

＜シンポジウム：川崎病既往者の長期予後—そのエビデンスは—＞
川崎病児はいつまで経過観察が必要か？
—冠状動脈血管機能および構造からのアプローチ—

Ishii Masahiro

石井 正浩*

*久留米大学医学部小児科

はじめに

われわれは、1973年から川崎病患児2,031名に対して経過観察を行ってきた。10年以上経過した川崎病既往児に対して血管内皮機能および構造につき観察を行い、1998年に「JACC」、2000年に「Heart」に報告した。それらのdataを中心に川崎病遠隔期の患児の血管機能および血管構造につき述べる。

対 象

対象は、10年以上経過した川崎病児65例、対照群として先天性心疾患患児10例である。初回の冠状動脈造影(CAG)の施行により、川崎病児を4つのグループに分類した。

グループ1は冠状動脈瘤を有する15例、グループ2は狭窄病変を有する18例、グループ3はCAG上、両側冠状動脈瘤が完全に消退した26例、グループ4は急性期のCAGで、冠状動脈病変を全く認めなかった6例である。さらに、年齢を一致させた群をコントロール群とした。また、グループ3では、初回CAG施行時に4mm以上の瘤が消退した群13例をA群、4mm未満の瘤が退縮した群13例をB群とした。

方 法

内皮機能については、内皮依存性血管拡張作用を有するアセチルコリン15 μ g、内皮非依存性血管拡張作用を有するイソソルビドを冠状動脈に直接注入し、投

与前後の冠状動脈径を比較・検討した。また、血管壁構造の検討には血管内超音波法(IVUS)を用いた。

アセチルコリン負荷後、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。ISDNのイソソルビドはそれ自身がNOに変化するため、内皮機能に関係なく血管の弛緩作用を有する。つまり、イソソルビドでは弛緩するが、アセチルコリンで収縮する場合、内皮機能に異常があるといえる。

IVUSでは、以下の3つの指標を用いて比較・検討を行った。血管の一番明るい部分を内膜(intima)とし、次の暗い部分を中膜としたが、現在のIVUSの解像度では両者の区別は困難で、両者を合わせたものをintima-media complexとして径を測定した。

次に、IVUSにより内膜内の石灰化エリアについて比較・検討した。アコースティックシャドウを引き、非常に明るいものをIVUS上の石灰化と定義し、このエリアが内膜に占める割合をcalcification indexとして計算した。

血管の弾性度については、1心周期内で変化した血管径の一番小さい部位のルーメンエリアと、一番大きな部位のルーメンエリアをIVUSで求め、それを引いて比を求め、%表示した。

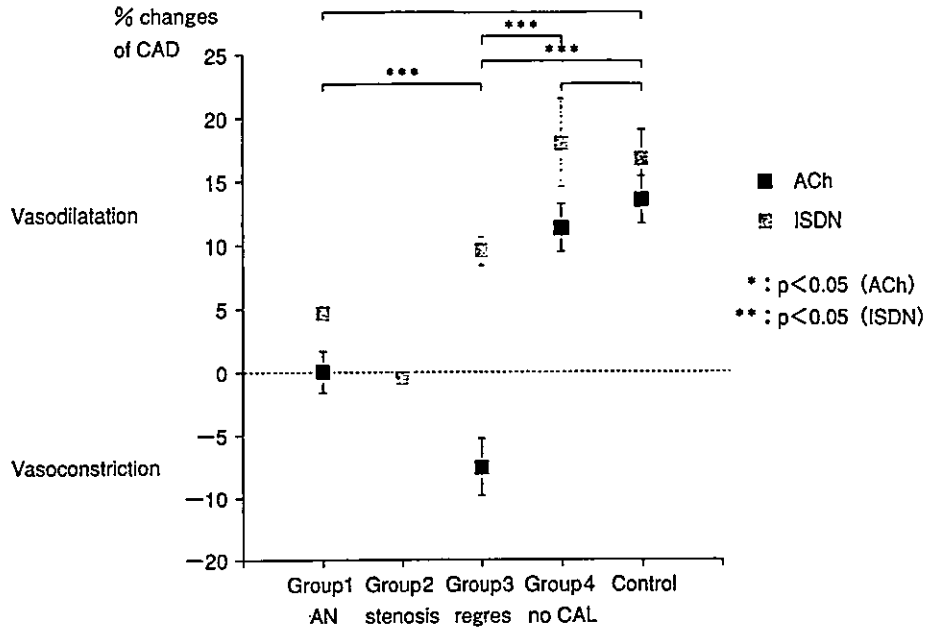


図1 アセチルコリンならびにイソソルビドによる血管内皮機能の検討

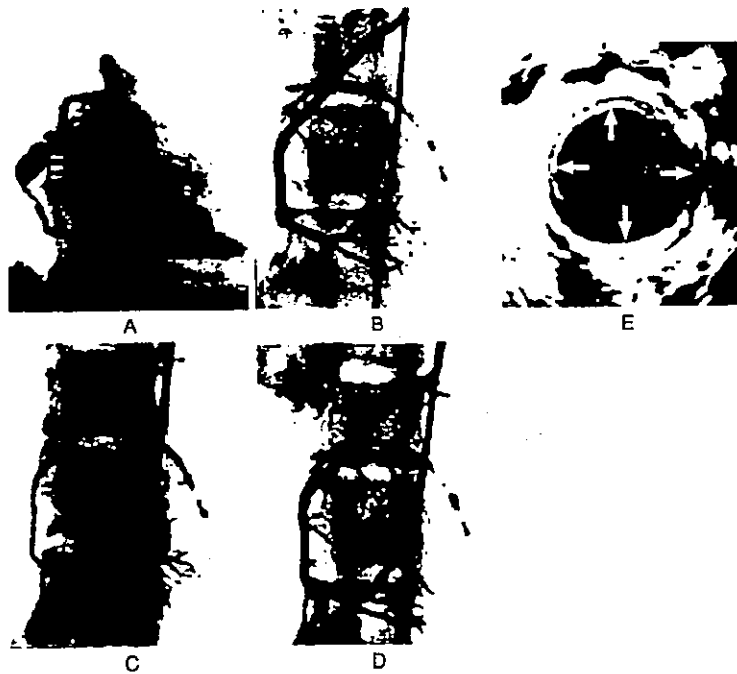


図2 瘤が退縮した患児の冠動脈所見

結 果

グループ1の動脈瘤が残存している部位では、アセチルコリン、イソソルビドともほとんど拡張も収縮もみられなかった。グループ3の瘤が退縮した部位は、イソソルビドではコントロール群に比べ拡張性がやや低下し、アセチルコリンでは収縮する傾向がみられた

