

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月22日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591401

研究課題名（和文）川崎病血管炎は脳血管障害のリスク因子となりうるか？

研究課題名（英文）Vasculitis after Kawasaki disease is a possibility of risk factors for cerebrovascular disease?

研究代表者

家村 素史 (IEMURA MOTOFUMI )

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：30399175

研究成果の概要（和文）：冠動脈瘤残存例（A群：27例）、冠動脈瘤退縮群（B群：12例）、冠動脈正常群（C群：10例）、対照群（D群：17例）を対象として、頸動脈エコーにて右頸動脈の拡張期の intima-media thickness と、同時に測定した血圧を元に、Stiffness と Distensibility を測定、またレーザードップラー血流計を用いて皮膚血流計の計測を行い血管内皮機能が正常かどうか、特に心臓や脳血管障害のリスク因子となりうるのかを検討した。研究期間に脳血管障害を発症した症例はいなかったが、A群は収縮期血圧、Stiffness が優位に高く、Distensibility は優位に低値であった。また Time to MaxPU が他の群よりも有意に延長していた。これらの結果から冠動脈瘤退縮例や冠動脈正常例では内皮機能を含めた末梢血管は正常と考えるが、脈瘤残存例では血圧が高く頸動脈血管壁は硬く拡張性に乏しく、血管機能障害の存在が示唆された。今回の検討では全症例の年齢が若く、頸動脈の elastic property の変化が壮年期の脳心血管病の基礎となるのか、薬物療法などがこれを改善させ得るのかなどは今後長期間の検討が必要と考える。

研究成果の概要（英文）：

<Purpose>To clarify the Vasculitis after Kawasaki disease (KD) is a possibility of risk factors for cerebrovascular disease. <patients and methods>we selected 27 KD patients with coronary artery lesion (CAL) (Group A), 12 KD patients with completely regressed Coronary lesions (Group B), 10 KD patients who had normal coronary arteries during the acute phase (Group C), and 17 healthy controls (CONT). Using high-resolution ultrasound system, distal intima-media thickness (IMT), systolic and diastolic internal diameter of right carotid artery, blood pressure were measured. Carotid arterial stiffness and distensibility were calculated using known formula. Using laser-Doppler monitoring system (PeriFlux system 5000), peripheral vascular function (The resting laser Doppler perfusion unit (rest PU) was monitored and then the forearm cuff was inflated to 200 mm Hg. After 3 minutes occlusion was suddenly released and maximum laser Doppler perfusion unit (max PU) and time to maximum perfusion (Time to max PU) were recorded till hyperemia subsided.) were measured. <results> Stiffness of A was significantly higher than the other three groups and distensibility of A was significant lower than the other three groups. There were no significant differences in IMT, rest PU and max PU. However, Time to max PU in group A was significantly longer than in the other 3 groups. <Conclusion>These data indicates that carotid arterial wall in patients with CAL is as thick as normal but stiffer and distensible, and peripheral micro-vascular function, including endothelium, was normal in patients with regressed coronary arteries and normal coronary arteries, and impaired in patients with CAL. These may point towards possibility of preclinical atherosclerosis and cerebrovascular disease in patients with KD wit CAL. Further

investigation must be need to resolve clinical and pathological prognosis after KD.  
 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合 計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総 計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：川崎病, 血管内皮機能, 脳血管機能

### 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9,000人の症例が発生している。全身の中小動脈血管炎が主病態であり、冠動脈拡大や瘤を形成する例は10-15%、遠隔期にも冠動脈瘤を残す例は4-5%と報告されている。特に、巨大冠動脈瘤が残存する場合は、遠隔期に狭窄性病変へと変化し虚血性心疾患へと進展する。一方では発症2年以内に約50%の冠動脈瘤は退縮するが、そのメカニズムは不明な点が多く、退縮後の冠動脈および末梢血管機能は異常であることが明らかになってきた。それに対して、冠動脈正常例の多くで、程度の差はあれ病理学的血管炎が起きていると考えられる。しかし、これらの症例については、血管内皮機能が正常かどうか、特に心臓や脳血管障害のリスク因子となりうるのか、他のリスク因子（肥満、高血圧、高脂血症、高血糖）と同等のリスクがあるのかは明らかにされていない。また近年、酸化ストレスと血管機能異常・障害の関連が示唆され、多くの報告がなされている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、川崎病患者の血管機能を脳血管部位を含めて検討をおこなうことにより、脳血管障害のリスクの有無を明らかにし、今

