

図2 冠動脈枝別の血流パターン

A : LAD flow pattern, B : LCX flow pattern, C : RCA flow pattern

LAD : 左前下行枝, LCX : 左回旋枝, RCA : 右冠動脈

循環，冠循環障害に伴う臨床の諸問題につき概説する。

## 冠循環の基礎

冠循環は，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きわ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ため，他の臓器・組織と違い，おもに拡張期に血液が灌流される。したがって，心筋壁厚に差がある右室と左室では冠動脈の血流のパターンに違いが認められる。まず心筋壁の厚い左冠動脈では，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ため，血流速度は低下ないし停止する。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2）。一方，右冠動脈はその灌流支配領域が狭く，おも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液が流れやすい。そのため，左冠動脈に比し収縮期の血流成分も大きくなる（図2）。しかし，右室圧増高に伴う右室心筋肥大や右冠動脈が左室心尖部領域を灌流するよう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との間で大きな差異が認められる。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局限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60～130 mmHg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<sup>2)</sup>。しかし，冠動脈灌流圧が60 mmHg以下に低下すると直線的に減少し，20 mmHgにて血流量は0となる。したがって，右房圧が20 mmHg以上の血行動態にならない限り冠動脈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ないが，成人に比し有意に低いことが予想される。とくに乳幼児で顕著であり，50 mmHg程度までは自動調節能が働くのではないかと推察する。つまり，拡張期圧が50 mmHg以下の状態が長期に持続することにより，心筋虚血が惹起される可能性を示唆する。

## 冠循環に及ぼす血行力学的要因

血管は血流や血圧を介して絶えずメカニカルストレスを受けている。血管内皮細胞には，血流に起因する剪断応力（shear stress）と血圧の変化による伸展張力（cyclic strain）が作用する。中でも，

冠循環を制御しているもっとも重要な因子は shear stress である。血管内皮細胞は shear stress と cyclic strain の両方の影響を、また、血管平滑筋細胞は cyclic strain の影響を受ける。

Shear stress の低下は血管内皮細胞機能を低下させ、本来、血管内皮細胞が有している血管収縮・拡張作用、抗血栓作用、抗線維化作用、抗炎症作用、抗動脈硬化作用、抗酸化作用、抗接着作用などを減弱させ、病的状態を惹起する。とくに冠動脈瘤内では、臨床上、抗血栓作用の低下による血栓形成および、それに伴う心筋梗塞が大きな問題となる。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>2</sub>や一酸化窒素 (NO) の産生障害<sup>3)4)</sup>を惹起し、血小板凝集能を亢進させる。また、組織因子 (tissue factor: TF) 活性<sup>5)</sup>や human protease-activated receptor-1 の発現の増加を促し<sup>6)</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>7)</sup>。さらに、shear stress の低下に伴う組織プラスミノゲンアクチベータ (tissue-type plasminogen activator: t-PA) の産生障害<sup>6)8)</sup>や、プラスミノゲンアクチベータインヒビター-1 (plasminogen activator inhibitor-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。

Shear stress が血管内皮細胞に影響を及ぼす機序についても徐々に解明されてきており、現在までに shear stress のセンシングにかかわるメカノセンサー部位として、K<sup>+</sup>・Ca<sup>2+</sup>イオンチャネル<sup>9)10)</sup>、細胞膜表面に分布するグリコカリックス<sup>11)</sup>、G 蛋白共役受容体<sup>12)</sup>、血小板内皮細胞接着-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1: PECAM-1)<sup>13)</sup>、一次線毛<sup>14)</sup>などが報告されている。

一方、cyclic strain にかかわるセンシングでは、SA イオンチャネル (stretch-activated ion channel) が中心的な役割をはたしているとされている<sup>15)</sup>。

## 冠循環動態の評価法およびその臨床応用

超音波プローブを装着したガイドワイヤーにより shear stress や CFR (coronary flow reserve) を算出し臨床に供することは、障害された冠循環動態を評価するうえで有効である。一方、高感度圧センサーを装着したガイドワイヤーによる冠動脈内圧の測定も血行動態を把握するうえで重要であるが、本稿ではその詳細は割愛する。

### 1. shear stress

ドプラガイドワイヤーは直径0.014インチのガイドワイヤーの先端に周波数15 MHzの超音波プローブを装着し、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。ドプラガイドワイヤーより得られる時間平均血流速度 (time-averaged peak flow velocity, 以下APVと略す)<sup>16)</sup>、および冠動脈造影またはIVUS (intravascular ultrasound) から得られる血管径を用いて、以下のように shear stress の近似値を求めることが可能である。

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

$$[\mu (\text{血液粘度}) = 3 \text{ cp} (\text{cp} = 0.003 \text{ Pa} \cdot \text{sec}, 1 \text{ Pa} = 10 \text{ dyne/cm}^2)^{17)}, R: \text{血管の半径}]$$

なお、ドプラガイドワイヤーを用いて血流速度を正確に測定するためには、超音波ビームの方向と血流方向を可能な限り平行にすることが重要である。計測できる血流速度は血管のほぼ中央部での値であり、血管壁近傍では中央部よりも低下している。したがって、算出した shear stress は血管中央部での値であり、実際の血管壁に影響を及ぼす shear stress の値はより低い値となる。

### 2. 冠動脈障害部位の違いによる shear stress の検討

Shear stress が低下するのは冠動脈瘤内、とくに瘤径の大きい巨大冠動脈瘤内、巨大冠動脈瘤遠位部および有意な狭窄性病変の遠位部などである。

表1 瘤内における血流パターン, 時間平均血流速度 (APV), shear stress

	n	血流パターン	APV (cm/秒)	shear stress (dyne/cm <sup>2</sup> )
小冠動脈瘤群	44	100% pulsatile	23.1 ± 3.8	42.2 ± 5.1
中冠動脈瘤群	36	77.8% pulsatile 22.2% turbulent	18.5 ± 4.6	38.6 ± 7.8
巨大冠動脈瘤群	21	4.8% pulsatile 95.2% turbulent	8.6 ± 2.8*	4.2 ± 2.8*

\*: p &lt; 0.05 vs. 他冠動脈瘤群

表2 瘤の末梢における血流パターン, 時間平均血流速度 (APV), shear stress

	n	血流パターン	APV (cm/秒)	shear stress (dyne/cm <sup>2</sup> )
小冠動脈瘤群	43	100% pulsatile	23.5 ± 3.2	48.3 ± 4.9
中冠動脈瘤群	34	77.8% pulsatile 22.2% turbulent	19.2 ± 3.8	43.8 ± 5.9
巨大冠動脈瘤群	18	4.8% pulsatile 95.2% turbulent	10.2 ± 3.2*	12.1 ± 3.2*

\*: p &lt; 0.05 vs. 他冠動脈瘤群

### 1) 冠動脈病変の認められない部位における shear stress

冠動脈枝別にAPVと冠動脈内径より shear stress を算出した。なお、血液粘度は一定であるのものと算出した。枝別に有意差はなく、全対象枝における shear stress は  $56.8 \pm 6.8$  dyne/cm<sup>2</sup>であった<sup>18)</sup>。平均値+2標準偏差値より、この方法による健常冠動脈での shear stress の基準値は40 dyne/cm<sup>2</sup>以上と設定した。しかし、これはあくまでも血管中央部における血流速度から導き出した値であり、血管壁に近い部位での血流速度はより低い値であり、本来の shear stress もこの値よりもっと低い値であることが予想される。生理的には、動脈内皮には20 dyne/cm<sup>2</sup>前後、静脈内皮には1~6 dyne/cm<sup>2</sup>前後の shear stress が作用している。

### 2) 大きさの違う冠動脈瘤内における shear stress

小冠動脈瘤群 (5歳未満では内径4 mm未満, 5歳以上では近傍の健常内径の1.5倍未満), 中冠動脈瘤群 (5歳未満では内径4 mm以上8 mm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), 巨大冠動脈瘤群 (5歳未満では内径8 mm超, 5歳以上では近傍の健常内径の4倍以上) で比較検討

してみると、巨大冠動脈瘤内では有意に shear stress の低下が認められた。さらに、巨大冠動脈瘤内では全例ともに flow pattern は乱流であり、shear stress のベクトルにも大きな影響が及ぼされ血管内皮細胞機能をさらに低下させる要因となる<sup>18)</sup>(表1)。

