

平成19年3月 日

臨床研究分担医師・臨床研究分担者リスト

群馬大学医学部附属病院 病院長 殿

診療科（部）名	小児科
診療科（部）長	森川 昭廣 印
臨床研究責任医師	森川 昭廣 印

下記の臨床研究について臨床研究分担医師及び臨床研究分担者として下記の者の協力を得て実施したく申請します。

記

臨床研究課題名	重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾロン 初期併用投与のランダム化比較試験
臨床研究代表者名 (研究組織名)	佐地 勉 (関東川崎病研究会)
臨床研究責任医師名	森川 昭廣

臨床研究分担医師の氏名、所属・職名及び分担業務の内容

氏名	所属・職名	分担業務の内容
森川 昭廣	小児科教授	研究計画のデザイン
井上 佳也	小児科講師	研究計画書の作成、川崎病患者の治療
荒川 浩一	小児科講師	研究計画書の作成
小林 徹	小児科臨床研修生	研究計画書の作成
水野 隆久	小児科医員	研究計画書の作成、川崎病患者の治療

臨床研究分担者の氏名、所属・職名及び分担業務の内容

氏名	所属・職名	分担業務の内容

IV. 研究成果の刊行に 関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小川俊一	EBM に基づく 川崎病後遺症と しての冠動脈病 変は？	五十嵐隆、 石井正浩、 滝田順子、 平岩幹男、 水口雅、横 田俊平、横 谷進、渡辺 とよ子	EBM 小児 疾患の治療	中外医学 社	東京	2007	123-127
小川俊一	川崎病後の冠状 動脈の血流動態 特性	山口徹、高 本眞一、中 澤誠、小室 一成	Annual Review 循 環器 2008	中外医学 社	東京	2008	127-135
小川俊一	III-K. 循環器疾 患/後天性心疾患 「川崎病」	佐 地 勉、有坂 治、大澤真 木子、近藤 直実、竹村 司	講義録「小 児科学」	MEDICAL VIEW	東京	2008	509-510
竹内一夫	児童生徒のメン タルヘルス	日本学校 保健会	学校保健の 動向 平成 19年度版	日本学校 保健会	東京	2007	60-63
竹内一夫	メンタルヘルス に関連する自覚 症状の調査結果 の概要	日本学校 保健会	平成18年 度 児童生 徒の健康状 態サーベイ ランス事業 報告書	日本学校 保健会	東京	2008	印刷中
竹内一夫	学校保健とは	小山 洋、 辻 一郎	シンプル衛 生公衆衛生 学	南江堂	東京	2007	220-223

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakayama T, Shimada H, Takatsuki S, Hoshida H, Ishikita T, Matsuura H, <u>Saji T</u>	Efficacy and Limitations of Continuous Intravenous Epoprostenol Therapy for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension in Japanese Children	Circulation Journal	71(11)	1785-1790	2007
Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger W, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Wakui K, Fukushima Y, Kishi F, Hamamoto K, Terai M, Sato Y, Ouchi K, <u>Saji T</u> , Nariai A, Kaburagi Y, Yoshikawa T, Suzuki K, Tanaka T, Nagai T, Cho H, Fujino A, Sekine A, Nakamichi R, Tsunoda T, Kawasaki T, Nakamura Y, Hata A	ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms	Nature Genetics	40(1)	35-42	2008
市田 藤子、 <u>佐地 勉</u>	平成18年度稀少疾患サーベイランス調査結果	日本小児循環器学会雑誌	23(6)	559-561	2007
<u>佐地 勉</u>	蛋白合成酵素阻害薬ウリナスタチン療法	日本臨床	6(2)	343-348	2008
監物靖、 <u>佐地 勉</u>	こどもの発熱 薬物療法とホームケア 「発熱」に対する薬物療法	薬局	58(1)	78-79	2007
市田 藤子、 <u>佐地 勉</u>	平成17年度稀少疾患サーベイランス調査結果 (委員会報告)	日本小児循環器学会雑誌	23(2)	144-147	2007
<u>佐地 勉</u>	(序文) 小児用医薬品承認の新しい流れ - Off-label 薬を安全に正しく使用するために -	小児科臨床	60	12	2007
<u>Sonobe T</u> , Kiyosawa N, Tsuchiya K, Aso S, Imada Y, Imai Y, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H	Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease	Pediatr. Int.	49	421-426	2007

Takemura A, R. Inaba R, <u>Sonobe T</u> , Tsuchiya K, M. Omuro M, T. Korenaga T	Utility of coronary MR angiography in children with Kawasaki disease	AJR	188	W534-W539	2007
深澤隆治、 <u>菌部友良</u> 、濱本邦洋、浜岡建城、渡邊美紀、池上英、初鹿野見春、上砂光裕、勝部康弘、 <u>小川俊一</u>	MCP-1, CCR2 遺伝子多型が川崎病の各病態に及ぼす影響	日小循誌	27 (2)	120-125	2007
北爪勉、鈴木淳子、武村濃、稲葉利佳子、土屋恵司、 <u>菌部友良</u> 、 <u>小川俊一</u>	川崎病後の AC バイパス術後例の MRI による経過観察の有用性について	日本小児科学会雑誌	111	1282-1288	2007
勝又庸行、鈴木淳子、北爪 勉、稲葉利佳子、 <u>菌部友良</u> 、土屋恵司	M R coronary angiography における再疎通血管の描出と心筋障害の評価	Prog.Med	27	1574-1578	2007
土屋恵司、今田義夫、麻生誠二郎、 <u>菌部友良</u>	不全型の診断	日本臨床	66	321-325	2008
武村濃、鈴木淳子、北爪勉、 <u>菌部友良</u> 、土屋恵司、是永建雄	特集:川崎病—第 31 回近畿川崎病研究会— Soap bubble MIP 画像再構成による再疎通血管描出の検討	Prog.Med	27(7)	1579-1582	2007
<u>小川俊一</u>	臨床化学的・免疫学的検査所見	日本臨床	66(2)	315-320	2008
Fukazawa R, Ikegam E, Watanabe M, Hajikano M, Kamisago M, Katsube Y, Yamauchi H, Ochi M, <u>Ogawa S</u>	Coronary artery aneurysm induced by Kawasaki disease in children show features typical senescence.	Circ J	71 (5)	709-15	2007
Ohkubo T, Fukazawa R, Ikegami E, <u>Ogawa S</u>	Reduced shear stress and disturbed flow may lead to coronary aneurysm and thrombus formations.	Pediatr Int	49(1)	1-7	2007
<u>小川俊一</u>	子どもを蝕む大人の病気 「虚血性心疾患」	小児科	48	700-704	2007

