

図3

- A: 右冠動脈瘤，最大径は12mmでAPVは11cm/sec，CFRは1.0，血流パターンは乱流パターン。
 B: 縫縮術を施行し，最大径5mm，APVは20cm/sec，CFR3.3，血流パターンも拍動流パターンですべて正常に復した。従ってワーファリンの内服を中止することができた。

報は成人での報告^{8,18-20)}と同様に臨床上有用であると思われる(図2)。また，巨大冠動脈瘤の縫縮術により血行動態の改善が示されればワーファリンからの離脱が可能であり，それを決定する際のよい指標となる(図3)。

むすび

川崎病の冠動脈障害は拡張性病変と狭窄性病変が混在して存在することが多く，冠動脈の血流動態特性を評価するには形態学的評価だけでは不十分である。ドップラワイヤー，プレッシャーワイヤーより得られるCRF，shear stress，FFR_{myo}，末梢血管抵抗などの指標を用いることにより比較的正確に評価可能である。主として狭窄性病変の評価にはプレッシャーワイヤーが，また，拡張性病変にはドップラワイヤーによる各指標が有用である。

ただし，血管の形状，病変部位によっては検査の施行ができない症例があること，また，乳幼児では血管径が小さく，ガイドリングカテーテルにより血流障害が惹起され，正しい評価ができない場合が往々にしてあることを十分に念頭に置いて計測したデータを分析する必要がある。

文献

- 1) 川崎病研究グループ(中村好一，柳川 洋，川崎富作)．第18回川崎病全国調査成績．2005．
- 2) De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1995; 92: 39-46.
- 3) Ogawa S, Ohkubo T, Fukazawa R, et al. Estimation of myocardial hemodynamics before and after intervention in children with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 653-61.

- 4) Segal J, Kern MJ, Scott NA, et al. Alterations of phasic coronary flow velocity in human during percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 276-86.
- 5) Ofili EO, Kern MJ, Labovitz AJ, et al. Analysis of coronary blood flow velocity dynamics in angiographically normal and stenosed arteries before and after endolumen enlargement by angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 308-16.
- 6) Donohoue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, et al. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translesional pressure-flow velocity relations in patients. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 449-58.
- 7) Ohkubo T, Fukazawa R, Ikegami E, et al. Reduced shear stress and disturbed flow may lead to coronary aneurysm and thrombus formations. *Pediatrics International.* 2007; 49: 1-7.
- 8) Pijls NHJ, van Son JAM, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurement for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993; 87: 1354-67.
- 9) Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, et al. Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis. *Circulation.* 1999; 100: 250-5.
- 10) Ogawa S, Fukazawa R, Kamisago M, et al. Long-term reduced coronary micro-circulation improves after coronary intervention in children with Kawasaki disease. *Eur Heart J.* 2007; 28 Suppl: 671.
- 11) Alshihabi S, Chang Y, Fragos J, et al. Shear stress-induced release of PGE₂ and PGI₂ by vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 224: 808-14.
- 12) Papadaki M, Tilton RG, Eskin SG, et al. Nitric oxide production by smooth muscle cells: modulation by fluid flow. *Am J Physiol.* 1998; 273: H6616-26.
- 13) Grabowski EF, Reininger AJ, Petteruti PG, et al. Shear stress decreases endothelial cell tissue factor activity by augmenting secretion of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 157-62.
- 14) Papadaki M, Ruef J, Nguyen KT, et al. Differential regulation of protease activated receptor-1 and tissue plasminogen activator expression by shear stress in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1998; 83: 1027-34.
- 15) Malek AM, Jackman R, Rosenberg RD, et al. Endothelial expression of thrombomodulin is reversibly regulated by fluid shear stress. *Circ Res.* 1994; 74: 852-60.
- 16) Ueba H, Kawakami M, Yaginuma T. Shear stress as an inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation: Role of transforming growth factor- β 1 and tissue-type plasminogen activator. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 1512-6.
- 17) Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, et al. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 940-7.
- 18) Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of myocardial fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1703-8.
- 19) Claeys MJ, Vrints CJ, Bosmans HJ, et al. Coronary flow reserve during coronary angioplasty inpatients with a recent myocardial infarction: relation to stenosis and myocardial viability. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 1712-8.
- 20) Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 841-7.

川崎病

病態

全身の血管炎である。主として冠動脈を中心とした中・小型の動脈に強く炎症が起こる。その結果急性期から回復期にかけて動脈瘤が形成され、回復期以降血管再構築による狭窄性病変が出現する。発症患者の約4%に冠動脈瘤が形成され、全症例の約0.4%に巨大瘤が出現する。きわめてまれに巨大瘤の破裂に伴う突然死が認められる。瘤内では主として血栓による閉塞により急性心筋梗塞が惹起されることがある。とくに巨大瘤で起こりやすい。有意な狭窄性病変が出現すると心筋虚血を惹起する。なお、瘤を形成した部位に数年後に石灰化が、さらにその後、動脈硬化に進行することが危惧される。

誘因

原因は不明である。病因として病原性微生物の関与が示唆されている。また、発症には宿主側の要因の関与も指摘されているが、現在のところ、いずれにおいても確たるものはない。

症状

6つの主要症状が認められる。①5日以上続く発熱。②両側眼球結膜の充血。③口唇・口腔所見：口唇の紅潮，イチゴ舌，口腔咽頭粘膜のびまん性発赤。④不定形発疹。⑤四肢末端の変化：急性期には，手足の硬性浮腫，掌蹠ないしは指趾先端の紅斑。回復期には，指先からの膜様落屑。⑥急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹。消化器症状として，下痢，嘔吐，腹痛，胆嚢腫大，麻痺性イレウス，軽度の黄疸が認められる。また，関節の腫脹・疼痛，BCG摂取部位の発赤が認められる。まれに，けいれん，意識障害，顔面神経麻痺などの神経症状が出現する。

BCG : bacille Calmette-Guérin

診断

◆臨床診断

6つの主要症状のうち5つ以上を伴うものを本症とする。ただし，4つの症状しか認められなくても，経過中に心エコーもしくは心血管造影で冠動脈瘤が確認され，他の疾患が除外されれば本症とする。

◆心電図

正常範囲内のことが多い。心筋梗塞・心筋虚血を合併した際にはST-T波の変化が認められる。不整脈を合併することもある。

◆胸部X線

通常は正常範囲内である。心筋・弁障害に伴い心不全を合併している症例では心拡大が認められる。さらに，冠動脈瘤を有する症例では，数年後に同部位に石灰化が認められる。これは側面像でより観察しやすい【図1】。

◆心エコー・ドプラ

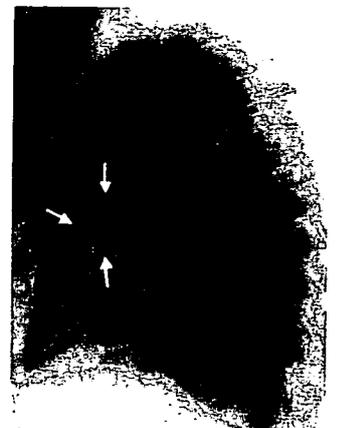
経時的に冠動脈障害の有無，程度を評価する。病初期には冠動脈瘤を中心とした冠動脈拡張病変の評価が重要である【図2】。急性期には心筋炎に伴い左心機能が低下する場合がある。さらに，弁炎に伴う弁の閉鎖不全，心嚢液貯留の有無などに注目して検査をする。

◆心筋虚血の評価

心筋シンチグラフィ，運動・薬物負荷心筋シンチグラフィ，運動負荷心電図などが有用である。

図1 胸部X線側面像

左冠動脈に巨大瘤を有し，発症より10年経過した症例。巨大瘤に石灰化が認められる(矢印)。



◆心カテーテル・アンジオグラフィ

冠動脈造影により、冠動脈障害を評価する【図3】。さらに、左室造影により左室壁運動性、左室機能を評価する。また、冠動脈以外にも瘤が形成される場合があり、疑った場合には同部位の血管造影を行う。

◆カテーテルインターベンション

冠動脈瘤内に新鮮血栓が認められる場合には、直ちに血栓溶解療法を施行する。さらに、有意な狭窄性病変がある場合には、発症より数年以内で、なおかつ有意な石灰化がなければ経皮経管的冠動脈形成術(PTCA)を行う。もし、有意な石灰化がある場合にはロタブレーターなどによる狭窄解除術を行う。

鑑別すべき疾患と鑑別点

溶連菌感染症、エルシニア感染症、Stevens-Johnson症候群などとの鑑別が必要である。溶連菌感染症は菌の検出(迅速法、培養)、また、回復期での菌体外毒素である抗ストレプトリジンO(ASO)や、抗ストレプトキナーゼ(ASK)の上昇などが診断の参考になる。エルシニア感染症では便からのエルシニア-ペステイス、エルシニア-シュードツベルクローシス、エルシニア-エンテロコリチカの検出、さらに血清抗体価の上昇により診断可能である。Stevens-Johnson症候群の粘膜病変は初期には多形紅斑だが、しだいに滲出傾向となり、水疱や膿疱を形成する。多くは臨床的に鑑別可能である。

治療

ガンマグロブリン大量療法(2g/kg×1日または、1g/kg×2日)とアスピリン併用療法が主体をなす。最近では比較的病初期にステロイドの併用療法が有効との報告もある。冠動脈瘤が形成された場合には血栓予防として、より強力な抗凝固作用を有するワルファリンを併用する。回復期以降、カテーテル治療により血栓除去、有意な狭窄性病変の解除術を行うことがある。さらに、カテーテル治療が無効、ないしは適応がない場合には冠動脈バイパス移植(CABG)術を施行する。

図2 左冠動脈の心エコー像

発症より12日目の冠動脈エコー像。前下行枝(LAD)と回旋枝(LCX)との分岐部に瘤(AN)の形成が認められる。

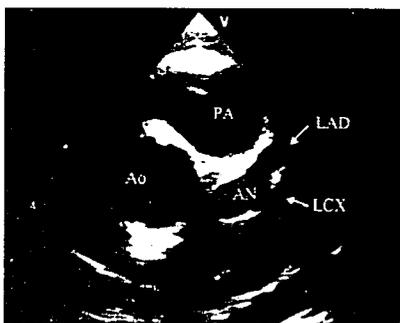
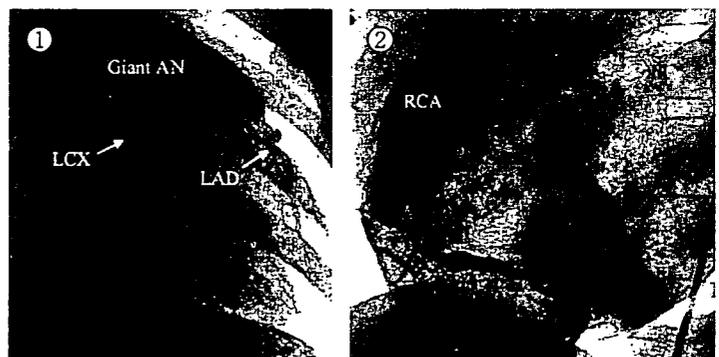


