

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591578

研究課題名(和文)多周波数インピーダンス法を応用した硬性浮腫の客観的評価導入による川崎病重症度評価

研究課題名(英文)Resistance Values in the Limbs, as measured by a Multiple-frequency Bioelectrical-impedance Method, are Useful for Estimating the Severity of Kawasaki Disease.

研究代表者

野村 裕一 (Yuichi, Nomura)

鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：90237884

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：川崎病の重症度評価を四肢の電気抵抗値を用いて検討した。【方法】多周波数インピーダンスをMLT-550Nによるインピーダンス(IMP)値を検討した。IMP値は測定間距離・断面積による補正も行った。【結果】健常児54例と発熱児23例、川崎病治療前57例、治療後36例で検討した。総水分量に対する細胞外液率は川崎病児が健常児や発熱コントロールより有意に高値だった。IMP値は前腕、下腿で健常児と川崎病患児で差を認めなかった。前腕と下腿の補正IMP値は健常児より高値だった。IVIG不応例の前腕の補正IMP値は反応例より有意に高値だった。【結論】四肢の補正IMP値は川崎病重症度評価に有用と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the efficacy of resistance values in Kawasaki disease (KD) patients for estimating the severity of KD. Patients and Methods: In 57 patients with the acute phase of KD (before intravenous immunoglobulin; IVIG), 36 with the sub-acute phase, 54 controls, and 23 febrile control, we measured resistance (impedance; IMP) in each child's total body and extremities using MLT-550N. Corrected IMP values (coIMP; $IMP \times \text{limb's cross-sectional area} / \text{limb's length}$) were also examined. Results: Percentages of extra-cellular water in KD patients are higher than controls. IMP values were not different among patients with KD and controls. CoIMP values in the forearm or lower leg of patients in the acute phase of KD were higher than those of controls. The values of coIMP of IVIG non-responders at the acute phase were higher than those of responders. Conclusion: Values of co-IMP might be useful for estimating the severity of KD.

研究分野：小児科学

キーワード：川崎病 硬性浮腫 インピーダンス 重症度評価

1. 研究開始当初の背景

川崎病は主に5歳未満の小児に発症する全身性の血管炎で、冠動脈異常(CAA)をきたすことが問題である。免疫グロブリン大量療法(IVIG)によりCAA頻度は減少したが、川崎病の発症数は年間1万人以上と増加し我が国の後天性心疾患の主な原因となっている。従って、後天性心疾患を減少させるためには、川崎病のCAA頻度を更に減少させることが必要である。

川崎病は発熱、眼の症状、口唇・口腔所見、頸部リンパ節腫脹、発疹および四肢末端の変化(硬性浮腫他)の6つの主要症状をもとに診断される。これらの症状は川崎病に密に関連し、その重症度にも関連することが考えやすい。実際に、治療前に6症状を認めた例と5症状以下の例を比較すると、6症状例は初回IVIG不応例が有意に多くCAAも多かった¹⁾。症状ごとに分けた検討では、眼、口の症状や発疹を認めなかった例には不応例や冠動脈瘤を認めなかった。しかし、四肢末端の変化を認めなかった例の不応例頻度は四肢末端の変化を認めた例と差を認めなかった¹⁾。

川崎病の重症度は血管炎の重症度や血管透過性に関連する血管内皮増殖因子(VEGF)と関連し、血小板当たりのVEGF値(platelet VEGF; pltVEGF)はより関連が強いことも報告した²⁾。硬性浮腫等の四肢末端の変化は川崎病の血管透過性亢進に関連することが考えられ、血管透過性に関連するpltVEGFと重症度が関連することを考慮すると、主要症状の中でも硬性浮腫等の四肢末端の変化が重症度と唯一関連しないことは不自然に感じられる。

生体組織は組織成分により固有の電気インピーダンス(IMP)を持つ。IMPは電気抵抗であるので距離に比例し水分量に反比例する。多周波数IMP法は2.5kHzから350kHzの周波数を用い、各周波数のレジスタンスとリアクタンス関