小川俊一	特集 子どもの薬 — 私なら今これをこう使う「川崎病の急性期および冠動脈瘤合併症例に対する治療」	小児科臨床	60	2313-2318	2007
勝部康弘、初鹿野見春、 <u>小川俊一</u>	特集「川崎病 — 発見後40年の軌跡と今後の課題」 カラー図説：カラー組織トプグラフィーでみるガンマグロブリンの効果	日本臨床	166	220-223	2008
<u>Miura, M.</u> , Kohno K, Ohki H, Yoshida S, Sugaya A, Satoh M	Effects of methylprednisolone pulse on cytokine levels in Kawasaki disease patients unresponsive to intravenous immunoglobulin.	Eur J Pediatr	In press		2008
<u>三浦大</u> , 松岡恵, 河野一樹, 大木寛生, 葭葉茂樹	ステロイドパルス療法	日本臨床	20	338-341	2008
<u>Inoue Y.</u> , <u>Kobayashi T.</u> , <u>Morikawa A.</u>	Treatment of Kawasaki disease	N Engl J Med	356	2746-2748	2007
<u>Kobayashi T.</u> , Kimura H, Okada Y, <u>Inoue Y.</u> , Kobayashi T, Shinohara M, <u>Morikawa A.</u>	Increased CD11b expression on polymorphonuclear leukocytes and cytokine profiles in patients with Kawasaki disease.	Clin Exp Immunol.	148	112-118	2007
<u>Kobayashi T.</u> , <u>Inoue Y.</u> , Tamura K, Kobayashi T, <u>Morikawa A.</u>	External validation of scoring system to predict resistance to intravenous immunoglobulin	J Pediatr	150	e37	2007
<u>小林徹</u> , <u>井上佳也</u> , <u>森川昭廣</u>	免疫グロブリン無効例の予測および治療層別化	日本臨床	66	332-337	2008
<u>Otani, T.</u> , Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S	Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Health Center-Based Prospective Study	British Journal of Cancer	97	446-451	2007

<p>Otani, T., Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S</p>	<p>Plasma folate and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center-Based prospective study</p>	<p>Cancer causes Control</p>	<p>19</p>	<p>67-74</p>	<p>2008</p>
<p>Otani, T., Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S</p>	<p>Plasma C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding proteins and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: The Japan public health center-based prospective study</p>	<p>Int J Cancer</p>	<p>102</p>	<p>2007-2012</p>	<p>2007</p>

(添付)
刊行物一覽表記載文献

3. EBMに基づく川崎病後遺症としての冠動脈病変への治療は？

1

川崎病における冠動脈障害の特徴は、急性期から回復期にかけての冠動脈の瘤を含む拡張性病変と、回復期以降にみられる冠動脈瘤の前後を中心とした狭窄性病変である。これら冠動脈瘤と狭窄性病変が混在することにより、複雑な血行動態をとる。冠動脈瘤では主として血栓による塞栓が、また、狭窄性病変では主として心筋虚血の原因となる。

血栓による塞栓や、有意狭窄性病変に対してはカテーテル治療（PCI: percutaneous coronary intervention）が適応となる。カテーテル治療にはPTCR（percutaneous transluminal coronary revascularization）、POBA（plain old balloon angioplasty）、PTCA（percutaneous transluminal coronary angioplasty）、PTCRA（percutaneous transluminal coronary rotational ablation）などがある。さらに、カテーテル治療の適応にない狭窄性病変にはCABG（coronary artery bypass grafting）による外科治療が必要となる。一方、有意狭窄性病変の前後に巨大冠動脈瘤がある場合には、巨大冠動脈瘤内の血行動態が改善されない限り、単に狭窄性病変を解除するだけでは充分でなく、CABGが適応となる場合もある。

それぞれのエビデンスについて概説する。

2

1. カテーテル治療

1) 冠動脈内血栓・塞栓に対する治療

新鮮血栓に対してはt-PA（tissue plasminogen activator）25000 U/kg/回（成人での最大量3200000 U）を約10分間かけて冠動脈内注入しPTCRを行う。1回にて血栓が溶解できない場合には出血に充分注意しながらさらに同量ないしは半量を追加する。その際、有意な狭窄性病変を合併しており、かつ急性心筋梗塞発症より6時間以内であればPOBA（immediate POBA）またはそれにstentを加えたPTCAを行う。もし、心筋梗塞発症より6時間以上経過しているようであれば数日後にPOBAを行う（differed POBA）。なお、小児では成長に伴い、冠動脈径が大きく変化するのでstentの使用には充分の注意が必要である。女児では12～13歳以降、男児では15～16歳以上がstent使用の一応の目安となる。血栓溶解後はヘパリン（100 U/kg/h）を約12時間持続静注する。

