

平成 30 年 6 月 23 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09702

研究課題名(和文)川崎病性血管炎が弾性血管のウインドケッセル機能に与える影響とその機序の解明

研究課題名(英文) Radial augmentation index in Kawasaki disease children without coronary artery lesions during the convalescent period

研究代表者

中村 常之 (NAKAMURA, Tsuneyuki)

金沢医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40340004

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：今回、冠動脈障害の後遺症を伴わない川崎病患者の動脈反射波の解析を末梢性 augmentation indexを用いて解析した。川崎病患者は149人(年齢 4.08-18.28歳, 平均 9.77 ± 3.50 歳; 男90人, 女59人)、対照(健康)は163人(年齢 4.68-18.95歳, 平均 11.39 ± 3.22 歳; 男94人, 女69人)である。結果、対照と比べて、川崎病は末梢性 augmentation index値が有意に高いことが明らかになった。さらに多変量解析においても、年齢、性に影響されず、対照と比べて、川崎病患者は末梢性 augmentation index値は高い。

研究成果の概要(英文)：Objective of our study was to assess involvement of radial artery pulse waves especially reflection waves from peripheral arteries using peripheral augmentation index in patients without CALs after KD. We collected radial AI data of 149 consecutive KD patients (age 4.08-18.28 years, mean 9.77 ± 3.50 years; 90 males, 59 females) without CALs during the acute phase. We also examined another 163 healthy subjects (age 4.68-18.95 years, mean 11.39 ± 3.22 years; 94 males, 69 females) as controls. The KD group had significantly higher AI than the control group (64.75 ± 15.21 vs. 57.81 ± 14.99 , $p < 0.001$). Multivariate analysis revealed height, KD history and gender as independent risk factors for AI. Conclusions: Vascular function damage existed during the convalescent period even in those KD subjects without CALs. Higher radial AI suggests peripheral vascular dysfunction, it may be ascribed to the peripheral artery stiffness; and then the patients may be at a higher risk for cardiovascular events.

研究分野：小児循環器

キーワード：川崎病 動脈反射波

1. 研究開始当初の背景

(1) 動脈硬化の構造的な分類:

動脈硬化の構造的な分類は、2つに大別される。1つは内膜の変化を中心とする Atherosclerosis (粥状動脈硬化) と中膜の変化が中心の Arteriosclerosis である。後者は加齢に伴い、誰もが起こり得る変化である。ただし、両者の区別は臨床的には難しく、総称的に Arteriosclerosis と言われる場合があるが、今回は両者を明確に区別して記載する。

(2) 川崎病罹患後数年間 (小児期) での弾性動脈硬化性変化の証明:

冠動脈後遺症のない川崎病患者が、Atherosclerosis (粥状動脈硬化) に進展しやすいというエビデンスはない。しかしながら、川崎病は、全身性血管炎かつ血管全層を侵す病態であることは周知の事実である。そこで我々は、川崎病性血管炎が Arteriosclerosis に見られる組織学的変化を加速させると仮定し、本研究を開始した。代表者らは、2014年に冠動脈後遺症を伴わない川崎病患者 (75名、全員 15歳以下) に対し、超音波機器を用いて、頸動脈の硬化性変化を報告した (Oguri, Nakamura et al. *Cardiol young* 2014)。

(3) 川崎病後、弾性動脈ウインドケッセル機能は低下する:

Speckle tracking 法を応用した Two-point strain 法は、超音波機器によって得られた頸動脈壁の動きを Strain 波形および Strain Rate 波形に変換し、解析する方法である。我々の解析より、心拍出波を受ける頸動脈の受動的拡張 (Expansion) の制限のみならず、弾性動脈の縮み (Recoil) にも影響していることを明らかにした。この硬化性変化は、ウインドケッセル機能低下を意味する。ウインドケッセル機能とは、心拍出を弾性動脈が受動的に拡張し、同時に一部の血液量が弾性動脈内に留まる。それが心臓からの血液の拍出が止まる拡張期に、弾性動脈自らが縮まり、末梢側に放出され、各臓器への血液灌流が維持されている (定常波血流の維持)。弾性動脈である頸動脈の受動的拡張および能動的収縮の異常は、弾性動脈ウインドケッセル機能の異常である。

