

### 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<sup>2)</sup>の方法に従い血管拡張薬である塩酸パバペリン (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バペ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, 塩酸パバペリン負荷後の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<sup>3)</sup>。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<sup>4-6)</sup>, 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,  $\mu$  (血液粘度) = 3cp (cp = 0.003Pa·sec, 1Pa = 10dyne/cm<sup>2</sup>), 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±5.2dyne/cm<sup>2</sup>であった<sup>7)</sup>。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。

### 3.1. 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ババベリン (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<sup>8)</sup>、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 mm<sup>2</sup>, 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<sup>9)</sup>、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、安静時および塩酸ババベリン負荷時の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, 塩酸ババベリン負荷後は1.1 ± 0.2であった<sup>10)</sup>。

## 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、FFR<sub>myo</sub>、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、FFR<sub>myo</sub>、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、FFR<sub>myo</sub>、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

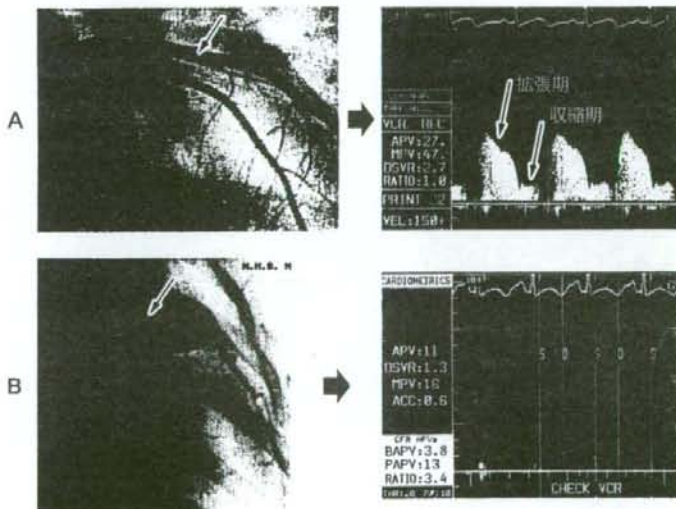


図1

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 22.2% turbulent	18.1 ± 6.7	44.6 ± 8.2	1.89 ± 0.45
large AN group	19	10.5% pulsatile 89.5% turbulent	10.8 ± 4.9*	14.3 ± 6.9*	1.39 ± 0.38*

\*p &lt; 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 <sup>2</sup> )	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 &lt; 0.05 vs other groups. AN: aneurysm

下に伴い、有意に低下した<sup>7)</sup>。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<sub>I<sub>2</sub></sub>やNOの産生障害<sup>11,12)</sup>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 protease-activated receptor-1の発現の増加をうながし<sup>13)</sup>、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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>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<sup>16)</sup>。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 &lt; 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場合が多く, 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<sup>3)</sup>。

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<sup>17)</sup>, 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<sup>18)</sup>, 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流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 &lt; 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, 術後には有意に改善した。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, プレッシュャーワイヤーから得られる情

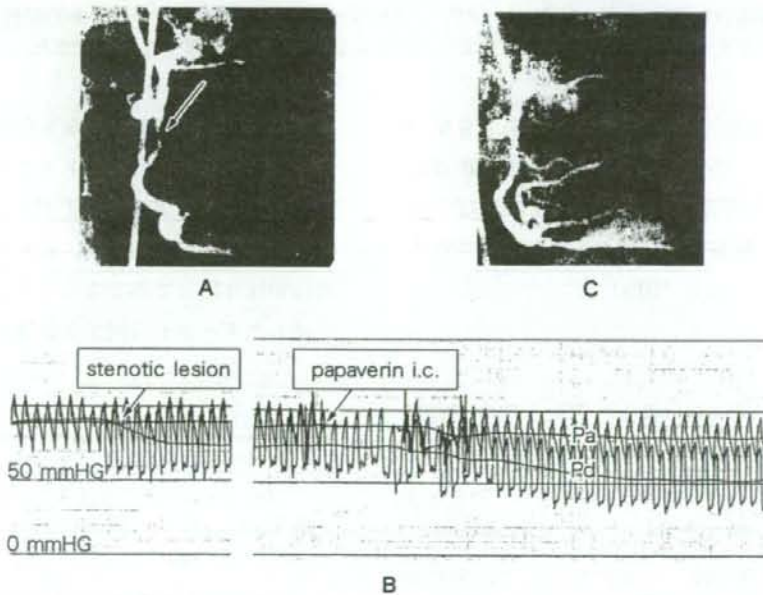


図2

- A: 右冠動脈の約95%の局所性狭窄。  
 B: プレッシュ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。塩酸パバ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。

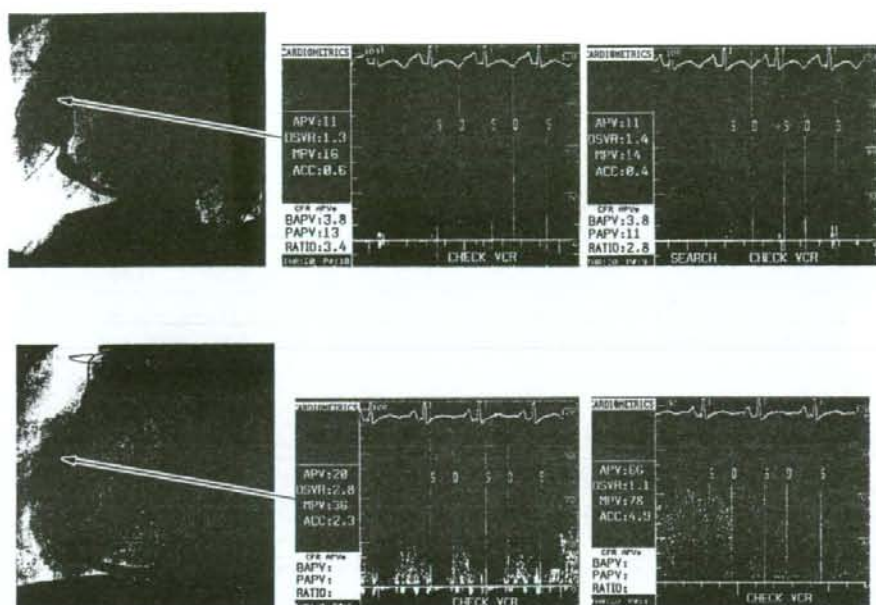


図3

- 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<sup>8,18-20</sup>)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<sub>myo</sub>，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 PGE<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> 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- $\beta$ 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.



