のスペクトラム、頻度および発生時期、最も重篤な心血管後遺症である心筋梗塞や死亡例の実態についての検討を開始した。2) 川崎病急性期における医療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立としては、現在各施設で行なわれているガンマグロブリン療法について、一回投与量、投与回数、総投与量などを調査し、発熱期間、心血管合併症の頻度などについて、検討することにした。同時に、ガンマグロブリン療法が不応だった症例に対してどのような治療法があるのかについて、研究班で検討することになった。また川崎病急性期の種々の因子（細胞接着因子、血中一酸化窒素酸化物、血管リモデリング関連因子）と冠動脈病変の関連について多方面より検討がおこなわれた。川崎病の冠状動脈狭窄に対するカテーテル治療の有効性について報告した。3) 川崎病血管炎は成人動脈硬化のリスクか、という項目に関しては、血管内エコー法を用いた冠動脈内皮機能の検討や、剖検例による冠動脈病変の病理学的検討が行われた。4) 川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成としては、ガンマグロブ

A. 研究目的

本研究では、川崎病による突然死や虚血性心疾患への進展をどのように予防するか、心血管後遺症をすでに持つ患児に対していかに有効な治療・管理をするかを目的としている。特に以下に述べる4つの項目について重点的に検討を行うことにして。1) 川崎病心血管後遺症の長期予後の追跡調査、2) 川崎病急性期における医療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立、3) 川崎病血管炎は成人動脈硬化のリスクか、4) 川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成、である。

B. 研究方法

川崎病心血管後遺症の長期予後の追跡調査と

リン不応例に対する治療法の確立を主体に今後の検討を行っていくこととした。

C. 結果と考察

今年度の研究として、長期予後に関する研究として加藤らは、川崎病患児の冠状動脈狭窄に対するカテーテル治療の有効性について検討した。これによると従来からの Percutaneous transluminal coronary angiography (PTCA)にとどまらず、stent implantation や percutaneous transluminal coronary rotational ablation (PTCRA)が、遠隔期の冠状動脈狭窄病変に対して高い有効性をもつことを明らかにした。また川崎病冠状動脈疾患におけるカテーテル治療の適応基準として 1. 冠動脈の入口部狭窄でないこと、2. 分岐部狭窄でないこと、3. 多枝病変でないこと、4. 完全閉塞でないこと、5. 重度の狭窄 (75%以上) とした。特に川崎病の冠状動脈狭窄病変が進行性の経過をとることが多いことや突然死の原因となることなどを考慮し、成人領域の適応基準と異なり、必ずしも虚血所見を必要とせず、虚血性心疾患へ進行することを予防する適応を考慮する必要があることを提言した。同様に神谷らも重症冠状動脈狭窄病変に対する PTCRA の有効性を報告した。今後、多施設での検討、また遠隔期成績についての評価が必要になってくると思われる。また上村らは三次元核磁気共鳴画像を用いた急性期の冠状動脈瘤の立体構築を試み、乳幼児であっても動脈瘤形態を三次元評価可能であることを報告した。血流情報も同時に評価できる可能性がある。原田らは川崎病冠状動脈障害例において心電図同期心筋 SPECT を用いて、心機能および心筋血流同時評価をおこなった。エルゴメータまたは ATP 負荷を用いた ^{99m}Tc -tetrafosmin 心筋イメージング像を三次元自動解析装置をもち

いて評価し、壁運動異常の評価を行なった。これによって虚血および梗塞心筋の診断精度を向上させる事ができることを証明した。馬場らは川崎病罹患症例の内 15 歳以上の 428 例を対象とし、現在の状況を解析し今後の経過観察を行なう上で、何に注目すべきかについて検討した。それによると、冠動脈障害が残存する 34 例中 20 例が服薬が望ましいと判断されたが、内 4 例では息薬が認められ、患児自身に対する教育の重要性を指摘した。

ガンマグロブリン治療に関する研究として佐地らは、ガンマグロブリン治療不応例に対するウリナスタチン療法の有用性を検討した。ウリナスタチン投与によって血中一酸化窒素化合物 ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) が有意に低下することを明らかにし、ウリナスタチン療法は急性期治療として有用であることを報告した。加藤らは、ガンマグロブリン治療不応例に対するステロイドパルス治療の有効性と問題点について前方視的に検討を行っていることを報告した。

動脈硬化病変に関する検討として、加藤らは川崎病急性期における細胞接着因子 (セクレチンファミリー) の動態を明らかにし、E-セレクチンは冠状動脈障害の予測因子となり得る可能性を示唆した。また尾内らは川崎病における細胞外基質の分解に重要な働きをする酵素群のひとつである MMP-1, -2, -9 と MMP 阻害因子である TIMP-1, -2 と血管内皮細胞と平滑筋細胞との関連を検討した。それによると血中 MMP-1 と TIMP-1 は川崎病初期において有意な上昇が認められ、ガンマグロブリン治療治療後は減少してゆく傾向が認められた。このため川崎病血管障害/病態形成に MMP-1 と TIMP-1 がともに関与している可能性があり、これらの産生細胞として血管内皮細胞や平滑筋細胞の関与が推測さ

れた。またガンマグロブリンの作用機序に MMP-1 と TIMP-1 の産生抑制効果が関与していると考えられ、特に MMP-1/TIMP-1 のバランス調整が重要とした。また川崎病血中の MMP-9 産生促進因子として IL-1 β 、IL-6、TNF- α が、抑制因子として INF- γ などのサイトカインが関与していると結論した。賀藤らは、川崎病が認知される以前（昭和 30 年代）の川崎病類似疾患を検討し、剖検例の冠動脈病変を含めその異同について検討した。

E. 結論

本年度に得られた上記結果は、川崎病心血管後遺症の長期的予後の解明と川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成に有力な基礎データとなり、来年度以降の共同研究へ受け継がれる。

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

川崎病の治療と長期管理に関する研究
主任研究者 加藤裕久（久留米大学小児科）

研究要旨 川崎病児の冠状動脈狭窄に対するcatheter interventionの有効性が明らかになった。

A.研究目的

川崎病後の狭窄病変に対し従来からのpercutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)だけでなくpercutaneous transluminal coronary rotational ablation (PTCRA)やstent implantationなどのnew deviceも使用されるようになってきている。しかし、川崎病後の狭窄病変に対するそれらcatheter coronary interventionの有効性および予後に関する報告は少ない。本研究の目的は川崎病児のcatheter coronary interventionの有効性および予後を検討すること

