

第12回

東京川崎病研究会レポート

日時 平成15年6月28日(土) 会場 日本赤十字社医療センター

開会の辞 代表 日本赤十字社医療センター小児科 藺部友良 先生

一般演題

座長 昭和大学横浜市北部病院こどもセンター 野中善治 先生

1. MR を用いた冠動脈描出のテクニック

- 乳児および幼児の描出能について -

東京逡信病院放射線科 武村 濃 先生

2. LMT 病変に対する冠動脈バイパス術後に

失神発作を呈しロタブレータにより治療した1例

榊原記念病院小児科 高橋有紀子 先生

特別報告

「川崎病急性期カードの意義と普及に向けて」

川崎病の子供をもつ親の会 浅井 満 代表

教育講演

座長 東邦大学医学部附属大橋病院病理学講座 高橋 啓 先生

「遺伝子多型から川崎病を見る

- 血管炎、血管再構築、動脈硬化と遺伝子多型 - 」

日本医科大学小児科 小川俊一 先生

〔一般演題〕.....

1. はじめに東京通信病院の竹村先生から「MRを用いた乳幼児の冠動脈病変描出について」の報告があった。川崎病の冠動脈合併を経過観察する上で初回の冠動脈造影検査はともかく、2回目に合併症の改善が見られた場合は、3回目以降の冠動脈造影検査は侵襲の大きいこともあり、勧めにくく、同意が得られないことも多い。実際に、狭窄病変の進行の検索には、まだまだ冠動脈造影検査が最も信頼性の高い検査法になっているが、今後は、このようなMRIによる冠動脈の描出法が期待される。従来から時間的・空間的分解能が厳しく要求される小児の冠動脈造影では、呼吸停止が不能な点がネックになっていた。最近の技術進歩により、呼吸を停止せず、心拍同期法を併用して撮像が行え、乳幼児の冠動脈拡張所見や年長児での狭窄所見までが、描出できる点がわかりやすく、また説得力のある画像で提示された。今後は、この方法に対する理解を深め、冠合併経過観察の第2あるいは第1選択の方法として、主治医が選択すべき時代になるものと思われる。



菌部 友良先生



座長 野中 善治先生

2. 次に神原記念病院の高橋先生から「LMT病変に対するバイパス手術後失神発作を呈しロタブレータ治療を行った1例」について報告があった。症例は2歳の初発で巨大冠動脈病変を残し、狭窄病変に対しバイパス手術後16歳時に失神発作から、最終的に狭窄病変に対するロタブレータ治療を行ったものである。バイパス手術の術式に対し、長期予後を念頭に置いた戦略の重要性が討論され、日本医大の小川先生から、冠動脈瘤に対する形成術の意義についての追加発言があった。

3. 今回、特別に「川崎病のこどもを持つ親の会」代表浅井さんから「川崎病急性期カードの意義と普及に向けて」につき、完成までの経緯を含め、患者の親からみたカードの意義付けについて発表があり、場内での活発な質疑応答があった。

4. 次に東邦大学の佐地先生からまもなく認可される免疫グロブリン2g/kg単回投与について平成10年からの厚生省との折衝を含め苦労話の報告があった。日本の川崎病治療の歴史では画期的話題であり、製薬会社からの追加発言もあった。

5. さらに日赤医療センター菌部先生から、今後は免疫グロブリン治療に際してインフォームドコンセント(同意書は必須ではない)が必要となる点について説明があった。また、この東京川崎病連絡会の名称が幹事会で検討された結果「研究会」と名称を変更することが報告された。

(文責:昭和大学横浜市北部病院こどもセンター 野中 善治)

MRを用いた冠動脈描出のテクニック
- 乳児および幼児の描出能について -

東京通信病院放射線科・小児科

武村 濃、大室 正巳、飯島 衣里子、是永 建雄
鈴木 淳子、稲葉 利佳子

【目的】

川崎病冠動脈障害に対するMR Coronary Angiography (MRCA) を120例に行った。撮像法は心電図同期、呼吸同期併用(呼吸停止不要)balanced-TFE法(Navigator-echo法)である。しかし、従来のNavigator-echo法では乳幼児の冠動脈描出能は不十分であり、今回、撮像プログラムの検討により著しく向上した。



