

急性期に症状の揃わない川崎病の ナトリウム利尿ペプチドによる診断の有用性

片山 博視¹⁾, 森 保彦¹⁾, 清水 達雄²⁾, 清水 俊男³⁾
奥村 謙一¹⁾, 岸 勘太⁴⁾, 玉井 浩¹⁾

Key words :
不全型川崎病, 急性期診断, ANP, BNP

大阪医科大学小児科¹⁾, 生駒総合病院小児科²⁾, 清恵会病院小児科³⁾,
枚方市民病院小児科⁴⁾

Usefulness of Natriuretic Peptide Levels in Diagnosing Acute Kawasaki Disease That Does Not Fulfill Japanese Ministry of Health and Welfare Criteria

Hiroshi Katayama,¹⁾ Yasuhiko Mori,¹⁾ Tatsuo Shimizu,²⁾ Toshio Shimizu,³⁾
Kenichi Okumura,¹⁾ Kanta Kishi,⁴⁾ and Hiroshi Tamai¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Osaka Medical College, Osaka, ²⁾Department of Pediatrics, Ikoma General Hospital, Nara,
³⁾Department of Pediatrics, Seikei-kai Hospital, Osaka, and ⁴⁾Department of Pediatrics, Hirakata Municipal Hospital, Osaka, Japan

Background: In atypical Kawasaki disease (KD), the diagnosis and correct therapy are occasionally delayed, resulting in the development of coronary artery lesions (CAL). Some investigators have reported that atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) are elevated in acute KD. The goal of this study was to assess the usefulness of ANP and BNP in distinguishing atypical acute KD from other acute febrile illnesses.

Subjects: Blood levels of ANP and BNP were examined in 43 patients with acute KD (32 with typical KD, and 11 with atypical KD), and in 30 patients with other febrile illnesses as a control.

Methods: The sensitivity and specificity of ANP and BNP for distinguishing atypical KD from other febrile illnesses was evaluated. The cut-off levels of ANP and BNP were 40 pg/ml and 20 pg/ml, respectively. We examined the relationship between the blood BNP level and CRP, ESR, WBC count, UCG findings, and time after onset.

Results: The rates of sensitivity and specificity of BNP for distinguishing atypical KD from other febrile illnesses were 63.6% and 90.0%, respectively, while those for ANP were 63.6% and 70.0%, respectively. There was a weak correlation between CRP and the blood BNP level in the patients with KD. The blood BNP level showed no correlation with the ESR, WBC count, or UCG findings. Blood BNP levels reached a peak at 5 days after the onset and thereafter declined gradually.

Conclusions: BNP is a useful marker for distinguishing atypical acute KD from other febrile illnesses. In contrast, ANP is of no value in making a diagnosis because of its high false-positive rate.

要 旨

背 景：“急性期に症状の揃わない”川崎病は診断の遅れが急性期治療の遅れを招き、しばしば問題となっている。今回われわれは川崎病急性期患児のANP, BNPを測定し、“急性期に症状の揃わない”川崎病の診断に有用かどうかを検討した。

対象および方法：対象は発症後10日以内の川崎病罹患児43名(典型例32例, “急性期に症状の揃わない”症例11例)で川崎病以外の急性熱性疾患30例を対照群とした。ANP, BNPのカットオフ値をおのおの40pg/ml, 20pg/mlとし, “急性期に症状の揃わない”川崎病の診断における感受性, 特異度を検討した。さらに川崎病患児のBNPとCRP, 赤沈, WBC, 心エコー所見, 病日との関係を検討した。

結 果：ANPによる“急性期に症状の揃わない”川崎病の診断の感受性, 特異度はおのおの63.6%, 70.0%であった。一方BNPの感受性, 特異度は63.6%, 90.0%であった。BNPはCRPと緩やかな正の相関を認めたが, 赤沈, WBC, 心エコー所見とは相関を認めなかった。BNPは第5病日に最高値となり, その後徐々に低下した。