B.研究方法

対象は1994年7月よりcoronary interventionを施行した冠動脈に狭窄病変を持つ6才から24才の17症例である。血栓へ直接t-PAをスプレー状に投与するPulse Infusion Thrombolysis (PIT)法1例、PTCA2例3部位、PTCRA 9例10部位、stent implantation 7例9部位である。この中にPTCRA+stent implantation 1例、rescue PTCA+PIT1例を含む。中期および遠隔期の評価は冠状動脈造影および血管内超音波法(IVUS)にて行なった。

C.研究結果

急性期の結果は、PTCA50%、PTCRA90%、stent implantation 89%の成功率をもって十分な冠状動脈の拡大が可能であった。PTCAにて不成功な1例にPITを加え、またPTCRAで十分な拡張ができなかった1例にstent implantationを加えることで十分な拡張が得られた。最小血管径はstent implantationがPTCRAに比して有意に大きなものが得られた。中期および遠隔期に冠状動脈造影にて再狭窄を認めた例はなく、IVUSにて新生内皮の異常増殖も認めなかった。しかし、PTCA1例、PTCRA1例およびstent implantation1例に新生動脈瘤を認めた。

D.考察

川崎病冠状動脈疾患におけるカテーテル治療の適応について現在確立されたものはまだない。適応基準について考案した。1.入口部病変でないこと2.分岐部病変でないこと3.多枝病変でないこと4.完全閉塞でないこと、5.重度の狭窄病変を持つ者(75%以上)、である。成人領域の適応基準と大きく異なるのは必ずしも虚血所見を持つ例だけに限らない点と考える。特に左冠状動脈主幹部に狭窄病変を持つ者は、突然死の危険率が高いため虚血所見がなくとも治療の適応と考えている。

E.結論

川崎病冠状動脈疾患におけるカテーテル治療の進歩により急性心筋梗塞の致命率の低下が期待されるが、本法はまだ新しく今後の長期間の細やかな観察が必要である。

F.研究発表

1.論文発表

Kato H, Ishii M, Akagi T, Eto G, Iemura M, Tsutsumi T, Ueno T. Interventional catheterization in Kawasaki disease. J Interven Cardiol 1998;11:355-361

2.学会発表

Ishii M, Ueno T, Iemura M, Akagi T, Kato H. Intracoronary stent implantation with ultrasound guidance for severe coronary artery stenosis after Kawasaki disease. 47th Annual Scientific Session American college of Cardiology, Atlanta, 1998

G. 知的所有権の取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

川崎病の治療と長期管理に関する研究
主任研究者 加藤裕久（久留米大学小児科）

研究要旨 川崎病急性期における細胞接着分子（セレクトインファミリー）の動態が明らかになり、冠状動脈障害の予測因子となりうることが明らかになった

A.研究目的

細胞接着分子は、炎症の過程において重要な役割をする事が知られている。細胞接着分子であるP-セレクトインは血小板、E-セレクトインは血管内皮またL-セレクトインは白血球に主に存在する。川崎病は全身の中動脈を中心とした血管炎で血管内皮に障害を持つことが知られている。本研究の目的は川崎病急性期における細胞接着分子の動態を明らかにし、それらが川崎病による冠状動脈障害の予測因子になり得るかどうか検討することである。

B.研究方法

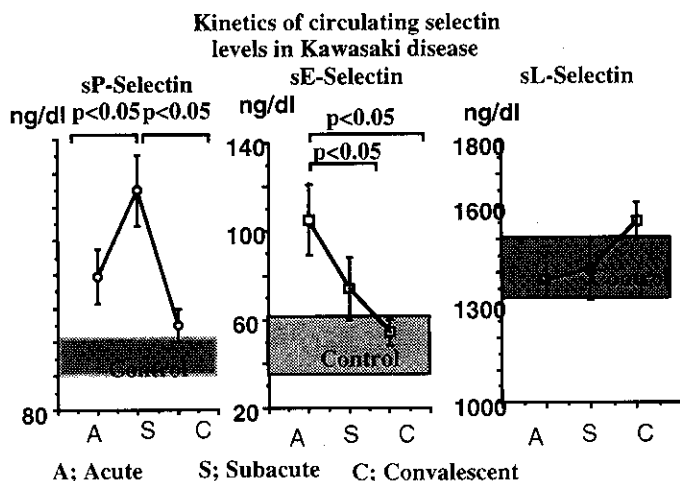
対象は川崎病児30例および年齢を一致させた対照児10例である。川崎病児は、後方視的に以下の2群に分類した。1群（冠状動脈瘤を生じた12例）、2群（冠状動脈瘤を生じなかった18例）とした。川崎病児においては、細胞接着分子であるP-セレクトイン、E-セレクトイン、L-セレクトインは、ELISA kitを用いて急性有熱期（3-7病日）、亜急性解熱期（9-20病日）、慢性期（29-75日）に測定した。

C.研究結果

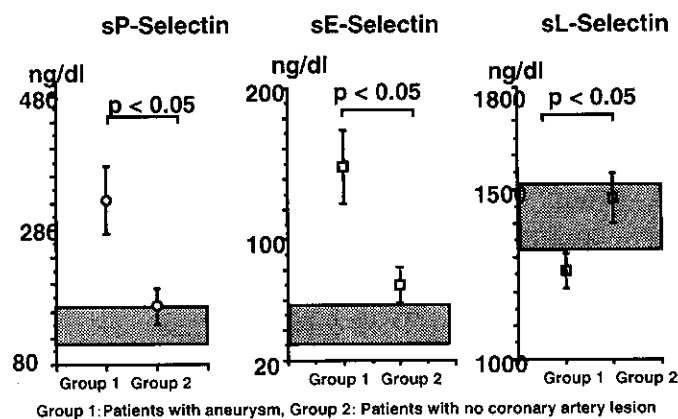
川崎病における細胞接着分子の動態はP-セレクトインは亜急性期に最も高い値を示し、E-セレクトインは急性期に最高値を示した。L-セレクトインは、慢性期に上昇を示した。1群と2群間の比較では、急性期、亜急性期においても、P-セレクトイン、E-セレクトインは、冠状動脈瘤を持つ患児において有意な上昇を認められた。

D.考察

川崎病において病態生理の解明および治療戦略を立てる上において血管炎の重傷度を定量的に正確に把握することは重要である。現在までに報告されている各種の炎症マーカーは、必ずしも冠状動脈傷害の予測因子とは、なりえてなかった。しかし、セレクトイン、特にE-セレクトインは急性期より有意な上昇を示し冠状動脈障害の予測因子となり得る可能性が示唆された。