演者 武村 濃先生

【使用装置・方法】

PHILIPS社製Gyroscan Intera Master 1.5Tにより、120例(4ヶ月齢から37歳(中間値:11.6歳))に行った。当初のプログラムとの相違を描出テクニック、冠動脈部位別描出能、年齢別の描出能について検討した。

【結果】

3 point planeを用いることにより、位置決め横断画像から冠動脈の3点を選択する。それによりコンピュータで自動的にスライス断面の設定が可能になり、撮像範囲30mm(スライス厚1.5mm,スライス枚数20枚)は従来と同じであるが、末梢までの描出率が向上した。

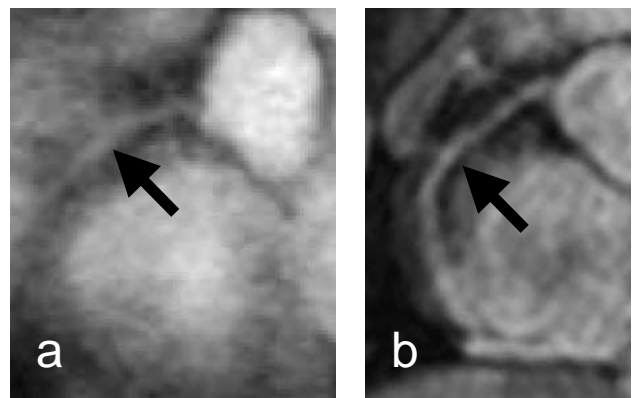


図.1 MRCAによるRCA画像
a:改善前の2歳児 b:改善後の2歳児(別症例)

Navigator-echoは呼吸停止せず、横隔膜の呼吸時のみに撮像を行う。その際、撮像の最適なタイミングに必要なのがgating windowであり、通常は5mm設定である。乳幼児に対しては3mmに設定し、横隔膜の動きが浅く、速い乳幼児のタイミングを合わせるにより、画像を鮮明にすることができた(図.1)

Tracking anatomyは横隔膜の動きと心臓の動きの相関関係をコントロールする。Tracking anatomy係数0.6を用いることにより、更に画像が鮮明化した。

SENSE(sensitivity encoding)法により、位相エンコード数減少を可能にし撮像時間を短縮する。そのためSENSEファクターをphase2.0,slice1.0にし、撮像時間を冠動脈一枝に対し約6分から約3分に短縮した。

改善前の乳幼児の描出率は右冠動脈Seg 1-4では82%, 64%, 36%, 9%で、左冠動脈はSeg 5-8が100%, 64%, 27%, 0.9%、Seg11-13が27%, 0%, 9%であった。改善後はそれぞれ順に100%, 100%, 100%, 40%, 100%, 100%, 90%, 30%, 100%, 0%, 80%と向上した。また、描出能は幼若例での向上のみならず年長例の向上もみられた。

【症例.1】

症例は5歳男性(図.2)。Navigator-echo法によるMRCAでseg 1とseg 5-6に瘤が明瞭に描出されている。またa,b両画像とも末梢までの冠動脈が鮮明に得られている。

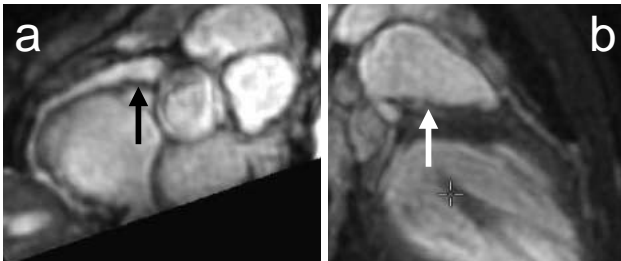


図.2 Navigator-echo法MRCA
5歳児症例・両側冠動脈瘤例
seg.1(黒矢印)とseg.5-6(白矢印)に瘤が確認され、その先末梢まで明瞭に描出されている

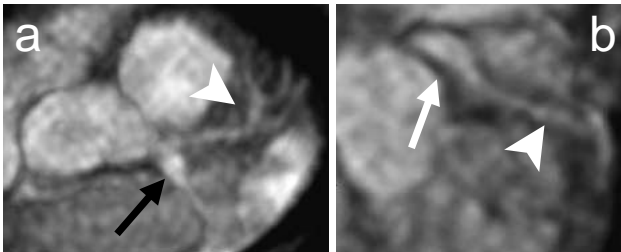


図.3 Navigator-echo法MRCA
1歳児症例
a)左分岐部から左回旋枝(Seg 11)への瘤が確認される(黒矢印)。b)左回旋枝の選択的描出で瘤が確認される(白矢印)画像a,b共に末梢まで明瞭に冠動脈が描出されている(白矢頭)。

