

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究）

川崎病の治療と長期管理に関する研究

川崎病遠隔期の冠状動脈病変における血管内皮機能および血管壁構造：

アセチルコリン負荷および血管内超音波法による検討

主任研究者 加藤裕久 久留米大学医学部主任教授

研究協力者 石井正浩、家村素史、橋野かの子、姫野和家子、赤木禎治

研究要旨

川崎病冠状動脈病変の遠隔期血管内皮機能および血管壁構造の評価を行なうことである。遠隔期川崎病児 65 例と先天性心疾患児 10 例を対象とした。1 群 冠状動脈瘤を有する 15 例、2 群 冠状動脈瘤が消退した 26 例、3 群 急性期より冠状動脈病変を有しない 6 例、4 群 狭窄病変を有する 18 例である。1 群においては両薬剤に低い拡張性を呈した。2 群においては Ach 注入後冠状動脈の収縮が生じた。また ISDN 注入後は対照群に比して低い拡張性を呈した。3 群は両薬剤に対する反応は対照群と差がなかった。4 群は ISDN に対して狭窄部の反応は認めなかった。血管壁構造：1 群では動脈瘤周囲に内膜の肥厚および石灰化を認めた。2 群は全例に種々の程度の 3 層構造を認めたが石灰化を認める者はなかった。3 群は対照群と同じ構造であった。4 群は全例に 25%-100%の範囲の厚い石灰化を認めた。川崎病遠隔期においては、動脈瘤消退例においても血管内皮機能の低下と壁構造異常を有している。

A. 研究目的

川崎病は我が国で最初に報告された乳幼児の熱性、発疹性疾患であるが、全身中小動脈の血管炎により、とくに冠状動脈瘤を形成し、時に突然死を起こしたり、虚血性心疾患へと進展することが分ってきた。我々は、1973 年にこの疾患に冠状動脈造影検

査を最初に導入して以来、この 29 年間に 1900 例の川崎病を経験し、そのコホートを急性期から現在まで長期のフォローアップを行い、冠状動脈造影により心血管障害の中長期的な予後を解明してきた。特にいったんできた冠状動脈瘤が 1-2 年後に消退し、血管造影上正常化する現象(regression)を

見だし、これが川崎病冠状動脈瘤の約半数に起こり、川崎病血管炎の特徴的な現象であることを初めて報告した。しかし、川崎病血管炎の長期後遺症として動脈硬化への進展を危惧されているが、遠隔期川崎病血管病変の血管内皮機能および血管壁の性状は、未だ不明である。本研究では冠状動脈造影法を基本にしアセチルコリンやニトロールによる遠隔期冠状動脈の反応性による vascular biology 的な血管内皮機能の検討および血管内超音波法を用い、遠隔期冠状動脈病変の壁構造や内腔の性状の変化を検討した。

B.方法

対象は、発症より10年以上経過した川崎病児 65 例と対照群として先天性心疾患児 10 例とした。川崎病児は以下の冠状動脈造影により得られた所見より4群に分けた。1群：冠状動脈瘤を有する者15例、2群：冠状動脈瘤が消退した者(regression)26例、3群：急性期より冠状動脈病変を有しない者6例、4群：狭窄病変を有する18例である。冠状動脈瘤が regression した2群の26例を初回冠状動脈造影の所見よりさらに2群に分けた。2a群：中等症以上の動脈瘤(4mm以上)から regression した13例、2b群：4mm未満の動脈瘤から regression した13例である。各群間に年齢および発症から

の年数に有意差は認めなかった。血管内皮機能は内皮依存性の血管拡張作用を持つアセチルコリン(Ach)15 μ g および内皮非依存性の血管拡張作用を持つニトロール(ISDN)0.5 mg を冠状動脈内に注入し、その前後の選択的冠状動脈造影で得られた血管径の変化率にて評価した。 $\% \text{ Change} = (\text{薬物注入後の血管径} - \text{薬物注入前の血管径}) / \text{薬物注入前の血管径} \times 100$ 。計測した部位は1群、4群では病変部位、2狭窄病変を有する4群はISDN負荷のみ行った。血管壁構造は、血管内超音波法を用いて行なった。1群および3群は、病変部位、2群は急性期に冠状動脈瘤があった部位の血管壁構造を観察した。

C.研究結果

1群においては両薬剤に低い拡張性を呈した(Ach:0.08 \pm 6.5%, ISDN: 4.6 \pm 1.8%)。2群においてはAch注入後冠状動脈の収縮が生じた(-7.6 \pm 11.5%)。またISDN注入後は対照群に比して低い拡張性を呈した(9.5 \pm 5.5%)。3群は両薬剤に対する反応は(Ach:11.3 \pm 4.6%, ISDN: 18.0 \pm 8.2%)対照群と差がなかった(Ach:15.5 \pm 5.6%, ISDN: 16.6 \pm 7.1%)。4群はISDNに対して狭窄部の反応は認めなかった。血管壁構造：1群では動脈瘤周囲に内膜の肥厚を主体とする3層構造および石灰化を認め、動脈瘤内に石灰化

を認めた。2群は全例に種々の程度の3層構造を認めたが石灰化を認める者はなかった。3群は対照群と同じ1層構造であった。4群は全例に25%-100%の範囲の厚い石灰化を認めた。2群および3群において冠状動脈造影上、狭窄や動脈瘤など新たな病変を認めた者はいなかった。

D. 考察

冠状動脈病変が残存している例のみならず、冠状動脈瘤が消退した例においても血管内皮機能の低下がみられた。また、同部位の血管内超音波により描出された壁構造は、内膜の肥厚を認めた。これらの所見は成人の動脈硬化の初期像に類似している。

E. 結論

川崎病遠隔期においては、動脈瘤消退例においても血管内皮機能の低下と壁構造異常を有している。動脈硬化病変へ進行の可能性を含め注意深い観察が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

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 2000;83:307-311

2. 学会発表

Ishii M, Hashino K, Iemura M,

Yamakawa R, Muta H, Himeno W, Akagi T, Kato H. Long-term consequences of coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and endothelial function. 49th Annual Scientific Session, American college of Cardiology 2000 March, Atnaheim