

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07787

研究課題名(和文)川崎病後の動脈硬化進展に関する冠動脈先端画像法とマルチバイオマーカーとの融合研究

研究課題名(英文)An integrated research of advanced coronary artery imaging and multi-biomarkers for investigation into progression of arteriosclerosis in the patients with Kawasaki disease

研究代表者

石川 貴充 (Takamichi, Ishikawa)

浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30402283

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：正常対照群(3例8枝)と川崎病冠動脈瘤群(CAL群:6例15枝)に対し光干渉断層法(OCT)で冠動脈壁の評価を行い、CAL群では有意な冠動脈内膜肥厚($p=0.030$)、中膜消失($p<0.001$)や新生血管(vasa vasorum) ($p=0.002$)を認めることを明らかにした。さらに川崎病既往例の中でも冠動脈瘤退縮例や急性期に冠動脈瘤を認めない症例においても、冠動脈壁三層構造の破壊や新生血管の発達を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では川崎病冠動脈瘤群では正常コントロール群に比べ冠動脈内膜肥厚、中膜消失や新生血管が有意に認められた。さらに急性期に冠動脈病変を認めない症例においても、冠動脈壁三層構造の破壊や新生血管の発達を認めることが明らかになった。現在の川崎病治療は「冠動脈後遺症を残さない」点に重点が置かれており、冠動脈後遺症が残存しないもしくは退縮した場合、川崎病遠隔期のフォローは発症後5年程度で中止されることが多い。本研究結果は川崎病管理において「患者毎の動脈硬化リスク層別化」「早期動脈硬化リスクを軽減するための治療戦略の構築」を考える上で有益なエビデンスとなりうる。

研究成果の概要(英文)：The coronary artery wall was evaluated by optical coherence tomography (OCT) in a normal control group (3 cases, 8 vessels) and a group with coronary artery lesions (CAL) due to Kawasaki disease (KD) (CAL group (6 cases, 15 vessels). The CAL group had significant intimal thickening ($p=0.030$), loss of the media ($p<0.001$), and angiogenesis (vasa vasorum) ($p=0.002$). Furthermore, even in KD patients had where had regressed coronary aneurysms or without CAL was observed destruction of the three-layer structure of the coronary artery wall and angiogenesis.

研究分野：小児循環器病学

キーワード：光干渉断層法 川崎病 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

川崎病は乳幼児期に好発する急性有熱性疾患であり、疾患が広く認知され 50 年が経過するが依然その原因は不明である。我が国では毎年約 1 万人以上が発症し、現時点での累計患者は 20 万人を越えさらに膨大な数になると予想されている。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。

川崎病遠隔期で見られる硝子化線維組織を主体とした「後炎症性動脈硬化」と成人に一般的にみられる「アテローム(粥状)硬化」は異なるものであり、この相違点が動脈硬化に着目した川崎病遠隔期管理を論じる際に重要な争点となっている。しかしながら現時点で川崎病遠隔期症例でのアテローム動脈硬化の存在は証明されていない。従って川崎病遠隔期における冠動脈壁の形態・性状の詳細な評価は重要な研究テーマであるといえる。これまで冠動脈血管壁の形態診断としては各種画像検査(血管内超音波(IVUS)・ヘリカル CT・MRI など)が開発されているものの、その画像分解能には限界があった。しかし近年、近赤外線を用いた先進的血管内画像診断装置である光干渉断層法(OCT)が開発された。OCT は IVUS の約 10 倍の解像度を有するイメージングデバイスであり、特に冠動脈プラークに対する診断感度は IVUS に比べ有意に良好(OCT85%、IVUS59%、 $p < 0.05$) (Yabushita H et al. *Circulation* 2002)で、より詳細な冠動脈の形態的観察が可能となった。これにより OCT はこれまで病理組織学的手法でしか観察することができなかった微細な血管構造や動脈硬化の進行過程を直接観察することを可能とした。しかし OCT を用いた評価は成人の虚血性心疾患に限定されており、川崎病を対象とした報告は極めて限定されている。

川崎病後動脈硬化病変の診断においては時間軸(自然経過)、病理学的軸(冠動脈組織性状)、機能的軸(血管内皮機能)、炎症・代謝軸(冠動脈局所・全身の炎症)の種々の軸に基づいた多次元的理解が必要であり、この点が患者ごとのリスク層別化を行う上での難しさを示している。従ってこれら複数の要素におけるそれぞれの関連を詳細に比較検討した融合研究が必要かつ急務である。

2. 研究の目的

現在の川崎病治療は「冠動脈後遺症を残さない」点に重点が置かれており、冠動脈後遺症が残存しないもしくは退縮した場合、川崎病遠隔期のフォローは発症後 5 年程度で中止されることが多い。しかし我々の先行研究では血管内皮障害を認める川崎病患者は冠動脈後遺症を呈する患者よりも多数であることが推測された(図 1)。これらの患者が成人となった場合、脳血管障害や心筋梗塞などの問題点が強く懸念されることは容易に想像できる。従って医療経済学的観点においても川崎病管理に対しては「患者毎の動脈硬化リスク層別化」「早期動脈硬化リスクを軽減するための治療戦略の構築」が必要である。従来の研究では川崎病遠隔期症例で冠動脈機能障害の可能性が示唆され、IVUS などの血管内イメージングで石灰化やアテロームの関与が報告されているものの依然として不明な点が多く、さらなる詳細な病態解明は特に重要なテーマとして位置付けられる。