【症例.2】

症例は1歳男性(図.3)a)左前下行枝と左回旋枝を抽出しており、分岐部から左回旋枝近位部に瘤が確認される。b)選択的左回旋枝の画像であるが、回旋枝(seg11)に瘤が確認され、その先末梢まで明瞭に描出されている。

【結語】

撮像条件を変更検討し、著明な画像の改善が得られた。

(文責:東京通信病院放射線科 武村 濃)

LMT病変に対する冠動脈バイパス術後に失神発作を呈しロタブレートにより治療した1例

榊原記念病院小児科・内科

高橋 有紀子、森 克彦、畠井 芳穂、村上 保夫
朴 仁三、西山 光則、嘉川 忠博、稲毛 章夫
三須 一彦、桃原 哲也、浅野 竜太、住吉 徹哉

左冠動脈主幹部病変に対する冠動脈バイパス術後9年に失神発作を呈し、ロタブレートにより治療した1例。

【症例】

2歳7ヶ月、川崎病に罹患、左冠動脈主幹部に巨大瘤を形成した。8歳時、狭心症状はないものの冠動脈再建術の適応と判断され、当院を紹介された。



演者 高橋 有紀子先生

入院時の胸部レントゲン像で、左冠動脈主幹部の瘤に一致した石灰化像を認めた。狭窄病変を有するものの心電図には明らかな異常Q波やST-T変化は認めなかった。

冠動脈造影検査を施行、右冠動脈#1に50%狭窄、左冠動脈主幹部に巨大冠動脈瘤、その遠位部に90%狭窄を認めた。1994年(8歳)、左内胸動脈(LITA)を左前下行枝(LAD)にバイパスした。

術後3ヶ月に施行した冠動脈造影検査で、本来の左冠動脈から左前下行枝の描出はされなかった。抗凝固療法を継続し、軽い体育授業も含む学校生活にも支障がなかった。

16歳時、登校途中で動悸を自覚、次いで意識が消失、頸に切創ができたように、手もつかずに前方に転倒した。通行人に発見され介助を受けるうちに意識は回復したが、当院に緊急搬送された。

入院時の検査所見では逸脱酵素の軽度上昇、トロポニンT陽性を認め心筋梗塞が疑われた。

胸部レントゲン像は著変なく、入院時の心電図では、III・V₁₋₂のST上昇およびI・II・aVL・V₅₋₆のST低下を呈し、異常Q波はないがinfero-posteriorの虚血と診断した。6

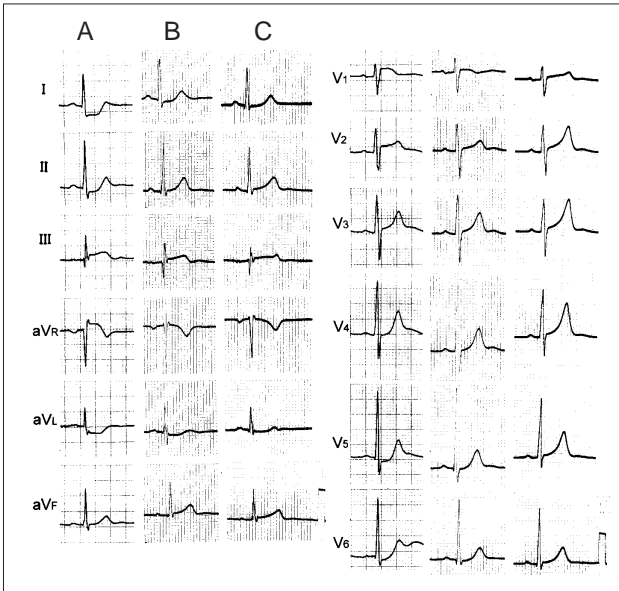
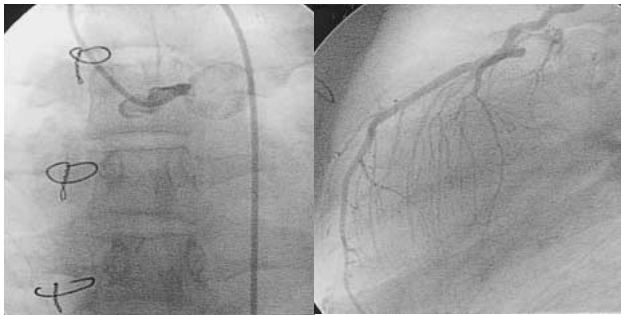


