

MRIによる川崎病の冠動脈壁肥厚の検討

北爪 勉¹⁾, 鈴木 淳子¹⁾, 武村 濃²⁾, 園部 友良³⁾
土屋 恵司³⁾

東京通信病院小児科¹⁾, 放射線科²⁾, 日赤医療センター³⁾

Key words:

Kawasaki disease, magnetic resonance coronary angiography, spiral-black blood method, arterial wall thickness, regressed of coronary aneurysm

Detection of Intimal Thickening on Coronary Arterial Walls in Patients with a History of Kawasaki Disease by Using a New MR Imaging Sequence

Tsutomu Kitatsume,¹⁾ Atsuko Suzuki,¹⁾ Atsushi Takemura,²⁾ Tomoyoshi Sonobe,³⁾ and Keiji Tsuchiya³⁾

Department of ¹⁾Pediatrics, ²⁾Radiology, Tokyo Teishin Hospital, Tokyo, Japan

³⁾Department of Pediatrics, Japan Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan

Purpose: To investigate the intimal thickening of coronary arteries after Kawasaki disease, we measured the thickness of cross-sectional arterial walls by using MR imaging.

Method: The device was a commercial 1.5 Gyroscan Intera Master R9 with the newest sequence of 2D black-blood-spiral k-space order TFE. As the measurement sites, we chose the proximal segment of the right coronary artery, left main trunk, and the proximal segment of the left coronary artery.

Object: MR coronary angiography was performed in 65 patients with a history of Kawasaki disease (aged 11 months to 29 years).

Results: The thickness of the arterial wall was measured at the site of 46 regressed aneurysms, 14 sites that showed transient dilatation, and in 78 apparently normal coronary arteries that did not show any dilated lesions using two-dimensional echocardiography (2DE) after the acute stage of Kawasaki disease. We assessed all the lesions located at segments 1, 5, and 6, according to the American Heart Association classification; we also obtained corresponding measurements for normal coronary arteries. In children aged less than 14 years, no cross-sectional arterial wall was detected in 65 apparently normal coronary arteries, probably because these arteries were too thin to be detectable using MR imaging. However, cross-sectional arterial thickness was detected in 18 of the 38 regressed aneurysmal walls and in 3 out of the 11 sites assessed after transient dilatation. There is no significant relationship between the thickness and the diameter of the aneurysms measured using 2DE in the acute phase.

Conclusion: The thickening of coronary artery walls was recognized in regressed aneurysmal walls and post-transient dilatations using MR imaging.

要 旨

目的: 冠動脈横断面を描出する最新のMRI撮像法を用いて、川崎病で冠動脈拡大を来さなかった“正常冠動脈”、“瘤の退縮”や“一過性拡大”部位の冠動脈壁厚を計測し内膜肥厚の有無を検討した。

方法: 使用装置はPhilips社製Gyroscan Intera 1.5T Master R9。シーケンスは2D black-blood-spiral k-space order TFE法を使用し、血管壁を横断面で描出した。測定部位は右冠動脈近位部、左冠動脈主幹部、左前下行枝近位部とした。

対象: 川崎病既往の65例(検査時年齢は11カ月~29歳10カ月:中央値5歳3カ月)、“正常冠動脈:78カ所”、“退縮:46カ所”、“一過性拡大:15カ所”を計測した。

結果: 正常冠動脈壁は14歳以上で9カ所(9/13)が描出されたが14歳未満では描出例がなかった(0/65)。退縮では46カ所中26カ所(56.5%)で描出され、14歳未満でも38カ所中18個所(47.4%)が描出された。これは正常冠動脈の描出率と比較して有意差が認められた($p<0.01$)。一過性拡大も14歳未満において3カ所(3/11)で描出された。

