

学 位 論 文 題 名

Assessment of myocardial flow reserve and endothelial
function late after Kawasaki disease: Study
with positron emission tomography.

(川崎病後遠隔期における心筋血流予備能ならびに
血管内皮機能の評価：PET を用いた検討)

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

川崎病後の冠動脈病変は、血管内膜の肥厚がその病態とされている。 ^{15}O で標識した H_2O を用いたPETは心筋血流量(MBF)を非侵襲的に定量できる検査法で、さまざまな心疾患に応用されている。ATPは血管平滑筋を最大限に拡張させることにより最大のMBFを得ることができ、冠予備能を評価することができる。Cold pressor test (CPT)は交感神経系を賦活化させることにより血管内皮機能を評価する方法である。そこで本研究ではPETを用いて川崎病後遠隔期における心筋血流予備能、血管内皮機能を評価し、健常人と対比することで本疾患の血管障害の有無を検討した。

対象は川崎病罹患患者27名(男性17名、女性10名)。年齢は 17.2 ± 3.2 歳で、川崎病に 1.9 ± 1.4 歳に罹患した。川崎病罹患からPET検査までの期間は 15.2 ± 3.5 年である。比較として健常人12人、年齢 26.5 ± 3.4 歳にも同様にPET検査を行った。喫煙者、高脂血症、高血圧、糖尿病患者は除外した。左室をLAD、LCX、RCAの3領域に分け、対象患者27人81領域のうち、狭窄を残した領域(stenosis)10領域、冠動脈瘤を残した領域(aneurysm)20領域、急性期に冠動脈瘤を認めたもののその後回復した領域(regress)30領域、急性期から冠動脈病変を認めなかった領域(KDnormal)21領域の安静時MBF、ATP負荷時MBFとCPT時のMBFをPETを用いて測定し、健常人12人36領域(control)と比較した。PET検査は、最初に ^{15}O で標識したCOを吸入してblood volume imageを得たのち、 ^{15}O で標識した H_2O を静注しblood perfusion imageを得た。まず安静時MBFを $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ で測定した後、ATP負荷時の最大心筋血流量を測定した。ATPの効果が切れたのち再度安静時MBFを測定し、最後にCPT時のMBFを測定した。MBFは心拍数や血圧に大きく影響を受けるため、安静時MBF、ならびにCPT時のMBFはrate pressure product (RPP) (心拍数×収縮期血圧)で補正した。ATP負荷により得られるMBFはRPPの影響を受けない最大のMBFであるため補正しなかった。

安静時RPPで補正したMBFはstenosis、aneurysm、regress、KDnormal、control領域それぞれで有意差を認めなかった。ATP負荷により得られたMBFは、control領域に比べて川崎病罹患後の各々の領域では有

意に低下しており (stenosis $0.96 \pm 0.19 \rightarrow 2.22 \pm 0.54$ ml/g/min, aneurysm $0.93 \pm 0.13 \rightarrow 3.19 \pm 0.88$ ml/g/min, regress $0.91 \pm 0.18 \rightarrow 3.24 \pm 0.99$ ml/g/min, KDnormal $0.90 \pm 0.22 \rightarrow 3.31 \pm 0.97$ ml/g/min vs. control $0.84 \pm 0.18 \rightarrow 3.83 \pm 1.02$ ml/g/min)、従って心筋血流予備能 (myocardial flow reserve; MFR) は control 領域に比べて川崎病罹患後の各々の領域で有意に低下していた (stenosis 2.36 ± 0.80 , aneurysm 3.49 ± 1.13 , regress 3.56 ± 0.90 , KDnormal 3.76 ± 0.92 vs. control 4.60 ± 1.14 ; $p < 0.05$)。stenosis 領域の MFR は、成人の虚血性心疾患と同様、他の川崎病後の領域と比べて有意に低下していた。他方 CPT 前後の RPP で補正した MBF は川崎病罹患後の各々の領域では有意に低下したが (stenosis $0.96 \pm 0.20 \rightarrow 0.69 \pm 0.13$ ml/g/min, aneurysm $0.91 \pm 0.13 \rightarrow 0.65 \pm 0.11$ ml/g/min, regress $0.94 \pm 0.19 \rightarrow 0.62 \pm 0.15$ ml/g/min, KDnormal $0.91 \pm 0.20 \rightarrow 0.67 \pm 0.19$ ml/g/min; $p < 0.05$)、control 領域では有意な MBF の変化を認めなかった (control $0.81 \pm 0.12 \rightarrow 0.81 \pm 0.13$ ml/g/min; $p = ns$)。

以上から川崎病後遠隔期では冠動脈病変の形態に関わらず、最大心筋血流量、心筋血流予備能は各々の領域で低下していた。このことから川崎病では瀰漫性の汎血管炎を生じた結果、心筋の微小循環が障害されたものと考えられた。また同様に川崎病後遠隔期の各々の領域では、control 領域と異なり CPT 後心筋血流量が低下していることから血管内皮機能の低下が示唆された。川崎病後冠動脈の内膜の肥厚が血管内エコーや組織病理学的に指摘されている。また遠隔期においても VEGF、TGF β 、PDGF など種々の growth factor の発現が血管内膜に確認されておりリモデリングが持続しているとの報告もある。従って血管内皮機能は川崎病後遠隔期の冠動脈病変の形態に関わらず、いかなる領域でも障害されているものと考えられた。また川崎病後遠隔期での冠動脈血管反応性の低下は、引き続き注意深い経過観察の必要性が示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 玉 木 長 良
副 査 教 授 小 林 邦 彦
副 査 教 授 宮 坂 和 男
副 査 教 授 北 畠 顕

学位論文題名

Assessment of myocardial flow reserve and endothelial function late after Kawasaki disease: Study with positron emission tomography.

