

川崎病に対するインフリキシマブ使用における指針（案）

インフリキシマブを川崎病に使用する場合、下記の要領で使用することが望ましい。この基準は、班研究初年度の指針であり、今後、変更がありうる。

1、適応

- 1) 充分量の超大量 γ グロブリン静注療法不応例（いわゆる難治性川崎病）に使用する。
- 2) BCG 接種後 6 ヶ月以上経過している。
- 3) 両親からインフォームドコンセントが得られている。
- 4) 下記感染症スクリーニングで感染症の可能性が否定されている。
- 5) 冠動脈瘤発症予防に対しては第 10 病日以内の使用が望ましい。

2、投与前に、親への十分な説明を行い、同意を得なければならない。

3、投与前の感染症スクリーニングとして、下記項目を行っておく。

- 1) 結核患者との接触歴の有無
- 2) 胸部 X 線
- 3) 胸部 CT（造影なし）
- 4) 血液、尿細菌培養、細菌培養など
- 5) B 型肝炎ウイルス(HBs 抗原、HBe 抗原)
- 6) クオンティフェロン検査（望ましい）

4、投与方法

5mg/kg（最大 100mg）を生理食塩水 100ml で希釈して、2 時間以上かけて静注する。

5、短期及び長期の副作用出現の可能性がある。投与後 1 時間は、インフュージョンリアクションのチェックを含めて注意深い観察を行う。急性期以後も長期の視察を要す。

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治疾患克服研究事業）
分担研究報告書

免疫グロブリン不応の定義に関する調査

研究分担者 濱岡 建城 京都府立医科大学教授
中村 好一 自治医科大学教授

研究要旨 日本川崎病学会用語委員会の提案を元に、全国の主要な川崎病診療施設を対象に調査を実施した。2010年1月12日までに334施設から回答があった。残りの311施設に督促を行い、2010年1月26日現在までに合計431施設(66.8%)から回答があった。現在、調査結果を入力中である。

A. 研究目的

「難治性川崎病」の定義に関しては、「急性期治療ガイドライン」の初期治療に示されているガンマグロブリン(IVIG)不応例をその対象とすることほぼ一定のコンセンサスが得られている。しかしながら、IVIG不応例の定義に関しては、その詳細十分な検討がなされているわけではない。

2009年10月16日、川崎病研究会用語委員会から「病態・治療反応性に関する用語」の提案がなされた。それによると、免疫グロブリン不応例とは、初回免疫グロブリン治療不応例であり、通常総量2g/kgのIVIG投与終了後、24時間以上持続する発熱、または24時間以内に再発熱が認められた場合とする。判定には発熱以外の急性期症状や検査結果の改善度も勘案する、とされている。また、川崎病の再燃は、一旦解熱した後、再度川崎病の主要症状の増悪または再出現があり、他の発熱性疾患が否定的であるもの。川崎病の再発とは、川崎病の急性期症状の消失ならびに検査結果の改善後に川

崎病と再診断されたもの、とされた。

治療反応性の判定で最も重要な症状である「発熱」に関わる用語に関しては、有意な発熱とは、腋下温で37.5℃以上(深部体温では38.0℃以上)。有意な解熱とは、腋下温で37.5℃未満(深部体温では38.0℃未満)が24時間継続した時点とし、解熱日は腋下温で37.5℃未満(深部体温では38.0℃未満)を確認した時点とする、との提案がなされた。

今回、本研究班としては、上記の日本川崎病学会用語委員会の提案を元に、以下の内容で全国の主要な川崎病診療施設を対象としてアンケート調査を行い、本研究を行う上での「難病川崎病」の定義の統一化を図ることとした。

B. 研究方法

2009年に実施した第20回川崎病全国調査で

(1) ガンマグロブリン療法不応例(追加治療

を行った患者)がいた施設

(2) 巨大冠動脈瘤を持つ患者がいた施設

のどちらか一方でも満たす施設を本研究の調査対象とした。

具体的には、

(1) ガンマグロブリン療法不応例(追加治療を行った患者)がいた施設(①ガンマグロブリン追加、②ステロイド投与、③インフリキシマブ投与、④免疫抑制剤投与)として、初回のIVIGありで、かつ①～④のいずれかがある。(②～④は①ガンマグロブリン追加は「なし」でもよい。)

(2) 巨大瘤を持つ患者がいた施設

のどちらか一方でも満たす施設とした。

第20回川崎病全国調査で上記(1)を満たす患者は3761人、(1)以外で(2)を満たす患者が17人報告された。これらの合計 3778人の患者は 647 施設より報告されていたので、これら 647 施設を本研究の対象施設とした。