### 3) 拡張病変より遠位部における shear stress

瘤の末梢で画像上、健常血管と思われる部位における shear stress を検討してみると、瘤内と同様に瘤の末梢でも小冠動脈瘤群, 中冠動脈瘤群に比し巨大冠動脈瘤群では有意に shear stress は低下し、末梢部位における血管内皮細胞機能の低下が強く示唆された<sup>18)</sup>(表2)。

以上のことから、巨大冠動脈瘤が存在することにより、有意な狭窄性病変を合併していなくてもその遠位部の血管内皮細胞機能は低下していることが予想される。さらに、狭窄性病変を合併すれば内皮細胞機能の低下はより増悪する。

### 4) 有意狭窄病変の末梢における shear stress

負荷心筋シンチグラム所見から、狭窄性病変を心筋虚血を伴う冠動脈狭窄群 (虚血群) と心筋虚血を伴わない狭窄群 (非虚血群) に分類し、shear stress を算出して比較検討した。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

表4 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/秒)	血管抵抗 (安静時)	冠内圧 (負荷時) (mmHg)	APV (負荷時) (cm/秒)	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

APV: 時間平均血流速度

表3 狭窄性病変の末梢部における時間平均血流速度 (APV), shear stress

	n	APV	shear stress
虚血群	31	13.2 ± 3.4*	14.3 ± 2.8*
非虚血群	43	48.7 ± 4.8	39.7 ± 5.4

\*:  $p < 0.05$  vs. 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が認められている。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ケースが多く、このような症例の狭窄性病変の評価は形態学的評価だけでは十分ではない。表3に示すように、虚血群における shear stress は非虚血群に比し有意に低下し、かつ、基準値を逸脱していた。shear stress の低下は血管内皮細胞機能の低下を意味し、狭窄部より末梢部位における冠循環動態の障害を示唆する。

### 末梢冠循環動態の評価

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。冠血流量は冠血流速度とよく相関するので、APV・平均冠動脈内圧比より一種の末梢血管抵抗を算出することが可能である。圧およびドプラセンサーが装着されたワイヤー (ComboWire®, VOLCANO corporation) を用いて、冠動脈造影 (coronary angiography: CAG) にて異常の認められなかった冠動脈枝を対象に、安静時および血管拡張時の末梢血管抵抗を算出した。安静時は4.0, 血管拡張時は2.0をこの方法での末梢血管抵抗の基準値として設定し、これを上回る値を異常値とした (表4)。

### 冠循環障害を合併した患者の臨床における諸問題

川崎病による冠動脈障害に伴い、臨床的な諸問題が惹起される。大きく分けて、冠動脈瘤を主体とする拡張性病変に認められる血栓形成と有意な狭窄性病変 (閉塞性病変を含む) に認められる心筋虚血である。

#### 1. 冠動脈瘤内での血栓形成

冠動脈瘤径が大きければ大きいほど瘤内の血流速度は低下し、血流パターンも拍動流から乱流に変わり、それに伴い shear stress は低下する。川崎病の急性期には血小板数の増加および血小板機能の亢進が持続し、血液の面からみれば凝固しやすい状態となる。そのうえ、血管の炎症による血管内皮細胞機能の低下、さらに、瘤の形成という冠動脈形態の変化に伴う shear stress の低下による血管内皮細胞機能障害が加わり、血栓が容易に形成されやすい状態となる。血栓には、high shear stress 下 (狭窄性病変) で形成される血小板を中心とした動脈血栓と、low shear stress 下 (冠動脈瘤内) で形成されるトロンビン生成亢進によるフィブリン形成が主体となって形成される静脈血栓とに大別される。瘤内で認められるのは静脈血栓であり、これはアスピリンを主体とする抗血小板療法では十分ではなく、ワルファリンによる抗凝固療法が必要となる。ワルファリンの適応は、瘤の最大径ばかりでなく形態も大いに考慮しなくてはならないが、shear stress の面からみれば6 mm以上の冠動脈瘤に対してはワルファリン療法 [プロトロンビン時間/国内標準比 (prothrombin time/

international normalized ratio:PT/INR):1.6~2.5]が必要となる場合がある。また、瘤内に浮遊血栓が形成された場合には血栓溶解療法の適応となる。瘤径が大きい場合には超音波心断層法などによる経時的な経過観察が重要となる。

## 2. 狭窄性病変に伴う心筋虚血

川崎病の回復期以降、冠動脈瘤の入口部、出口部および瘤間に狭窄性病変（閉塞性病変を含む）が出現することがある。これは、障害された冠動脈内膜の増殖により拡大部分を修復しようとする血管再構築の際に、内膜の過増殖により出現するものと考えられる。これらの部位は病変形成後数年の経過で石灰化が出現し、症例によっては血管が全周性に石灰化病変に覆われることも少なくない。有意な狭窄性病変部位では、血流速度の増加および血管径の縮小によりshear stressは亢進する。一方、狭窄部位の数mm遠位部では血流速度はきわめて低下し、flow patternも乱流となり、shear stressは低下する。さらに内圧も低下し、cyclic strainも低下することが予想され、これによる血管内皮細胞および血管平滑筋細胞機能への悪影響も示唆される。血流速度の低下は血流量の低下を意味し、灌流圧の減少と相まって心筋への血液灌流量は有意に低下し、心筋虚血が惹起される。

心筋虚血を伴う狭窄性病変の解除には、発症より数年以内の症例で有意な石灰化を伴っていなければ経皮的古典的バルーン血管形成(plain old balloon angioplasty:POBA)が、一方、発症より数年以上経過し有意な石灰化を伴っていればロータブレータが有用である<sup>19)20)</sup>。POBAおよびロータブレータを施行した際、必要に応じてステントの挿入を行うことがあるが、適応となるのはおおむね中学生以降と考える。なお、有意な心筋虚血を合併し、かつ、カテーテル治療の適応にない症例では冠動脈バイパス(coronary artery bypass grafting:CABG)術が考慮される。

## 3. 末梢冠循環障害に伴う心筋虚血

病初期に冠動脈拡張(小瘤を含む)が認められ、その後、画像上regressionしたと診断された冠動脈枝における末梢血管抵抗を検討した。54枝を対象に検討した結果、安静時における末梢血管抵抗は全例正常範囲内であったが、末梢血管充血時には54例中7例において異常が認められた。そのうち3枝では数年後の検査においても異常値を呈し、さらに、これらの症例では負荷心筋シンチグラムにて心筋虚血の存在が認められた<sup>21)</sup>。このことは、epicardial coronary arteryが拡張後に画像上regressionするような症例でも、微小循環障害は約5%に残存することを意味する。健常と思われるepicardial coronary arteryの症例でも微小冠循環障害が存在するという報告もある<sup>22)</sup>。したがって、瘤を形成するような強い血管障害が残存する冠動脈枝では、微小循環障害を有する確率はさらに高いことが危惧される。微小循環障害の原因は定かではないが、微小血栓、血管炎に伴う微小血管障害などによることが推察される。

## 4. 遠隔期における冠動脈障害部位以外の血管内皮細胞機能

冠動脈に後遺症を合併せずに治癒する多くの川崎病患者の遠隔期の血管内皮細胞機能が、健常者と同じかどうか問題となっている。冠動脈障害を合併した患者では障害病変部での血管内皮細胞機能の低下のみならず、画像上、健常と思われる部位でも血管内皮細胞機能は低下しているとの報告が散見される<sup>23)24)</sup>。今後、さらなる検討が必要であるが、障害を受けた部位以外でも内皮細胞機能が低下していることが推察され、このような症例では成人期に至り、生活習慣病の合併などによる粥状動脈硬化の発症が危惧される。

