

平成 31 年 4 月 30 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09646

研究課題名(和文)川崎病発症後における早期動脈硬化リスク因子の探索

研究課題名(英文) Investigation for the risk of early manifestations of atherosclerosis after the onset of Kawasaki disease

研究代表者

石川 貴充 (Ishikawa, Takamichi)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30402283

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：川崎病発症後5年以内の25例[冠動脈瘤(CAL)あり10例(Group1)、CALなし15例(Group2)]、健常対照25例(Group3)の合計50例において酸化ストレスと血管内皮機能との関連を評価した。これより川崎病発症後5年以内の小児において酸化ストレスは血管内皮障害と強く関連していることが示唆された。さらに急性期の有熱期間が長期化するほど酸化ストレス誘発(oxidative stress-induced)血管内皮障害のリスクが高くなることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈硬化の発症・進展には血管内皮障害、炎症、酸化ストレスの3者による悪循環が関与していると考えられている。しかし川崎病発症後の若年小児に関して炎症マーカーや酸化ストレスを評価・検討した報告はこれまでにない。現状では冠動脈病変が存在しなければ発症後5年で川崎病患者のフォローアップを終了する施設が多いが、本研究結果により川崎病発症後の動脈硬化に対するリスク層別化、予防戦略、管理方法ならびに治療戦略を創生するための基盤の確立が大いに期待される。

研究成果の概要(英文)：We compared the derivatives of reactive oxygen metabolites (ROM), flow-mediated dilatation (FMD), and biological characteristics in a population of 50 children: 10 patients with KD and coronary artery lesions (CAL)(group 1), 15 KD patients without CAL (group 2), and 25 healthy age- and sex-matched children (group 3). Our study suggests that oxidative stress is strongly associated with endothelial dysfunction in early childhood patients with KD. Furthermore, we found that the longer the fever duration, the higher the risk of oxidativestress-induced endothelial dysfunction in these children.

研究分野：小児循環器病学

キーワード：川崎病 酸化ストレス 血管内皮障害

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

川崎病が広く認知されて約40年が経過したが、未だに原因の解明には至っていない。我が国においても毎年約10,000人の症例が発生している。川崎病は全身の中小動脈血管炎が主病態であり、急性期に冠動脈拡大や瘤を形成する例は10-15%、遠隔期では4-5%と報告されている。一方、冠動脈正常例の多くでも病理学的血管炎が起きていると考えられている。

川崎病による強い血管炎は急性期炎症が鎮静化した後も存在し、早期動脈硬化の発症と進展に関わりがある可能性が以前より指摘されてきた(Gupta M et al. J Pediatr 2009)。動脈硬化は血管内皮機能障害(Endothelial Dysfunction)から始まり、IMT(intima-media thickness: 内膜中膜複合体)が肥厚してプラーク(粥腫)を形成し、血管狭窄や血管閉塞に至る。成人期に達した川崎病既往例では冠動脈に硬化性内膜肥厚病変が認められ、血管内皮機能障害や慢性炎症の所見とともに酸化ストレス負荷状態にあると考えられている。一方で近年、酸化ストレスと血管内皮機能障害との関連が示唆されている。

最も早期の動脈硬化性変化と考えられている血管内皮機能障害(Ross R. Nature 1993)は、上腕動脈における駆血直後の血管内径の変化であるFMD(Flow-mediated dilatation: 血流依存性血管拡張反応)で評価される(Celermajer DS et al. Lancet 1992, Corretti MC et al, J Am Coll Cardiol 2002)。川崎病後の血管内皮機能に関してこれまで発表されてきた報告は「遠隔期」症例に関するものがほとんどであり、10歳未満の小児例に焦点をあてた報告は極めて限られていた。さらに川崎病発症後5年以内の症例に関して血管内皮機能と血管内皮形態を同時に評価した報告は皆無であった。申請者は平均年齢6.5歳、川崎病発症からの期間(中央値)3.3年の川崎病既往症例24例とage/sex-matchした健常者22例に対し、FMDやIMTなどを用いて血管内皮機能と血管内皮形態を比較検討した(Ishikawa T et al. J Pediatr 2013)。ここで最も重要な発見は、すでに川崎病発症後5年以内には血管内皮形態の変化に先行し血管内皮機能障害が存在することを世界に先駆けて見出した点である(図1)。