結 語：BNPの測定は“急性期に症状の揃わない”川崎病症例の急性期診断にも有用で, 上昇例には川崎病として治療を開始する事が可能であると考えられた。

平成14年1月18日受付 別刷請求先：〒569-8686 大阪府高槻市大学町2-7
平成15年5月19日受理 大阪医科大学小児科 片山 博視

緒 言

川崎病は、急性期に発熱、発疹、眼球結膜充血、手足の硬性浮腫や紅斑、莓舌などの口腔所見、頸部リンパ節腫脹等の症状を認める乳幼児に好発する原因不明の疾患である。症状の揃った典型例の診断は比較的容易であるが、“急性期に症状の揃わない”症例の診断はしばしば困難であり、ガンマグロブリンの静注療法などの治療が遅れることも多く問題となっている。一方、ANP(atrial natriuretic peptide)やBNP(brain natriuretic peptide)などのナトリウム利尿ペプチドが川崎病急性期患児で上昇することが報告されている。本研究の目的は川崎病急性期にナトリウム利尿ペプチド(ANP, BNP)を測定し、“急性期に症状の揃わない”川崎病を的確に診断し、ガンマグロブリンを含めた迅速な急性期治療を開始するのに有用かどうかを明らかにすることである。

対 象

対象は発症後10日以内の川崎病急性期患児43名で典型例(図表ではtypical KDと表記)は32例、“急性期に症状の揃わない”川崎病(図表ではatypical KDと表記)が11例である。川崎病の診断は厚生省川崎病研究班作成の診断の手引き改訂4版に従い、ナトリウム利尿ペプチド測定の時点で、主要6症状のうち、5つ以上の症状を伴うものまたは4症状と冠動脈病変を伴う症例を典型例とし、冠動脈病変がなく4症状以下しか揃わないものを不全型川崎病とした。“急性期に症状の揃わない”川崎病の11例のうち4例は最終的に主要症状が揃い典型例と診断されたが、残りの7例は不全型川崎病である。対照として、川崎病以外の急性熱性疾患30例のナトリウム利尿ペプチドも測定した。

“急性期に症状の揃わない”川崎病11例をTable 1に示した。急性期ANP, BNP検査時の主要症状の陽性所見の数は平均3.8症状であった。11例中10例で回復期に膜様落屑を認め、またBCG接種痕の発赤腫脹は接種を受けていた9例中5例に認められた。心エコー所見では11例中2例で心液貯留を、3例でごくわずかの一過性の僧帽弁逆流を、また1例で一過性の冠動脈拡張を認めた。

方 法

これらの症例においてANP, BNPを測定した。検体はEDTA2Na入り専用容器に採取し血漿分離した後、 -20°C で凍結保存し、解凍直後にRIA固相法で測定した。ANPのカットオフ値を40pg/ml, BNPのカットオフ値を20pg/ml

とし、その感受性、特異度を川崎病群と対照群、“急性期に症状の揃わない”川崎病と対照群で検討した。さらに川崎病症例のBNPの値とWBC, 赤沈, CRP, 心エコー所見, 病日との関係を検討した。また急性期にBNPを複数回測定した9例において、その変化と発熱との関係を検討した。2群間の比較はunpaired Student's t-testを用いて検討し、 $p<0.05$ を有意とした。

結 果

川崎病群と対照群との間で、年齢、発症からの病日、検査時体温に有意差はなかった。WBC, 赤沈, CRPの値は川崎病群で有意に高値を示した。また“急性期に症状の揃わない”川崎病と対照群の比較ではWBCは“急性期に症状の揃わない”川崎病で有意に高値を示したが、赤沈, CRPは2群間で有意差を認めなかった(Table 2)。川崎病群全体のANPは $86.9 \pm 57.9\text{pg/ml}$ (平均 ± 1 標準偏差)で、対照群の $34.5 \pm 28.8\text{pg/ml}$ より有意に高かった($p<0.0001$)。しかし“急性期に症状の揃わない”川崎病の11例のANPは $47.4 \pm 23.0\text{pg/ml}$ で対照群と有意差はなかった(Fig. 1A)。一方BNPは川崎病群全体では $94.4 \pm 92.1\text{pg/ml}$ で、対照群の $8.8 \pm 17.0\text{pg/ml}$ より有意に高値を示した($p<0.0001$)。さらに“急性期に症状の揃わない”川崎病のBNPも $38.3 \pm 28.0\text{pg/ml}$ と有意に高値を示した($p=0.0003$) (Fig. 1B)。