## おわりに

川崎病およびその後遺症の本態は血管内皮細胞および、その血管平滑筋細胞の傷害にあると考える。今後、基礎および臨床研究を重ねその秩序を



明らかにし、さらに、ナノテクノロジーを用いた傷害細胞への直接的な治療法の導入なども視野に入れて治療戦略を構築していく必要がある。

## 文 献

- 1) 中村好一 全国調査成績から見た最近の川崎病の動向. 小児内科 41:9-13, 2009
- 2) 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* 45:804-815, 1979
- 3) 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* 224:808-814, 1996
- 4) Papadaki M, Tilton RG, Eskin SG et al.: Nitric oxide production by smooth muscle cells: modulation by fluid flow. *Am J Physiol* 273:H6616-H6626, 1998
- 5) 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* 21:157-162, 2001
- 6) 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* 83:1027-1034, 1998
- 7) Malek AM, Jackman R, Rosenberg RD et al.: Endothelial expression of thrombomodulin is reversibly regulated by fluid shear stress. *Circ Res* 74:852-860, 1994
- 8) 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* 17:1512-1516, 1997
- 9) Olesen SP, Clapham DE, Davies PF: Haemodynamic shear stress activates a K<sup>+</sup> current in vascular endothelial cells. *Nature* 331:168-170, 1988
- 10) Yamamoto K, Korenaga R, Kamiya A et al.: P2X (4) receptors mediate ATP-induced calcium influx in human vascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279:H285-H292, 2000
- 11) Yao Y, Rabodzey A, Dewey CF Jr.: Glycocalyx modulates the motility and proliferative response of vascular endothelium to fluid shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H1023-H1030, 2007
- 12) White CR, Frangos JA: The shear stress of it all: the cell membrane and mechanochemical transduction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362:1459-1467, 2007
- 13) Tzima E, Irani-Tehrani N, Kisses WB et al.: A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress. *Nature* 437:426-431, 2005
- 14) Hierck BP, Van der Heiden K, Alkemade FE et al.: Primary cilia sensitize endothelial cells for fluid shear stress. *Dev Dyn* 237:725-735, 2008
- 15) Ando J, Yamamoto K: Vascular mechanobiology-endothelial cell responses to fluid shear stress. *Circ J* 73:1983-1992, 2009
- 16) Ogawa S, Ohkubo T, Fukazawa R et al.: Estimation of myocardial hemodynamics before and after intervention in children with Kawasaki disease. *J Am Coll* 43:653-661, 2004
- 17) Dinner U: Properties of flowing blood. *Cardiovascular Fluid Dynamics*, Dinner U ed., CRC Press, Boca Roton, 23-54, 1981
- 18) 小川俊一: レオロジーから見た冠状動脈の血流動態特性. 日児誌 113:1769-1778, 2009
- 19) Ogawa S, Fukazawa R, Ohkubo T et al.: Silent myocardial ischemia in Kawasaki disease: evaluation of percutaneous transluminal coronary angioplasty to coronary arterial stenosis in Kawasaki disease. *Circulation* 96:3384-3389, 1997
- 20) 横井宏佳: カテーテル治療. 日本臨牀 66:373-379, 2008
- 21) Ogawa S, Fukazawa R, Kamisago M et al.: Estimation of myocardial ischemia caused by coronary micro circulatory disturbance after Kawasaki disease. *Eur Heart J* 29 (Suppl.):78-79, 2008
- 22) Muzik O, Paridon SM, Singh TP et al.: Quantification of myocardial blood flow reserve in children with a history of Kawasaki disease and normal coronary arteries using Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol* 28:757-762, 1996
- 23) Mitani Y, Okuda Y, Shimpo H et al.: Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki disease. *Circulation* 96:454-461,

1997

- 24) Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T et al.: Coronary endothelium dysfunction after Kawasaki disease: Evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. J Am Coll Cradiol 31:1074-1080, 1998

著者連絡先

〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5  
日本医科大学附属病院小児科  
小川俊一

第9回鳥取大学小児神経学入門講座・第30回米子セミナーのお知らせ

- 会 期 平成23年9月23日(金)～24日(土)  
会 場 鳥取大学医学部臨床講義棟・ほか
- 小児神経学  
入門講座
- ①小児の神経変性疾患の鑑別  
大野耕策(鳥取大学医学部脳神経小児科)
  - ②小児てんかんの治療  
平岩里佳(東部鳥根医療福祉センター)
  - ③脳波の読み方  
前垣義弘(鳥取大学医学部脳神経小児科)
  - ④学習障害, とくに発達性読み書き障害の診療  
小枝達也(鳥取大学地域学部)
  - ⑤よくみる小児神経疾患の画像  
金崎佳子(鳥取大学医学部放射線科)
  - ⑥小児のリハビリテーション  
北原 侑(鳥取県立総合療育センター)
  - ⑦グループレクチャー
  - ⑧教育講演「小児の認知機能に関する生理学的研究: 刺激や解析法の工夫を通じて歩んできたこと」  
稲垣真澄(国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所知的障害研究部)
- 米子セミナー
- ①症例検討会(演題募集)
  - ②画像検討会(演題募集)
- 事務局 鳥取大学医学部脳神経小児科 担当: 近藤章子  
TEL 0859-38-6777 FAX 0859-38-6779  
URL: <http://www.med.tottori-u.ac.jp/dcn/>  
E-mail: [neuropediatrics\\_tottori@yahoo.co.jp](mailto:neuropediatrics_tottori@yahoo.co.jp)

## 冠動脈障害を有する川崎病既往者の冠循環動態 および侵襲的治療前後の冠循環動態を考察する

小川 俊一<sup>1</sup>, 落 雅美<sup>2</sup>

Ogawa S, Ochi M: Consideration of coronary hemodynamics in Kawasaki disease patients with coronary artery lesions and estimation of hemodynamic change before and after surgical treatment. J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 66-74

### I. はじめに

川崎病の主たる病態は、全身の血管炎であり、最近の初期治療法の改善により冠動脈障害は減少傾向にあるが、未だに、冠動脈拡大が2.3%、冠動脈瘤が1.0%、巨大冠動脈瘤が0.35%、さらに冠動脈狭窄が0.06%に認められている<sup>1)</sup>。川崎病の原因は不明であるが、本邦では病歴から川崎病であったと考えられる最も早期の症例は1950年と報告されており<sup>2)</sup>、戦後の病氣と考えられる。戦後日本にもたらされた食・住環境の変化、大気汚染などの環境の変化、予防接種などが間接的要因として候補に上がる。なお、現在成人に達した川崎病既往者はすでに10万人を超え、その多くが急性期治療としてγグロブリン大量療法を受けていない。その当時の冠動脈障害発生率である20%という数字を当てはめてみると、すでに約20,000人が冠動脈後遺症を抱えて成人期を過ごしていることになる。

川崎病の冠動脈障害は冠動脈瘤を主体とする拡張性病変、瘤前後または瘤間に存在する狭窄性病変、および瘤内の血栓閉塞に伴う閉塞性病変、そこに側副血行路が関与し、複雑な冠血行動態を呈する。さらに、成人期に達すると生活習慣病が加わり、粥状動脈硬化症の合併が危惧される。

本稿では冠動脈障害を有する川崎病既往患者の冠循環動態を明らかにし、現在外科的治療として行われているCABG術前後および当院にて行っている冠動脈瘤縫縮術前後における冠血行動態につき概説する。

### II. 川崎病における冠動脈障害の特徴

#### 1. 川崎病の急性期から回復期に認められる冠動脈障害の特徴

冠動脈瘤を主体とする拡張性病変である。現在、免疫グロブリン大量療法を中心とする初期治療の効果により冠動脈瘤の発生頻度は減少した。急性期において特に問題となるのはいわゆる巨大冠動脈瘤(巨大冠動脈瘤の定義:5歳未満では内径8 mm超,5歳以上では近傍の健常内径の4倍以上)の合併である。やや発生頻度は減少傾向にあるが、現在でも瘤内血栓閉塞による急性心筋梗塞や、瘤の急激な増大に伴う破裂などにより致命的となる場合もある。

#### 2. 回復期以降、発症より数年内の経過

冠動脈瘤の入口部、出口部、複数の冠動脈瘤があればその瘤間、さらに稀には瘤内に狭窄性病変が出現する場合がある。血管炎の後には血管炎修復のためのpositive remodelingが惹起される。病理組織学的には中膜の血管平滑筋の内膜への迷入および増殖、さらに壁に血栓の基質化などが相まって内膜の肥厚がもたらされる。一方、内膜の急激な過増殖が起こることにより狭窄性病変が出現し、狭窄の程度によっては有意な心筋虚血病変が惹起される。また、瘤内の血栓による完全閉塞や側副血行路の形成、さらに、微小血栓による閉塞や血管炎に伴う微小血管内皮細胞傷害などによると考えられる微小冠循環障害<sup>3,4)</sup>などさまざまな病変を抱える。

#### 3. 発症より数年後以降の遠隔期

発症数年後には冠動脈病変部位を中心に更なる血管再構築が起こり、石灰化も加わり、障害部位はscleroticな病変に変化していく。このような冠動脈障害を合併する患者では、成人期になり肥満、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、高尿酸血症、喫煙などの動脈硬化の発症・進展の危険因子を有することにより粥状動脈硬化を合併し、acute coronary syndromeを発症することが危惧される。

