

●特集／臨床薬理試験認定医をめぐる課題

5. 研究費の算定と配分

群馬大学医学部附属病院臨床試験部

中村 哲也

Costs and Incentives in Promoting Clinical Trials in Japan

Tetsuya NAKAMURA

Clinical Investigation and Research Unit, Gunma University Hospital
3-39-15 Syowa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

Monetary incentives for clinical trials may have only a limited incentive value to promote clinical trials in Japan. The data of clinical trials should be published in Japan. A publication committee, made up of representatives of academic and other institutions participating in the study or other recognized leaders in the field, should be organized before the start of the trial. The publication committee would serve as an independent body of scientific and medical experts. Authorship of the publication should also be considered to belong to the doctors. All publications (e. g., original manuscripts and abstracts of data and information related to the clinical study) will be submitted in advance to the Publication Committee for review according to the procedure. These policies of publication will encourage many Japanese doctors to participate in clinical trials.

Key words : monetary incentives, authorship, publication committee

1. はじめに

大学病院などの医療機関においては、治験を実施するにあたり、その動機付けをどこに求めるかはたいへん重要な問題である。多くの医療機関では、依頼者が負担する治験の研究費が治験実施の対価として捉えられ、治験実施の原動力となっていると考えられている。一方、治験の研究費については、治験コスト高の問題や利益相反マネジメントの問題、医療機関内外における研究費の配分の問題など、検討されるべき課題は多い。

2. 研究費の算定について

製薬企業が治験を依頼するに当たり、医療機関に支払われる研究費の見積もりは、多くの場合、いわゆるポイント表で算定される。国立大学病院や国立病院機構では、こうしたポイント表をホームページ等で公表していることが多い。平成16年の法人化前の国立大学では、すべての国立大学で統一されたポイント表が

用いられてきた。国立大学の法人化以降、このポイント表については大学ごとに工夫が加えられつつあるが、多くの大学で法人化前のポイント表をそのまま運用しているところも多いと思われる (Table 1, 2)。

ポイント表の問題点は、さまざまな治験実施計画にすべて適合しうるポイント表が考案しにくい点にある。また、ポイントの算出にあたって依頼者と医療機関間で解釈が異なる事例もしばしばある。医療機関間でも、解釈が統一されているとは限らないため、同じ治験実施計画にもかかわらず、依頼者のポイントの算出が医療機関ごとに異なる事態まで生じることとなる。ここに不公平感や不信感が生まれる素地が残されている。例を挙げれば、法人化以前からあった、「侵襲を伴う臨床薬理的な検査・測定」など、侵襲の定義や臨床薬理的な検査・測定の意味する内容など、さまざまに解釈される。結局、個別交渉に持ち込まれる内容となってしまう、ポイント算定が医療機関ごとにまちまちとなる原因となる。治験がさまざまな規模の医療機関で行われ、医療機関の設立母体も多様である

Table 1 臨床試験経費ポイント数算出根拠報告書（医薬品）国立大学

要素	ウエイト	ポイント		
		I (ウエイト×1)	II (ウエイト×3)	III (ウエイト×5)
A 疾患の重篤度	2	軽度	中等度	重症又は重篤
B 入院・外来の別	1	外来	入院	
C 治験薬の投与の経路	1	外用・経口	皮下・筋注	静注
D デザイン	2	オープン	単盲検	二重盲検
E ポピュレーション	1	成人	小児 成人（高齢者、肝・ 腎障害等合併有）	新生児 低体重出生児
F 投与期間	2	4週間以内	5～24週	25週以上
G 観察頻度（受診回数）	1	4週に1回以内	4週に2回	4週に3回以上
H 臨床検査・自他覚症状観察項目数（受診1回当り）	2	50項目以内	51～100項目	101項目以上
I 薬物動態測定等のための採血・採尿回数（受診1回当り）	2	1回	2～3回	4回以上
J 非侵襲的な機能検査・画像診断等	1		5項目以下	6項目以上
K 侵襲を伴う臨床薬理的な検査・測定	3		5項目以下	6項目以上
A～Kの各要素の（ウエイト×ポイント）の小計（1）				
L 症例発表	7	1回		
M 承認申請に使用される文書等の作成	5	30枚以内	31～50枚	51枚以上
L及びMの各要素の（ウエイト×ポイント）の小計（2）				

ことから、治験の研究費が持つ意味合いも異なってくる。さらに、製薬企業側も、企業ごとに、あるいは開発品目ごとにコストに対する考え方が異なるため、ポイントの算定の仕方は混乱を招きやすい。

医療機関に治験が依頼されてから、契約に至るまでの時間がかかりすぎるのが、日本における治験実施環境の問題点として指摘されている。研究費算定にあたり、ポイント表を用いることが、契約に至るまでの時間短縮や効率化に貢献しているのかという点からも十分検討される必要があると思われる。

3. 利益相反マネジメントについて

以上のような経緯から、治験を多く実施する医師の一部には、ポイント表について、ポイントが少しでも高くなるように要求を高める傾向となる者も現われる。依頼者側が、そうした要求に応じてポイントを増やすことになった場合、治験コスト高の問題が生じる。さらに、医薬品の臨床評価が歪められるという指摘もなされ、利益相反の問題は適切に管理されるべき課題として、切実なものとなる。

利益相反（Conflict of Interest：COI）とは、ある業

務を遂行するうえで、経済的もしくはその他の利益が得られる観点から本来の業務目的の趣旨に反する意思決定や行為を誘発してしまう結果、あり得べき正しい結果に導かれない状態に至ることをいう。時間や場所といった物理的方法によって制御することが難しいとされる。臨床試験においては、このような「制度上における地位」と「私的な利益」に加えて、「被験者の生命と安全」と「臨床研究データの客観性」を調和させる必要性がある。

すでに国立大学医学部長会議と国立大学附属病院長会議は合同で「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」を作成して、国立大学における臨床研究に関して順守を求めている¹⁾。

ヘルシンキ宣言²⁾や「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）（平成21年4月1日より施行）」³⁾では、臨床研究に係る利益相反、とくに、研究者個人の経済的な利益について、慎重な対応を求めているところである。

ヘルシンキ宣言²⁾においては、「14. 人間を対象とする各研究の計画と作業内容は、研究計画書の中に明示されていなければならない。研究計画書は、関連する

Table 2 臨床試験経費ポイント数算出根拠報告書（医薬品）国立病院機構

要素	ウエイト	ポイント		
		I (ウエイト×1)	II (ウエイト×3)	III (ウエイト×5)
A 対象疾患の重篤度	2	軽度	中等度	重症又は重篤
B 入院・外来の別	1	外来	入院	
C 治験薬製造承認の状況	1	他の適応に国内で承認	同一適応に欧米で承認	未承認
D デザイン	2	オープン	単盲検	二重盲検
E プラセボの使用	3	使用		
F 併用薬の使用	1	同効薬でも不変使用可	同効薬のみ禁止	全面禁止
G 治験薬の投与経路	1	内用・外用	皮下・筋注	静注・特殊
H 治験薬の投与期間	3	4週間以内	5～24週	25～49週, 50週以上は, 25週毎に9ポイント加算する。
I 被験者層	1	成人	小児, 成人(高齢者, 肝, 腎障害等合併有)	乳児, 新生児
J 被験者の選出(適格+除外基準数)	1	19以下	20～29	30以上
K チェックポイントの経過観察回数	2	4以下	5～9	10以上
L 臨床症状観察項目数	1	4以下	5～9	10以上
M 一般的検査+非侵襲的機能検査及び画像診断項目数	1	49以下	50～99	100以上
N 侵襲的機能検査及び画像診断回数	3	×回数		
O 特殊検査のための検体採取回数	2	×回数		
P 生検回数	5	×回数		
Q 症例発表	7	1回		
R 承認申請に使用される文書等の作成	5	30枚以内	31～50枚	51枚以上
S 相の種類	2	II相・III層	I層	
合計ポイント数	1. Q及びRを除いた合計ポイント数			
	2. Q及びRの合計ポイント数			

算出額：合計ポイント数の1×6,000円×症例数・・・①

合計ポイント数の2×6,000円・・・②

臨床試験研究費=①+②

倫理的配慮に関する言明を含み、また本宣言の原則にどのように対応しているかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、その他起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究に参加した結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。」「24. 判断能力のある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こりうる利益相反、研究者の関連組織との関わり、研究によって期待される利益と起こりうるリスク、ならびに研究に伴いうる不快な状態、その他研