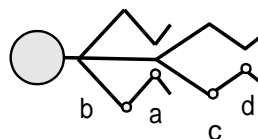
係から計算されるRO値とR値を用いて、水分や脂肪量等の体液組成を客観的かつ再現性よく評価可能である^{3,4)}。侵襲性なく短時間(10-20秒)で測定可能であり小児へも応用されている^{3,4)}。また身体各部分ごとの測定も行えることから⁵⁾、川崎病患児の硬性浮腫の客観的評価も可能となることが考えられ、川崎病の正確な診断に寄与し、川崎病の重症度評価に有用であることが考えられる。

2. 研究の目的

川崎病は血管炎でありその特徴である血管透過性に関連する硬性浮腫を四肢の電気抵抗値から評価することで、硬性浮腫を客観的に評価することが可能となり、川崎病の重症度評価に有用と考えられる。電気抵抗値を正確で再現性のある多周波数インピーダンス法で検討し、川崎病の診断や重症度評価に有用であるかどうか検討した。

3. 研究の方法

川崎病患児と健常児および発熱コントロール児を対象とした。多周波数インピーダンスをMLT-550N(東レ・メディカル株式会社)による全身(尺骨茎状突起と同側下肢の外果間)と前腕(尺骨茎状突起と肘外顆間)、下腿(外果と腓骨頭間)の周波数0とインピーダンス(IMP)値(R0とR)として計測した(図1)。



全身；尺骨茎状突起と腓骨頭間 (ad)
前腕；尺骨茎状突起と肘外顆間 (ab)
下腿；外果と腓骨頭間 (cd)

図1. インピーダンス測定法

川崎病患儿はIVIG治療前後に測定した。IMP値は距離に比例し断面積に反比例することから、IMP値を測定間距離で除し測定部位断面積を掛けた補正值も用いた。川崎病児の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)値を測定し、血小板単位のVEGF値(pltVEGF)も検討した。

4. 研究成果

健常児54例と発熱コントロール23例、川崎病患儿治療前57例、治療後36例で検討した。

小児の短い手足でも正確に測定が可能であることを確認するために、前腕とそれ以外の部位のIMP値の合計と下腿とそれ以外の部分のIMP値の合計と全身のIMP値を比較するとほぼ同値であり、小児の短い四肢でも正しいIMP値測定が可能であることが示された(図2)。

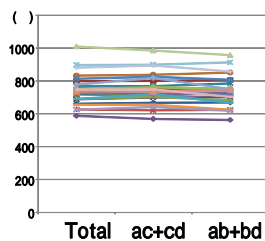


図2. 四肢IMP値測定の正確性

全身のIMP値から計算された体液組成では、川崎病児と健常児で脂肪%や除脂肪重量に占める総水分率に差を認めなかった。総水分量に対する細胞外液率は健常児や発熱コントロールと比較すると、川崎病児の治療前後ともに高値

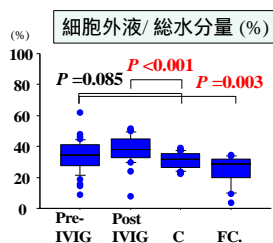


図3. 細胞外液率の比較

だった(健常児/発熱コントロール/川崎病治療前/後(%); 31 ± 5/25 ± 10/34 ± 10/38 ± 9)(図3)。

IMP値(R0とR)は全身や前腕、下腿で健常児と川崎病患儿で差を認めなかった(R0(Ω)、全身、健常児/発熱コントロール児/川崎病治療前/後: 707 ± 89/691 ± 105/696 ± 110/666 ± 120; 前腕、141 ± 41/124 ± 24/136 ± 38/128 ± 38; 下腿、160 ± 44/147 ± 25/157 ± 40/153 ± 38、R(cm)、全身、525 ± 77/ 461 ± 126/ 517 ± 125/ 511 ± 113; 前腕、105 ± 36/ 90 ± 24/ 104 ± 33/ 102 ± 33; 下腿、125 ± 38/ 113 ± 20/ 125 ± 36/ 121 ± 34)(図4)。