## 不全型の診断と治療

小川俊一\*

Shunichi Ogawa

## はじめに

川崎病不全型という言葉に対する確たる定義は、現在のところ存在しない。しかし、日常の臨床現場ではよく使い、耳にする言葉であり、川崎病を診断、治療するうえで重要な位置を占めている。本稿では、臨床の立場に立って不全型を定義し、その診断、治療に際しての問題点、注意点などを概説する。

## I. 用語の整理

## 1. 川崎病診断の手引きで用いられる用語

川崎病は診断の手引きに基づき、主要症状や臨床の特徴より診断される疾患である。2002年に改訂された川崎病診断の手引き改訂5版によると、「6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴うものを本症とする」と定められている。さらに、「ただし、6主要症状のうち、4症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは、心血管造影法で、冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認され、他の疾患が除外されれば本症とする」と定義されている。また、備考欄には「主要症状を満たさなくても、他の疾患が否定され、本症が疑われる容疑例が約10%存在する。この中に冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認される例がある」と記載されている。改訂5版ではじめて容疑例という言葉が使用されたが、この定義は字句を用いてはなされていない。

## 2. 川崎病全国調査で用いられる用語

川崎病の全国調査が行われる際に、定形例（確実A）、不定形例（確実B）、容疑例なる用語が用いられている。定型例は「川崎病診断の手引き、改訂5版に示された6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴う者」、また不定形例は「4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは、心血管造影法で、冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認され、他の疾患が除外された者」と定義されている。さらに、容疑例は「上記のいずれにも合致しないが、主治医が川崎病の疑いありと診断して全国調査に報告した者」と定義されている。つまり、冠動脈病変を伴わない主要4症状例と、冠動脈病変の有無に関わらない3症状以下の症例を併せて容疑例と定義される。

## II. 本稿での不全型の定義

狭義に用いられる川崎病不全型の定義は、川崎病の診断の手引きおよび川崎病全国調査で用いられている容疑例としてよいと思われる。しかし、日頃臨床で汎用されている不全型は、もう少し広い範囲のものが包含されている。蘭部らは、不定形例（確実B）と容疑例を併せ、広義不全型と定義している<sup>1)</sup>が、筆者も臨床では同様の定義にて不全型を捉えている。本稿では、不定形例と容疑例を併せたものを一応不全型と定義し、不定形例と容疑例のそれぞれに分けて、それぞれの診断、治療につき概説する。

\* 日本医科大学附属病院小児科  
〔〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5〕  
TEL 03-3822-2131 FAX 03-5685-1792  
E-mail: bosotn@nms.ac.jp

### III. 川崎病不全型の診断

#### 1. 診断別の発症頻度

第19回川崎病全国調査結果<sup>2)</sup>より診断別の発症頻度をみると、定型例82.1% (男82.3%, 女82.0%), 不定型例3.5% (男3.7%, 女3.3%), 容疑例14.3% (男14.1%, 女14.7%)であり、容疑例は依然として高い頻度を呈する。

#### 2. 不定型例の診断

不定型例は主要4症状があり、さらに経過中に冠動脈病変を合併した症例であり、診断は比較的容易である。ただし、冠動脈病変の出現時期によっては診断が遅れ、それが治療開始の遅延の原因となることもある。また、冠動脈病変を伴っているかといって即川崎病不定型例と診断するのも早計の場合もある。川崎病類似疾患の中から鑑別が必要になるのは、冠動脈障害を惹起する可能性がある点からEBウイルス感染、乳児型結節性動脈周囲炎などが注目されるが、その鑑別は難しくない。

#### 3. 容疑例の診断

川崎病容疑例は冠動脈病変を伴わない主要4症状例と、冠動脈病変の有無に関わらない主要3症状以下の症例である。したがって、容疑例はその診断に苦慮する場合がある。つまり、診断医の主観が大きく関わり、かなりバイアスがかかっていることも念頭に入れておかななくてはならない。

ここで第17回川崎病全国調査成績をさらに詳細に分析した結果をみてみると、3症状の患者数は3.5%、冠動脈病変出現頻度は18%で、巨大瘤の出現頻度は0.5%である。これは、同時期調査の6症状での15.5% (巨大瘤0.3%) および5症状での12.9% (巨大瘤0.2%) を凌駕する<sup>3)</sup>。一方、2症状例および1症状例でも川崎病への登録があり、患者数は0.8%、0.1%と激減する。しかし、それぞれの冠動脈病変出現率は23.2%、25.0%と高い。このことは1または2症状群では容疑例との診断の決め手となる冠動脈病変を伴っているのは、1/4の症例のみにすぎなく、3/4は冠動脈病変が認められていないにもかかわらず川崎病とし

て全国調査に登録されているということである。本当にこれらの症例も川崎病不全型として取り扱ってよいかどうか判断に迷う。

冠動脈病変を伴わず、かつ主要症状数が4以下の症例を、川崎病または限りなく川崎病に近いと診断するには、臨床症状および諸検査所見が有用となる場合がある。

#### 1) 臨床症状

広義不全型と完全型の6主症状の出現頻度を検討した報告<sup>3)</sup>をみると、不全型では発熱が約80%、眼球結膜の充血が約76%と高く、発疹は約65%、口唇・口腔の変化は約62%、一方、四肢末端の変化は約44%、頸部リンパ節の腫脹は約39%と出現頻度は低い。おそらく冠動脈病変を伴わない1, 2主要症状での容疑例において認められた主要症状は発熱、眼球結膜の充血であったと推察される。さらに、容疑例を含む不全型の診断に際し、有用と思われるのは川崎病診断の手引きの参考条項である。そのなかで一番注目すべきはBCG接種部位の発赤・痂皮形成である。これは接種後3か月～約3年未満の症例でよく見かける。川崎病の好発年齢の80%以上がこの時期に発症しているわけであり診断価値は高い。

#### 2) 血液生化学所見

川崎病は全身の血管炎であり、その初期は高サイトカイン血症が認められる。不全型であってもおそらく程度の差こそあれ、川崎病であれば認められると考えるべきである。今までに、川崎病の重症度の評価、 $\gamma$ -グロブリン治療の適応の評価、 $\gamma$ -グロブリン不応例の評価のためのいくつかの診断基準が設けられているが、そのなかで用いられている因子として、CRP、ヘマトクリット、WBC、顆粒球数、血清アルブミン値、血清Na値、GOTなどの値は当然参考にすべきである。さらに、高サイトカイン血症であることから、とくにTNF- $\alpha$ 、IL-6などの測定、血管炎のマーカーとしてのPTX-3 (pentraxin-3)、hs-CRP (high sensitive-CRP)、MPO (myeloperoxidase)などの血管炎マーカーの評価も今後検討すべきものとする。われわれの施設ではPTX-3を診断および重症度評価に用いている(図1)<sup>4)</sup>。また、軽度であるが急性期に心筋障害を伴っている場合もあり、そのような

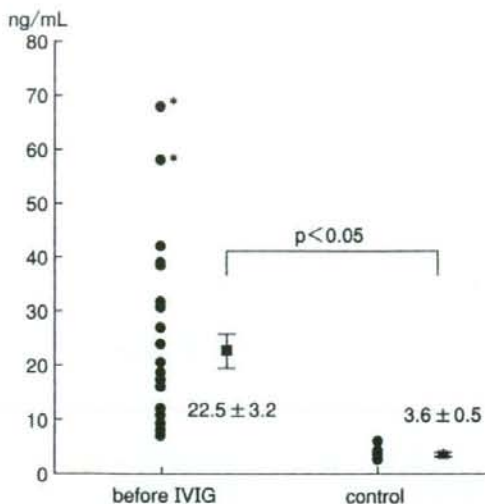


図 1 川崎病急性期の PTX(pentraxin)-3 血漿濃度 \* $\gamma$ -グロブリン不応例

症例には BNP の測定が有用である。最近では、ほとんどの施設においておおよそ 1 時間以内で BNP の結果が得られ、迅速に臨床現場にその値が提供されている。

### 3) その他の検査

川崎病を疑った場合には、心エコー検査が重要である。不定型例はこれにてほぼ診断がつく。一方、4 主要症状を伴う容疑例でも診断上有用な所見がもたらされる可能性がある。たとえ冠動脈病変は認められなくても、血管炎の証拠としての血管壁のエコー輝度の増加、心筋炎の存在を示唆する左室壁運動の低下、左室駆出率の低下、弁膜炎の存在を示唆する僧帽弁・三尖弁・大動脈弁の閉鎖不全、さらに、心膜炎の存在を示唆する心嚢液の貯留などの所見は診断上、また重症度の決定、治療効果判定などにおいても重要な所見となる。