究に関するすべての側面について、十分に説明されなければならない。」などと記載されている。

また、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）（平成21年4月1日より施行）」⁹⁾においては、「第4 インフォームド・コンセント 1 被験者からインフォームド・コンセントを受けるとの権利 <細則> 本項及び細則の「起こり得る利害の衝突」とは、いわゆる利益相反（Conflict of Interest：COI）のことをいうものである。利益相反（Conflict of Interest：COI）については、「利益相反ワーキング・グループ報告書」（平成14年11月1日文部科学省科学

技術・学術審議会技術・研究基盤部会産学官連携推進委員会利益相反ワーキンググループ)、「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」(平成18年3月文部科学省)及び「厚生労働科学研究における利益相反(Conflict of Interest: COI)の管理に関する指針」(平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定)が参考になるため、利益相反(Conflict of Interest: COI)の管理については、当該報告書、ガイドライン及び指針に留意すること。」などと記載している。

一方、治験実施の根拠である「医薬品の臨床試験の実施の基準」においては、治験責任医師や分担医師における利益相反に関する規定が明記されていない。大学病院のような研究機関において実施される治験については、今後適切な利益相反マネジメントが必要であると考えられる。

4. 治験のコストについて

治験費用についても多くの議論がなされている。国際共同治験が増加する中で、治験コストの国際比較は、たびたび取り上げられる課題の1つとなっている。韓国との比較では、同じ治験実施計画について日本との間に約2倍の開きがあるとの報告もある。治験のコストは単純な価格の比較で議論されるべき問題ではなく、薬価算定や特許の保護期間、国民が負担できる医療費など、日本の医薬品市場全体にまで議論が及ぶことなので、この問題は多岐にわたり極めて複雑である。治験の費用が安くなれば、医療機関の治験実施の動機付けが低下し、新薬承認がさらに遅滞することも容易に想像される。

治験のコストについては、医療機関における経費の側面がある一方で、モニタリング等に係る経費についても考慮する必要がある。治験は、医療機関として実施する立場の者、モニタリングを担当する者、データマネジメントや統計を担当する者など、それぞれ異なる立場の者によって運営される。コスト増の原因はどこにあるのか、それぞれの立場にどのように配分されるべきかなど、見えにくい点や考えるべき点は数多い。

5. 治験データの出版に伴うオーサーシップについて

大学病院においては、教育、研究、社会貢献が果たすべき役割・使命と位置付けられている。一般に治験はこの中で研究業務と考えられがちだが、大学病院の医師において治験を研究業務と位置付ける者は少ない。なぜなら、治験データが論文化されることは、日

本ではほとんどなく、治験を実施した医師が治験という臨床研究を実施し、研究者としてその業績を達成したという事実は後世に何も残されないからである。この意味において、治験は大学病院における社会貢献と位置付けられることになるが、患者の診療に当たるといふ忙しさに比べると、製薬企業からの委託に基づく治験という社会貢献が後回しにされてしまうのは致し方ないところであろう。

トップジャーナルと称される医学雑誌に掲載される論文の多くが、実は海外では日本でいう治験として実施されていることに十分気づかれていない。海外では臨床研究と治験が実質的に区別されていないために、価値ある治験データならば、医学雑誌に掲載しようとする流れが自然と形成される。日本においては、治験は医薬品、医療機器の承認申請のために資料を作成するということが唯一の目的として掲げられているため、製薬企業の社員でもあるほとんどの依頼者は、治験データを論文化することを全くと言っていいほど念頭においていない。またその価値すら理解されていない現状がある。

最近多くの場で日本の基礎研究に比べた臨床研究の水準が、掲載論文数で見劣りがするとの指摘がなされている⁴⁾。日本で行われる二重盲検無作為化比較試験のほとんどが治験として実施されている現状では、治験データを論文化する動きがなければ、最高水準の医学雑誌に日本の臨床研究論文が掲載されることがないのは当然のことといえる(Table 3, 4)。

治験のコストと医師の治験に対する動機付けを考えたときに、ここに解決の糸口がある。治験を実施した医師を研究費という名目で、金銭的に評価するのではなく、臨床医学の進歩に貢献した者として、医学史に名が刻まれるように論文の著者としてその業績を評価することである。

科学論文の著者となることは、研究者にとって名誉であり、また昇進や研究費の獲得にも影響する。オーサーシップの問題には、研究にわずかな貢献しかしていないのに著者になる場合(honorary authorship)と、研究に重要な貢献をしたにもかかわらず著者から外される場合(ghost authorship)があるとされている⁵⁾。オーサーシップに関してよく生じる問題は、誰を著者に含めるか、およびその順番である。これらのことについては、研究の開始時点で話し合っただけで明確にし、かつ取り決めておかなければならない。共同研究者が著者たるにふさわしい仕事をしなかった場合には、その仕事を他の人に依頼する時点で、オーサーシップを変

Table 3 インパクトファクターの高い基礎医学研究 4 誌における各国の
発表論文数⁴⁾

順位		Cell	Nature Med	Nature Immun	Nature Gen	4 誌合計
1	米国	1,586	683	507	719	3,495
2	イギリス	158	76	56	150	440
3	ドイツ	122	59	23	75	279
4	日本	56	57	49	59	221
5	フランス	54	34	40	75	203
6	カナダ	47	40	23	48	158
7	スイス	36	28	29	17	110
8	オーストラリア	12	15	31	19	77
全論文数		2,221	1,244	836	1,419	5,720

2000～2005 年の論文数を PubMed で検索. Journal Article のみ抽出

Table 4 インパクトファクターの高い臨床医学研究 3 誌における
各国の発表論文数⁴⁾

順位		N Engl J Med	Lancet	JAMA	3 誌合計
1	米国	2,128	1,278	1,757	5,163
2	英国	119	1,613	32	1,764
3	カナダ	92	203	88	383
4	オーストラリア	97	218	23	338
5	ドイツ	29	229	22	280
6	フランス	64	177	28	269
7	スイス	46	147	14	207
8	日本	32	78	6	116
全論文数		3,336	5,704	3,024	12,064

2000～2005 年の論文数を PubMed で検索. Journal Article のみ抽出

更することも交渉しておく必要がある。

最近、国際共同治験が増加している。国際共同治験の実施計画書には、Publication Policy や Publication Committee などが明確に記載されている。国際共同治験においては、治験データが出版物として、世間に公表されるのは、当然のこととして捉えられている。国内外の比較で浮かび上がるこの違いは、治験を科学として捉えているかどうかの根底に流れる意識の違いによるものと感じざるをえない (Table 5)。日本の製薬企業内部に、医師が極めて少ないことにその原因の一端を求めることもできるかもしれない。

Table 5 よい研究テーマが満たすべき FINER 基準⁵⁾

Feasible (実現可能性)	対象者数が適切である 研究を実行できる専門性を有している かかる時間や費用が適切である 複雑すぎない
Interesting (真の意味)	研究者自身が真の興味を有する
Novel (新規性)	過去の知見を確認もしくは否定する 過去の知見を発展させる 新しい知見を加える
Ethical (倫理性)	
Relevant (必要性)	科学の進歩に貢献する 臨床医学や保健政策に貢献する 将来の研究の発展に貢献する

6. おわりに

日本においては、治験は、医薬品や医療機器の承認申請のために行われる臨床試験という捉え方が根強い。治験を科学研究と捉えないと解決されない問題も多くあると考える。治験に協力する医師に、より前向きに取り組んでもらうには、治験に協力することが医学の進歩に貢献する、そしてその業績が、医学史に刻まれるといえる枠組みも整備する必要がある。

文 献

- 1) 臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班 協力：国立大学医学部会長会議，国立大学附属病院長会議，文部科学省「21世紀型

- 産学官連携手法の構築に係るモデルプログラム」臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン. <http://www.wip.ccr.tokushima-u.ac.jp/servlet/default.asp?MNO=33>
- 2) ヘルシンキ宣言のソウル改訂について ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則. http://dl.med.or.jp/dl-med/teireikaiken/20090114_2.pdf
- 3) 「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）（平成21年4月1日より施行）」厚生労働省. <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/html#4>
- 4) 高鳥登志郎. 論文発表にみるわが国の臨床医学研究の現状. 医薬産業政策研究所 政策研ニュース 2006;21:13-17.
- 5) スティーブン・B・ハリーほか(著). 木原雅子, 木原正博(訳). 医学的研究のデザイン 研究の質を高める疫学的アプローチ 第2版. 第1部 2. 研究テーマを考える. 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2004:17-24.
[Stephen B. Hulley, et al. *Designing Clinical Research: An Epidemiologic Approach*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001]