別添の依頼状及び調査票を作成し、2009年11月17日に12月18日締切で発送した。2010年1月12日までに回答がなかった施設に同日、2月1日締切で再依頼を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は個人情報収集する調査ではないので、特に倫理面への配慮は必要ないと判断し、行っていない。

C. 研究結果

発送した 647 通の調査票のうち、2 通が医療機関の廃院や小児科の廃止により返送されてきた。従って本研究の対象施設はこれら 2 施設を除く 645 施設となった。

2010年1月12日までに334施設から回答があった。残りの311施設に督促を行い、2010年1月26日現在までに合計431施設(66.8%)から回答があった。

返送された調査票はチェックした上で専門業者に委託して、現在入力作業中である。入力作業が終了し次第、集計・解析作業に入る予定である。

D. 考察

1) 達成度について

現在、調査を実施中であり、調査票の回収とデータ入力完了し次第、集計・解析を開始する予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

国際的に見ると川崎病の患者数はわが国で最も多く、川崎病に関する各種の研究や治療技術も世界をリードしている。急性期のガンマグロブリン療法が標準的な治療として確立した現在、ガンマグロブリン療法に反応しない患者や、ガンマグロブリンを使用しても心障害・心後遺症を残す患者がおり、問題となっている。このような状況の中で、わが国において「難治性川崎病」の定義を確立することは、今後の川崎病研究の発展に大いに貢献するものとなる。

3) 今後の展望について

現在、調査を実施中であり、調査票の回収とデータ入力完了し次第、集計・解析を開始する予定である。集計・解析結果をもとに検討を加えることで、難治性川崎病の定義を確立し、今後の川崎病の研究に資することが可能となる。

4) 研究内容の効率性について

第20回川崎病全国調査のデータをもとに、

ガンマグロブリン不応例や巨大冠動脈瘤例などの患者を治療した医療機関を対象を絞って調査を実施したので、効率的に調査を行うことができた。

E. 結論

難治性川崎病の定義に関する調査を、実際にこのような患者を治療している医療機関を対象に調査を行うことにより、わが国での定義を明確化し、せかいに医体して発信することができるようになることが期待される。

F. 健康危機情報

(該当なし)

G. 研究発表

(該当なし)

H. 知的所有権の出願・登録状況

(該当なし)

●添付資料
(依頼状)

2009年11月20日

厚生労働省 難治疾患克服研究事業「難治性川崎病の治療ガイドライン作成研究班
(H21-難治-一般-039)」(研究代表者 加藤達夫)からのお願い

免疫グロブリン不応例調査グループ担当 中村好一 (自治医科大学)
濱岡建城 (京都府立医科大学)
血栓溶解治療調査担当 小川俊一 (日本医科大学)

拝啓

時下、皆様にはますますご健勝のこととお慶び申し上げます。日ごろ、川崎病治療に
関して並々ならぬご尽力をされておられることに敬意を表します。

さて、今年度から、厚生労働省 難治疾患克服研究事業「難治性川崎病の治療ガイド
ライン作成研究班」(研究代表者 国立成育医療センター総長 加藤達夫)では難治性川
崎病の再評価と治療最適化に向けて臨床研究を開始しております。その活動のなかで
我々のグループは、IVIG 不応例に対する治療戦略の最適化、および巨大冠動脈瘤に対
する血栓溶解療法の臨床的意義と適切な方法について検討を行っております。つきまし
てはこの度、適切な検討資料を得ることを目的に、IVIG 不応例に対する各施設の治療
の現状と、血栓溶解治療内容に関してアンケート調査をさせていただくことになりまし
た。

ご多忙のところ誠に恐縮ではありますが、是非ともご協力を賜りますようお願い申し
上げます。なお、同封の調査票は同封の返信用封筒を用いて、**12月18日までに**下記
までご返送願います。

敬具

本調査に関する照会先、並びに調査票返送先

〒309-0498 (自治医大専用郵便番号)

栃木県下野市薬師寺3311-1 自治医科大学公衆衛生学教室気付
難治性川崎病の治療ガイドライン作成研究班事務局 (担当: 中村好一)

電話: 0285-58-7338 ファクシミリ: 0285-44-7217

(調査票)

調査項目

(回答は○で囲むか、記載をお願いします)

診療科：_____

回答医師名：_____

電話：_____ - _____ - _____ : 直通、内線

(誤りがありましたら、赤で訂正願います)

【免疫グロブリン不応について】

* 貴施設での急性期初期治療法に関して

● IVIG 投与法

2g/kg、1g/kg × 2、1g/kg × 1、400mg × 5、その他
()