(川崎病後遠隔期における心筋血流予備能ならびに血管内皮機能の評価：PETを用いた検討)

川崎病後の冠動脈病変は、血管内膜の肥厚がその病態とされている。そこで本研究ではPETを用いて川崎病後遠隔期における心筋血流予備能、血管内皮機能を評価し、健常人と対比することで本疾患の血管障害の有無を検討した。

対象は川崎病罹患患者27名(男性17名、女性10名)。年齢は 17.2 ± 3.2 歳で、川崎病に 1.9 ± 1.4 歳に罹患した。川崎病罹患からPET検査までの期間は 15.2 ± 3.5 年である。比較として健常人12人、年齢 26.5 ± 3.4 歳にも同様にPET検査を行った。喫煙者、高脂血症、高血圧、糖尿病患者は除外した。左室を主要冠動脈3領域に分け、対象患者27人81領域のうち、狭窄を残した領域(stenosis)10領域、冠動脈瘤を残した領域(aneurysm)20領域、急性期に冠動脈瘤を認めたもののその後回復した領域(regress)30領域、急性期から冠動脈病変を認めなかった領域(KDnormal)21領域の安静時MBF、ATP負荷時MBFとCPT時のMBFをPETを用いて測定し、健常人12人36領域(control)と比較した。まず安静時MBFを $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ で測定した後、ATP負荷時のMBFを測定した。ATPの効果が切れたのち再度安静時MBFを測定し、最後にCPT時のMBFを測定した。MBFは心拍数や血圧に大きく影響を受けるため、安静時MBF、ならびにCPT時のMBFはrate pressure product (RPP)で補正した。ATP負荷により得られるMBFはRPPの影響を受けない最大のMBFであるため補正しなかった。

安静時RPPで補正したMBFはstenosis、aneurysm、regress、KDnormal、control領域それぞれで有意差を認めなかった。ATP負荷により得られたMBFは、control領域に比べて川崎病罹患後の各々の領域では有意に低下しており(stenosis $0.96 \pm 0.19 \rightarrow 2.22 \pm 0.54$ ml/g/min, aneurysm $0.93 \pm 0.13 \rightarrow 3.19 \pm 0.88$ ml/g/min, regress $0.91 \pm 0.18 \rightarrow 3.24 \pm 0.99$ ml/g/min, KDnormal $0.90 \pm 0.22 \rightarrow 3.31 \pm 0.97$ ml/g/min vs. control $0.84 \pm 0.18 \rightarrow 3.83 \pm 1.02$

ml/g/min)、従って心筋血流予備能 (myocardial flow reserve; MFR) は control 領域に比べて川崎病罹患後の各々の領域で有意に低下していた(stenosis 2.36 ± 0.80 , aneurysm 3.49 ± 1.13 , regress 3.56 ± 0.90 , KDnormal 3.76 ± 0.92 vs. control 4.60 ± 1.14 ; $p < 0.05$)。他方 CPT 前後の RPP で補正した MBF は川崎病罹患後の各々の領域では有意に低下したが(stenosis $0.96 \pm 0.20 \rightarrow 0.69 \pm 0.13$ ml/g/min, aneurysm $0.91 \pm 0.13 \rightarrow 0.65 \pm 0.11$ ml/g/min, regress $0.94 \pm 0.19 \rightarrow 0.62 \pm 0.15$ ml/g/min, KDnormal $0.91 \pm 0.20 \rightarrow 0.67 \pm 0.19$ ml/g/min; $p < 0.05$)、control 領域では有意な MBF の変化を認めなかった(control $0.81 \pm 0.12 \rightarrow 0.81 \pm 0.13$ ml/g/min; $p = ns$)。

以上から川崎病後遠隔期では冠動脈病変の形態に関わらず、最大心筋血流量、心筋血流予備能は各々の領域で低下していた。このことから川崎病では瀰漫性の汎血管炎を生じた結果、心筋の微小循環が障害されたものと考えられた。同様に川崎病後遠隔期の各々の領域では、control 領域と異なり CPT 後心筋血流量が低下していることから血管内皮機能の低下が示唆された。川崎病後冠動脈の内膜の肥厚が血管内エコーや組織病理学的に指摘されている。また遠隔期においても種々の growth factor の発現が血管内膜に確認されており、リモデリングが持続しているとの報告もある。従って血管内皮機能は川崎病後遠隔期の冠動脈病変の形態に関わらず、いかなる領域でも障害されているものと考えられた。

口頭発表に際し宮坂教授からは川崎病の冠動脈の病理、本検討の SPECT への応用、北島教授からは ATP の作用部位、将来的な治療展望について、小林教授からは遠隔期においても冠動脈の機能異常が進行するのかどうか、玉木教授からはもう少し小さい子供に応用できないかどうか、PET 以外の検査の可能性について、フロアからは最初から冠動脈異常のなかった人についての冠動脈の機能について、γグロブリン治療の影響についての質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は自験例や文献を引用し概ね妥当な回答を行った。

この論文は、川崎病後の冠動脈機能を PET で初めて評価し、同疾患に対し長期にわたる注意深い経過観察の必要性を示した点で高く評価された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。