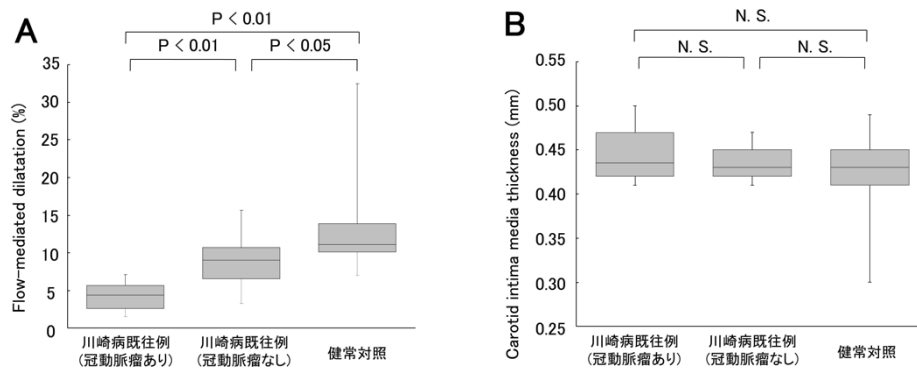


図1. 3群間における%FMD(A)と内頸動脈IMT(B)の比較
3群間でIMTすなわち血管内皮形態に有意差は認めないが川崎病既往例では健常対照に比べ%FMDの低下を認めた。

これより川崎病では血管炎が長期化するほど血管内皮機能障害、すなわち動脈硬化のリスクが上昇すると考えられた(図2)。さらに、有熱期間が10日以上の場合には%FMDが有意に低下することが示唆された(論文未発表)。これは川崎病治療において冠動脈病変の回避のみならず、動脈硬化を予防する上でも炎症の長期化を防ぐ、すなわち有熱期間の短縮を目指すことが重要であることを示唆する。これは川崎病治療戦略を構築する上で貴重なデータである。

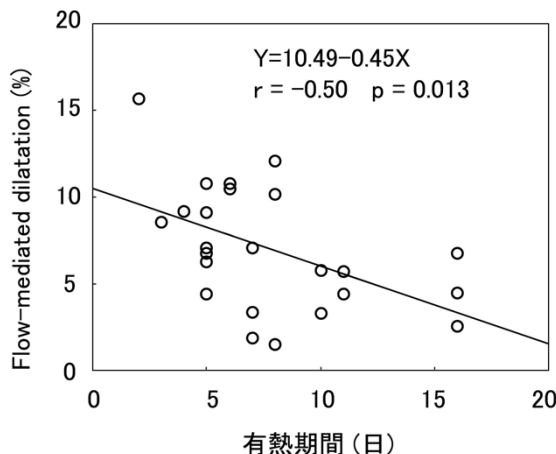


図2. 川崎病急性期の有熱期間と%FMDとの相関関係

川崎病急性期の有熱期間と%FMDには有意な負の相関が認められた。

2. 研究の目的

動脈硬化の発症・進展には血管内皮障害、炎症、酸化ストレスの3者による悪循環が関与していると考えられている。しかし川崎病発症後の若年小児に関して炎症マーカーや酸化ストレスを評価・検討した報告はこれまでにない。申請者の先行研究では川崎病発症後5年以内の症例では健常対照に比べ血管内皮障害が明らかにされた。この結果に炎症マーカー・酸化ストレスマーカーを加えた3者の相互関係を探り、川崎病発症後における早期動脈硬化のメカニズム解明を目指す。現状では冠動脈病変が存在しなければ発症後5年で川崎病患者のフォローアップを終了する施設が多いが、本研究を行うことにより川崎病発症後の動脈硬化に対するリスク層別化、予防戦略、管理方法ならびに治療戦略を創生するための基盤の確立が大いに期待される。