川崎病群全体の43例のうち、ANPが40pg/ml以上の症例は33例で、40pg/ml未満は10例であった。一方、対照群30例中、ANPが40pg/ml以上の症例は9例で、40pg/ml未満の症例は21例であり、その感受性は76.7%、特異度は70.0%であった。また“急性期に症状の揃わない”川崎病11例のうち、ANPの上昇を認めた症例は7例で、“急性期に症状の揃わない”川崎病と対照群の比較においてその感受性、特異度はそれぞれ63.6%、70.0%であった(Table 3A)。一方、川崎病群全体の43例のうち、BNPが20pg/ml以上の症例は36例で、7例は20pg/ml未満であった。対照群30例中、BNPが20pg/ml以上の症例は3例のみで、27例ではBNPの上昇は認めず、その感受性は83.7%、特異度は90.0%であった。さらに“急性期に症状の揃わない”川崎病11例のうち、BNPの上昇を認めた症例は7例で、“急性期に症状の揃わない”川崎病と対照群の比較においてその感受性、特異度はそれぞれ63.6%、90.0%であった(Table 3B)。対照群のうちBNPが20pg/ml以上を呈した3例は、それぞれサルモネラによる敗血症、急性巣状細菌性腎炎、気管支炎であった。いずれも経過中、CKの上昇や不整脈、尿量減少などの所見はなく、急性巣状細菌性腎炎の症例もBUN, クレアチニンなどの異常は認めなかった。

Table 1 Profile of atypical KD patients

Initials	Age (yr)	Days after onset	Duration (days)	Acute clinical manifestations			Changes at the site of BCG	Echocardiographic findings			Desquamation	WBC (/ μ l)	CRP (mg/dl)	ESR (1hr) (mm)	ANP (pg/ml)	BNP (pg/ml)
				Rash	Conjunctivitis	Oral changes		CLN changes	Extremity changes	CAL						
IK*	1	4	5	+	+	-	+	-	-	-	-	12,660	4.21	99	98	34.2
RM	4	6	6	+	+	-	-	-	+	-	-	11,200	0.80	na	34	8.3
MS	7/12	5	4	+	-	+	+	-	-	+	-	14,400	13.05	139	16	7.6
SM	11/12	5	5	+	+	-	+/-	-	-	-	+	13,300	5.70	75	24	49.1
DM*	2	5	5	+	+	+	-	-	-	-	+	17,660	7.21	116	65	77.5
AM	2/12	9	7	+	+	-	-	-	#	+	-	16,480	5.37	108	49	10.0
AT	5	6	6	+	+	-	-	+	-	+	-	7,560	2.86	46	53	57.2
YK*	10/12	7	7	+	+	-	+	-	+	-	-	16,350	4.24	126	46	32.7
KM*	1	6	6	+	+	-	-	-	+	-	-	12,580	4.65	79	160	176.0
HK	1	3	2	+	+	+	+	-	+	-	-	17,250	5.52	79	36	nd
YH	3/12	2	4	-	+	-	-	-	#	-	-	11,400	8.00	7	53	39.5

CLN: cervical lymph nodes, CAL: coronary artery lesions (including transient elongation), PE: pericardial effusion, MR: mitral regurgitation, FS: left ventricular fractional shortening

*: These patients were ultimately diagnosed as having typical KD with skin desquamation in the convalescent stage.

#: BCG had not been administered.

na: not available

nd: not detectable

Table 2 Subjects

	Number of patients	Age (yr)	Time after onset (days)	Body temperature (°C)	WBC (/μl)	CRP (mg/dl)	ESR (1hr) (mm)
All KD patients	43	1.6±1.4	5.7±1.6	38.8±0.9	12,500±3,720**	8.3±5.6***	85.6±29.7*
Atypical KD patients	11	1.9±1.6	5.3±1.9	38.2±0.9	13,710±3,090*	5.2±3.5	87.4±39.4
Control group	30	2.2±1.6	5.0±6.4	38.7±0.9	9,250±5,550	3.4±5.0	60.0±33.1

*: p<0.05, **: p<0.005, ***: p<0.0005 vs control group

Among 11 atypical KD patients, 4 patients were ultimately diagnosed as having typical KD with skin desquamation in the convalescent phase.

These patients did not fulfil the criteria for KD at the start of acute treatment (i.e., gamma-globulin therapy), so we classified them as atypical KD.

