

発病後1年以上を経過した川崎病罹患児の凝血能

—— 第 2 報 ——

(分担研究：川崎病心血管後遺症の追跡、管理に関する研究)

白幡 聡, 中村外士雄, 有吉 宣明, 椎木みどり

要約 川崎病の既往が成人病とくに虚血性心疾患の前駆因子となりうるか否かを明らかにする研究の一環として、遠隔期にある川崎病罹患児を対象として種々な凝血学的検索を実施してきたが、今回は最近、測定法が確立された thrombin・antithrombin-III complex (TAT) と plasmin・ α_2 -antiplasmin complex (PIC) について検討した。その結果、PICの増加は認められなかったものの、TATは一過性冠動脈病変の既往を有する患児11例中5例(45%)、全経過を通して冠動脈瘤が認められなかった患児17例中2例(12%)に増加が認められた。このことは川崎病罹患後1年以上を経過して心断層エコー検査で冠動脈病変が消失してもなお、凝固系の異常活性化を起していることが示唆され、川崎病罹患児は長期にわたる追跡が必要である。

見出し語：川崎病，動脈硬化，Thrombin・antithrombin III complex (TAT) Plasmin・ α_2 -antiplasmin complex (PIC)

研究目的

ガンマグロブリン療法の導入により川崎病の冠動脈病変とくに巨大冠動脈瘤の発現頻度は大幅に減少した。従って、川崎病罹患児の管理の中で、冠動脈の血栓性閉塞や狭塞病変の予防・治療の比重は低下しつつある。

一方、全身の血管炎である川崎病に罹患したことが将来、動脈硬化進展の前駆因子になるか否かは大きな問題である。1988年に東京で開催された第3回国際川崎病シンポジウムでChingらは、川崎病罹患児のリボプロテインの測定結果を報告している。Chingらの成績によると、将来、冠動脈障害を惹き起こしうるリボプロテインの異常パターンが認められたという。また、Moriuchi

らは遠隔期にある川崎病罹患児の組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)を測定し、一過性の冠動脈変化が認められた例ではt-PAの放出が低下していることを報告している。

われわれは以前から川崎病と動脈硬化との関連に着目し、遠隔期の川崎病罹患児を対象として成人で動脈硬化の示標となると言われているいくつかの凝固・線溶・血小板系の検査を実施してきた。その結果、冠動脈拡大性病変の既往をもつ症例では断層心エコーあるいは心血管造影所見が正常化したあとでも、エピネフリン誘発血小板凝集能の亢進、フィブリノベプタイドAと β -トロポグロブリンの増加が認められることを明らかにした。

産業医科大学小児科 (Department of pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu, 807, Japan)

今回はさらに最近開発された測定法である thrombin・antithrombin III complex (TAT) と plasmin・ α_2 -antiplastmin complex (PIC) について検討を加えた。

対象および方法

対象は川崎病診断基準に拠り、川崎病と確定診断された 28 例で、発症時年齢の平均 ± 1 SD 値は 2.5 ± 2.4 歳であった。性別は男児 20 例、女児 8 例で、心断層エコーにて冠動脈の拡大性病変が認められた例は 11 例 (39%) であった。追跡期間は 1 年以上 2 年未満が 4 例、2 年以上 3 年未満が 6 例、3 年以上 4 年未満が 6 例、4 年以上が 12 例であった。対象例は薬剤の影響を除外するために、抗血小板薬を中止してから少なくとも 7 カ月以上経過したあとの成績のみを採用した。従って、冠動脈病変が残存しているために抗血栓療法が必要とされた時点での検体は含まれていない。

TAT はベーリング社が開発した EIA キットにより測定した。また PIC は帝人が開発した EIA キットにより測定した。なお、採血は 3 本注射器法により駆血帯をはずした状態で注意深く実施した。

結果

1) TAT (図 1)

冠動脈病変の既往をもつ症例 (陽性群) の平均 ± 1 SD は $4.9 \pm 7.5 \mu\text{g}/\ell$ 、冠動脈病変の既往

をもたない例 (陰性群) の平均 ± 1 SD は $1.8 \pm 0.7 \mu\text{g}/\ell$ であり、正常対照群の上限である $2.5 \mu\text{g}/\ell$ を越えたのは陽性群 11 例中 5 例 (45%)、陰性群 17 例中 2 例 (12%) であった。

2) PIC (図 2)

陽性群の平均 ± 1 SD は $0.4 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、陰性群の平均 ± 1 SD は $0.4 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、対象群の上限である $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ を越える例は 1 例も認められなかった。