<sup>1</sup> 日本医科大学小児科(〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5)。

<sup>2</sup> 同心臓血管外科



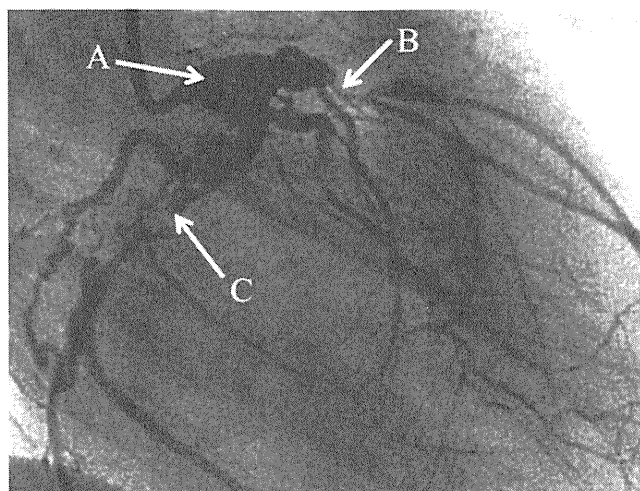


図1 川崎病後の冠動脈後遺症  
A: 冠動脈瘤, B: 狭窄性病変, C: 完全閉塞後の再疎通

以上、川崎病の冠動脈病変は急性期から遠隔期にかけて多彩である。川崎病の冠動脈病変は1枝に限らず複数枝にわたり、また1枝に孤立する病変ばかりでなく、複数カ所存在することも多く、非常に複雑な冠血行動態を呈する。このような複雑な冠循環動態の把握は通常の画像診断だけでは不十分であり、レオロジーの面からの機能的評価が重要となる(図1)。

### III. 冠動脈障害を有する症例の冠循環動態の機能的評価

高感度圧センサー (RadiMedical社製のPressure Wire™) または、超音波探触子を装着したガイドワイヤー (FloWire XT, Cardiometrics Inc.) や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) を用いて、冠血行動態を評価することは診断ばかりでなく、治療法の決定や治療効果の判定にも極めて有用である。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

小児における健常冠動脈の血流波形、APV (time-averaged peak flow velocity), CFR (coronary flow reserve)

の基準値を示す(表2)。われわれの検討では枝別および年齢の違いによる諸値に有意差は認められず、小児におけるAPVの基準値を15 cm/secに、CFRの基準値を2.0に設定した<sup>5)</sup>。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<sup>6-8)</sup>、小児における値は成人領域の値と同じであり、小児期から成人期にかけて年齢による差異はないことが確認された。

さらに、APVおよび血管径から以下の近似式にてshear stressを算出することが可能である。剪断応力 (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メカニカルストレスである。

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

なお、 $\mu$  (血液粘度) = 3 cp (cp = 0.003 Pa·sec, 1 Pa = 10 dyne/cm<sup>2</sup>)<sup>9)</sup>, R: 血管の半径

冠動脈枝別に検討したが有意差はなく、40 dyne/cm<sup>2</sup>をこの方法における小児の基準値とした(表2)。なお、われわれが測定できる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。従って血管壁に近い部位のshear stressはより低い値となる。

#### 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。

健常と思われる各冠動脈枝に挿入し、FFRmyoを算出した<sup>5)</sup>(表3)。冠動脈枝別および年齢の違いによる差異は認められず、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>10)</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からみた最小の血管内腔断面積3.0 mm<sup>2</sup>、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<sup>11)</sup>、

表1

用いる方法	検討した指標
Flow wire	血流波形, APV, 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 としてのそれぞれの指標 (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)

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 (cm/sec)		CFR
				安静時	負荷時	
左前下行枝群	132	11.3±3.2	100% pulsatile	23.11±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

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 <sup>2</sup> )
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

表 3

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

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 (安静時)	抗冠内圧 (負荷時) (cm/sec)	APV (負荷時) (mmHg)	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

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。

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。われわれは冠血流量とよく相関するAPVを用いてAPV・平均冠動脈内圧比を算出し一種の末梢血管抵抗として臨床に供している。安静時および血管拡張時の末梢血管抵抗を算出した。安静時は4.0、血管拡張時は2.0をこの方法による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3)。

4. 冠動脈障害の違いによる冠血行動態の変動

(1) 有意な狭窄性病変を合併していない冠動脈瘤内およびその遠位部における血行動態

① 瘤内における血行動態

瘤内(拡張性病変内)の血行動態を見てみると、小冠動

脈瘤(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)内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(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)内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、巨大冠動脈瘤ではほぼ全例が乱流パターンを呈し、APVは10cm/sec以下、CFRは1.5以下、shear stressも10dyne/cm<sup>2</sup>以下と有意に低下した<sup>12)</sup>。また、末梢血管抵抗もほとんどの症例で異常値を呈した。しかし、FFRmyoにおいては有意な変動は認められなかった(表4)。

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

表 4

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 <sup>2</sup> )	FFRmyo	血管抵抗	
							安静時	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&lt;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 <sup>2</sup> )	FFRmyo	血管抵抗	
							安静時	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&lt;0.05 vs. 他冠動脈瘤群

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傷害に加えて、血行動態の異常に伴う内皮細胞傷害も相まって、巨大瘤内では重篤な血管内皮細胞傷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 I<sub>2</sub> や NO の産生障害<sup>13, 14)</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<sup>15)</sup> や human protease-activated receptor-1 の発現の増加を促し<sup>16)</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>17)</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>16, 18)</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。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。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。

## 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、形状の如何にかかわらず有意な狭窄性病変がな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なくとも灌流血量の低下に伴う血管内皮機能障害、心筋虚血、さらに微小循環障害の存在が示唆された(表4)。

## ③ 狭窄性病変の遠位部における血行動態

負荷心筋シンチ所見より心筋虚血を伴う冠動脈狭窄群と心筋虚血を伴わない狭窄群に分類し、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約10%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ケースが多く、このような症例の狭窄性病変の評価は形態学的評価だけでは十分ではない。表5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5)。以

表5 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

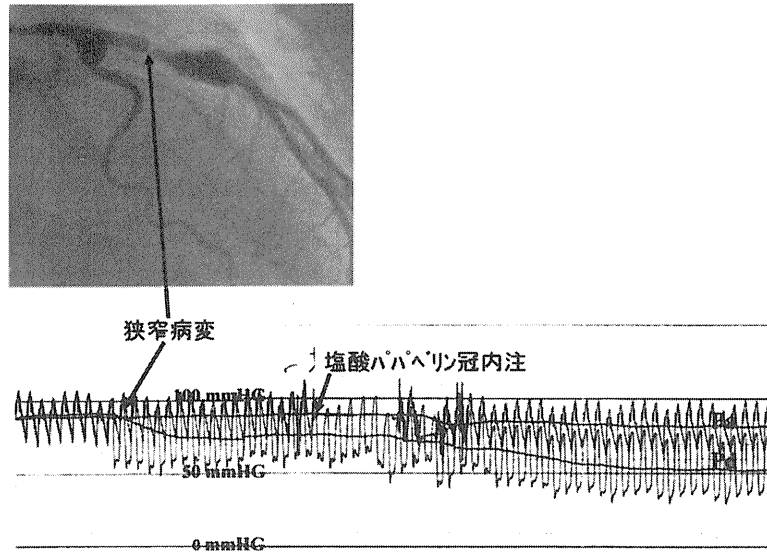


図2 狭窄性病変における FFRmyo を用いた重症度の評価

左前下行枝の瘤間に約 90%の局所性狭窄が認められる。

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

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. さらに灌流圧も低下しているが, それを上回る灌流血液量の低下が起こり, 末梢の血管抵抗は上昇すると考える. 狭窄性病変を評価する上において用いる指標としては 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優れている(図2).

#### IV. 川崎病既往者の成人期における問題点

慢性持続性血管炎は動脈硬化発症の危険因子の一つである. 従って全身性血管炎である川崎病既往者が成人期を迎えた際に, 健常人に比して有意に動脈硬化を合併しやすいかどうか問題となる. 病初期より冠動脈病変を合併していない症例は, 発症後約 10 年程度の経過観察しかなされておらず, これに関しては十分な evidence は得られていないが, 否定的な見解が大勢を占める. しかし,

川崎病による後遺症としての冠動脈病変が残存した症例では遠隔期においてもその病変部位に軽微な慢性持続性血管炎が存在するとの報告<sup>19)</sup>が散見され, 残存した冠動脈病変部位を中心に動脈硬化が惹起されやすい状態にあることが推察される.