ことから、血管の硬度が増加しており、内皮機能も悪化している可能性があると考えられる。

グループ4の瘤がない群は、イソソルビドで拡張、アセチルコリンでも拡張を示し、コントロール群と全く差がみられなかった。

グループ2の狭窄群についてはイソソルビドでのみ検討を行ったが、全く変化がみられなかった(図1)。

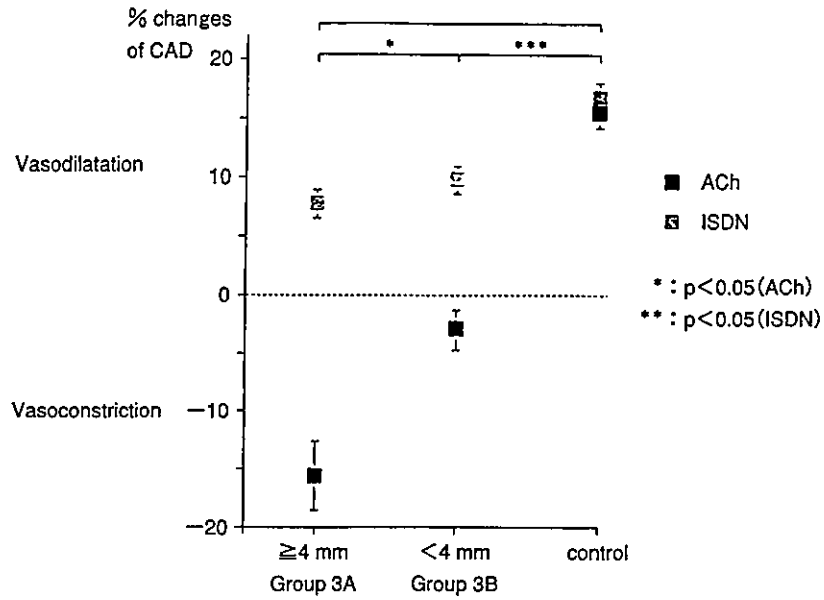


図3 瘤退縮群の血管内皮機能の検討

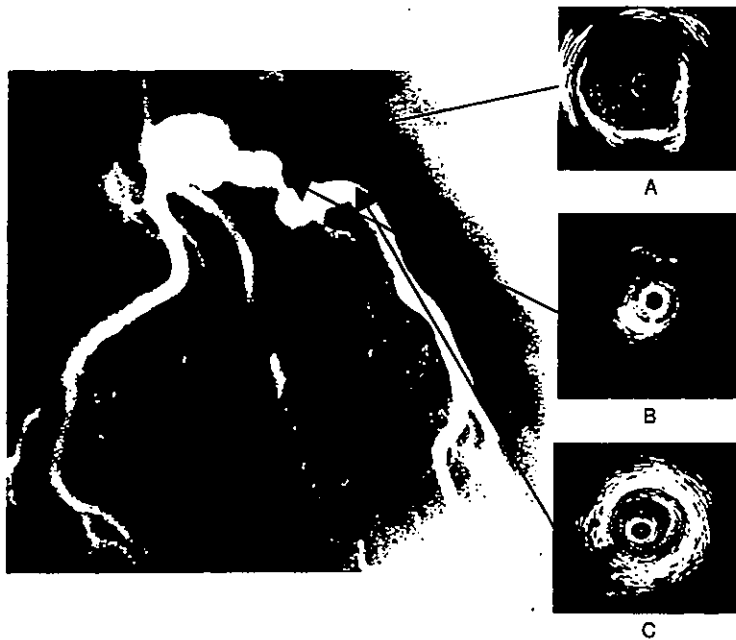


図4 動脈瘤ならびに狭窄部の超音波エコー所見

図2に、グループ3の瘤が退縮した患児の、初回CAGと、14年後のCAGを示す。アセチルコリン負荷後、約50%の収縮が認められ、一過性の心電図変化と胸痛を伴っていた。イソソルビド負荷後、正常冠状動脈と比較して拡張率は低いものの、拡張性がみられた。一見正常に見える部位、瘤があった部位には石灰化などはみられないが、IVUS上、内膜の肥厚が認められた。

グループ3のA群とB群の比較(図3)では、イソソルビド負荷による拡張性は両群間で差はみられなかつ

たが、コントロール群と比較して両群とも劣っていた。一方、アセチルコリン負荷により、A群で強い収縮を示した。

コントロール群とグループ4はどの部位も一層構造で、10代の若年者の正常な冠状動脈構造と一致していた。

動脈瘤がある部位は、ほとんどが広範囲な石灰化病変を伴っているため、拡張性も低下していると考えられる(図4)。狭窄部位は非常に厚い石灰化病変と厚い

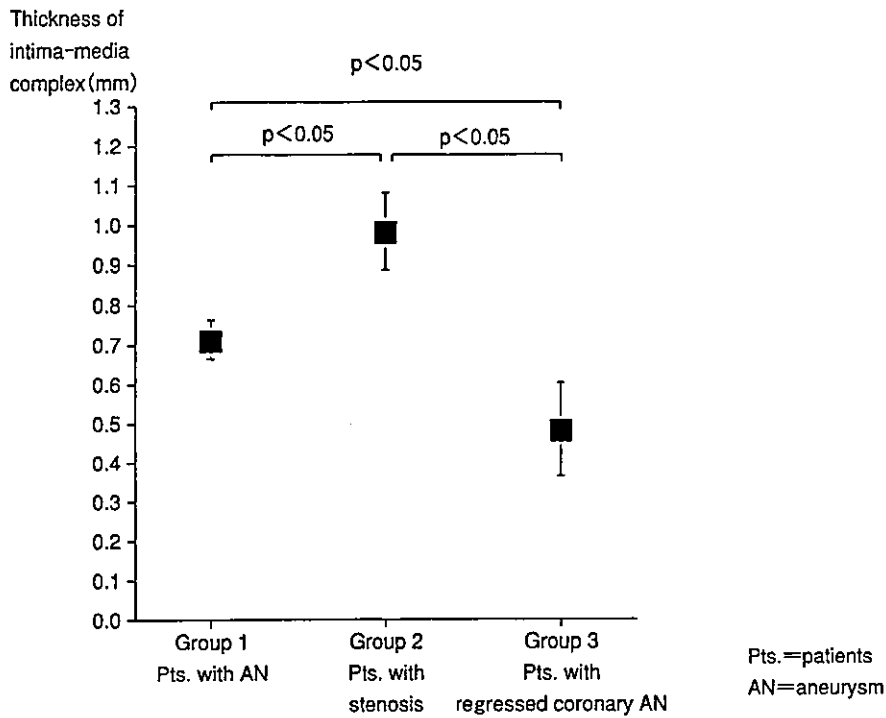


図5 病変別にみた内膜肥厚の程度

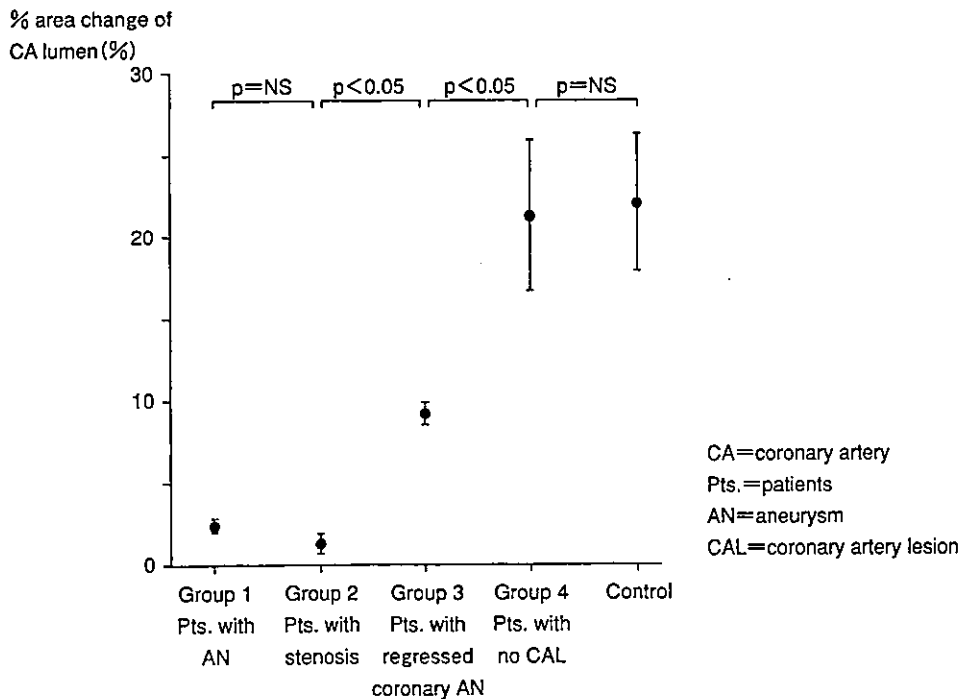


図6 病変別にみた弾性度の変化

内膜を伴っており、100%の石灰化を有する患児もみられた。

また、現在は正常に見える部位でも、動脈瘤があったと思われる部位に、非常に厚い内膜の増殖が認められた。

内膜の厚さをみると、グループ1の患児では肥厚しており、グループ2の患児でも著明な肥厚がみられた。グループ3の瘤が退縮した患児は、グループ1、2の患児に比べ肥厚は少ないものの、厚い内膜像を示した。コントロール群とグループ4は内膜、中膜を描出でき

ないため、厚さを測定できなかったが、正常であることが示された(図5)。

次に、石灰化病変の出現を calcification index でみると、動脈瘤部位と狭窄部位はほとんど石灰化病変を伴っており、狭窄では平均80%程度の石灰化病変が認められた。

ところが、グループ3では石灰化病変を1例も認めなかった。また、動脈瘤が完全に消退した患児群から狭窄病変の出現を1例も認めていないのは、石灰化病変をもたないことが原因と考えられる。

弾性度についても同様に、グループ1とグループ2ではほとんど心周期に変化していない。グループ3はコントロール群に比べ拡張性がやや低下しており、心周期での径の変化が有意に少ない。コントロール群とグループ4では、良好な拡張性を示している(図6)。

グループ4の正常群に関しては、6例とも血管内皮機能と構造に異常はみられなかった。

おわりに

川崎病遠隔期においては動脈瘤を有する例、狭窄を有する例も動脈瘤が消退した例においても、注意深い経過観察と患者教育が必要だと考えられた。

文 献

- 1) Yamakawa, R., Ishii, M., Sugimura, T. et al. : Coronary endothelium dysfunction after Kawasaki disease : Evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 31 : 1074-1080, 1998
- 2) Iemura, M., Ishii, M., Sugimura, T. et al. : Long-term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki Disease : vascular wall morphology and function. *Heart* 83 : 307-311, 2000
- 3) 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* 89 : 258-265, 1994
- 4) Ishii, M., Himeno, W., Sawa, M. et al. : Assessment of the ability of myocardial contrast echocardiography with harmonic power Doppler imaging to identify perfusion abnormalities in patients with Kawasaki disease at rest and during dipyridamole stress. *Pediatr. Cardiol.* 23 : 192-199, 2002
- 5) 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* 105 : 3004-3010, 2002