考察

抗血栓性を失った血管壁と接触した血液は凝固系が活性化されトロンビンが産生される。産生されたトロンビンはただちにアンチトロンビン III と複合体を形成する。従って TAT の増加は発病後 1 年以上を経て心断層エコーは正常化していてもなお、血管壁の抗血栓性が完全には回復していないことを示唆する。

今回の成績はわれわれが以前に報告したフィブリノペプチドの増加や β トロンボグロブリンの増加とも一致する所見である (表 1)。一方、線溶亢進を反映する PIC の増加は認められなかった。これは Moriuchi らの t-PA 放出能の低下と合致する成績である。すなわち、川崎病罹患児は遠隔期にあっても線溶能の亢進を伴わない凝固亢進状態にあると考えられ、動脈硬化の進展が危惧されるところから注意深い観察と、食事、喫煙などに対する生活指導の必要性が痛感される。

図1 川崎病患児の血漿TAT値

- 拡張/瘤(+)
- 拡張/瘤(-)

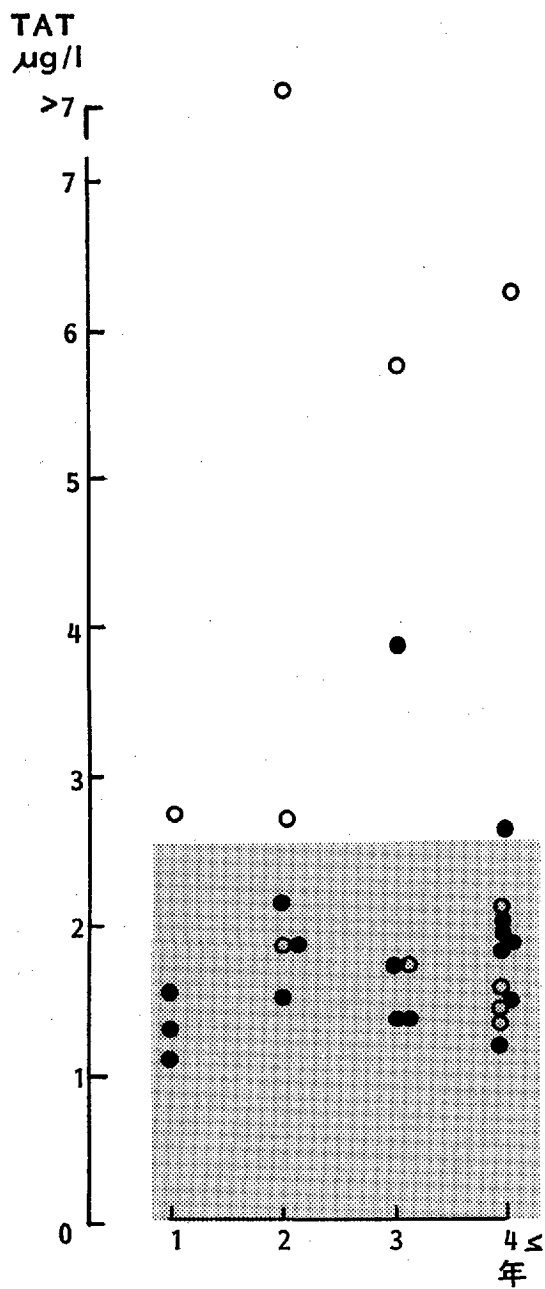


図2 川崎病患児の血漿PIC値

- 拡張/瘤(+)
- 拡張/瘤(-)