図3 冠動脈造影像

①左冠動脈造影。前下行枝(LAD)および回旋枝(LCX)の分岐部を中心に巨大瘤が認められる。瘤内の血流速度は著しく低下し、また乱流である。
②右冠動脈(RCA)瘤造影。長軸方向に長い、ソーセージ様の巨大冠動脈瘤が認められる。



PTCA : percutaneous transluminal coronary angioplasty (経皮経管冠動脈形成術)

Stevens-Johnson症候群 : スチーブンス-ジョンソン症候群

ASO : antistreptolysin (抗ストレプトリジン)

ASK : antistreptokinase (抗ストレプトキナーゼ)

CABG : coronary artery bypass graft (冠動脈バイパス移植)

Self Check

- 川崎病は原因不明の全身性血管炎である。
- 主要6症状より診断される。
- 初期治療は主としてガンマグロブリン大量療法とアスピリンとの併用療法。
- 冠動脈障害は約5%に残存し、必要に応じてカテーテル治療、CABGを考慮する。

4 児童生徒のメンタルヘルス

1. 不登校、暴力、いじめなどの統計

(1) 不登校 (速報値)

平成19年度学校基本調査速報(平成19年8月)¹⁾によれば、平成18年度間の長期欠席者(30日以上)の欠席者数は、小学校6万1千人(前年度間より2千人増加。対前年度比3.5%増)、中学校13万5千人(前年度間より7千人増加。対前年度比5.3%増)の合計19万7千人(前年度間より9千人増加。対前年度比4.8%増)である。

このうち「不登校」を理由とする児童生徒数は、小学校2万4千人(前年度間より1千人増加。対前年度比4.9%増)、中学校10万3千人(前年度間より3千人増加。対前年度比3.4%増)の合計12万7千人(前年度間より4千人増加。対前年度比3.7%増)である(図1、表1)。

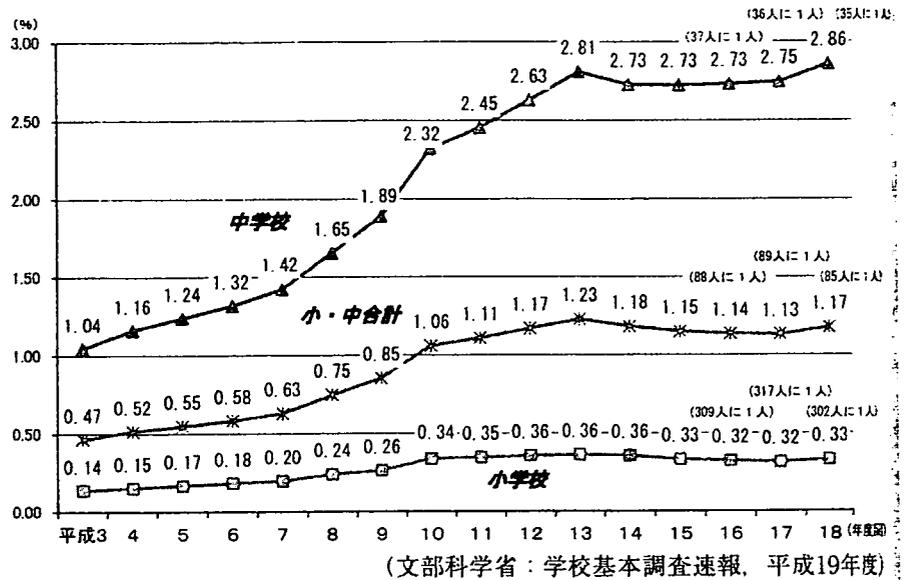


図1 全児童、生徒数に占める「不登校」の比率

平成14年度から連続して減少してきていた数値が平成18年度において(速報値であるが)増加の兆しを見せている。その理由は現時点では不明であるが平成18年度には、いわゆるいじめ自殺事件が相次いで報道され社会問題化したことから、「いじめられ

区分	小学校・中学校合計			小学校			中学校		
	計	うち「不登校」	全生徒数に占める「不登校」の比率	計	うち「不登校」	全生徒数に占める「不登校」の比率	計	うち「不登校」	全生徒数に占める「不登校」の比率
平成3年度間	(人) 168,303	(人) 66,817	(%) 0.47	(人) 65,234	(人) 12,645	(%) 0.14	(人) 103,069	(人) 54,172	(%) 1.04
4	179,121	72,131	0.52	70,746	13,710	0.15	108,375	58,421	1.16
5	175,603	74,808	0.55	67,517	14,769	0.17	108,086	60,039	1.24
6	183,199	77,449	0.58	70,598	15,786	0.18	112,601	61,663	1.32
7	187,825	81,591	0.63	71,047	16,569	0.20	116,778	65,022	1.42
8	208,443	94,351	0.75	78,096	19,498	0.24	130,347	74,853	1.65
9	223,334	105,466	0.85	81,173	20,765	0.26	142,161	84,701	1.89
10	227,991	127,692	1.06	82,807	26,017	0.34	145,184	101,675	2.32
11	221,178	130,227	1.11	78,428	26,047	0.35	142,750	104,180	2.45
12	223,570	134,286	1.17	78,044	26,373	0.36	145,526	107,913	2.63
13	225,762	138,722	1.23	77,215	26,511	0.36	148,547	112,211	2.81
14	204,112	131,252	1.18	68,099	25,869	0.36	136,013	105,383	2.73
15	193,327	126,226	1.15	62,146	24,077	0.33	131,181	102,149	2.73
16	186,963	123,358	1.14	59,305	23,318	0.32	127,658	100,040	2.73
17	187,649	122,287	1.13	59,053	22,709	0.32	128,596	99,578	2.75
18	196,568	126,764	1.17	61,096	23,824	0.33	135,472	102,940	2.86

(文部科学省：学校基本調査速報，平成19年度)

表1 小学校、中学校の理由別長期欠席児童生徒数(30日以上)

るなら学校に行かなくてもいい」と考える保護者が増えたためではないかという見方もある。

(2)暴力行為

「生徒指導上の諸問題の現状について」(平成18年12月)²⁾によれば、平成17年度に公立の小・中・高等学校の児童生徒が起こした暴力行為の発生件数は、学校内において30,283件〔前年度30,022件〕(小学校2,018件〔前年度1,890件〕, 中学校23,115件〔前年度23,110件〕, 高等学校5,150件〔前年度5,022件〕), 学校外において3,735件〔前年度4,000件〕(小学校158件〔前年度210件〕, 中学校2,681件〔前年度2,874件〕, 高等学校896件〔前年度916件〕), 学校内外での合計は、34,018件〔前年度34,022件〕であり、学校内が前年度より若干増加し、学校外が5年連続減少、合計は前年度とほぼ同じである。

暴力行為が学校内で発生した学校数は5,720校(小学校725校, 中学校3,294校, 高等学校1,701校)であり、全学校数に占める割合は15.4%(小学校3.2%, 中学校32.2%, 高等学校41.7%)となっている。学校外で暴力行為を起こした児童生徒が在籍する学校は2,324校(小学校127校, 中学校1,527校, 高等学校670校)であり、全学校に占める割合は6.3%(小学校0.6%, 中学校14.9%, 高等学校16.4%)である。

形態別では、小・中・高等学校いずれも生徒間暴力が最も多く17,565件(小学校1,073件, 中学校12,960件, 高等学校3,532件)となっており、器物損壊, 対教師暴力, 対人暴力が続く。

加害児童生徒数は37,186人であり、学年別に見ると、中学3年生が11,197人と最も多く、全体の30.1%を占めている。性別で見ると、男子が約9割を占める。

なお「暴力行為」とは、「自校の児童生徒が起こした暴力行為」を指すものとし、「対教師暴力」, 「生徒間暴力」(何らかの人間関係がある児童生徒同士の暴力行為に限る), 「対人暴力」(対教師暴力, 生徒間暴力を除く), 学校の施設・設備等の「器物損壊」の4形態に分類されている。

この数年、校外暴力は微減傾向にあるのに比べ、校内暴力は若干の変動はあるものの微増傾向にある。近年、特に小学校における全般的なコミュニケーション能力の低下がこうした暴力行為に関与している可能性も指摘されている。

(3)いじめ

「生徒指導上の諸問題の現状について」によれば、平成17年度における公立の小・中・高等学校の児童生徒および特殊教育諸学校におけるいじめの発生件数は、20,143件〔前年度21,671件〕(小学校5,087件〔前年度5,551件〕, 中学校12,794件〔前年度13,915件〕, 高等学校2,191件〔前年度2,121件〕, 特殊教育諸学校71件〔前年度84件〕)であり、2年連続減少した。

いじめが発生した学校数は、7,378校(小学校2,579校, 中学校3,538校, 高等学校1,223校, 特殊教育諸学校38校)であり、全学校数に占める割合は、19.4%(小学校11.3%, 中学校34.6%, 高等学校30.0%, 特殊教育諸学校4.0%)である。

いじめの発生件数を学年別に見ると、小学校から学年が進むにつれて多くなり、中学1年生が5,967件で最も多く、全発生件数の29.6%を占めている。

学校がいじめをどのように知ったかについては、小学校では「保護者からの訴え」, 中学校・高等学校・特殊教育諸学校では「いじめられた児童生徒からの訴え」がそれぞれ最も多い。

いじめの態様については、小・中・高等学校では「冷やかし・からかい」, 特殊教育諸学校では「暴力を振るう」がそれぞれ最も多い。

平成17年度に発生したいじめのうち、90.6%が年度内に解消している(小学校89.5%, 中学校90.3%, 高等学校94.8%, 特殊教育諸学校90.1%)。

いじめの問題に対する対応については、いずれの校種においても、「職員会議等を通して共通理解を図った」, 「学校全体として児童・生徒会活動や学級活動などにおいて指導した」, 「教育相談の体制を整備した」が多い。

なお、「いじめ」については、「①自分より弱い者に対して一方的に、②身体的・心理的な攻撃を継続的に加え、③相手が深刻な苦痛を感じているもの。なお、起こった場所は学校の内外を問わない」として件数を把握している。

一時増加に転じていたいじめ件数は若干減少傾向にあるともいえるが、依然としてかなり高い値で推移している。また、平成18年度にはいじめに関連するとされる自殺の報道が多数見受けられたことから、平成19年12月に発表される平成18年度確定値に関心が集まっている。

(4)自殺

「生徒指導上の諸問題の現状について」によれば、平成17年度における公立の小・中・高等学校の児童生徒の自殺者は103人〔前年度126人〕である。原因別では、「家庭事情」「精神障害」などの割合が比較

2. 心の健康の指標

学校現場においては、児童生徒に可能な限り負担を掛けず、簡便にメンタルヘルス状態のおおよその良しあしを判断できるような指標が求められている。このような観点から、文部科学省の各種調査結果をもとに、最近いくつかの指標が新たに作成され、定期的な全国調査に用いられている。特にこれらメンタルヘルスの指標と生活習慣との関連に関心が高まっている³⁾。

