

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09908

研究課題名(和文) 先進的画像診断による川崎病冠状動脈炎の評価法の確立

研究課題名(英文) Advanced imaging of coronary vasculitis associated with Kawasaki disease

研究代表者

須田 憲治 (SUDA, KENJI)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：10399173

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：川崎病は幼少期の血管炎であり、本邦が世界で最も発症率が高く、年間1万5000人以上の患者が発生する。最大の合併症は冠状動脈瘤であり、この瘤壁は次第に肥厚・石灰化を来し内腔が狭くなり虚血性心疾患へと進展する。我々は18F-フルオロデオキシグルコースをトレーサーとしたポジトロン断層診断法とX線CT画像を融合し、冠状動脈瘤の残存している例と急性期に冠状動脈瘤が存在しその後瘤ではなくなった例を比較し、残存冠状動脈瘤壁で18F-フルオロデオキシグルコースの取り込みが亢進していることを見だし、この血管壁の形態変化に炎症が関与していることを明らかにした。現在これらの画像とMRI画像との比較を行っている。

研究成果の概要(英文)：Kawasaki disease is the most common acquired heart disease in the developed countries and its incidence rate is the highest in Japan where more than 15,000 patients are suffered every year. The most important complication of this disease is coronary aneurysm formation that can progress to intimal thickening and calcification leading to coronary stenosis and ischemic heart disease.

In this project, we compared coronary wall uptake of 18-fluorodeoxyglucose using positron emission tomography combined with X-ray computed tomography between patients left with persistent coronary aneurysms and those whose coronary aneurysms disappeared with time and found that patients with persistent coronary aneurysms showed significantly higher coronary wall uptake of 18-fluorodeoxyglucose suggesting active inflammatory process at coronary wall in these patients. We have just started comparison of magnetic resonance images with positron emission tomographic images.

研究分野：小児科

キーワード：川崎病 冠状動脈瘤 ポジトロン断層診断法

1. 研究開始当初の背景

川崎病は、原因不明の血管炎症候群であり、先進諸国では子供の後天的心疾患では最も多いものである。本邦では現在までに約26万人の小児が罹患し、最近も毎年1万5000人の新患者が発生している。合併症として最も恐ろしいものは冠状動脈瘤の形成である。急性期には約10%の患者に冠状動脈の拡張・瘤が発生し、発症後1か月では3%弱の患者に冠状動脈瘤が残るとされている。当施設はこれまで多数の川崎病患者を治療し、単一施設としては世界で最大規模のデータベースを有す。それに基づくコホート研究では、約半数の冠状動脈瘤は、発症後約3年で内膜の肥厚により造影上は内径が正常化するが、残りの患者では冠状動脈瘤は残存する。

特に直径8mm以上の巨大な冠状動脈瘤では、血管のリモデリングは著しく、その内腔に血栓を生じ急性心筋梗塞を発症したり、年余にわたり徐々に冠状動脈瘤の前後で狭窄を形成し、狭心症や急性心筋梗塞などの若年性の虚血性心疾患を引き起こしたりする。

一方、成人の虚血性心疾患の主原因である粥状動脈硬化による血管の狭窄・閉塞には血管の炎症が強く関与していることが明らかになってきた。川崎病の結果として冠状動脈瘤を残す患者でも、血液検査上、慢性的な血管炎の存在が示唆されている。

近年、生体での分子プロセスの可視化が可能となり、ポジトロン断層法(PET)という感度の高い核医学撮影技術を用いることで、生体局所での機能解析を行う生体分子イメージングが可能となってきた。がん検診で有名なPETであるが、フルオロデオキシグルコース(^{18}F FDG)というブドウ糖類似物質はブドウ糖と同様に細胞内に取り込まれ、代謝されずに細胞に蓄積したフッ素-18から得た線を画像化したものがPETであり、腫瘍細胞の他にマクロファージと呼ばれる炎症細胞にも集積することが知られている。

これに解像度のすぐれた形態イメージングであるX線断層法(CT)を重ね合わせることで、生体局所の機能と形態を同時に解析するPET/CT装置が開発され、臨床応用が始まっている。実際、我々は巨大冠状動脈瘤を有す川崎病患者の遠隔期において、冠状動脈に活動性の炎症が生じているのかをFDG-PET/CTを用いて検討し、冠状動脈瘤に一致したFDGの集積があることを見いだした。

一方、放射線を用いない画像検査である心臓MRI検査は、川崎病後の巨大冠状動脈瘤の壁で多くみられる石灰化の影響を受けず、冠状動脈の壁や内腔の評価が可能とされている。川崎病急性期の患者でもMRIにより、冠状動脈壁の炎症が描出されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「PET/CTを用いた生体分子イメージングを用いて川崎病遠隔期の冠状