2) 冠動脈有意狭窄性病変に対する治療

有意な心筋虚血が認められる場合にPCIの適応となる。冠動脈障害では、石灰化の有無およびその重症度、狭窄性病変の形状・存在部位などにより治療法が異なる。

①石灰化が管周の1/3以下に局在している場合の有意狭窄性病変に対する治療

POBAないしは可能であればそれにstentを加えたPTCAが有用と考える。ただし、屈曲、

蛇行している血管病変, 左冠動脈主幹部への適応はない. POBA 施行に際しての問題は, バルーンの拡張圧のかけすぎである. 10 気圧以上では POBA 後に新生動脈瘤が形成された旨の報告があり, 使用する圧は極力 10 気圧以下とする. stent を使用する際には十分な注意が必要である. stent による再狭窄が問題となるが, 現在, 成人領域では薬剤溶出ステントの再狭窄抑制効果がエビデンスとなっている^{1,2)}. 本邦でも 2004 年 8 月より, シロリムス溶出ステント (Cypher stent) の使用が許可され, その有用性が示されている. 小児期での使用はほとんどないが, 患児の体格によっては使用可能である.

②有意な石灰化を認める狭窄性病変に対するカテーテル治療

有意な心筋虚血を有し, さらに高度な石灰化が認められる冠動脈病変に対し PTCRA が有用である. さらに stent を加えることにより十分な血管径が確保できる. PTCRA は屈曲, 蛇行している血管病変にも有用である. stent を使用する場合にはシロリムス溶出の stent が有用である.

③巨大冠動脈瘤の前後に局在する有意狭窄性病変に対する治療

巨大冠動脈瘤の前後に有意狭窄性病変が存在する場合には狭窄性病変部を治療しても, 巨大瘤内の血行動態が改善されない限り, 数カ月以内に再狭窄が出現する可能性が大きく, PCI の適応がなく CABG を施行すべきと考える.

2. 外科治療

有意な心筋虚血を有する責任冠動脈の有意な狭窄性病変に対し, PCI の適応がない場合には CABG の適応と考える. また, 巨大冠動脈瘤の縫縮術を施行し, 血行動態を改善することにより, 抗凝固療法から脱却できる場合がある.

1) CABG

有茎の動脈グラフトを用いた場合の開存率は高い. 体の成長に伴い, 有茎グラフトも良好に成長することが示されている. 小児期においては on pump にての CABG が必要と考える.

2) 巨大冠動脈瘤の縫縮術

巨大冠動脈瘤内では, APV (average peak flow velocity) の低下, 血管径の増大などにより shear stress は有意に低下する. また, flow pattern も非拍動流パターンとなる. さらに血管炎後の血管再構築などが相俟って, 血管内皮機能は著しく低下し, 血栓形成が助長される. 冠動脈瘤を縫縮し, 瘤内の血行動態を改善することにより, 血栓形成が抑制され, 抗凝固療法からの脱却も期待される. ただし, 縫縮術単独の手術は適応外であり, あくまでも CABG 術に付随して施行されるべきである.

3

1) PTCR に対するエビデンス

個々の症例での報告はあるが, エビデンスとなるような多数の症例を集積し解析した報告はない. 石井らは 22 例に施行し, 20 例 (91%) において有効であったと報告している³⁾.

2) POBA, PTCA に対するエビデンス

日本 Pediatric Interventional Cardiology 研究会 (JPIC) が中心となり 1997 年までに施行した 34 例の検討を行っている。対象は生後 11 カ月から 24 歳 (中央値 8 歳), 川崎病発症よりカテーテル治療までの期間は 2 カ月から 22 年 (中央値 6.3 年) であり, 74% (25/34 例) において有効であった。発症より 6 年以内に施行した症例は全例有効であったが, 発症より 10 年以上経過した場合の有効率は 60% と有意に低下している。3 例に血管形成術後に新生動脈瘤が術 3~6 カ月後に認められ, いずれも 10 気圧以上の高圧にて形成術が施行されている。また POBA に伴い 2 例の死亡が認められた⁴⁾。

3) PTCRA (ステント使用を含む) に対するエビデンス

エビデンスと言えるような報告はなく, 散発的な報告に留まる。JPIC を中心に症例の集積が行われ, 13 例に PTCRA が施行され, 100% の効果が得られている⁴⁾。また, 三角らは 12 症例 19 病変に PTCRA を施行し, 術 1 年後の開存率は 100% であったと報告している⁵⁾。

4) CABG に対するエビデンス

1975 年より 2002 年の日本全国での川崎病罹患患者で CABG を受けた患者のデータ解析がある⁶⁾。それによると集積された 244 例の患者のデータが解析された。CABG 施行時の年齢は 1 歳から 44 歳 (中央値 11 歳), 川崎病発症より CABG 術までの期間は 1 カ月から 42 年 (中央値 8 年) であった。そのうち, 内胸動脈を有茎グラフトとして使用した手術は 309 枝に施行された。手術時年齢が 12 歳以上の症例でのグラフト開存率は 1 年では 95%, 5 年では 91%, 15 年でも 91% と良好であった。一方, 手術時年齢が 12 歳未満でのグラフト開存率は 1 年では 93% と良好であるが, 5 年では 73%, 15 年では 65% とやや低い値であった。

5) 冠動脈縫縮術に対するエビデンス

十分な症例の集積がなく, エビデンスになるような報告はない。

4

1) PTCR について

確たるエビデンスは示されていない。

2) POBA (PTCA) について

エビデンスにするには症例数が少ない。全国レベルでの再度の症例の集積とその解析が必要である。

3) PTCRA について

やはり, 症例の集積が充分でなく, エビデンスとするには不十分である。

4) CABG について

エビデンスとするには比較的十分な症例の検討がなされている。しかし, 今後さらなる症例

の集積が必要である。

5

1) PTCR について

出血に対する注意が大切である。成人での報告では輸血を必要とする大量出血や脳出血の頻度は1.0%前後と高くない。小児期でのt-PAやウロキナーゼによる出血事故の報告は散見する限りない。