川崎病ガンマグロブリン療法における製剤間での治療効果の比較

久留米大学医学部小児科

牟田 広実 石井 正浩 廣瀬 彰子 古井 潤
菅原 洋子 姫野和家子 赤木 禎治 加藤 裕久

キーワード：川崎病，ガンマグロブリン，冠動脈病変，副作用

要 旨

【目的】ガンマグロブリン (GG) 製剤間の治療効果・副作用の違いについてプロスペクティブに比較検討すること。【対象と方法】'97年1月より'01年3月までにGG療法をおこなった川崎病患児142例を、乾燥スルホ化製剤群50例，pH4処理酸性製剤群（酸性群）56例，ポリエチレングリコール処理製剤群（PEG群）36例に無作為にわけ，原田のスコアにより投与量を決定。全例アスピリンまたはフルビプロフェンを併用した。【結果】各製剤間で，年齢，性別，原田のスコア，投与開始病日に偏りはなかった。初回治療での不応例は21.4-30.6%であり，各群間で有意差はなかった。急性期冠動脈病変についても2.8~10.0%であり，各群間で有意差はなかった。副作用は，酸性群で発疹1例（1.8%），PEG群で好中球減少1例とショック1例の計2例（9.1%）を認めたが，各製剤間で有意差はなかった。【結論】GG製剤間で治療効果・副作用に差はみられなかった。

はじめに

川崎病急性期の治療として，古庄らが提唱した大量ガンマグロブリン療法の有用性は明らかである¹⁾²⁾。近年では2,000mg/kg超大量1回投与法が，400mg/kg/dayの5日間投与に比べ冠動脈瘤の発生頻度・発熱期間が有意に短縮されcost effectiveであるため³⁾，全国調査でも超大量療法を受けている者の割合が増加している⁴⁾。ガンマグロブリンは，製剤ごとにその製法上から生物学的活性にすこしずつ差がみられる。しかし，ガンマグロブリン製剤間の臨床効果および副作用を比較検討した報告は少なく^{5)~10)}，文献やアンケート調査など投与法が統一されていないものが多く，製剤間による臨床効果の差は明らかでない。今回，我々はガンマグロブリン投与法および不応例に対する方針を統一したprospective randomized controlled studyをおこない，製剤間の治療効果および副作用の違いについて比較検討したので報告する。

対象と方法 (図)

1997年1月より2001年3月までに，久留米大学病院においてはじめて川崎病と診断され，9病日までにガンマグロブリン療法を開始した142例を対象とした。川崎病の診断は，厚生省川崎病研究班作成による「診断の手引き」のうち，全てを満たしたものを確診例，診断基準を満たさないが疑われ治療されたものを不全

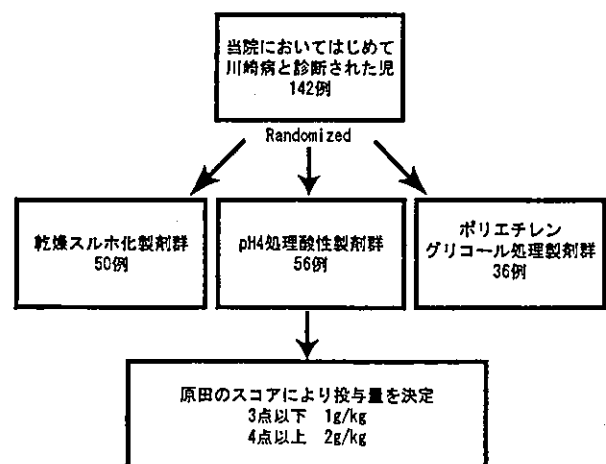


図 治療プロトコール

(平成13年5月14日受付) (平成14年3月16日受理)

別刷請求先：(〒830-0011) 久留米市旭町 67

久留米大学小児科

牟田 広実

表1 患者背景

項目	スルホ化群	酸性群	PEG 群	
年齢(月齢)	3-81 カ月	5-129 カ月	3-228 カ月	p = 0.623
mean ± SD	32.9 ± 23.9	28.2 ± 21.9	32.7 ± 37.8	
中央値	25 カ月	25 カ月	29 カ月	
性別				p = 0.667
男	30 例	38 例	22 例	
女	20 例	18 例	14 例	
原田のスコア				p = 0.994
3 点以下	23 例	26 例	17 例	
4 点以上	27 例	30 例	19 例	
mean ± SD	3.60 ± 1.35	3.82 ± 1.21	3.72 ± 1.30	
投与開始病日				p = 0.759
2 病日	0 例	1 例	1 例	
3 病日	7 例	6 例	5 例	
4 病日	16 例	19 例	12 例	
5 病日	11 例	14 例	9 例	
6 病日	8 例	9 例	6 例	
7 病日	5 例	5 例	2 例	
8 病日	1 例	1 例	0 例	
9 病日	2 例	1 例	1 例	
mean ± SD	5.00 ± 1.74	4.70 ± 1.41	4.44 ± 2.12	
不全例	6 例	6 例	5 例	p = 0.900

例とした。確診例が 125 例、4 病日までに治療を開始し治療に反応したため 5 日間以上の発熱の項目を満たさなかったため不全例となったものが 17 例あった。初診時すでに冠動脈瘤のあるものはのぞいた。

142 例を、乱数表を用いて無作為に、乾燥スルホ化人免疫グロブリン群(以下スルホ化群)、pH4 処理酸性人免疫グロブリン群(以下酸性群)、ポリエチレングリコール(PEG) 処理人免疫グロブリン群(以下 PEG 群)にわけ、原田のスコアにより、3 点以下はガンマグロブリン 1g/kg、4 点以上には 2g/kg 使用。その後、ガンマグロブリン療法開始 48 時間後の時点で 37.5℃ 以下に解熱、または CRP が使用前に比べ半減していないもの(いわゆるガンマグロブリン不応例と定義¹¹⁾¹²⁾には、同製剤の追加投与(同様に原田のスコアにより使用量を決定)またはステロイドパルス療法を行った。追加ガイドグロブリン療法かステロイドパルス療法かの選択については、効果を同等と考え randomized におこなった¹²⁾。ステロイドパルス療法はメチルプレドニゾロン 20mg/kg/日を 3 日間点滴静注した¹²⁾。全例に、アスピリン 30mg/kg/day または肝機能異常のあるものに対してはフルルビプロフェン 4mg/kg/day を 37.5℃ 以下に解熱するまで併用し、解熱後アスピリン 5mg/kg/day を 2 カ月間投与した。

冠動脈瘤の有無は、追加ガンマグロブリンの投与前

またはステロイドパルス療法開始前、および終了 48 時間後、発症 1 カ月後に心エコーを施行し判定した。冠動脈の最大径で、正常：3mm 未満、拡張：3-5mm、動脈瘤：5-8mm、巨大動脈瘤：8mm 以上に分類した。心エコー上、拡張以上が疑われた例については、全例冠状動脈造影を行い確定診断とした。

急性期に冠動脈拡張がみられたが、1 カ月後の冠状動脈造影にて正常であった例を、一過性拡張とした。今回、急性期の冠動脈拡張症例はすべて 1 カ月後までに正常化していたため、一過性拡張の症例のみとなった。また治療効果判定として、ガンマグロブリン投与前と投与 48 時間後の白血球数および CRP 値の変化についても検討した。

患者背景のうち、年齢は一元配置分散分析法(ANOVA)、性別、投与開始時の原田のスコアの分布、不全例の割合はカイ 2 乗検定、投与開始病日は Kruskal-Wallis 検定を用いた。不応例に対するステロイドパルス療法の割合については Fisher の直接確率計算法を用いた。効果判定としてガンマグロブリン不応例の割合はカイ 2 乗検定、冠動脈瘤合併の頻度は Kruskal-Wallis 検定、副作用の頻度は Fisher の直接確率計算法、WBC 数・CRP 値の変化については ANOVA を用いた。p<0.05 を有意差ありとした。

表2 ガンマグロブリン製剤間の治療効果

	ガンマグロブリン 不応例	冠動脈障害なし	一過性拡張	動脈瘤	巨大動脈瘤	
スルホ化群	13例 (26.0%)	45例 (90.0%)	4例 (8.0%)	1例 (2.0%)	0例 (0.0%)	不応例 p = 0.612 心障害 p = 0.423
酸性群	12例 (21.4%)	51例 (91.1%)	2例 (3.6%)	2例 (3.6%)	1例 (1.8%)	
PEG群	11例 (30.6%)	35例 (97.2%)	1例 (2.8%)	0例 (0.0%)	0例 (0.0%)	