動脈局所の炎症程度を評価し、これを先進の心臓MRIによる画像評価と比較、検討すること」である。

3. 研究の方法

1) 巨大冠状動脈瘤を有す川崎病患者において、形態評価としての高解像度のCT画像により、冠状動脈の性状を評価し、巨大瘤の部位、内膜肥厚や石灰化を来たした部位を特定する。これをガイドに機能評価としてのPET画像を融合することにより、冠状動脈のどこに活動性の炎症が起きているのかを解析する。そして、2) 心臓MRI検査により冠状動脈壁と心筋の画像を解析し、特徴的な所見を有するか解明する。

川崎病遠隔期の冠状動脈炎の集学的画像解析

巨大冠状動脈瘤を有す川崎病遠隔期患者、冠状動脈造影で冠状動脈瘤の退縮を認めた川崎病患者の2群で、CTによる形態評価をガイドに、PETを用いて冠状動脈局所のFDGの取り込みの有無と、その取り込みの程度を定量化する。そして、心臓MRIの画像所見と照らし合わせて、検討する。

1) 対象患者：川崎病遠隔期患者

- a) PET/CT検査を受けた冠状動脈瘤を有す患者 17例
- b) PET/CT検査を受けたをうけた冠状動脈瘤退縮後の患者 9例
- c) 心臓MRI検査とPET/CT検査を受けた冠状動脈瘤を有す患者 4例

2) 研究プロトコール

定期外来受診の際に説明を行い、同意を得られた時期に一般的な診察、検査および末梢静脈血採血を施行し、以下に記載する項目を検討する

a) 冠状動脈のPET/CT検査

(ア)CTによる冠状動脈の形態評価

256列マルチスライスCTを用いて冠状動脈の3次元再構成を行い、冠状動脈瘤、血管壁の内膜肥厚、石灰化、狭窄の位置を同定・評価する。

(イ)冠状動脈血管壁の同定とFDGの集積

^{18}F -FDG-PETとCTを融合することで、CT上の冠状動脈の形態とPETで有意な ^{18}F -FDGの集積を認めた部位とを比較検討する。

CTをガイドにFDG上で関心領域(ROI)を設定し、各ROIの最大standardized uptake value(SUV)を計測する。冠状動脈瘤の残存する血管で、CTをガイドに冠状動脈瘤の「流入部」、「瘤壁」、「流出部」にROIを設定し、最大SUVを計測する。

(ウ)FDG集積の定量化

FDG 集積の定量は target-to-background ratio (TBR)で行う。すなわち左心房内に ROI を 6カ所設定し、その平均により background uptake を決定する。

$TBR = \text{測定血管壁の最大 SUV} / \text{平均左心房 SUV}$

b) 心臓 MRI

1年以内に FDG/PET を受けた患者に心臓 MRI 検査を行い、冠状動脈壁の構造の評価と、心筋構造の評価をおこなった。ガドリニウム造影 T1 強調で冠状動脈瘤の MRI 撮影を行い、冠状動脈瘤壁の構造評価を行った。

c) 診察と通常の診療・検査

胸部不快感や胸痛などや不整脈の有無
血算、一般採血 (CRP、肝機能、脂肪代謝、
血糖、HbA1c、腎機能など)
心エコー：心機能の測定、心電図：心筋虚血
兆候の有無の判定
処方およびその他の治療 (非経口薬、非薬物
療法) の記録

4. 研究成果

この3年間に川崎病罹患後20年程度を経過した患者でフルオロデオキシグルコース (FDG) をトレーサーとしてポジトロン断層診断法を施行した。最終的に冠状動脈瘤が残存している例17例と川崎病後急性期には冠状動脈瘤を形成したが、その後冠状動脈瘤の退縮した患者9例の2群に分けた。当初心拍動と心筋での FDG の取り込みの影響を受けない大動脈とその分枝で比較した。この2群間で、患者の身長、体重、脂質プロファイルや耐糖能に関する血液検査所見、あるいは血管内皮機能や血管のプロパティに関する各種指標を比較した。また、血管局所の FDG の取り込みに相関する患者属性、血液検査あるいは血管機能について検討した。冠状動脈瘤残存例では、BMI と血圧が有意に高く、耐糖能異常は低下していた。

大動脈とその分枝のうち、上行大動脈、大動脈弓部、下行大動脈、腹部大動脈、総頸動脈、総腸骨動脈での FDG の取り込みを比較したところ、川崎病後冠状動脈瘤の残存している患者では退縮した患者に比して、胸部大動脈で FDG の取り込みが亢進していたが、総頸動脈、総腸骨動脈、腹部大動脈では体動脈退縮例と有意差が無いことが発見された。

また、胸部大動脈での FDG の取り込みの程度は、急性期の冠状動脈瘤の大きさ = 炎症の強さに相関し、冠イベントの発症とも関係したが、患者属性や血液検査、血管機能とは相関しなかった。

解析を進め、冠状動脈壁での FDG のとりこみについて2群間で比較をしたところ、やはり川崎病後冠状動脈瘤の残存している患者では退縮した患者に比して、冠状動脈での FDG の取り込みが亢進していた。また、一人の患者の経時的観察では、冠動脈瘤壁の FDG の取り込みは、

スタチンにより減少し、スタチンを中止することで再度亢進した。

MRI との比較については、当院の MRI がすべて 3 Tesla に機種変更されたため、初期セットアップに時間を要した。平成 29 年にはいりようやく軌道に乗り、ポジトロン断層診断法と MRI の両検査を施行した患者 4 例で、MRI では FDG の取り込みパターンと異なる異常を認めた。今後さらに症例を集積して研究を進める予定である。

引用文献

Kato H, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996;94(6):1379-85

Suda K, et al. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms: a single-institution experience. *Circulation*. 2011;123(17):1836-42.