● 併用薬

アスピリン、その他 ()

* IVIG 不応について

● 「不応」の判定について

① 判定基準について

体温のみ、血液検査所見を加味する

* 加味する検査所見としては、WBC, CRP, Na, Alb、その他
()

② IVIG 静注終了後、何時間後で判断しますか

24 時間後、36 時間、48 時間後、その他 ()

③ 「解熱」について

* 何度以下 (未満) が何時間継続したら、「解熱」としますか。

() 度以下 (未満)、() 時間

④ 体温測定法について

*使用する体温計

水銀体温計、電子体温計、赤外線耳体温計、その他()

*測定部位

腋下、舌下、直腸、その他()

●判定に際して IVIG 投与法の違いを考慮しますか

考慮する、考慮しない

*「考慮する」場合、具体的には()

***IVIG 不応と判断した場合の次の治療法について**

- 1) 2 回目の IVIG : 投与量 ()
- 2) ステロイド : (経口、静注、パルス、)
- 3) ウリナスタチン : 投与量 ()
- 4) インフリキシマブ
- 5) 血漿交換
- 6) 免疫抑制剤
- 7) その他 ()

***IVIG 不応例での合併症について** (過去 3 年間のデータをお聞かせください)

- 1) これまでの IVIG 治療例数 () 例)
- 2) これまでの IVIG 不応例数 () 例)
- 3) CAL 合併例数 :
 - *一過性拡大 () 例)
 - *拡大・瘤 () 例) (うち、巨大瘤 () 例)

*CAL 合併例の初回 IVIG 後の治療法について

2g/kg() 例)、 1g/kg() 例)

1g/kg × 2() 例)、 400 mg/kg × 5

() 例)

その他() 例)

- 4) CAL 以外の合併症の有・無

有の場合 ()

【冠動脈瘤内血栓に対する血栓溶解療法について】

2004年1月1日以降に経験されました冠動脈瘤内血栓に対する溶解療法についてお答えください。

* 貴施設には緊急でカテーテル治療が出来る常勤の小児循環器医がいますか
いる（ 人）、 いない → 調査はこれで終了です

* 貴施設では血栓溶解療法を小児科単独で行いますか
小児科単独、 他科と共同して（ 科）

* 冠動脈瘤内血栓に対する血栓溶解療法施行症例数をお書き下さい

総症例数 （ 例）

AMI 合併例 （ 例）

総施行回数 （ 回）

* 血栓溶解療法の方法についてお書き下さい

1. 冠動脈内血栓溶解剤注入法(ICT)（ 例）

薬剤名・投与回数:

2. 静脈内投与法（ 例）

薬剤名・投与期間:

3. 上記の併用療法（ 例）

薬剤名・投与方法・投与期間:

* 血栓溶解療法施行直前の PT/INR, TT, APTT 値を教えてください

* 血栓溶解療法中の併用薬剤をお書き下さい

ヘパリン （ あり: 使用量 、 なし ）

ワーファリン（ あり: 使用量 、 なし、 減量あり ）

* 冠動脈内注入法または静脈投与法のどちらかを選択した理由をお書き下さい

(次のページにもご記入願います)

* 血栓溶解療法を中止した目安をお書き下さい

* ICT施行時の冠動脈造影の有無を教えてください (あり、なし)
(両側、該当血管のみ)

* 冠動脈内血栓溶解療法の結果をお書き下さい

成功例 (例)

不成功例 (例)

* 成功した場合の血栓が消滅するまでの経過時間をお書き下さい

* 冠動脈内血栓溶解療法施行での合併症の有無をお書き下さい (ありなし)

ありの場合その詳細をお書き下さい:

* 先生ご自身のお考えとして次回ほどの治療法を選択しますか？

(ICT、静脈投与、併用、その他)

ご協力、ありがとうございました。

本調査票は12月18日までにご返送願います。

(再依頼状)

2010年1月12日

厚生労働省 難治疾患克服研究事業「難治性川崎病の治療ガイドライン作成
研究班

(H21-難治-一般-039)」(研究代表者 加藤達夫)からのお願い(再依頼)

厚生労働省 難治疾患克服研究事業「難治性川崎病の治療ガイドライン作成研究
班」

免疫グロブリン不応例調査グループ代表 濱岡建城 (京都府立医科大学)
血栓溶解治療調査グループ代表 小川俊一 (日本医科大学)