表3 ガンマグロブリン投与前後のWBC数, CRP値の変化

		ガンマグロブリン投与前	投与後	
スルホ化群	全体			前後 p = 0.922
	WBC(/mm ³)	14,156 ± 4,168 (6,200—23,200)	8,105 ± 3,558 (3,300—19,700)	前後 p = 0.865
	CRP(mg/dl)	8.87 ± 4.93 (1.40—19.1)	4.70 ± 4.37 (0.30—18.3)	前後 p = 0.650
	不応例			前後 p = 0.728
酸性群	全体			前後 p = 0.872
	WBC(/mm ³)	15,883 ± 6,629 (8,500—23,200)	12,150 ± 6,208 (5,400—19,700)	前後 p = 0.219
	CRP(mg/dl)	11.4 ± 6.60 (2.60—19.1)	10.8 ± 6.50 (0.50—18.2)	
	不応例			前後 p = 0.664
PEG群	全体			前後 p = 0.762
	WBC(/mm ³)	14,094 ± 4,087 (6,000—23,800)	8,248 ± 4,537 (2,900—20,900)	
	CRP(mg/dl)	8.17 ± 6.14 (1.60—36.9)	4.68 ± 5.46 (0.10—22.9)	
	不応例			
PEG群	全体			
	WBC(/mm ³)	14,144 ± 3,527 (6,400—20,100)	8,733 ± 4,024 (3,700—16,700)	
	CRP(mg/dl)	8.79 ± 6.41 (2.10—27.4)	4.90 ± 4.72 (0.20—15.9)	
	不応例			
PEG群	全体			
	WBC(/mm ³)	15,511 ± 2,859 (8,200—17,700)	13,589 ± 3,447 (4,800—16,700)	
	CRP(mg/dl)	13.1 ± 8.65 (5.70—24.5)	9.12 ± 4.92 (2.10—15.9)	
	不応例			

as Expressed by Mean ± SD (range)

結 果

1. 患者背景 (表1)

年齢, 性別, 投与開始時の原田のスコア, 不全例の割合, およびガンマグロブリン投与開始病日について, 3製剤間で偏りを認めなかった. また, 3製剤間での原田のスコア3点以下と4点以上の頻度, つまり1g/kg使用例と2g/kg使用例の頻度にも偏りを認めなかった.

2. 不応例 (表2)

初回投与におけるガンマグロブリン不応例の割合はスルホ化群で13例(26.0%), 酸性群で12例(21.4%),

PEG群で11例(30.6%)であり, 3製剤間で有意差を認めなかった(p=0.612). 不応例のうち, スルホ化群3例, 酸性群3例, PEG群2例にステロイドパルス療法を施行した. 各群でのガンマグロブリン追加症例とステロイドパルス症例の例数に差はみられなかった(p=0.922).

3. 冠動脈病変 (表2)

急性期の冠動脈病変合併例は, スルホ化群で5例(10.0%), 酸性群で5例(8.9%), PEG群で1例(2.8%)であった. PEG群で合併率は低かったが, 3製剤間で統計学的有意差は認めなかった.(p=0.423).

4. 白血球数・CRP値の変化 (表3).

不応例を含むすべての症例、不応例のみの2つに分け、ガンマグロブリン投与前・後の白血球数およびCRP値を検討した。すべての症例、不応例のみとも投与前・後のWBC数・CRP値に製剤間で差はみられなかった。

5. 副作用

スルホ化群ではみられず、酸性群では蕁麻疹様の発疹を1例、PEG群では好中球減少症とショックがそれぞれ1例ずつみられたが、すべて投与中止にて改善し、重篤な副作用はみられなかった。副作用発現率について、3製剤間で有意差を認めなかった ($p=0.205$)。

考 察

現在までに報告されている多施設における2製剤間の比較、文献またはアンケートによる製剤間の比較研究では、各製剤間の有効性に明らかな差はないとされているが、施設間で投与方法にかなりの違いがみられることもあり評価は難しかった。今回我々は、3製剤を無作為に割り付け、ガンマグロブリン製剤間の治療効果および副作用について prospective に比較検討した。また急性期の冠動脈病変の有無は初回ガンマグロブリン投与後の白血球数・CRP値と相関するといわれているため¹³⁾、治療効果判定として白血球数・CRP値の変化についても検討した。

ガンマグロブリン不応例の頻度は、3製剤群で有意差を認めなかった。各製剤の冠動脈後遺症の合併頻度は0~5.4% (3製剤全体では2.8%) であり、2,000mg/kg/dayを使用したNewburgerらの報告¹⁴⁾の2.4%、Satoら報告の1.4%と比較しても遜色なく、尾内らの200mg/kgの5日間投与⁹⁾ (スルホ化製剤9.2%、酸性製剤7.4%) と比べるとよい成績が得られた。また清沢の文献的調査⁹⁾ (スルホ化製剤12.1%、PEG製剤10.5%)、近畿地区でのアンケートによる調査 (スルホ化製剤11.8%、PEG製剤10.1%、酸性製剤10.4%) などと同様に冠動脈病変発生率において各製剤間で差はみられなかった。

今回我々が検討した製剤の特徴として、以下のことがいわれている。スルホ化製剤は生体内での血中半減期も比較的長くほぼ正常であること、アレルギー反応も少ないことが長所としてあげられる¹⁵⁾。反面、蛋白の変性が多少あること、IgG₃サブクラスがほとんど検出されないこと、またFc活性が回復するためには分子中のすべてのスルホ基離脱が必要であるため¹⁶⁾、即効性に欠ける可能性があることなどの問題点が指摘さ

れている。pH4処理酸性製剤、PEG処理製剤製剤とも、免疫グロブリンの構造、機能、サブクラスの組成などが体内とほぼ同じであることが特徴である¹⁵⁾。しかし、酸性製剤では精製白糖やマルトースを多く含んでいること、PEG製剤では血圧降下因子であるprekallikrein activatorを多く含んでいること、PEG自体が腎障害の原因となったりすることが指摘されている¹³⁾¹⁷⁾。そのためPEG製剤は他製剤に比べ副作用が多いといわれ⁹⁾、荻野らはPEG製剤でショックなどの重症例が多かったとしている⁹⁾。また西岡らは近畿地区でのアンケート調査で症状のある副作用はPEG製剤に多く、検査値異常の副作用はスルホ化群に多いとしている。

今回の我々の研究でも、統計学的に有意差は認められなかったがPEG製剤に副作用が多い傾向を認めた。特にショックを1例認めており、投与速度に注意することはもちろん、投与開始初期段階での注意深い観察が必要と考えられた。In vitroでは以上のような違いがいられているが、臨床的には明らかな違いを認めなかった。しかしガンマグロブリン使用時の冠動脈病変の合併頻度、副作用頻度を考えると、症例数が少ないこともあり、今後この問題を解決するために、多施設大規模比較検討試験が必要と考えられた。また小児期の大量ガンマグロブリン療法の免疫応答に与える影響を観察するため、長期フォローアップスタディも必要と思われる。

文 献

- 1) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gamma globulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2: 1055-1058.
- 2) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 315: 341-347.
- 3) Sato N, Sugimura T, Akagi T, et al. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: Assessment of clinical aspects and cost effectiveness. *Pediatr Int* 1999; 41: 1-7.
- 4) 屋代真弓, 中村好一, 柳川 洋. 川崎病患者に対する最近8年間のガンマグロブリン治療方式の変遷. *日児誌* 2001; 1: 12-16.
- 5) 清沢伸幸. 川崎病に対する免疫グロブリン療法の製剤に関して. *Prog Med* 1990; 10: 39-47.
- 6) Morikawa Y, Ohashi Y, Harada K, et al. A multi-center randomized controlled trial of intravenous

- gamma globulin therapy in children with acute Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1994 ; 35 : 347—354.
- 7) Rosenfeld EA, Shulman ST, Corydon KE, et al. Comparative safety and efficacy of two immune globulin products in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 1000—1003.
- 8) 尾内善四郎, 柳澤正義, 白石裕比湖, 他. 川崎病に対する pH4 処理酸性人免疫グロブリン (C-425) の臨床評価—乾燥スルホ化人免疫グロブリンとの無作為化群間比較試験—. *Prog Med* 1995 ; 15 : 1269—1279.
- 9) 荻野廣太郎, 清沢伸幸, 西岡研哉, 他. 川崎病におけるガンマグロブリン療法について—近畿地区アンケート調査から—. *Prog Med* 1996 ; 16 : 1817—1825.
- 10) 西岡研哉, 清沢伸幸, 荻野廣太郎, 他. 近畿地区の川崎病に対するガンマグロブリン療法の副作用について (第2報). *Prog Med* 1997 ; 17 : 1796—1802.
- 11) Moran AM, Newburger JW, Saunders SP, et al. Abnormal myocardial mechanics in Kawasaki disease : rapid response to gamma-globulin. *Am Heart J* 2000 ; 139 : 17—23.
- 12) Hashino K, Ishii M, Iemura M, et al. 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.
- 13) 岩佐充二, 矢守信昭, 安藤恒三郎, 他. 川崎病ガンマ・グロブリン追加療法の検討. *日児誌* 1998 ; 102(1) : 16—22.
- 14) Newburger JN, Takahashi M, Beiser AS, et al. 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.
- 15) 北村 聖. 免疫グロブリン製剤の種類と特徴. *日常診療と血液* 1995 ; 5(9) : 1139—1142.
- 16) 大沼規男, 松沢公彦, 久保順嗣. グロブリン-S の生体内動態に関する研究. *基礎と臨床* 1997 ; 11(9) : 2463—2469.
- 17) Romer J, Morgenthaler JJ, Scherz R, et al. Characterization of various immunoglobulin preparations for intravenous application. *Vox Sang* 1982 ; 42 : 62—73.