Plasma levels of adhesion molecules in acute phase of Kawasaki disease



E.結論

細胞接着因子（セレクトインファミリー）は、川崎病における冠状動脈障害の予測因子となりうることを示唆された。

F.研究発表

2.学会発表

Ishii M, Ikeda H, Sugimura T, Iemura M, Akagi T, Kato H. Soluble form of P-, E-, and L-selectins in children with Kawasaki disease 71th Scientific Session American Heart Association, Dallas, 1998

G. 知的所有権の取得状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

川崎病冠動脈障害における心電図同期心筋 SPECT の有用性

分担研究者 原田研介, 唐澤賢祐, 山菅正郎, 鮎沢 衛, 能登信孝,
日本大学医学部小児科

研究要旨: 心電図同期心筋 SPECT の 3 次元自動解析法(Quantitative Gated SPECT: QGS)を用いて, 川崎病冠動脈障害 16 例における心機能及び心筋血流同時評価の有用性を検討した. 心電図同期心筋 SPECT はエルゴメーターまたは ATP 負荷で ^{99m}Tc - tetrofosmin を使用して行った. QGS による壁運動異常の陽性率および QGS と左室造影から算出した左室拡張末期容積, 左室駆出率を比較した. QGS と左室造影の比較($n=11$)では左室拡張末期容積は $r=0.90$, $p<0.01$, 左室駆出率は $r=0.64$, $p<0.05$ で相関を認めた. 有意狭窄性病変に関する QGS による壁運動異常の診断能は感度 92% (12/13), 特異度 67%(2/3)であった. 自動解析不能は年少例と肝集積近接例の 25% (4/16)であり, 補正が必要であった.

QGS は心筋血流イメージに加え心機能同時評価が可能であり, 虚血および梗塞心筋の診断精度を向上できると考える.

A. 研究目的

最近, Germano G らにより開発された心電図同期心筋 SPECT の 3 次元自動解析法(Quantitative Gated SPECT: QGS)が導入され¹⁾, 多方向からの 3 次元画像による心機能評価が可能になった. 今回, ^{99m}Tc - tetrofosmin (Tf) による心電図同期心筋 SPECT を用いて, 川崎病冠動脈障害例における心機能及び心筋血流同時評価の有用性を検討した.

B. 研究方法

対象は川崎病後冠動脈障害で有意狭窄性病変 13 例を含む 16 例で, 年齢は 1 歳から 25 歳(平均 12.1 歳)である. 心筋 SPECT はエルゴメーターまたは ATP 負荷後に Tf を静注し 0.5-1 時間後に負荷後像を撮像し, その後, 初期投与の倍量の Tf を静注し安静時像を撮像した. 心電図同期心筋 SPECT のデータ収集は低エネルギー高分解能コリメーターを装着した 2 検出型 SPECT 装置, 島津 PRISM2000 を用いて 64x64 マトリクスで R-R 間隔を 16 分割, 1 方向 30-40 秒で 360 度収集を行った. QGS と左室造影(LVG)から算出した左室拡張末期容積(EDV), 左室駆出

率(EF)を比較検討した. また, 心筋血流イメージと QGS による壁運動異常(WMA)の陽性率に関する同時評価を行った.

C. 研究結果

QGS と左室造影の比較($n=11$)では EDV は $r=0.90$, $p<0.001$, EF は $r=0.64$, $p<0.05$ で相関を認め, EDV は QGS の方が左室造影の所見より低値になる傾向を認めた (図 1).

有意冠動脈狭窄性病変に関する WMA の診断能は感度 92% (12/13), 特異度 67% (2/3)であった. 負荷後像と安静時像の比較では, 安静時像より負荷後像の WMA 陽性は 8 例で虚血性変化の陽性が

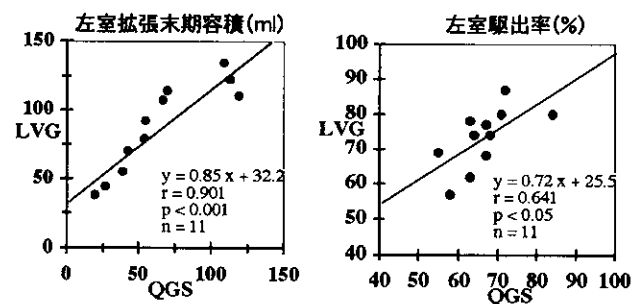
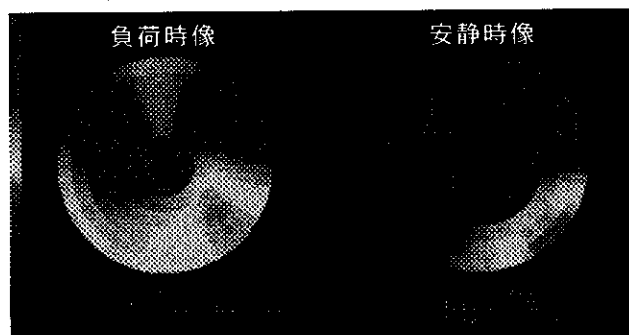


図 1 QGS 心機能評価と左室造影所見の比較

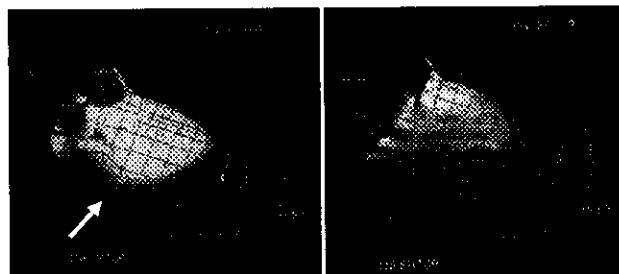
88%であった。負荷後像より安静時像のWMA陽性は3例で虚血性変化の少ない陳旧性梗塞例であった。自動解析不能は25% (4/16)で年少例の収縮期心内壁の描出困難3例と肝集積の近接1例で補正を必要とした。

図2は、川崎病後右冠動脈瘤閉塞後再疎通と左冠動脈瘤を認め、心筋梗塞の既往をもつ4歳、男児の心筋血流イメージをpolar mapで表示した。負荷時像で左室後中隔から下壁にかけて灌流低下を認め、安静時像で同部位の部分的なfill-inを認めた。図3は同症例のQGS三次元表示を示した。外側のwireは心外壁、内側



4歳、男児、心筋梗塞既往。
LAD冠動脈瘤、RCA閉塞後再疎通。

図2 ^{99m}Tc tetrofosmin 心筋 SPECT
心筋血流 polar map 表示



EDV=34ml, ESV=18ml, EF=49% EDV=43ml, ESV=16ml, EF=63%

負荷後像 安静時像

図3 QGS 3次元表示

のwireは拡張末期心内壁を示し、最内壁は収縮末期心内壁を示す。負荷後像で矢印に示す左室後壁のhypokinesisと左室駆出率の低下を認め、安静時像で壁運動は改善している。