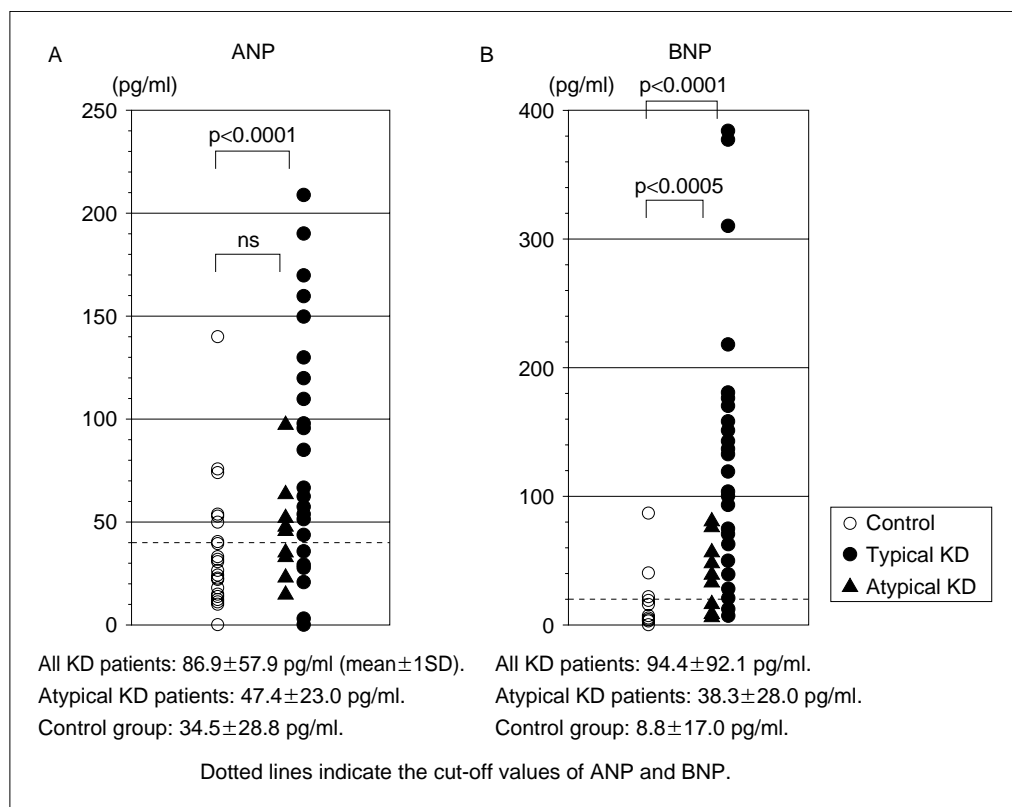


Fig. 1

A Blood ANP levels of the KD patients and the control group.

B Blood BNP levels of the KD patients and the control group.

また川崎病群の血漿BNP値はWBC、赤沈、検査時の体温、心拍数とは有意な相関を認めなかった。一方、BNPとCRPの関係は $(\text{BNP}) = 4.5 \times (\text{CRP}) + 42.1$ ($R=0.31$, $p=0.037$) の緩やかな正の相関を認めた。心エコーにて一過性の冠動脈拡張を認めた症例は43例中3例あった。いずれも回復期には冠動脈径は正常に復していた。また、急性期、一過性に左室内径短縮率が軽度低下していた症例が3例あり、この3例も回復期には正常化した。さらに一過性の僧帽弁閉鎖不全を伴った症例が13例あ

た。いずれもごく軽度の逆流で、心雑音の増強などを認めるものはなかった。また心液の軽度の貯留を13例に認めた。これらの何らかの心エコー所見を認めた症例は43例中、27例であった。これらの心エコー所見を認めた症例と認めなかった症例のBNP値を比較検討したが、いずれの所見も有意差を認めなかった。

またBNPと病日との関連では、第2、3病日では 65.6 ± 64.1 pg/ml、第4病日には 35.3 ± 28.1 pg/mlであったが、第5病日には 107.3 ± 90.9 pg/mlと著明に上昇してい

Table 3A Sensitivity and specificity of ANP

	ANP 40 pg/ml	ANP<40 pg/ml
All KD patients (n=43)	33	10
Control group (n=30)	9	21
<hr/>		
	ANP 40 pg/ml	ANP<40 pg/ml
Atypical KD patients (n=11)	7	4
Control group (n=30)	9	21

When separating all KD patients from the control group, the rates of sensitivity and specificity of ANP were 76.7% and 70.0%, respectively. For distinguishing atypical KD patients from the control group, the rates were 63.6% and 70.0%, respectively.

Table 3B Sensitivity and specificity of BNP

	BNP 20 pg/ml	BNP<20 pg/ml
All KD patients (n=43)	36	7
Control group (n=30)	3	27
<hr/>		
	BNP 20 pg/ml	BNP<20 pg/ml
Atypical KD patients (n=11)	7	4
Control group (n=30)	3	27

When separating all KD patients from the control group, the rates of sensitivity and specificity of BNP were 83.7% and 90.0%, respectively. For distinguishing atypical KD patients from the control group, the rates were 63.6% and 90.0%, respectively.