Randomized Prospective Controlled Study of Intravenous Gamma-Globulin Products in Treatment of Kawasaki Disease

Hiromi Muta, Masahiro Ishii, Akiko Hirose, Jun Furui, Yoko Sugahara,
Wakako Himeno, Teiji Akagi, and Hirohisa Kato

Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

Purpose : To compare the efficacy and safety of various intravenous gamma-globulin (IVGG) products in patients with Kawasaki disease (KD). *Methods* : We studied 142 patients with KD who were within the first 9 days of illness. Using a random number table, 50 patients were selected to receive freeze-dried, sulfonated product (product A), 56 patients were selected to receive pH4-treated product (product B), and the remaining 36 patients were selected to receive polyethyleneglycol-treated product (product C). The doses of IVGG (2g/kg or 1g/kg) were determined by Harada's score. All patients were treated with IVGG in combination with aspirin or flurbiprofen. *Results* : There were no significant differences among the 3 groups in regard to age, gender, Harada's score and initial days of IVGG. The incidence rate of patients who needed additional IVGG was similar in all groups (product A 26.0%, B 21.4%, C 30.6%). The incidence rate of coronary artery complications was also similar in all groups (product A 10.0%, B 8.9%, C 2.8%). There were no significant differences among the 3 groups in regard to adverse effects (product A 0%, B 1.8%, C 5.6%). *Conclusions* : We concluded that there are no significant differences among 3 IVGG products in regard to their efficacy and safety.

大動脈弁病変を伴う心室中隔欠損症の長期予後

牟田 広実, 石井 正浩, 古井 潤, 江上 公康
 姫野和家子, 菅原 洋子, 赤木 禎治, 加藤 裕久
 松石豊次郎

Key words :

心室中隔欠損症, 大動脈弁逆流, 長期予後

久留米大学小児科

Long-term Echocardiographic Follow-up Study of Aortic Regurgitation after Closure of Ventricular Septal Defect

Hiromi Muta, Masahiro Ishii, Jun Furui, Kimiyasu Egami, Wakako Himeno,
 Yoko Sugahara, Teiji Akagi, Hirohisa Kato, and Toyojiro Matsuishi

Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine, Japan

Purpose: This study aimed to evaluate changes in aortic regurgitation (AR) after the closure of ventricular septal defect (VSD) with aortic cusp prolapse.

Methods: We reviewed 56 patients with VSD and associated aortic cusp prolapse. The mean follow-up period was 95.1 ± 53.5 months. Twenty-four patients with aortic cusp prolapse underwent closure prior to the development of AR (group A), while the remaining 32 patients had both aortic cusp prolapse and AR at the time of closure (group B). AR was graded according to the level of the jet detected by color-flow Doppler echocardiography.

Results: Among the patients in group A (without AR before closure), 23 patients (96%) did not develop AR. Only one patient (4%) progressed to mild AR. In group B (with AR before closure), AR disappeared in 15 patients (47%) and improved but did not disappear in 10 patients (31%). AR remained unchanged in six patients (19%) in this group, and in one patient (3%) AR progressed from slight to mild.

Conclusions: Not only patients without AR but also those with slight to mild AR showed improvement in the grade of AR with simple closure of the defect. We concluded that simple closure of the defect could prevent the onset and progression of AR.

要 旨

目的: 本研究の目的は、大動脈弁逆流 (AR) を伴う心室中隔欠損症 (VSD) 患児について、術前・術後遠隔期でのARの変化を観察すること。

方法: 対象は、VSD + 大動脈弁尖逸脱と診断され、VSD閉鎖術のみを行った56例。術前に弁尖逸脱のみでARを認めなかったものをA群、ARを認めていたものをB群とし、術直前および術後遠隔期のARの有無・重症度を評価した。重症度は、パルスまたはカラードブラ心エコーを用い、大動脈弁逆流ジェットの到達距離が大動脈弁近傍までをslight、僧帽弁前尖の先端部までの場合をmild、前尖を越えるが乳頭筋レベルに達しないものをmoderate、心尖部まで達する場合をsevereとした。

結果: 術前に弁尖逸脱のみでARを認めなかったものだけでなく、軽度であった場合にもARが消失またはあってもごく軽度になることが多かった。術前より中等度以上あった場合には、全例ARが残存した。

結語: 術前のARが軽度であればVSD閉鎖術のみでARは改善するものが多く、大動脈弁尖逸脱は認めるがARが認められない時期は、安全に無輸血手術ができるまでは待機してもよいと考えられた。

緒 言

心室中隔欠損症 (VSD) のうちKirklin分類のI型VSDは、東洋人に多いといわれている¹⁾。I型VSDに限らずII

型VSDの中にも大動脈弁尖逸脱およびそれに伴う大動脈弁逆流 (AR) を合併するものがある。根治術を施行しない場合、ARの頻度は年々増加し15歳では64%に至るといわれる²⁾。そのためARの進行を防ぐ根治術の時期が

平成14年3月11日受付

別刷請求先: 〒830-0011 福岡県久留米市旭町67

平成14年8月19日受理

久留米大学小児科 牟田 広実

E-mail: QZE05346@nifty.com

平成14年12月1日

3

問題となり、大動脈病変を認めた時点でできるだけ早い時期の根治術が推奨されている³⁾。しかしVSD閉鎖術のみでの術後のARの変化については、議論のあるところである^{2,6)}。

今回われわれは大動脈病変を伴うVSD患児について、術前および術後遠隔期での大動脈弁逸脱の有無およびARの変化を後方視的に観察し、根治術によるARの変化について検討した。また術後のAR残存に関する要因についても検討した。

方 法

対象は、1980年1月より2001年12月までに、当院においてVSDと診断され、診断時または経過中に大動脈弁逸脱、大動脈弁逆流を認め、VSD閉鎖術(直接閉鎖術またはパッチ閉鎖術)を受けた66例中、1年以上追跡できた56例。術前にARが著明であったため、大動脈弁の修復術や置換術を同時に行った症例は除いた。

56例を、A群(24例)：術前に大動脈弁尖逸脱のみで、ARを認めなかったもの、B群(32例)：術前より大動脈弁逆流を認めていたものの2群に分類し、術直前および術後遠隔期のARの有無および重症度を評価した。ARの重症度は、パルスドプラまたはカラードプラ心エコー(ALOKA SSD-870, Hewlett-Packard SONOS-2000)を用い、大動脈弁逆流ジェットの到達距離が、大動脈弁近傍までにとどまるものをslight、僧帽弁前尖の先端部までの場合をmild、前尖を越えるが乳頭筋レベルに達しないものをmoderate、心尖部まで達する場合をsevereとした(Fig. 1)。VSD径、VSDの位置分類(Kirklin分類を使用)については、術中所見を用いた。統計処理は、t検定またはFisherの直接確率計算法を用い、有意水準を5%とした。

結 果(Fig. 2)

各群の患児の属性をTable 1に示す。

術中・術後を含め死亡例はなかった。また、再手術例もなかった。また全例大動脈弁の奇形(二尖弁)などもなかった。術中・術後合併症として、1例に心膜切開後症候群を認めたが、ステロイド投与で速やかに改善した。術後のフォローアップ期間は15~231カ月(中央値94.5カ月)であった。

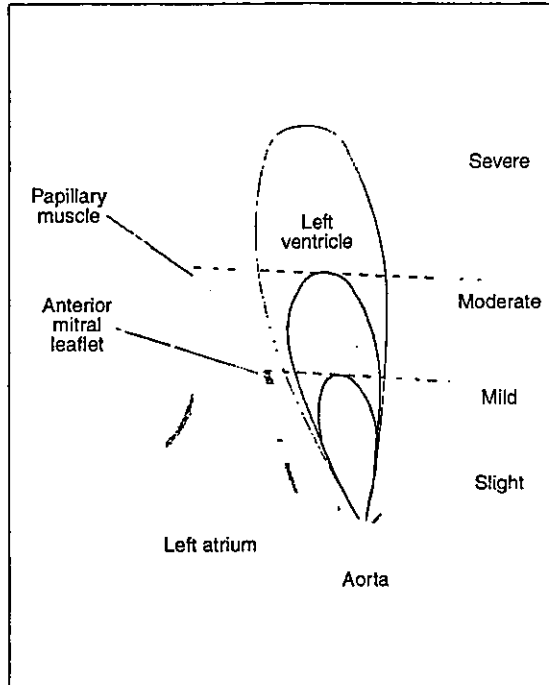


Fig. 1 Classification of severity of aortic regurgitation by color-flow Doppler echocardiography.