D. 考察

QGSは、1995年にGermanoらが開発した左室辺縁を描出するための3次元自動解析プログラムである。この解析法

の優れた点は、非常に短時間で再現性の優れた結果が得られ、従来の心筋血流イメージング核種を用いて行うことができる。その有用性を生かすためには2から3検出器を持つ最新の装置が必要であり、感度が高く情報量を減らさずに収集時間を短縮し小児でも耐えうるプロトコールで行うことが必要である。QGSを用いることにより心筋血流イメージのデータから左室容積、駆出率の算出を行い、心機能評価が可能になる。

今回の結果から左室造影による心機能評価とQGSは良好な相関があり、小児においても臨床応用が十分に可能と考えられた。EDVはQGSの方が左室造影の所見より低値になる傾向を認めた。また、EFはEDVに比べ相関が低くなる傾向を認め、左室収縮時の内壁描出が困難な例が影響していると考えられた。特に年少例では心内腔の描出が困難になり、また、肝集積の近接例では心尖部との分離が困難になり、これらはQGSの限界であると考えられた。

負荷後30-60分で撮像しているため最高負荷時の心機能を評価している訳ではないが、負荷による影響を反映した所見が得られた。負荷時に高度の虚血を認めた部位では負荷後のWMAを認め心筋stunningが示唆された²⁾。また、viabilityのある梗塞心筋では梗塞部における負荷後の壁運動より安静時の壁運動の方が悪化している所見を認める例があった。その要因として、安静時のWMAが負荷による内因性カテコラミンの増加や側副血行の増加によりWMAが改善する所見である可能性が考えられた。

E. 結論

川崎病冠動脈障害における心電図同期心筋SPECT(QGS)の有用性を検討した。QGSにより従来の心筋血流イメージに加え心機能同時評価が可能であり、虚血および梗塞心筋の診断精度を向上できると考える。

参考文献

- 1) Germano G, Kiat H, Kavanagh P, et al. Automatic quantification of

ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Med 36: 2138-2148, 1995

2) 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. JACC 30: 1641-1648, 1997

F. 研究発表

1. 論文発表

唐澤賢祐, 鮎沢衛, 能登信孝, 他. 川崎病冠動脈狭窄性病変における^{99m}TcTetrofosmin心筋血流イメージングの至適撮像方法に関する検討. J Cardiol 30: 331-339, 1997

2. 学会発表

唐澤賢祐, 原田研介, 今井嘉門, 他. 小児における^{99m}Tc-tetrofosmin負荷心筋SPECTによる心筋血流増加率の有用性. 第38回日本核医学会総会, 1998

平成10年度厚生科学研究費補助金による子ども家庭総合研究事業
「川崎病の治療と長期管理に関する研究」

川崎病における血管リモデリング関連因子の検討
～特に MMP と TIMP について～

分担研究者 尾内善四郎・坂田耕一 京都府立医科大学小児内科

研究要旨 川崎病における Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) とその阻害因子である TIMP-1 が川崎病血管障害の発生機序に関与していることやそれらの調整因子としての各種サイトカインの関与が明らかになった。

分担研究者 尾内善四郎・坂田耕一
京都府立医科大学小児内科
助手

A. 研究目的

細胞外基質 (ECM) の分解と産生は非常に微妙なバランスで調整されており、そのバランスの乱れが様々な病変局面で認められることは周知である。川崎病は著しい血管構造の変化を伴う疾患であり、血管障害の発生機序や程度を考える上でこの点を調べることは有意義である。本研究においては特に細胞外基質の分解に重要な働きをする酵素群のひとつである MMP family (MMP-1-2-9) と MMP 阻害因子である TIMP family (TIMP-1-2) の動態と血管内皮細胞 (HUVEC) と平滑筋細胞 (HVSMC) との関連について検討した。

B. 研究方法

対象：川崎病患児群 (KD 群) 30 症例 (γグロブリン療法前 (I)、療法翌日 (II)、発症

1ヶ月 (III))、健康対照 (C 群) 6 例、有熱対照 (F 群) 7 例。方法：1) 血中 MMP・TIMP 濃度：2 step-sandwich ELISA で測定、2) HUVEC・HVSMC MMP・TIMP mRNA 発現：36 時間無血清培養後、対象血漿 5% 下 18 時間培養後 RNA 抽出し competitive RT-PCR 半定量解析にて比較検討した。

C. 研究結果

1) 血中 MMP・TIMP 濃度：MMP-1, -2, TIMP-2 は全病期、全群間で有意差は認められなかった。一方、MMP-9 (C 群 31.8 ± 12.1 ng/ml、F 群 109.9 ± 87.1 、KD 群 I 304.5 ± 269.0 、II 130.5 ± 116.5 、III 73.7 ± 73.4)、TIMP-1 (各々 167.8 ± 40.0 ng/ml、 965.1 ± 395.5 、 1418.3 ± 671.7 、 1008.6 ± 499.5 、 656.9 ± 299.8) と川崎病病初期において有意な上昇が認められ、IVIg 後は減少してゆく傾向を認めた。また、MMP-9/TIMP-1 比は IVIg 後に経時的に低下することが確認された。2) HUVEC・HVSMC MMPs・TIMPs mRNA 発現：病初期患者血漿に EC に対する MMP-9・TIMP-1 mRNA 発現の有意な刺激活性を認め、経時的に低下して行くことが確認された。

SMC に対しては経時的変化に一定の傾向を確認することはできなかった。しかし、有意に mRNA 発現を亢進している症例が認められた。3) 各種サイトカイン HUVEC 刺激活性; IFN- γ において濃度依存性に MMP-9 産生抑制効果を、IL-1 β 、IL-6、TNF- α において促進効果を認めた。4) 抗 IFN- γ 抗体阻害試験: 無作為 KD 対象 4 例について検討した。興味深いことに抗 IFN- γ 抗体の前処置によって EC MMP-9 mRNA 発現が阻害される症例が認められた。一方、TIMP-1 に対しては有意な変化を示す症例は認められなかった。