2) POBA について

確たる適応基準はないが、有意な石灰化がなく、屈曲、彎曲部、左冠動脈主幹部でないこと、また、用いるバルーン圧も10気圧未満に抑えることが重要である。

3) PTCRA について

おそらく成人に近い、ないしは成人に達した患者が適応になると思われる。高度の石灰化を伴った冠動脈病変に対して適応と思われる。さらに、屈曲、蛇行した血管病変にも適応がある。

4) CABG について

有意な心筋虚血があるにもかかわらず内科的治療に反応せず、またカテーテル治療の適応にない症例に対してCABGは適応と思われる。有茎の動脈グラフトを用いることが長期に高い開存率を保つのに重要である。ただし、小児期では右胃大網動脈 right gastroepiploic artery (RGEA)の血液供給能には個人差があり、使用には充分注意する。内胸動脈を使った1枝バイパス術であれば1mm以下の血管径でも十分な吻合が可能である。従って、年齢ならば1歳以上、体重が10kg以上あれば問題はない⁷⁾。

6

1) PTCR

当科では3例の急性心筋梗塞に対してt-PAの冠動脈内注を行い、いずれも1回でTIMI-3(造影剤の遅延がなく末梢まで造影される)まで再開通している。また8例の巨大冠動脈瘤に合併した瘤内血栓に対し、t-PAによる血栓溶解療法を施行し、7例において有効であった⁸⁾。

2) POBA

当科で施行したPOBAは15例である。全例とも発症より6年以内であり、用いた圧も10気圧未満である。施行直後の有効率は100%であるが、巨大冠動脈瘤の遠位端に認められた狭窄性病変に対して施行した2例において、術3~6カ月後に有意な再狭窄が認められた⁹⁾。生後11カ月から施行しており、年齢は1歳未満でも施行可能である。早期に狭窄性病変の存在を明らかにし、POBAを施行することが重要である¹⁰⁾。

3) PTCRA

成人の3例に施行している。いずれも高度の石灰化が認められ、POBA(PTCA)を施行せずにPTCRAおよびCypher stentの挿入を施行している。全例ともに、1年以上経過しているが有意な再狭窄は認められない。

4) CABG

現在までに、3歳から22歳の川崎病既往者21例に対し内胸動脈を用いたCABGを施行した

が、1例(左内胸動脈を有茎とし右内胸動脈を切除して、Y字グラフトとし、第一対角枝および左前行下枝と sequential に吻合した症例)を除き、全例開存しており、術後1年・5年の開存率も94.7% (18/19例), 91.7% (11/12例)と高い。また、体の成長に伴いグラフトの長さ、径とも成長は良好であった⁷⁾。

5) 冠動脈瘤縫縮術

8例の巨大冠動脈瘤に対し、CABG施行と同時に縫縮術を行っている。6例において有効であり、術前に低下していた shear stress の上昇、average mean peak flow velocity (APV) の正常化、flow pattern の非拍動流パターンから拍動流パターンへの改善、および coronary flow reserve (CFR) の改善が認められている¹¹⁾。

■文献■

- 1) Moses JW, Leon MB, Pompa JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1315-23.
- 2) Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet.* 2003; 362: 1093-9.
- 3) 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: 3004-10.
- 4) 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: 181-6.
- 5) 三角和雄. 川崎病に対するロータブレード治療. *小児科診療.* 2001; 64: 1204-10.
- 6) Tsuda E, Kitamura S. The Cooperative Study Group of Japan: National survey of coronary artery bypass grafting for coronary stenosis caused by Kawasaki disease in Japan. *Circulation.* 2004; 110: II-61-6.
- 7) 落 雅美, 山内仁紫, 藤井正大, その他. 川崎病冠動脈病変に対する冠動脈バイパス術の現況. *小児科診療.* 2001; 91: 1199-203.
- 8) 小川俊一. 川崎病の冠動脈疾患に対するカテーテル治療. *Heart View.* 1999; 3: 118-24.
- 9) 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: 3384-9.
- 10) Kuramochi Y, Ohkubo T, Ogawa S. Feasibility of percutaneous transluminal coronary angioplasty to patients with Kawasaki disease as an early management strategy. *Pediatr Cardiol.* 2001; 22: 183-7.
- 11) 山内仁紫, 落 雅美, 赤石純子, 他. 川崎病巨大冠動脈瘤に対する外科治療. *日小循環誌.* 2004; 20: 94-9.

<小川俊一>

8. 川崎病後の冠状動脈の血流動態特性

日本医科大学小児科教授 小川俊一

key words Kawasaki disease, myocardial ischemia, coronary flow reserve, shear stress, fractional flow reserve

動 向

川崎病は、全身の血管炎を主たる病態とする疾患である。最近の γ -グロブリンを主体とする急性期治療の効果により、冠動脈障害は減少傾向にあるが、第18回の川崎病全国調査結果から見てもいまだに、1.32%に冠動脈瘤が、さらに0.36%に巨大冠動脈瘤が認められている¹⁾。川崎病における冠動脈障害の特徴は、急性期から回復期（発症より約1～3カ月）に認められる冠動脈瘤を主体とする拡張性病変と、回復期以降に認められる狭窄性病変である。冠動脈後遺症を伴った症例の多くが、拡張性病変と狭窄性病変が混在する病変を有する。これが1枝に限らず複数枝に認められることにより複雑な冠血行動態を呈する。従って、このような複雑の血行動態を評価するには心臓超音波検査、冠動脈造影検査などの形態評価だけでは不十分である。我々の施設では、冠動脈造影の際に必要な応じて、高感度圧センサーまたは、超音波探触子を装着したガイドワイヤーを用いて、冠血行動態を評価し、診断、治療法の決定や効果の判定に用いている。最近では1本のガイドワイヤーに圧およびドップラの両方のセンサーが装着されたガイドワイヤー（ComboWire, VOLCANO Corporation, USA）も使用可能となっている。