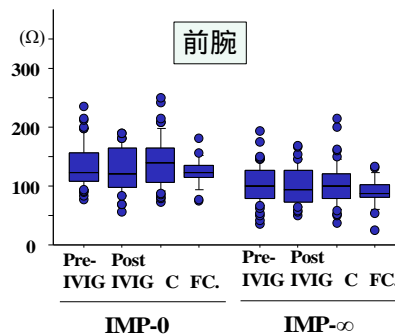


図4. 前腕のインピーダンス値 (c, コントロール; FC, 熱性コントロール)

前腕の補正IMP値は健常児や発熱コントロールより高値であり、治療前から治療後に低下していた(健常児/発熱コントロール/治療前/治療後、R0(cm)、173 ± 54/ 181 ± 45/ 187 ± 53/ 172 ± 42、P値; 治療前 vs 健常児/発熱コントロール、0.123/0.642; R(cm)、127 ± 40/ 131 ± 41/ 142 ± 46/ 137 ± 38、P=0.108/ 0.337)。下腿の補正IMP値も同様の傾向だった(R0(cm)、252 ± 60/ 249 ± 49/ 273 ± 59/ 262 ± 61、P=0.055/ 0.120; R(cm)、193 ± 59/ 195 ± 52/ 216 ± 51/ 205 ± 50、P=0.020/ 0.153)(図5)。

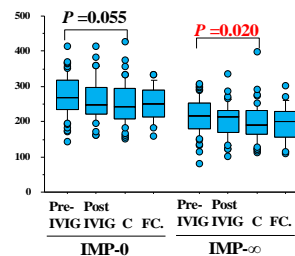


図5. 下腿の補正インピーダンス値 (c, コントロール; FC, 熱性コントロール)

IVIG 反応性別に IMP 値を比較すると、IVIG 前の補正 IMP 値は IVIG 不応例が有意に高値だった (IVIG 反応/IVIG 不応、前腕、R0 (cm)、179 ± 53/ 214 ± 47、P=0.024 ; R (cm)、136 ± 47/ 159 ± 38、P=0.050、下腿、R0 (cm)、268 ± 65/ 288 ± 30、P=0.190 ; R (cm)、213 ± 55/ 225 ± 33、P=0.352) (図 6)。IVIG 後の補正 IMP 値も不応例で高値ではあったが有意差は認めなかった (前腕、R0 (cm)、165 ± 37/ 193 ± 53、P=0.121 ; R (cm)、131 ± 32/ 156 ± 49、P=0.195、下腿、R0 (cm)、256 ± 51/ 285 ± 82、P=0.180 ; R (cm)、199 ± 46/ 221 ± 61、P=0.262)。

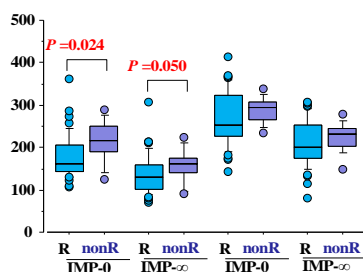


図 6 . IVIG 反応性と補正インピーダンス値

VEGF 値は川崎病患児の治療後に有意に高値だった (前/後 787 ± 342/1245 ± 877、P=0.039)。しかし pltVEGF 値では差を認めなかった (前/後 15.4 ± 6.1/17.9 ± 7.2、P=0.3350)。pltVEGF と各 IMP 値では相関を認める項目はなかった。

【結論】

小児の短い手足においても IMP の再現性を有する正確な測定は可能であり、その評価には測定間距離や断面積を考慮した補正 IMP 値が有用だった。四肢の補正 IMP 値は川崎病の治療前及び治療後で健常児より高値であり治療後に低下しており、IVIG 不応例の補正 IMP 値が反応例より有意に高値であったことから、川崎病の重症度評価に有用であることが示された。

<引用文献>

- 1) Yuichi Nomura et al. Kawasaki disease patients with six principal symptoms have a high risk of being a nonresponder. *Pediatr Int* 2012
- 2) Kentaro Ueno, Yuichi Nomura, et al. Platelet vascular endothelial growth factor is a useful predictor for prognosis in Kawasaki syndrome. *British J Haematol.* 2010; 148(2):285-292
- 3) 渡辺健一 . 多周波数 Bioelectrical-impedance 法による新生児体液組成の検討 . 日新児誌 2002;38:60-66
- 4) 東野博彦 他 . 多周波数生体電気インピーダンス法を用いたネフローゼ症候群患児における体液変動の検討 . 日児誌 2005;109:1441-1451
- 5) Yosuke Yamada et al. Extracellular water may mask actual muscle atrophy during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:510-516.