#### 1. 動脈硬化病変の検討

血管内エコーや MRI などの画像診断の進歩により冠動脈壁の形態を中心に動脈硬化病変の検討が比較的容易に行われるようになった. 冠動脈障害が認められなかった群では, 血管壁の肥厚は観察されていないが, 一過性の拡大後の退縮例も含め, 冠動脈に拡張病変があった症例では, 同部位に内膜, 中膜の肥厚が存在し, 動脈硬化の存在が示唆され<sup>20)</sup>. さらに冠動脈瘤の組織所見においては進行した粥状動脈硬化病変が観察されている<sup>21)</sup>. 一方, 冠動脈病変を有した症例における病変部以外の冠動脈での病理組織学的所見は明確には示されていないので, それらの部位での動脈硬化の有無を論ずることはできない. なお, 川崎病における冠動脈瘤の形成部位と成人領域での動脈硬化病変の初発部位はほぼ一致してお

表6 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		CFR		Shear stress		FFRmyo		血管抵抗	
		術前	術後	術前	術後	術前	術後	術前	術後	術前	術後
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&lt;0.05 vs. 術後

り、たとえ、瘤以外の部位は問題ないとされたとしても、瘤の部分に存在する動脈硬化性病変を初発部位として、徐々に他の冠動脈壁に拡大していく可能性は否定できない。

## 2. 血管内皮機能の検討

血管内皮機能の低下と動脈硬化は同義ではないが、内皮機能の低下は動脈硬化の存在を強く示唆する。アセチルコリン、硝酸イソソルビドなどの血管拡張薬負荷前後での血管径や血流量の変化が検討されている。侵襲的方法としては、冠動脈造影、冠動脈内エコー、flow wireなどを用いて、また、非侵襲的方法としてはポジトロンCT (PET)や、上腕動脈の血管拡張能(flow-mediated vasodilatation: FMD)などの方法を用いて検討されている。PETの評価では、冠動脈障害の合併の有無を問わず、内皮機能は低下しているとの報告<sup>22)</sup>もあるが、一過性拡大後の退縮例を除き、冠動脈に障害が認められなかった症例の内皮機能は大方正常である<sup>20, 23, 24)</sup>。最近、動脈瘤の消退後、何年も経過した後に、急性心筋梗塞を併発したとの症例報告が散見される<sup>25, 26)</sup>。従って、一旦認められた、冠動脈の拡張性病変を有する症例においては、たとえ画像上冠動脈内腔は正常化したといっても、動脈硬化は発症し、さらにその進展に伴い、成人期以降に虚血性心疾患が惹起される可能性を内在していることを念頭に置くべきである。

一方、冠動脈障害が残存した症例では血管内皮細胞の機能は有意に低下し、動脈硬化の合併を示唆している<sup>20, 23)</sup>。さらに、動脈瘤を合併したような重症例では、病変部以外でも血管内皮機能障害の存在が示唆され<sup>23, 27)</sup>、動脈硬化を合併している可能性が危惧される。ただし、冠動脈病変以外の血管の動脈硬化の合併については更なる詳細な検討が必要である。

また、川崎病では冠動脈障害が重いほど狭窄性病変に進行していく頻度が高いことも報告されている<sup>28)</sup>。狭窄性病変の進行だけでも虚血性心疾患を合併する可能性が高くなるのに、そこに、動脈硬化が加味されることにより、より重症化することが懸念される。

## V. 心筋虚血の責任冠動脈に対する外科的治療前後の冠循環動態の評価

APV, CFR, shear stress, FFRmyo, 末梢血管抵抗の

各指標を用いて、冠動脈外科治療前後での冠血行動態を評価した。

### 1. CABG 術前後の冠循環動態

CABG(coronary bypass graft)術10例における術前後の評価を行った。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<sup>29)</sup>。当院ではCABG術を施行する際にnative flowは残存させる術式を取っている。術後もnative flowが残存している症例を対象にバイパス血管ではなくnative flowの認められる血管よりワイヤーを進め、吻合遠位部の冠循環動態の評価を行った。画像上、全例においてCABG吻合部における狭窄性病変の出現は認められなかった。さらに、機能的評価においても、血流パターン、APV, CFR, shear stress, FFRmyo, 末梢血管抵抗のいずれにおいても改善が認められ、的確なCABG術により冠循環動態の改善もたらされることが確認できた(表6, 図3)。

### 2. 縫縮術前後の冠循環動態

当院では有意な狭窄性病変を合併していない巨大冠動脈瘤を有する症例でその末梢に心筋虚血が認められ、かつ、川崎病発症より数年以内で、病変部位に有意な石灰化を伴っていない症例に対し、冠動脈瘤の縫縮術を施行している。有効な縫縮により、血流速度を増加させることによりshear stressが改善し、それに伴い血管内皮機能が改善し、血栓形成が阻止され、ワーファリンから離脱することが可能となる。CABG術と同様に術前には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症例でも、十分な縫縮術が施行できた場合には、冠循環動態が改善され、症例によってはワーファリンからの離脱も可能となった(表6, 図4)。

## VI. まとめ

川崎病に合併する冠動脈瘤内、特に巨大冠動脈瘤内では血流は乱流となり、shear stressは有意に低下し、血管内皮機能の低下が示唆された。また、巨大瘤の末梢部では有意な狭窄性病変を合併していなくてもshear stressの低下、CFRの低下、末梢血管抵抗の増加が認められ、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。一方、有意な狭窄性病変の末梢部位で

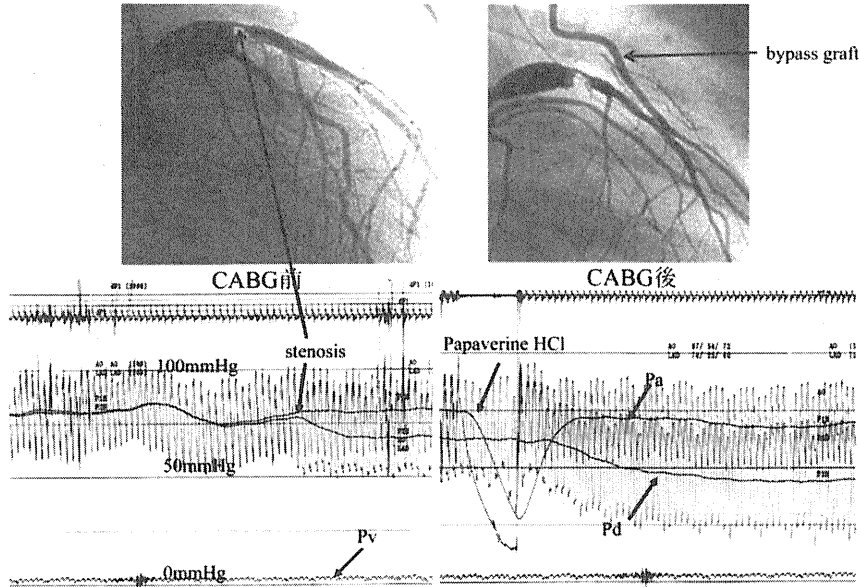


図3 CABG術前のFFR<sub>myo</sub>を用いた狭窄病変の重症度の評価  
 6歳男児、1歳児に川崎病に罹患、瘤遠位部に比較的長い約90%の狭窄性病変が認められ、左室の前・中隔壁に心筋虚血が認められた。FFR<sub>myo</sub>は0.63と異常値を呈した。CABG術の適応と判断し、LITA-LADのバイパス術を施行。術後のFFR<sub>myo</sub>は0.94と改善。  
 CABG: coronary bypass graft, LITA: left internal thoracic artery, LAD: left anterior descending artery