## IV. 川崎病不全型の治療

川崎病不全型の治療方針を表に提示する。

### 1. 不定型例の治療

定型例の治療法と同じである。むしろ、この群は全例冠動脈病変を有しているため、より慎重な

## 表 川崎病不全型の急性期治療

### 冠動脈病変を合併する症例

アスピリン：30～50 mg/日、acute-phase reactants 改善後 3～5 mg/日

$\gamma$ -グロブリン：2 g/kg/日

【 $\gamma$ -グロブリン不応例】

$\gamma$ -グロブリン：1～2 g/kg/日追加

ステロイド：（ただし、すでに瘤を形成している症例では禁忌）

プレドニゾロン 2 mg/kg/日静注・経口（解熱まで）

メチルプレドニゾロンパルス療法 1～3 日間：30 mg/kg

1～3 日（ヘパリン 15～20 単位/時併用）

メチルプレドニゾロンパルス療法 1～3 日間：15

mg/kg 1～3 日（ヘパリン 15～20 単位/時併用）

インフリキシマブ（レミケード）：5 mg/kg 1 回点滴静注

ウリナスタチン（ミラクリット）：5,000 単位/kg/3 回/日

血漿交換療法

その他（瘤内血栓対策：ワーファリン PT/INR 2.0 前後を目標に）

### 冠動脈病変を合併しない症例

#### 1. 4 主要症状を有する症例

アスピリン：30～50 mg/日、acute-phase reactants

改善後 3～5 mg/日

$\gamma$ -グロブリン：2 g/kg/日

【 $\gamma$ -グロブリン不応例】

上記に同じ

#### 2. 3 以下主要症状を有する症例

アスピリン：30～50 mg/日、acute-phase reactants

改善後 3～5 mg/日

経過観察と時宜に合った適切な治療が必要である。基本は $\gamma$ -グロブリン 2 g/kg の大量療法とアスピリンの併用療法である。 $\gamma$ -グロブリンの効果が期待できず冠動脈障害が進行性であれば抗 TNF- $\alpha$ 薬（レミケード）、ウリナスタチン、血漿交換療法などの治療が推奨される。一方、すでに診断の時点より冠動脈病変を有しているわけであり、ステロイド薬の使用はきわめて慎重でなくてはならない。瘤を形成していればステロイドの使用はむしろ禁忌と考える。

### 2. 容疑例

冠動脈病変を有する容疑例では、不定型例の治療と同じである。一方、診断段階で冠動脈病変が認められない症例に対する治療法には慎重な対応が求められる。4 主要症状が認められる群の扱いは定型例の冠動脈病変が認められ場合と同様に考

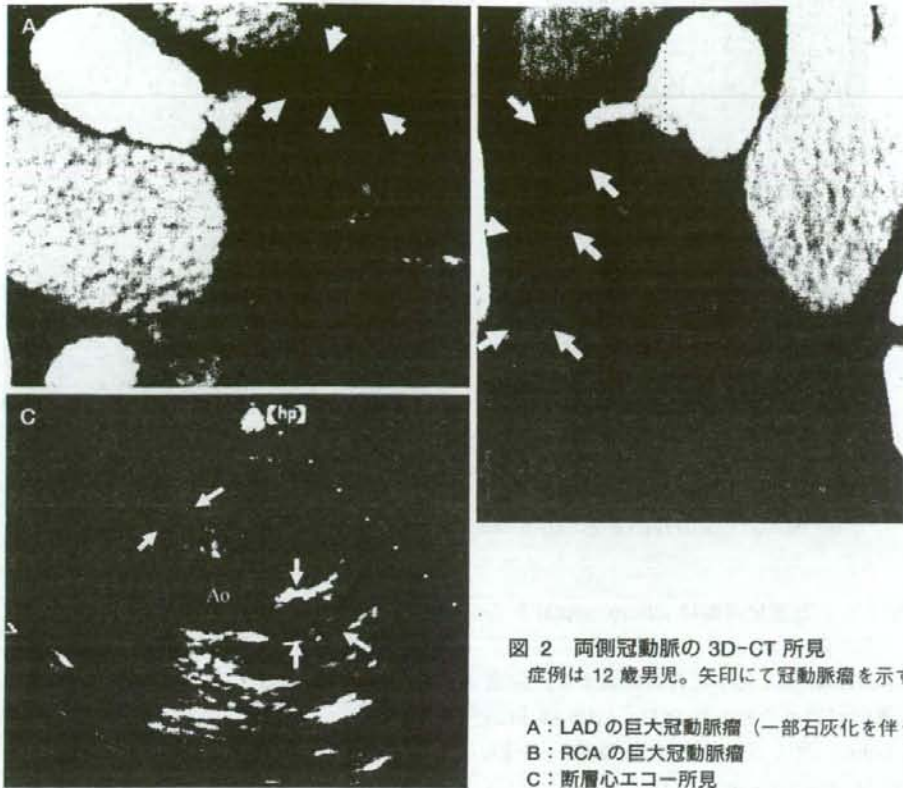


図 2 両側冠動脈の3D-CT所見  
症例は12歳男児。矢印にて冠動脈瘤を示す。

- A: LADの巨大冠動脈瘤（一部石灰化を伴う）  
B: RCAの巨大冠動脈瘤  
C: 断層心エコー所見

えてよい。つまり、 $\gamma$ -グロブリン2g/kgの大量療法とアスピリンの併用療法を行う。さらに、 $\gamma$ -グロブリン不応例に対しては再度の $\gamma$ -グロブリン投与、ステロイド薬、抗TNF- $\alpha$ 薬、ウリナスタチン、血漿交換療法などが適応と考える。いちばん治療方法に苦慮するのは冠動脈病変を有しない3主要症状以下の群である。これらの症例ではアスピリンの単独療法が行われ、積極的に $\gamma$ -グロブリンが使われることはないと推察する。

## V. 川崎病不全型の症例から考える

5年ほど前に重篤な川崎病不全型を経験した。当時12歳で、広範囲の心筋梗塞により重篤な心不全症状を呈していた。当科入院1年2か月前ほどに、10日間の発熱、右頸部リンパ節腫脹が認められていたとのことであるが、川崎病に関してはまったく疑いすらもたれていなかった。約1年後

