

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：37104
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2012～2014
課題番号：24591798
研究課題名(和文) 生体分子イメージングを用いた川崎病血管炎の解析

研究課題名(英文) Molecular imaging of Kawasaki vasculitis

研究代表者

須田 憲治 (SUDA, KENJI)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：10399173

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：全身の血管炎である川崎病では、合併症として約1%の患者に冠状動脈瘤が残存する。この冠状動脈瘤は、その壁が肥厚して狭くなり、虚血性心疾患に至ることが知られている。機序として、成人の動脈硬化と同様に高脂血症や血管の慢性炎症が示唆されているが、実際の冠状動脈瘤の局所でどうなっているかは不明であった。本研究において、のべ24人の川崎病既往患者でポジトロンエミッショントモグラフィーとX線CT検査により、冠状動脈の炎症を可視化した。その結果、冠状動脈瘤が残存する患者では川崎病り患遠隔期においても冠状動脈瘤壁に炎症が持続していることが分かった。また、薬物療法によりこの炎症が軽減される可能性も認められた。

研究成果の概要(英文)：More than 14,000 Japanese children are suffered from Kawasaki disease, a most prevalent vasculitis in developed countries and about 1% of them left with coronary aneurysms as sequelae. Though coronary aneurysms show remodeling with intimal thickening, leading to ischemic heart disease, the mechanisms of this remodeling is unknown. In this study with positron emission tomography using 18 fluorodeoxyglucose, we have demonstrated that indeed local inflammation of coronary artery aneurysms persist long after Kawasaki disease.

研究分野：小児循環器

キーワード：ポジトロンエミッショントモグラフィー 川崎病 冠動脈瘤

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。発症は1歳前後の乳幼児に最も多く、本邦ではその発見から現在までに約22万人の小児が罹患し、最近の全国調査でも毎年1万人の新患者が発生しているとされている。症状としては発熱、発疹、結膜充血、口唇・口腔粘膜紅潮、リンパ節腫脹、手足の腫脹があり、標準的な治療としては、ガンマグロブリン超大量点滴静注とアスピリン内服が行われる。合併症として最も恐ろしいものは冠状動脈の拡大・瘤形成である。急性期には約10%の患者に冠状動脈の拡張が発生し、発症後1ヶ月では3%弱の患者に冠状動脈瘤が残るとされている(第20回全国調査報告, 2009)。

当施設は川崎病で冠動脈瘤が発生することを世界で最初に報告した施設であり、これまで37年間にのべ2,500人以上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2年で内膜の肥厚により造影上は内径が正常化するが、残りの患者では冠動脈瘤は残存する。特に直径8mm以上の巨大な冠動脈瘤では、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。血管内超音波を用いた検討では、動脈瘤を形成した冠動脈においては、内膜の肥厚や石灰化病変を認めており、薬物を用いた検討では血管内皮機能の低下も認めている。

我々はこういった川崎病による巨大冠動脈瘤を有す患者の心事故予防に、ワーファリンとアスピリンを併用した抗凝固療法が有効であること、川崎病による若年性の虚血性心疾患に対して積極的にカテーテル治療を施行し、その適応、有効性についても報告してきた。また、治療の難しい乳幼児においては、反復してヘパリンを静脈注射することで、血管新生因子である肝細胞増殖因子が増加し、ひいては冠動脈の側副血行路を増加させ、心臓の虚血が改善することも報告した。

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・閉塞は単なる脂肪の蓄積ではなく、そのリモデリング過程に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。川崎病のため冠動脈瘤を残す患者でも、血液検査上、高感度C反応性蛋白や血清アミロイドAは上昇しており、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。これに解像度のすぐれた形態イメージである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、PET/CTを用いて全身の血管炎の局在を同定し、その炎症の強さを定量化することも可能となってきた。当大学においても、トレーサーとしてブドウ糖代謝量を測定する¹⁸F-fluorodeoxy glucose(フルオロデオキシグルコース、FDG)を用いて、PETにより内頸動脈の炎症を局在同定・定量し、加えて薬物療法による炎症の軽減を実証した。

従来、冠動脈は大動脈や頭頸部動脈のように固定しておらず、心臓の表面を走り、拍動により大きく運動するため、炎症の局在同定は困難と考えられてきたが、本年になり成人の粥状動脈硬化による虚血性心疾患において、FDG-PETにより冠動脈の炎症の局在を証明する報告がなされるようになった。

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により、冠動脈の炎症の局在・活動性を評価し、川崎病後の冠動脈瘤のリモデリング機構を解明すること」である。

巨大冠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、生体内のどこで、特に冠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。また、定量化した血管炎の活動性の程度と、同時に測定したバイオマーカーや、内頸動脈の硬化度、前腕血管内皮機能とが相関するかを明らかにする。