拝啓

時下、皆様にはますますご健勝のこととお慶び申し上げます。日ごろ、川崎病治療に関し
て並々ならぬご尽力をされておられることに敬意を表します。

さて、昨年11月20日付で、同封の依頼状及び調査票のとおり、IVIG不
応例に対する治療戦略の最適化、および巨大冠動脈瘤に対する血栓溶解療法の臨
床的意義と適切な方法について、調査をお願い申し上げました。本日現在、貴
施設からご回答をいただいておりますので、再度ご依頼申し上げます。

ご多忙のところ誠に恐縮ではありますが、是非ともご協力を賜りますようお
願い申し上げます。調査票は同封の返信用封筒を用いて2月1日までに下記
までご返送願います。

なお、本依頼状と入れ違いに、すでにお送りいただいた場合には失礼をお許
し下さい。

敬具

本調査に関する照会先、並びに調査票返送先

〒309-0498 (自治医大専用郵便番号)

栃木県下野市薬師寺3311-1 自治医科大学公衆衛生学教室気付
難治性川崎病の治療ガイドライン作成研究班事務局 (担当: 中村好一)

電話: 0285-44-6192 ファクシミリ: 0285-44-7217

厚生労働科学研究補助金（難治疾患克服研究事業）

難治性川崎病の病態評価のためのバイオマーカー：急性期川崎病における血小板由来マイクロパーティクルと酸化ストレス測定の将来的展望に関する研究

分担研究者：濱岡 建城 京都府立医科大学 教授

研究要旨

今回、川崎病の急性期において血管炎症に関わる血小板活性化動態と酸化ストレス動態を評価することにより、血管炎の病態評価を行うことを計画した。治療開始（ガンマグロブリンおよびアスピリン投与）直前、および治療開始2日後、2週間後、発病1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後にそれぞれ採血を行い、血小板数、血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)、血中ヒドロペルオキシド、血中還元力を測定した。一般的な急性有熱性疾患33例に比べて、治療開始前の川崎病症例ではPDMPが有意に高値であった。また、治療に反応良好であった20例のうちIVIGを施行した16例において、PDMP（/Plt1万）はIVIG後に有意に低下傾向を示したが、IVIGを施行しなかった4症例ではむしろ上昇傾向を示した。酸化ストレス指標として血中ヒドロペルオキシドと血中還元力の比（修正比：（血中還元力 / 血中ヒドロペルオキシド）÷7.541）で算出したが、その修正比は急性期には基準範囲を大きく下回り、経時的に上昇傾向を示した。現在までの研究結果から、川崎病血管炎の病態評価にPDMPと酸化ストレス測定が有用であることが示された。

1. 研究目的

川崎病における血管炎の正確な発生病序には不明な点が多いが、広範な血管内皮障害により種々のサイトカインを介した血小板凝集能の亢進がみられることが知られている。この血小板凝集能の亢進は冠動脈瘤の形成に関与しているほか、血管病変の血栓性閉塞や動脈硬化性病変への進展に

においても主要な危険因子であるため、川崎病では抗血小板療法が通常行われている。が、従来の血小板凝集能測定方法は煩雑で、抗血小板療法中の患者に対し、その血小板活性化動態や治療効果を客観的に評価することが困難であった。このため、川崎病治療における抗血小板薬の臨床的意義や治療効果に関する検討は殆ど行われて

いなかった。

これに対し、近年注目されている血小板由来マイクロパーティクル（以下 PDMP）を用いることで、川崎病急性期における血小板活性化動態を明らかにすることを計画した。PDMP は、血小板活性化に伴い放出される単なる粒子ではなく、それ自体がプロコアグulant 活性を有し、血管炎症に関する機転に深く関わる機能粒子であり、血小板活性化マーカーとして、さらには血管炎症のマーカーとして有用であることが、成人領域では数多く報告されてきている。このため、PDMP は血小板活性化動態のみでなく、血管炎病態をも評価できる可能性が考えられた。

また、近年川崎病急性期の血管炎においては、酸化ストレスが深く関与することも報告されている。健康な体内では酸化度と抗酸化度はバランスを保っているが、酸化ストレスとはこのバランスが崩れ、酸化度が高まった状態と定義される。川崎病における激しい炎症下では活性化した炎症細胞からの活性酸素種産生は亢進し、また血管内皮細胞上に存在する産生系も循環するサイトカインの刺激により亢進していることが考えられる。血管内皮細胞が産生する一酸化窒素 NO は本来血管内皮保護作用を有するが、炎症に伴う血管内皮細胞障害によりその産生は低下し、なおかつ活性酸素種過

多状態の中で NO はむしろフリーラジカル産生系に転じ、酸化ストレス増大に関わるようになることも知られている。したがって、川崎病血管炎の病態を評価するにあたり、酸化ストレスの関与は無視できない因子である。