に上腹部痛を訴え近医にて胃腸炎と診断され、さらにその約1週間後に前胸部痛を訴え、近医に入院。入院中の心エコーにて心筋炎と診断され、紹介にて他院へ転院。そこでの心エコー検査にて両側の冠動脈瘤および広範な左室壁運動障害、心収縮能の低下などから川崎病に伴う心筋梗塞を疑われて当科に転院となった。3D-CTではsegment 6に最大径9.2mmの巨大冠動脈瘤があり、内腔は血栓によると思われる完全閉塞、またsegment 1~2にも最大径10.5mmのソーセージ状の巨大冠動脈瘤が認められ、血栓によると思われる完全閉塞をきたしていた(図2)。ただちに心臓カテーテル・アンギオ検査を施行し、LAD(左前下行枝)およびRCA(右冠動脈)の巨大冠動脈瘤およびその部位の血栓閉塞による心筋梗塞と診断。おそらく当院入院2か月前の1週間間隔で認められた上腹部痛および左前胸部痛のepisodeの際に2回にわたり血栓閉塞による急性心筋梗塞が惹起された

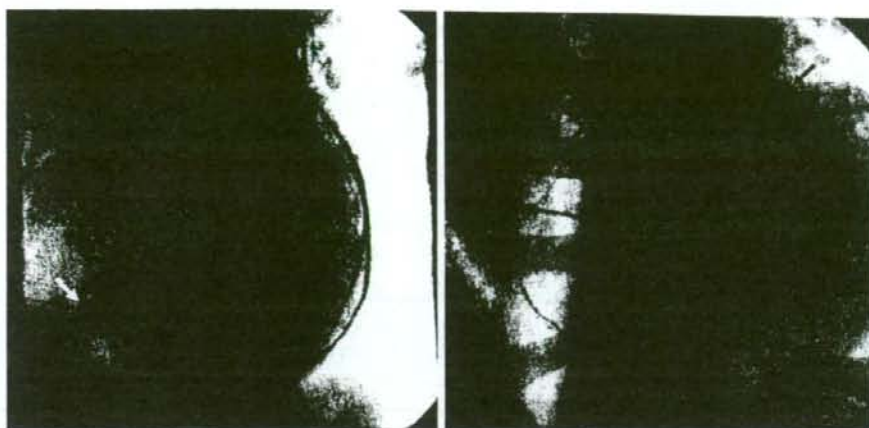


図 3 左右冠動脈造影

- A : LCAG LCX PL と RCA および LAD が anastomosis。RCA (白矢印), LAD (黒矢印) は逆行性に造影される。  
 B : RCAG Conus branch と LAD が anastomosis。LAD は順行性に造影される (黒矢印)。

ものと診断した。左室壁運動は antero-septal から apical にかけて akinesis で、左室駆出率は 20%、左室拡張末期径は 58.7 mm と著明に低下し、左室心筋の非薄化が認められた。なお、LAD は RCA の conus branch および LCX (左回旋枝) の PL (後側壁枝) と anastomosis し、RCA distal は LCX の PL と anastomosis していた (図 3)。心臓移植も念頭におきながら心不全治療を行い、LITA (左内胸動脈)-LAD, Ao (上行大動脈)-GEA (胃大網動脈) (free graft)-4 PD (後下行枝) の 2 枝バイパス術を施行した。現在、慢性心不全治療はしているが、NYHA (ニューヨーク心臓協会) 分類は I 度、左室駆出率は約 40% まで快復している。

この症例を review していえることは、1 週間以上有意な発熱が続く場合には川崎病も念頭におく必要があることである。とくに、頸部リンパ節腫脹も合併していたわけであるので、川崎病は鑑別診断として上がる。また、川崎病を疑った際には心エコー検査は必須である。川崎病不全型という診断がつかないならば、その後の心筋梗塞を併発す

ることを回避できた可能性は高いし、たとえ心筋梗塞を併発しても早期に診断、治療がなされたことと考えられる。

#### まとめ

川崎病不全型の正式な定義が必要である。主要症状が 4 つ以下の症例でも、川崎病が疑われた際には心エコー検査が必須である。とくに年長児では、主要症状がそろわない場合が多々見受けられるので、とくに慎重な診断が必要である。

#### 文献

- 1) 園部友良, 土屋恵司: 川崎病不全型の臨床的特徴とその診断法. 小児科診療 69 : 981-986, 2006
- 2) 中村好一, 屋代真弓, 上原里程, 他: 第 19 回川崎病全国調査成績. 小児科診療 71 : 348-360, 2008
- 3) Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, et al : Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int* 49 : 421-426, 2007
- 4) Katsube Y, Abe M, Kamisago M, et al : A new marker for vasculitis, pentraxin 3, is elevated in patients with Kawasaki disease. *Eur Heart J* 29 : 652, 2008

\* \* \*

## Original Article

**Predictive Validity of the Total Health Index for All-Cause Mortality Assessed in the Komo-Ise Cohort**Hiroaki Asano<sup>1</sup>, Kazuo Takeuchi<sup>2</sup>, Yosiaki Sasazawa<sup>3</sup>, Tetsuya Otani<sup>4</sup>, Hiroshi Koyama<sup>4</sup> and Shosuke Suzuki<sup>5</sup><sup>1</sup> School of Nursing, Kyoto Prefectural University of Medicine.<sup>2</sup> Faculty of Education, Saitama University.<sup>3</sup> Faculty of Education, University of Ryukyus.<sup>4</sup> Department of Public Health, Gunma University Graduate School of Medicine.<sup>5</sup> NPO International Eco-Health Research Group and Gunma Occupational Health Promotion Center.

Received February 13, 2007, and accepted November 27, 2007.

**ABSTRACT**

**Background:** The Total Health Index (THI), a self-administered questionnaire developed in Japan, is used for symptom assessment and stress management of employees and others; however, it has not been reported whether it can predict mortality risk.

**Methods:** The THI, with 12 primary and 5 secondary scales, was applied to a cohort consisting of middle-aged residents in Japan. This study, called the Komo-Ise cohort study, was started in 1993. The scale scores were related to 481 deaths from all causes among 10,816 residents over 93 months. The statistics were tested by the Cox hazard model and adjusted for three background variables (sex, age, and district where the subject resided).

**Results:** Five of the scales [depression and aggression (primary scales), and psychosomatics, neurotics, and schizophrenics (secondary scales)] indicated significant hazard ratios for mortality. The lowest quintile group of the aggression scale score had the largest hazard ratio of 2.58, compared with the middle quintile group (95% confidence interval: 1.88-3.52). The psychosomatics, neurotic scales and depression scales also had a minimum hazard ratio in the middle quintile group. One of the secondary scales, T1, which represents a somatoform disorder, had a significant linear relationship with the mortality risk, although its proportionality with the cumulative mortality rates was not satisfactory.

**Conclusions:** Five scales of the THI were significantly related to mortality risk in the Komo-Ise cohort, which could be used for score evaluation and in the personal health advice system of the THI.

**Key words:** Komo-Ise Cohort, Mortality, Risk, Perceived Health, Prospective Studies, Total Health Index (THI).

**INTRODUCTION**

The Total Health Index (THI) is a revised version of the Today Health Index,<sup>1-3</sup> a well-known health questionnaire in Japan. It has 17 scales (12 primary scales and 5 secondary ones) and includes a variety of personal information on health; in addition, it offers advice on the applicant's physical and mental health status. Its validity and reliability have been confirmed by many studies.<sup>4-11</sup> It was used in a number of surveys<sup>12-21</sup> and produced valuable results. Further revisions of the THI since 2002 have involved its presentation design, reference population, addition of two more scales, and advisory system.