3. 研究の方法

1) 川崎病遠隔期の冠動脈炎の解析：
巨大冠動脈瘤を有す川崎病遠隔期の患者で、¹⁸F-FDG-PET/CT装置を用いて、冠動脈の形態と照合して、生体分子イメージングを行い、冠動脈局所の炎症局在評価とその程度を定量化する。

2) 川崎病遠隔期の冠動脈炎とバイオマーカー・血管内皮機能：
¹⁸F-FDG-PET/CTにより定量的に評価した冠動脈局所の炎症の程度と、血液検査上のバイオマーカーの相関の有無、内頸動脈の内中膜厚と血管硬度、上腕動脈のFlow mediated

dilationによる血管内皮機能の相関について調べる。

4. 研究成果

本研究期間において、冠状動脈瘤の残存した15例と、冠状動脈瘤の退縮(血管造影上正常化)した9例、のべ24例の川崎病既往者で、PET/CTを用いた分子イメージングを行った。

冠状動脈瘤の残存する例においては、川崎病罹患後40年を経た遠隔期においても、その冠状動脈瘤壁に炎症が持続していることを、世界で初めて発見した。現在、さらにデータ解析中であるが、冠状動脈瘤退縮例では冠状動脈壁の炎症はほとんど認めなかった。また、冠状動脈瘤壁に炎症のある症例に対して薬物療法を行い、2年後の検査で、この炎症が軽減されることも見出した。これらの知見は、新規の発見であり、川崎病遠隔期における冠状動脈壁のリモデリングの機序解明に繋がるとともに、その治療法の開発に端緒を開くものである。

<引用文献>

Kato, H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, Kazue T, Eto G, Yamakawa R.

Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up of 594 patients

Circulation

94巻、1996、1379-85.

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.

Circulation

123巻、2011、1836-42.

Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H.

Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function

Heart

83巻、2000、307-11

Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Eto G, Iemura M, Tsutsumi T, Kato H.

Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease: evaluation

by intracoronary injection of acetylcholine.

J Am Coll Cardiol

31巻、1998、1074-80.

Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, Ayusawa M, Ogawa S, Matsuishi T.

Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease

Circ J

73巻、2009、19-23.

Ishii M, Ueno T, Ikeda H, Iemura M, Sugimura T, Furui J, Sugahara Y, Muta H, Akagi T, Nomura Y, Homma T, Yokoi H, Nobuyoshi M, Matsuishi T, Kato H.

Sequential follow-up results of catheter intervention for coronary artery lesion after Kawasaki disease: quantitative coronary artery angiography and intravascular ultrasound imaging study

Circulation

105巻、2002、3004-10.

Suda K, Matsumura M, Miyanishi S. Intermittent heparin infusion in children with ischemic heart disease caused by Kawasaki disease

Int J Cardiol

133巻、2009、417-9.

Tahara N, Kai H, Nakaura H, Mizoguchi M, Ishibashi M, Kaida H, Baba K, Hayabuchi N, Imaizumi T.

The prevalence of inflammation in carotid atherosclerosis: analysis with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography

Eur Heart J

28巻、2007、2243-8

Rogers IS, Nasir K, Figueroa AL, Cury RC, Hoffman U, Vermylen DA, Brady TJ, Tawakol A

Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina

JACC Cardiovasc Imaging

3巻、2010、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 2件)

Suda K, Tahara N, Honda A, Iemura M, Yoshimoto H, Kudo Y, Kaida H, Abe T, Sawada K, Akashi H, Tanaka H, Fukumoto Y. Persistent peripheral arteritis long after Kawasaki disease - another documentation of ongoing vascular inflammation. Int J Cardiol 査読あり
180 巻、2015、88-90.
doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.205.

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 ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging long after Kawasaki disease. Int J Cardiol 査読あり
179 巻、2015、61-2
doi:
10.1016/j.ijcard.2014.10.057.

[学会発表](計 2件)

Suda K, Tahara N, Honda A, Iemura 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
Hilton Hawaiian Village, Honolulu, USA
2015/2/3-2015/2/6

Suda K, Tahara N, Honda A, Yoshimoto H, Kishimoto S, Kudo Y, Kaida H, Abe T, Ueno T, Fukumoto Y. Statin alleviates persistent coronary arteritis inflammation long after Kawasaki disease - A serial flurodeoxygludse positron emission tomography study. 11th International Kawasaki disease symposium
Hilton Hawaiian Village, Honolulu, USA
2015/2/3-2015/2/6

[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:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等 無し

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・准教授
研究者番号: 10399173

(2)研究分担者
田原 宣広 (TAHARA, NOBUHIRO)
久留米大学・医学部・准教授
研究者番号: 10320186

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

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

石橋 正敏 (ISHIBASHI, MASATOSHI)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号: 20168256

家村 素史 (IEMURA, MOTOFUMI)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号: 30399175