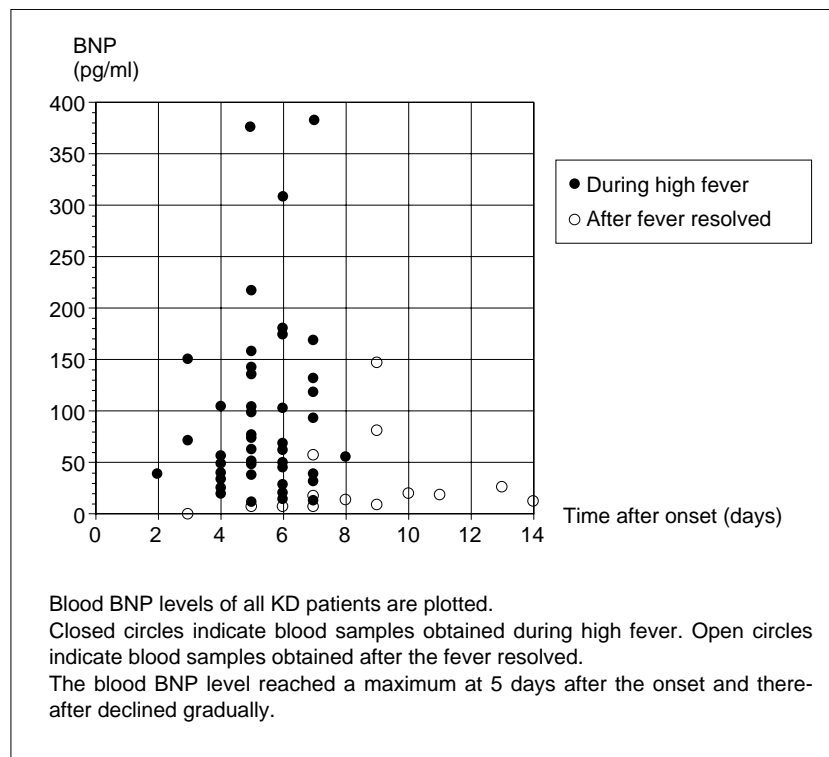


Fig. 2 Relationship between BNP and time after onset.

た．さらに第6病日， 89.6 ± 90.2 pg/ml，第7病日， 97.0 ± 109.5 pg/mlと著明な高値を認めたが，第8，9病日には 61.9 ± 56.7 pg/mlとやや低下し，第10～14病日には 19.2 ± 5.5 pg/mlとほぼ正常に復した(Fig. 2)．また発症後14日目までの急性期に2回以上，BNPを測定した9症例のうち，7例はBNPの上昇を認め，低下を示した症例は2例であった．その2例は早期に解熱傾向を示した症例であった(Fig. 3)．

考 察

川崎病に対するガンマグロブリン療法は確立された治療方法でほとんどの施設で急性期治療の第一選択の一つになっている．しかし，このガンマグロブリン療法も早期投与が重要であり，第10病日以降に開始した症例は，第9病日以内に開始した症例より冠動脈病変の発生頻度が高いとの報告もある¹⁾．一方，主要症状が揃わない不全型川崎病は診断に苦慮することが多い．不全型川崎病は軽症例が多いという報告^{2,3)}がある一方，冠動脈病

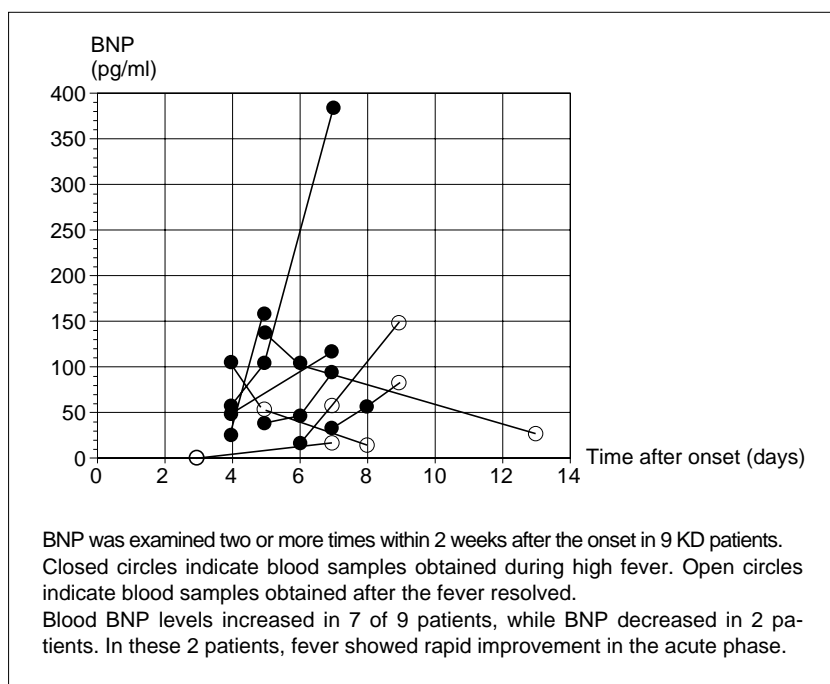


Fig. 3 Time course of BNP.