D. 考察

1) 川崎病血管障害・病態形成に MMP-9 と TIMP-1 が共に関与している可能性が示唆された。2) MMP-9、TIMP-1 産生細胞として EC や SMC の関与が考えられた。3) ガンマグロブリンの作用機序に MMP-9、TIMP-1 の産生抑制効果に関与していると考えられた。特に、MMP-9/TIMP-1 のバランス調整が重要と考えられた。4) 患者血中に HUVEC、HVS MC に対する MMP-9、TIMP-1 産生促進因子が存在している可能性が示唆された。5) 川崎病血中の MMP-9 産生促進因子として IL-1 β 、IL-6、TNF- α などが抑制因子として IFN- γ などのサイトカインが関与していると考えられた。6) 抗 IFN- γ 抗体阻害実験は、各々のサイトカインが単独で示す効果からは説明できず、サイトカインの複合的な関与が MMP や TIMP の産生調節に重要であると考えられた。

E. 結論

川崎病血管障害の発生に ECM の再構築 (リモデリング) は不可欠と考えられる。特

に、血管基底膜や血管外結合織を構成する 4 型コラーゲンや 3 型コラーゲンの分解調節に重要な働きをするプロテアーゼである MMP family やその阻害因子である TIMP family の果たす役割は大きい。本実験においても川崎病における MMP-9 と TIMP-1 産生が川崎病血管障害の発生に深く関与していることが確認された。またガンマグロブリンの作用として MMP-9 と TIMP-1 両者の産生調節が重要であることも示唆された。さらに、MMP-9 や TIMP-1 の産生調整因子として、川崎病で主として認められる炎症性サイトカインが関与していることも示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

現在執筆中

2. 学会発表

Sixth International Kawasaki Disease Symposium. Feb11-14, 1999, Waikoloa, Hawaii, USA

G. 知的所有権の取得状況

特記事項なし。

昭和 30 年代の川崎病症例に関する研究

分担研究者 賀藤均, 柳澤正義 東京大学医学部小児科

研究要旨：東大小児科に昭和 30-40 年の 11 年間に入院した症例のうち、アレルギー性中毒性発疹、Stevens-Johnson syndrome、結節性動脈周囲炎の 3 病名につき検討したが、今日の川崎病の診断基準に適合すると思われる症例が 5 例得られた。診断基準を満たさずとも疑わしい症例もあり、昭和 30 年代の当科において川崎病の入院が少なからずあった可能性を示唆するものである。

A. 研究目的

川崎病は 1967 年（昭和 42 年）に川崎富作氏によって「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」として発表されてから 30 年以上が経過し、何回もの全国調査が重ねられ、その疫学については詳細なデータが得られているが、昭和 40 年以前の症例についての報告は少ない。今回我々は昭和 30 年から 40 年の間に当院小児科に入院した患者のカルテを調査し、今日の川崎病に該当すると考えられる症例を検索したので報告する。

B. 研究方法

昭和 30 年から 40 年の間に当院小児科に入院した患者のカルテより、アレルギー性中毒性発疹、Stevens-Johnson syndrome、結節性動脈周囲炎と診断されたものを抽出し、症状、検査所見、経過などを調査した。また、厚生省川崎病研究班の作成した川崎病診断の手引きと照合し、川崎病との異同について主要 6 症状の有無を中心に検討した。

C. 結果と考察

昭和 30 年から 40 年の間に東大病院小児科に

入院した患者 9001 名のうち、アレルギー性中毒性発疹、Stevens-Johnson syndrome、結節性動脈周囲炎と診断された患者はそれぞれ 27 例、8 例、2 例、合計 37 名であった（表 1）。アレルギー性中毒性発疹は 30 年代前半から半ばに多く、Stevens-Johnson syndrome は 30 年代後半に多かった。結節性動脈周囲炎の 2 例は同一患者の再発によるもので、いずれも昭和 31 年の入院であった。

上記の 37 例につき、厚生省川崎病研究班の作成した川崎病診断の手引きにおける主要症状との比較を行った。4 項目以上陽性と考えられる症例はアレルギー性中毒性発疹では 5 例、Stevens-Johnson syndrome では 6 例、結節性動脈周囲炎では 0 例であった（表 2）。これら 11 例の発熱日数は 6-20 日で、全例が発疹と結膜充血を呈していた（表 3）。調査した 37 例のうち、四肢末端の変化が記載されているものは一般に多くはなかったが、4 項目以上陽性の 11 例のうち 10 例にその記載があるのが特徴的であった。予後は全症例とも軽快または治癒にて退院していた。

主要症状 5 項目以上陽性の症例は今日の診断基準を満たすものであり、川崎病と診断し得る

が、アレルギー性中毒性発疹では 3 例、Stevens-Johnson syndrome では 2 例存在した (表 4)。これら 5 例の年齢は 8 か月から 3 才 9 か月で、今日知られている好発年齢と一致していた。最終診断までに溶連菌感染症、敗血症、パーチエット病などが疑われており、診断に苦慮していた様子が伺われる。発熱日数は 7-20 日で、全例に抗生物質が、1 例を除く 4 例に副腎皮質ステロイドが投与されていた。症例 1 は第 8 病日頃より意識混濁があり、脳波所見より脳炎の合併が考えられたが、第 11 病日以降に改善し、全治退院した。川崎病に特異的とされる指先の膜様皮膚落屑が認められている。症例 3 は入院時炎症所見著明で敗血症と診断され、輸血も行われた。症例 5 は入院後に黄疸と肝腫大が出現し、肉眼的血尿もあったためウイルス病を疑われ、抗生物質の大量投与とウイルス抗血清による治療がなされた。レプトスピラ凝集反応は陰性で、経過を一元的に説明するものとして Stevens-Johnson syndrome と最終診断された。川崎病が疾患単位として確立されていなかった時代に、原因不明の長期の発熱に対し、診断と治療にかなり難渋していたことが想像された。

頻脈に対して digitalis を用いた症例が認められたが、明らかな心血管系の合併症については不明であった。(1 例のみ、診断基準を満たさないが、心拡大と心電図所見より Myocarditis とされ、回復期に指尖皮膚の膜様落屑を記載された症例があった。)

全例軽快または治癒にて退院しており、その後の経過については不明である。

D. 結論

東大小児科に昭和 30-40 年の 11 年間に入院した症例のうち、アレルギー性中毒性発疹、Stevens-Johnson syndrome、結節性動脈周囲炎の

3 病名につき検討したが、今日の川崎病の診断基準に適合すると思われる症例が 5 例得られた。診断基準を満たさずとも疑わしい症例もあり、昭和 30 年代の当科において川崎病の入院が少なからずあった可能性を示唆するものである。

川崎病による冠動脈閉塞による有症状の割合について

分担研究者 神谷哲郎, 津田悦子 国立循環器病センター小児科

研究要旨：川崎病冠動脈障害において、冠動脈閉塞に伴う有症状の割合について検討した。また、各枝別について有症状の割合と時期について検討した。冠動脈閉塞にともなう有症状の割合は 30%で死亡は 4%であった。枝別による有症状の割合に有意差はなかった。閉塞の時期については、RCA は早期からおこり、LAD は RCA に比べ、早期より遠隔期に多かった。