本稿ではドップラワイヤー、プレッシャーワイヤーを用いた川崎病後の冠動脈障害における血流動態特性について概説する。

A. ドップラワイヤーを用いた冠血行動態の評価

ドップラガイドワイヤーは直径0.014インチのガイドワイヤーの先端に周波数15MHzの超音波探触子を装着し、約28°の角度から発信された超音波パルスドプラビームが血流速度シグナルを検出する。ドップラワイヤーを用いて血流速度を正確に測定するためには、超音波ビームの方向と血流方向を可能な限り平行にすることが重要である。ドップラワイヤーにより評価可能な項目は、血流波形パターン、血流量、時間平均血流速度 time-averaged peak flow velocity (APV)、冠血流予備能 coronary flow reserve (CFR)、ずり応力 shear stress などである。さらに、プレッシャーワイヤーより求められる冠動脈内圧を併用して、末梢血管抵抗を算出することも可能である。

1. 小児における冠血流波形の正常パターン、およびAPV, CFRの正常値の設定

川崎病既往者で病初期より冠動脈拡大または冠動脈瘤が認められ、冠動脈造影検査を施行された141例(男児103例, 女児38例, 年齢1~15歳)のうち、冠動脈造影検査にて拡大病変または瘤の存在が否定された症例、および1枝または2枝に冠動脈病変を認めたが、その他の枝に病変を認めなかった症例の合計346冠動脈枝を対象とした。ガイディングカテーテルを用い、対象となった各冠動脈枝にドップラワイヤー (FloWire XT, Cardiometrics Inc.) を可能な限り血流方向と平行になるように留置し、血流波形およびAPVを測定。続いて、De Bruyneら²⁾の方法に従い血管拡張薬である塩酸パパベリン (LCA: 0.3mg/kg, 最大12mg; RCA: 0.2mg/kg, 最大8mg) を用いて末梢血管を充血させ、その際のAPVを測定し、安静時のAPVとの比であるCFRを算出した。我々は、血管拡張薬として塩酸パパベリンを用いているが、その他、アデノシン三リン酸二Na (ATP)、ジピリダモールなどの薬剤が用いられる。

まず、血流波形であるが、健常冠動脈と思われる部位では収縮期と拡張期の2峰性を有するが拡張期優位の拍動流パターンを呈する。対象となった346冠動脈枝において全例拍動流パターンを呈した。次に、対象となった346例をLAD, LCX, RCAの3群に分類してそれぞれの部位におけるAPVを測定し各群間で比較検討した。結果は表1のごとくで、3群間に有意差は認められなかった。

平均値-2標準偏差値をAPVの異常値とした場合、その近似値は3群ともに15cm/secであり、15cm/sec以上を小児におけるAPVの正常値とした。さらに、塩酸パパベリン負荷後のAPVにも3群間で有意差は認められなかった。以上よりCFRにおいても同様に3群間に有意差は認められず、平均値-2標準偏差値をCFRの基準値とした場合、その近似値は3群ともに2.0であり、2.0以上を小児におけるCFRの正常値に設定した³⁾。成人領域におけるCFRの正常値の報告は概ね2.0以上であり⁴⁻⁶⁾、小児における値は成人領域の値と同じであった。

2. ドップラワイヤーを用いたずり応力の算出および正常値の設定

ずり応力 shear stressは主として血管内皮細胞に作用し、血管内皮作動性物質を介して血行動態に多大な影響を及ぼす。ドップラワイヤーによるAPVと冠動脈造影およびIVUSより得られる血管内径より以下の近似式より求められる。

$$\text{shear stress} = (4 \times \mu \times \text{APV}) / R$$

なお、 μ (血液粘度) = 3cp (cp = 0.003Pa·sec, 1Pa = 10dyne/cm²), R: 血管の半径。

対象は川崎病既往者39例(年齢: 2~15歳)で、心エコー検査にて冠動脈拡張が疑われCAG上異常が認められなかった冠動脈枝とした。shear stressは 48.4 ± 5.2 dyne/cm²であった⁷⁾。なお、症例数が少ないので小児におけるshear stressの基準値の作成にはさらなる症例数の集積が必要と考える。

表1 patients characteristics, flow pattern, APV and CFR

	n	age at onset (months)	time from onset to this test (m)	flow pattern	APV at rest (cm/sec)	APV after stress (cm/sec)	CFR
LAD群	124	11.0 ± 2.9	15.6 ± 3.5	100% pulsatile	22.5 ± 3.6	58.6 ± 5.6	2.66 ± 0.32
LCX群	109	11.6 ± 3.1	16.2 ± 3.7	100% pulsatile	23.5 ± 4.1	59.6 ± 6.7	2.52 ± 0.22
RCA群	113	11.2 ± 2.6	17.2 ± 5.2	100% pulsatile	24.2 ± 3.9	61.9 ± 7.4	2.59 ± 0.25

APV: time-averaged peak flow velocity, CFR: coronary flow reserve

B. プレッシャーワイヤーを用いた冠血行動態の評価

プレッシャーワイヤーは直径0.014インチのガイドワイヤーで先端より3cmの部位に高感度圧センサーおよび温度センサーが装着されている。一般的にRadiMedical社製のPressureWire™が用いられている。

プレッシャーワイヤーにより評価可能な冠血行動態指標は心筋部分血流予備量比 fractional flow reserve (FFRmyo) である。血管拡張薬により末梢血管が最大に拡張した状態では血管抵抗は最小となり、冠血流と冠内圧は直線的な関係となる。従って、末梢冠動脈最大拡張時の冠動脈平均内圧 (Pd), 冠動脈入口部平均圧 (Pa) の圧比はその間に存在する病変 (主として狭窄性病変) により減少した血液量を表す。つまり、FFRmyoの値の有意な低下は、その当該冠動脈の灌流心筋領域の虚血を示唆する。