図1 心電図の検査
A：入院時 B：6時間後 C：退院時

- a. 左冠動脈像 (主幹部瘤・閉塞) b. 左内胸動脈 - 回旋枝バイパス像



- c. 右冠動脈像 (#1 90%狭窄) d. ロタプレートによる治療後像

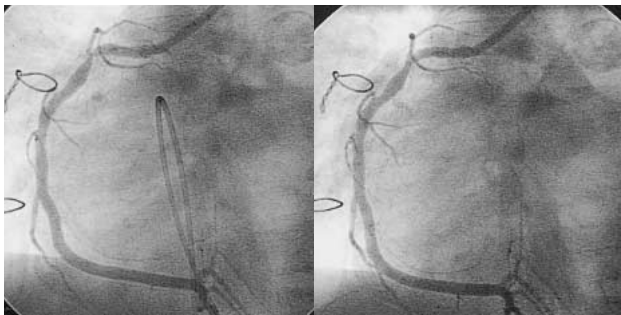


図2 冠動脈造影像

時間後には心電図所見の改善を認めた。(図1)

入院時の冠動脈造影像は、左冠動脈主幹部瘤は閉塞していた。LITA-LAD吻合は開通しており前下行枝が造影された。#1に90%狭窄を認め、僅かに回旋枝が逆行性に描出された。(図2a,b,c)

同時に施行したIVUS(冠動脈血管内エコー)で狭窄部の270から360度に高度の表層性の石灰化を認めたため、ロタプレートの適応とし、後日施行を予定した。

入院後に施行したRI所見でも梗塞部位はinfero-posteriorであり、心エコー検査でも、同部位に一致して動きが低下していた。

ロタプレート治療を初回burr1.5mmで施行したが十分な拡大が認められず、IVUSで内腔は約2mmで不十分であった。burr2mmにサイズアップし再度施行した。

これにより、造影所見からも満足できる狭窄解除が得られた。

IVUS所見でも、内腔は2.5から3.0mmと拡大された。径3.5mmのバルーンで、低压拡張を追加した。狭窄部は50%弱にまで改善したことを確認した。(図2d)

最終IVUSで内腔は3mmに達しており、操作を終了した。術後評価を後日実施する予定でいる。

【結語】

川崎病罹患後、左冠動脈主幹部病変に対しバイパス術を施行した。術後9年、左冠動脈主幹部は完全に閉塞、#1狭窄の進行により失神発作を呈した症例を経験した。石灰化のすすんだ冠動脈の重度狭窄病変に対し、ロタプレートによる治療を施行し良好な結果を得た。

(文責：榊原記念病院小児科 高橋 有紀子)

〔特別報告〕

「川崎病急性期カードの意義と普及に向けて」

川崎病の子供をもつ親の会
浅井 満

「川崎病の子供をもつ親の会」は1982年9月に発足し、2001年の9月に第20回総会を迎えその記念事業として「21世紀川崎病全国講演キャラバン」と名を打ち一年間に日本全国で川崎病の講演会を30回開催し、延べ4003人の参加があった。



演者 浅井 満代表

全会場で参加者に対してアンケート調査を実施した。その一つに「子どもさんは心臓後遺症がありますか」がある。

配布数2825人・回収数2194人(回収率77.6%)

- * 心臓後遺症有り440人(20%)
- * 心臓後遺症なし1451人(66.1%)
- * わからないが205人(9.3%)

参加者のほとんどは川崎病に罹患した子どもの親であり(81.8%)・祖父母・罹った本人を加えると92%になる。川崎病という病気にかかり、講演会に参加し、アンケートに答えてくれたという積極性をもっている集団の中にもこ

川崎病急性期カード

氏 名：			
性 別： 男 ・ 女			
生 年 月 日：西暦	年	月	日
発 症 日：西暦	年	月	日
発症時年齢：	歳	月	
入 院 日：西暦	年	月	日
退 院 時：西暦	年	月	日

このカードには川崎病にかかった時の症状、治療内容、心臓合併症の有無など重要な医学的記録が記載されています。母子手帳などにはさみ、紛失しないよう保管していただき、必要なときにご利用ください。