結論: 退縮部位や一過性拡大がみられた部位に、軽度の内膜肥厚を認めた。

平成22年4月9日受付 別刷請求先: 〒102-8798 東京都千代田区富士見 2-14-23

平成22年12月1日受理 東京通信病院小児科 北爪 勉

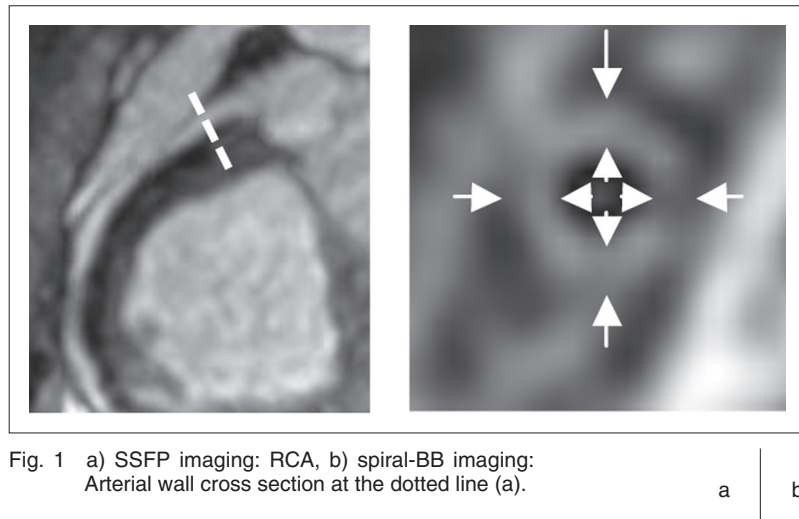


Fig. 1 a) SSFP imaging: RCA, b) spiral-BB imaging: Arterial wall cross section at the dotted line (a).

はじめに

川崎病の冠動脈障害で、中等以上の瘤では、回復期以後の縮小、退縮過程における内膜肥厚が血管内超音波検査で高率に認められている¹⁾。この内膜肥厚は、将来狭窄に変化することがある以外にも若年性動脈硬化症を来す要因となることが問題視されている。加えて、小動脈瘤の退縮例や瘤を形成しなかった部位においても、血管内超音波検査や剖検例^{2, 3)}で内膜肥厚が認められるとの報告があるが、検討対象例数が少なく検討は十分とはいえない。そのため、内膜肥厚の検討が必要である。しかし、血管内超音波検査は侵襲的な検査であるため、今回、われわれは新しく開発された magnetic resonance imaging (MRI) の描出テクニックである spiral-black blood (spiral-BB) 法を応用し、拡大病変を認めなかった部位の冠動脈(以下、正常冠動脈と称する)や、小さな瘤の退縮部位、さらに一過性拡大部位の冠動脈血管壁を描出し、計測、比較検討を行った。

方 法

使用装置は、Philips 社製 Gyroscan Intera 1.5T Master R9 であり、使用コイルは心臓専用の synergy cardiac coil と、体形の小さな乳幼児には Flex-M coil を用いた。シーケンスは、造影剤を用いず血流を高信号(白色)に描出する脂肪抑制併用の 3 次元 (3D) balanced steady-state free precession (b-SSFP) 法を用いて、冠動脈を描出し (Fig. 1-a)、血管の横断面の描出部位を決めてから、血流を低信号(黒色)に、冠動脈血管壁を灰色に横断面で描出する spiral-black blood (spiral-BB)⁴⁾ 法を使用した (Fig. 1-b)。spiral-BB 法は、脂肪抑制併用 black

blood gradient echo シーケンス (k-space order spiral) であり、詳細撮像条件はスライス厚=2 mm, FOV=200~300 mm, Matrix=192~274, voxel size=1×1×2 mm, NSA=2~6 とした。このシーケンスの利点は脂肪抑制が加わったことで、血管壁をより明瞭に描出可能となった点である⁵⁾。

b-SSFP 法と spiral-BB 法は、いずれもベクトル心電図併用で、本来は呼吸停止で撮像する方法であるが、乳幼児に対しては呼吸同期法を併用した。そのため一定時間の仰臥静止状態が必要であり、原則として 3 歳以下の乳幼児には催眠剤としてトリクロホスナトリウムシロップ (0.8~1.0 ml/kg)、または抱水クロラル (30~50 mg/kg) を使用し、これらが無効の場合や 4 歳以上 8 歳未満の体格が大きく、安静を保てない症例には検査後直ぐに歩いて帰れるように、催眠導入や覚醒が早いチオペンタールナトリウム (2~5 mg/kg) を使用した。検査中は経皮酸素モニター、脈拍、呼吸モニターを監視し、電解質輸液製剤の点滴で血管確保し、途中で覚醒し体動するとチオペンタールナトリウムを追加静注した。また静止仰臥できるが緊張で頻拍となったり、呼吸が乱れる年長例や成人にはジアゼパム 2 mg を服用させた。なお、検査終了後に、別室で覚醒、排尿、歩行状態を確認してから帰宅させた。これらの鎮静催眠方法は、MR 検査予約に来院したときに両親に説明し、両親や本人の希望を取り入れ同意のうえで決定した。