1. 小児におけるFFRmyoの正常値の設定

ドップラワイヤーでの計測と同様のガイディングカテーテルより、健常と思われる各冠動脈枝に挿入し、その部位での平均圧を測定、同時にガイディングカテーテルより冠動脈入口部平均圧および右房圧 (Pv) を測定した。さらに血管拡張薬である塩酸パパベリン (LCA: 0.3mg/kg, 最大12mg; RCA: 0.2mg/kg, 最大8mg) をガイディングカテーテルより直接冠動脈内に注入し、末梢血管拡張時の対象部位における冠動脈内平均圧 (Pd) および冠動脈入口部平均圧 (Pa) を測定した。以上よりPd, PaおよびPvを用いて次式よりFFRmyoを算出した。

$$\text{FFRmyo} = (\text{Pd} - \text{Pv}) / (\text{Pa} - \text{Pv}) \approx \text{Pd}/\text{Pa}$$

表2のごとく、298枝に対し測定を行い、LAD, LCX, RCAの3群に分類して比較検討した。その結果、3群間においてFFRmyoの値は有意差を認

表2 FFRmyo

group	n	time from onset to this test (months)	FFRmyo
LAD group	101	15.4 ± 3.4	0.93 ± 0.08
LCX group	94	16.3 ± 3.6	0.90 ± 0.06
RCA group	103	17.0 ± 4.8	0.92 ± 0.07

FFRmyo: myocardial fractional flow reserve

めなかった。平均値-2標準偏差値よりFFRmyoの基準値を求め、その近似値より0.75未満を小児における異常値に設定した。成人領域におけるFFRmyoの異常値の報告は、0.75未満であり⁸⁾、小児においても成人領域と同様の基準値が得られた。成人領域においては、FFRmyo値の0.75はIVUSから見た最小の血管内腔断面積 (MLA) 3.0 mm², および面積狭窄率 (AS) 0.6と良好な相関関係が認められるとの報告があり⁹⁾、形態学的な評価と機能的な評価の一致が認められると同時に、FFRmyo < 0.75を異常とする妥当性が得られている。

C. ドップラワイヤーおよびプレッシャーワイヤーより得られる末梢血管抵抗

安静時、および末梢血管拡張時の平均血流速度・平均冠動脈内圧比より末梢血管抵抗を算出することが可能である。最近ではドップラセンサーおよびプレッシャーセンサーを装着したワイヤーが市販され (ComboWire), 同時に圧、血流速度が測定可能であり、real timeに末梢血管抵抗を測定することが可能となった。CAGにて異常の認められなかった87例の冠動脈枝 (年齢1~16歳) を対象に、安静時および塩酸パパベリン負荷時のAPVおよびPdより末梢血管抵抗を算出した。安静時の末梢血管抵抗は2.8±0.7、塩酸パパベリン負荷後は1.1±0.2であった¹⁰⁾。

D. ドップラワイヤー、プレッシャーワイヤーを用いた冠動脈障害の機能的評価

1. 拡張性病変を伴う冠血行動態の評価

ドップラワイヤー、およびプレッシャーワイヤーを用いて、血流波形パターン、APV、CFR および shear stress、FFRmyo、末梢血管抵抗を検討することにより冠動脈拡張性病変に伴う冠血行動態の評価を行うことが可能である。

有意な狭窄性病変を合併しない冠動脈瘤を有する68症例97冠動脈枝を対象に血流波形パターン、APV、CFR、shear stress、FFRmyo、末梢血管抵抗の各指標を用いて冠血行動態を検討した。まず、瘤の大きさから、small AN群（5歳未満では内径4mm以下、5歳以上では近傍の健常内径の1.5倍以下）42枝、moderate AN群（5歳未満では内径4mm超8mm未満、5歳以上では近傍の健常内径の1.5倍超4倍未満）36枝、およびlarge AN群（5歳未満では内径8mm以上、5歳以上では近傍の健常内径の4倍以上）19枝の3群に分類した。

a. 血流波形パターン、APVおよびCFRよりの検討

small AN群の血流波形パターンは全例拍動性であり、APV、CFRも正常範囲内であった。一方、moderate AN群では主として瘤の内径の増大により血流波形パターンは拍動性パターンから乱流パターンに変化した。瘤内径が8mm以上（5歳以上では近傍の健常と思われる血管径の4倍以上）のいわゆる巨大冠動脈瘤内における血流パターンは収縮期、拡張期の区別がつきにくくほとんど全例乱流パターンを呈する（図1）。また同様に、APVおよびCFRは瘤の内径の増大に伴い有意に低下し、巨大冠動脈瘤内では多くがAPVは10cm/sec以下、CFRも1.5以下であった。ただし、瘤内径が8mmを超えるような瘤でもその形状により、血流波形パターン、APV、CFRともに正常である場合もある。従って、単に形態的に巨大瘤といっても血行動態的にはほぼ正常である場合も存在し、それらを層別化する上で、これらの機能的評価は有用である（表3）。