総 説

レオロジーから見た冠状動脈の血流動態特性

日本医科大学小児科

小 川 俊 一

キーワード：レオロジー，冠状動脈，シェアストレス，血管内皮機能，川崎病

はじめに

冠動脈は拍動する心筋に血液を灌流する血管であり，収縮期と拡張期に流れる血流のパターンが他の臓器と違った特殊な血流調整機構を有する。日頃我々が接する冠動脈疾患の多くが川崎病後の冠動脈障害を有する症例であり，まれに先天性の冠動脈異常として左冠動脈肺動脈起始症や冠動静脈瘻などを経験することがある。冠動脈障害を有する症例の血行動態を評価する場合，画像法を用いた形態学的な診断だけでは不十分であり，レオロジーの面からその血行動態特性を評価することが機能診断を含めた確たる診断および治療戦略の構築の上で極めて重要であると考え。本稿では，川崎病の冠動脈障害を中心にレオロジーの面より冠循環動態を概説する。

冠血行動態の特殊性について

他の臓器・組織と違い心筋へは主に拡張期に血液が灌流される。これは，収縮期には末梢冠動脈が心筋収縮に伴い狭窄・閉塞するため末梢血管抵抗が極めて高くなり血流量は減少し，その分拡張期に多くの血液が流れる為である。また，冠動脈の血流のパターンは左右で違いが認められる。特に左冠動脈では収縮期には心筋収縮により心筋内細小動脈や毛細血管が圧迫され血流が途絶する為に血流速度は低下する。ところが，拡張期には心筋の弛緩に伴い血管に対する圧迫が解除され急速に血流が再開するため血流速度は収縮期に比しはるかに大きく，拡張期に優位のパターンを呈する(図1)。一方，右冠動脈はその灌流支配領域が狭く，主に左室の下壁や心筋壁厚の薄い右室を主体に灌流して

いるため収縮期にも血流が流れやすい。そのために左冠動脈に比し，収縮期の血流成分も大きくなる(図1)。しかし，右室圧が高く心筋肥大を伴っている場合や，右冠動脈が左室心尖部領域を灌流する様なタイプでは収縮期血流量は低下し，左冠動脈と同様の拡張期優位の血行動態を呈することもある。さらに，心筋への血液灌流には心外膜側心筋と心内膜側心筋では大いに差異が認められる。心内膜側心筋の細動脈は収縮期血流阻止効果が強く，流れはほとんど拡張期に限局したものであるのに反し，心外膜側心筋の細動脈では収縮期・拡張期にわたり血流が認められる。これが心内膜側に心筋虚血が惹起されやすい原因の一つとなる。

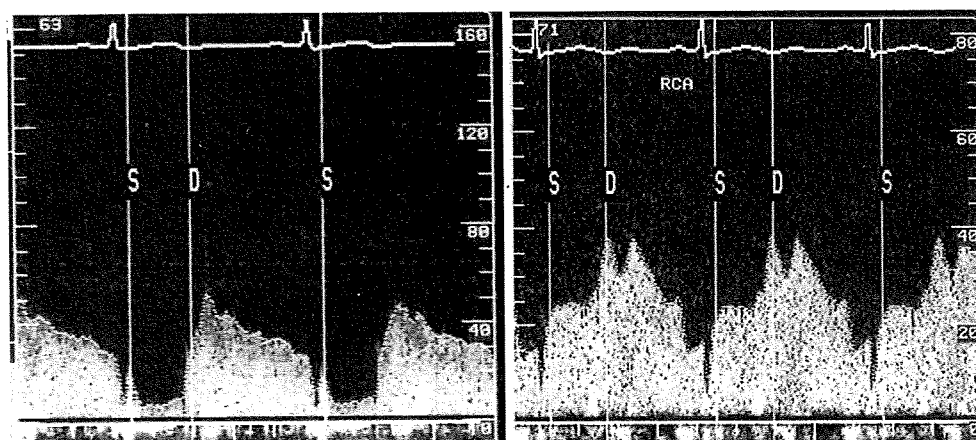
成人の冠血流量は冠動脈灌流圧が60～130mmHgの範囲においては自己調節能によりほぼ一定に保たれている¹⁾。しかし，冠灌流圧が60mmHg以下に低下すると直線的に減少し，20mmHgにて血流量は0となる。従って，右房圧が20mmHg以上の血行動態にならない限り冠灌流圧は右房圧の影響を受けない。小児での正常灌流圧に関する確たるデータは無いが成人に比し有意に低いことが予想される。特に乳幼児で顕著であり，我々のデータから見ると乳幼児では50mmHg程度までは自動調節能が働くのではないかと推察する。

川崎病の冠動脈障害の特徴

川崎病の冠動脈障害の特徴は，急性期から回復期に認められる冠動脈瘤を主体とする拡張性病変と，回復期以降に認められる狭窄性病変である。冠動脈後遺症を伴った症例の多くが，拡張性病変と狭窄性病変が混在する病変を有する。これが1枝に限らず複数枝に認められる事，さらに，小児期には側副血行路が形成され易いことも相俟ってより複雑な冠血行動態を呈する。この様な複雑の血行動態を評価するには心臓超音波検査，冠動脈造影検査などの画像診断だけでは不十分である。

連絡先住所：(〒113-8603) 文京区千駄木1-1-5

日本医科大学付属病院小児科 小川 俊一



左冠動脈血流

右冠動脈血流

図1 健常左冠動脈前下行枝領域の血流パターン：拍動流で、ほとんど拡張期にのみ血流が認められる。

健常右冠動脈領域の血流パターン：拍動流で、収縮期にも血流が認められる。

表1

用いる方法	検討した指標
Flow wire	血流波形, APV, 冠血流量, CFR, shear stress
Pressure wire	血管内圧, FFRmyo
Flow and Pressure wire (Combo Wire)	血管抵抗, その他 Pressure wire および Flow wire としてそれぞれの指標 (APV, CFR, FFRmyo, shear stress)

APV: time-averaged peak flow velocity (時間平均血流速度), CFR: coronary flow reserve (冠血流予備能), FFRmyo: myocardial fractional flow reserve (心筋部分血流予備量比)

冠血行動態の評価法, 用いられる指標およびその基準値

我々の施設では、冠動脈造影の際に必要な応じて、高感度圧センサーまたは、超音波探触子を装着したガイドワイヤーを用いて、冠血行動態を評価し、診断、治療法の決定や治療効果の判定に用いている。最近では1本のガイドワイヤーに圧およびドップラの両方のセンサーが装着されたガイドワイヤー (ComboWire, VOLCANO Corporation, USA.) も使用可能となっている。これらの方法を用いて冠血行動態を評価する際に有用と思われる指標を表1に列挙した (表1)。

1) ドップラワイヤーを用いた冠血行動態の評価

ドップラガイドワイヤー (FloWire XT, Cardiometrics Inc.) は直径0.014インチのガイドワイヤーの先端に周波数15MHzの超音波探触子を装着し、約28°の角度から発信された超音波パルスドプラビームが血流速度シグナルを検出する。ドップラワイヤーを用いて血流速度を正確に測定するためには、超音波ビームの方向と血流方向を可能な限り平行にする事が重要である。

ドップラワイヤーにより評価可能な指標は表1のごとくである。

(1) 健常冠動脈における血流波形, APV, CFR

川崎病既往者で冠動脈造影を施行した際に、健常と認められた372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 (time-averaged peak flow velocity: 時間平均血流速度) を測定。続いて、De Bruyneら⁹⁾の方法に従い血管拡張薬である塩酸パバベリン (LCA: 0.3mg/kg, 最大12mg; RCA: 0.2mg/kg, 最大8mg) を用いて末梢血管を充血させ、その際のAPVを測定し、安静時のAPVとの比であるCFR (coronary flow reserve: 冠血流予備能) を算出した。我々は、血管拡張薬として塩酸パバベリンを用いているが、その他、アデノシン三リン酸二ナトリウム (ATP)、ジピリダモールなどの薬剤も用いられる。塩酸パバベリンは100 μ 前後の細小動脈の血管平滑筋を弛緩させ、血管を拡張させる作用を有する。

(i) 健常冠動脈における血流波形パターン

健常冠動脈枝における血流波形は収縮期と拡張期の

表 2

冠動脈枝別の血流パターン, APV, CFR

冠動脈枝	症例数	発症時月齢	血流パターン	APV 安静時 (cm/sec)	APV 負荷時 (cm/sec)	CFR
左前下行枝群	132	11.3±3.2	100% pulsatile	23.1±3.8	59.2±5.7	2.59±0.28
回旋枝群	110	11.6±3.1	100% pulsatile	23.8±4.0	60.2±5.9	2.58±0.32
右冠動脈群	130	11.2±2.6	100% pulsatile	24.0±3.7	60.5±6.4	2.63±0.30