(4) ウインドケッセル機能を鋭敏に評価する:

頸動脈壁運動に最も影響を与えるものに血流と血圧がある。実際の症例で同時測定した頸動脈壁の Strain 波形、動脈圧波形、血流波形をもとに分析を開始した。まず頸動脈壁運動の Strain 波形を、心拍出による受動的拡張相 (Expansion) と能動的収縮相 (Recoil) に区別した。そして、この同時波形をもとに、受動的に最大限に拡大した Strain を (A)、重複切痕 (大動脈閉鎖時) の前に形成される Strain を (B)、重複切痕部位の Strain を (C) とした。ここで頸動脈のウインドケッセル機

能を強調するため Strain Ratio を考案した (B/A、C/A)。代表者は、2012-2013年、Children's Hospital Los Angeles (USA) にて、巨大冠動脈瘤を残した川崎病 17名に対して、弾性動脈 (頸動脈) のウインドケッセル機能を鋭敏に評価する方法を検証した (Children's Hospital Los Angeles での IRB 認可済み)。川崎病患者 (16歳未満) は対照に比べ、B/A および C/A 値は有意に高い値を示した。

(5) 末梢動脈硬化を反映する動脈反射波を評価する:

USA の研究の結果、B/A は動脈反射波の影響 (末梢動脈の硬化)、C/A は頸動脈壁の固有の Recoil 機能の低下を示していると考えられる。そのため、我々は 2013年より橈骨動脈にて動脈反射波をもとに、Augmentation Index (以下 AI) の測定を開始し、反射波と頸動脈ウインドケッセル機能の関係を調査している。

2. 研究の目的

本研究は、川崎病罹患小児の動脈硬化性変化を包括的 (複数の方法) および長期継続的 (5年以上) に観察し、川崎病性動脈硬化の発生機構を明らかにし、小児期から進行する動脈硬化の治療応用へと展開するための研究基盤を確立することが目的である。計画している具体的な研究項目は、頸動脈でのウインドケッセル (Windkessel) 機能の解析、橈骨動脈での動脈反射波の解析の2つである。

3. 研究の方法

川崎病性動脈硬化の発生機構を明らかにし、小児期から進行する動脈硬化の治療応用へと展開するために、本研究では以下の研究項目を計画。

1. 冠動脈瘤を有する川崎病症例の超音波動画集積、AI 検査、画像解析
2. 早期に動脈硬化を引き起こす小児がん症例および正常小児の動画集積、AI 検査、画像解析
3. 川崎病急性期臨床データとウインドケッセル機能パラメータ、AI パラメータとの統計学的検討
4. 上記データを長期縦断的 (3年以上) に観察し、パラメータの変化を検討

下記に今回の実際の検査項目、解析項目を記載する

頸部超音波検査 (Philips iE33、現有機器)
Two-point strain 用:
使用プローブ 幼児 8MHz、学童以降 5MHz、セクタ型
検査項目
心電図同期下での右頸動脈縦断像 (動画にて収集、3動画)
解析項目 (Philips QLAB system、図2、図

5 参照): Off-line

A(%), B(%), C(%), B/A, C/A (全て Strain 波形から解析)

内膜中膜複合体 (IMT), stiffness, pressure-elastic modulus 用:

使用プローブ 11 Mhz probe、リニア型

検査項目

右頸動脈縦断像 (動画にて収集、3 動画)

頸動脈最大拡張径、最小収縮径

解析項目 (Philips QLAB system): Off-line

IMT(mm) : 頸動脈長軸断層の遠位壁 IMT を計測

stiffness : 頸動脈最大拡張径、最小収縮径および血圧から計算

pressure-elastic modulus : 頸動脈最大拡張径、最小収縮径および血圧から計算

Augmentation Index 検査 (オムロンヘルスケア HEM-9000AI、現有機器): 頸部エコーと同じ日に施行

検査項目: AI 値、AI@75 (脈拍数 75 に補正した AI 値) 収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧、推定中心血圧