検査時間は spiral-BB 法で一横断面の描出時間は約 3 分で、b-SSFP 法と通して約 30~40 分であった。

退縮した瘤や一過性拡大はいずれも右冠動脈近位部、左冠動脈主幹部、左前下行枝近位部に存在しており、

Table 1 Patient profile

	Age	Left coronary artery	Left anterior descending	Right coronary artery
Normal coronary arteries (n=21)	11 mos–27.6 yrs median: 5.6 yrs	23	27	28
Regressed aneurismal arteries (n=32)	11 mos–25.5 yrs median: 5.4 yrs	17	13	16
Transient dilatation arteries (n=12)	11 mos–29.8 yrs median: 4.58 yrs	6	5	4

正常冠動脈の血管壁の計測部位も上記の3点とした。b-SSFP法で冠動脈を描出後、spiral-BB法で上記3カ所の部位の横断面を描出し、90度間隔で4点の横断壁厚を測定した(Fig. 1-b)。横断壁厚の測定は、4点それぞれの信号値のプロファイルカーブを作成し、最大信号値の半分の範囲(半値幅)を血管壁厚とした。また、計測した4カ所の平均を血管壁厚とした。

おのおの患者の川崎病急性期で使用された心臓超音波検査は、Philips社製のSonos5500でプローブは8, 12 Mと、同じくPhilips社製のiE33でプローブは5, 8 Mであった。10例は使用機器が不明であった。

検討項目は、正常冠動脈例と退縮例の間で、血管壁描出群と非血管壁描出群の年齢での比較と、退縮例の血管壁描出群と描出されなかった群との急性期超音波最大径を比較した。統計処理はカイ2乗検定を用い、有意水準を0.05とした。

対 象(Table 1)

1. spiral-BB法

対象患者は、川崎病既往の65例で、MRI検査時年齢は、11カ月～29歳10カ月(中央値:5歳3カ月)で体重は、7.4～64 kg(中央値:18.6 kg)であった。川崎病発症からMRI検査までの期間は、1カ月～26年8カ月(中央値:2年1カ月)であった。

MRI検査対象は、A)急性期に超音波検査上拡大病変を来さなかった冠動脈は、21例で、検査した冠動脈は78カ所(左冠動脈主幹部23カ所、左前下行枝27カ所、右冠動脈28カ所)であった。MRIの検査時年齢は11カ月～27歳8カ月(中央値:5歳8カ月)で、川崎病発症からMRI検査までの期間は1カ月～26年8カ月(中央値:1年11カ月)であった。B)瘤の退縮は、32例で、検査した冠動脈は46カ所(左冠動脈主幹部17カ所、左前下行枝13カ所、右冠動脈16カ所)にみられ、MRIの検査時年齢11カ月～25歳5カ月(中央値:5歳5カ月)であった。川崎病発症からMRI検査

の期間は1カ月～21年(中央値:2年1カ月)であった。また、退縮する以前の超音波検査での最大径は2.9～6.6 mm(中央値:4 mm)であった。C)一過性拡大群は、12例で、検査した15カ所(左冠動脈主幹部6カ所、左前下行枝5カ所、右冠動脈4カ所)に撮像され、MRI検査時年齢は11カ月～29歳10カ月(中央値:4歳7カ月)であった。川崎病発症からMRI検査期間は1カ月～25年3カ月(中央値:3年8カ月)であった。

結 果

1. 正常冠動脈部位

spiral-BB法を施行した年齢11カ月～14歳未満の33例中65カ所の正常冠動脈では、血管内腔は描出されたが血管壁は1カ所も描出されなかった(Fig. 2)。他方、14歳以上の8例13カ所中の9カ所に血管壁が描出された。血管壁厚は、左冠動脈主幹部に1.8 mm(14歳6カ月)、1.1 mm(15歳6カ月)、1.2 mm(24歳3カ月)、1.0 mm(25歳11カ月)、1.2 mm(27歳2カ月)、左前下行枝に1.3 mm(26歳10カ月)、0.9 mm(27歳8カ月)、右冠動脈に0.9 mm(26歳10カ月)、0.9 mm(27歳2カ月)であった。対して14歳以上で描出されなかった冠動脈は、左前下行枝の3カ所(14歳3カ月、24歳3カ月、27歳2カ月)、右冠動脈1カ所(14歳3カ月)であった。(Fig. 3)