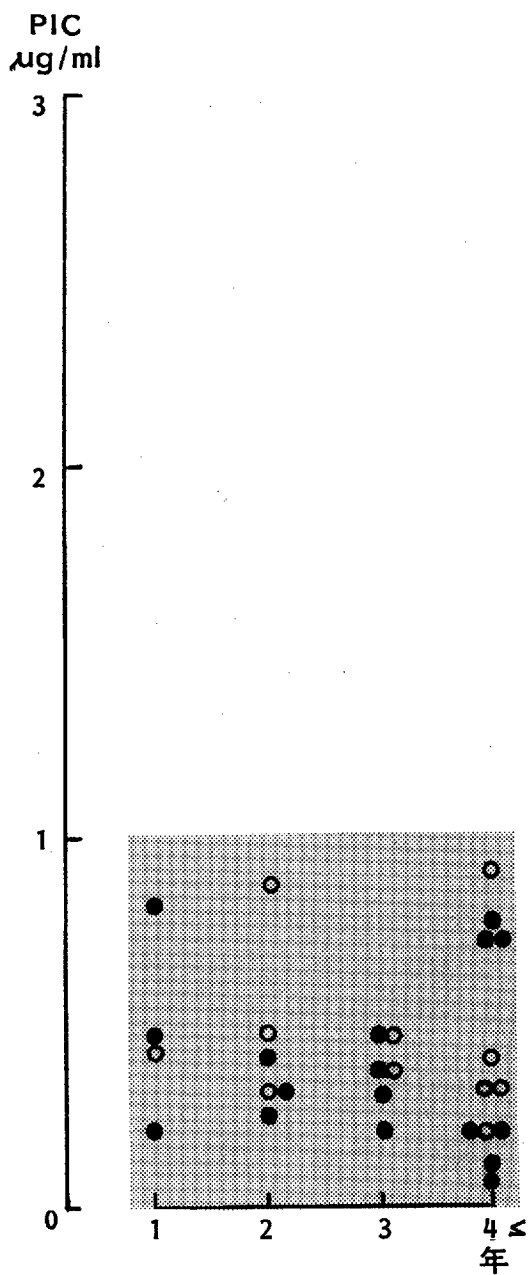


表1 まとめ

		拡張／瘤（－）		拡張／瘤（＋）	
		1-2 年	3年-	1-2 年	3年-
凝集能	ADP ($2 \times 10^{-6} M$)	52±10%	42±16%	43±16%	41±19%
	Col ($2.5 \mu g/ml$)	75±18%	79±13%	77±10%	74± 8%
	Ep ($1 \times 10^{-6} M$)	63±29%	<u>45±32%</u>	67±30%	<u>71±18%</u>
Fibrinopeptide A ↑		5/19 (26%)		12/21 (57%)	
β-Thromboglobulin ↑		0/19 (0%)		5/19 (26%)	
Thrombin-antithrombinIII complex ↑		2/17 (12%)		5/11 (45%)	
Plasmin-α ₂ -antiplasmin complex ↑		0/17 (0%)		0/11 (0%)	

文献

- 1) Shirahata A. et al.: Studies on blood coagulation and antithrombotic therapy in Kawasaki disease. Acta Paediatrica Japonica(Overseas Edition) 25: 180, 1983.
- 2) 中村外士雄: 川崎病における活性化血小板の検討, 日児誌, 89:1845, 1985.
- 3) Ching D. et al.: Lipoprotein profiles in Kawasaki syndrome (KS) patients post recovery. The Third International Kawasaki Disease Symposium. 1988, Tokyo.
- 4) Moriuchi H. et al.: Tissue Plasminogen activator in remote phase of Kawasaki disease, especially reference with evaluation of effects of IVGC. The Third International Kawasaki Disease Symposium. 1988, Tokyo.
- 5) 白幡聡, 他: 発病後1年以上を経過した川崎病患児の凝血能, 厚生省心身障害研究, 川崎病に関する研究, 昭和62年度研究報告書, 昭和63年3月, p.109

Abstract

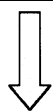
Levels of thrombin-antithrombin-III Complex (TAT) and plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PIC) in patients beyond 1 year after onset of Kawasaki disease.

Akira SHIRAHATA, Toshio NAKAMURA,
Nobuaki ARIYOSHI and Midori SHIIKI

Transient dilatation of coronary artery is seen in approximately 20-30% of the patients with Kawasaki disease. It has not been known whether the transient dilatation is responsible for the progression of atherosclerosis or not. Therefore, we measured TAT and PIC in 30 patients beyond 1 year after onset of Kawasaki disease with or without the episodes of transient dilatation of coronary artery.

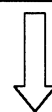
TAT level was abnormally high in 5 cases out of 11 children (45%) with temporary coronary arterial lesions, while abnormally high level of TAT was seen in only one case out of 19 children (5%) without those lesions. PIC level was within normal range in all 30 children.

Those results are compatible with our previous report that transient lesions of coronary artery may be responsible for the progression of atherosclerosis. A preventive program to reduce future coronary artery disease should include appropriate follow up and counselling.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約 川崎病の既往が成人病とくに虚血性心疾患の前駆因子となりうるか否かを明らかにする研究の一環として、遠隔期にある川崎病罹患児を対象として種々な凝血学的検索を実施してきたが、今回は最近、測定法が確立された thrombin・antithrombin Ⅲcomplex(TAT)と plasmin・ α 2-antiplasmin complex(PIC)について検討した。その結果、PIC の増加は認められなかったものの、TAT は一過性冠動脈病変の既往を有する患児 11 例中 5 例(45%)、全経過を通して冠動脈瘤が認められなかった患児 17 例中 2 例(12%)に増加が認められた。このことは川崎病罹患後 1 年以上を経過して心断層エコー検査で冠動脈病変が消失してもなお、凝固系の異常活性化を起こしていることが示唆され、川崎病罹患児は長期にわたる追跡が必要である。