Tawakol A, et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1818-24

Suda K, Tahara N, Kudo Y, Yoshimoto H, et al. Persistent coronary arterial inflammation in a patient long after the onset of Kawasaki disease. *Int J Cardiol*. 2012;154(2):193-4.

McMahon CJ, et al. Images in cardiovascular medicine. Detection of active coronary arterial vasculitis using magnetic resonance imaging in Kawasaki disease. *Circulation*. 2005;112(19):e315-6

Rogers IS, et al. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):388-97

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

1. Bekki M, Tahara N, Tahara A, Honda A, Igata S, Sugiyama Y, Nakamura T, Sun J, Kurata S, Fujimoto K, Abe T, Tanaka H, Suda K, Fukumoto Y.

Anti-inflammatory effect of statin in coronary aneurysms late after Kawasaki disease. *J Nucl Cardiol*. 査読有り、2018 [Epub ahead of print]

2. Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N,

Fuse S, Hamaoka K, Hirono K, Kato T, Mitani Y, Sato S, Shimoyama S, Shiono J, Suda K, Suzuki H, Maeda J, Waki K; and The Z-score Project 2nd Stage Study Group, Association of Severity of Coronary Artery Aneurysms in Patients With Kawasaki Disease and Risk of Later Coronary Events. JAMA Pediatr. 査読有り、2018;172(5):e180030

3. Okuma Y, Suda K, Nakaoka H, Katsube Y, Mitani Y, Yoshikane Y, Ichida F, Matsushita T, Shichino H, Shiraishi I, Abe J, Hiroe M, Yoshida T, Imanaka-Yoshida K. Serum Tenascin-C as a Novel Predictor for Risk of Coronary Artery Lesion and Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease. Cir J. 査読有り、2016;80:2376-81
4. Suda K, Tahara N, Honda A, Yoshimoto H, Kishimoto S, Kudo Y, Kaida H, Abe T, Ueno T, Fukumoto Y. Statin reduces persistent coronary arterial inflammation evaluated by serial 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging long after Kawasaki disease. Int J Cardiol. 査読有り、2015:179;61-62.

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Suda K, Tahara N, Nakamura T, Bekki M, Kagiya Y, Kishimoto S, Imamura M, Fukumoto Y. Ongoing local inflammation of thoracic aortic in patients with a history of Kawasaki disease. American Heart Association 2017 (アナハイム・アメリカ)
2. Suda K, Tahara N, Honda A, Yoshimoto H, Kishimoto S, Kudo Y, Kaida H, Abe T, Ueno T, Fukumoto Y. Statin alleviates persistent coronary arterial inflammation long after Kawasaki disease - A serial fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. 11th International Kawasaki Disease Symposium. 2015/2/3-2/6 Hilton Hawaiian Village, Honolulu, USA
3. Suda K, Tahara N, Honda A, Imamura M, Yoshimoto H, Kishimoto S, Kudo Y, Tanaka H, Kaida H, Abe T, Ueno T, Fukumoto Y. Persistent peripheral arteritis long after Kawasaki disease - Another documentation of ongoing vascular inflammation. 11th International Kawasaki Disease Symposium. 2015/2/3-2/6 Hilton Hawaiian Village, Honolulu, USA

〔図書〕(計 3 件)

1. Suda K. Part 4 Medical Treatment Chapter 25 "Anti-platelet and anti-thrombotic therapy for giant coronary aneurysm" in "Kawasaki Disease: Current Understanding of Mechanism and Evidence based Treatment" Kawasaki T, Saji T, Ogawa S, Hamaoka K, McCrindle B, Rowley A eds. 2016, Springer Japan KK, pp199-206
2. 須田憲治 「冠動脈病変を有する例を適切に管理する」 特集：症例から学ぶ川崎病の診断・治療・管理のエッセンス 三浦大編集 小児科診療78巻3号 診断と治療社 2015;78(3):397-402.
3. 須田憲治 「急性期 巨大冠動脈瘤：トータルケア」 小児科臨床ピクシス 9 『川崎病のすべて』改訂 中山書店 2015 ; 6 : 146-149.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

須田 憲治 (SUDA, Kenji)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：10399173

(2) 研究分担者

田原 宣弘 (TAHARA, Nobuhiro)
久留米大学・医学部・准教授
研究者番号：10320186

(3) 研究分担者

工藤 嘉公 (KUDO Yoshiyuki)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：10368920

(4) 研究協力者

岸本 慎太郎 (KISHIMOTO Shintaro)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：60648632

(5) 研究協力者

吉本 裕良 (YOSHIMOTO Hironaga)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：10624463