2. 瘤の退縮部位

瘤が退縮した冠動脈部位は患者32例の46カ所中26カ所に血管壁が描出された(Fig. 4)。正常冠動脈例では14歳を境にして、血管壁が描出されたので比較検討するために退縮例に対して同様に分けた。14歳未満の27例では、38カ所中18カ所(47.4%)に血管壁が描出され、血管壁厚は0.5～1.6 mmであった。14歳以上の8カ所では、8カ所(100%)血管壁が描出され、血管壁厚は0.8～2.0 mmであった(Fig. 5)。また、14

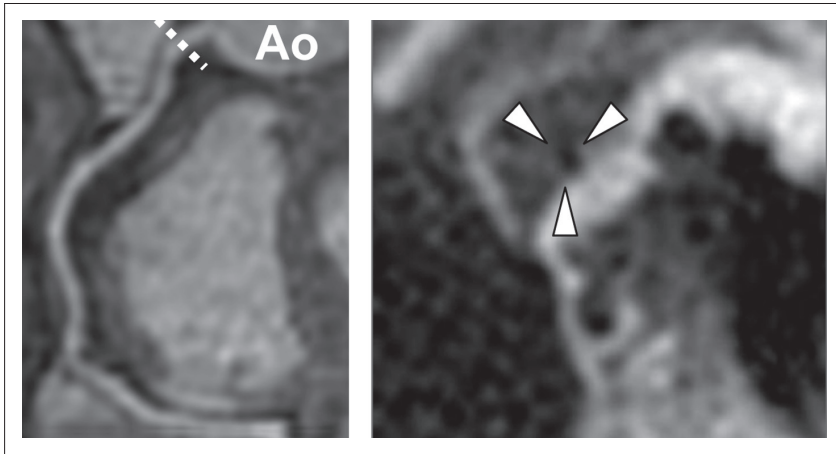


Fig. 2 5-year-old female.
 a) SSFP imaging: Normal right coronary artery, b) spiral-BB imaging: The arrows indicate the lumen of the artery, and the arterial wall is not shown.

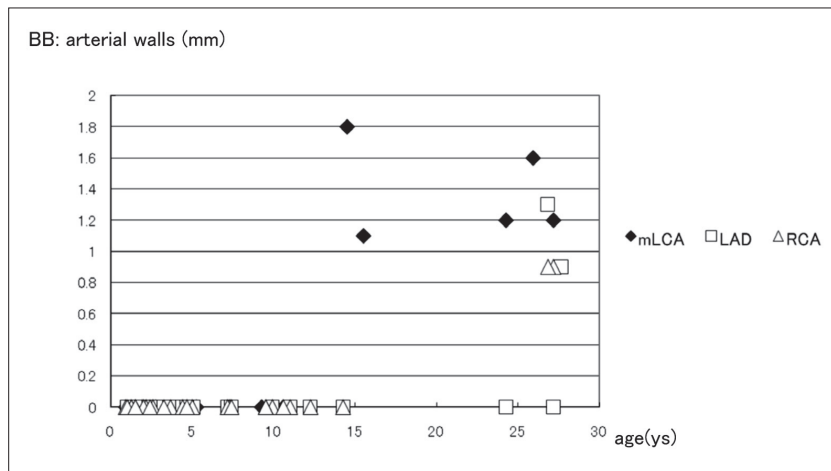


Fig. 3 Thickness of normal arterial walls on spiral-BB. In children aged less than 14 years, no cross-sectional arterial wall was detected in 65 apparently normal coronary arteries.