(1)心の健康を把握する4指標

「心の健康と生活習慣調査報告書」⁴⁾(平成14年3月)によれば、児童生徒の心の健康状態を体系的に把握し、生活習慣との関連を検討するためには以下の四つの領域が重要である。

- ①自己効力感(現在の環境下における自己への信頼感。ストレスへの抵抗力、対応の原動力となる資質)
 - ②不安傾向(いいようのない焦燥や無気力、理由なき自己嫌悪等、精神的なストレス等がもたらす心理的症状)
 - ③行動(喧嘩や破壊、無為や欠席の種々の問題を引き起こす、ストレスと関連して引き起こされる問題行動)
 - ④身体的訴え(精神的ストレスから生じる、頭痛、腹痛、下痢、吐き気、倦怠感等の身体的症状)
- この4領域が該当する。

この結果を踏まえて、平成14年度から日本学校保健会「児童生徒の健康状態サーベイランス事業報告書」⁵⁾に新たに「心の健康を把握する4指標」が追加された。

上記サーベイランスの平成18年度調査速報において、「自己効力感」の尺度得点値は、小学生から中学生にかけて減少し、高等学校生で元へ戻る傾向が見られ、全般的に男子より女子の方が高い傾向が見られる(図2)。「不安傾向」の尺度得点値は、小学生に比べて、中学生・高等学校生で急激に高くなる

的多い。

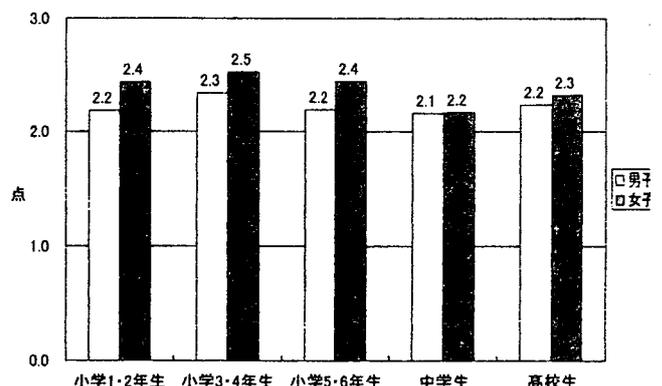
しかしすでに記したように、平成18年度にはじめに関連するとされる自殺の報道が増えたことから平成19年12月に発表される平成18年度確定値に関心が集まっている。

傾向がある。また小学生を除いて男子より女子の方が高い傾向がある(図3)。「行動」の尺度得点値は小学生に比べて、中学生・高等学校生で高くなる傾向がある。また小学生を除いて男子より女子の方が高い傾向がある(図4)。「身体的訴え」の尺度得点値は、小学生に比べて、中学生・高等学校生で高くなる傾向がある。また男子より女子の方が高い傾向がある(図5)。

(2)気分の調節不全傾向

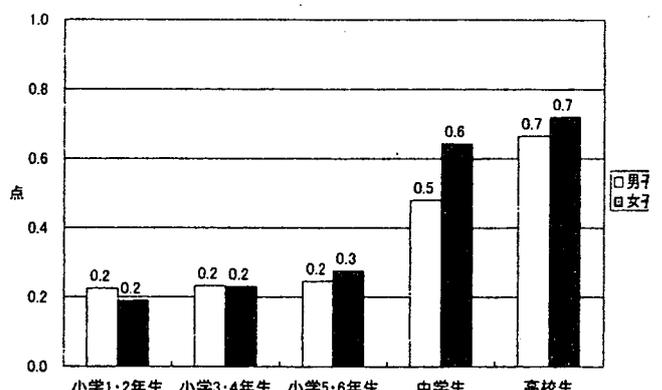
「気分の調節不全傾向」は、児童生徒の気分や感情のトラブルを簡便にとらえるために作成された指標である。気分・感情面に関するメンタルヘルスの良しあしの判断ができるような判断基準が示されている(図6)。

平成18年度「児童生徒の健康状態サーベイランス



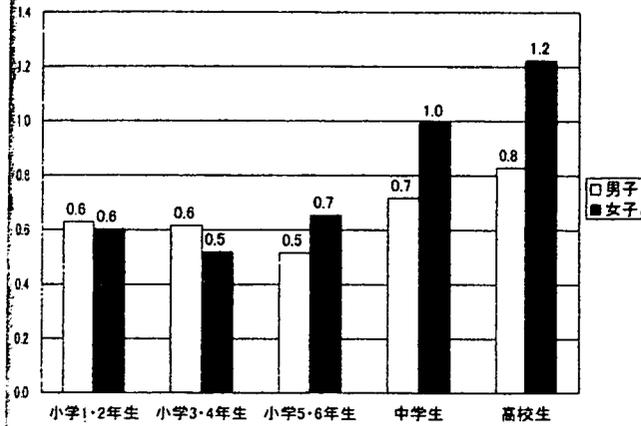
(日本学校保健会「児童生徒の健康状態サーベイランス調査」速報値、平成18年度)

図2 「自己効力感」の得点の平均値



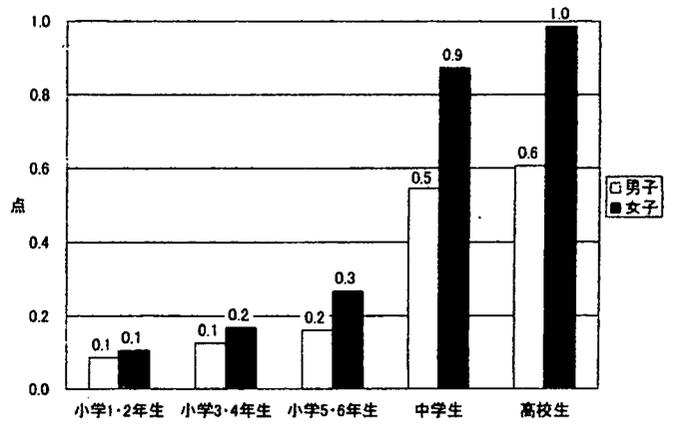
(日本学校保健会「児童生徒の健康状態サーベイランス調査」速報値、平成18年度)

図3 「不安傾向」の得点の平均値



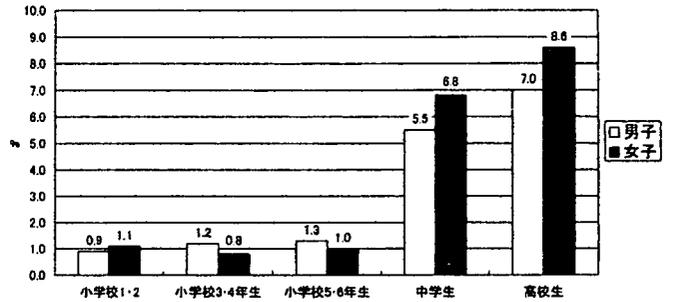
(日本学校保健会「児童生徒の健康状態サーベイランス調査」速報値、平成18年度)

図4 「行動」の得点の平均値



(日本学校保健会「児童生徒の健康状態サーベイランス調査」速報値、平成18年度)

図5 「身体的耐え」の得点の平均値



(日本学校保健会「児童生徒の健康状態サーベイランス調査」速報値、平成18年度)

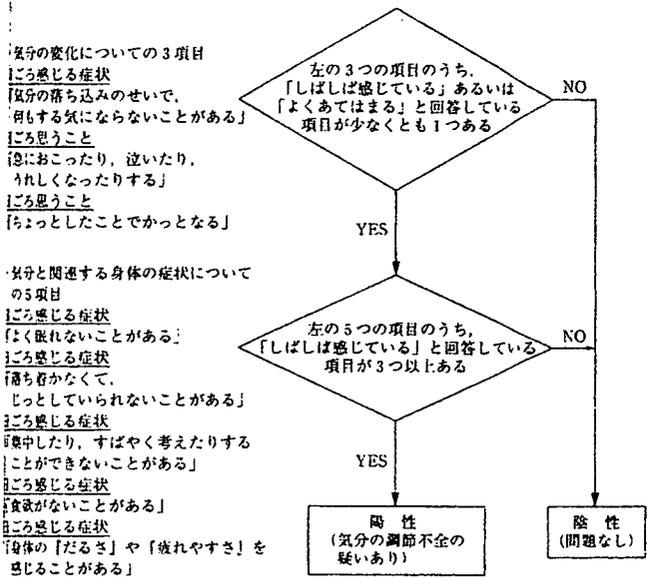
図7 気分の調節不全の陽性率

調査」速報において、この判断基準を基に陽性率を求めたところ、小学生で1%前後、中学生で5-7%、高等学校生で7-9%が、軽いうつ状態を背景とした気分の調節不全傾向の疑いのあることが示唆された。小学生では低く、中学生・高等学校生で高くなる傾向があり、また、男子より女子の方が高い傾向がある(図7)。

に評価するための新たな指標も考案されてきており、今後学校現場への有効利用が期待されている。

学校メンタルヘルス対策においては、児童生徒のライフスタイルとの関連から、学校内にとどまらず、地域の医療・保健機関との連携がこれまで以上に必要となると考えられる。

(竹内一夫)



(日本学校保健会「平成14年度児童生徒のサーベイランス事業報告書」より)

図6 気分の調節不全傾向の評価方法

3. まとめ

学校保健統計上、不登校が増加する兆しが見られる。校内暴力、いじめ、自殺の件数は横ばいか減少傾向に見えるが、今後増加に転じる可能性もあり、決して予断を許さない。学校メンタルヘルスの現状は、改善のための官民の地道な努力にもかかわらず、悪化の兆しが見られる。

その一方で児童生徒のメンタルヘルス状態を簡便

参考文献

1. 文部科学省生涯学習政策局調査企画課：平成19年度学校基本調査速報、2007.
2. 文部科学省初等中等教育局調査児童生徒課：生徒指導上の諸問題の現状について、2006.
3. 日本学校保健会：学校保健の動向、24-26、2005.
4. 文部科学省スポーツ・青少年局学校健康教育課：心の健康と生活習慣調査報告書、2002.
5. 日本学校保健会：平成18年度児童生徒のサーベイランス事業報告書、速報、2007.