医療機関名・住所・電話番号・主治医名など

記載日 年 月 日

日本川崎病研究会監修

臨床症状	
(1) 発 熱	あり (日間) ・ なし
(2) 両側眼球結膜の充血	あり ・ なし
(3) 口唇の紅潮・ 苺舌	あり ・ なし
(4) 不定形発疹	あり ・ なし
(5) 硬性浮腫、掌蹼の紅斑 指趾先からの膜様落屑	あり ・ なし
(6) 頸部リンパ節腫脹	あり ・ なし
その他の症状：	
主な治療	
(1) アスピリン	あり ・ なし
(2) 免疫グロブリン	あり ・ なし
(3) 副腎皮質ホルモン	あり ・ なし
(4) その他の薬剤の使用：	

冠動脈エコー所見 (1)：退院時
右冠動脈：異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤
左冠動脈：異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤
冠動脈エコー所見 (2)：発病1~2か月後
右冠動脈：異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤
左冠動脈：異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤
その他の心臓合併症：なし あり ()
特記事項

うした数値が出ていることを考慮すると、川崎病にかかり、後遺症について認識していない親は全国で数多くいることが推測できる。

ここに「川崎病急性期カード」の意義がある。冠動脈障害の有無は川崎病罹患児の予後を大きく左右しており、これがまさに川崎病の最大の問題といっても過言ではない。日本川崎病研究会が監修し、特定非営利活動法人日本川崎病研究センターが発行の形を取っている。冠動脈障害の記入は、退院時点ではなく入院中の、1・2ヵ月時点ではなく1・2ヶ月中に実施した検査の最大値の記入をお願いしたい。

ここでこのカードを普及させない限り、どのようなカードを作っても普及はできないであろう。是非、罹患した幼い子どもさんの将来のため、また年齢の高い子どもさんに書いて渡す際、健康教育の言葉を加えてもらえれば、さらに大きな意味があるのではないかと考える。一方、川崎病に罹患したことを必死に隠している親がいる。その理由は多岐に渡っているとは思いますが、そうした親にとってはカード記入によって、まるで判決文を受け取った思いになるのではないかとと思われる。希望する親に渡して下さいを基本理念にしており、そうした親の存在もご理解頂きたい。また、「川崎病急性期カード」の英語版・韓国語版などを完成させ、世界共通のカードとして、共通の冠動脈障害の基準で

治療の比較などについて論議されることを願っている。

親の会入会申込書には急性期6ミリの冠動脈障害を「拡大」・5ミリの一年後の退縮を「一過性の拡大」・2ミリの拡大を「冠動脈瘤」などと記入している場合もある。

「川崎病急性期カード」はこうした親の認識を正しい姿に導くこともできるのではないかと考える。記入については基本的には無料にてご記入をお願いしたい。

この「川崎病急性期カード」が先生方のお力添えで普及されることを願う。

(文責：川崎病の子供をもつ親の会 浅井 満)

〔教育講演〕.....

遺伝子多型から川崎病を見る
- 血管炎、血管再構築、動脈硬化、血栓と遺伝子多型 -

日本医科大学小児科
 小川 俊一

ゲノムとは、「生命の設計図」、すなわち遺伝子の総体である。生物の全遺伝子情報が書き込まれており、その実体はDNAである。30億対の塩基が23対(46本)の染色体の中のDNAに収められている。最近になり、1ゲノム中には

約4万種類の遺伝子が存在し、10万種類に及ぶタンパク質が作られていることが明らかにされた。さらに、それらのタンパク質はリン酸化、アセチル化、酸化、グルコシル化、メチル化などの修飾を受け、性質が変化し、機能的には数十万に及ぶタンパク質が存在する。

川崎病の血管炎、血管再構築、石灰化、動脈硬化、血栓に関わる遺伝的背景を検討し、それらの結果から、よりよい治療、予防策を講じることは、患者の質的、量的予後を考える上で極めて重要である。以上より、川崎病の各病態とそれに関連する可能性のある遺伝子多型を検討することは有意義であると考え(表-1)。

1. 遺伝子多型について

30億対からなる遺伝暗号も個人間で比較するとかなり違っている。この遺伝暗号の違いを遺伝子多型と呼んでいる。遺伝子多型は、頻度の高い変異アリル(対立遺伝子)の合計頻度が1%以上ある状態と定義されている。この1%の意味は、自然淘汰されずに何世代にもわたりその集団内で維持されてきたことを意味する。