今回、川崎病の急性期において血管炎症に関わる血小板活性化動態と酸化ストレス動態を評価することにより、血管炎の病態評価を行うことを計画した。もって、急性期治療の臨床的意義とその効果を再検討し、IVIg 不応例や治療難治例の予測、あるいは早期発見につながるデータが得られると考える。これにより冠動脈障害発症を抑制し、最大かつ最終目的である心血管イベント予防に大きく貢献することを目的とする。

2. 研究方法

【対象】当院と研究協力機関にて川崎病と確定診断の上急性期治療（IVIg と抗血小板療法）を受けた症例で、説明の上研究協力の同意が得られた患児を対象とする。年齢・性別は問わない。

【方法】通常の採血時にあわせて本研究用の採血を行う。

治療開始（ガンマグロブリンおよびアスピリン投与）直前、および治療開始 2 日後、2 週間後、発病 1 ヶ月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後にそれぞれ

れ採血を行い、以下の測定を行う。

- 血小板数:本大学臨床検査部に委託。
- 血小板由来マイクロパーティクル (PDMP):EDTA-ACD 採血管(ニプロ、コード 31-601) に採取し、遠心分離後-20℃以下に凍結保存する。ある程度の検体数の集積を待ち、ELISA 法で測定。
- 血中ヒドロペルオキシド:ヘパリン血清を用い、ウイスマー社製酸化ストレス測定機器(FREE)を用いて測定。
- 血中還元力:前項目と同じ。

(倫理的側面への配慮)

すべての研究対象者に、研究の目的を十分に説明し、検体提供者の自由意志で承諾を得るよう努め、同意を得た。研究対象者が若年でインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合は代諾者等からのインフォームド・コンセントを得た。

3. 研究結果および考察

1) PDMP について

一般的な急性有熱性疾患 33 例に比べて、治療開始前の川崎病症例では PDMP が有意に高値であった (図 1)。

(図 1)

次に PDMP は血小板より放出されることと急性期は血小板数が大きく変

動することを考慮し、PDMP の動態評価にあたっては血小板 1 万あたりの値で評価した。治療に反応良好であった 20 例のうち IVIG を施行した 16 例において、PDMP (/Plt 1 万) は IVIG 後に有意に低下傾向を示した (図 2) が、IVIG を施行しなかった 4 症例ではむしろ上昇傾向を示した (図 3)。

2. 酸化ストレスについて

酸化ストレス指標として血中ヒドロペルオキシドと血中還元力の比(修正比:(血中還元力 / 血中ヒドロペルオキシド) ÷ 7.541) で算出。基準範囲 1.00 ± 0.13 を測定した。修正比は急性期には基準範囲を大きく下回り、経時的に上昇傾向を示した (図 4)。これは、発症当初異常高値であった血中ヒドロペルオキシドが徐々に低下傾向を示すことと、血中還元力が高めを維持することによる。しかし発症より約 3 カ月後でも修正比が低値のままである症例も見られ、酸化ストレス状態は長期にわたって持続している可能性が示された。

4. 評価

1) 達成度について

急性期における PDMP や酸化ストレス動態についてのデータを収集することができ、本研究における基礎的データは集まりつつある。しかし難治例の症例数がまだ少数であり、今後も

症例数を増やして検討を続ける必要がある。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

小児における PDMP や酸化ストレスについての基礎的データは今まで国際的にも報告がなく、非常に有意義である。これらのデータは川崎病に限らず小児領域における数多くの血栓性疾患や酸化ストレス関連疾患の研究にも当然貢献するものであり、将来的にはそれらの臨床的意義や治療にも関わる重要なデータとなる可能性を秘めており、社会的意義は非常に大きいと考える。

3) 今後の展望について

今後も症例数を増やし、基礎的データのさらなる確立を目指す。また、確立された基礎的データと比較して難治症例の PDMP と酸化ストレス動態検討を行うこ

とで難治例の特性を把握し、将来的には難治例の予測につなげていくことが可能になると考えられる。

4) 研究内容の効率性について

今回の研究は、全国より川崎病症例の登録が行われる厚生労働科学研究費補助金による事業の分担研究としての位置づけで施行されたため、研究検体の収集が比較的容易であった。また、測定系は確立された手法によるものであり、測定時間は短く簡便である。

研究成果は小児疾患の広い領域において有用なデータとなりうることや臨床へ直結する結論につながる可能性が高く、本研究はあらゆる面において非常に効率性が高いと思われる。