年齢別の血流パターン, APV, CFR

年齢	症例数	発症時月齢	血流パターン	APV 安静時 (cm/sec)	APV 負荷時 (cm/sec)	CFR
1歳未満	78	10.3±1.6	100% pulsatile	22.6±2.8	56.2±5.1	2.48±0.25
1歳～5歳未満	106	12.1±3.2	100% pulsatile	24.6±3.6	62.1±5.9	2.54±0.29
5歳～12歳未満	92	11.9±2.7	100% pulsatile	24.3±4.1	63.7±6.1	2.63±0.35
12歳以上	96	13.6±3.7	100% pulsatile	23.8±4.2	62.4±5.8	2.61±0.33

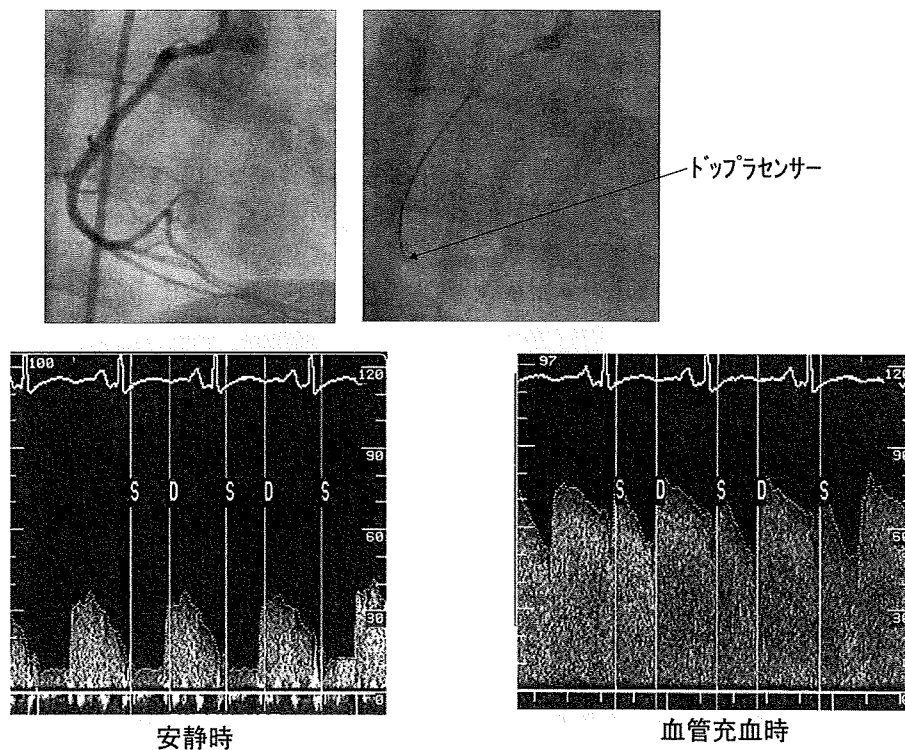


図2 健常と思われる右冠動脈における平均最大血流速度 (APV) および塩酸パパペリンによる血管拡張後の APV, 冠血流予備能 (CFR: coronary flow reserve). APV は安静時 20.0cm/sec, 血管充血後 66.0cm/sec まで増加し CFR は 3.3 といずれも正常範囲内であった.

2 峰性を有する拡張期優位の拍動流パターンを呈する (図 1). 対象となった全冠動脈枝において全例拍動流パターンを呈した.

(ii) 健常冠動脈における APV および CFR

対象を冠動脈枝別, さらに年齢別に分類し, それぞれの群における APV および CFR を測定, 算出し比較検討した. さらに, 得られた平均値-2 標準偏差値より APV および CFR の基準値を設定した. 表 2 のごとく, 枝別での値に有意差は認められず, 小児における APV

の基準値を 15cm/sec に, CFR の基準値を 2.0 に設定した (図 2)³⁾.

年齢別の検討でもそれぞれの指標に有意差は認められず, APV の基準値は 15cm/sec, CFR の基準値は 2.0 であった (表 2). 以上より, 健常なる冠動脈内の APV, CFR は冠動脈枝の違い, また年齢の違いによる有意な差違は認められなかった. 一方, 成人領域における CFR の正常値の報告は概ね 2.0 以上であり⁴⁾⁻⁶⁾, 小児における値は成人領域の値と同じであり, 小児期

表3 冠動脈枝別の shear stress

冠動脈枝	症例数	APV (cm/sec)	血管径	Shear stress (dyne/cm ²)
左前下行枝群	54	24.1 ± 4.2	2.9 ± 0.6	56.3 ± 6.8
回旋枝群	43	25.1 ± 5.2	2.8 ± 0.4	54.8 ± 6.3
右冠動脈群	61	25.5 ± 4.3	3.0 ± 0.7	61.4 ± 7.8

から成人期にかけて年齢による差は無い事が確認された。

(iii) 健常冠動脈におけるずり応力

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血流に起因する力学的刺激である。ドップラワイヤーによる APV と冠動脈造影または血管内エコー法 (IVUS: intravascular echocardiography) より得られる血管内径を用いて以下の近似式より求めることが可能である。

$$\text{Shear stress} \div (4 \times \mu \times \text{APV}) / R$$

尚、 μ (血液粘度) = 3cp (cp = 0.003Pa · sec, 1Pa = 10 dyne/cm²)⁷⁾, R: 血管の半径

冠動脈病変の認められない 158 枝 (1 歳 ~ 16 歳) を対象に APV と冠動脈内径より shear stress を算出した。なお、冠動脈内径の計測は IVUS より測定し、IVUS を施行しなかった症例は冠動脈造影の値より測定した。また、血液粘度は一定であるとの下に算出した。さらに、APV は血流の中央部での値であり、管壁では中央部よりも低下している。我々が近似して算出したズリ応力は血管中央部での値であり、管壁に近い部位ではより低い値となる。対象となった冠動脈枝を枝別に分類し比較検討を行った。結果は表 3 のごとくで、3 群間に有意差は認められなかった。全対象枝における Shear stress は 56.8 ± 6.8 dyne/cm² であり、標準 - 2 標準偏差値より近似値を求め、一応 40 dyne/cm² を小児における基準値とした (表 3)。

2) 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 Radi-Medical 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 FFRmyo (fractional flow reserve: 心筋部分血流予備量比) である。血管拡張薬により末梢血管が最大に拡張した状態では血管抵抗は最小となり、冠血流と冠内圧は直線的な関係となる。従って、末梢冠動脈最大拡張時の冠動脈平均内圧 (Pd), 冠動脈入口部平均圧 (Pa) の圧比はその間に存在する病変 (主として狭窄性病変) により減少した血液量を表す。つまり、FFRmyo の値の有意な低下は、その当該冠動脈の灌流

心筋領域の虚血を示唆する。

(1) 健常冠動脈における FFRmyo

ドップラワイヤーでの計測と同様のガイディングカテーテルより、健常と思われる各冠動脈枝に挿入し、その部位での平均圧を測定、同時にガイディングカテーテルより冠動脈入口部平均圧および右房圧 (Pv) を測定した。さらに血管拡張薬である塩酸パパペリン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⁸⁾。

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

表 4 のごとく、冠動脈枝別および年齢別に比較検討したが、それぞれの群間に有意差を認めなかった (表 4)。平均値 - 2 標準偏差値より FFRmyo の基準値を求め、その近似値より 0.75 未満を小児における異常値に設定した。成人領域における FFRmyo の異常値の報告は、0.75 未満であり⁸⁾、小児においても成人領域と同様の基準値が得られた。成人領域においては、FFRmyo 値の 0.75 は IVUS から見た最小の血管内腔断面積 3.0 mm²、および面積狭窄率 0.6 と良好な相関関係が認められるとの報告があり⁹⁾、形態学的な評価と機能的な評価の一致が認められと同時に、FFRmyo < 0.75 を異常とする妥当性が得られている。

3) 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

冠動脈血流量・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。我々は冠血流量と良く相関する APV を用いて APV · 平均冠動脈内圧比より一種の末梢血管抵抗を検討している。圧およびドップラセンサーが装着されたワイヤー (ComboWire) を用いて、CAG にて異常の認められなかった 102 例の冠動脈枝 (年齢 1 ~ 16 歳) を対象に、安静時および血管拡張時の末梢血管抵抗を算出した。安静時の末梢血管抵抗は 2.87 ± 0.46、塩酸パパペリン負荷後は 0.97 ± 0.35 であり、これらの値より、安静時は 4.0、血管拡張時は 2.0 を基準値として設定し、これら以上を末梢血管抵抗の異常値とした (表 5)。