2. 対象および分類

対象は日本人の川崎病既往者274例。対照は健常の日本人145名。対象を冠動脈所見および心筋虚血の有無により以下のように分類した。



座長 高橋 啓先生



演者 小川 俊一先生

冠動脈非病変群(n-CAL群:188例):心エコー検査にて冠動脈病変を指摘され、冠動脈造影検査にて異常なしと診断された症例、冠動脈病変群(CAL群:51例):冠動脈拡張性病変and/or冠動脈狭窄性病変を有するが心筋虚血を合併しない症例、心筋虚血群(S群:35例)。本研究は日本医科大学付属病院の倫理委員会にて承認され、被検者またはその両親に内容を十分に説明し、書面にて承諾書を得た上で行った。

3. 急性期の血管炎、血管拡張性病変に関連する遺伝子多型

1) eNOS遺伝子多型

血管再構築に伴うNOには二面性が認められる。まず、ずり応力などの刺激を受けるとeNOSを介して生理的NOの産生が高まり、主に内皮依存性血管弛緩作用、抗炎症作用が認められる。一方、炎症性サイトカインなどによる刺激でiNOSの発現が亢進するとNOの過剰産生が認められ、活性酸素と交わりパーオキシナイトライトとなり、組織障害作用、血管内膜増殖作用を発揮する。川崎病においてはeNOS, iNOSともにその発現が亢進している。私共はeNOSの遺伝子多型と血管炎、血管拡張について検討した。eNOSには3つの遺伝子多型が報告されているが、Glu298Asp変異について検討した。変異型(T allele)のeNOSタンパクは不安定であり、分解されやすい。従って、NOの産生障害がおり、抗炎症作用が低下し、変異型では血管炎を惹起しやすくなる。今回の検討では、eNOS Glu298Asp遺伝子多型は川崎病の発症、血管炎、および拡張性病変(outward remodeling)出現に関連する作用は有意ではなかった。

2) C-C Chemokine receptor-2(CCR-2)遺伝子多型

Monocyteの冠動脈内皮へのadhesionを促進させ、血管炎を起こす作用のある、MCP-1(Monocyte

表-1 川崎病の病態に関連する可能性のある遺伝子多型

遺伝子多型	遺伝子座	野生型/変異型 (gene allele)	変異型遺伝子の作用
eNOS (Glu298Asp)	7q36	G/T	eNOSの蛋白が分解されやすく、eNOSの機能低下
C-C Chemokine receptor-2 CCR2	3p21	Val/Ile	CCR2の機能低下によるMCP-1の効果の低下
Matrix metalloprotenase-9 (MMP-9)	20q11.2 - q13.1	C/T	MMP-9の発現増大
NADH/NADPHオキシダーゼ (p22-phox)	16q24	C/T	酵素活性を低下させ活性酸素種の発生を抑制
ACE	17q23	I/D	ACEの活性を増大
AT ₁	3q21-q25	A/C	ACE D alleleとの相加、相乗作用
Human paraoxonase (PON-1)	7q21-q22	A/B	PON-1酵素活性が低下し、oxidative stressが亢進
メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR)	1p36.3	C/T	MTHFR酵素活性が低下し、血中ホモシステインが増加

chemotactic protein-1)の受容体であるCCR-2 遺伝子多型について検討した。変異型(Isoleucine)は野生型(Valine)に比し、CCR-2の機能が低下し、血管炎の発症が抑制される。今回の検討では、CCR-2 遺伝子多型は川崎病の血管炎、拡張性病変出現に対する作用は有意ではないが、川崎病罹患者、健常対照者も含め、日本人では野生型が多く、恒にCCR-2の機能が亢進した状態にあることが明らかになった。

3) Matrix metalloproteinase-9(MMP-9) 遺伝子多型

MMP-9は細胞外マトリックスやバリアーを破壊し、血管拡張に関与することが言われており、成人では大動脈瘤形成の一要因とされている。変異型ではMMP-9の発現が亢進し、冠動脈拡張の要因になる。今回の検討では各群間に有意差はなく、MMP-9と川崎病の発症、血管炎、拡張性病変出現との関連性は有意では無いことが明らかになった。むしろ、野生型アリルはS群において有意に高くオッズ比4.4, $p=0.017$)、MMP-9の作用を減弱させ、細胞外マトリックスの破壊を抑制し、内膜の増殖を助長することなどにより狭窄性病変(inward remodeling)出現に関与している可能性が示唆された。