変を合併した症例の報告²⁻⁶)も散見される。不全型川崎病は、診断の遅れがガンマグロブリン療法などの急性期治療の遅れとなり、冠動脈病変の発生を予防できない症例があり、問題となっている。不全型川崎病においても原田のスコアを適用し、冠動脈病変のリスクの高い症例への治療の遅れを防ぐ方法を検討している報告もある⁷⁾。今回、われわれはこのように診断、治療に苦慮する“急性期に症状の揃わない”川崎病の診断精度をANP, BNPによりあげられるかどうかを検討した。今回の検討では“急性期に症状の揃わない”川崎病11例中、回復期に膜様落屑を認め、最終的に典型例と診断された4例も含まれているが、本研究の目的はガンマグロブリン療法を含めた急性期治療を遅れることなく開始するために“急性期に症状の揃わない”川崎病をいかに診断するかということであり、回復期になって初めて診断が確定した4例も“急性期に症状の揃わない”川崎病に含めて検討した。

今回のわれわれの検討では、ANP, BNPとも川崎病症例の急性期に上昇する傾向にあった。しかし、ANPは対照群においても上昇する症例が少なからず認められ、“急性期に症状の揃わない”川崎病症例との比較ではANPの値に有意差はなく、その特異度も70.0%と偽陽性が多く、ANPによる急性期の不全型症例の診断は困難と思われた。一方、BNPによる“急性期に症状の揃わない”川崎病の診断はその感受性は63.6%とやや低いもの

の特異度は90.0%であり、偽陽性症例は少なく、急性期のBNPが高値の症例は川崎病として治療を開始することが可能であると考えられた。

ナトリウム利尿ペプチドは心不全等で著明に上昇することが知られている。ANPは心房負荷がかかると心房筋が伸展して、心房筋内に顆粒としてたくわえられているANPが血中に放出され、さらに心筋の伸展が続くと心房、および心室でANPが合成され血中に分泌される。一方BNPは心室に負荷がかかり心室筋が伸展すると、心室内でBNPの合成が促進して血中に分泌されるといわれている^{8,9)}。今回の検討において、ANPで偽陽性症例が多く、BNPにおいて偽陽性所見が少なかったのはこのようなANPとBNPの血中への放出の機序の違いによるものかもしれない。Naruseら¹⁰⁾は成人において5分間の右心房および右心室でのペーシング負荷にて、いずれのペーシングにおいてもANPは急速に上昇するが、BNPの上昇は認めなかったと報告している。急性熱性疾患においては発熱に伴う心拍数の増加や、脱水や輸液などによる前負荷の変動が短期間ながら起こり、それに伴い、一時的な心筋の伸展が引き起こされている可能性がある。ANPは心筋内に貯留していた顆粒が心筋の伸展によって血中に放出されるため、比較的短期間の伸展であっても上昇するが、BNPは心筋内で合成、分泌されるため、その伸展が持続する必要があり、その違いが今回の結果に反映しているのかもしれない