表 4

冠動脈枝別の FFRmyo

	症例数	発症時月齢	冠動脈入口部平均圧 (負荷時)	冠動脈平均内圧 (負荷時)	FFRmyo
左前下行枝	112	12.4±3.4	61.4±4.4	55.6±6.1	0.93±0.08
回旋枝	94	13.3±4.1	62.1±3.7	56.1±5.1	0.90±0.06
右冠動脈	131	12.8±4.6	64.3±5.1	58.5±4.2	0.91±0.05

年齢別の FFRmyo

	症例数	発症時月齢	冠動脈入口部平均圧 (負荷時)	冠動脈平均内圧 (負荷時)	FFRmyo
1 歳未満	68	9.4±2.6	58.6±3.9	55.4±4.0	0.94±0.07
1 歳～5 歳未満	92	13.3±3.4	60.8±4.4	55.3±4.9	0.91±0.07
5 歳～12 歳未満	87	12.8±4.3	63.1±5.2	58.6±4.2	0.92±0.07
12 歳以上	85	13.9±4.2	63.8±4.9	59.6±5.1	0.94±0.09

表 5 冠動脈枝別の末梢血管抵抗

冠動脈枝	症例数	冠内圧 (安静時) (mmHg)	APV (安静時) (cm/sec)	血管抵抗 (安静時)	冠内圧 (負荷時) (mmHg)	APV (負荷時) (cm/sec)	血管抵抗 (負荷時)
左前下行枝群	35	67.8±7.2	23.3±4.0	2.91±0.52	55.6±6.1	56.7±5.6	0.98±0.23
回旋枝群	28	65.9±5.8	23.7±3.9	2.78±0.48	56.1±5.1	58.8±5.5	0.95±0.34
右冠動脈群	39	69.3±7.8	24.2±3.8	2.88±0.43	58.5±4.2	59.1±6.8	1.00±0.36

冠動脈障害を有する病変の血流動態特性

1) 有意な狭窄性病変を伴わない冠動脈瘤内およびその末梢部位における冠血行動態の評価

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、APV、CFR および shear stress、FFRmyo、末梢血管抵抗を検討することにより冠動脈拡張性病変に伴う冠血行動態の評価を行うことが可能である。

有意な狭窄性病変を合併しない冠動脈瘤を有する 71 症例 101 冠動脈枝を対象に血流波形のパターン、APV、CFR、shear stress、FFRmyo、末梢血管抵抗の各指標を用いて冠動脈瘤内およびその末梢における冠血行動態を検討した。まず、瘤の大きさから、小冠動脈瘤群 (5 歳未満では内径 4mm 未満、5 歳以上では近傍の健常内径の 1.5 倍未満) 42 枝、中冠動脈瘤群 (5 歳未満では内径 4mm 以上 8mm 以下、5 歳以上では近傍の健常内径の 1.5 倍以上 4 倍未満) 36 枝、および巨大冠動脈瘤群 (5 歳未満では内径 8mm 超、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。

(1) 瘤内の血行動態

小冠動脈瘤群の血流波形パターンは全例拍動性であり、APV、CFR、shear stress も正常範囲内であった。一方、中冠動脈瘤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。また、APV、CFR、shear stress、末梢

血管抵抗共に瘤の内径の増大に伴い一部異常値を呈した。一方、巨大冠動脈瘤では 1 例を除き乱流パターンを、APV は 10cm/sec 以下、CFR は 1.5 以下、shear stress も 10dyne/cm² 以下と有意に低下した¹⁰⁾。また、末梢血管抵抗も 1 例を除き異常値を呈した。しかし、FFRmyo においては有意な変動は認められなかった。

以上の結果は冠動脈瘤内、特に巨大瘤内では灌流圧の低下は認められないが shear stress が極めて低下し、著しい血管内皮細胞機能障害が惹起されていることが伺える。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が起こっていることが危惧される。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、抗炎症作用、抗線維化作用、抗酸化作用、抗動脈硬化作用などを減弱させる。特に川崎病後の冠動脈瘤内では血栓形成が一番の問題となる。Shear stress の低下は血管内皮細胞を通して、プロスタグランジン I₂ や NO の産生障害¹¹⁾¹²⁾を惹起し、血小板凝集能を亢進させる。また、組織因子 (TF) 活性¹³⁾ や human protease-activated receptor-1 の発現の増加を促し¹⁴⁾、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¹⁵⁾。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¹⁶⁾¹⁷⁾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。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。

表6

瘤内における血流パターン, APV, CFR, Shear stress, FFRmyo および末梢血管抵抗

	n	血流パターン	APV (cm/sec)	CFR	Shear stress (dyne/cm ²)	FFRmyo	血管抵抗 (安静時)	血管抵抗 (負荷時)
小冠動脈瘤群	44	100% pulsatile	23.1±3.8	2.20±0.20	42.2±5.1	0.90±0.07	2.4±0.2	1.4±0.2
中冠動脈瘤群	36	77.8% pulsatile 22.2% turbulent	18.5±4.6	1.78±0.48	38.6±7.8	0.86±0.06	2.5±0.7	1.7±0.3
巨大冠動脈瘤群	21	4.8% pulsatile 95.2% turbulent	8.6±2.8 *	1.10±0.28 *	4.2±2.8 *	0.83±0.08	5.8±0.6 *	5.3±0.7 *

* p < 0.05 vs. 他冠動脈瘤群

瘤末梢における血流パターン, APV, CFR, Shear stress, FFRmyo および末梢血管抵抗

	n	血流パターン	APV (cm/sec)	CFR	Shear stress (dyne/cm ²)	FFRmyo	血管抵抗 (安静時)	血管抵抗 (負荷時)
小冠動脈瘤群	43	100% pulsatile	23.5±3.2	2.25±0.19	48.3±4.9	0.89±0.07	2.3±0.3	1.2±0.4
中冠動脈瘤群	34	77.8% pulsatile 22.2% turbulent	19.2±3.8	1.82±0.46	43.8±5.9	0.88±0.08	2.5±0.7	1.5±0.3
巨大冠動脈瘤群	18	4.8% pulsatile 95.2% turbulent	10.2±3.2 *	1.18±0.33 *	12.1±3.2 *	0.84±0.09	4.9±0.9 *	4.4±0.7 *

* p < 0.05 vs. 他冠動脈瘤群

表7 狭窄性病変の末梢部における APV, CFR, shear stress, FFRmyo および末梢血管抵抗

	症例数	APV	CFR	Shear stress	FFRmyo	血管抵抗 (負荷後)
虚血群	31	13.2±3.4 *	1.21±0.33 *	14.3±2.8 *	0.61±0.07 *	3.8±0.5 *
非虚血群	43	48.7±4.8	2.21±0.16	39.7±5.4	0.84±0.06	1.3±0.4

* p < 0.05 vs. 非虚血群

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。ただし、瘤内径が 8 mm 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 共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も、これらの機能的評価は有用である (表6)。

(2) 瘤の末梢における血行動態

血流波形は冠動脈瘤内と同様のパターンを呈した。APV、CFR の値も瘤内とほぼ同様であったが、shear stress は冠動脈の内径が拡大した瘤内に比し有意に小さいため瘤内の値よりも高値を呈した。

一方、FFRmyo を検討してみると、瘤の大きさ、形状の如何に関わらず有意な狭窄性病変が無い限り正常範囲内であった。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高値を呈した。つまり、巨大冠動脈瘤の末梢部位では有意な狭窄性病変が無くとも灌流血液量の低下に伴う血管内皮機能障害、心筋虚血、さらに微小冠循環障害の存在が示唆された (表6)。

2) 狭窄性病変に伴う冠血行動態

狭窄性病変を負荷心筋シンチ所見より心筋虚血を伴う冠動脈狭窄群 (虚血群) 31 例と心筋虚血を伴わない狭窄群 (非虚血群) 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。虚血群は全例 90% 以上の狭窄度を有していた。一方、非虚血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十分ではない。表7に示すように、虚血群においては、CFR、FFRmyo、shear stress、末梢血管抵抗ともに、非虚血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 (表7)。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。これらの指標が異常値を呈する狭窄性病変末梢部位の灌流血液量は減少し、内皮機能障害、心筋虚血が惹起されていることが推察される。さらに