Well-known health questionnaires have been used in studies to find whether perceived or self-rated health can predict the all-cause mortality risk of a lay population. Examples include: the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36),<sup>22</sup> the General Health Questionnaire (GHQ),<sup>23-25</sup> the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D),<sup>26-29</sup> the Geriatric Depression Scale (GDS),<sup>30</sup> the Self-Rating Depression Scale (SDS),<sup>31</sup> the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI),<sup>32</sup> and the Cornell Medical Index (CMI);<sup>33</sup> but few studies have been conducted using the THI. An epidemiologic project called the Komo-Ise Study<sup>34-38</sup> was begun in 1993 in Gunma Prefecture, Japan, in which the

Address for correspondence: Hiroaki Asano, School of Nursing, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi-Hirokoji Kamigyo-ku, Kyoto 602-0857, Japan. (e-mail: asano@cmt.kpu-m.ac.jp)

Copyright © 2008 by the Japan Epidemiological Association

cohort was surveyed using the THI and other instruments. All deaths were investigated until 2000.

In the Komo-Ise cohort study, the following relationships have been reported: between perceived health and all-cause mortality,<sup>34</sup> social networks and all-cause or cause-specific mortality,<sup>35,36</sup> body mass index and all-cause mortality,<sup>37</sup> and the two newly developed secondary scales of the THI and all-cause mortality.<sup>38</sup> The relationships between the scales of THI and mortality risk had been investigated. It will be reported in the present paper, for example, to discover whether or not the top quintile of depressed persons has the highest mortality risk. This is the first report focusing on the predictive validity of the THI for all-cause mortality.

## METHODS

### Subjects

The subjects were from the cohort of the Komo-Ise Study. In brief, the cohort is made up of registered residents aged 40-69 years from Komochi Village and the two downtown districts in Isesaki City, approximately 100 km north of Tokyo, Japan. According to the 1995 census, the populations of the village and the city numbered 12,141 (population density: 292/km<sup>2</sup>) and 120,236 (1,815/km<sup>2</sup>), respectively. The sampled residents of the village and the downtown districts, who were 40-49 years old, numbered 4,875 and 7,755, respectively. A set of self-administered questionnaires that included the THI was distributed to all of the sample residents in the two areas by their respective municipal government offices (in January 1993 for the village and in October 1993 for the city). A total of 4,501 residents in Komochi Village and 7,064 residents from Isesaki City responded (response rate, 92.3% and 91.1%, respectively). A total of 11,565 residents (5,630 men and 5,935 women; response rate, 91.6%) constituted the baseline cohort. The questionnaire items included the respondent's name, sex, address, date of birth, household size, body height and weight, blood pressure, work hours per week, hours of sleep, and the 130 items from the THI questionnaire. The study was approved by the institutional review board of ethics of the Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan.

### The Total Health Index (THI)

The Todai Health Index that was developed in 1974<sup>1-3</sup> consists of 130 questions on lifestyle, personal preferences, physical symptoms, and mental-condition-related complaints. For example, the question "Do you have headaches?" may be answered by choosing one of the three prepared responses: (1) often; (2) sometimes; or (3) hardly ever or never, to which a scale score of 3, 2, or 1 point(s) is assigned, respectively. Completed THI questionnaires were factor-analyzed repeatedly and 11 factors were extracted, to which a lie scale was added. The factors formed 12 primary scales as follows:

many subjective symptoms (SUSY), respiratory symptoms (RESP), eye and skin symptoms (EYSK), mouth and anal symptoms (MOUT), digestive organ symptoms (DIGE), impulsiveness or short temper (IMP), a lie or social desirability scale (LISC), mental instability (MENT), depression (DEPR), aggression (AGGR), nervousness (NERV), and irregularity of life (LIFE). Each scale includes 10 questions (with a few exceptions) and the score from each question is summed to form a scale score, which ranges from 10 to 30 points. A person's scale score can be evaluated in a cumulative percentile distribution of a scale score from the reference population.

In addition, the THI differentiates among three types of patient groups [i.e., psychosomatics (PSD), neurotics (NEURO), and schizophrenics (SCHIZO)] and three discriminant function values have been developed<sup>39,40</sup> as a linear combination of the primary scales. In 2002, processing software called "THI Plus" was developed,<sup>41-43</sup> two secondary scales were added, another reference population was added, and the name was changed from the Todai Health Index to the Total Health Index (THI), although the system of scale scoring and the discriminant functions remained unchanged. The two additional scales were integrated scales<sup>38,43</sup> named T1 and T2, which were developed by applying principal component analysis<sup>44</sup> to the 12 primary scales. T1 was the first component and T2 the second one. The higher the T1 score, the more symptoms and psychological distress there are, suggesting a somatoform disorder,<sup>45</sup> and vice-versa. A higher T2 score indicates many physical problems without mental distress; and a lower T2 score indicates more serious mental distress without physical problems. The practical validity and reliability of the integrated scales have been studied previously.<sup>38,46,47</sup>

### Follow-up

The number of deaths, migrations, and censored cases from the cohort were the results of the survey between 1993 and 2000 obtained from the Basic Residents Registers of each municipality.

### Data for Analysis

Respondents were excluded if three or more questions in any one scale were unanswered, so all of the scales analyzed had none or less than two missing responses each. As a result, 327 participants (7.3%) from the village and 422 (6.0%) of the participants from the city were excluded, the total number of subjects analyzed being 10,816 (93.5%) of the cohort. The scale scores were calculated by giving two points to each one or two missing responses for each completed THI questionnaire. As the score for each response is 1, 2, or 3 and the number of missing responses in a THI questionnaire was two or less, the difference in the scale scores between a fully-completed questionnaire and one that had missing responses was two points or less.

The authors recorded 481 deaths and 368 leaving the area in the data from 1993 through 2000, on which the analyses were conducted on each subject on a month-by-month basis. The starting point was set on January 1, 1993 for the village residents and on October 1, 1993 for the city dwellers, while the date of death or migration from the area was recorded towards the end of the survey period (October 31, 2000 for village residents and August 31, 2000 for city residents).

### Statistical Analyses

The Cox proportional hazards model<sup>48,49</sup> was used to assess the relationship between the scale scores and the death rate. Adjustment variables used were not only for sex and age but also for district of residence (city or village), because the city cohort was more likely to engage in evening activities as part of their lifestyle and migrated more than the villagers. As moderate correlations ( $|r|=0.3$  to  $0.7$ ,  $r$  being the Pearson's correlation coefficient) were observed among the 12 primary scales and as the secondary scales (PSD, NEURO, SCHIZO, T1, and T2) were obtained as a linear combination of the primary scales, we hesitated to include more than two scales at the same time in the model because of co-linearity problems. Moreover, because there was a possibility that a curve relationship between the THI scales and mortality might occur and log-linearity, which is an important assumption of the model, might not be satisfied, we used a set of dummy variables (D1 to D5) in place of a THI scale. The dummy variables were obtained from the five quintiles of the scale: D1=1 if the scale score was between the 0th and 19th percentile and D1=0 otherwise, and so on (D2, D3, D4, and D5 corresponded to 20-39, 40-59, 60-79, and 80-100 percentile classes, respectively). Using only one set of dummy variables adjusted for the three background factors in every set, 17 analyses were conducted. As the dummy variables were not linearly independent, we used four of them for the calculations and obtained the beta-coefficients for all, with one for the remaining variable being zero. We finally adjusted them so that the minimum value would be zero by adding a constant to all of them. If the maximum value of the coefficients was statistically significant and the proportionality of the cumulative death rate was confirmed, the maximum hazard ratio (MHR) and the 95% confidential interval (CI) were calculated to assess the effect of the scale, in terms of  $MHR = \exp(\text{the maximum coefficient})$ . The proportionality was ascertained by checking whether or not the changes in odds ratios of the cumulative death rate per observation period by year between the highest and lowest risk groups were nearly constant. Statistical analyses were performed with the statistical package SPSS<sup>®</sup> 12.0j for Windows. When  $P$  was less than 0.05, the value was considered to be statistically significant.