A. 研究目的

川崎病冠動脈障害において、冠動脈閉塞は心筋梗塞をまねき死亡にいたることもあり、そのような事態を防がなくてはならない。しかし、逆に症状がみられず、冠動脈造影で閉塞を確認する場合もまれではない。冠動脈閉塞に伴う有症状の割合について検討することは重要と考える。われわれは、川崎病冠動脈障害において、冠動脈閉塞に伴う有症状の割合について検討した。また、各枝別について有症状の割合と時期について検討した。

B. 研究対象

対象は当院で選択的冠動脈造影(CAG)が施行され、冠動脈閉塞またはセグメント狭窄が確認された症例 97 例である。一枝閉塞は 65 例、二枝閉塞は 30 例、三枝閉塞は 2 例であった。枝別にみると、右冠動脈(RCA)閉塞 80 例、左前下行枝(LAD)41 例、左回旋枝(LCX)10 例でのべ 131 例であった。

C. 研究方法

当院における CAG のプロトコールは川崎病急性期がすぎた時点で初回冠動脈造影を施行し、

その後1年後にフォローアップのCAGを施行し、冠動脈障害が残存する場合はその後は 3-5 年後に 1 回施行した。有症状とは胸痛、背部痛、上腹部痛、不機嫌、顔面蒼白、嘔吐、ショック状態、心停止のいずれかとした。

このフォローアップの CAG で冠動脈閉塞が確認された症例において、症状の有無について検討した。有症状の症例についてはその時期について検討した。死亡例については発作時の心電図か剖検例で責任冠動脈が判明しているもののみを対象とした。

D. 研究結果

冠動脈閉塞にともなう有症状の割合は 39 例 (30%) であった。死亡例は 5 例で 4%であった。枝別にみると RCA19 例 (24%)、LAD18 例 (44%)、LCX2 例 (20%) で枝別による有意差はみられなかった。有症状の時期を I 期 100 未満、II 期 100 日以上 1000 日未満、III 期 1000 日以上に分けると、RCA では I 期 7 例 (39%)、II 期 6 例 (30.5%)、III 期 6 例 (30.5%) であった。LAD では I 期 2 例 (11%)、II 期 7 例 (39%)、III 期 9 例 (50%) で、LCX では I 期 1 例 (50%)、II 期 0 例 III 期 1 例 (50%) であった。

心停止をきたした症例は RCA2 例、LAD5 例で
そのうち、RCA1 例（50%）、LAD4 例（80%）
が死亡した。

E. 結論

冠動脈閉塞にともなう有症状の割合は 30%で死
亡は 4%であった。枝別による有症状の割合に
有意差はなかった。閉塞の時期については、RCA
は早期からおこり、LAD は RCA に比べ、早期
より遠隔期に多かった。

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

川崎病後の石灰化を伴う冠動脈狭窄病変に対する PTCRA 治療に関する研究

分担研究者 神谷哲郎, 津田悦子 国立循環器病センター 小児科

研究要旨： 強い石灰化を伴う重篤な冠動脈病変にして PTCRA による治療を試み、その効果について検討を行った。PTCRA は川崎病後の重篤な石灰化を伴う冠動脈狭窄の解除に有効である。しかし、穿孔など重篤な合併症もあり、適応については慎重に検討する必要があると思われる。また IVUS による術後の観察は有用である。

A. 研究目的

川崎病罹患後の冠動脈狭窄性病変における最近の治療戦略のひとつとして、PTCRA(Percutaneous Transluminal Coronary Rotational Ablation)は有効な手段として注目されている。我々は強い石灰化を伴う重篤な冠動脈病変にして PTCRA による治療を試み、その効果について検討を行った。

B. 研究方法

'97.12 月から'98.9 月にかけて川崎病罹患後に冠動脈病変を合併した症例 3 例に PTCRA を施行し、その前後の冠動脈狭窄部の最小部径を比較、また血管内エコー検査(Intra vascular ultrasound: IVUS)にてその施行部位を観察した。Treadmill 運動負荷試験の結果を比較し、虚血の評価を行った。症例 1 は施行時 15 歳であり、診断は RCA SS LAD An LCX LS An OMI po CABG (LITA to LAD)。LCX の狭窄が徐々に進行し、Treadmill で ST 低下、一過性胸痛も認めるようになった。症例 2 は施行時 13 歳で、診断は LAD An RCA SS LAD LS。LAD の狭窄が進行し Treadmill で ST-Tchange を認めた。症例 3 は施行時 10 歳で、診断は LAD An LCX LS An OMI po CABG (LITA to LAD)。LCX の狭窄進

行に対し一度 PTCA も施行されており、一時的に狭窄改善したが再び狭窄が進行した。

これら症例はいずれも冠動脈狭窄に高度の全周性石灰化があり、PTCRA の適応であると考えられた。

C. 研究結果

症例 1 においては 1.5mm と 2.0mm の Barr を使い、狭窄部径は 0.9x0.9mm から 2.2x2.4mm に改善した。PTCRA 後の IVUS 所見では ablation による拡大を確認し、最狭部の断面積を計測したところ 4.32mm²であった。次に症例 2 では Burr は 1.75mm と 2.15mm のものを使用し狭窄部径は 1.3x1.5mm から 2.2x2.2mm まで拡大した。IVUS による狭窄部断面積計測は 4.94mm²であった。症例 3 では Burr は 1.5mm, 1.75mm のものを用いた。LCX の狭窄はかなり強く末梢には造影遅延を認めたが、最狭窄部径は 0.8x0.8mm から 1.2x1.0mm まで拡大し術後末梢側も良好に造影されるようになった。本症例では 1 回目の PTCRA 後、一過性に再狭窄がみられその間 ST 低下も認めたが、PTCRA の碎片による一過性再狭窄と考えられた。

IVUS 所見では、術後最狭部断面積は 1.83mm² で

あった。全症例において PTCRA 後に Treadmill の ST-Tchange は改善がみられた。また術中、術後合併症も認めなかった。

D.考察

3 症例ともに PTCRA による狭窄の解除は有効であった。症例 1 では PTCRA 後に PTCA を追加しているが、これは全く無効であった。また症例 3 においては以前に PTCA を施行されているが再狭窄をきたしている。今回の症例は全て狭窄部に全周性の重篤な石灰化がみられており、PTCA では不十分、もしくは無効であったと思われる。このような症例には PTCRA はよい適応になると考えられる。またいずれも術後に IVUS にて狭窄解除部の観察が可能であった。IVUS は狭窄部の評価に有用であると考えられた。