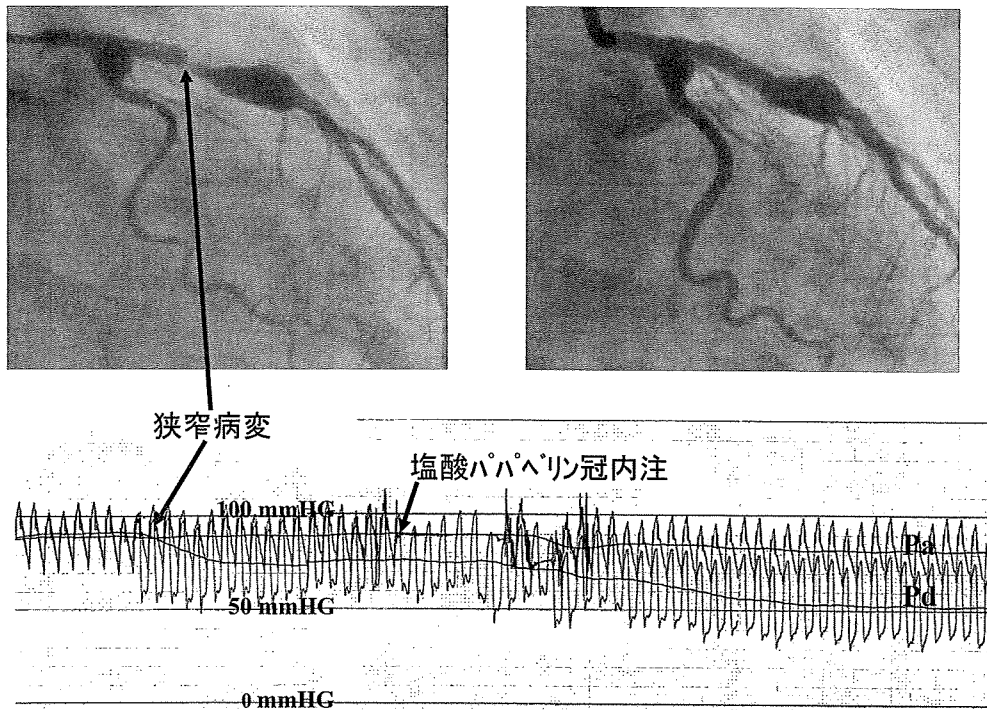


図 3

A: 左前下行枝の瘤間に約 90% の局所性狭窄が認められる。
 B: ガイディングカテーテルによる冠動脈入口部圧, プレッシャーワイヤーによる冠動脈内圧を同時記録. プレッシャーワイヤーが狭窄部位を通過後有意に冠動脈内圧は低下, 塩酸パパペリンの冠動脈内注により更に低下し, FFRmyo は 0.65 と異常値を呈した.
 FFRmyo : fractional flow reserve

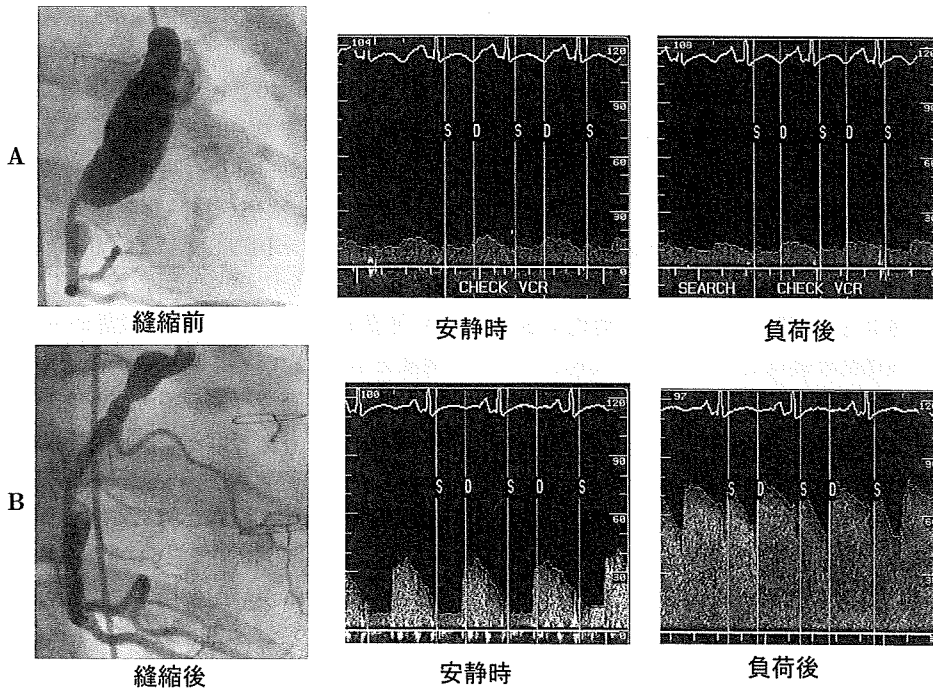


図 4

A: 右冠動脈瘤, 最大径は 14mm で APV は 10cm/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, CFR3.2, 血流パターンも拍動流パターンですべて正常に復し, ワーファリンの内服を中止した。

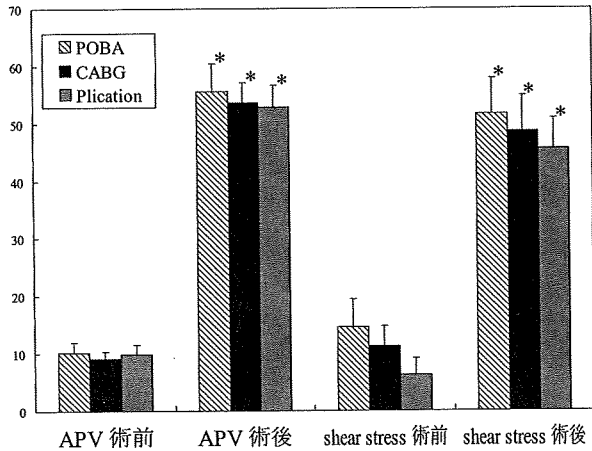


図5 カテーテル治療および冠動脈外科手術前後の APV, shear stress の変動
* p < 0.05 vs. 術前
POBA: plain old balloon angioplasty, CABG: coronary artery bypass graft

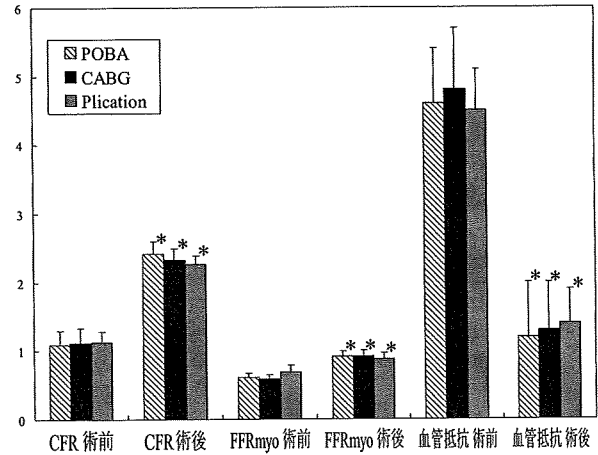


図6 カテーテル治療および冠動脈外科手術前後の CFR, FFRmyo, 末梢血管抵抗の変動
* p < 0.05 vs. 術前

表8 カテーテル治療および冠動脈外科治療前後の血行動態指標の変動

治療法	症例数	APV (術前)	APV (術後)	CFR (術前)	CFR (術後)	shear stress (術前)	shear stress (術後)	FFRmyo (術前)	FFRmyo (術後)	血管抵抗 (術前)	血管抵抗 (術後)
POBA 群	7	10.2 ± 1.8	55.6 ± 4.8 *	1.09 ± 0.21	2.41 ± 0.18 *	14.6 ± 4.9	51.3 ± 13.4 *	0.61 ± 0.07	0.91 ± 0.08 *	3.8 ± 0.8	1.2 ± 0.7 *
CABG 群	10	9.1 ± 1.3	53.6 ± 3.5 *	1.12 ± 0.22	2.33 ± 0.16 *	11.2 ± 3.6	48.6 ± 13.4 *	0.59 ± 0.06	0.92 ± 0.09 *	4.1 ± 0.9	1.3 ± 0.8 *
縫縮術群	6	9.8 ± 1.7	52.8 ± 3.9 *	1.13 ± 0.16	2.26 ± 0.13 *	6.2 ± 2.9	38.9 ± 10.8 *	0.69 ± 0.10	0.88 ± 0.08 *	4.2 ± 0.6	1.4 ± 0.5 *

* p < 0.05 vs. 術後

灌流圧も低下しているが、それを上回る灌流血流量の低下が起こり、末梢の血管抵抗は上昇すると考える。指標としては 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 (図3)。

CFR および FFRmyo 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% で有り、いずれの方法も極めて高い感度、特異度を持って心筋虚血を推定することが可能であった³⁾。