ない。

川崎病罹患児の急性期にANP, BNPが上昇する報告^{11, 12)}があるが、今までの報告ではその機序については述べられていない。Suzukiら¹³⁾は急性期の川崎病症例を詳細にカラードブラ心エコーで検討すると、その約半数に一過性の僧帽弁閉鎖不全や三尖弁閉鎖不全が認められ、その出現時期は発症後7日目前後であると報告している。またGiddingら¹⁴⁾は発症後5~10日の川崎病急性期患児に僧帽弁閉鎖不全、心液貯留、左室内径短縮率の低下を高率に認めたと報告している。Fujiwaraら¹⁵⁾は病理組織における検討で川崎病の初期(第1~2病週)、極期(第2~4病週)に間質性心筋炎、弁膜炎、心外膜炎が頻発すると報告している。一方、冠動脈病変の出現は第9病日より始まり、第11病日前後で冠動脈瘤を形成すると報告されている¹⁶⁾。川崎病患児の心筋梗塞症例でANP, BNPの上昇や心筋組織での発現が今までに報告されている^{17, 18)}が、今回のわれわれの検討では、BNPは発症後5~7日ごろそのピークを認め、その後低下する傾向にあった。これは川崎病急性期における同様の検討でBNP値のピークは6.5病日であるとの土屋らの報告¹²⁾と一致していた。この時期は、冠動脈病変の出現時期よりも早期であり、むしろ川崎病の急性期において一過性の心外膜液の貯留や軽度の房室弁の逆流、心筋収縮力の一過性の低下などの間質性心筋炎、弁膜炎、外膜炎の症状を認めるFujiwaraら¹⁵⁾のいうところのstage K(第1~2病週)の時期と一致していた。今回のわれわれの検討ではBNP値と心エコーにおける一過性の僧帽弁閉鎖不全、心液貯留、左室内径短縮率などとの関連は認められなかった。今回の検討では左室内径短縮率の低下は7%に、僧帽弁閉鎖不全、心液の貯留はそれぞれ30%に認められた。その頻度は今までの報告とよく一致している。ところが、川崎病患児のBNPの上昇は90%にのぼり、これは過去の報告でも同様である。このことはBNPが間質性心筋炎、弁膜炎、心外膜炎などの一過性の汎心臓炎の検出に極めて鋭敏であり、心エコーで検出できない軽微な変化をもとらえている可能性があると思われた。また急性期のBNP値は同一症例でも、その病日により大きく変動する。これらが今回の検討においてBNP値と心エコー所見の関連が認められなかった理由である可能性がある。またナトリウム利尿ペプチドの測定はその検体保存が適切に行われなかった場合にはその活性値が低下するが、今回の研究では適切な検体保存が行われておりその可能性はないと考えてよい。

ガンマグロブリン投与前の川崎病急性期患児の末梢血単核球においてIL-1(interleukin-1)などの炎症性サイトカ

インが上昇していることは以前から指摘されている¹⁹⁾。最近、培養心筋細胞を用いた実験でIL-1が心筋細胞でのBNPの生合成を活性化させていることがわかってきた^{20, 21)}。川崎病急性期における高サイトカイン血症が心筋細胞レベルでもIL-1の上昇をもたらす、それによりBNPを上昇させているのかも知れない。しかし川崎病急性期の心筋でのサイトカインの状態は不明であり、川崎病急性期におけるナトリウム利尿ペプチド上昇の機序についてはさらに詳細な検討が必要であろう。

現在のところ、本方法における問題点として、次のような点があげられる。まず、BNPを用いてもやはり偽陰性症例が存在することである。今回の検討では川崎病症例全体の16%、“急性期に症状の揃わない”川崎病の36%がこの方法を用いても、診断することができなかった。今回のわれわれの検討では早期に解熱してしまった症例に偽陰性症例が多い傾向にあった。次に、現在の方法では、測定から結果が出るまで2~3日を要する点である。この時間の遅れは川崎病の急性期治療において、極めて重大である。現在、BNPの半定量迅速キットが商業ベースで開発中であり、その実用化が待たれるところである。

以上のような問題点はあるが、現状ではいまだ原因不明の疾患である川崎病の診断は症状、所見に基づく診断基準に頼らざるを得ない。川崎病急性期には高サイトカイン血症の状態にあり、炎症性サイトカインやさまざまな検査所見が変化することは周知の事実であるが、今回検討したWBC, CRP, 赤沈も含め、いずれも非特異的な所見である。それに対し、ナトリウム利尿ペプチドはそのほとんどが心臓から分泌される臓器特異性の高いホルモンであり心臓以外の臓器から多量に分泌されることはないといわれている。川崎病は高頻度に汎心臓炎、冠動脈炎を来す疾患であり、“急性期に症状の揃わない”川崎病においてもBNPの急性期の測定がその診断の一助となることは十分に期待できると思われる。

結 語

川崎病急性期患児のナトリウム利尿ペプチド(ANP, BNP)を測定し、“急性期に症状の揃わない”川崎病の診断が可能かどうか検討した。ANPによる“急性期に症状の揃わない”川崎病の診断の感受性、特異度はそれぞれ63.6%, 70.0%であり、偽陰性、偽陽性症例とも多く、ANPによる診断は困難であると考えられた。一方、BNPによる“急性期に症状の揃わない”川崎病の診断の感受性、特異度はそれぞれ63.6%, 90.0%であった。ANPに比し、偽陽性症例が少なく、BNPの上昇している症例

には川崎病として治療を開始することが可能であると
考えられた。

検体の提供にご協力いただきました枚方市民病院小児科，
生駒総合病院小児科，清恵会病院小児科，友誼会病院小児
科，暁明館病院小児科，済生会吹田病院小児科の諸先生に感
謝致します。