後の脳血管障害の予防・治療法の開発に役立てることである。

### 3. 研究の方法

発症後10年以上を経過した川崎病症例で、15歳以上を抽出し、研究参加への本人及び保護者の同意が得られた川崎病冠動脈瘤残存例、冠動脈瘤退縮例、冠動脈正常例と、年齢のマッチした正常コントロール例、それぞれ20例の計80例を目標に検討対象とした。

1. 身長、体重、腹囲、血圧を測定し、採血にて一般生化学検査を施行、

2. 生活習慣（仕事、喫煙、飲酒、運動歴、家族歴）、食習慣について調査表を記入、基礎データとする。

3. 頸動脈エコーにて右頸動脈の拡張期のintima-media thicknessと、拡張期と収縮期の内径を計測する。同時に測定した血圧を元に、StiffnessとDistensibilityを計算する。

4. 皮膚血流計の計測（上腕部血流動脈径の計測）インテグラルプローブを頸部と上腕に固定し、PeriMed社製レーザードップラー血流計に接続し、血流データを専用解析ソフトで測定する。

### 4. 研究成果

冠動脈瘤残存例（A群：27例 17.7±6.4歳）、冠動脈瘤退縮群（B群：12例 14.5±11.9歳）、冠動脈正常群（C

群：10例 17.4±7.7歳)、対照群 (D群：17例 20.4±6.2歳)を対象とした。研究期間に脳血管障害を発症した症例はいなかった。

#### 1. 2. の結果

年齢, 体重, BMI, Ht, 総コレステロール値, 血糖などの生化学検査値に有意差を認めなかった。

#### 3 の結果

内膜厚, 収縮期径, 拡張期径は4群間で有意差なし(A; mean ± SD=0.41 ± 0.08, B; 0.37 ± 0.09, C; 0.43 ± 0.06, D; 0.38 ± 0.05mm). 収縮期血圧はB, C, Dに比べAが優位に高値(A; 122 ± 11, B; 111 ± 15, C; 109 ± 11, D; 112 ± 10mmHg, p<0.03)であった。stiffness はB, C, Dに比べてAが有意に高値(A; 5.5 ± 2.0, B; 4.3 ± 1.5, C; 3.7 ± 1.1, D; 4.0 ± 1.4 p<0.004). Distensibility はB, C, Dに比べてAが有意に低値(A; 37 ± 16, B; 55 ± 26, C; 57 ± 21, D; 52 ± 18kPa-110-3, p<0.02). であった。

#### 4 の結果

安静臥位にて、前腕に血圧計のカフを巻き、母指球にプローブを装着した後、安静時 Perfusion unit (Rest PU) を計測した。次にカフを200 mmHgまで加圧し、3分間持続した後に解除し、その時最大PU値 (MaxPU) と安静時PUに回復するまでの時間 (Time to MaxPU) を計測した。結果 安静時と最大PU値は4群間で有意差を認めなかったが、A群でTime to MaxPUが他の群よりも有意に延長していた (A群 37.4±32.5 秒 vs. B群 27.2±24.2, C群 20.5±17.7, D群 17.1±12.3, p<0.05)。

[結論] これらの結果から冠動脈瘤退縮例や冠動脈正常例では内皮機能を含めた末梢血管は正常と考えるが、脈瘤残存例では血圧

が高く頸動脈血管壁は硬く拡張性に乏しく、血管機能障害の存在が示唆された。今回の検討では全症例の年齢が若く、頸動脈の elastic property の変化が壮年期の脳心血管病の基礎となるのか、薬物療法などがこれを改善させ得るのかなどは今後長期間の検討が必要と考える。

#### 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24件)

1. Kato H & Suda K. Ch 63. Kawasaki disease in Pediatric Cardiovascular Medicine, 2nd ed. J Moller & J Hoffman eds. Wiley-Blackwell Publishing Ltd, West Sussex, UK, pp 919-936 2012
2. 横山晋二, 家村素史, 上野高史. EBMに基づく川崎病冠動脈後遺症へのカテーテル治療: 急性期成績と長期予後. EBM 小児疾患の治療. 2011-2012 五十嵐 隆監修 石井正浩, 清水俊明, ほか編集 中外医学社, 査読無 pp 158-162
3. 家村素史. 川崎病遠隔期の諸問題 川崎病と成人動脈硬化. 循環器内科 査読無 2011; 69: 334-340
4. Kishimoto S, Suda K, Yoshimoto H, Teramachi Y, Nishino H, Koteda Y, Itoh S, Kudo Y, Iemurar M, Matsuishi T. Thirty-year follow-up of carnitine supplementation in two siblings with hypertrophic cardiomyopathy caused by primary systemic carnitine deficiency. 査読有 Int J Cardiol 2012 (in press) doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.010
5. Suda K, Tahara N, Kudo Y, Yoshimoto H, Iemura M, Ueno T, Kaida H, Ishinashi M, Imaizumi T. Persistent coronary arterial inflammation in a patient long after the onset of Kawasaki