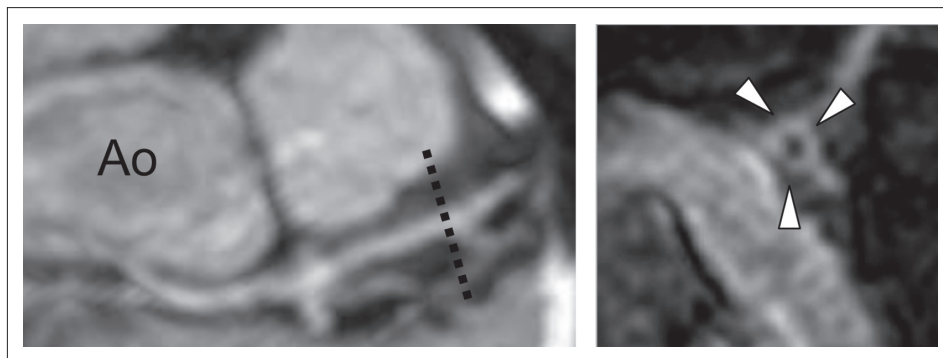


Fig. 4 5-year-old female.
 a) SSFP imaging: Regressed left coronary artery, b) spiral-BB imaging: The arrows point to the arterial wall cross-section at the dotted line (a).

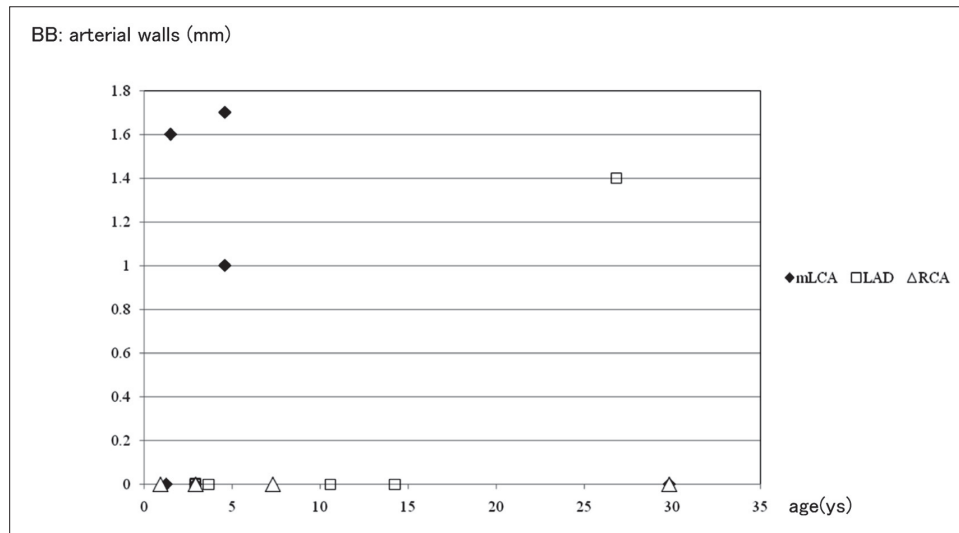


Fig. 7 Thickness of arterial wall at transient dilatation. In children aged less than 14 years, cross-sectional arterial thickness was detected in 2 out of the 10 sites assessed after transient dilatation.

上記の2群間には有意差を認めなかった($p=0.219$). 14歳以上は全例血管壁が描出されており, 急性期最大径は, 3.0~6.0 mm(中央値: 4.2 mm)であった. この急性期最大径は前述の14歳未満の血管壁描出群との比較において有意差はみられなかった($p=0.48$).

3. 一過性拡大部位

一過性拡大12例15カ所において, 血管壁が描出されたのは4カ所(1歳6カ月, 4歳7カ月, 4歳7カ月, 26歳10カ月)であった. 14歳未満の9例では, 11カ所中3カ所(27.2%)に血管壁が描出された. 14歳以上の3例4カ所では, 1カ所(25%)血管壁が描出された. 血管壁厚は1歳6カ月では左冠動脈主幹部に1.6 mm, 4歳7カ月では右冠動脈近位部に1.0 mm, 4歳7カ月で左冠動脈主幹部に1.7 mm, 26歳10カ月では左前下行枝に1.4 mmであった. 14歳未満の中で血管壁が描出された群の検査時年齢は11カ月~10歳7カ月(中央値: 2歳11カ月)であり, 描出されなかった群の年齢1歳6カ月~4歳7カ月(中央値: 4歳7カ月)と有意差はなかった($p=0.23$).

川崎病発症からMRIの検査期間は, おおのの順に1カ月, 1カ月, 2カ月, 22年3カ月であり, 急性期最大径は, 2.62 mm, 3.05 mm, 3.42 mm, 4 mmであった(Fig. 7).