親が朝早く仕事に向かい、夜遅く帰宅する、母親が常勤あるいはパートにでる、核家族が多いなどのため、子どもの家庭での養育状態が低下している一方、子どもへの過干渉、ひいては児童虐待が大きな問題となっている。全国の児童相談所に寄せられる児童虐待の相談件数は2005(平成17)年で34,472件で、統計を取り始めた1990(平成2)年に比べて約30倍になっている。(図7-3)

子どもの生活が夜型になっている。文部科学省の補助金により日本学校保健会が実施している「児童生徒の健康状態サーベイランス」調査によると、児童・生徒の就寝時刻は1981(昭和56)年の調査に比べ、全体に20分ほど遅くなっている。睡眠時間の平均は1981(昭和56)年に比べ、小学生で10～15分、中学生は約30分、高校生は1992(平成4)年に比べ約20分短くなっている。飯島らが1993(平成5)年に行った調査では、週3回以上塾に通う小学生は頭が重い、だるいなどの自覚症状を訴える割合が多くなっているなど、受験競争の低年齢化が子どもの健康に与える影響が懸念されている。

いわゆる不登校の生徒数は2002年度以降減少傾向にあり、2004(平成16)年度も前年度より3,000人減ったが、それでも小学校2万3千人、中学校10万人となっている。悩みごとの相談相手は、小学生、中学生、高校生となるにつれて親ではなく友人となる。

このように児童・生徒の健康問題の中心は、感染症や寄生虫症など(図4-2)から、肥満やう蝕、近視、問題行動、摂食障害(思春期拒食症など)などの行動障害などへと移り変わり、さらに今後は薬物や性行動に関するものも加わるかもしれない。小学校高学年男子の10%、女子の14%に抑うつ傾向があるという報告[東京新聞、2004(平成16)年7月6日]や、公立小学校内で児童の起こした暴力行為の件数が増えているという報告[朝日新聞、2004(平成16)年8月28日]など、児童・生徒を取り巻く環境は、物質面に比べ、精神面での悪化が懸念される。刑事事件を起こす少年の数は2001(平成13)年以降増加しており、とくに近年は2004(平成16)年6月の小学生による殺人事件をはじめとして、殺人・強盗など凶悪な事件が目立っている。また、LD(学習障害)、ADHD(注意欠陥/多動性障害)など、学習や行動面で指導に困難がある児童の割合も増えてきており、2002(平成14)年の文部科学省調査では全体の6.3%を占めている。

8-2

学校保健とは

1. 学校保健の意味

学校保健 school health とは、児童生徒および教職員の健康を保持増進し、同時に学校教育活動に必要な保健管理・安全管理をつかさどる諸活動の総称である。

学校保健は公衆衛生の一分野であるが、教育の場における保健活動であるところに特徴がある。児童生徒および教職員に対する実践的公衆衛生活動の面と、その保健活動そのものを教育の一部として扱うという理論的教育活動としての面を併せ持っている。

わが国では、1872(明治5)年に「学制」が公布され、これが現在の学校制度の基礎となってい

る。1898(明治31)年には学校医が、1941(昭和16)年には養護訓導(現在の養護教諭)が全国の公立学校すべてに配置され、世界にも類をみない手厚い学校衛生体制が敷かれた。第二次世界大戦後、アメリカ合衆国の指導の下、保健管理面を中心とした戦前の学校衛生から、保健教育面を重視した現在の学校保健への大きな転換が行われた。

学校保健は、主に教育基本法と学校保健法とを法律上の根拠としている。教育基本法は、「教育憲章」とも呼ばれ、わが国における教育制度の根本理念を定めたものであり、戦後間もない1947(昭和22)年に公布され、2006(平成18)年に約60年ぶりに改定された。一方、1958(昭和33)年に公布された学校保健法は、それまでの学校保健関係の諸法規を1つにまとめたもので、学校保健計画、学校環境衛生、健康診断等について規定している。

2. 学校保健の領域と構成

学校保健の領域は、保健教育と保健管理により構成され、さらにそれらを組織的・計画的に実践するための組織活動がある(図8-4)。

保健教育とは、児童生徒の健康生活能力の発達を目指す教育活動をさし、保健管理とは、児童

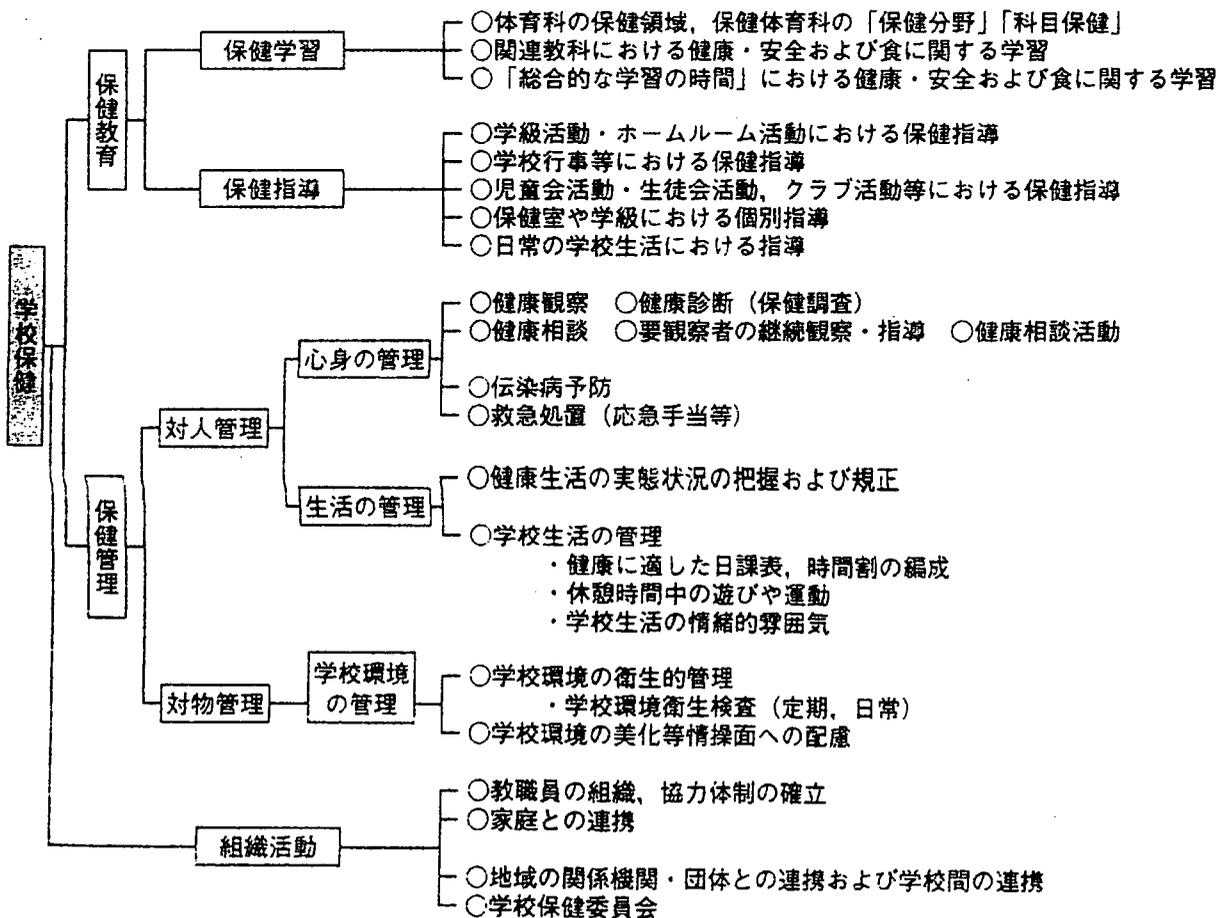


図8-4 学校保健の仕組み
(<http://www.mext.go.jp/>)

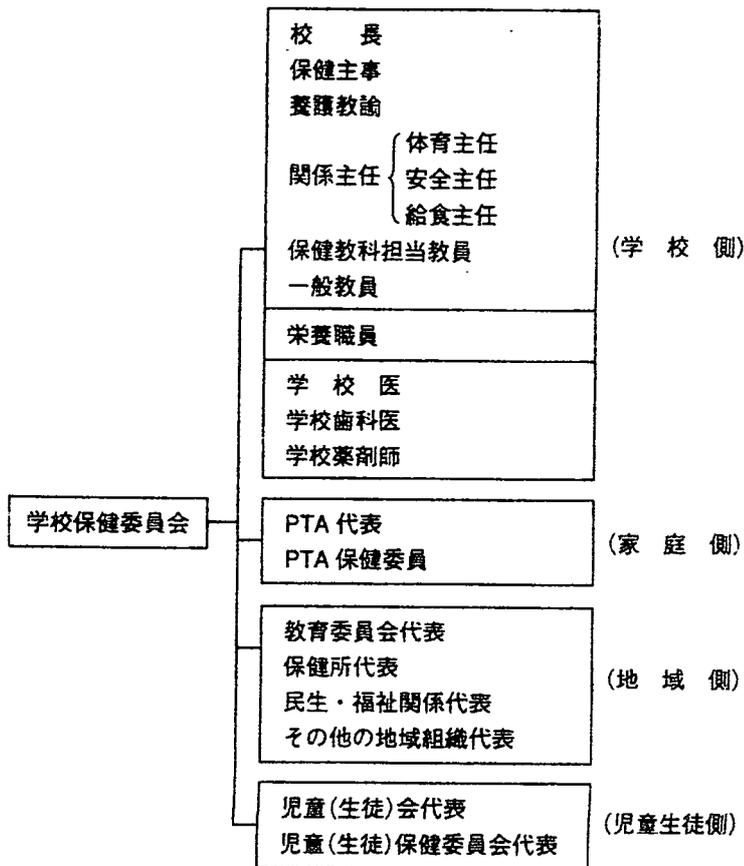


図 8-5 学校保健委員会の構成
 [高石昌弘：学校保健概説，181
 頁，同文書院，1979(昭和 54)年]

生徒および教職員の健康の保持増進を目的とした実践的なケアをさす。児童生徒の集団生活に起因する感染症対策あるいは衛生教育だけでなく、成人期・老年期へと続く生活習慣病の予防対策が大きなウェイトを占めるようになってきている。

学校保健組織活動は、主に ① 学校保健委員会、② 職員保健委員会、③ 児童(生徒)保健委員会により運営されている。

① 学校保健委員会は、学校全体の保健管理活動の中心であり、学校保健安全計画の立案・実施、関係機関・地域・家庭との連携、保健衛生設備や環境の整備などについて定期的に検討を行う。その構成を図 8-5 に示す。

② 職員保健委員会は、教職員の健康の保持増進のために行われる保健管理活動の中心である。

③ 児童(生徒)保健委員会は、児童生徒による委員会活動の一部にあたり、教育活動としての要素が強い。

さらに、地域社会との協力体制も重要で、PTA 保健委員会や地域社会保健委員会などがあり、近年、学校外の地域保健医療機関との連携が重視されている。

3. 保健教育と保健管理の特質

保健教育と保健管理の特質を比較したのが、表 8-1 である。

表 8-1 保健教育と保健管理の対比

	目 標	自律的か他律的か	効 果	関係職員	学校運営の過程
保健教育	保健の科学的認識と実践的能力の発達 とくに保健学習は将来の健康生活における能力の基礎をつくる	学習効果として児童生徒の自律的な判断・行動によって健康が保持増進されることを期待する	より間接的 しかし永続的	学級担任 保健(体育)教師 養護教諭	教授=学習過程 (教育課程)
保健管理	心身の健康の保持増進 学校管理下における健康問題の発見・改善・予防, 健康増進が中心	専門職のリーダーシップのもとに他律的に児童生徒の健康に関する世話 care をする	より直接的 しかし非永続的 (学校管理下から広げにくい)	学級担任 保健主事 養護教諭 (非常勤) 学校医 学校歯科医 学校薬剤師	管理=経営過程