本論文の要旨は第19回日本川崎病研究会(広島)において報
告した。

【参考文献】

- 1 清沢伸幸，西岡研哉，荻野廣太郎，ほか：近畿地区の川
崎病発生状況とガンマグロブリン療法について 川崎病
全国調査より . Prog Med 1996 ; 16 : 1812-1816
- 2 蘆部友良：川崎病非典型例の分析 . 川崎病 . 東京，南江
堂，1988，pp138-141
- 3 藤山純一，斎藤 徹，近岡秀郎，ほか：川崎病不全型の
臨床的検討 . 小児科臨床 1993 ; 46 : 1381-1385
- 4 Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Gidding SS, et al: Incom-
plete Kawasaki disease with coronary artery involvement. J
Pediatr 1987; 110: 409-413
- 5 Boven K, DeGraeff-Meeder ER, Spliet W, et al: Atypical
Kawasaki disease: An often missed diagnosis. Eur J Pediatr
1992; 151: 577-580
- 6 高 永煥，荒井邦美，新村順子，ほか：冠動脈病変を認
めた川崎病不全型と思われる乳児例の検討 . 日児誌
1993 ; 97 : 2171-2175
- 7 三好麻里，丸山あずさ，足立佳代，ほか：川崎病不全型
に対するγグロブリン投与適応における原田のスコアの
有用性の検討 . 日児誌 1999 ; 103 : 533-537
- 8 Iida H, Shibata Y: Phasic secretion of newly synthesized atrial
natriuretic factor from unstimulated atrial myocytes in culture.
Circ Res 1994; 74: 659-668
- 9 Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al: Localization and
mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in com-
parison with those of A-type natriuretic peptide in normal sub-
jects and patients with heart failure. Circulation 1994; 90: 195-
203
- 10 Naruse M, Takeyama Y, Tanabe A, et al: Atrial and brain natri-
uretic peptides in cardiovascular disease. Hypertension 1994; 23:
1231-1234
- 11 加藤克治，矢野一郎，藤原優子，ほか：川崎病における心
房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)に関する検討 . 小児科
1989 ; 30 : 1495-1498
- 12 辻屋恵司，麻生誠二郎，今田義夫，ほか：川崎病急性期に
おけるBNPの変化について . 日小循誌 1999 ; 15 : 383
- 13 Suzuki A, Kamiya T, Tsuchiya K, et al: Tricuspid and mitral re-
gurgitation detected by color flow Doppler in the acute phase of
Kawasaki disease. Am J Cardiol 1988; 61: 386-390
- 14 Gidding SS, Duffy CE, Pajcic S, et al: Usefulness of
echocardiographic evidence of pericardial effusion and mitral re-
gurgitation during the acute stage in predicting development of
coronary arterial aneurysms in the late stage of Kawasaki dis-
ease. Am J Cardiol 1987; 60: 76-79
- 15 Fujiwara H, Hamashima Y: Pathology of the heart in Kawasaki
disease. Pediatrics 1978; 61: 100-107
- 16 新垣義夫：川崎病による心血管障害の診断 心エコー図を
中心に . 川崎病の診断と治療 心血管障害を中心に .
大阪，日本臨牀社，1994，pp87-94
- 17 Fujiwara T, Fujiwara H, Takemura G, et al: Expression and dis-
tribution of atrial natriuretic polypeptide in the ventricles of chil-
dren with myocarditis and/or myocardial infarction secondary to
Kawasaki disease: Immunohistochemical study. Am Heart J 1990;
120: 612-618
- 18 吉林宗夫：川崎病における血管作動性物質 ナトリウム利
尿ペプチドとエンドセリン . 川崎病の診断と治療 心血
管障害を中心に . 大阪，日本臨牀社，1994，pp206-210
- 19 Leung DY, Cotran RS, Kurt-Jones E, et al: Endothelial cell acti-
vation and high interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute
Kawasaki disease. Lancet 1989; 2: 1298-1302
- 20 He Q, LaPointe MC: Interleukin-1 beta regulation of the human
brain natriuretic peptide promoter involves Ras-, Rac-, and p38
kinase-dependent pathways in cardiac myocytes. Hypertension
1999; 33 (1 pt 2): 283-289
- 21 Harada E, Nakagawa O, Yoshimura M, et al: Effect of interleukin-
1 beta on cardiac hypertrophy and production of natriuretic pep-
tides in rat cardiocyte culture. J Mol Cell Cardiol 1999; 31: 1997-
2006