5 . 主な発表論文等

【雑誌論文】(計 8 件)

1. Yanagimoto K, Nomura Y, Masuda K, Hirabayashi M, Morita Y, Yoshishige M, Ueno K, Eguchi T, Kawano Y. Immunoglobulin G values before treatment are correlated with the responsiveness to initial intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164(2):83-88 (査読あり) DOI: 10.1159/000363383
2. 江口郁、野村裕一、久保田知洋、山遠剛、井之上寿美、丸山慎介、西川拓朗、和田昭宏、河野嘉文、武井修治 . 川崎病の診断基準を満たした若年性特発性関節炎の 1 例 - インターロイキン 18 値測定の有用性 - 小児科臨床 2014.67: 1173-1176 (査読あり) DOI : なし

3. 川村順平、野村裕一、益田君教、森田康子、吉重道、柳元孝介、上野健太郎、江口太助、河野嘉文. 免疫グロブリン大量療法への反応が予測される川崎病患児における不応例の検討. 日児循誌 2014. 30:3:298-302
DOI: なし
 4. 野村裕一、益田君教、江口太助、西順一郎、田中裕治、西島信、吉永正夫、河野嘉文. 鹿児島市学校心臓検診における川崎病問診票の有用性. 小児科臨床 2013. 66 (1): 71-77. (査読あり) DOI: なし
 5. Hideki Yoshikawa, Yuichi Nomura, Kiminori Masuda, Chihaya Koriyama, Michiko Arata, Daisuke Hazeki, Kosuke Yanagimoto, Kentaro Ueno, Taisuke Eguchi, Yoshifumi Kawano. Serum procalcitonin value is useful for predicting severity of Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J. 2012 31(5): 523-525. (査読あり)
DOI: 10.1097/INF.0b013e3182463879
 6. Tohru Kobayashi, Tsutomu Saji, Tetsuya Otani Kazuo Takeuchi, Tetsuya Nakamura, Hirokazu Arakawa, Taichi Kato, Toshiro Hara, Kenji Hamaoka, Shunichi Ogawa, Masaru Miura, Yuichi Nomura, Shigeto Fuse, Fukiko Ichida, Mitsuru Seki, Ryuji Fukazawa, Chitose Ogawa, Kenji Furuno, Hirohide Tokunaga, Shinichi Takatsuki, Shinya Hara, Akihiro Morikawa. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease: a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. THE LANCET. 2012;379:1613-1620. (査読あり)
DOI: 10.1038/ng.2220
 7. 柳元孝介、野村裕一、益田君教、荒田道子、櫛木大祐、上野健太郎、江口太助、島子敦史. 体重 25kg 以上の川崎病患児の検討. 日児循誌. 2012. 28(3):174-178. (査読あり)
DOI: なし
 8. Yuichi Nomura, Michiko Arata, Kiminori Masuda, Chihaya Koriyama, Nobutaka Suruki, Kentaro Ueno, Hideki Yoshikawa, Taisuke Eguchi, Yoshifumi Kawano. Kawasaki disease patients with six principal symptoms have a high risk of being a nonresponder. Pediatr Int 2012; 54(1):14-18. (査読あり)
DOI: 10.1111/j.1442-200X.2011.03512
- 【学会発表】(計 17 件)
1. Nomura Y, Masuda K, Eguchi T, et al. Resistance Values in the Limbs are Useful for Estimating the Severity of Kawasaki Disease. Eleventh International Kawasaki Disease Symposium. February 3-6, 2015 Honolulu, United States.
 2. Ueno K, Nomura Y, Eguchi T, et al. Circulating platelet-neutrophil aggregates play a significant role in Kawasaki disease. Eleventh International Kawasaki Disease Symposium. February 3-6, 2015 Honolulu, United States.
 3. 野村裕一、益田君教、江口太助、他. 川崎病患児における四肢インピーダンス値の検討. 第 34 回日本川崎病学会・学術集会 東京 2014.10.31-11.01
 4. 小川結実、江口太助、野村裕一、他. 左冠動脈巨大瘤の血栓性閉塞による虚血性心筋症をきたした自閉症の 6 歳女児例. 第 34 回日本川崎病学会・学術集会 東京 2014.10.31-11.01
 5. 上野健太郎、江口太助、野村裕一、他. 川崎病血管炎における血小板好中球複合体の関与の検討. 第 50 回日本小児循環器学会総会・学術集会 岡山 2014.07.03-07.05
 6. Ueno K, Eguchi T, Nomura Y, et al. In vitro analysis of the mechanisms of intravenous immune-globulin and prednisolone for the prevention of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. 48th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and