4) NADH/NADPHオキシダーゼ(p22 phox) 遺伝子多型

NADH/NADPHオキシダーゼは活性酸素種(ROS)の発生源である。ROS産生系の亢進による酸化ストレスは、血管炎の発症・進展に関与する。p22 phoxはNADH/NADPHオキシダーゼの細胞膜のコンポーネントであり、ROSの産生を制御している。変異型はNADH/NADPHオキシダーゼ活性を低下させることによりROS産生を抑制し、血管炎の発症を押さえる。今回の検討では、p22 phox遺伝子多型は川崎病の発症、血管炎、血管拡張性病変出現の危険因子ではないことが明らかになった。一方、川崎病罹患者を含め、日本人の約80%は野生型のホモ(C/C alleles)であり、恒に酸化ストレスに曝されている危険性がある。

4. 血管拡張病変前後に認められる狭窄性病変に関連する遺伝子多型

1) ACE遺伝子多型

ACE遺伝子多型は虚血性心疾患に関連することが言われており、特に、男性の喫煙者における虚血性心疾患との関係が大であるとされている。変異型はACEの活性を亢進させ、血管内膜の増殖を主とする狭窄性病変(inward remodeling)を惹起させる要因となる。今回の検討では、S群においてACE遺伝子D alleleを有するものが他群に比し高い(オッズ比2.0, $p=0.087$)傾向にあった。

2) AT₁受容体遺伝子多型

AT₁受容体はアンギオテンシンIIの受容体で、血管平滑筋細胞の肥大、増殖、遊走、細胞外器質の増加、増殖因子の活性化などによりinward remodelingに関わっ

ている。AT₁遺伝子多型は転写調節機能や受容体機能自体への影響を有する可能性は低いと思われるが、ACE遺伝子D/D多型とによる虚血性心疾患のリスクを相乗的に増加させるといわれている。S群において変異型C alleleを有する頻度は他群に比し有意に高くオッズ比2.29, $p=0.047$)、さらに、S群においてはACE D alleleとAT₁ C alleleの両方を有する頻度が有意に高くオッズ比4.65, $p=0.009$)、虚血群において両遺伝子多型の相乗・相乗効果が認められた。

3) AT₁ blockerによる治療

ACE遺伝子D allele、AT₁遺伝子C alleleの両方を有し、かつ急性期に冠動脈拡張性病変が認められた患児に対し、炎症後の過度なinward remodelingに伴う狭窄性病変の出現を予防するため15例を対象にAT₁ blockerによる治療を行った。数ヶ月間の服薬により、全例有意な狭窄性病変の出現なく、拡張病変はregressionした。CAG, IVUS,機能的な冠動脈の狭窄の度合いをpressure wire(FFRmyo), flow wire(CFR)などにて検討したがAT₁治療後はいずれも正常範囲内であった。以上より、AT₁ blockerによる治療は、拡張病変後の過度な内膜の肥厚による狭窄性病変の出現を抑制するのに有効であると思われる。しかし、症例数が少なく、今後より多くの症例を積み重ねる必要がある。

5. 冠動脈の石灰化に関連する遺伝子多型の検討

CCR-2の野生型はMCP-1の機能を亢進させ、monocyteの血管内皮下へのtransmigration、さらに血管平滑筋細胞などの内皮下へのtransmigration、血管平滑筋細胞の形質転換に伴うfoam cellの形成およびform cellでのosteopontinの発現の増加などを介して石灰化を誘発する因子の一つとなる。対象の274例のうち、川崎病発症より4年以上を経過し、冠動脈造影および血管内エコー検査(IVUS)を施行し得た53例を対象とした。IVUSの所見より冠動脈石灰化群(28例)、冠動脈非石灰化群(25群)の2群に分類し検討を行った。その結果、CCR-2の野生型であるVal/Val allelesは石灰化病変を有す群において有意に出現頻度が高くオッズ比2.8, $p=0.032$)、対象数は少ないものの、CCR-2 遺伝子多型が川崎病の石灰化に関与している可能性が示唆された。