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

を検討することにより、診断の確定、治療法の選定、治療効果の判定に有用と思われる。

カテーテル治療前後、冠動脈外科治療前後での冠血行動態の評価

APV, CFR, shear stress, FFRmyo, 末梢血管抵抗の各指標を用いて、カテーテル治療、冠動脈外科治療の前後での冠血行動態を評価した。対象は 17 例、全例心筋虚血を有している。POBA (plain old balloon angioplasty) 7 例、CABG (coronary bypass graft) 術 10 例および冠動脈縫縮術 6 例。冠動脈縫縮術は当院でのみ行われている方法で、CABG 術を施行する際に、冠動脈瘤の縫縮術が可能な症例にのみ行っている。十分な縫縮が得られれば shear stress が増加し、血管内皮機能が改善し、血栓形成が阻害されワーファリンからの離脱が可能であると考え想起された方法である (図4)。術前の冠血行動態は APV, shear stress, FFRmyo の有意の低下、および末梢血管抵抗が有意に増加しており、心筋への灌流血流量の低下、予備能の低下、さらに末梢循環障害が示唆された¹⁹⁾。しかし、十

分な効果が得られた後には、これらはすべて改善し、正常な冠血行動態がもたらされたことが指標より読み取ることが出来る(図5, 図6, 表8). 特に, カテーテル治療の際には real time で治療法の選定, 治療効果の判定が可能であり, 小児においても成人での報告⁸⁾¹⁸⁾²⁰⁾²¹⁾と同様に臨床上有用であると判断する.

検査施行上の問題点

冠動脈の形状や冠動脈病変部位の局在, 形状によってはワイヤーを挿入する事が出来無い場合がある. また, 挿入できてもワイヤーと冠血流方向を平行に保つことが出来ず正確なデータを得ることが出来ない場合もある. さらに, 乳幼児では血管径が小さく, ガイディングカテーテルにより血流障害が惹起され, 正しい評価が出来ない場合が往々にしてある. 以上の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.

まとめ

川崎病の冠動脈障害は複雑な冠血行動態を呈しており, 冠動脈の血流動態特性を評価するには画像診断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血流波形のパターン, APV, CRF, shear stress, FFRmyo, 末梢血管抵抗などの諸指標を用いることにより, より正確に評価する事が可能である. 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評価が有用である. これらの方法は川崎病の冠動脈障害を有する症例のみでなく, 小児期に認められる他の冠動脈障害を有する疾患の冠循環動態を評価する場合にも有用と考える.

文 献

- 1) Reuleau J, Boerboom LE, Surjadhana A, et al. The role of autoregulation and tissue diastolic pressure in the transmural distribution of left ventricular blood flow in anesthetized dogs. *Circ Res* 1979; 45: 804—815.
- 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—661.
- 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—286.
- 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—316.
- 6) Donohoue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, et al. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translational pressure-flow velocity relations in patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 449—458.
- 7) Dinner U. Properties of flowing blood. In: Dinner U, ed. *Cardiovascular Fluid Dynamics*. Boca Roton: CRC Press, 1981: 23—54.
- 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—1367.
- 9) Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, et al. Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis. *Circulation* 1999; 100: 250—255.
- 10) 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.
- 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—814.
- 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—H6626.
- 13) Grabowski EF, Reiningger AJ, Petteuti 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—162.
- 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—1034.
- 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—860.
- 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—1516.
- 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—947.
- 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—1708.
- 19) 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.
- 20) 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—1718.
- 21) 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—847.
-

小児の胸痛の診断と対応

日本医科大学小児科教授

小川 俊一 (おがわしゅんいち)

【要旨】

小児の胸痛は日常診療においてしばしば遭遇する症候である。胸痛は急性と反復性に大別されるが、反復性であることが少なくない。胸痛の原因としては特発性、筋・骨格・皮膚性、心因性などによるものも多く、全体の70～80%を占める。一方、心臓疾患に伴う胸痛の頻度は低く4～6%程度である。しかし、心臓疾患に伴う胸痛を見逃してしまった場合には致命的になることもあり、注意を要する。診断には問診、的確なる身体所見およびバイタルサインを取ることが重要である。

はじめに

胸痛を主訴に外来を受診する患者の頻度はおよそ1%近くを占めており、日常診療においてしばしば遭遇する症候である。一方、就学前の小児では胸痛があっても胸

痛として言葉で表現することが難しく、小児における出現頻度はも

と高いことが予想される。胸痛は急性と反復性に大別されるが、反復性であることが少なくない。多くは治療の対象になるものではないが、激痛を伴い救急を

要する胸痛もあり、迅速で的確な鑑別診断を必要とする場合もある。

胸痛の原因としては、特発性、筋・骨格・皮膚性、心因性などによるものも多く、全体の70～80%を占める¹⁾。一般的に胸痛と言うと心臓疾患を疑うことがあるが、心臓疾患に伴う胸痛の頻度は低く4～6%程度である¹⁾。しかし、心臓疾患に伴う胸痛を見逃してしまつた場合には致命的になることもあり、注意を要する。また、精神神経性・心因性による胸痛も決して少なくないので、鑑別には必

◆キーワード

反復性胸痛
特発性胸痛
体性痛
内臓痛

ず入れる必要がある。

胸痛には知覚神経によつて発生する体性痛と、胸腔臓器にある自律神経(交感神経、副交感神経)が関わる内臓痛がある。知覚神経のうちA δ 線維は有髄性であり、主として皮膚、筋肉、骨膜に分布し、痛みの性状は鋭く、部位もはっきりしている。胸膜からの胸痛は横隔神経(C3-C5)を介して、また胸壁からの胸痛は肋間神経を介して起こる体性痛である。

一方、気管・主気管支からの胸痛は迷走神経(副交感神経)を介して、心臓からの胸痛は交感神経

(Th1-Th4) 知覚線維を介して、食道からの胸痛はC7-Th12を介しての内臓痛であり、痛みの性状は鈍く、部位も不明瞭である。本稿では、胸痛を来す疾患について、診察のポイント、鑑別診断、その対処法などにつき概説する。

1. 胸痛の患者を診察する際のポイント

胸痛の患者を診察する際は、まず問診が重要であり、これである程度の鑑別診断が可能となる。さらに視診、聴・打診、触診を行い、確かな身体所見およびバイタルサインを取ることが重要である。

(1) 問診

問診は胸痛の原因を診断する上

表1 胸痛の際の問診のポイント

1. 急性か反復性か
2. 反復性であればその頻度
3. 胸痛の性状、部位
4. 胸痛の持続時間
5. 胸痛出現時の状態、時間的関与
6. 随伴症状
7. 誤飲・誤嚥の有無
8. 外傷・打撲・事故等の有無
9. 心理的背景
10. 既往歴聴取
 - 1) 疾患既往歴(川崎病、気管支喘息など)
 - 2) スポーツ歴
 - 3) 事故歴
 - 4) 薬物、アルコール、喫煙
11. その他

で重要であるが、小児では的確に痛みを表現することができない場合が多く、十分に問診を行うのが難しいことがしばしばある。

問診では臨床経過、訴えている胸痛の性状、部位、誘因、持続時間、頻度、その他の随伴症状などの有無、生活習慣、スポーツの有無、川崎病などの既往歴等のチェックが重要である。さらに、心理的背景の有無も忘れずに聴取することが重要である(表1)。

(2) 視診

体型、体表奇形の有無、特に胸郭、脊柱の異常の有無、胸壁上の異常の有無などに注意する。

(3) 聴・打診

① 心聴診・心音の異常やクリッ

ク、奔馬調律を含む過剰心音の聴取の有無、心雑音の有無および心雑音を聴取した場合には、その最強部位、性状などをチェックする。さらに心膜摩擦音の有無にも注目する。

② 肺の聴・打診・呼吸音の異常の有無、副雑音(Phases crackle)の聴取の有無、聴取した場合には部位、性状などをチェックする。胸部の打診にて鼓音、濁音のチェックなどを行う。

(4) 触診

胸骨・肋軟骨接合部、肋間筋の圧痛の有無、腹部の圧痛や筋性防御の有無、四肢の脈拍触知の有無、性状などをチェックする。

2. 胸痛の原因となる疾患

胸痛を来す疾患を表2に列挙した²⁾。この中で、頻度は別にして胸痛を来し、かつ臨床上重要な疾患につき解説する。

(1) 特発性胸痛

小児の胸痛における頻度では特発性胸痛が一番高く12~85%を占める¹⁾。本邦からの報告も67%と高い³⁾。主に左側胸部に限局し、

持続時間は数十秒から数分である。鋭い痛みであるが、多くは一過性で自然に寛解する。安静時、運動時の両方に出現することがある。

特発性胸痛と診断するには、器質的疾患および心因性によるものの否定が必須である。診断には、特に問診および的確な身体所見を取ることが重要である。

(2) 筋・骨格・皮膚

頻度としては特発性胸痛に次いで多く15~31%¹⁾、上肢や体幹の運動時に多く認められ、咳嗽、くしゃみなどの際に痛みが誘発される。過激なスポーツに伴う筋性の胸痛や肋軟骨炎の頻度が高いとされるが、いずれも胸部単純X線にて異常所見は認められない。