- Congenital Cardiology, Helsinki, Finland, 2014.05.21-05.24
7. 阿部正徳, 深澤隆治, 野村裕一, 他. 急性期川崎病におけるBNP上昇の意義. 第117回日本小児科学会学術集会 名古屋 2014.04.11-04.13
 8. Fukazawa R, Abe M, Nomura Y, et al. Steroid significantly reduces immunoglobulin therapy resistance in high risk Kawasaki disease patients with elevated BNP: a sub analysis of RAISE study. 第78回日本循環器学会学術集会 東京 2014.03.21-03.23
 9. 上野健太郎, 江口太助, 野村裕一, 他. 川崎病冠動脈後遺症発症に關与する内皮細胞増殖とアポトーシスの不均衡. 第49回日本小児循環器学会総会・学術集会. 東京 2013.07.11-07.13
 10. 江口太助, 上野健太郎, 野村裕一, 他. 鹿児島県における川崎病治療の変化. 第33回日本川崎病学会・学術集会 富山 2013.09.27-09.28
 11. 江口 郁, 江口太助, 野村裕一, 他. 川崎病の診断をみたした若年性特発性関節炎の1例. 第33回日本川崎病学会・学術集会 富山 2013.09.27-09.28
 12. 阿部正徳, 深澤隆治, 野村裕一, 他. 重症川崎病での血中BNP上昇の意義(RAISE study サブ解析). 第33回日本川崎病学会・学術集会 富山 2013.09.27-09.28
 13. 高月晋一, 小林 徹, 野村 裕一, 他. 川崎病不応例に対する追加リスク因子の検討～RAISE study サブ解析～. 第33回日本川崎病学会・学術集会 富山 2013.09.27-09.28
 14. Yanagimoto K, Nomura Y, Eguchi T, et al. Immunoglobulin G value before treatment is correlated with the responsiveness to initial intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease. AEPC 2013, London, UK, 2013.5.21-5.26.
 15. Junpei Kawamura, Yuichi Nomura, Taisuke Eguchi, et al. Characteristics of patients with Kawasaki disease who showed nonresponsiveness for initial intravenous immunoglobulin treatment among patients predicted as being low risk for a nonresponder. アジア太平洋心臓病会議. パタヤ(タイ). 2013.02.21-02.24 .
 16. 柳元孝介, 江口太助, 野村裕一, 他. 川崎病患児治療前免疫グロブリンG値の免疫グロブリン大量療法反応性についての関与. 第32回日本川崎病学会. 東京. 2012.10.12-10.13 .
 17. 野村裕一, 益田君教, 江口太助, 他. Gunmaスコア低値例における免疫グロブリン大量療法不応例の特徴 第48回小児循環器学会総会. 京都. 2012.7.05-07.07 .

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
野村 裕一 (NOMURA Yuichi)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・准教授
研究者番号: 90237884
- (2) 研究分担者
江口 太助 (EGUCHI Taisuke)
鹿児島大学・医学部歯学部附属病院・助教
研究者番号: 20535687
- (3) 研究分担者
西 順一郎 (NISHI Junichiro)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号: 40295241