

川崎病急性期における NT-proBNP の
上昇要因に関する研究（要約）

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系小児科学専攻

氏 名 柳澤 大輔

修了年 2016 年

指導教員 高橋 昌里

【緒言】川崎病は乳幼児に好発する全身性の血管炎であり^{1,2)}，病態形成には Tumor necrosis factor- α (TNF- α) をはじめ種々のサイトカインが深く関与している³⁻⁶⁾．冠動脈瘤が最も予後を左右する合併症であるが⁷⁻⁹⁾，経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIG : Intravenous immunoglobulin) とアスピリンの併用療法 (標準治療) によりその頻度は大きく減少した¹⁰⁻¹²⁾．しかし一部の症例は標準治療に抵抗性を示し，追加治療としてプレドニゾン (PSL) 療法，メチルプレドニゾンパルス療法，血漿交換療法などが行われている．また近年では抗 TNF- α 製剤などの生物学的製剤の有効性も報告されている¹³⁾．心不全の指標として用いられる Brain natriuretic peptide (BNP) や N-terminal proBNP (NT-proBNP) は心負荷により増加する¹⁴⁻¹⁶⁾．両者は川崎病の急性期でも上昇するがほとんどの症例で心不全は認められず，その詳細は解明されていない．そのため本研究では同一症例において NT-proBNP，心収縮能および拡張能，TNF- α とその可溶性受容体 (soluble TNF receptor: sTNFR) の関連性を求め，NT-proBNP の上昇要因および臨床的意義を検討した．

【対象】2013年7月から2015年7月までの間に日本大学板橋病院および太陽こども病院に入院し川崎病と診断され治療を受けた44例．全例に標準治療を行い，標準治療に抵抗性を示すと予測された症例には PSL を併用した．

【方法】急性期 (治療前有熱期) と亜急性期 (解熱後) で心臓超音波検査と血液検査を行い，NT-proBNP と心収縮能および拡張能との関連性，さらに NT-proBNP と TNF- α および sTNFR の関連性について統計学的解析を行った．

【結果】症例は男児 26 例，女児 18 例，平均年齢 37.1 ± 26.5 ヶ月，典型例 36 例，不全型 8 例であった．33 例は標準治療単独で，8 例は PSL の併用で解熱したが，3 例は PSL を併用しても解熱せず追加治療を要した．心臓超音波検査では急性期と亜急性期で心収縮能や拡張能の低下はみられず，両病期において有意差は認められなかった．血液検査では NT-proBNP が心機能低下を伴うことなく有意に上昇していた

[343(162-1182)pg/mL vs 98(61-205)pg/mL, $p < 0.0001$]. TNF- α [3.3(2.6-4.8)pg/mL vs 2.4(1.9-4.0)pg/mL, $p < 0.01$], sTNFR1 [2741(2080-3183)pg/mL vs 976(814-1247)pg/mL, $p < 0.0001$], sTNFR2 [5644(4693-7520)pg/mL vs

3169(2132-3878)pg/mL, $p<0.0001$]も同様に急性期で有意に上昇していた。急性期の NT-proBNP と TNF- α ($r=0.3892$, $p<0.005$), sTNFR1 ($r=0.6362$, $p<0.0001$), sTNFR2 ($r=0.6294$, $p<0.0001$)は有意な正の相関を認め、特に sTNFR とは良好な相関を示した。また TNF- α と sTNFR1 ($r=0.5102$, $p=0.0002$)及び sTNFR2 ($r=0.5701$, $p<0.0001$)にも有意な正の相関を認めた。

【考察】急性期の NT-proBNP は心収縮能および拡張能と関連せず上昇しており、心機能以外の要因で上昇していることが示唆された。NT-proBNP と sTNFR1, sTNFR2 は良好な相関を示したこと、sTNFR と TNF- α も有意な相関を示し sTNFR は TNF- α の活性を反映すると考えられていることから、NT-proBNP 上昇の要因として TNF- α の活性が示唆され、NT-proBNP は TNF- α および sTNFR の活性や血管炎の病勢を推測する指標となる可能性がある。また NT-proBNP を測定することにより TNF- α の活性が評価できれば、生物学的製剤の適応を判断する基準の一つになりうることが考えられる。

【引用文献】

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967; 16: 178-222.
2. Burns JC. Commentary: translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 993-5.
3. Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin2 receptor and interferon- γ in Kawasaki disease involved coronary artery Lesions. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 56: 29-36.
4. Furukawa S, Matsubara T, Jujoh K, et al. Peripheral blood monocyte/macrophage and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 48: 247-51.
5. Leung DY, Geha RS, Newburger JW, et al. Two monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor, render cultured vascular endothelial cells susceptible to lysis by antibodies circulating during Kawasaki syndrome. *J Exp Med* 1986; 164: 1958-72.

6. 阿部 淳. サイトカインプロファイルからみた川崎病. 医学の 歩み 2007; 222: 849-54.
7. Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow-up study. Am J Cardiol 1982; 49: 1758-66.
8. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analysis in 195 cases. J Pediatr 1986; 108: 923-7.
9. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. Pediatr Cardiol 1986; 7: 3-9.
10. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. Lancet 1984; 2: 1055-8.
11. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. N Engl J Med 1986; 315: 341-7.
12. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. N Engl J Med 1991; 324: 1633-9.
13. Knight DM, Trinh H, Le J, et al. Constriction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. Mol Immunol 1993; 30: 1443-53.
14. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet 2003; 362: 316-22.
15. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. Clin Chem 2004; 50: 33-50.
16. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systemic review. BMJ 2005; 330: 625.