肋軟骨炎は女性に多く⁴⁾、胸骨と肋軟骨の接合部に圧痛が認められるのが特徴であり、疑った場合には触診にて圧痛の有無などにより診断する。呼吸器疾患や、頻回で重篤な咳嗽の後に惹起されることもある⁵⁾。

小児に認められる症候性肋間神経痛の多くは帯状疱疹である。胸痛は肋間神経に沿い、水疱の出現

表2 小児における胸痛の原因疾患

- 特発性（一般的）
器質的疾患、心因性によるものの否定
- 筋・骨格・皮膚（一般的）
外傷（事故、虐待）、運動、過度の運動（挫傷、滑液包炎）、肋骨肋軟骨炎（Tietze症候群）、胸膜痛、肋間神経炎、結合組織炎、滑り肋骨、血管閉塞（鎌状赤血球貧血）、骨髓炎（稀）、原発性または転移性腫瘍（稀）、带状疱疹（皮膚）、乳房肥大、乳腺炎
- 精神神経性・心因性（一般的）
不安、過換気症候群、パニック障害、てんかん、心臓神経症、起立性調節障害
- 呼吸器（一般的）
肺炎（感染性、過敏性、好酸球性）、気管支炎、胸膜炎、気管支喘息、慢性咳嗽、気胸、肺梗塞（鎌状赤血球貧血）、気管・気管支異物、肺塞栓症（稀）、原発性肺高血圧症（稀）、腫瘍（稀）、気管支拡張症（稀）
- 消化器（頻度は低い）
食道炎（胃食道逆流、感染性、薬剤性）、食道異物、食道痙攣、胆嚢炎、胆石、横隔膜下膿瘍、肝周囲炎（Fitz-Hugh-Curtis症候群）、消化性潰瘍
- 心臓（頻度は低い）
心膜炎、心膜切開後症候群、心内膜炎、心膜欠損、心筋症、心筋炎、僧帽弁逸脱、大動脈弁・弁下狭窄、不整脈、解離性大動脈瘤破裂（Marfan症候群）、コカイン、交感神経刺激薬の摂取、狭心症（川崎病後の冠動脈障害、家族性高コレステロール血症、先天性冠動脈異常）
- その他（頻度は低い）
脊髄または神経根圧迫、Castleman病（リンパ節新生物）、甲状腺機能亢進症

前に皮膚の疼痛として感じられることが多い。同様に皮膚の違和感を伴った胸痛としては肋間神経炎によるものがあり、その場合、肋間腔に圧痛を認める。さらに、思春期には乳房肥大、乳腺炎などによる胸痛も認められる。

(3) 精神神経性・心因性

頻度としては、胸痛の9〜20%に認められる。頭痛、腹痛、悪心、不定愁訴などの様々な随伴症状を伴っていることが多い⁶⁾。過換気症候群でも胸痛を伴うことが多い。また、パニック障害などでも胸痛や胸部不快感が認められることがある。十分な問診により診断は可能である。

(4) 心・血管疾患

胸痛の中で心血管疾患に起因するものは4〜6%と決して多くない。本邦からの報告でも7%と胸痛の原因の頻度としては低い³⁾。しかし、心臓源性の中には突然死につながる疾患によるものが含まれ、迅速で的確な診断が必要である。

① 急性心筋梗塞

小児期に起こる心筋梗塞の原因

疾患のほとんどは、川崎病後の冠動脈障害に伴うものである。主として冠動脈瘤内の血栓による塞栓が原因となる。

突然に発症し、30分以上続く激しい前胸部の圧迫感、絞扼感がある。上腹部痛、悪心、嘔吐などの消化器症状を主訴とすることもあるので注意を要する。重篤な場合には突然死に至ることもある。ただし、小児期、特に乳幼児期では無症候性に心筋梗塞を起こすこともあり、その診断は難しい。

② 心筋虚血

心筋虚血を惹起する可能性の高い疾患で代表的なものは川崎病後の冠動脈狭窄である。また、冠動脈奇形（左冠動脈肺動脈起始成人型、冠動脈肺動脈瘻、右冠動脈肺動脈起始、両側冠動脈肺動脈起始、冠動脈瘻、単冠動脈など）や大動脈弁狭窄・閉鎖不全、肥大型心筋症などに伴う心筋虚血により胸痛が出現する。

胸痛は安静時にも認められるが、多くは労作時である。漠然とした不快感を伴った前胸部痛であることが多い。

③急性大動脈解離

年長者の Marfan 症候群で稀に認められる。胸みは激痛であり、解離の進行に伴い痛みが背部、腹部に移動していくことがある。ただし、無症候性に大動脈解離が認められることもあり、注意を要する(図1)。

④心筋炎、心内膜炎、心外膜炎
心筋炎の約50%に胸痛が出現する。心筋炎の60~80%はウイルス性であり、コクサッキーウイルスやアデノウイルスによるものが多い。

細菌を主とする感染性心内膜炎や、心外膜炎の際にも胸痛を伴う



図1 Marfan症候群に伴い、無症候性に大動脈解離が認められた症例

以前より膿疱性中膜壊死による大動脈弁輪拡張が認められ、大動脈・大動脈弁置換術直前に施行した胸部造影CTスキャンにて大動脈解離が認められる。

ことがある。胸痛は鋭い痛みであることが多い。胸みは激痛であり、解離の進行に伴い痛みが背部、腹部に移動していくことがある。ただし、無症候性に大動脈解離が認められることもあり、注意を要する(図1)。

呼吸時などに増強することが多い。小児ではリウマチ性の心外膜炎が多く、約50%に胸痛を合併する。

⑤不整脈

上室性頻拍、心房粗・細動、心室頻拍などの、主として頻脈性不整脈において胸痛が認められる。動悸、胸内苦悶感、多呼吸、四肢冷感などを随伴する。

⑥僧帽弁逸脱

主として原因不明の特発性僧帽弁逸脱と Marfan 症候群、Ehlers-Danlos 症候群、漏斗胸、脊柱側彎症や straight back 症候群などの

胸郭異常や心房中隔欠損症などの心疾患や、甲状腺機能亢進症などに伴い認められる二次性僧帽弁逸脱とがある。思春期の背が高くやせた女性に多い。僧帽弁逸脱の進行に伴い、僧帽弁閉鎖不全を合併することがある。時に呼吸困難、倦怠感などの随伴症状を呈することがある。

(5)呼吸器疾患

胸痛の12~21%が呼吸器疾患に起因するものである¹⁾。

胸膜炎、気管支拡張症、肺塞栓症、気胸・縦隔気腫、気管支炎、気管支喘息、肺炎(感染性、過敏性、好酸球性)、原発性肺高血圧症などの際に認められる。頻度としては気管支喘息、気管支炎、肺炎の際に高い。気管支喘息発作時には、縦隔気腫や皮下気腫による胸痛を訴えることがある。

胸膜炎では深吸気、咳嗽、体位の変換などにより胸痛は増強し、腹部や肩、背部への放散痛を認めることもある。肺塞栓の塞栓子は99%が血栓である。吸気時に増強する胸膜性胸痛を伴う。劇症型ではショック、心停止などが見られる。

る。気胸では患側の呼吸音減弱および声音振盪の減弱、打診上鼓音、患側胸郭運動の低下を認める。また、縦隔気腫の際の胸痛は、深呼吸や嚥下時に増強する胸骨下の痛みであり、背部、肩、上腕に放散する。

(6)消化器疾患

消化器疾患に伴う胸痛は4~7%と頻度は高くない¹⁾。食道炎(胃食道逆流、感染性、薬剤性)、食道異物、食道痙攣、胆嚢炎、横隔膜下膿瘍、肝周囲炎の際に、下部胸郭から上腹部に疼痛を認める。また、背部、肩甲骨部に放散痛を認める場合もある。

3. 診断と対応(図2)

(1)特発性胸痛

身体所見、胸部単純X線、心電図に異常のないことを確認する。必要があれば心エコー・ドップラー検査を行い、器質的疾患を否定する。さらに十分な問診を行い、心因性も否定した上で特発性胸痛と診断する。

薬物療法は不要であり、患者および患者家族に心配はない旨を伝