- disease. 査読有 Int J Cardiol 2012 ; 154 : 193-194 doi:10.1016/j.ijcard.2011.10.079
6. Kishimoto S, Suda K, Teramachi Y, Nishino H, Kudo Y, Ishii H, Iemura M, Takahashi T, Okamura H, Matsuishi T. Increased plasma type B natriuretic peptide in the acute phase of Kawasaki disease. 査読有 Pediatr Int 2011 ; 53 : 736-41 DOI: 10.1111/j.1442-200X.2011.03351.x
  7. Suda K, Iemura M, Nishino H, Teramachi Y, Koteda Y, Kishimoto S, Kudo Y, Itoh S, Ishii H, Ueno T, Tashiro T, Nobuyoshi M, Kato H, Matsuishi T. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms: a single-institution experience. 査読有 Circulation. 2011;123:1836-42 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978213
  8. 寺町麻利子, 岸本慎太郎, 寺町陽三, 家村素史, 大津 寧, 升永憲治, 須田憲治, 松石豊次郎, 喜多村美幸, 大部敬三. 冠動脈瘤を契機に発見した多発動脈炎の2か月女児. 筑後小児科医会会報査読無 2010 ; 18 : 24-26
  9. Muta H, Ishii M, Iemura M, Matsuishi T. Health-related quality of life in adolescents and young adults with a history of Kawasaki Disease. 査読有 The Journal of Pediatrics 2010 ; 156 : 439-43 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.041>,
  10. Nishino H, Suda K, Teramachi Y, Kishimoto S, Goto K, Iemura M. Entrapment of the left coronary artery ostium by the aortic valve leaflet promoting myocardial ischemia. 査読有 J Am Coll Cardiol. 2010;56:1679. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.108>
  11. Oda T, Yasunaga H, Todo K, Suda K. Repair of left coronary artery ostial isolation caused by aortic valve leaflet. 査読有 Interact Cardiovasc Thorac Surg 2010;11:796-797. DOI: 10.1510/icvts.2010.245431
  12. Suda K, Matsumura M, Miyanishi S. Intermittent heparin infusion in small children with ischemic heart disease caused by Kawasaki disease. 査読有 Int J Cardiol 2009;134:417-419 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.12.021>
  13. Koteda Y, Suda K, Kishimoto S, Iemura M. Portal-systemic encephalopathy after a Fontan-type operation in patient with polysplenia syndrome. 査読有 Eur J Cardiovasc Surg 2009;35:1083-1085 doi:10.1016/j.ejcts.2009.02.043
  14. Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, Ayusawa M, Ogawa S, Matsuishi T. Multi-center and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. 査読有 Circ J 2009;73:1319-1323
  15. Koteda Y, Suda K, Kishimoto S, Ito S, Kudo Y, Nishino H, Ishii H, Iemura M, Matsuishi T. Impact of intravenous immunoglobulin infusion on