5. 結論

現在までの研究結果から、川崎病血管炎の病態評価に PDMP と酸化ストレス測定が有用であることが示された。

今後は IVIG 不応例、治療難治例、また冠動脈障害合併例での評価を進めることにより、これらの予測やより迅速な対応を目指した早期発見につなげるためのデータを収集する。もって、PDMP と酸化ストレスの川崎病急性期における血管障害バイオマーカーとしての意義を、より堅実なものとすることを目標とする。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	7件
原著論文による発表	0件
それ以外の発表	0件

そのうち主なもの
学会発表

・Evaluation of platelet function in Kawasaki disease by platelet-derived microparticles, 第44回日本小児循環器学会, 平成20年7月2-4日, 福島

・ Evaluation of Platelet Activation in Kawasaki Disease by Platelet-derived Microparticles, The 17th Asian Pacific Congress of Cardiology, 平成 21 年 5 月 20—23 日、京都

血小板由来マイクロパーティクルを用いた川崎病遠隔期例における血小板活性化の評価、第 45 回日本小児循環器学会、平成 21 年 7 月 15-17 日、神戸

・ 抗血小板療法中の川崎病遠隔期症例におけるアスピリン耐性について、第 45 回日本小児循環器学会、平成 21 年 7 月 15-17 日、神戸

・ 川崎病遠隔期症例における酸化ストレス動態、第 29 回日本川崎病学会、平成 21 年 10 月 16—17 日、名古屋

2) 海外

口頭発表 1 件

原著論文による発表 0 件

それ以外の発表 0 件

そのうち主なもの
学会発表

・ The evaluation of platelet function in Kawasaki disease using platelet-derived microparticles, 第 9 回国際川崎病シンポジウム, 平成 20 年 4 月 10-12 日. 台湾