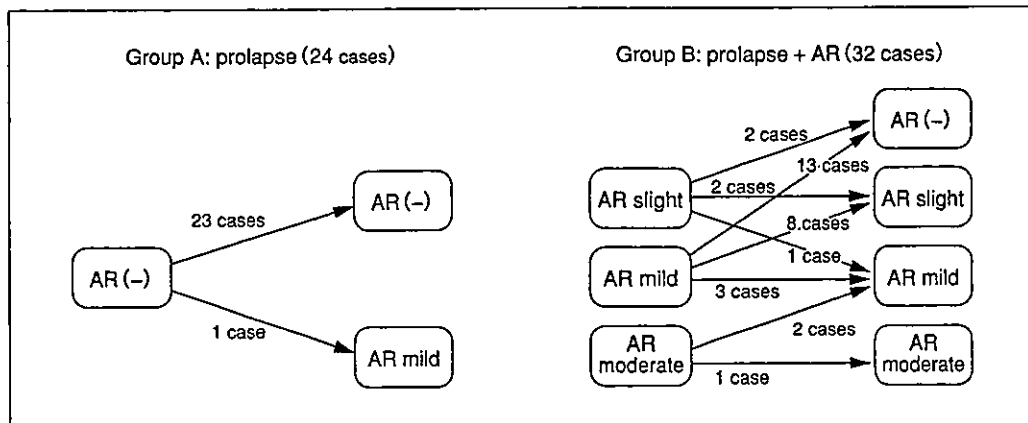


Fig. 2 Changes in aortic regurgitation after closure of ventricular septal defect. Prolapse: prolapse of aortic valve, AR: aortic regurgitation

Table 1A AR(-)before VSD closure(group A)

No.	Age at operation (month)	Follow-up period (month)	Last follow-up time (month)	VSD diameter (mm)	VSD closure method	Pre-operation Qp/Qs	Location of VSD (Kirklin)	Operative findings	Present AR
1	167	68	235	6	patch	1.6	I	-	none
2	2	46	48	7.5	patch	3.1	I	-	none
3	99	104	203	15	patch	1.6	I	-	none
4	183	83	266	8	patch	1.1	I	-	none
5	107	128	235	5	patch	1.1	I	-	none
6	103	129	232	7	patch	1.0	I	-	none
7	28	229	257	4	patch	1.6	I	-	none
8	196	61	257	12	patch	1.4	I	-	none
9	193	149	44	10	patch	1.7	I	-	none
10	6	126	132	5	direct	1.5	I	-	none
11	116	101	217	15	patch	1.1	I	-	none
12	31	134	165	10	patch	1.1	I	-	none
13	196	29	225	5	patch	1.1	I	-	none
14	79	93	172	5	direct	1.0	II	-	none
15	105	48	153	3	patch	1.2	II	-	none
16	29	15	44	9	patch	1.5	I	-	mild
17	24	231	255	10	patch	1.9	I	-	none
18	213	96	309	14	patch	1.8	I	-	none
19	92	93	185	10	patch	1.5	I	-	none
20	29	61	90	7	patch	1.6	I	-	none
21	125	89	214	12	patch	1.5	I	-	none
22	90	105	195	15	patch	2.3	I	-	none
23	159	109	268	5	direct	1.1	II	-	none
24	150	67	217	12	patch	1.0	I	RCC adhesion	none

AR: aortic regurgitation, VSD: ventricular septal defect, Qp/Qs: pulmonary to systemic flow ratio, RCC: right coronary cusp

1) A群

術前ARを認めていなかったこの群では、術後も24例中23例(96%)がARは認めておらず、残りの1例(4%)に無症状で、聴診上有意な雑音を聴取しないmildなARが出現していた。

2) B群

術前ARが軽度(slight-mild)であった29例中25例(86%)は、術後はARを全く認めないか、slightまで改善していた。残り4例中3例はmildのまま変化なく、1例のみslight→mildへ進行していたが、臨床上是無症状で経過観察のみを行っている。術前にARがmoderateであった3例は、全例mild以上のARが残存しているが、悪化は認めていない。

次に、術前にARがmild-moderateあった27例について、術後にARがslight以下まで改善した例とmild以上残存した例に分け、手術時年齢、術前ARの重症度、閉鎖術式、肺体血流比(Qp/Qs)、VSD径、VSDの位置の各項目について比較検討した(Table 2)。ARがmild以上残存

した例は、術前のVSD径が大きい方が有意に多かった($p<0.001$)。また、術前のARがmoderate以上であるほど、mild以上のARが残存していた($p=0.007$)。手術時年齢、閉鎖術式、Qp/Qs、VSDの位置は、AR残存の因子とはいえなかった。

考 察

今回われわれは後方視的にVSD術後のARの変化について検討した。術前に弁尖逸脱のみでARを認めなかったものだけでなく、ARが軽度であった場合もVSD閉鎖術のみでARは消失するものが多かった。このことから、ARが軽度であるときは、VSDを閉鎖するだけでARは悪化することはないと考えられた。このことはKomaiら、寺町ら、梅林らの報告と同様である^{3,5,6)}。しかしTomitaらは、術前に大動脈弁尖逸脱もARも認めなかったVSD児の26%に術後軽度のARを認め、VSD閉鎖術が必ずしもARの進行を防ぐわけではないとしている⁴⁾。またSimらの検討では術前にARも大動脈弁の変形もな

Table 1B AR(+)before VSD closure(group B)

No.	Age at operation (month)	Follow-up period (month)	Last follow-up time (month)	VSD diameter (mm)	VSD closure method	Pre-operation Qp/Qs	Location of VSD (Kirklin)	Operative findings	AR before operation	Present AR
1	153	76	229	11	patch	1.2	I	-	mild	mild
2	75	189	264	7	patch	1.0	I	RCC adhesion	mild	slight
3	178	62	240	5	direct	1.0	I	-	mild	none
4	116	132	248	8	patch	2.0	I	RCC adhesion	mild	none
5	43	131	174	8	patch	1.6	I	RCC adhesion	mild	slight
6	169	21	190	15	patch	1.2	I	-	mild	slight
7	115	69	184	3	direct	1.3	II	-	mild	slight
8	65	122	187	10	patch	1.3	I	-	mild	slight
9	43	168	211	5	patch	1.2	I	-	mild	slight
10	18	139	157	8	patch	1.3	I	-	mild	none
11	26	126	152	8	patch	1.0	II	-	mild	none
12	87	127	214	7	patch	1.3	I	-	mild	none
13	29	50	79	4	patch	2.1	I	-	slight	none
14	98	25	123	13	patch	1.2	I	-	slight	slight
15	30	42	72	5	patch	1.2	I	-	mild	none
16	61	227	288	15	patch	2.0	II	-	moderate	moderate
17	94	48	142	6	direct	1.1	II	-	mild	none
18	240	32	372	10	patch	1.3	I	-	mild	none
19	38	123	161	12	patch	2.5	I	-	mild	none
20	164	13	177	15	patch	1.0	I	RCC hypertrophy	moderate	mild
21	66	110	176	8	patch	1.1	I	-	mild	none
22	132	97	229	8	patch	1.5	I	-	mild	none
23	247	80	327	10	patch	1.1	I	-	mild	none
24	147	15	162	28	patch	2.2	I	Aneurysm of sinus of Valsalva	mild	mild
25	177	67	244	7	patch	1.5	II	-	slight	mild
26	75	48	123	8	patch	1.3	I	-	mild	slight
27	102	128	230	10	patch	1.5	I	-	mild	mild
28	150	149	299	15	patch	1.4	II	RCC hypertrophy	moderate	mild
29	54	133	187	8	patch	1.4	I	RCC hypertrophy	mild	none
30	92	19	111	10	patch	1.4	I	-	mild	slight
31	132	115	247	17	patch	1.6	I+II	-	slight	none
32	147	48	195	6	patch	1.1	I	-	slight	slight

AR: aortic regurgitation, VSD: ventricular septal defect, Qp/Qs: pulmonary to systemic flow ratio, RCC: right coronary cusp

かった群では術後もARは認めなかったが、術前にARは認めないが大動脈弁の変形があった9例中5例(56%)にARが出現し、うち1例にはARがないにもかかわらず中等度の逸脱のため、大動脈弁修復術を行っている⁷⁾。これらの結果の違いについて、われわれの症例(平均8.8歳)に比べTomitaら(平均4.6歳)、Simら(平均5.8歳)の症例では、手術時年齢が低いことが影響しているかもしれない。平均フォローアップ期間、VSD径は差がな

かった。われわれの症例の残存ARも無症状ではあるが、軽度のARでも感染性心内膜炎の危険因子となるため⁸⁾、ARを残さないためにはエコー上大動脈弁尖逸脱を認めた段階での速やかな根治術が推奨される。また術後ARが残存した場合にも、加齢の影響を受けてのARの変化について、さらなる長期フォローが必要と考えられた。