[小倉 学：学校保健，6 頁，光生館，1983(昭和 58)年]

理論面を重視する教育活動と、実践面を中心とする公衆衛生活動という背景の違いがあるが、実際には両者は並行して進められることが多い。例えば、健康診断は本来、児童生徒および教職員に対する疾病の二次予防対策であり、保健管理活動であるが、児童生徒にその活動の意義を理解させ、参加させることにより、保健教育活動の一部として活用されている。

8-3

学校保健の組織と運営

1. 学校保健行政

わが国の学校保健行政は、国においては文部科学省スポーツ・青少年局学校健康課によって所管されている。都道府県や市町村においても、学校保健行政は各教育委員会保健体育所管部課がその中心となっている。また、私立学校については、都道府県知事部局の所管となっている。しかしながら、保健医療に関する事項、とくに感染症などの対応については、保健所に代表される保健専門機関との連携、支援が不可欠である。

また、国レベルでは、財団法人日本学校保健会が教育行政および学校保健行政と連携しながら、さまざまな調査研究、啓発活動および「学校保健センター」事業として家庭・学校・地域の連携による学校保健の推進をはかっている。各都道府県にも学校保健会が設立され、国や都道府県の学校保健の推進に寄与している。また、学校安全、学校給食、学校給食にかかわる衛生管理、義務教育諸学校・高等学校・高等専門学校、幼稚園および保育所の管理下における災害に対する災害共済給付に関しては、独立行政法人日本スポーツ振興センターが国の施策の方針に基づき業務を所管している。

Efficacy and Limitations of Continuous Intravenous Epoprostenol Therapy for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension in Japanese Children

Tomotaka Nakayama, MD; Hiromitsu Shimada, MD; Shinichi Takatsuki, MD;
Hiroshi Hoshida, MD; Takashi Ishikita, MD;
Hiroyuki Matsuura, MD; Tsutomu Saji, MD

Background There is little data on the long-term effects of continuous intravenous epoprostenol for children with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) in Japan.

Methods and Results Thirty-one IPAH patients younger than 18 years old who had begun epoprostenol therapy at Toho University Omori Medical Center between January 1999 and June 2004 were reviewed. During a mean follow up of 3.4 years, the rate of those who survived or did not undergo a lung transplantation among the 27 patients who received home infusion therapy of epoprostenol was 100% at 1 year, 96.3% at 2 years, and 79.4% at 3 years. In 82% of survivors, the World Health Organization functional class was changed from III or IV to II according to improvements in the plasma brain natriuretic peptide level and the distance walked in 6 min during the follow-up period. In most cases, mean pulmonary artery pressure and the ratio of pulmonary to systemic vascular resistance remained high, although the cardiac index had improved to within a normal range 1 year after the initiation of epoprostenol. Therefore, sildenafil was administered as an additional therapy to 16 patients who presented with sustained severe PAH.

Conclusions Continuous IV epoprostenol certainly improves survival and exercise tolerance in childhood IPAH, although the improvement of pulmonary vascular resistance regardless of long-term epoprostenol therapy is insufficient. Therefore, the addition of a new drug, such as sildenafil, is recommended to be administered in adjunction with epoprostenol. (*Circ J* 2007; 71: 1785–1790)

Key Words: Children; Epoprostenol; Long-term outcome; Pulmonary arterial hypertension (PAH)

Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is a disease with a poor prognosis that is characterized by progressive pulmonary vascular occlusion. Since the middle of the 1990s, continuous intravenous (IV) epoprostenol has been the gold standard for the treatment of severe IPAH, and several studies have shown that long-term results are mostly favorable.^{1,3} However, these previous reports pertained to adult patients in Western countries. Few studies have been carried out on children^{8,13} despite the fact that the clinical features and response to vasodilators in pediatric patients with IPAH differ from those of adult patients.¹⁴ We retrospectively investigated the records of Japanese children with IPAH for whom IV epoprostenol was initiated at the Toho University Omori Medical Center (Tokyo, Japan) and ascertained the long-term effects and limitations of this therapy.

Methods

Subjects

The records of 31 consecutive patients with IPAH younger than 18 years of age who began IV epoprostenol at

Toho University Omori Medical Center from January 1999 to June 2004 were retrospectively examined. We excluded patients with persistent pulmonary hypertension of newborn or secondary PAH related to congenital heart defects. Subjects were divided into 2 groups according to the year during which epoprostenol treatment began—there were 17 patients in the early group (1999–2001) and 14 patients in the late group (2002–2004).

Therapeutic Strategy

IV epoprostenol was begun at a dosage of 0.5–2.0 ng·kg⁻¹·min⁻¹, and the dosage was increased by 0.5–1.0 ng·kg⁻¹·min⁻¹ every 2 to 4 weeks. During the chronic phase, once the cardiac index (CI) increased to 3.5 L·min⁻¹·m² or the ratio of pulmonary to systemic vascular resistance (Rp/Rs) dropped below 0.5, the dose of epoprostenol was no longer increased and a maintenance dose was then administered continuously. Catecholamines or phosphodiesterase-III inhibitors were administered to World Health Organization (WHO) functional class IV patients, as an advanced therapy against cardiac failure. Other supportive therapies included home oxygen therapy, warfarin, diuretics, digoxin, and angiotensin-converting enzyme inhibitors. Beraprost sodium was discontinued when IV epoprostenol was started. This treatment policy changed in July 2003; that is, after approval from the ethical review board at the institution and obtaining written informed consent from all parents, we administered sildenafil as an additional therapy to 16 patients who had sustained high pulmonary arterial

(Received January 30, 2007; revised manuscript received July 19, 2007; accepted July 20, 2007)

The First Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

Mailing address: Tsutomu Saji, MD, The First Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan. E-mail: bentsaji@med.toho-u.ac.jp

Table 1 Baseline Characteristics of Participants and Clinical Results

Age (years)	10.7±3.5
0–6 years, n (%)	4 (13)
7–12 years, n (%)	18 (58)
13–18 years, n (%)	9 (29)
M/F	16/15
WHO functional class, n (%)	
II	3 (9)
III	16 (52)
IV	12 (39)
Time from diagnosis to epoprostenol therapy (years)	1.4±2.0
Syncopal, n (%)	16 (52)
BNP (pg/ml)	510.5±651.5
6MWD (m) (n=24)	332.8±120.3m
Baseline hemodynamic data (n=17)	
mPAP (mmHg)	84.1±19.1
CI (L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	2.33±0.50
PVR (U·m ²)	32.4±10.9
mRAP (mmHg)	9.2±4.9
Rp/Rs	1.08±0.29

WHO, World Health Organization; BNP, brain natriuretic peptide; 6MWD, distance walked in 6 min; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; CI, cardiac index; PVR, pulmonary vascular resistance index; mRAP, mean right atrial pressure; Rp/Rs, ratio of pulmonary to systemic vascular resistance.

pressure (PAP).

Clinical Follow-up

Clinical assessment was based on WHO functional class, plasma brain natriuretic peptide (BNP), echocardiography, and the distance walked in 6 min (6MWD). In addition, hemodynamic parameters, including PAP, CI, and the pulmonary vascular resistance index (Rp) were evaluated by cardiac catheterization after 3 months and after every year of epoprostenol therapy. All data obtained immediately before treatment with oral sildenafil was used for clinical data concerning epoprostenol.

Statistical Analysis

All data are expressed as the mean±SD. Analysis of variance was used to compare each parameter after the start of continuous IV epoprostenol, and Scheffe's F-test was used as a multiple comparison test. Furthermore, multiple analysis of variance was used to compare the difference in epoprostenol dosage between the early and the late groups. The Kaplan–Meier method was used to calculate survival rates, and the Log-rank test was performed to compare

survival rates between the 2 groups. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Background Characteristics

As displayed in Table 1, 4 patients were infants, 18 were elementary school students, and 9 were attending junior high school or high school. The mean length of time from diagnosis of IPAH to initiation of continuous IV epoprostenol was 1.4 ± 2.0 years. Beraprost sodium was given to 22 patients (71%) until IV epoprostenol was begun. One 3-year-old boy had been taking sildenafil for 4 months before beginning IV epoprostenol. According to the WHO functional classification, 28 cases (91%) were classified as either class III or IV, and 3 cases (9%) were classified as class II. Two of these 3 patients had a history of sibling death, and the third had repeated syncope on exertion despite the long-term administration of medication, including the maximum dose of beraprost sodium. Sildenafil treatment was started in 16 patients (age range 1.0–4.4 years) at an average of 2.7 ± 1.2 years after beginning IV epoprostenol, comprising 9 patients in the early group and 7 patients in the late group.

Outcome After Epoprostenol Therapy

Four patients died soon after starting treatment with IV epoprostenol (range 3–12 days after beginning therapy). Causes of death included a pulmonary hypertension crisis triggered by menstruation, anesthesia during insertion of a central venous catheter, and influenza infection. The remaining 27 patients were discharged from 8 to 198 days (median 39 days) after starting IV epoprostenol therapy. The average length of follow-up observation after the start of IV epoprostenol was 3.4 years (range 1.2–6.1 years), and 4 patients died as a result of heart failure or rapid exacerbation after developing hemoptysis at an average of 760 ± 214 days. One patient underwent a living donor lobar lung transplantation on day 737. Of the remaining 22 patients, 18 improved to functional class II, and 4 remained in functional class III. Among the 27 patients who were discharged from hospital after commencing IV epoprostenol therapy, the event-free rate from death or lung transplantation after 1 year, 2 years and 3 years was 100%, 96.3%, and 79.4%, respectively, from the start of IV epoprostenol therapy (Fig 1).

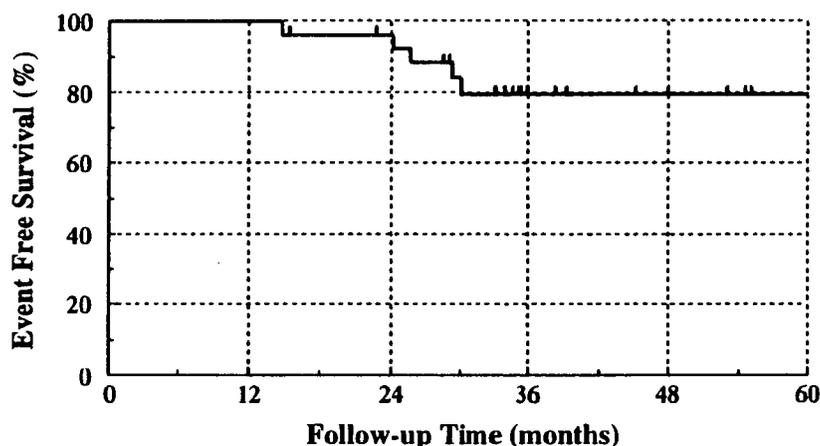


Fig 1. Kaplan–Meier analysis of event-free rates among the 27 patients who were discharged from hospital after the start of intravenous epoprostenol therapy.