## RESULTS

Table 1 shows the cases of death or migration by sex, district, and age (classified by each decade in age). Mortality was higher in males than in females and increased with age. The difference in mortality between the city and the village was small. The migration rates were higher for the city than the village.

Table 2 shows the results of the Cox hazard model with the three background factors: sex, district, and age. The HRs of the males compared with the females and that of the city compared with the village are shown. The effect of aging by 1 year on the beta-coefficient was calculated and shown as the HR of 10 years of aging that was obtained by multiplying the coefficient by 10. The HRs for sex and age were significant ( $P < 0.01$ ) but that for the district they were not. Although the effect of district was not significant ( $P$ -value was approximately 0.05), we included it in the next step of the analyses as a background factor, because the rates of migration were different between the village and the city.

The results of 17 analyses using dummy variables and adjusted for the 3 background factors are shown in Table 3, with the  $P$ -value for the maximum value of the coefficients. The effects of the background factors in each analysis were almost the same as those shown in Table 2; for example, the HRs for sex (M/F), age (+10 years), and district (C/V) were 2.45, 2.41, and 1.22, respectively, in the model for the aggression scale; therefore these effects were omitted in Table 3. As shown in the same table, 11 of the 17 scales were significant (i.e.,  $P < 0.05$  for the maximum value of the coefficients). In the significant case the cumulative death rate per observation period by year was calculated for the quintile group for which that coefficient was the lowest (upper line) or highest (lower line), as shown in Table 4. The odds ratios of the cumulative death rates between the highest and the lowest quintile groups varied almost continuously with the observation period for five scales -- DEPR, AGGR, PSD, NEURO, and SCHIZO -- but decreased with the period for the other six scales -- SUSY, RESP, MOUT, LIFE, T1, and T2. For the scales in which proportionality was confirmed, we calculated the MHR and the 95% CI (Table 3).

The coefficients of D1 to D5, corresponding to SUSY, RESP, MOUT, and T1, showed a nearly linear tendency; but those of AGGR, PSD, NEURO, and DEPR suggested a non-linear relationship and those of LIFE and T2, which varied irregularly, showed alternate up-and-down shifts.

## DISCUSSION

The variables, sex and age, had a considerable effect on mortality rates, although the district showed only a slight effect in the Cox models. Indeed, the results shown in Table 3 changed greatly if sex or age was excluded from the models



Table 1. All-cause mortality and out-migration rate of the Komo-Ise cohort\* by sex, age and district.

District*	Age (years)	Population	Death		Out-Migration	
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Male						
Village	40-49	920	18 (2.0)		30 (3.3)	
	50-59	667	33 (4.9)		15 (2.2)	
	60-69	552	74 (13.4)		10 (1.8)	
	Total	2,139	125 (5.8)		55 (2.6)	
City	40-49	957	18 (1.9)		70 (7.3)	
	50-59	1,074	57 (5.3)		40 (3.7)	
	60-69	1,115	128 (11.5)		18 (1.6)	
	Total	3,146	203 (6.5)		128 (4.1)	
Female						
Village	40-49	827	14 (1.7)		29 (3.5)	
	50-59	678	13 (1.9)		14 (2.1)	
	60-69	530	22 (4.2)		10 (1.9)	
	Total	2,035	49 (2.4)		53 (2.6)	
City	40-49	1,030	6 (0.6)		56 (5.4)	
	50-59	1,242	32 (2.6)		41 (3.3)	
	60-69	1,224	66 (5.4)		35 (2.9)	
	Total	3,496	104 (3.0)		132 (3.8)	

\*: Middle aged residents population of Village=Komochi Village (rural area) and City=two downtown districts of Iseaki City being one of old cities in Gunma prefecture, Japan, from 1993 through 2000.

Table 2. Effect of background factors, such as sex, age and district, on the all-cause mortality risk of the Komo-Ise cohort\* by the Cox hazard model.

Background factor		Hazard ratio (HR)	95% confidence interval		P
Sex	M/F †	2.37	1.95	2.87	0.000
Age	+10 years ‡	2.46	2.17	2.78	0.000
District	C/V §	1.22	0.99	1.49	0.056

\*: The data were obtained from middle-aged residents in Komochi Village and two downtown districts of Iseaki City in Gunma prefecture, Japan from 1993 through 2000.

†: HR of Males (M) compared with Females (F)

‡: HR of 10 years of aging obtained by using a beta-coefficient per year being multiplied by 10

§: HR of the Iseaki City compared with Komochi Village

but little change was noted when the district was excluded. Thus the difference in the D1 to D5 coefficients was less than 0.02 between the models in which the district was included or excluded.

The proportionality of the scale that had the significant maximum coefficient was checked by using the odds ratios of the cumulative death rate per observation period by year (Table 4). Subsequently 5 scales were accepted, in which AGGR had the strongest effect and only this index had a MHR of more than 2.0. The influence of the AGGR scale (MHR=2.58) was at almost the same level as that of sex (HR=2.37) or being older by 10 years (HR=2.46). The HRs of AGGR increased considerably as the scores from the middle percentile group (D3) went up or down showing a reversed character J, which suggests that AGGR had the lowest point of HR or mortality in the middle percentile group (D3). The

PSD scale and the NEURO scale had the second and third largest MHRs of 1.76 and 1.68, respectively, showing the character J. In addition, the DEPR scale showed a non-linear relationship with a reversed character L. These results suggest that one must take account of the various types of curved relationships when analyzing those between perceived health indices and mortality risk.

In contrast, the coefficients of the first integrated scale, T1, which may represent the comprehensive perceived health status of a subject, were considered to be linear, because the coefficients of D1 to D5 increased almost linearly as the quintile class increased. However, as the proportionality was not certain from the fact that its odds ratio of cumulative death rates decreased with the observation period by year (3.55, 2.03, 1.88, 1.47, and 1.20), the MHR was omitted from Table 3. The reasons for omitting the MHRs of the other

**Table 3. Effect of the scales of Total Health Index on the all-cause mortality risk by the Cox hazard model adjusted by sex, age and district of the Komo-Ise cohort<sup>†</sup> applied by Total Health Index.**