次に、術後にmild以上のARが残存する因子について

Table 2 Factors in residual aortic regurgitation

	Improved (n=21)	Residual (n=6)	P-value
Age at operation (month)	95.4±65.8	129.5±39.8	p=0.242
AR severity at pre-operation (mild:moderate)	21:0	3:3	p=0.007
Methods of VSD closure (direct:patch)	3:18	0:6	p=0.455
Qp/Qs	1.3±0.4	1.6±0.5	p=0.226
Diameter of VSD (mm)	8.0±2.6	15.5±6.6	p<0.001
Location of VSD (I:II)	18:3	5:1	p=0.659

AR: aortic regurgitation, VSD: ventricular septal defect, Qp/Qs: pulmonary to systemic flow ratio

見ていくと、術前のARがmoderate以上である、VSD径が大きい、の2項目があげられた。臨床カラードプ
ラでのVSD径は右冠尖の逸脱が重症であるほど小さく
見えるが、術中のVSD径の計測であるため、大きいほ
ど右冠尖の逸脱が高度になるためと考えられた。術後
ARが残存する要因として、KomaiらはARの診断から根
治術までの期間が長く、全例3年以上であった例とし
ている³⁾。この点からも、大動脈弁尖逸脱を認めた後も
待機手術とする場合は注意深く、また頻回の観察を行
うべきであり、軽度のARでも認め次第すぐに根治術の
適応となると考えられる。

結 語

術後のARを予防するためには、大動脈弁尖逸脱を認
めた時点で速やかに根治術を行うことが必要と考えら
れた。しかし、術前のARが軽度であればVSD閉鎖術の
みでARは改善するものが多く、弁尖逸脱は認めるがAR
が認められない時期は、安全に無輸血手術ができるま
では待機してもよいと考えられた。

本論文の要旨は、第37回日本小児循環器学会総会(静岡)に
おいて報告した。

【参考文献】

- 1) Ueda M, Fujimoto T, Becker AE: The infundibular septum in normal hearts and in hearts with isolated ventricular septal defect: A comparison between Japanese and Dutch hearts. *Jpn Heart J* 1986; 27: 635-643
- 2) Lun K, Li H, Leung MP, et al: Analysis of indications for surgical closure of subarterial ventricular septal defect without associated aortic cusp prolapse and aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1266-1270
- 3) Komai H, Naito Y, Fujiwara K, et al: Surgical strategy for doubly committed subarterial ventricular septal defect with aortic cusp prolapse. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1146-1149
- 4) Tomita H, Arakaki Y, Ono Y, et al: Evolution of aortic regurgitation following simple patch closure of doubly committed subarterial ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 2000; 86: 540-542
- 5) 寺町紳二, 山元康敏, 小澤誠一郎, ほか: Kirkin I型心室中隔欠損症根治術前後の大動脈弁逆流についての検討. *小児科臨床* 1998; 51: 253-257
- 6) 梅林雄介, 湯田敏行, 福田 茂, ほか: 心室中隔欠損症に合併する大動脈弁閉鎖不全の外科治療の検討. *胸部外科* 1993; 46: 1013-1016
- 7) Sim EK, Grignani RT, Wong ML, et al: Outcome of surgical closure of doubly committed subarterial ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 736-738
- 8) Kaplan EL, Shulman ST: Endocarditis, in Adams FH, Emmnoulides GC (eds): *Heart disease in infants, children, and adolescents*. Baltimore, William & Wilkins, 1983, pp565-576

研究成果の刊行物・別刷
平成 15 年度

小児期発症ミトコンドリア脳筋症 に対する新しい治療法

古賀 靖 敏* 古賀 敦 子*

要 旨

MELAS における脳卒中様発作の成因は、血管説および細胞機能不全説などいまだ不明な点が多い。われわれは、脳卒中様発作の成因に血管説が大きく関与しているという仮説のもと、L-アルギニンを投与し、脳卒中に起因する種々の症状が劇的に改善することを発見報告した。その後の研究で、検索した MELAS 患者では、例外なく血管内皮機能が有意に低下しており、本来もっているはずの動脈の拡張機能が障害されていることが判明した。また、MELAS 患者急性発作時には、血漿中の L-アルギニンや生体内での動脈拡張機能に中心的役割を果たす NO の代謝産物 (NOx) が有意に低下しており、かつ ADMA (asymmetrical dimethylarginine) が相対的に増加していることがわかった。L-アルギニン療法は、MELAS 患者急性発作時の脳卒中後遺症を軽減できる有効な治療法であり、現在 Orphan drug として申請予定である。

I. ミトコンドリア病 (MELAS)

1. 概 念

ミトコンドリア病は、ミトコンドリアのエネルギー産生系酵素の遺伝的異常により引き起こされる難治性進行性疾患である。ミトコンドリア病の種々の病型のなかで、小児期に発作性の頭痛、嘔吐、半身けいれんで発症する病型がミトコンドリア脳卒中 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes : MELAS) である。本症は、1984 年、コロンビア大学の神経内科医 Pavlaskis により初めて臨床的に提唱された病型である。

2. 病 因

本症の 80% の患者でミトコンドリア DNA の tRNA^{Leu(UUR)} 遺伝子の A 3243 G 変異が報告された^{1)~3)}。その後の報告で、10% の患者で同じ遺伝子の T 3271 C 遺伝子の変異が報告され⁴⁾、その他に同じ遺伝子の A 3252 G, C 3256 T, T 3291 C⁵⁾ などの変異が見出された。いずれの点変異もロイシン転移 RNA 遺伝子に存在することから、生物学的な特別の意味が考えられるが現在のところ不明である。細胞モデルでの解析では、この点変異が 95% 以上に蓄積した場合、細胞の酸素消費を劇的に低下させ、ミトコンドリア内で合成される蛋白の合成障害をきたすことが判明している。また、この点変異が存

* Yasutoshi KOGA, Atsuko KOGA 久留米大学医学部小児科

[連絡先] ☎ 830-0011 福岡県久留米市旭町 67 久留米大学医学部小児科

在する場合、正常では行われる tRNA^{Leu(UUR)} 遺伝子の塩基修飾が著しく障害されることが報告され、蛋白合成阻害の直接的原因であると推測される。

3. 症状および診断

20歳前の一過性脳卒中様症状(頭痛, 嘔吐, 半身けいれん, 視野異常, 閃輝暗点, 視力障害, 麻痺など)を特徴とし, 同時に筋力低下, 感受性難聴, 心刺激伝導障害, 心筋症を合併するものもある。血液検査では, 乳酸, ピルビン酸の高値, 代謝性アシドーシス, 高アラニン血症がみられ, 筋生検でミトコンドリアの異常集積像(ragged-red fibers: RRF)と中小動脈壁の異常染色性(strongly SDH hyperreactive blood vessels: SSV)が観察される。このSSVは, 筋内の中小動脈のみでなく, 中枢神経の動脈でも観察され, 本症が血管障害を有することを示している。

頭部CTにて大脳基底核の両側対称性石灰化, 脳実質の低吸収域などがみられる。急性期の頭部MRIでは, T2強調画像で大脳皮質の高信号域, 腫脹などがみられる。発作は連続で起こることもあれば, 数カ月寛解期をみることもある。発作時にみられる症状は一過性の場合もあるが, 適切な治療がなされなければ症状は遷延し, 血流が障害された末梢脳組織の後遺障害として, 半身麻痺, 視野障害(同名半盲), 失明をきたす重篤な難治性進行性疾患である。

4. 治療

急性期の特効薬的治療はない。代謝性アシドーシスに対するアルカリ療法, 各種ビタミン療法, ジクロロ酢酸ナトリウム, ステロイドパルス療法, ノイキノン, 抗血栓療法などが試みられているが, いずれもその効果は不明である。

5. 予後因子

本症の治療上重要な課題は, いかに後遺障害を残すことなく脳卒中急性期を乗り切るかである。いったん後遺障害を残せば, 成人の脳卒中同様, 長期入院後リハビリ治療が必要であり,

患者への心的経済的負担をかけることになる。また, 医療経済上も多大な出費となる。現在まで, 発作急性期の有効な治療法が開発されていなかった。

II. ミトコンドリア病 (MELAS) の日本における頻度

日本では, 2002年初め現在まで本症における全国的疫学調査はなされていなかった。1999年の国立精神神経センターの統計で, 1979年から1997年の間にミトコンドリア病疑いで筋生検された620例中158例(25.5%)がMELASであった。以後, 毎年100例以上のミトコンドリア病疑いの症例が検査されており, その約25%がMELASと考えられている。フィンランドでは, A 3243 G変異を有する個体は人口10万に対して16.3人と報告されている。

そこで, MELASの日本における頻度を確定するために, 全国規模でのMELAS疫学調査(患者数の把握, 病型, 診断方法, 現在の治療法に関しアンケート調査: 図1, 2)を行った。入院ベッド数200床以上の全国2,236カ所の病院にアンケート調査を実施し, 46.7%の回収率を得た(小児科51.2%, 神経内科38.2%)。その結果, 日本では, 719症例のミトコンドリア脳筋症患者が存在し, そのうち408例は小児科で, 残りは神経内科でフォローされていることが判明した。今後2次調査を実施し, 小児期発症のミトコンドリア脳筋症のうち, MELASおよびLeigh脳症の2病型に関し, 診断基準策定および重症度分類を作成する予定である。

