

川崎病の治療と長期管理に関する研究

主任研究者 加藤裕久 久留米大学医学部主任教授

研究要旨：本研究では、川崎病による突然死や虚血性心疾患への進展をどのように予防するか、心血管後遺症をすでに持つ患児に対していかに有効な治療・管理をするかを目的としている。特に以下に述べる4つの項目について重点的に検討をなした。1) 川崎病心血管後遺症の長期予後の追跡調査、2) 川崎病急性期における医療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立、3) 川崎病血管炎は成人動脈硬化のリスクか、4) 川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成、である。

分担研究者名：

原田研介（日本大学医学部小児科教授）

尾内善四郎（京都府立医科大学小児科教授）

賀藤 均（東京大学医学部小児科講師）

神谷哲郎（国立循環器病センター小児科部長）

馬場 清（倉敷中央病院小児科医長）

上村 茂（和歌山県立医科大学小児科助教授）

佐地 勉（東邦大学医学部教授）

しては、各班員が追跡調査を行なっている川崎病罹患児の長期例につき、その予後、心血管障害のスペクトラム、頻度および発生時期、最も重篤な心血管後遺症である心筋梗塞や死亡例の実態についての検討を開始した。2) 川崎病急性期における医療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立としては、現在各施設で行なわれているガンマグロブリン療法について、一回投与量、投与回数、総投与量などを調査し、発熱期間、心血管合併症の頻度などについて、検討することにした。同時に、ガンマグロブリン療法が不応だった症例に対してどのような治療法があるのかについて、研究班で検討することになった。また川崎病急性期の種々の因子（細胞接着因子、血中一酸化窒素酸化物、血管リモデリング関連因子）と冠動脈病変の関連について多方面より検討がおこなわれた。川崎病の冠状動脈狭窄に対するカテーテル治療の有効性について報告した。3) 川崎病血管炎は成人動脈硬化のリスクか、という項目に関しては、血管内エコー法を用いた冠動脈内皮機能の検討や、剖検例による冠動脈病変の病理学的検討が行われた。4) 川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成としては、ガンマグロブ

A. 研究目的

本研究では、川崎病による突然死や虚血性心疾患への進展をどのように予防するか、心血管後遺症をすでに持つ患児に対していかに有効な治療・管理をするかを目的としている。特に以下に述べる4つの項目について重点的に検討を行うことにして、1) 川崎病心血管後遺症の長期予後の追跡調査、2) 川崎病急性期における医療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立、3) 川崎病血管炎は成人動脈硬化のリスクか、4) 川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成、である。

B. 研究方法

川崎病心血管後遺症の長期予後の追跡調査と

リン不応例に対する治療法の確立を主体に今後の検討を行っていくこととした。

C. 結果と考察

今年度の研究として、長期予後に関する研究として加藤らは、川崎病患児の冠動脈狭窄に対するカテーテル治療の有効性について検討した。これによると従来からの Percutaneous transluminal coronary angiography (PTCA)にとどまらず、stent implantation や percutaneous transluminal coronary rotational ablation (PTCRA)が、遠隔期の冠動脈狭窄病変に対して高い有効性をもつことを明らかにした。また川崎病冠動脈疾患におけるカテーテル治療の適応基準として 1.冠動脈の入口部狭窄でないこと、2.分岐部狭窄でないこと、3.多枝病変でないこと、4.完全閉塞でないこと、5.重度の狭窄(75%以上)とした。特に川崎病の冠動脈狭窄病変が進行性の経過をとることが多いことや突然死の原因となることなどを考慮し、成人領域の適応基準と異なり、必ずしも虚血所見を必要とせず、虚血性心疾患へ進行することを予防する適応を考慮する必要があることを提言した。同様に神谷らも重症冠動脈狭窄病変に対する PTCRA の有効性を報告した。今後、多施設での検討、また遠隔期成績についての評価が必要になってくるとされる。また上村らは三次元核磁気共鳴画像を用いた急性期の冠動脈瘤の立体構築を試み、乳幼児であっても動脈瘤形態を三次元評価可能であることを報告した。血流情報も同時に評価できる可能性がある。原田らは川崎病冠動脈障害例において心電図同期心筋 SPECT を用いて、心機能および心筋血流同時評価をおこなった。エルゴメーターまたは ATP 負荷を用いた ^{99m}Tc -tetrofosmin 心筋イメージング像を三次元自動解析装置をもち