動脈硬化発症に対する一次予防の真のターゲットは小児であり、川崎病既往患者において動脈硬化指標を明確にすることは患者集団のリスク層別化を行う上で必要なプロセスである。本研究課題は川崎病既往例における動脈硬化予防の早期介入、そして根本的な川崎病治療戦略の構築にまで発展してゆく可能性があり、医学的に重要な研究課題であると考えられる。

3. 研究の方法

正常コントロール(冠動脈正常例)と川崎病冠動脈瘤群を対象とし、心臓カテーテル検査にて冠動脈造影ならびに OCT による形態評価を行う。解析では冠動脈の性状・病変部内腔断面積(mm²)、内膜肥厚の有無、プラーク断面積と割合(%)を積算して容積を算出し検討を行う。

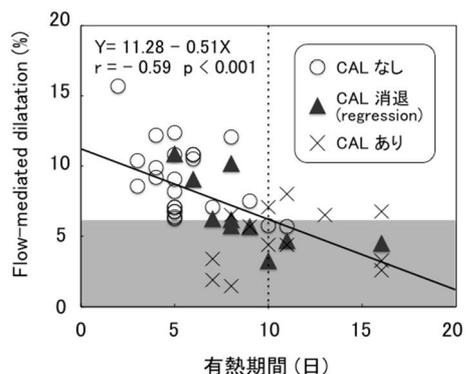


図 1. 川崎病発症後 5 年以内の症例における有熱期間と%FMD との関係
(CAL: 冠動脈瘤)
FMD: flow mediated dilatation
%FMD 正常値 > 6% (小児)

4. 研究成果

正常コントロール群 (3例 8枝) と川崎病冠動脈瘤群 (CAL 群; 6例 15枝) に対し OCT で冠動脈壁の評価を行い, 過去の報告同様, CAL 群では有意な冠動脈内膜肥厚 ($p=0.030$), 中膜消失 ($p<0.001$) や新生血管 (vasa vasorum) ($p=0.002$) が有意に認められた (表) (石川貴充, 他. BIO Clinica 2023; 59: p.434-437)。

	正常 (n=8)	CAL (n=15)	P value
OCT施行時年齢	13.5 ± 2.0	13.6 ± 4.3	0.475
身長 (cm)	155.6 ± 11.2	149 ± 12.9	0.262
体重 (kg)	52.7 ± 14.8	41.9 ± 11.3	0.206
冠動脈内膜径 (μm)	305.3 ± 74.1	509 ± 203.4	<0.001
内膜肥厚 (> 400 μm), n (%)	1(12.5%)	12(80.0%)	0.030
中膜消失, n (%)	0(0%)	13(72.2%)	<0.001
新生血管, n(%)	0(0%)	12(80.0%)	0.002

表. 正常対照群と川崎病冠動脈瘤群における冠動脈 OCT 所見の比較

n: 冠動脈枝の数, CAL: coronary artery lesion, OCT: optical coherence tomography

さらに川崎病既往例で急性期に冠動脈瘤を認めない症例においても, 冠動脈壁三層構造の破壊や新生血管の発達を認めることを報告した(図2) (Ishikawa T, et al. Front Pediatr 2022; 10: 845723)

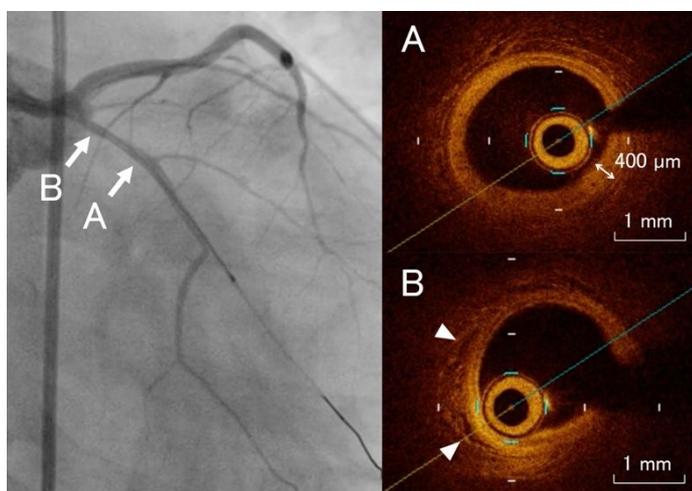


図2.