血管壁が描出されなかった11カ所のMRI検査時年齢は11カ月~29歳10カ月(中央値: 5歳5カ月), 川崎病発症からMRI検査までの期間は, 1カ月~25年3

カ月(中央値: 3年8カ月)であり, これらは壁が描出された群と明らかな相違は認めなかった.

考 察

今回われわれは, 冠動脈障害後の内膜肥厚について検討を行った. 川崎病罹患後に中等瘤, 巨大瘤に來した症例で, 血管内超音波で著しい内膜肥厚を來すことが報告されている^{6, 7)}. また, 川崎病罹患後に拡大病変を來さなかった冠動脈部位, 小動脈瘤の退縮部位, 一過性拡大部位に関して Suzuki^ら¹⁾は血管内超音波検査で, 高橋^ら⁸⁾は剖検例において内膜肥厚が存在すると報告している. しかし, 冠動脈障害がなく他疾患の死亡による剖検例は稀であり, 血管内超音波検査も侵襲的検査で, 危険を伴ううえに, 高価であり, ルーチンに行える検査でないため対象例数が少なく, 十分検討されていない.

近年, 非侵襲検査であるMRIにおいて, 血管内超音波検査に匹敵する血管内腔の構造を描出することが可能なシーケンスである spiral-BB 法が開発された⁵⁾. 従来のBB法に脂肪抑制を加えることにより, さらに血管の横断面がより明瞭に描出可能になったもので, いまだに臨床的に用いた報告はない. 今回われわれはこれを用いて川崎病罹患後の拡大病変を認めなかった冠動脈, 小動脈瘤の退縮, 一過性拡大の血管壁の評価を試みた.

spiral-BB法で川崎病急性期に拡大病変を來さなかった正常の血管壁は14歳未満の症例では1例も血管壁

は描出されなかった。血管壁が描出されない理由としては、現在検討をしているシーケンスの voxel size^{9, 10)} に関係していると思われる。平面上の pixel size(画像の細かさ)は 0.4 mm × 0.4 mm サイズの画素となっている。そのため 0.4 mm 以下の対象物が pixel 内に存在した場合 0.4 mm として表示されるか、または描出されない場合が生じる。冠動脈壁は円形をしており、pixel 内の一部に 0.4 mm 以下の血管壁が存在していた場合には、信号値が低く、肉眼的には血管壁は判別不能となるからと思われる。

川崎病急性期に正常冠動脈であったが、MRI で血管壁が描出された 14 歳以上の 8 例の血管壁厚は、0.9～1.8 mm(中央値: 1.2 mm)であった。Gradus-Pizlo ら¹¹⁾ は成人に対して、心臓超音波検査で正常成人の冠動脈血管壁の厚さを検討しており、約 1.0 mm と報告しており、ほぼ一致していた。つまり、急性期に拡大所見のない冠動脈には MRI で描出可能となる程度の内膜肥厚は存在しなかったと考えられる。

瘤の退縮例では、14 歳未満でも spiral-BB 法で血管壁が 47.4% (18/38 カ所) に描出され、14 歳未満の拡大病変を認めなかった冠動脈正常群と比べて、有意に多くの血管壁が描出された。したがって瘤の退縮例においては、程度の差はあれ内膜肥厚が MRI 検査時にも存在している可能性があると思われる。14 歳以上では、全例に血管壁厚は 0.8～1.8 mm(中央値: 1.0 mm) で描出され、拡大病変を認めなかった正常冠動脈壁厚と有意差(p=0.16)は認めず、正常範囲を超えて肥厚しているという確認は得られなかった。

退縮例群の川崎病発症から MRI 検査までの期間は血管壁が描出された症例群と描出されなかった症例群とにおいて有意差はなく遠隔期に内膜肥厚が進行するような傾向は確認されなかった。

MRI で、血管壁描出されなかった群の急性期の心臓超音波における瘤の大きさと、描出された群の急性期の心臓超音波における瘤の大きさとに有意差(p=0.219)は認められなかった。

一過性拡大例は、今回の検討では 4 例に血管壁が描出され、このうち 3 例は 14 歳未満であり、一過性拡大でも軽度血管壁の肥厚が生じる可能性が示唆された。しかし、この 3 例は川崎病に罹患して約 1～2 カ月後に MRI を施行されており、川崎病の急性期の血管の浮腫¹²⁾ や、回復期の炎症細胞浸潤²⁾ の影響が残っているために描出された可能性も否定はできない。今後さらに経過を追って検討する必要があると思われる。