7. 知的財産の出願・取得状況

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

3) その他

特記すべきことなし

図 1

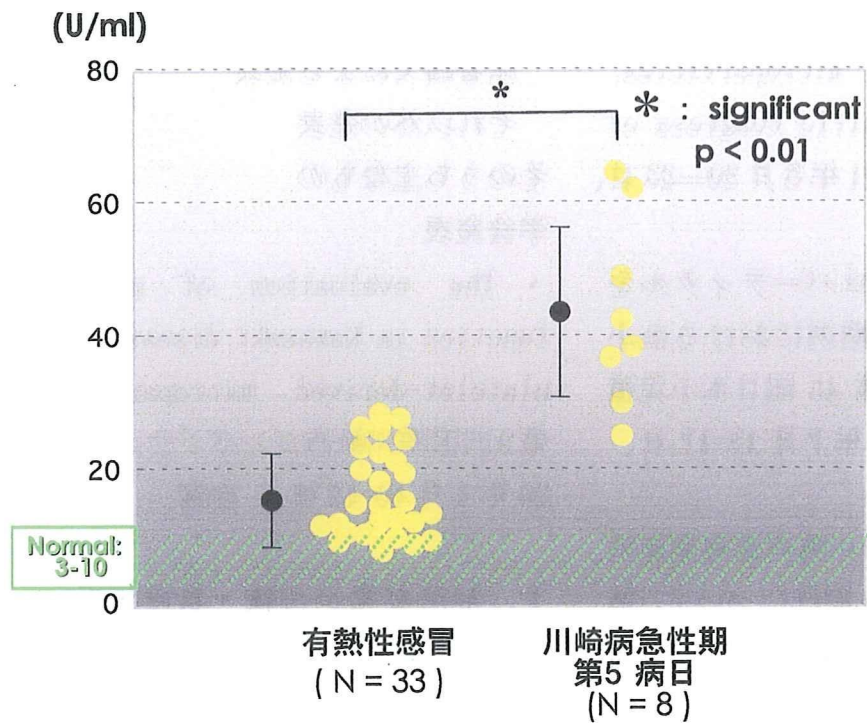


図 2

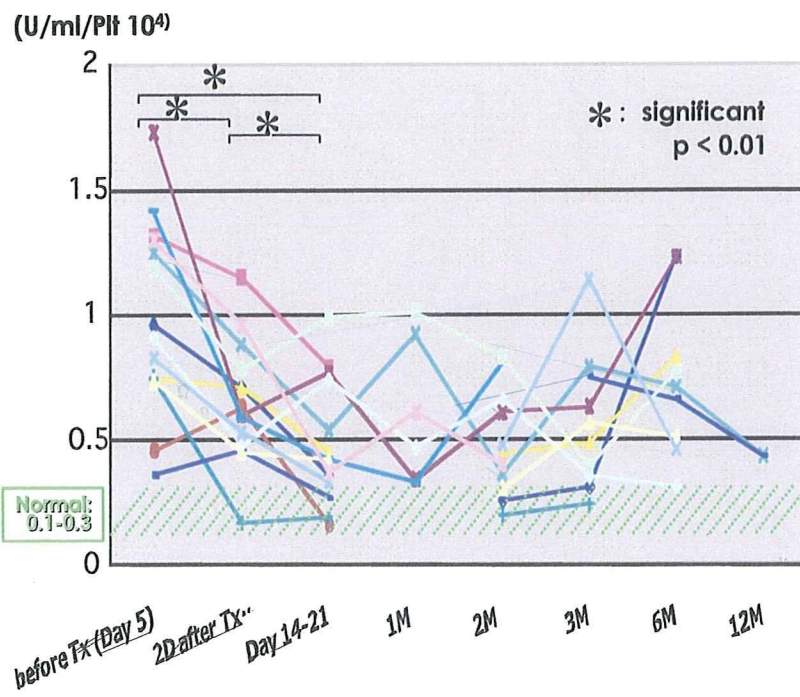


図 3

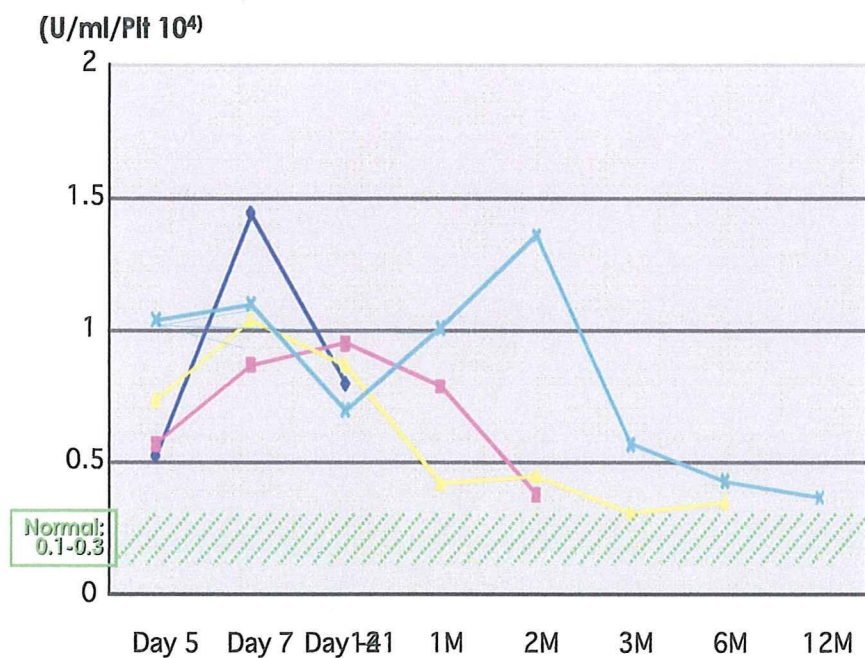
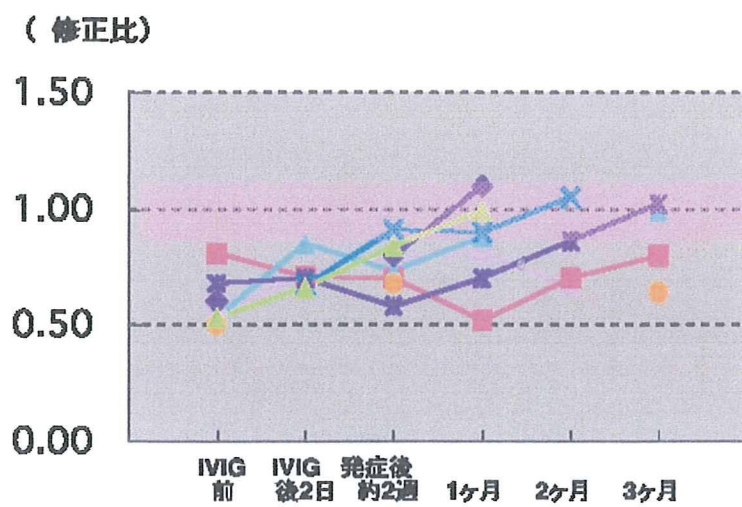