冠動脈瘤を認めない川崎病既往例の冠動脈造影(左)とOCT所見(右)

左前下行枝で内膜肥厚、中膜の破壊(A)、新生血管(vasa vasorum)形成(B、矢印)を認める

本研究結果は川崎病管理において「患者毎の動脈硬化リスク層別化」「早期動脈硬化リスクを軽減するための治療戦略の構築」を考える上で有益なエビデンスとなりうる。現在さらに症例数を増やし、正常コントロール群、川崎病後冠動脈瘤退縮(regression)群、CAL 群に分けた検討を行っている(論文投稿準備中)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ishikawa Takamichi、Suwa Kenichiro	4. 巻 59
2. 論文標題 Editorial for “Quantitative Assessment of Myocardial Edema by <sc>MR T2</sc> Mapping in Children With Kawasaki Disease”	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 835 ~ 836
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jmri.28851	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 石川貴充, 内山弘基, 茂木聡, 大谷速人	4. 巻 38
2. 論文標題 川崎病患者における動脈硬化進展の病態を探る	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 434-437
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishikawa Takamichi、Seki Keigo、Uchiyama Hiroki	4. 巻 39
2. 論文標題 Efficacy of intravenous propranolol for life threatening diffuse neonatal hemangiomatosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Dermatology	6. 最初と最後の頁 613 ~ 615
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pde.15028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishikawa T, Uchiyama H, Mogi S, Ohtani H	4. 巻 10
2. 論文標題 Structural changes in the coronary vessel wall in a patient with incomplete Kawasaki disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Pediatr	6. 最初と最後の頁 845723
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fped.2022.845723	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石川貴充, 内山弘基, 茂木聡, 大谷速人	4. 巻 4
2. 論文標題 川崎病後の動脈硬化進展に関する冠動脈先端画像法を用いたマルチバイオマーカーとの融合研究.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 565-568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石川貴充, 内山弘基, 茂木聡, 大谷速人	4. 巻 37
2. 論文標題 川崎病遠隔期における早期動脈硬化病変の進展に関する研究.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 57-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa T, Uchiyama H, Baba T, Ohishi A, Iijima S, Iwashima S	4. 巻 110
2. 論文標題 The association between congenital heart disease and small for gestational age with regard to the prevalence and outcomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Paediatr	6. 最初と最後の頁 1009-1016
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apa.15587	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa T, Uchiyama H, Iwashima S, Baba T, Ohishi A, Iijima S, Itoh H	4. 巻 72
2. 論文標題 Hemodynamic changes in neonates born to mothers with Graves' disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine	6. 最初と最後の頁 171-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12020-020-02443-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Enomoto Noriyuki, Suzuki Seiichiro, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Odagiri Keiichi, Ishikawa Takamichi, Kataoka Kensuke, Kondoh Yasuhiro, Maekawa Masato, Inui Naoki, Watanabe Hiroshi, Suda Takafumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Diagnostic and prognostic significance of serum angiopoietin-1 and -2 concentrations in patients with pulmonary hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94907-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchiyama H, Masunaga Y, Ishikawa T, Fukuoka T, Fukami M, Saitsu H, Ogata T	4. 巻 63
2. 論文標題 TSC1 intragenic deletion transmitted from a mosaic father to two siblings with cardiac rhabdomyomas: Identification of two aberrant transcripts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Med Genet	6. 最初と最後の頁 104060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmg	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seki K, Iwashima S, Uchiyama H, Ohishi A, Ishikawa T	4. 巻 9
2. 論文標題 Successful Management of Pulmonary Arterial Hypertension by Monitoring N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Serum Levels in a Preterm Infant with Chronic Lung Disease: A Case Report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 AJP Rep.	6. 最初と最後の頁 e133-e137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1684026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwashima S, Satake E, Uchiyama H, Seki K, Ishikawa T.	4. 巻 121
2. 論文標題 Closure time of ductus arteriosus after birth based on survival analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Early Hum Dev.	6. 最初と最後の頁 37-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.earlhumdev.2018.05.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Ishikawa T, Uchiyama H
2. 発表標題 Oxidative Stress in Children With Left to Right Shunt Congenital Heart Disease
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川貴充、内山弘基
2. 発表標題 バセドウ病合併母体から出生した児の心機能
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川貴充、内山弘基
2. 発表標題 左右短絡先天性心疾患における酸化ストレス
3. 学会等名 第55回日本小児循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishikawa T, Seki K.
2. 発表標題 The Association Between Small For Gestational Age And Congenital Heart Disease As Assessed By Echocardiography In 6041 Consecutive Newborns.
3. 学会等名 American Heart Association 's Scientific Sessions, November 10-13, 2018, Chicago, IL, USA.
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	關 圭吾 (Seki Keigo) (20626345)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	
研究分担者	内山 弘基 (Uchiyama Hiroki) (30840516)	浜松医科大学・医学部附属病院・診療助教 (13802)	
研究分担者	大谷 速人 (Ohtani Hayato) (60794972)	浜松医科大学・医学部附属病院・特任講師 (13802)	
研究分担者	茂木 聡 (Mogi Satoshi) (60573368)	浜松医科大学・医学部附属病院・診療助教 (13802)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------