いて評価し、壁運動異常の評価を行なった。これによって虚血および梗塞心筋の診断精度を向上させる事ができることを証明した。馬場らは川崎病罹患症例の内 15 歳以上の 428 例を対象とし、現在の状況を解析し今後の経過観察を行なう上で、何に注目すべきかについて検討した。それによると、冠動脈障害が残存する 34 例中 20 例が服薬が望ましいと判断されたが、内 4 例では怠薬が認められ、患児自身に対する教育の重要性を指摘した。

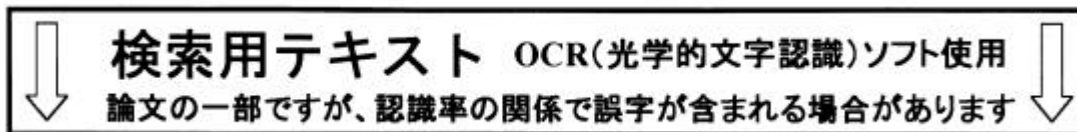
ガンマグロブリン治療に関する研究として佐地らは、ガンマグロブリン治療不応例に対するウリナスタチン療法の有用性を検討した。ウリナスタチン投与によって血中一酸化窒素化合物 ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) が有意に低下することを明らかにし、ウリナスタチン療法は急性期治療として有用であることを報告した。加藤らは、ガンマグロブリン治療不応例に対するステロイドパルス治療の有効性と問題点について前方視的に検討を行っていることを報告した。

動脈硬化病変に関する検討として、加藤らは川崎病急性期における細胞接着因子(セクレチンファミリー)の動態を明らかにし、E-セレクチンは冠動脈障害の予測因子となり得る可能性を示唆した。また尾内らは川崎病における細胞外基質の分解に重要な働きをする酵素群のひとつである MMP-1,-2,-9 と MMP 阻害因子である TIMP-1,-2 と血管内皮細胞と平滑筋細胞との関連を検討した。それによると血中 MMP-1 と TIMP-1 は川崎病初期において有意な上昇が認められ、ガンマグロブリン治療後は減少してゆく傾向が認められた。このため川崎病血管障害/病態形成に MMP-1 と TIMP-1 がともに関与している可能性があり、これらの産生細胞として血管内皮細胞や平滑筋細胞の関与が推測さ

れた。またガンマグロブリンの作用機序に MMP-1 と TIMP-1 の産生抑制効果が関与していると考えられ、特に MMP-1/TIMP-1 のバランス調整が重要とした。また川崎病血中の MMP-9 産生促進因子として IL-1 β 、IL-6、TNF- α が、抑制因子として INF- γ などのサイトカインが関与していると結論した。賀藤らは、川崎病が認知される以前（昭和 30 年代）の川崎病類似疾患を検討し、剖検例の冠動脈病変を含めその異同について検討した。

E. 結論

本年度に得られた上記結果は、川崎病心血管後遺症の長期的予後の解明と川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成に有力な基礎データとなり、来年度以降の共同研究へ受け継がれる。



研究要旨

本研究の目的は1965年～1979年に18歳未満で診断された全国の小児糖尿病患者10名を対象に、1995年現在の生存状況及び慢性合併症の発生状況を明らかにすることである。調査項目は、生存状況及び慢性合併症(光凝固療法、失明、人工透析、腎移植、心筋梗塞、脳梗塞、及び四肢切断)の有無とし、主治医への郵送調査を行った。また、死亡症例に関しては死亡した病院に問い合わせ、より詳細な情報を収集した。

死亡症例は計137例で、追跡開始後25年の時点の累積生存率は81%(95%信頼区間77-85)であった。また、診断年代別にみると、1960年代診断群の追跡15年後の累積生存率は88%(84-91)であったのに対して、1970年代診断群では96%(95-97)と著明な改善を認めた。合併症に関しては、追跡25年後における累積発生率は光凝固療法45%(40-50)、失明13%(10-17)、人工透析26%(21-31)であった。また、診断年代別の生命表解析を行ったところ、光凝固療法は1960年代診断群と1970年代診断群で施行率がほぼ同等であったのに対して、失明発生率には有意な差がみられた。

人工透析導入率も1970年代診断群では減少していた。

1) 1970年代後半以降の医療環境の改善及び治療の進歩が小児糖尿病患者の予後の改善に寄与したことが示唆された。

研究要旨:本研究では、川崎病による突然死や虚血性心疾患への進展をどのように予防するか、心血管後遺症をすでに持つ患児に対していかに有効な治療・管理をするかを目的としている。特に以下に述べる4つの項目について重点的に検討を行った。1)川崎病心血管後遺症の長期予後の追跡調査、2)川崎病急性期における医療、経済効果のあるガンマグロブリン療法の確立、3)川崎病血管炎は成人動脈硬化のリスクか、4)川崎病による虚血性心疾患の予防と治療・管理基準の作成、である。