6. 動脈硬化に関連する遺伝子多型

動脈硬化に関連する遺伝子多型を検討する際には、対象中に動脈硬化を有する症例が存在しなくてはならないが、本対象中には、臨床的にもPWVなどの機能的な検査を含め動脈硬化が疑われる症例は含まれていない。従って、臨床症状と遺伝子多型の関連を検討したわけではなく、あくまで、S群、CAL群、n-CAL群の3群間での差を見たに過ぎない。

1) Human paraoxonase(PON-1) 遺伝子多型

PON-1はLDLに結合して存在し、過酸化脂質を水解

して抗動脈硬化作用を有する。したがってPON-1 活性が低下すると抗酸化作用が低下し、動脈硬化が惹起されやすくなる。変異型のB/B allelesはPON-1 の活性を低下させ、動脈硬化を起こしやすくするが、今回の検討では関与は否定された。

2) メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)遺伝子多型

ホモシステインは動脈硬化、血栓・塞栓性疾患の独立した危険因子である。変異型(T/T)はMTHFRの活性を低下させ、血中ホモシステイン濃度を上昇させ、動脈硬化を誘発する。心筋虚血群においてT/T allelesの出現頻度は高い傾向にあったが有意ではなかった(オッズ比2.64, $p=0.07$)。

3) MMP-9 遺伝子多型

変異型(T/T)が動脈硬化、また成人領域ではplaqueを破壊し、acute coronary syndromeの原因となることが報告されているが、今回の検討ではMMP-9 遺伝子多型のそれらへの関与は認められなかった。

4) NADH/NADPHオキシダーゼ遺伝子多型

野生型(C/C)はROS発生源となり、動脈硬化発症に関与する。今回の検討では各群間に有意差は認められなかったが、コントロールを含め、日本人は野生型が約80%と多く、動脈硬化発症危険因子を内在していることが明らかになった。

以上より、動脈硬化に関連する遺伝子多型で、有意なものは認められなかったが、個々人で、これら関連遺伝子多型を有している場合には、生活習慣(喫煙、葉酸の摂取など)に十分な注意を払う必要がある(gene environmental interaction)。

7. 冠動脈内血栓に関連する遺伝子多型

eNOS遺伝子T alleleを有する場合にはeNOSの活性が低下し、それに伴い血小板凝集能が亢進し血栓形成が出現すると言われている。また、MTHFR遺伝子T/T allelesを有する症例では血管内皮細胞障害に伴うNOのbioavailabilityの低下、および血管壁でのfactor V の増加、トロンボモジュリンの低下などにより血栓形成に関与していることが報告されている。今回検討した対象の中で、IVUSを施行した64例を対象に、血栓群(18例)、非血栓群(46例)の2群に分類し、血栓と上記遺伝子多型の出現頻度を比較検討した。eNOS遺伝子多型の関与は否定された

東京川崎病研究会のホームページを開設しました。
<http://www.kawasaki-disease.org/tokyoren/index.html>
 また、川崎病研究総合ホームページ<http://www.kawasaki-disease.org>よりリンクできます。



第12回東京川崎病連絡会 会場風景

が、MTHFRの変異型(T/T)は冠動脈血栓形成に有意に関わっていることが明らかにされた(オッズ比3.7, $p=0.015$)。

8. まとめ

- 1) 検討し得た遺伝子多型の中で、川崎病の発症、血管炎、拡張病変出現に強く関わっているものは認められなかった。
- 2) ACE D alleleおよびAT₁ C alleleは血管炎後の狭窄性病変出現(inward remodeling)の機序に有意に関わっていることが明らかになった。
- 3) Inward remodeling抑制にAT₁ blockerが有効であることが示唆された。
- 4) 動脈硬化関連遺伝子多型を有する川崎病患者で、特に冠動脈障害を有するものは生活習慣上のいくつかの点で注意が必要である。
- 5) 検討した症例数はやや少ないが、冠動脈石灰化とCCR-2 遺伝子多型Val/Val alleles、冠動脈内血栓とMTHFR遺伝子多型T/T allelesが有意に関わっていることが推察された。

(文責:日本医科大学小児科 小川 俊一)

かけがえのない「いのち」、守り続けたい。そして、人々の健やかさに貢献——

日本製薬株式会社は、人々の健やかさに貢献する企業として、一段の努力と研鑽を重ねユーザーの信頼に応えていきます。

日本製薬株式会社
 東京都千代田区東神田一丁目9番8号
 TEL 03-3864-8411