図 4



厚生労働科学研究補助金（難治疾患克服研究事業）「
「ウサギを用いた冠動脈炎後の動脈硬化発現試験」に関する分担研究

分担研究者：濱岡 建城 京都府立医科大学教授

研究要旨：冠動脈の炎症後に冠動脈内皮障害が残存し、長期的に冠動脈の動脈硬化性変化が進展する可能性が危惧されている。本研究は実験的にその可能性を明らかとし、その病態解明および長期的な治療戦略を検討する資料を提供することを目的として行う。

1. 研究目的

川崎病は、乳幼児期に好発する self-limited な熱性疾患であり、病態の中心は全身性の血管炎である。特に冠動脈炎に伴う冠動脈障害は、拡大性病変から狭窄性病変に進展し、虚血性心病変につながることから臨床的に注目されている。毎年 10000 例を越える発生が見られ、小児期における最も頻度の高い後天性心疾患である。治療法の進歩により少数となったものの、急性期合併症は 12~14%、冠動脈後遺症は 4~5% (第 18 回全国川崎病調査) と、冠動脈後遺症に苦しむ川崎病既往児は依然として存在し、長期にわたる治療と検査を必要としている。また、長期的な経過において、早期より動脈硬化を発症しやすくなることが明らかになってきており、川崎病の遠隔期に及ぶ影響に対する対応が求められている。

川崎病の病因とその血管炎の正確な発症機転は、未だ不明な点が多いが、これまでに報告されている病理所見や、急性期に末梢血液中に血管内皮細胞が増加していることなどから、広範にわたり血管内皮細胞が傷害されていると考えられる。血管内エコー検査および内皮由来血管拡張機能評価に関する研究結果から、冠動脈病変の有無にかかわらず冠動脈血管内皮障害が残存することが報告されるようになってきた。これまで我々は、川崎病遠隔期例において血管内皮機能障害の指標である血漿トロンボモジュリン (TM) の異常高値 (日児誌 97(1), 93-96, 1993)、遠隔期例の冠動脈血流予備能の低下 (J Am Coll Cardiol 15, 833, 1998)、などを報告してきた。また、川崎病既往児では、冠動脈病変に関係なく、Flow-Mediated Dilatation (FMD) の低下や NO 産生の低下 (右上グ

ラフ)などの血管内皮機能障害が存在するほか、酸化ストレス状況にあることも報告してきた。

さらには、我々が開発した川崎病類似の血管炎像を有する幼弱期家兎血管炎モデルでは、血管内皮細胞の脱落とその後の増殖性内膜肥厚をきたすが、遠隔期においてその内膜肥厚は改善するものの高コレステロール負荷により明らかなアテローム変化をきたす(図2)ことから、川崎病に見られる急性期の血管障害が長期的も血管内皮機能障害として残存し、結果的に早発動脈硬化の危険因子となる可能性を報告してきた(日児会誌

100(9):1453-1458,

1996、第38、39回日本小児循環器学会

学術集会発表、京都府立医大雑誌113:443, 200)。

これらのエビデンスから、川崎病血管炎では血管内皮障害が遠隔期においても残存し、粥状動脈硬化発現の大きな危険因子になることが明らかとなってきた。そのため、急性期から遠隔期に及ぶ血管内皮機能障害の抑制や改善を考慮に入れた治療戦略をたてるのが、川崎病冠動脈障害の長期予後の改善に極めて重要であると考えられる。

血管炎動物モデル

川崎病研究では病変部位の臨床検体を得ることが非常に困難であり、病

変部位の経時的変化の検討は不可能と言わざるを得ない現状がある。さらに、薬剤効果の人体への直接的検討、長期的検討を前方視的に行うことはより困難であることから、私達は馬血清を用いた独自の家兎アレルギー性血管炎モデルが川崎病の組織学的特徴を非常によく反映し、川崎病血管炎を考える上で有効なモデルとなることを報告してきた(日児会誌100(9)、1453-1458、1996、第38、39回日本小児循環器学会学術集会発表、京都府立医大雑誌113:443、200)。

この川崎病類似の血管炎を呈する家兎アレルギー性血管炎モデルを用いた研究から、急性期の血管障害(図1)が終息した遠隔期においても高脂肪食負荷により著しい動脈硬化性変化を呈する(図2)ほか、中膜平滑筋の内膜への遊走・増殖が残存する(図3)こと報告し、急性期の血管炎が早発動脈硬化発症の危険因子となる可能性を報告してきた(日児会誌100, p1543, 1996)。すなわち、このモデルを用いることで、上述した様な血管炎の局所病態における血管内皮前駆細胞の生物学的関与を明らかとする。このような病態を有するこの実験動物は、川崎病の慢性期における血管病変のリモデリングや動脈硬化病変への進展をprospectiveに検討していく上で極めて有用な実験モデルと考