Limitation

spiral-BB 法で描出される血管壁において、内膜、中膜、外膜の分別はいまだ不可能である。内膜肥厚も、中膜平滑筋細胞の内膜への遊走、増殖によるものか^{8, 13)}、壁在血栓の器質化によるものか、あるいは成人の動脈硬化性病変の出現によるものかの分別が可能となることが期待されている。

また、退縮例や一過性拡大部位の中央の横断面を描出しているが、中央部位が、必ずしも一番血管壁が厚いとは限らず、縦断面で血管壁を確認してから横断面を測定することが望ましい。そのため、われわれは現在、縦断面の black blood 法で心臓全体を撮像するシーケンス併用を検討している。

また、血管壁厚の測定は、4 点で測定し平均にしているため、横断面での局所的な内膜肥厚が平均化されてしまうが、今回の症例では、求心性の内膜肥厚を検討しており、目立って不均衡な肥厚値を認めたものはなかった。

正常冠動脈の検討では、幼若な対象例数は多いが、10 歳前後は経過観察が中止される年齢であり例数が十分ではない。年齢による正常血管壁の描出率の検討には、今後スクリーニングの症例の増加が待たれる。また、あくまでも MRI で描出可能であるような程度の肥厚の有無の可能性を検討しているのであり、いわゆる病理学的な顕微鏡の観察による内膜肥厚の有無とは大きな差があると考えられる。

結 語

川崎病で拡大病変を認めなかった冠動脈は少なくとも MRI で描出可能となるような血管壁の肥厚の存在は確認されなかったが、小動脈瘤の退縮例、一過性拡大例では、軽度から中程度まで内膜肥厚を認めた。

軽症例における内膜肥厚のスクリーニングに MRI は有用であり、その軽度の内膜肥厚が今後動脈硬化へ進展するか否かの経過観察にも MRI 検査は最も有用と考えられた。

謝 辞

血管壁測定をご協力いただいた富士フィルムメディカル株式会社、IT ソリューション事業本部、事業推進部の鈴木響子様へ深謝いたします。

【参考文献】

- 1) Suzuki A, Yamagishi M, Kimura K, et al: Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with

- kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *JACC* 1996; **27**: 291–296
- 2) Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K, et al: Immunohistochemical study of apparently intact coronary artery in a child after Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2004; **46**: 590–596
 - 3) Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S, et al: Pathological study of postcoronary in adolescents and young adults: with reference between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. *Pediatr Cardiol* 2001; **22**: 138–142
 - 4) Ahn CB, Kim JH, Cho ZH, et al: High-speed spiral-scan echo planar NMR imaging. *IEEE Trans Med Imag* 1986; **5**: 2–7
 - 5) 武村 濃, 鈴木淳子, 稲葉利佳子, 他: 川崎病冠動脈障害に対する MR coronary vessel wall imaging の検討. *Prog Med* 2005; **25**: 1833–1836
 - 6) Tsuda E, Kamiya T, Aimura K, et al: Coronary artery dilatation exceeding 4.0 mm during acute Kawasaki disease predicts a high probability of subsequent late intima-media thickening. *Pediatr Cardiol* 2002; **23**: 9–14
 - 7) Iemura M, Ishii M, Sugimura T, et al: Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease:vascular wall morphology and function. *Heart* 2000; **83**: 138–142
 - 8) 高橋 啓, 広田嘩子, 直江史郎, 他: 川崎病後遺動脈病変における冠動脈内膜肥厚の組織学的検討(1). *脈管学* 1991, **31**, 17–25
 - 9) Tsukasa Doi: MRI における信号強度の基本特性. *日放技学誌* 2009; **65**: 1438–1448
 - 10) Hashemi RH, Bradley WG, Lisanti CJ: MRI の基本. 2004; 100–125
 - 11) Gradus-Pizlo I, Bigelow B, Mahomed Y, et al: Left anterior descending coronary artery wall thickness measured by high-frequency transthoracic and epicardial echocardiography includes adventitia. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 27–32
 - 12) 神谷哲郎, 鈴木淳子, 木島良民, 他: 川崎病による冠動脈障害の発生と進展. *循環器病研究の進歩* 1982; **5**: 19–27
 - 13) Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K, et al: Active remodeling of coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease. Immunohistochemical study. *Circulation* 2000; **101**: 2935–2941