- longitudinal left ventricular performance in patients with acute Kawasaki disease of usual course. 査読有 J Cardiol 2009;54:45-51
16. Kishimoto S, Suda K, Iemura M. Progressive left coronary ostial stenosis after rotablator ablation appreciated by Doppler echocardiography. 査読有 Pediatr Cardiol 2009;30:1190-1191 DOI 10.1007/s00246-009-9532-0
17. Muta H, Ishii M, Iemura M, Matsuishi T. Health-related quality of life in adolescents and young adults with a history of Kawasaki Disease. 査読有 The Journal of Pediatrics 2010 ; 156 : 439-443  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.041>
18. 須田憲治. 巨大冠動脈瘤：自然歴. 小児科ピクシス 9 川崎病のすべて. 2009 中山書店 東京, 査読無 137-138
19. 横山晋二, 家村素史, 上野高史. カテーテル治療. 小児科ピクシス 9 川崎病のすべて. 2009 中山書店 東京, 査読無 164-167
20. 須田憲治. 巨大冠動脈瘤の自然歴. 石井正浩編. アクチュアル小児科診療⑦『川崎病のすべて』査読無 (印刷中)
21. 須田憲治, 工藤嘉公, 松石豊次郎. 抗血栓療法 小児内科 特集 川崎病：最近の進歩と課題. 査読無 2009;41:113-115
22. 岸本慎太郎, 須田憲治. 研修医のための小児心電図の読み方. II 小児心疾患の心電図 冠動脈疾患と心膜疾患の心電図. 小児科診療 査読無 2009;5:877-885
23. 酒井和子, 西田秀美, 永野真喜雄, 奥田誠也, 光山慶一, 井出達也, 中村 徹, 佐田通夫, 須田憲治. 血液浄化における最近のトピックス. 久留米医学会雑誌 査読無 2009;72:319-326
24. 須田憲治, 工藤嘉公, 松石豊次郎 抗血栓療法 小児内科 特集 川崎病：最近の進歩と課題. 査読無 2009;41:113-115.
- [学会発表] (計 106 件)
1. 家村素史, 吉本裕良, 高瀬隆太, 工藤嘉公, 山川留美, 須田憲治, 松石豊次郎. 川崎病右腋窩動脈瘤に狭窄病変を来した一例. A case of right axillary artery stenosis after 19 years after Kawasaki disease. 第 31 回日本川崎病学会 2011.9.30-10.1 (横浜)
2. Suda K, Kudo Y, Iemura M, Yoshimoto H, Teramachi Y, Nishino H, Matsuishi T. Evaluation of coronary arteries using mutli-detector x-ray computed tomography in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. The 9<sup>th</sup> international congress on coronary artery disease 2011.10.23-26 (Venice, Italy)
3. Mitani Y, Tsuda E, Kato H, Ogawa S, Nakamura Y, Takahashi K, Ayusawa M, Kobayashi T, Ichida F, Matsushima M, Kamata M, Higaki T, Suda K, Ohashi H, Yokoi H, Hamaoka K. Acute coronary syndrome in adults with a history of Kawasaki disease: A Japanese nationwide survey. merican Heart Association 2011 2011.11.12-16 (Orland, USA)
4. 家村素史, 吉本裕良, 高瀬隆太, 寺町陽三, 籠手田雄介, 伊藤晋一, 工藤嘉公, 前野泰樹, 須田憲治, 上野高史, 松石豊次郎. 川崎病右腋窩動脈瘤内血栓に対して Pulse Infusion Thrombolysis (PIT) を施行した

一例. 第 23 回 Japan Pediatric Interventional Cardiology 学会  
2012. 1. 19-21(秋田)

5. Kudo Y. Impact of Coronary Calcification on Multidetector X-Ray Computed Tomography in Patients with Giant Coronary Aneurysms after Kawasaki Disease. The 10<sup>th</sup> International Kawasaki Disease Symposium 2012. 2. 7-10(Kyoto, Japan)

6. Iemura M. A Case of Catheter Intervention for Right Axillary Artery Stenosis 19 Years after Kawasaki Disease. The 10<sup>th</sup> International Kawasaki Disease Symposium 2012. 2. 7-10 (Kyoto, Japan)

7. Iemura M. Laser Doppler monitoring of peripheral vascular function of hyperemic response after Kawasaki Disease. The 10<sup>th</sup> International Kawasaki Disease Symposium 2012. 2. 7-10 (Kyoto, Japan)

8. Suda K, Iemura M, Miura M, Ogawa S, Ayusawa M, Higaki T, Nomura Y, Matsumura M, Matsuishi T. Long-term prognosis of Kawasaki syndrome with giant coronary aneurysms : A muruti-center study. American Heart Association 2009 2009. 11. 15-17 (Orlando, USA)

9. 家村素史, 西野 裕, 岸本慎太郎, 工藤嘉公, 前野泰樹, 須田憲治, 松石豊次郎. ロータブレータ(PTCRA)は川崎病冠動脈狭窄病変治療に有効か? 第112回日本小児科学会 2009. 4. 17-19 (奈良)

10. 家村素史, 杉村 徹, 寺町陽三, 岸本慎太郎, 西野 裕, 籠手田雄介, 前野泰樹, 須田憲治, 松石豊次郎. 川崎病遠隔期冠動脈後遺症例における末梢血管機能の評価ーレーザー Doppler 皮膚血流計を用いた検

討一. 第 45 回日本小児循環器学会  
2009. 7. 14-17 (神戸)

[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:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

家村 素史 (IEMURA OTOFUMI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号: 30399175

(2) 研究分担者

須田 憲治 (SUDA KENJI)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号: 10399173

工藤 嘉公 (KUDO YOSHIYUKI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号: 103689203

田口 千香子 (TGUCHI CHIKAKO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号: 40352166

(3) 連携研究者