3. 研究の方法

対象は2015年4月から2016年9月までに浜松医科大学附属病院小児科を受診した川崎病発症後5年以内の25例[冠動脈瘤(CAL)あり10例(Group1), CALなし15例(Group2)]、およびage, gender-matchした健常対照25例(Group3)の合計50例。酸化ストレスマーカーは血中 derivatives of reactive oxygen metabolites(ROM)、血管内皮機能は%flow mediated dilatation(%FMD)、血管内皮形態は内頸動脈の intima-media thickness(IMT)を測定し各種パラメータを加えて比較検討を行った。FMD検査の概略としては、まず上腕動脈をコンベックスエコープローブで描出した後、ベースラインの血管径を測定する。次に前腕部に巻いたマンシエットにて5分間駆血する。駆血解除直後から90秒後までの血管径を30秒毎に記録する、という手法である。FMDの測定条件は以下の通りとする。i) 駆血部位は前腕とする、ii) 駆血圧は200mmHgとする、iii) 駆血時間は5分とする、iv) 計測の時相は拡張末期とする、v) 測定前8時間は絶食または低脂肪食とし、静かな温度調整された部屋で検査を行う(Corretti MC et al. J Am Coll Cardiol 2002)。

4. 研究成果

KD症例の年齢 6.9 ± 3.2 歳、KD発症後の中央値は3.9年(IQR1.4-4.8年)。血中ROMはGroup1(中央値394U.CARR, IQR383-458U.CARR, $p < 0.001$)、Group2(中央値353U.CARR, IQR328-412U.CARR, $p=0.004$)で、Group3(中央値298U.CARR, IQR268-327U.CARR)と比べ有意に高値であった(図3)。%FMDはGroup1($6.0 \pm 1.5\%$, $p < 0.001$)、Group2($9.2 \pm 2.9\%$, $p=0.026$)でGroup3($12.9 \pm 4.7\%$)に比べ有意に低値でありIMTは3群間で有意差は確認されなかった。さらにROMは%FMDと有意な負の相関を認めた($r=-0.58$, $p < 0.001$) (図4)。%FMDと急性期WBC・CRP、診断までの日数、有熱期間、ROMとの重回帰分析にてROM(標準化係数-0.403, $p=0.043$)と有熱期間(標準化係数-0.413, $p=0.038$)は独立して有意な負の相関を認めた(表1)。これらの結果からKD発症後5年以内の小児において酸化ストレスは血管内皮障害と強く関連していることが示唆された。さらに急性期の有熱期間が長期化するほど酸化ストレス誘発(oxidative stress-induced)血管内皮障害のリスクが高くなることが示唆された。