Scale <sup>††</sup>	Coefficient of Dummy Variable <sup>‡</sup>						Maximum Hazard Ratio (MHR) <sup>§</sup>		
	D1	D2	D3	D4	D5	P <sup>¶</sup>	MHR	95%CI	
<b>Primary</b>									
SUSY	0.044	0	0.214	0.239	0.506	**			
RESP	0.023	0	0.264	0.343	0.420	**			
EYSK	0	0.094	0.078	0.278	0.197	ns			
MOUT	0	0.122	0.193	0.184	0.302	*			
DIGE	0.067	0.082	0.260	0	0.159	ns			
IMPU	0.094	0.090	0.176	0	0.244	ns			
LISC	0.269	0.082	0.186	0	0.259	ns			
MENT	0	0.009	0.106	0.061	0.180	ns			
DEPR	0.004	0.050	0	0.122	0.496	**	1.64	1.26 2.14	
AGGR	0.947	0.328	0	0.289	0.207	**	2.58	1.88 3.52	
NERV	0.159	0	0.261	0.187	0.292	ns			
LIFE	0.043	0	0.187	0.023	0.445	**			
<b>Secondary</b>									
PSD	0.114	0.071	0	0.350	0.564	**	1.76	1.32 2.34	
NEURO	0.075	0.149	0	0.289	0.517	**	1.68	1.25 2.24	
SCHIZO	0	0.285	0.214	0.102	0.305	*	1.36	1.01 1.81	
T1	0	0.147	0.195	0.279	0.507	**			
T2	0.108	0.062	0.220	0	0.396	**			

<sup>†</sup> : The data were obtained from middle-aged residents in Komochi Village and two downtown districts of Iseaki City in Gunma prefecture, Japan from 1993 through 2000.

<sup>‡</sup> : Dummy variables were constructed as to represent each quintile group of scale score in percentile (D1 corresponding to the first quintile group, D2 to the second, and so on), and coefficients were adjusted so that the lowest was zero.

<sup>§</sup> : The MHR was calculated as exp (the maximum coefficient) if the P-value was significant and the proportionality was confirmed as in Table 4.

<sup>¶</sup> : Perceived health indices of the THI including SUSY: many subjective symptoms, RESP: respiratory symptoms, EYSK: eye and skin symptoms, MOUT: mouth and anal symptoms, DIGE: digestive organ symptoms, IMPU: irritability, LISC: life or social desirability scale, MENT: mental instability, DEPR: depression, AGGR: aggression, NERV: nervousness, LIFE: irregularity of life, PSD: psychosomatics, NEURO: neurotics, SCHIZO: schizophrenics, T1: the first integrated scale, T2: the second integrated scale.

<sup>¶¶</sup> : Compared between the lowest and the highest coefficient class (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01, ns: not significant)

Analysis was done individually for each index adjusted by three background factors (sex, age and district) of which effects were omitted because they were almost the same as those shown in Table 2.

scales -- SUSY, RESP, MOUT, LIFE, and T2 -- were almost the same as those for T1. The proportionality that was not accepted in the present study might be acceptable if the observation period could be divided into shorter terms, if the classification method could be changed (e.g., classifying by tertiles or deciles instead of quintiles), or if the cause of death could be specified.

To confirm the predictive validity of the THI scales, the significant results of this study were compared with those of other studies on the relationship to all-cause mortality for a middle-aged general or lay population. There are few questionnaires that have a scale corresponding to AGGR of the THI and equally few studies have reported on an association between mortality and the scale score in a general population.

The Physical Component Summary score (PCS) and Mental Component Summary score (MCS) of the SF-36 have been associated with significantly higher mortality (HR 1.60 for PCS, P<0.001; HR 1.16 for MCS, P=0.036; if the score decreased by 10 points).<sup>22</sup> Psychological distress in the GHQ has been associated with mortality (HR 1.68, P<0.05,

compared with the positive and negative groups divided by a threshold of 3/4 of the score,<sup>23</sup> and HR 1.71, P<0.05, compared with the top and bottom tertile groups of the score<sup>24</sup>). Psychiatric symptoms in GHQ have been associated with mortality (HR 1.64 for men and 1.58 for women, P<0.01, compared with the high and low score groups divided by the conventional threshold of 4/5<sup>25</sup>). The same results were obtained in the present study: the PSD and NEURO scales were significantly associated with mortality (HR 1.76 for PSD and 1.68 for NEURO, if compared with the middle [D3] and the top quintile groups [D5], and HR 1.57 for PSD and 1.56 for NEURO, if compared with the bottom [D1] and the top quintile groups [D5]).

Many studies have shown that persons identified as depressive, not patients, have a significantly higher mortality risk. The CES-D showed that each 1-standard unit increase of the score predicted a 21% increase in the risk of mortality (HR 1.21, P=0.001),<sup>26</sup> or that the highest depressive symptom quintile group had a significantly higher mortality risk when compared with the lowest one (HR 1.15, P<0.01).<sup>27</sup> The GDS showed that women with 6 or more

**Table 4. Cumulative death rate (%) of all causes of the quintile group with the lowest (upper line) or the highest (lower line) mortality risk per observation period by year of the Komo-Ise cohort\*.**

Scale †	Quintile group	Observation period (year)					
		1	2	3	4	5	6
SUSY	2	0.23	0.70	1.18	2.01	2.48	3.66
	5	1.68	2.60	2.95	3.52	4.41	5.06
RESP	2	0.68	1.27	1.86	2.51	2.96	4.01
	5	1.52	2.28	2.91	3.54	4.28	5.36
MOUT	1	0.48	1.45	1.99	3.02	3.72	4.49
	5	1.26	1.82	2.25	2.75	3.50	4.28
DEPR	3	0.75	1.34	1.78	2.06	2.82	4.12
	5	1.41	2.12	2.79	3.65	4.56	5.62
AGGR	3	0.60	0.98	1.25	1.80	2.52	2.99
	1	2.28	3.49	4.26	5.22	6.25	7.66
LIFE	2	0.62	1.48	2.11	2.93	3.65	4.75
	5	1.32	1.95	2.30	2.70	3.58	4.29
PSD	3	0.70	1.17	1.65	2.03	2.70	3.11
	5	1.58	2.82	3.57	4.17	5.23	6.32
NEURO	3	0.79	1.24	1.64	2.09	2.65	3.50
	5	1.34	2.29	2.92	3.75	4.57	5.66
SCHIZO	1	0.67	1.35	1.71	2.12	2.63	3.27
	5	1.40	2.11	2.96	3.87	4.44	5.84
T1	1	0.42	1.13	1.55	2.36	3.17	4.19
	5	1.49	2.29	2.91	3.48	4.20	5.04
T2	4	0.65	1.16	1.63	2.29	3.14	4.10
	5	1.63	2.56	3.08	3.56	4.37	5.28

\* : The data were obtained from middle-aged residents in Komochi Village and two downtown districts of Iseaki City in Gunma prefecture, Japan from 1993 through 2000.