III. MELASにおける脳卒中の成因に関して

MELASにおける脳卒中様発作の成因は, 血

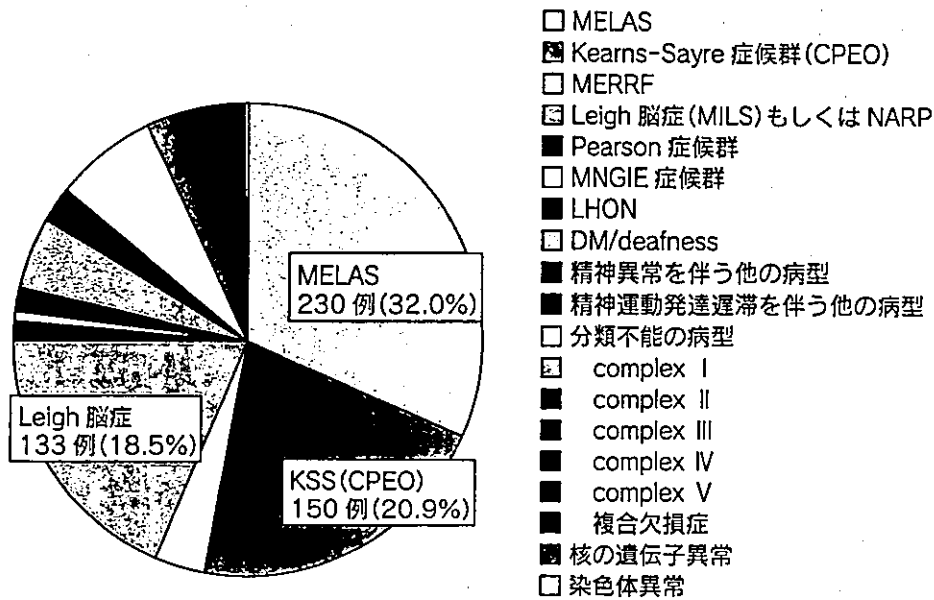


図1 日本におけるミトコンドリア病 (719 症例)

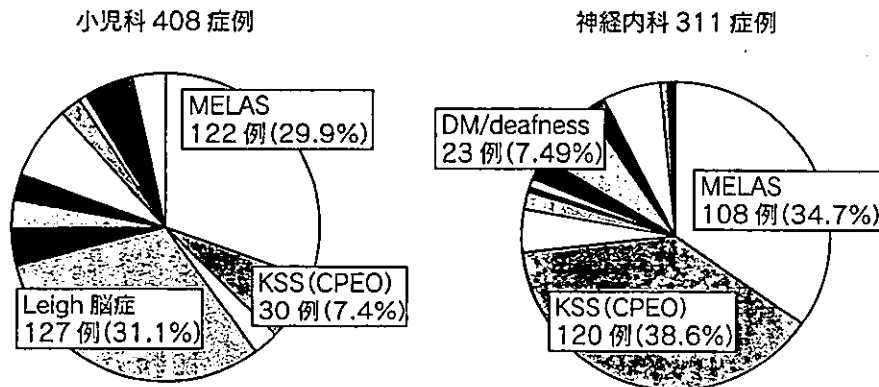


図2 日本における診療科別ミトコンドリア病患者数

管説および細胞機能不全説などいまだ不明な点が多い。しかし、われわれは、脳卒中様発作の成因に血管説が大きく関与しているという仮説を立てるのに、以下にあげるようなエビデンスを重要視している。

MELAS 患者では、

① ミトコンドリアの機能異常の指標として筋肉での RRF があり、その部分の電子顕微鏡的検索ではミトコンドリアの形態異常がみられる。

② 筋内中小動脈に SSV が観察され、電子顕

微鏡的観察で異常ミトコンドリアが中膜平滑筋層および血管内皮細胞に存在し、これが SSV として観察される (図3)。

③ 血管の閉塞性病変が存在する⁷⁾。

④ 血管内皮の機能異常が存在する (報告中)。肘動脈を超音波探触子にて描出した血管径を測定し、その後、上腕を4分間駆血し解放後の血管径を測定する。その増加分 (%FMD) が血管内皮依存性の血管拡張である。この手法は、血管内皮機能の評価方法として世界的に認められた手法である。この方法で、MELAS 患者の内

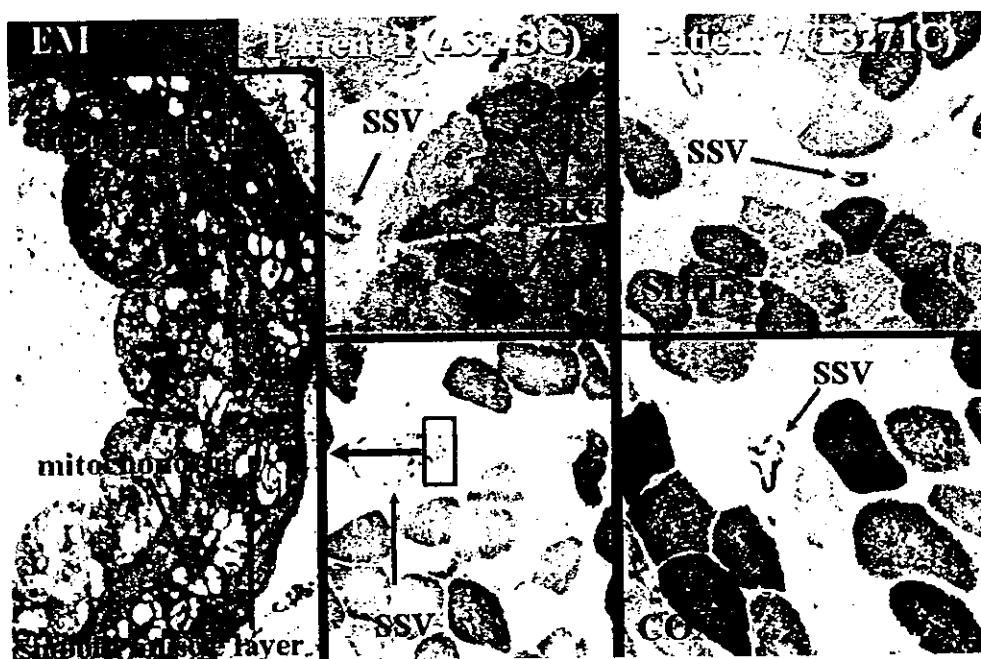


図3 MELAS 患者における SSV とミトコンドリア異常

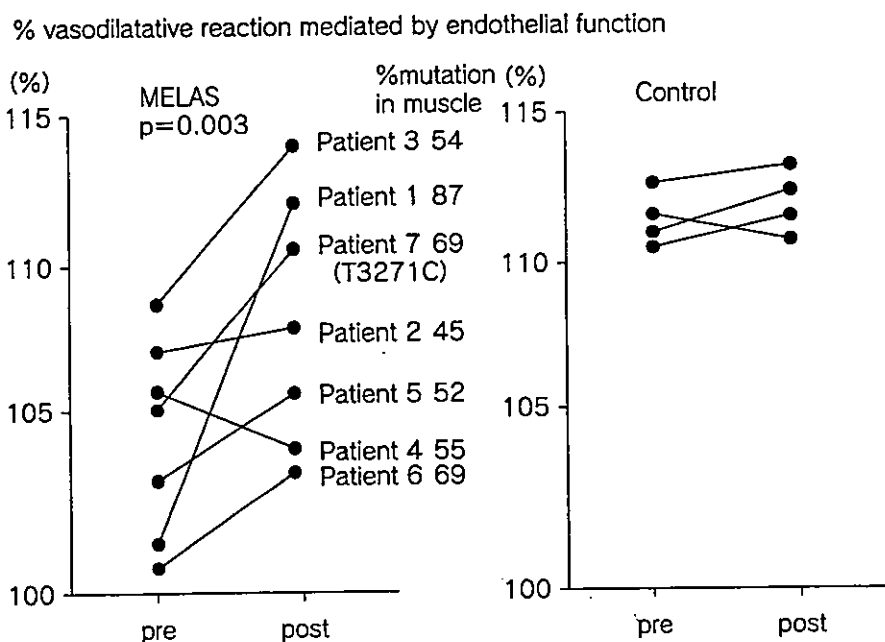


図4 MELAS 患者の内皮機能

皮機能を測定したので、図4に示す。MELAS 患者では、同性同年齢のコントロールに比較し、中小動脈の血管内皮依存性血管拡張機能が有意に低下している。脳動脈で同様の機能障害があれば、MELAS 患者にみられる脳卒中様発作の

病態が容易に説明できると考えられる。

⑤ MELAS 患者では、血漿中の L-アルギニンや生体内での動脈拡張機能に中心的役割を果たす NO の代謝産物 (NOx) が有意に低下しており、かつ ADMA (asymmetrical dimethylar-