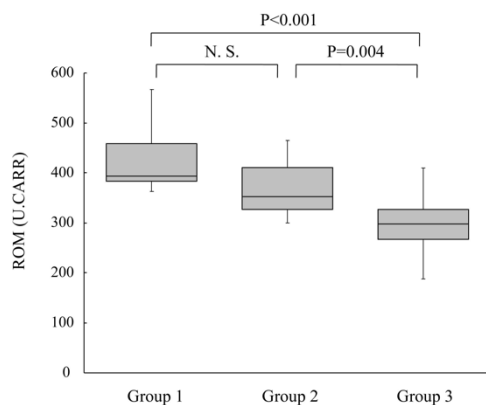


図3. 3群間における血中ROMの比較

血中ROMはGroup1(冠動脈瘤あり)、Group2(冠動脈瘤なし)でGroup3(健常対照)と比べ有意に高値であった。

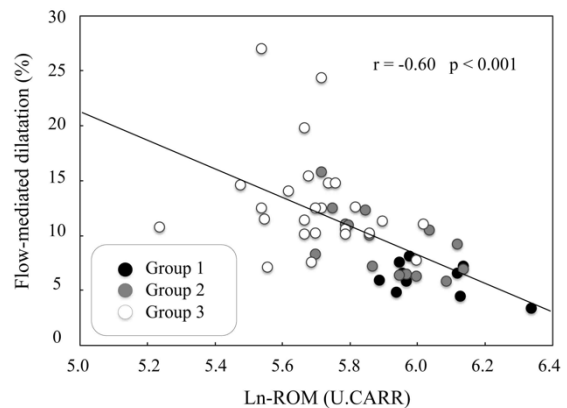


図4. ROM(対数変換)と%FMDの関係

ROMは%FMDと有意な負の相関を認めた。

	Univariate analysis		Multiple regression analysis	
	Regression coefficient	p Value	Standardized coefficient (95% CI)	p Value
Age (year)	0.027	0.449		
Sex	0.261	0.103		
BMI (kg/m ²)	-0.173	0.204		
Days of fever before diagnosis	-0.489	0.007		
Total fever duration (days)	-0.671	< 0.001	- 0.413 (-0.732 to -0.022)	0.038
WBC (cells/ μ L)	-0.167	0.213		
CRP (mg/dL)	-0.517	0.004		
Ln-ROM (U. CARR)	-0.667	< 0.001	- 0.403 (-14.741 to -0.274)	0.043

表 1. %FMD に対する各種パラメーターとの関連
重回帰分析にて ROM(標準化係数-0.403, p=0.043)と有熱期間(標準化係数-0.413, p=0.038)は独立して有意な負の相関を認めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 7 件)

- 1) Iwashima S, Ishikawa T. Quantitative, Noninvasive Assessment of Patent Ductus Arteriosus Shunt Flow by Measuring Proximal Isovelocity Surface Area on Color Doppler Mapping in Very Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol.* 2016 Apr 8.
- 2) Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, Mikami M, Ogawa S, Hamaoka K, Arakaki Y, Nakamura T, Nagasawa H, Kato T, Jibiki T, Iwashima S, Yamakawa M, Ohkubo T, Shimoyama, Aso K, Sato S, Saji T; Z Score Project Investigators (Ishikawa T, et al). A New Z Score Curve of the Coronary Arterial Internal Diameter Using the Lambda-Mu-Sigma Method in a Pediatric Population. *J Am Soc Echocardiogr.* 29(8), 794-801, 2016.
- 3) Iwashima S, Ishikawa T. Quantitative, Noninvasive Assessment of Patent Ductus Arteriosus Shunt Flow by Measuring Proximal Isovelocity Surface Area on Color Doppler Mapping in Very Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol.* 33(10), 930-938, 2016.
- 4) Iwashima S, Uchiyama H, Ishikawa T, Takigiku K, Takahashi K, Toyono M, Inoue N, Nii M. Measurement of Aortic Valve Coaptation and Effective Height Using Echocardiography in Patients with Ventricular Septal Defects and Aortic Valve Prolapse. *Pediatr Cardiol.* 38(3), 608-616, 2017.
- 5) Iwashima S, Ishikawa T, Itoh H. Reproductive technologies and the risk of congenital heart defects. *Hum Fertil.* 20(1), 14-21, 2017.
- 6) Iwashima S, Satake E, Uchiyama H, Seki K, Ishikawa T. Closure time of ductus arteriosus after birth based on survival analysis. *Early Hum Dev.* Jun;121:37-43, 2018.
- 7) Ishikawa T, Seki K. The association between oxidative stress and endothelial dysfunction in early childhood patients with Kawasaki disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 18(1), 30-37, 2018.

〔学会発表〕 (計 2 件)

- 1) Ishikawa T, Seki K. The Association between Oxidative Stress and Premature Atherosclerosis in Early Childhood Patients. American Heart Association's Scientific Sessions, November 11-15, 2017, Anaheim, California, USA.
- 2) Ishikawa T, Seki K. The Association Between Small for Gestational Age and Congenital Heart Disease as Assessed by Echocardiography In 6041 Consecutive Newborns. American Heart Association's Scientific Sessions, November 10-13, 2018, Chicago, IL, USA.

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：岩島 覚
ローマ字氏名：Iwashima Satoru
所属研究機関名：浜松医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号（8桁）：20362197

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。