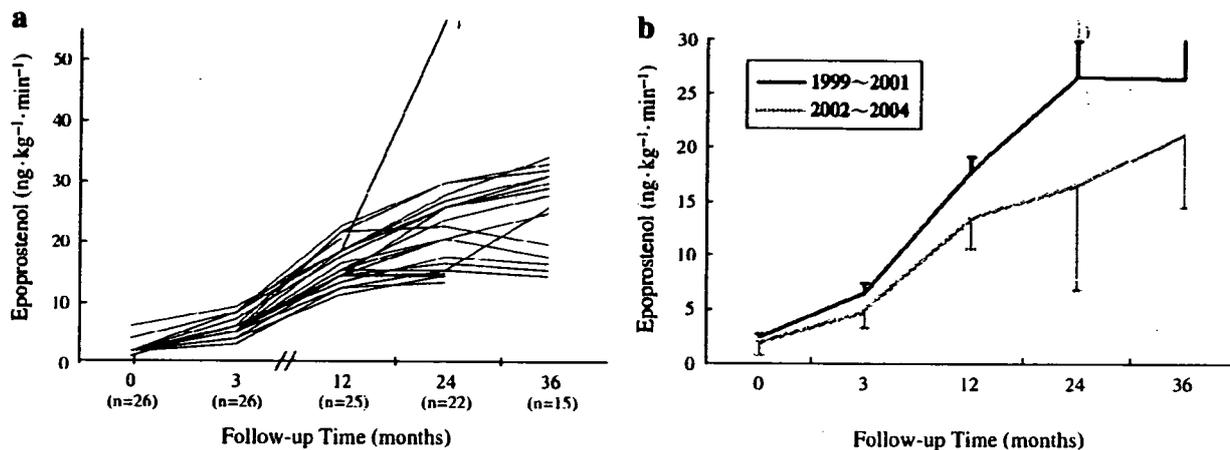


Fig 2. (a) Time course of epoprostenol dosage. (b) The epoprostenol dosage of the late group, who received sildenafil earlier during the treatment regimen, tended to be lower than that of the early group.

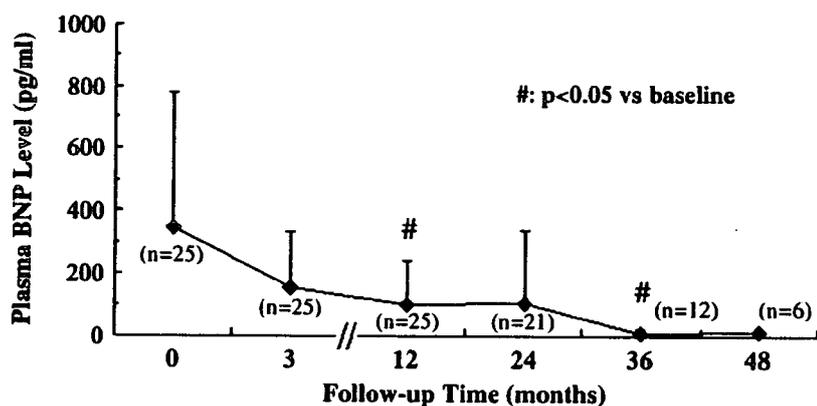


Fig 3. Levels of plasma brain natriuretic peptide (BNP) according to epoprostenol treatment. Plasma BNP decreased significantly after the start of epoprostenol therapy.

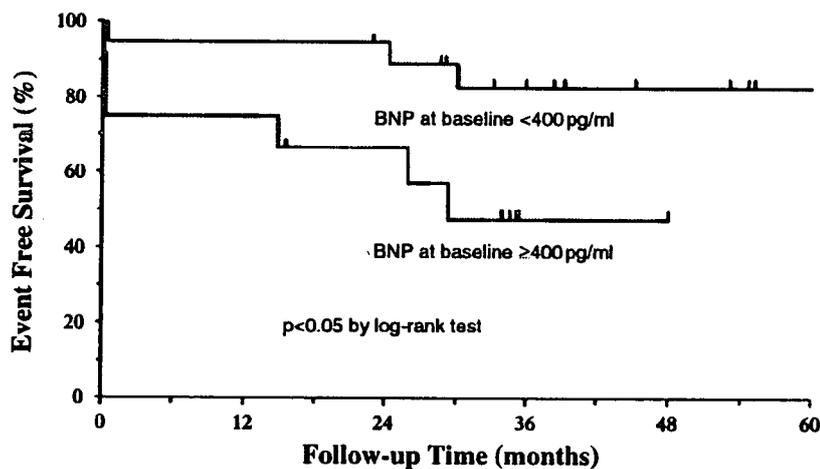


Fig 4. Kaplan-Meier analysis of event-free rates in the low plasma brain natriuretic peptide (BNP) (<400 pg/ml) and high BNP (>400 pg/ml) groups after epoprostenol treatment.

Dosage of Epoprostenol

The average dose of epoprostenol at 3 months, 1 year, 2 years, and 3 years after the start of IV epoprostenol therapy was 5.8±0.9, 15.7±3.1, 22.0±9.0 and 24.7±6.7 ng·kg⁻¹·min⁻¹, respectively. Hence, on average, the dose of epoprostenol was kept constant from 2.0 years after the start of treatment. The epoprostenol dosage in the late group, to which sildenafil was added earlier, tended to be lower than that of the early group (Fig 2).

Plasma BNP Levels

Plasma BNP at 3 months, 1 year, and 2 years after the start of IV epoprostenol therapy was 187.0±221.4, 86.6±133.9 and 85.3±206.1 pg/ml, respectively. Plasma BNP normalized (ie, <20 pg/ml) in 12 of 23 patients (52%) who were followed for at least 2 years (Fig 3). Three of 4 patients who showed markedly elevated plasma BNP levels (ie, >1,000 pg/ml) died within 2 weeks after the start of IV epoprostenol therapy. With a cut-off level of 400 pg/ml

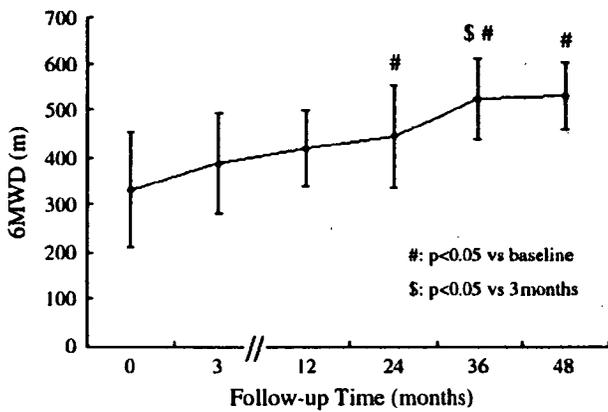


Fig 5. Changes in distance walked in 6 min (6MWD) in relation to epoprostenol treatment.

BNP at the start of IV epoprostenol therapy, the survival rate for patients with levels above this cut-off was significantly lower than that of patients with levels below the cut-off (0.48 ± 0.15 vs 0.83 ± 0.10 , respectively, $p < 0.05$) (Fig 4). Moreover, 3 of 5 patients in whom levels of BNP remained high or increased died during the chronic phase.

6MW Test

Seven patients could not perform the 6-min walk test at the initiation of IV epoprostenol therapy because they were either infants ($n=2$) or critically ill ($n=5$). Shortness of breath during walking tended to improve after 1 or 2 weeks of treatment, and the 6MWD continued to increase at 3 months, 1 year and 2 years (387.7 ± 105.2 m, 418 ± 80.3 m and 445.1 ± 109.1 m, respectively). Compared to baseline, the 6MWD improved significantly to 524.3 ± 85.7 m at 3 years and 530.0 ± 70.8 m at 4 years (Fig 5).

Hemodynamic Parameters

Fig 6 shows changes in each hemodynamic parameter after initiation of IV epoprostenol therapy. Although the

mean PAP (mPAP) tended to decrease after IV epoprostenol therapy, it remained markedly elevated (>60 mmHg) even after 2 years of treatment in 13 (72%) of the 18 patients. The mPAP was lowest at 3 years (53.1 ± 10.0 mmHg) after beginning IV epoprostenol therapy, and the magnitude of improvement was 37%. The CI increased significantly after 3 months and improved to a maximum of 58% in the fourth year. In 13 of the 23 patients, the CI improved to $>3.0 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ in the first year and remained favorable from the second year. Rp, as well as the CI, decreased significantly 3 months after the start of IV epoprostenol therapy, reaching a maximum increase of 57% in the third year. These findings suggest that decreases in Rp were affected more by increases in the CI than by decreases in the mPAP. Two years after the start of IV epoprostenol therapy, the Rp/Rs ratio remained high at 0.94 ± 0.32 and this ratio decreased to <0.6 in only 1 of 10 patients.

Discussion

Initiation of Continuous IV Epoprostenol

In general, epoprostenol is given to patients with severe IPAH who do not respond to conventional therapy and who are classed as either III or IV according to the WHO functional classification; most of our patients fit these criteria. At some institutions, IV epoprostenol is administered to children with IPAH who respond poorly to an acute vasodilator test.¹³ When taking into account the invasiveness of continuous infusion and the labor involved, it appears reasonable to use epoprostenol in patients classed as having class III disease or higher. However, it may be necessary in children to start epoprostenol earlier because the disorder can progress more rapidly than in adults. We obtained favorable results by starting epoprostenol early in familial cases and in patients with recurrent syncope, even if they were in functional class II, but long-term observation is needed to ascertain the validity of this approach. One study has reported that about one-third of patients who started IV epoprostenol died within 3 years, and prognosis was poor for patients who had a past history of right heart failure or

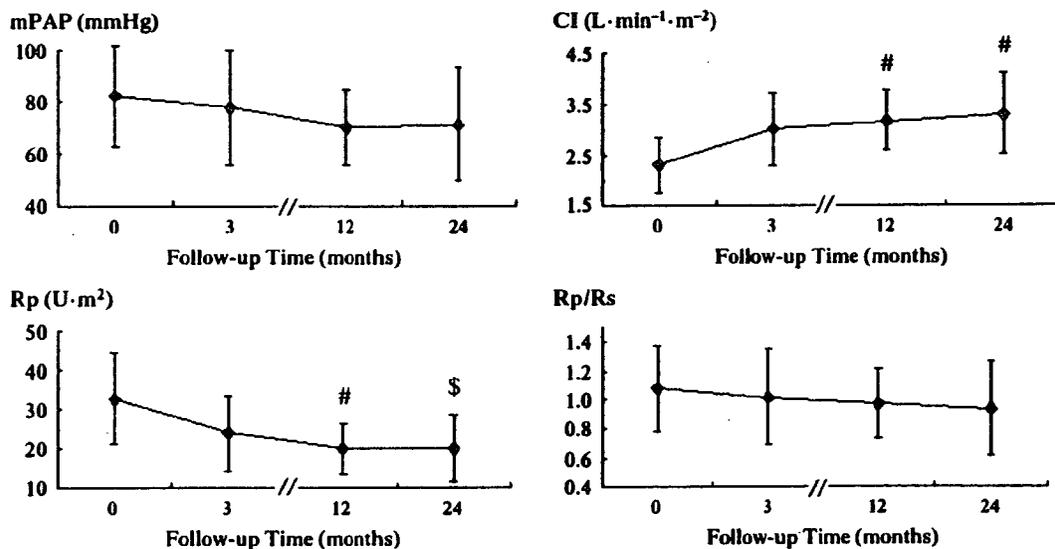


Fig 6. Changes in the mean pulmonary arterial pressure (mPAP), cardiac index (CI), pulmonary vascular index (Rp), and the ratio of pulmonary to systemic vascular resistance (Rp/Rs) in relation to epoprostenol treatment. * $p < 0.01$, \$ $p < 0.05$.