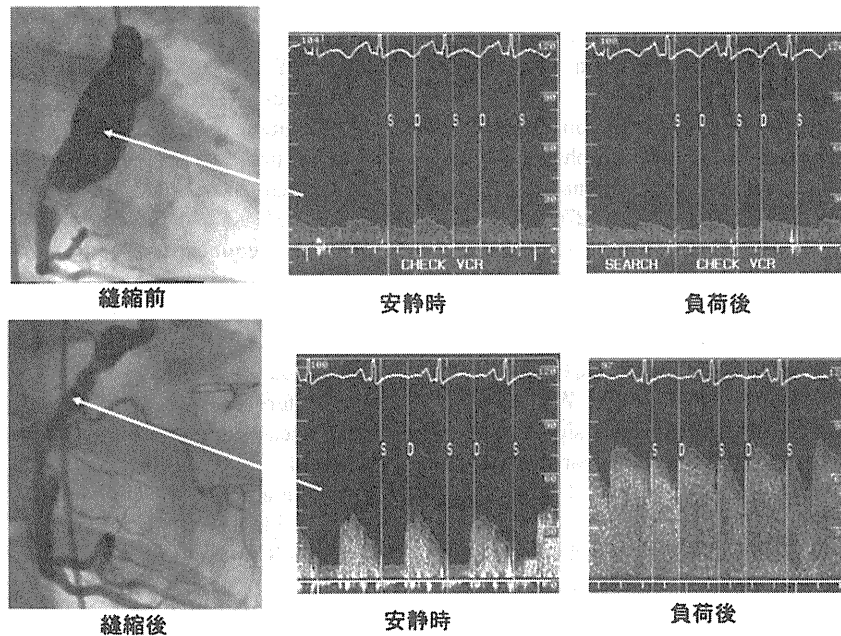


図4 冠動脈瘤縫縮術前後の血流パターン、APV、CFRの変動  
 A: 右冠動脈瘤、最大径は14 mmでAPVは10 cm/sec、CFRは1.0、血流パターンは乱流パターン。  
 B: 縫縮術を施行し、瘤の最大径は5 mmに縮小、それに伴いAPVは20 cm/sec、CFR 3.2、血流パターンも拍動流パターンとすべて正常に復し、ワーファリンより離脱可能となった。



は灌流血液量は減少し、内皮機能障害、心筋虚血が惹起され、さらに灌流圧の低下を凌駕する灌流血液量の低下が起こり、末梢の血管抵抗は上昇することが推察された。このような冠動脈病変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り、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、FFR<sub>myo</sub>、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ことが可能と考える。

文 献

- 1) 中村好一：全国調査から見た最近の川崎病の動向。小児内科 2009; 41: 9-13
- 2) 渋谷紀子：Kawasaki disease before Kawasaki disease。小児内科 2009; 41: 126-128
- 3) Ogawa S, Fukazawa R, Kamisago M, Ikegami E, Watanabe M, Hajikano M, Abe M, Watanabe M: Estimation of silent myocardial ischemia caused by coronary micro circulatory disturbance after Kawasaki disease. *Eur Heart J* 2008; 29 (Suppl): 78-79
- 4) Muzik O, Paridon SM, Singh TP, Morrow WR, Dayanikli F, Di Carli MF: Quantification of myocardial blood flow and flow reserve in children with a history of Kawasaki disease and normal coronary arteries using positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 757-762
- 5) Ogawa S, Ohkubo T, Fukazawa R, Kamisago M, Kuramochi Y, Uchikoba Y, Ikegami E, Watanabe M, Katsube Y: Estimation of myocardial hemodynamics before and after intervention in children with Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 653-661
- 6) Segal J, Kern MJ, Scott NA, King SB 3rd, Doucette JW, Heuser RR, Ofili E, Siegel R: Alterations of phasic coronary flow velocity in human during percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 276-286
- 7) Ofili EO, Kern MJ, Labovitz AJ, St Vrain JA, Segal J, Aguirre FV, Castello R: 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
- 8) Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, Bach RG, Wolford T, Bell CA, Segal J: Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translesional pressure-flow velocity relations in patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 449-458
- 9) Dinner U: Properties of flowing blood. in *Cardiovascular Fluid Dynamics*, ed by Dinner U, CRC Press, Boca Roton, 1981; 23-54
- 10) Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL: 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
- 11) Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, Suzuki K, Kawana M, Kasanuki H: Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: Relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation* 1999; 100: 250-255
- 12) Ohkubo T, Fukazawa R, Ikegami E, Ogawa S: Reduced shear stress and disturbed flow may lead to coronary aneurysm and thrombus formations. *Pediatr Int* 2007; 49: 1-7
- 13) Alshihabi SN, Chang YS, Frangos JA, Tarbell JM: 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: 808-814
- 14) 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
- 15) Grabowski EF, Reininger AJ, Petteruti PG, Tsukurov O, Orkin RW: Shear stress decreases endothelial cell tissue factor activity by augmenting secretion of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 157-162
- 16) Papadaki M, Ruef J, Nguyen KT, Li F, Patterson C, Eskin SG, McIntire LV, Runge MS: 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
- 17) Malek AM, Jackman R, Rosenberg RD, Izumo S: Endothelial expression of thrombomodulin is reversibly regulated by fluid shear stress. *Circ Res* 1994; 74: 852-860
- 18) Ueba H, Kawakami M, Yaginuma T: Shear stress as an inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation: Role of transforming growth factor-β1 and tissue-type plasminogen activator. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1512-1516
- 19) Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H, Aoki K, Ohashi H, Matsumura M, Kuroe K, Shimpo H, Nakano M, Komada Y: Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid—A late after Kawasaki disease. *Circulation* 2005; 111: 38-43
- 20) Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H: Long-term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: Vascular wall morphology and function. *Heart* 2000; 83: 307-311
- 21) Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S: Pathological study of postcoronary arteritis in adolescents and young adults: with reference to relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 138-142
- 22) Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, Iwado Y, Ito Y, Noriyasu K, Mabuchi M, Yoshinaga K, Kuge Y, Kobayashi K, Tamaki N: Altered myocardial flow reserve and endothelial function late after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2003; 142: 149-154
- 23) Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Eto G, Iemura M, Tsutsumi T, Kato H: Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1074-1080
- 24) Ikemoto Y, Ogino H, Teraguchi M, Kobayashi Y: Evaluation of periclinical atherosclerosis by flow-mediated dilation of the brachial artery and carotid artery analysis in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 782-786

- 25) Negoro N, Nariyama J, Nakagawa A, Katayama H, Okabe T, Hazui H, Yokota N, Kojima S, Hoshiga M, Morita H, Ishihara T, Hanafusa T: Successful catheter interventional therapy for acute coronary syndrome secondary to Kawasaki disease in young adults. *Circ J* 2003; **67**: 362-365
- 26) Tsuda E, Hanatani A, Kurosaki K, Naito H, Echigo S: Two young adults who had acute coronary syndrome after regression of coronary aneurysms caused by Kawasaki disease in infancy. *Pediatr Cardiol* 2006; **27**: 372-375
- 27) Mitani Y: Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 821-823
- 28) Kato H: Cardiovascular complications in Kawasaki disease: Coronary artery lumen and long-term consequences. *Prog Pediatr Cardiol* 2004; **19**: 137-145
- 29) Ogawa S, Fukuzawa 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



## Dynamics of Reactive Oxygen Metabolites and Biological Antioxidant Potential in the Acute Stage of Kawasaki Disease

Tomoyo Yahata, MD; Chinatsu Suzuki, PhD; Akiko Hamaoka, MD;  
Maiko Fujii, MD; Kenji Hamaoka, MD

**Background:** The dynamics of oxidation/reduction control system activities using reactive oxygen metabolites (ROM) and biological antioxidant potential (BAP) in acute stage patients was evaluated to understand the mechanism of vascular injury and remodeling in Kawasaki disease (KD).

**Methods and Results:** ROM, BAP, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-1,2,6, and tumour necrosis factor- $\alpha$  in 19 KD patients were measured. ROM decreased in good correlation only with hs-CRP ( $P < 0.05$ ) at 2 weeks after intravenous immunoglobulin (IVIG). Patients were further classified as responding well (Group A) or responding poorly (Group B) to IVIG. Both treatment groups had significantly higher ROM values than the control group ( $P < 0.01$ ). ROM decreased in Group A both immediately and 2 weeks after the IVIG treatment ( $P < 0.05$ ), but it did not decrease in Group B until 2 weeks post-treatment ( $P < 0.01$ ). BAP levels were unremarkable in Group A, but were significantly lower in Group B than in both other groups ( $P < 0.05$ ). BAP increased in Group A 2 weeks after IVIG treatment ( $P < 0.01$ ), but remained low in Group B ( $P < 0.01$ ).