† : Perceived health indices of the THI including SUSY: many subjective symptoms, RESP: respiratory symptoms, MOUT: mouth and anal symptoms, DEPR: depression, AGGR: aggression, LIFE: irregularity of life, PSD: psychosomatics, NEURO: neurotics, SCHIZO: schizophrenics, T1: the first integrated scale, T2: the second integrated scale, and the scales being not significant in Table 3 were omitted.

depressive symptoms had a 2-fold increased risk of death (HR 2.14,  $P<0.01$ ) compared with those who had 5 or fewer depressive symptoms.<sup>30</sup> The Glostrup depression score showed that a 2-SD difference in the depression score was associated with a relative risk of 1.59 ( $P<0.001$ ).<sup>50</sup> This result was also observed in the present study: the HRs of the top quintile group (D5) for the THI depression score ranged from 1.56 to 1.64 compared with the bottom (D1) to the middle quintile groups (D3). The MMPI showed that those pessimistic individuals who scored in the upper tertile of the distribution had decreased rates of longevity (HR 1.42,  $P<0.05$ ), compared with optimistic individuals who scored in the bottom tertile of the distribution.<sup>32</sup> On the other hand, Fredman<sup>28</sup> showed a non-significant HR of 1.77 ( $P>0.05$ ), in comparing women with the highest (25-58) and lowest (0-1) scores of CES-D. Zhang,<sup>29</sup> comparing the high ( $\geq 16$ ) and low ( $<16$ ) score groups of CES-D, showed a significant HR of 1.54 ( $P<0.05$ ) in a diabetic population but a non-significant HR of 1.03 ( $P>0.05$ ) in a nondiabetic cohort. Vogt,<sup>51</sup> by using

an original scale, showed that the HR for the least depressed □ - compared with the most depressed tertiles - was significant for men (HR 0.71,  $P<0.05$ ) but not significant for all subjects (HR 0.91,  $P=0.47$ ).

The relative risk of 2.06 ( $P<0.001$ ) for schizophrenic patients in a homogeneous population in rural Ireland reported by Morgan<sup>52</sup> corresponded to the MHR of 1.36 for the SCHIZO in the present study, although the high-risk group of our study was the highest quintile group, not of the patients, but of a lay population.

Assessment using the CMI has shown that symptom- and complaint-rich individuals are associated with a higher mortality (HR 1.24,  $P=0.0002$ , if 15 positive responses were added),<sup>33</sup> which might be correlated with the significance of the dummy variables corresponding to the T1 and SUSY scales of the THI, although the proportionality of the two scales was not confirmed. For other scales, including RESP, MOUT, LIFE, and T2, of which the coefficient was significant but for which proportionality was not satisfactory,

more analyses or studies are necessary to clarify their relationship with mortality. For the EYSK, DIGE, IMPU, LISC, MENT, and NERV scales, the coefficients of which were not significant, the present results were considered to be reasonable when referred to their content.

The beta-coefficients of the dummy variables (D1 to D5) of T1 and T2 were almost the same as those shown in a previous study<sup>38</sup> in which the subjects were slightly different from those of the present study; thus the Cox proportional hazards model was not checked for the proportionality. The authors applied Cox models to each sex; but the results were unstable because the beta-coefficients varied greatly if several deaths were excluded from the analysis due to a low number of deaths.

There are various ways of using health questionnaires including the THI. One will be an advising system using THI. Seven classes of advice have been prepared for each scale according to the scale score percentile in our system. Delivered and printed advice by the THI-plus software<sup>41-43</sup> developed by some of the authors, should make a person's lifestyle a healthier one. For example, if an applicant is assessed and informed that he is in the highest risk group on a THI scale, it can be a strong motivation for him to change his lifestyle or attitude so that he can move to a healthier group.

The present study revealed that the five scales of the THI were significantly correlated to mortality, which was the lowest in the middle quintile group of scale scores of AGGR, PSD, NEURO, and DEPR. This may be useful information for those who conduct a study based on the questionnaire. The *P*-value of dummy variables of the T1 scale was significant, though its proportionality in the Cox model was not confirmed. The T1 scale would provide valuable integrated information on one's health, because it was obtained by using the statistical method of principal component analysis, of which the main role is to integrate correlated variables, with an eigenvalue<sup>44</sup> more than 5 (i.e., it possesses more than five times the information when compared to one of the primary scales). A higher T1 scale score means more subjective symptoms and complaints or a positive sign in perceived health,<sup>38</sup> which could lead to a higher mortality risk. Exercise or other stress management practices could decrease a T1 score.<sup>34,35,36</sup> This evidence will also be useful if one wants to improve his life style.

## ACKNOWLEDGMENT

This study was financially supported by the Ministry of Education and Culture (Grant-in-Aid #11694243), the local government of Gunma Prefecture, and NPO International Eco-Health Study Group.

The authors thank the mayors and staff of former Komochi Village and Isesaki City for their support, and Professor Robert E. Roberts, University of Texas, Health Science

Center, School of Public Health, for his kind advice.

## REFERENCES

- Aoki S, Suzuki S, Yanai H. A new trial of making a health and personality inventory, THPI. *Kodo Keiryogaku* 1974; 2: 41-53. (in Japanese)
- Suzuki S, Yanai H, Aoki S. Development of a new questionnaire, THI. *Igaku no Ayumi* 1976; 99: 217-25. (in Japanese)
- Aoki S, Suzuki S, Yanai H. Development of a new health questionnaire, the Todai Health Index, as a tool for quantitative evaluation of perceived physical and mental health. In: Suzuki S and Roberts RE, eds. *Methods and Applications in the Mental Health Surveys: the Todai Health Index*. The University of Tokyo Press, Tokyo, 1991: 59-87.
- Suzuki S, Aoki S, Kusakari J. Relationship between the scales of Cornell Medical Index and the Todai Health Index, *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1979; 26: 161-8. (in Japanese)
- Asano H. Fundamental study on health index: Mainly about Todai Health Index (THI). *Kyoto Furitsu Ikadagaku: Zasshi* 1988; 97: 433-42. (in Japanese)
- Suzuki S, Aoki S, Yanai H. *The THI Handbook: Methods and Applications of the Todai Health Index*. Shinohara Pub. Co., Tokyo, 1989. (in Japanese)
- Sato Y, Aoki S, Suzuki S, Higashidani K. Changes of subjective complaints by age: a cross-sectional survey of adult female population by the Todai Health Index questionnaire. *Minzoku Eisei* 1990; 56: 26-46. (in Japanese)
- Kishida K, Saito M, Aoki S, Suzuki S. Application of the Todai Health Index and Cumulative Fatigue Index for health care in industry. In: Suzuki S and Roberts RE, eds. *Methods and Applications in the Mental Health Surveys: the Todai Health Index*. The University of Tokyo Press, Tokyo, 1991: 185-95.
- Suzuki S, Roberts RE, eds. *Methods and Application in Mental Health Surveys: The Todai Health Index*. The University of Tokyo Press, Tokyo, 1991.
- Kawada T, Kubota F, Ohnishi N, Satoh K. Validity of screening test for the evaluation of depressive state. *Sangyo Igaku* 1992; 34: 576-7. (in Japanese)
- Kawada T, Suzuki S, Kubota F, Ohnishi N, Satou K. Content and cross validity of the Todai Health Index depression scale in relation to the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale and the Zung Self-Rating Depression Scale. *J Occup Health* 1999; 41: 154-9. (in Japanese)
- Iwao S, Kondo H, Suzuki S. Social and cultural adaptation of the Japanese businessmen and their wives in the United States. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1981; 28: 69-80. (in Japanese)
- Kishida K, Saito M, Hasegawa T, Aoki S, Suzuki S. Application of health questionnaires for health management in small-medium sized enterprises. *Sangyo Igaku*, 1986; 28: 3-16. (in Japanese)
- Saito M, Kishida K, Aoki S, Suzuki S. The relationship between eye strain and health level in automated industrial work as evaluated by the Todai Health Index questionnaire. In: Suzuki S and Roberts RE, eds. *Methods and Applications in the Mental Health Surveys: the Todai Health Index*. The University of