who were older than 44 years!¹¹ Nagaya and colleagues have reported that plasma BNP level is an independent prognostic indicator of survival in adult IPAH, and that the survival rate of patients with >180 pg/ml of plasma BNP was significantly lower!¹⁵ Our results in the present study confirmed that prognosis is extremely poor in patients with a BNP level over 400 pg/ml and in those who are classified as functional class IV. These findings suggest that plasma BNP reflects disease severity in IPAH, and that it might be useful in identifying patients who might benefit from IV epoprostenol. However, the extent to which plasma BNP level reflects the severity of IPAH in children may differ from that in adults because it has been reported that the normal range for plasma BNP in healthy children is higher than that of adults!¹⁶

Optimal Epoprostenol Dose

In Western countries, epoprostenol therapy was first given in the early 1990s. The dose is increased incrementally to the maximum allowable dose to counter drug resistance. In adults, the dose is increased to 43 ng·kg⁻¹·min⁻¹ after 1 year and to 57 ng·kg⁻¹·min⁻¹ after 2 years; and in children, to 78 ng·kg⁻¹·min⁻¹ after 1 year and 116 ng·kg⁻¹·min⁻¹ after 2 years!^{4,5,8,25} Rich and McLaughlin have reported that the CI normalized without any further increase in mPAP by reducing the epoprostenol dose by an average of 38% in 12 patients who had high output cardiac failure due to high-dose epoprostenol!²⁶ Based on this evidence, the epoprostenol dosage has not been increased markedly at other institutions since 1998. In more recent studies, it has been shown that the effect of a 22 ng·kg⁻¹·min⁻¹ dosage at the first year and a 27 ng·kg⁻¹·min⁻¹ dosage at the second year was equivalent to previous results!^{7,10-12} Furthermore, sildenafil and prostacyclin have been shown to exhibit synergistic effects!¹⁸ and the present study supports the possibility that the additional therapy of sildenafil with epoprostenol could reduce the maintenance dose of epoprostenol. Because left ventricular dysfunction owing to marked enlargement of the right ventricle is often complicated in severe cases of IPAH!²⁸ low-dose epoprostenol was introduced with concomitant use of catecholamines, and increases in dosage were made under careful observation.

Long-Term Effects and Problems

In adult IPAH patients, the survival rate at 1, 2 and 3 years after the start of IV epoprostenol therapy was 85–87%, 70–76% and 63%, respectively, and improvements in motor function and hemodynamics are seen in the first 12–18 months!⁹⁻¹³ The 3-year survival rate in the present study of pediatric cases was approximately 80%, and all school-aged children were able to return to school. The outcomes for chronic-phase childhood IPAH were comparable with those of adults, thus supporting the validity of the basic therapeutic approach at our institution. However, it has been reported that after 5 years of commencing epoprostenol therapy, the number of death and lung transplantations following epoprostenol therapy increased!¹³

One of the problems concerning epoprostenol therapy during the chronic phase is that the decrease in PAP is not proportional to the increase in the CI. In the present study, the epoprostenol dose was adjusted based on changes in the CI and Rp/Rs ratio during the chronic phase, and it was noted that even when the CI reached the target value, it was extremely rare for the Rp/Rs ratio to drop below 0.5. We hypothesize that because Rp does not substantially decrease

then PAP does not decrease. It is possible that any decrease in Rp is counterbalanced by normalizing the CI due to the epoprostenol therapy. When the epoprostenol dosage was increased, the increase in pulmonary flow did not match the level of pulmonary arterial dilatation. Hence, it is difficult to know if pulmonary vessels were specifically targeted during the chronic phase. Because excessive doses of epoprostenol lead to high cardiac output, palpitations, malaise and tachycardia, once the CI normalizes, it is recommended that the epoprostenol dose be decreased or kept constant!^{10,26,27} However, disease progression and exacerbation can not be ignored. In recent years, new drugs, such as sildenafil and bosentan (an endothelin receptor antagonist), whose mechanisms of action differ from those of epoprostenol, have been used clinically!¹⁷⁻²² and several studies have reported that concomitant administration of such drugs allowed the dosage of epoprostenol to be reduced or discontinued in selected patients!²³⁻²⁵

We hesitated to increase the dosage of epoprostenol as a therapeutic strategy in patients who did not experience enough of a decrease in PAP even if the CI reached 3.5 L·min⁻¹·m⁻². Instead, we added sildenafil to obviate the need for an increase in epoprostenol dosage. It is believed that the prognosis for severe cases of IPAH that do not respond to available medical treatments is extremely poor, and that lung transplantation is an only therapeutic option. However, the system for pediatric transplantation in Japan lags behind that in Western countries and, although patients can be placed on a waiting list, organ donation by brain-dead patients younger than 15 years of age is prohibited by law. As a result, living donor lobar lung transplantation is one of the few therapeutic options available!¹¹ One study has reported a relationship between prognosis and response at 3 months after commencement of IV epoprostenol therapy!¹¹ and it is therefore necessary to obtain informed consent early to determine whether the ABO blood type of the child matches that of the parents.

Study Limitations

The present study was conducted to retrospectively review the results of IV epoprostenol treatment in children with IPAH at one Japanese hospital. Although some patients were diagnosed with IPAH at our institution and then monitored, most patients were referred to our institution to undergo continuous IV epoprostenol therapy. Therefore, there may have been some bias in subject selection. Furthermore, although our results show that favorable outcomes can be obtained with low doses of epoprostenol, the optimal dose of epoprostenol must be ascertained by a prospective study.

Conclusions

Continuous IV epoprostenol certainly improves survival and exercise tolerance in childhood IPAH. However, from our experience, we insist that the concomitant use of new drugs such as sildenafil might be superior to epoprostenol alone because the improvement in pulmonary hemodynamics during the remote phase is insufficient regardless of long-term epoprostenol treatment.

References

1. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994; 121: 409–415.

2. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; **334**: 296–302.
3. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbock R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; **80**: 151–155.
4. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; **338**: 273–277.
5. Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Harris T, Rubin LJ. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; **17**: 679–685.
6. Robbins IM, Christman BW, Newman JH, Matlock R, Loyd JE. A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998; **114**: 1269–1275.
7. Ziesche R, Petkov V, Wittmann K, Kopatschka J, Stiebellehner L, Schenk P, et al. Treatment with epoprostenol reverts nitric oxide non-responsiveness in patients with primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000; **83**: 406–409.
8. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; **99**: 1197–1208.
9. Wax D, Garofano R, Barst RJ. Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1999; **116**: 914–920.
10. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: The impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; **106**: 1477–1482.
11. Kuhn KP, Byme DW, Arbogast PG, Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**: 580–586.
12. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 780–788.
13. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2004; **110**: 660–665.
14. Haworth SG. Primary pulmonary hypertension in childhood. *Arch Dis Child* 1998; **79**: 452–455.
15. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; **102**: 865–870.
16. Ationu A, Carter ND. Brain and atrial natriuretic peptide plasma concentrations in normal healthy children. *Br J Biomed Sci* 1993; **50**: 92–95.
17. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; **346**: 896–903.
18. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 697–704.
19. Wilkens H, Guth A, Konig J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; **104**: 1218–1222.
20. Sasthy BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo-controlled, double blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1149–1153.
21. Kataoka M, Satoh T, Manabe T, Anzai T, Yoshikawa T, Mitamura H, et al. Oral sildenafil improves primary pulmonary hypertension refractory to epoprostenol. *Circ J* 2005; **69**: 461–465.
22. Sasayama S, Kunieda T, Tomoike H, Matsuzaki M, Shirato K, Kuriyama T, et al. Effects of the endothelin receptor antagonist on hemodynamics, symptoms and functional capacity in Japanese patients. *Circ J* 2005; **69**: 131–137.
23. Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, Funk G, Schenk P, Ziesche R. Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003; **123**: 1293–1295.
24. Ivy DD, Doran A, Claussen L, Bingaman D, Yetman A. Weaning and discontinuation of epoprostenol in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension receiving concomitant bosentan. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 943–946.
25. Kim NH, Channick RN, Rubin LJ. Successful withdrawal of long-term epoprostenol therapy for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003; **124**: 1612–1615.
26. Rich S, McLaughlin VV. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1184–1187.
27. Wasserman K, Oudiz R. Overdosing with prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1995–1996.
28. Marcus JT, Noordegraaf AV, Roeleveld RJ, Postmus PE, Heethaar RM, Rossum VR, et al. Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; **119**: 1761–1765.

ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms

Yoshihiro Onouchi¹, Tomohiko Gunji^{1,2}, Jane C Burns³, Chisato Shimizu³, Jane W Newburger⁴, Mayumi Yashiro⁵, Yoshikazu Nakamura⁵, Hiroshi Yanagawa⁶, Keiko Wakui⁷, Yoshimitsu Fukushima⁷, Fumio Kishi⁸, Kunihiro Hamamoto⁹, Masaru Terai¹⁰, Yoshitake Sato¹¹, Kazunobu Ouchi¹², Tsutomu Saji¹³, Akiyoshi Nariai¹⁴, Yoichi Kaburagi^{14,26}, Tetsushi Yoshikawa¹⁵, Kyoko Suzuki¹⁶, Takeo Tanaka¹⁷, Toshiro Nagai¹⁸, Hideo Cho¹⁹, Akihiro Fujino²⁰, Akihiro Sekine²¹, Reiichiro Nakamichi²², Tatsuhiko Tsunoda²², Tomisaku Kawasaki²³, Yusuke Nakamura^{24,25} & Akira Hata¹

Kawasaki disease is a pediatric systemic vasculitis of unknown etiology for which a genetic influence is suspected. We identified a functional SNP (*itpkc_3*) in the inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C (*ITPKC*) gene on chromosome 19q13.2 that is significantly associated with Kawasaki disease susceptibility and also with an increased risk of coronary artery lesions in both Japanese and US children. Transfection experiments showed that the C allele of *itpkc_3* reduces splicing efficiency of the *ITPKC* mRNA. *ITPKC* acts as a negative regulator of T-cell activation through the Ca²⁺/NFAT signaling pathway, and the C allele may contribute to immune hyper-reactivity in Kawasaki disease. This finding provides new insights into the mechanisms of immune activation in Kawasaki disease and emphasizes the importance of activated T cells in the pathogenesis of this vasculitis.