**Conclusions:** Acute stage KD patients suffer from obvious hyperoxidant stress, and improved in response to IVIG treatment in most patients. Blood BAP level might be a useful index for predicting responsiveness to IVIG the treatment. (*Circ J* 2011; **75**: 2453–2459)

**Key Words:** Biological antioxidant potential; Intravenous immunoglobulin; Kawasaki disease; Reactive oxygen metabolites; Vasculitis

Kawasaki disease (KD) frequently occurs in infants whose main clinical condition is pan-angitis in the medium- and small-sized arteries throughout the entire body.<sup>1–4</sup> Although the pathology of this condition has not yet been clarified, it appears that vasculitis occurs as a complication of systemic infection.<sup>5</sup>

A key component of the infection process is oxidative stress, which occurs when there is a disruption in the balance between the production and elimination of reactive oxygen species (ROS), resulting in the accumulation of excess in the body.<sup>6,7</sup> Because oxidative stress was recently shown to play a role in amplifying inflammation during the progression of arteriosclerosis to more advanced stages,<sup>8,9</sup> it has been hypothesized that oxidative stress might also be related to the acute and chronic vascular disorders associated with KD (eg, KD vasculitis). KD vasculitis is marked by the presence of inflammatory cells<sup>10</sup> and various cytokines/chemokines in lesions.<sup>11–15</sup>

This appears to be part of a vicious cycle in which pan-angitis develops (the acute stage of KD), thus activating inflammatory cells and causing the production of ROS. These cannot be processed by the innately-equipped ROS elimination mechanism, and therefore stimulate the spread of inflammation via the production of various cytokines and the expression of adhesion factors, further stimulating ROS generation. Evidence of this cycle is the increase in 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in the urine of patients in the acute and distal stages of KD.<sup>16–18</sup> However, reports of this pattern have been inconsistent, and the clinical significance of this result has not yet been verified.

Further, previous studies have focused only on oxidative stress levels, while ignoring the activity of the body's natural ROS elimination system. It is important to consider both of these in tandem, as the oxidation/reduction control system has evolved specifically to maintain homeostasis in response to

Received June 23, 2010; revised manuscript received May 6, 2011; accepted May 16, 2011; released online July 23, 2011 Time for primary review: 27 days

Department of Pediatric Cardiology and Nephrology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science, Kyoto, Japan

Mailing address: Kenji Hamaoka, MD, Department of Pediatric Cardiology and Nephrology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science, 465 Kajicho, Kawaramachi-Hirokouji, Kamigyoku-ku, Kyoto 602-8566, Japan. E-mail: khamaoka@koto.kpu-m.ac.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-10-0605

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: [cj@j-circ.or.jp](mailto:cj@j-circ.or.jp)

Table 1. Information of Patients (n=19)

Patient no.	Responsibility to IVIG	Gender	Age (months)	The beginning day of treatments	Coronary lesions	Dilatation	Additional treatment	Severity of illness index ( $\gamma$ -score)
1	Favorable	F	70	5	—	—	—	0
2	Favorable	F	22	5	—	—	—	3
3	Favorable	F	24	4	—	—	—	3
4	Favorable	M	12	4	—	—	—	3
5	Favorable	M	11	5	—	—	—	1
6	Favorable	M	17	4	—	—	—	Unknown
7	Favorable	M	18	3	—	—	—	2
8	Favorable	M	26	5	—	—	—	2
9	Favorable	M	14	3	—	—	—	2
10	Favorable	F	23	6	—	—	—	0
11	Favorable	M	11	3	—	—	—	3
12	Favorable	F	11	9	—	—	—	1
13	Favorable	F	39	4	—	—	—	3
14	Unfavorable	M	24	3	○	○	IVIG+PSL	6
15	Unfavorable	M	10	4	—	—	IVIG+PSL	5
16	Unfavorable	F	28	4	—	—	IVIG+PSL	6
17	Unfavorable	M	24	4	—	—	IVIG+PSL	6
18	Unfavorable	F	36	5	○	○	IVIG+PSL	6
19	Unfavorable	F	10	3	—	—	IVIG+PSL	5

IVIG, intravenous immunoglobulin; M, male; F, female.

systemic challenges. To more fully investigate these complex dynamics, we measured levels of reactive oxygen metabolites (ROM) and biological antioxidant potential (BAP) in the blood of 19 patients receiving treatment for acute stage KD. These measurements were designed to evaluate oxidative stress levels and the activity of the ROS elimination system, respectively, in immunocompromised individuals.

In addition, having used ROM and BAP for this oxidation stress evaluation has a significant meaning. Up to now, the measurement of the oxidant stress was not easy. Electron spin resonance (ESR) method as a golden standard of the free radical measurement requires skill and expertise because of the use of an extremely complex technique, and the measurements of various oxidative-stress markers already known are time-consuming because of their use of immunological methods. Therefore, there were a lot of problems in clinical use although they were useful for the investigative purpose. However, the measurement of ROM and BAP is very handy. We can get both results in 10 min and it shows excellent reproducibility. To sum up, handiness, promptness, and reproducibility are all factors that are indispensable characters in the clinical application. In this respect, we can estimate high usefulness of the procedure that makes a clear distinction with the current oxidation stress evaluation.

## Methods

This study focused on 19 patients (Table 1) with acute KD (median age: 1.8 years, range: 0.8–5.8 years) and 7 control subjects (median age: 1.1 years, range: 0.8–6.3 years). All patients were diagnosed with KD according to the diagnostic standard of the Japanese Society of Kawasaki Disease (JSKD).<sup>19</sup> As recommended by the JSKD, patients were treated with intravenous immunoglobulin (IVIG; 2 g/kg single administration) and oral aspirin (30 mg·kg<sup>-1</sup>·day<sup>-1</sup>).<sup>20</sup> Blood samples were collected immediately before, immediately after, and 2

weeks after the IVIG treatment so that ROM, BAP, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin (IL)-1,2,6, and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  levels could be measured. Blood samples were also collected from control subjects, for comparison. When possible, blood sampling was performed in the early morning, after patients had fasted overnight.

Thirteen of the patients responded well to treatment (Group A). The remaining 6 patients continued to experience a fever of 37.5°C or more during the 48 h following the initial IVIG administration, and required additional IVIG or steroid treatment (Group B). However, the fever had decreased to 37.5°C or below by the time of the final blood sampling.

All study protocols were approved by the ethical committee at the Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science. Informed written consent was obtained from the parents of all study subjects and particular care was taken to protect human rights and personal information.

## Measuring ROM and BAP Levels

Levels of both ROM and BAP were measured with a Free Radical Elective Evaluator (FREE®; Wismerll Co Ltd, Tokyo, Japan).<sup>21–23</sup> Measurement of ROM levels is based on the ability of transition metals to catalyze, in the presence of peroxides, the formation of free radicals trapped by an alchilamine. The alchilamine reacts to form a colored radical that is detectable at 505 nm. The results are expressed in conventional units called U.CARR (Carrtelli units), such that 1U.CARR corresponds to 0.8 mg/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. To measure BAP, blood samples [BP (e-), containing the electron-donating, antioxidant blood plasma barrier molecule] were added to a colored solution containing ferric chloride (FeCl<sub>3</sub>; a source of ferric ions, Fe<sup>3+</sup>) bound to a chromogenic substrate (AT, a derivative of thiocyanate). This caused the Fe<sup>3+</sup> to be reduced to ferrous ions (Fe<sup>2+</sup>), leaving oxidized blood plasma barrier molecules (BP) and a decolorized solution:

**Table 2. Change Rate of Each Parameters (Measurements)**

	Pre-IVIG	Immediately after IVIG	2 weeks after IVIG
<b>ROM</b>			
Change rate	100	93.6 (101.3/83.5)	70.6 (78.1/64.9)
Value	615 (668/539)	555 (638/485)	430 (492/372)
<b>BAP</b>			
Change rate	100	100.5 (105.9/93.9)	106.4 (110.4/99.8)
Value	2,555 (2,778/2,460)	2,552 (2,850/2,377)	2,719 (3,000/2,638)
<b>hs-CRP</b>			
Change rate	100	63.0 (87.1/45.7)	0.8 (2.2/0.5)
Value	6.6 (12.3/4.3)	3.7 (8.1/2.6)	0.07 (0.10/0.04)
<b>IL-1</b>			
Change rate	100	67.9 (110.2/ 56.7)	67.2 (104.5/51.2)
Value	240 (317/174)	169 (237/138)	163 (231/146)
<b>IL-2</b>			
Change rate	100	63.0 (116.5/48.0)	61.3 (97.3/43.6)
Value	596 (1,054/387)	342 (616/265)	344 (516/268)
<b>IL-6</b>			
Change rate	100	14.8 (63.0/7.3)	9.3 (14.0/5.8)
Value	2,768 (4,821/1,279)	395 (558/253)	221 (305/184)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>			
Change rate	100	77.7 (112.2/65.5)	82.7 (121.9/57.1)
Value	245 (349/182)	219 (255/166)	216 (242/182)

Each number show median and (upper/lower quartile).