E.結論

PTCRA は川崎病後の重篤な石灰化を伴う冠動脈狭窄の解除に有効である。しかし、穿孔など重篤な合併症もあり、適応については慎重に検討する必要があると思われる。また IVUS による術後の観察は有用である。

F.学会発表

Three cases of percutaneous transluminal coronary rotational ablation for localized stenosis with severe calcification due to Kawasaki disease. Sixth International Kawasaki Disease Symposium 1999

厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)
分担研究報告書

川崎病の治療と長期管理に関する研究
主任研究者 加藤裕久(久留米大学医学部小児科)

研究要旨 当施設における年齢が15歳以上の症例の経過についての分析

分担研究者 馬場 清
倉敷中央病院小児科
部長

いた。これらの症例について、冠動脈造影所見の推移、服薬状況、現在の状況などを診療録の記載を中心に分析した。

A.研究目的

川崎病後遺症としての冠動脈障害が、どのような経過を示すかについて検討することは重要である。病理学的な検索を含め多くの報告で、短期・中期的な経過についてはかなり明らかになってきた。しかし、長期的な経過について検討した報告は、それほど多くはなく、これからの検討課題だと考えられる。長期的な検討に際して問題となる後障害は、虚血性心疾患、それに伴う突然死、弁膜症、心機能障害などが主たるものと考えられる。今回は、当施設において、年齢が15歳以上になった症例の現在の状態を分析して、今後の経過観察を行う場合に、何に注目すべきかを明らかにする目的で研究を行った。

B.研究方法

当院のコンピュータ・データベースに収録されている昭和54年以降の川崎病罹患症例のうち、平成10年3月31日に年齢が15歳以上になった428例を対象とした。男性273例、女性155例で、年齢分布は図1の通りである。20歳未満265例、20歳以上30歳未満157例、30歳以上は6例であった。冠動脈造影検査は205例に施行されて

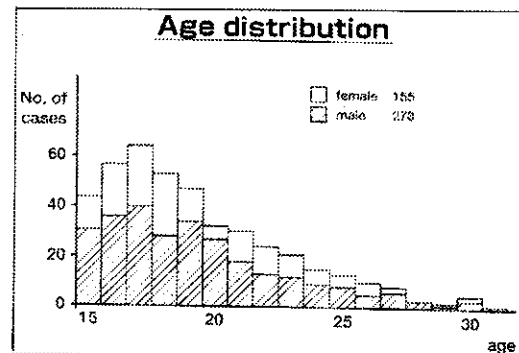


図 1

C.結果と考察

冠動脈造影検査は205例に施行されており、冠動脈障害ありと判定した症例は87例であった。その内50例に再検査が行われていた。再検査で34例は造影上冠動脈障害が残存していると判定した。残りは退縮したものと判定した。

冠動脈障害残存例の中で、服薬が望ましいと判断した症例は20例であった。怠薬した症例が4例あった。いずれも高校生になった頃から怠薬しているようであった。その内1例は、右冠動脈の閉塞を来した。自覚症状はなく、心電図変化も見られなかった。冠動脈造影上左冠動脈からの副血行路の発達良好で、左室壁運動にも異常を認め

なかった。怠業が契機になった可能性があるので、患児自身への十分な病気の説明が必要と考えられた。怠業例は、受診回数が減ったり、受診しなくなることで把握できるので、服薬必要症例については受診状況を常にチェックできるシステムを作っておく必要があると考えられた。

突然死が1例あった。この症例は、両側に巨大冠動脈が存在し、服薬にもかかわらず瘤内血栓が認められ、左室瘤も合併していた。運動は禁止していたが、18歳の時通園途中で突然死した。この例は、心臓移植の適応となる症例であったと考えられる。

冠動脈バイパス術は、1例に施行された。2枝病変(左前下行枝と右冠動脈)で進行性の狭窄病変、運動負荷心電図のST変化、心筋シンチグラムの灌流欠損を理由に、バイパス術の適応とした。術後の経過は良好である。

2例で新たに出現した動脈瘤を認めた。この動脈瘤は、過去に冠動脈病変が存在し一見退縮したかに見えた部位に出現した。2例とも冠動脈壁の石灰化病変を認め、新たに出現した動脈瘤の近位部は狭窄の所見を認めた。

上記以外の症例で、心筋梗塞後の左心機能低下残存症例が2例あった。他に、エPILEプシーを合併した症例が2例あった。1例は急性期に出血性脳梗塞を合併し、その後遺症によるもので、服薬にもかかわらずコントロール不良の状態が続いている。他の1例は川崎病との因果関係は不明である。同様に川崎病との因果関係は不明であるが、白血病に罹患した例が2例あった。

D. 結論

平成10年3月31日の時点で年齢が

15歳以上になった川崎病罹患児428例の状況を分析した。

1) 冠動脈造影検査は205例に施行されていた。87例に冠動脈障害が残存していると判定された。その内50例に再検査が行われ、34例に冠動脈障害が残存していた。

2) 冠動脈障害残存34例中20例は、服薬が望ましいと判断した。4例で怠業が見られ、1例で無症候性冠動脈閉塞を来した。怠業は高校生になってからのようで、患者本人に対する十分な説明が必要と考えられた。

3) その他突然死が1例、ACバイパス施行例が1例、心機能障害例が2例、新たな動脈瘤発生が2例であった。また、エPILEプシーが2例、白血病が2例あったが、川崎病急性期の出血性脳梗塞によるエPILEプシー1例以外は、川崎病との因果関係は不明であった。

4) 川崎病の経過は多彩であり、症例に応じて病態を十分把握した上できめ細かい管理を行う必要があると考えられた。

E. 研究発表

1) 学会発表

Baba K, Ohnishi H, Nakata Y, Maruko T, Waki K, Tanaka M. Outcome of the patients with Kawasaki disease over 15 years of age in our hospital. Sixth International Kawasaki Disease Symposium, Hawaii, 1999

F. 知的所有権の取得状況

特になし

研究要旨 乳幼児の川崎病冠動脈病変の非観血的診断法として横隔膜の呼吸運動をモニターする navigator echo を用いた 3 次元核磁気共鳴冠動脈血管造影法（3D-MRCA）が有用であることを示した。ただし幼若乳児や巨大冠動脈病変の 3D-MRCA ではさらなるシークエンスの改良が必要である。