心臓超音波検査 (Philips 社 iE33、現有機器) 使用プローブ 幼児 8Mhz、学童以降 5Mhz、セクタ型

検査項目: 血管機能に影響を与える心機能評価、冠動脈障害の有無を精査

1.冠動脈 (左右) 2.左室長軸、短軸 3.右室流入路、流出路の Pulse Doppler 波形 4.左室流入路、流出路の Pulse Doppler 波形 5.僧帽弁輪移動 (Tissue Doppler 法)

4. 研究成果

研究結果:

(1) 患者内訳

川崎病患者は 149 人 (年齢 4.08-18.28 歳, 平均 9.77 ± 3.50 歳; 男 90 人, 女 59 人)、対照 (健康) は 163 人 (年齢 4.68-18.95 歳, 平均 11.39 ± 3.22 歳; 男 94 人, 女 69 人) である。川崎病罹患患者 (全員、冠動脈障害を認めない) および対照者の間に男女比率に有意な差は認めない。年齢、身長、体重、body mass index は川崎病罹患患者群が有意に低かった。川崎病発症からの期間は 6.86 ± 3.89 年 (0.14 年-14.68 年) であった。

(2) 橈骨動脈圧パラメータ

下記のパラメータは両群間に有意な差は認めない。

- diastolic pressure

- late systolic pressure
- central systolic pressure.
- 下記のパラメータは両群間に有意な差を認める。

(対照群が有意に高値)

- pulse pressure
- systolic pressure

(3) Augmentation Index (AI) および補正 AI (心拍数 75 に補正、AI@75) -Univariate analysis:

Univariate analysis において、川崎病群 AI@75 および AI は対照群と比較して有意に上昇していた。

- AI@75 (川崎病群: 対照群)

69.83 ± 17.93 vs. 58.87 ± 17.25 ; $p=0.000$

- AI (川崎病群: 対照群)

64.75 ± 15.21 vs. 57.81 ± 14.99 ; $p=0.000$

(4) Augmentation Index (AI) および補正 AI (心拍数 75 に補正) -Multivariate regression analysis:

Multivariate regression analysis を用いて、AI@75 に関して、全ての対象者の身長、川崎病の有無、性別が関連していることが明らかとなった。また川崎病罹患患者に関して、AI@75 上昇、身長が関連していることも明らかとなった。さらに、年齢、性別、身長 (体重、body mass index) の影響を除外した解析では、川崎病罹患患者であることが有意に AI@75 していることが明らかとなった。

また、Multivariate regression analysis を用いた AI の解析においても、上記同様の結果を得た。

研究要約: 今回、冠動脈障害の後遺症を伴わない川崎病患者の動脈反射波の解析を末梢性 augmentation index を用いて解析した。川崎病患者は 149 人 (年齢 4.08-18.28 歳, 平均 9.77 ± 3.50 歳; 男 90 人, 女 59 人)、対照 (健康)

は163人（年齢 4.68-18.95 歳，平均 11.39±3.22 歳；男94人，女69人）である。結果、対照と比べて、川崎病は末梢性 augmentation index値が有意に高いことが明らかになった。さらにMultivariate regression analysisにおいても、年齢、性に影響されず、対照と比べて、川崎病患者は末梢性augmentation index値は高い。そのため、従来言われていた川崎病冠動脈障害を有する症例だけでなく、冠動脈障害を有さない症例においても血管後遺症を有する可能性を示唆する重要な結果と考える。

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0件)

〔学会発表〕(計2件)

(1) Zheng Jianbo, 中村常之 . 第 37 回日本川崎病学会、Post-Kawasaki vasculitis related peripheral arterial stiffness: Radial augmentation index in subjects without CALs post-KD, 2017 年

(2) Lu Na, 中村常之 . 第 37 回日本川崎病学会、Post-Kawasaki vasculitis related peripher Analysis of peripheral pulse pressure waveform in children after Kawasaki disease, 2017 年

6．研究組織

(1)研究代表者

中村 常之 (NAKAMURA Tsuneyuki)

金沢医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40340004

(2)研究分担者

鮎沢 衛 (AYUSAWA Mamoru)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：40287610

(3) 研究分担者

小栗 真人 (OGURI Masato)

金沢医科大学・医学部・助教

研究者番号：80534586