ROM, reactive oxygen metabolites; BAP, biological antioxidant potential; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor. Other abbreviation see in Table 1.

**Table 3. ROM and BAP Levels in Subjects in the Control (n=7) and Treatment Groups (n=13, Group A; n=6, Group B), Immediately Before, Immediately After, and 2 Weeks After IVIG Treatment**

	ROM (U.CARR)			BAP (mol/L)		
	Pre-IVIG	Post-IVIG	2 weeks after	Pre-IVIG	Post-IVIG	2 weeks after
<b>Favorable response (n=13)</b>						
Median	633	555	466	2,705	2,714	2,778
Upper/lower quartile	687/555	646/478	506/381	2,883/2,510	2,940/2,462	3,015/2,705
<b>Unfavorable response (n=6)</b>						
Median	564	557	381	2,474	2,438	2,622
Upper/lower quartile	611/531	610/483	423/304	2,557/2,413	2,626/2,313	2,703/2,380
<b>Control (n=7)</b>						
Median		312			2,674	
Upper/lower quartile		327/300			2,745/2,572	

Abbreviations see in Tables 1, 2.

1.  $\text{FeCl}_3 + \text{AT (uncolored)} \rightarrow \text{FeCl}_3 - \text{AT (colored)}$
2.  $\text{FeCl}_3 - \text{AT (colored)} + \text{BP (e-)} \rightarrow \text{FeCl}_2 + \text{AT (uncolored)} + \text{BP}$ .

The chromatic change that results from this process can be measured by with a photometer at 505 nm, and is directly proportional to the ability of the plasma to reduce ROS. Ten-micro-liter blood sample aliquots were required from each patient for these protocols. The samples were mixed with the colored solution and incubated for 5 min at 37°C prior to photometric analysis. The pH of the  $\text{FeCl}_3 - \text{AT}$  solution was 2.3 and it remained in the range of 2.3–2.4 throughout the procedure.

### Statistical Analysis

Data values are presented as medians and interquartile ranges because almost all the values are not normally distributed. All data were analyzed using SPSS software version 11.0 (SPSS

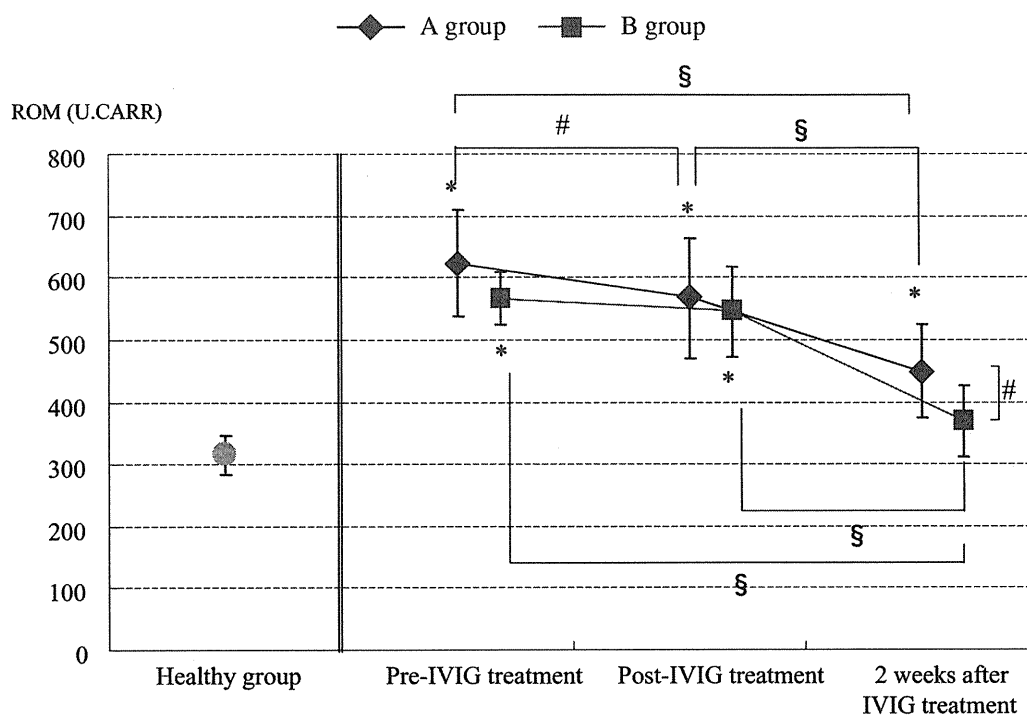
Japan Inc, Tokyo, Japan). Paired t-tests or Mann-Whitney U-tests were used to make comparisons between groups. Significance was defined as  $P < 0.05$ .

## Results

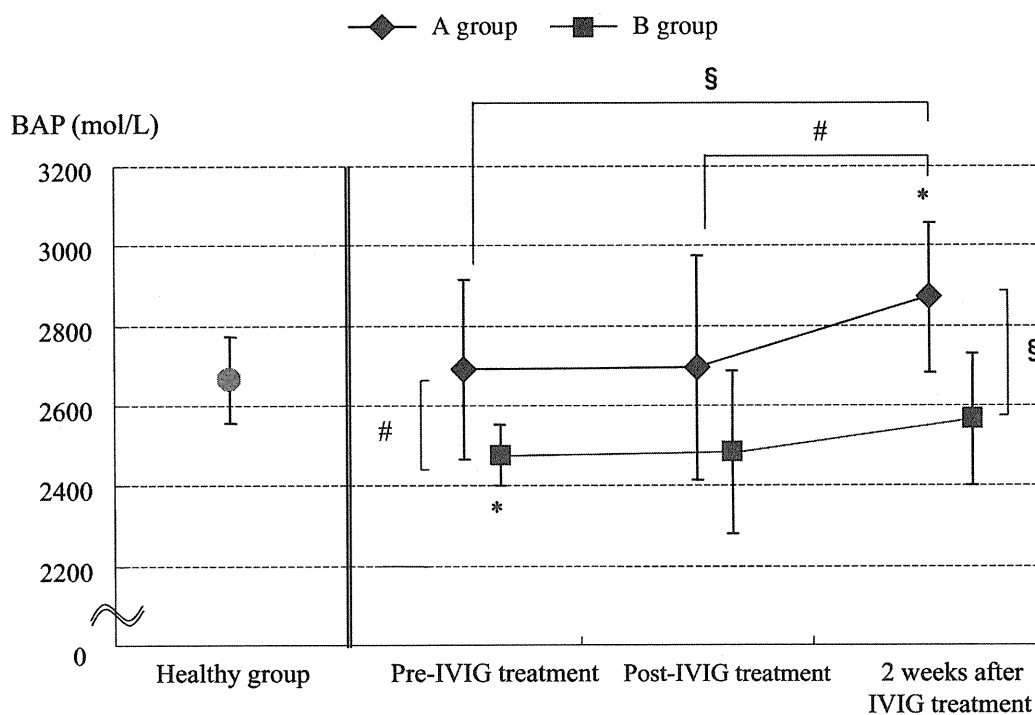
### Change of Each Parameter

We measured each parameter in all patients and calculated the change rate by assuming the value at pre-IVIG to be 100 (Table 2). We examined whether there was a correlation in the change of the oxidant stress and that of hs-CRP and the proinflammatory cytokine.

The levels of ROM and BAP did not show the correlation with neither hs-CRP nor the proinflammatory cytokines in their variation from pre-IVIG to immediately post-IVIG. The ROM showed the correlation only hs-CRP, although BAP did



**Figure 1.** Changes in reactive oxygen metabolites (ROM) level in both treatment groups in response to intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment. \*P<0.01 vs. Healthy group, §P<0.01, #P<0.05.



**Figure 2.** Changes in biological antioxidant potential (BAP) level in both treatment groups in response to intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment. \*P<0.01 vs. Healthy group, §P<0.01, #P<0.05.