b. shear stress, FFRmyo, 末梢血管抵抗による検討

shear stressは冠動脈の内径の増大、APVの低

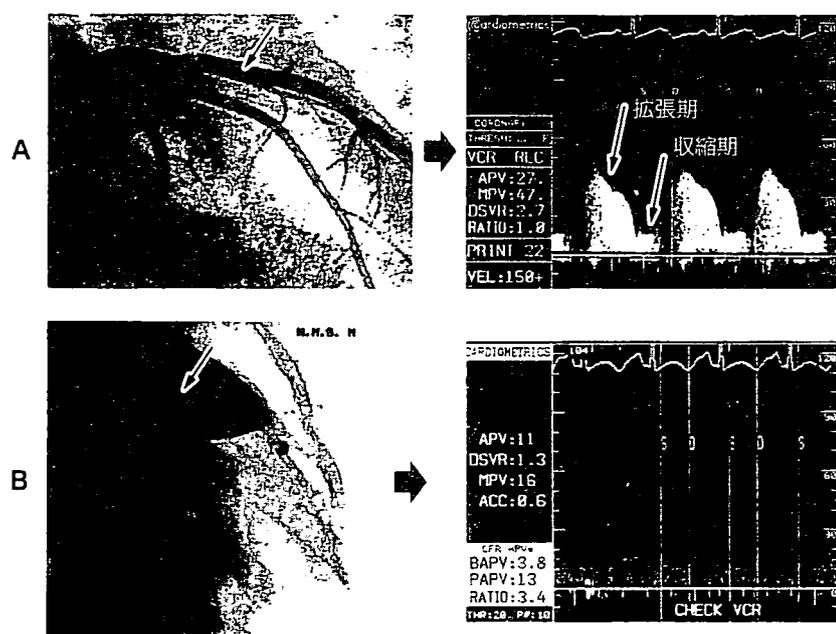


図1
A: 健常冠動脈内の血流速度 (APV: 27cm/sec) および血流パターン (拍動流パターン)。
B: 巨大冠動脈瘤内の血流速度 (APV: 11cm/sec) および血流パターン (乱流パターン)。
APV: time-averaged peak flow velocity

表3 flow pattern, APV and CFR in different sized coronary aneurysm without significant stenotic lesions

	n	flow pattern	APV at rest (cm/sec)	APV after stress (cm/sec)	CFR
small AN group	42	100% pulsatile	22.6 ± 3.5	51.4 ± 5.6	2.23 ± 0.18
moderate AN group	36	77.8% pulsatile	18.1 ± 6.7	44.6 ± 8.2	1.89 ± 0.45
large AN group	19	22.2% turbulent 10.5% pulsatile 89.5% turbulent	10.8 ± 4.9*	14.3 ± 6.9*	1.39 ± 0.38*

*p < 0.05 vs other groups. AN: aneurysm

表4 shear stress, FFRmyo and peripheral vascular resistance in different sized coronary aneurysm without any significant stenotic lesions

	n	shear stress (dyne/cm ²)	FFRmyo at rest	FFRmyo after stress	vascular resistance at rest	vascular resistance after stress
small AN group	42	45.3 ± 4.9	0.92 ± 0.07	0.88 ± 0.06	2.3 ± 0.3	1.2 ± 0.4
moderate AN group	36	33.5 ± 5.5	0.83 ± 0.04	0.81 ± 0.05	2.5 ± 0.7	1.5 ± 0.3
large AN group	19	4.1 ± 2.7*	0.72 ± 0.09*	0.69 ± 0.08*	4.9 ± 0.9*	4.6 ± 0.7*

*p < 0.05 vs other groups. AN: aneurysm

下に伴い、有意に低下した⁷⁾。shear stressの低下はその程度により血管内皮細胞機能障害を惹起する。血管炎に伴う内皮細胞障害に加えて、血行動態の異常に伴う内皮細胞障害も相俟って、巨大瘤内では重篤な血管内皮細胞障害の存在が危惧される。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、抗動脈硬化作用などを減弱させる。特に川崎病後の冠動脈瘤内では血栓形成が一番の問題となる。shear stressの低下は血管内皮細胞を通して、プロスタグランジンI₂やNOの産生障害^{11,12)}を惹起し、血小板凝集能を亢進させる。また、組織因子(TF)活性やhuman urokinase-activated receptor-1の発現の増加をうながし¹³⁾、トロンボモジュリンの発現を抑制することなどにより凝固能を亢進させる¹⁴⁾。さらに、shear stressの低下に伴い、組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)の産生障害¹⁵⁾や、プラスミノゲンアクチベータインヒビター-1(PAI-1)の産生亢進により線溶系は抑制される¹⁶⁾。血小板凝集能および凝固能の亢進、線溶系の抑制

などにより容易に血栓が形成される。従って、冠動脈瘤内、特に巨大瘤内のshear stressを中心とする血行動態を十分に把握することはその後の治療戦略を立てる上で重要となる。

一方、FFRmyoを検討してみると、巨大瘤では有意な狭窄性病変を有していないにもかかわらず19枝中、10枝にFFRmyoの有意な低下が認められた。これは急激な血管径の増大に伴うenergy lossによる影響が考えられ、全例負荷心筋シンチにて広範な心筋虚血が認められた。このような巨大瘤の多くはほぼ球形を呈し、左冠動脈主幹部ないしは前下行枝に存在する。さらに、巨大瘤を有する冠動脈枝の末梢血管抵抗もばらつきはあるものの有意に上昇しており、特に、心筋虚血が認められる症例では有意に高値を呈し、微小冠循環障害の存在が示唆された(表4)。

2. 狭窄性病変に伴う冠血行動態の評価

狭窄性病変が単独に存在することはまれで、多くは大なり小なり拡張性病変を合併している。負

表5 APV, CFR, shear stress, FFRmyo and peripheral vascular resistance in patients with stenotic lesions after stress

	n	APV	CFR	shear stress	FFRmyo	peripheral vascular resistance
IS group	31	13.2 ± 3.4*	1.21 ± 0.33*	14.3 ± 2.8*	0.61 ± 0.07*	3.8 ± 0.5*
n-IS group	43	48.7 ± 4.8	2.21 ± 0.16	39.7 ± 5.4	0.84 ± 0.06	1.3 ± 0.4