分担研究者 上村 茂
和歌山県立医科大学助教授
武内 崇・鈴木啓之
和歌山県立医科大学助手

A. 研究目的

私達は小児でも息止め法を用いた 2D-MRI では川崎病冠動脈病変を明瞭に検出できると報告してきた。しかし同法では、息止めが正確にできること、何度も繰り返し息止め法を行うこと、検出者も断面設定に熟練する必要があることなどから、navigator echo を用い横隔膜の呼吸運動をモニターし息止めを用いないで冠動脈を撮影する 3D-MRI 法が成人では応用されはじめている。今回呼吸停止の出来ない川崎病罹患後の冠動脈病変を navigator echo を用いた 3D-MRI 法で撮影できるかどうかを検討した。

B. 研究方法

対象は川崎病罹患後 2 ヶ月から 11 ヶ月を経過した、生後 7 ヶ月から 2 歳 3 ヶ月の男児 5 例である。MRI 検査は冠動脈造影検査の前 3 日から 3 ヶ月に行った。冠動脈病変は右冠動脈では巨大瘤 1 例、中等瘤 1 例、小瘤 1 例、瘤消退正常径 1 例、正常 1 例であった。左冠動脈では中等瘤 2 例、小瘤 1 例、拡大 1 例、瘤消退正常化 1 例であった。

全例チオペンタールナトリウム注腸投与後の睡眠安静下で MRI 検査を行った。機種は Siemens 社製 Magnetom Vision(1.5T)を使用した。シークエンスは Navigator echo を用いた 3D-FISP で撮影し、3D-MR angiography を作成した。Navigator echo 法は 30 秒間の横隔膜の上下運動を撮影し、同じ横隔膜の位置にある撮影像を選択し 3D-Angiography を作成できるシークエンスである。

C. 研究結果

撮影時間は 2 分 1 秒から 5 分 27 秒までで、全例で横隔膜の上下運動を撮影でき、3D-MRCA を作成した。右冠動脈では中等瘤の 2 例と瘤消退し正常化している 1 例の計 3 例での画像は良く描出できた。ただし、巨大瘤の

1 例では瘤内が低信号で瘤の描出は不良であった。さらに正常径の RCA も検出は不良であった。左冠動脈では全例で瘤および冠動脈の描出が良くできた。

D. 考案

Navigator echo で横隔膜の上下運動をモニターし、心臓の呼吸に伴う位置が一定の位置での画像を集積しての 3D-MRCA を作成したが、Navigator echo の presaturation pulse が肺静脈・左房・左室・大動脈へと流入し冠動脈の血流シグナルが弱くなることが判明した。特に体格の小さい幼若乳児では肺野が小さく presaturation pulse の影響が生じ易いと考えられた。さらに、巨大冠動脈瘤では瘤内の血流遅滞等の影響が強く、低信号が生じ易く、3D-MRCA の画像としては不良な描出となった。

E. 結論

Navigator echo で横隔膜の上下運動をモニターし心臓の胸郭内の位置を一定にし撮影する 3D-MRCA 法は息止め法を用いないで川崎病罹患後の乳幼児の冠動脈・冠動脈病変を撮影するのに有用である。ただし、巨大瘤および乳児では 3D-MRCA の描出は不良となりさらなるシークエンスの改良が望まれる。

F. 研究発表

学会発表

Uemura S, Suzuki H, Takeuchi T, Kitano N, Koyama H, Handa S, Terasaka M, Kimura K, Koike M

2D and 3D Magnetic coronary angiography without breath-hold in the young child following kawasaki disease. 6th International Kawasaki Disease Symposium, Waikoloa, Hawaii, 1999

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
 総括研究報告書

川崎病の治療と長期管理に関する研究
 主任研究者 加藤裕久（久留米大学小児科）

研究要旨 川崎病急性期のウリナスタチン治療は増加した血中一酸化窒素化合物を低下させることが明らかになった

分担研究者 佐地勉
 東邦大学第一小児科
 教授

A. 研究目的

川崎病急性期のγグロブリン(IVGG)不応例は冠動脈障害を来たす可能性が高い。このような症例に対してウリナスタチン(UTI)の有用性について免疫学的に検討する。

B. 研究方法

対象は急性期患者11名：平均年齢：29ヶ月、平均入院病日：5.1日、平均原田スコア：4.2、を対象とした。UTI治療前後でNO₂-/NO₃-;(HPLC)、血清中IL-1β (RIA), TNF-α (ELISA), ICAM-I (ELISA), Neopterin(HPLC)、血漿中 superoxide dismutase (SOD)(spectrophotometry)を測定した。

C. 研究結果

UTIは血清中のNO₂-/NO₃-を減少させたが、TNF-α, ICAM-I, Neopterin, SOD, TNF-αは有為な変化を示さなかった。

D. 考察

川崎病急性期には多核白血球が活性化され、活性酸素、一酸化窒素の産生亢進に加え、顆粒球elastaseは20日以上高値が持続する。また尿中UTIは急性期に増加し、回復期には低下する。以上からUTIは不応例に対する治療薬として、また併用療法としてはIVGGの使用量を減少させる可能性もある。また軽症例にはアスピリンに代わる治療薬の可能性もある。その機序に関しては、顆粒球elastaseの産生や放出の抑制以外の作用、即ち接着因子の産生抑制、サイトカインの産生抑制、一酸化窒素の低下作用が影響している可能性が考えられる。

炎症性マーカー	使用前	使用后	
NO ₃ -(μmol/L)	30.9 ± 17.3	18.4 ± 9.4	<0.01
IL-1β (pg/ml)	16.3 ± 4.0	16.2 ± 5.4	NS
ICAM-I (ng/ml)	567 ± 223	555 ± 237	NS
Neopterin (pmol/ml)	18.7 ± 7.2	17.8 ± 5.2	NS
SOD (U/ml)	3.9 ± 2.9	4.0 ± 2.6	NS
TNF-α (pg/ml)	<5	<5	NS
WBC (/mm ³)	14390 ± 7752	14810 ± 8711	NS
CRP (mg/dl)	11.6 ± 8.0	12.9 ± 9.7	NS

E. 結論

川崎病急性期にUTIの効果期待できる。

F. 研究発表

1, 論文発表

小澤安文、佐地勉他：川崎病急性期におけるウリナスタチン投与による炎症性マーカーの変動。Progress in Medicine. 18:219,1998

2, 学会発表

Ozawa Y, Saji T, et al: Changes in inflammatory markers before and after IV Ulinastatin treatment during acute stage Kawasaki disease. 6th World Symposium of Kawasaki Disease, Hawaii, Feb,1999

G. 知的所有権の取得状況

1、特許取得

なし

2、実用新案登録

なし

3、その他

なし