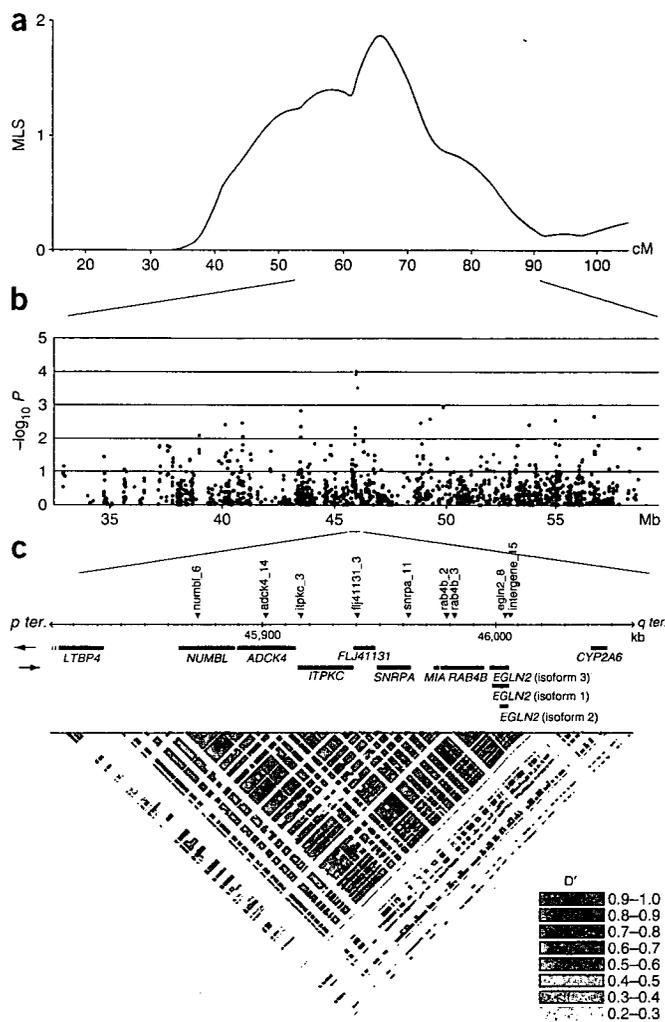
Kawasaki disease (OMIM 300530) is an acute, self-limited vasculitis of infants and children characterized by prolonged fever unresponsive to antibiotics, polymorphous skin rash, erythema of the oral mucosa, lips and tongue, erythema of the palms and soles, bilateral conjunctival injection and cervical lymphadenopathy¹. Coronary artery aneurysms develop in 15–25% of those left untreated², making Kawasaki disease the leading cause of acquired heart disease among children in developed countries. Treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG) abrogates the inflammation in approximately 80% of affected individuals and reduces the aneurysm rate to less than 5%. Cardiac sequelae of the aneurysms include ischemic heart

disease, myocardial infarction and sudden death³. Epidemiological features such as seasonality and clustering of cases suggest an infectious trigger, although no pathogen has been isolated and the etiology remains unknown.

Several lines of evidence suggest the importance of genetic factors in disease susceptibility and outcome. First, the incidence of Kawasaki disease is 10–20 times higher in Japan than in Western countries⁴. Second, the risk of Kawasaki disease in siblings of affected children is 10 times higher than that in the general population ($\lambda_s = 10$), and the incidence of Kawasaki disease in children born to parents with a history of Kawasaki disease is twice as high as that in the general

¹Laboratory for Gastrointestinal Diseases, SNP Research Center, RIKEN, Yokohama, Kanagawa, 230-0045, Japan. ²Department of Hard Tissue Engineering, Graduate School Tokyo Medical and Dental University, Tokyo 113-8549, Japan. ³Department of Pediatrics, University of California San Diego, School of Medicine, La Jolla, California and Rady Children's Hospital San Diego, California 92093, USA. ⁴Department of Cardiology, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts 02115, USA. ⁵Department of Public Health, Jichi Medical School, Minamikawachi, Tochigi 329-0498, Japan. ⁶Saitama Prefectural University, Koshigaya, Saitama 343-8540, Japan. ⁷Department of Preventive Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, Japan. ⁸Department of Molecular Genetics, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Okayama 701-0192, Japan. ⁹Department of Pediatrics, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Fukuoka 831-8501, Japan. ¹⁰Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Yachiyo, Chiba 276-8524, Japan. ¹¹Department of Pediatrics, Fuji Heavy Industries Ltd. Health Insurance Society General Ohta Hospital, Ohta, Gunma 373-8585, Japan. ¹²Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Okayama 701-0192, Japan. ¹³Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine, Tokyo 143-8541, Japan. ¹⁴Department of Pediatrics, Yokohama Minami Kyousai Hospital, Yokohama, 236-0037, Kanagawa, Japan. ¹⁵Department of Pediatrics, Fujita Health University, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan. ¹⁶Department of Pediatrics, Toyokawa Citizen's Hospital, Toyokawa, Aichi 442-8561, Japan. ¹⁷Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kure Medical Center, Kure, Okayama 737-0023, Japan. ¹⁸Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University, Koshigaya Hospital, Koshigaya, Saitama 343-8555, Japan. ¹⁹Department of Pediatrics, Kawasaki Municipal Hospital, Kawasaki 210-0013, Japan. ²⁰Department of Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, Japan. ²¹Laboratory for Genotyping and ²²Laboratory for Medical Informatics, SNP Research Center, RIKEN, Yokohama, Kanagawa 230-0045, Japan. ²³Japan Kawasaki Disease Research Center, Tokyo 111-0031, Japan. ²⁴Laboratory for Molecular Medicine, Human Genome Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo 108-8639, Japan. ²⁵SNP Research Center, RIKEN, Yokohama, Kanagawa 230-0045, Japan. ²⁶Present address: Department of Pediatrics, National Hospital Organization Yokohama Medical Center, Yokohama, Kanagawa 245-8575, Japan. Correspondence should be addressed to Y.O. (onouchi@src.riken.jp).

Received 13 April; accepted 2 October; published online 16 December 2007; doi:10.1038/ng.2007.59



population^{5,6}. Familial aggregation of the disease has also been observed⁷. Although association studies have identified candidate genes that may influence Kawasaki disease susceptibility, a systematic genetic approach has not been previously applied to study this disease.

Figure 1 Results of SNP screening of chromosome 19 and structure of the linkage disequilibrium (LD) block in Japanese individuals showing SNPs significantly associated with Kawasaki disease. (a) Maximum lod score plot of affected sib-pair analysis conducted on 78 Japanese families. MLS, maximum lod score. (b) Case-control association analysis of 1,222 SNPs in 94 individuals with Kawasaki disease and 564 controls. *x* and *y* axes indicate the position from the *p* terminus of the chromosome and $-\log_{10} P$ value for allele frequency comparison, respectively. The three most significant SNPs are marked by red dots. (c) Genes oriented *q* terminus to *p* terminus are in upper row, with genes in the opposite orientation shown below. Arrowheads indicate the position of SNPs significantly associated with Kawasaki disease: red arrowheads indicate the original three SNPs found by association studies, and blue arrowheads indicate the six SNPs from resequencing that were in LD with original three SNPs.

Recently, we conducted affected sib-pair analysis of Kawasaki disease⁸ that demonstrated linkage to several chromosomal regions, including chromosome 19. Here we show the results of linkage disequilibrium (LD) mapping carried out on 19q13.2, through which we identified a functional SNP in intron 1 of *ITPKC* that is significantly associated with risk of Kawasaki disease and with formation of coronary artery aneurysms. We also characterized *ITPKC* as a negative regulator of the Ca^{2+} /NFAT signaling pathway in T cells.

RESULTS

Linkage disequilibrium mapping

Through linkage analysis of 78 Japanese sib pairs concordant for Kawasaki disease, we identified a peak in the maximum lod-score plot at 19q13.2–13.3, located about 65.4 cM (48 Mb) from the *p* terminus of the chromosome⁸ (Fig. 1a). An initial screening of 1,222 SNPs in 94 individuals with Kawasaki disease and 564 controls (see **Supplementary Methods** online) identified 131 candidates ($P < 0.05$; **Supplementary Table 1** online). Through association analysis of these 131 SNPs in an independent cohort of 276 Japanese individuals with Kawasaki disease and 282 controls, we found a cluster of three SNPs that were highly significant ($P < 0.01$; Fig. 1b and Table 1). The three SNPs (*adck4_14*, *flj41131_3* and *rab4b_2*) were in strong linkage disequilibrium ($r^2 > 0.85$) within a single LD block identified by the HapMap database (Fig. 1c). In this LD block spanning about 150 kb, eight genes had been mapped: *Numb* (*Drosophila*) homolog like (*NUMBL*), *aarF* domain containing kinase 4 (*ADCK4*), *ITPKC*, hypothetical protein LOC284325 (*FLJ41131*), small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A (*SNRPA*), melanoma inhibitory activity

Table 1 Results of association analyses between three independent sets of Japanese Kawasaki disease and control subjects

SNPs	dbSNP ID	Allele 1/2	Chromosome position ^a	94 KD vs. 564 controls ^b		276 KD vs. 282 controls		267 KD vs. 752 controls	
				χ^2	<i>P</i>	χ^2	<i>P</i>	χ^2	<i>P</i>
<i>numbl_6</i>	—	C/T	45872187	—	—	3.9	0.049	13.7	0.00022
<i>adck4_14</i>	rs2288450	C/T	45901017	14.7	0.00012	5.0	0.026	15.7	7.4×10^{-5}
<i>itpkc_3</i>	rs28493229	G/C	45916044	—	—	5.0	0.026	16.3	5.4×10^{-5}
<i>flj41131_3</i>	rs3745213	C/T	45939849	15.1	0.00010	7.6	0.0060	17.7	2.6×10^{-5}
<i>snrpa_11</i>	rs17713068	T/G	45961895	—	—	7.3	0.0068	21.1	4.4×10^{-6}
<i>rab4b_2</i>	rs2287691	C/G	45978003	12.9	0.00032	7.3	0.0068	17.8	2.5×10^{-5}
<i>rab4b_3</i>	rs2287692	G/A	45981596	—	—	7.9	0.0050	19.1	1.2×10^{-5}
<i>egln2_8</i>	rs10416308	G/A	46004101	—	—	9.7	0.0019	13.0	0.00031
<i>intergene_15</i>	rs10405596	C/T	46006560	—	—	9.6	0.0020	13.2	0.00028

SNPs in bold are those identified in initial screening.

^aBased on Build 36 NCBI reference sequence. ^bGenotype data for the 564 controls were available only for the three SNPs in bold.