* p < 0.05 vs n-IS group

荷心筋シンチ所見より心筋虚血を伴う冠動脈狭窄群 (IS群) 31例と心筋虚血を伴わない狭窄群 (n-IS群) 43に分類し, CFR, FFRmyo, shear stress 末梢血管抵抗の各指標につき比較検討した。IS群は全例90%以上の狭窄度を有していた。一方, n-IS群の中には当該冠動脈が90%以上の狭窄性病変を有している症例が5例 (11.6%) 含まれていたが, これらの症例では十分な側副血行路の発達認められている。小児では有意な狭窄性病変に伴い, 早期に側副血行路が出現する 경우가多く, このような症例の狭窄病変の評価は形態学的評価だけでは充分ではない。表5に示すように, IS群においては, CFR, FFRmyo, shear stress, 末梢血管抵抗ともに, n-IS群に比し有意に変動し, かつ, その多くが設定した基準値を逸脱していた。以上より, 側副血行路を含む狭窄性病変の血行動態の評価には, ドップラワイヤー, プレッシャーワイヤーから得られる諸指標の検討が有用と思われる。ただし, FFRmyoの方が, CFRに比し, 心拍数や心収縮能, 灌流圧などによる影響を受けにくく, 狭窄性病変を評価する上においては優れている。

E. ドップラワイヤー, プレッシャーワイヤーを用いた各指標による心筋虚血推定の感度, 特異度

CFR < 2.0 および FFRmyo < 0.75 を指標とした際の心筋虚血推定の感度, 特異度を検討した。

128症例, 314冠動脈枝を対象に, 検討した結果, CFRの感度は94.0%, 特異度98.5%, また, FFRmyoによる感度は97.5%, 特異度は99.1%であり, いずれの方法もきわめて高い感度, 特異度をもって心筋虚血を推定することが可能であった³⁾。

一方, 成人領域においても, CFRの基準値を2.0とした場合の心筋虚血推定の感度は94%, 特異度95%であり¹⁷⁾, FFRmyoの基準値を0.75とした場合は感度88%, 特異度100%であったとの報告があり¹⁸⁾, 高い有用性が示されている。

CFR, FFRmyoを算出することにより, 間接的に心筋虚血の存在を推定することが可能である。特に, カテーテル検査中に心筋虚血の存在を確認することが可能であり, その場で, カテーテルインターベンションの適応の判断の一助になりうる。

F. ドップラワイヤー, プレッシャーワイヤーを用いたカテーテルインターベンション前後, CABG術前後および巨大冠動脈瘤縫縮術前後での冠血行動態の評価

APV, CFR, shear stress, FFRmyo, 末梢血管抵抗を算出し, カテーテルインターベンションおよび術前後における冠動脈における血行動態特性を比較検討した。対象は17例, 全例心筋虚血を有している。POBA (plain old balloon angio-

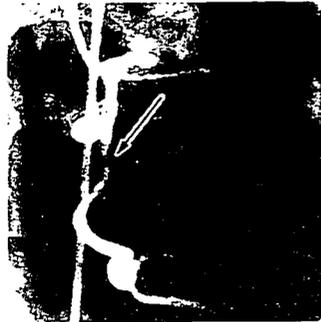
表6 APV, CFR, shear stress, FFRmyo and peripheral vascular resistance in patients after stress with catheter intervention, CABG and coronary plication

	n	APV		CFR		shear stress		FFRmyo		resistance	
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
POBA	7	10.2	55.6	1.09	2.41	14.6	51.3	0.61	0.91	3.8	1.2
group		±1.8	±4.8*	±0.21	±0.18*	±4.9	±13.4*	±0.07	±0.08*	±0.8	±0.7*
CABG	10	9.1	53.6	1.12	2.33	11.2	48.6	0.59	0.92	4.1	1.3
group		±1.3	±3.5*	±0.22	±0.16*	±3.6	±13.4*	±0.06	±0.09*	±0.9	±0.8*
Plication	6	9.8	52.8	1.13	2.26	6.2	38.9	0.69	0.88	4.2	1.4
group		±1.7	±3.9*	±0.16	±0.1*	±2.9	±10.8*	±0.10	±0.08*	±0.6	±0.5*

*p < 0.05 vs parameters before intervention or operation

plasty) 7例, CABG術10例および冠動脈縫縮術6例(全例CABG術の際に同時に施行されている)でインターベンションおよび術前後で, 各指標の変動を比較検討した(表6). 全例とも術後の形態的評価では改善が認められ, また, 心筋虚血所

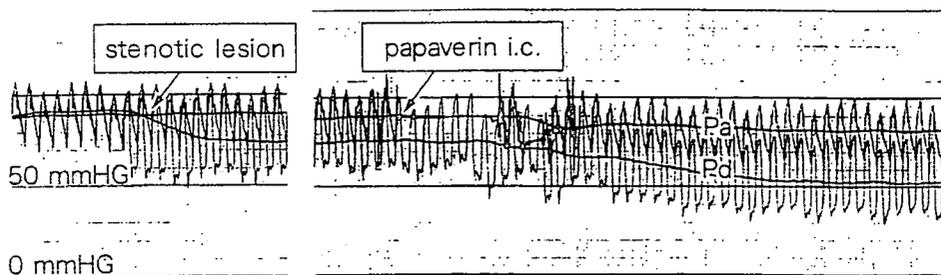
見も改善していた. 検討した指標のすべてにおいて, 術前は異常値を呈していたが, 術後は有意に改善した. 特に, インターベンションの際にはreal timeで治療の有効性を評価でき, ドップラワイヤー, プレッシャーワイヤーから得られる情



A



C



B

図2

- A: 右冠動脈の約95%の局所性狭窄.
- B: プレッシャーワイヤーおよびガイディングカテーテルによる同時圧. 狭窄部位を通過後有意に冠動脈内圧 (Pd) は低下. 塩酸パパペリンの冠動脈内注によりさらに低下し, FFRmyoは0.63と異常値を呈した.
- C: POBAにより狭窄部位は有意に改善. FFRmyoも正常に復した.