

日本川崎病研究センターニュースレター

(No.2) 2001.9.1

発行：特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター

序 理事長 川崎富作

今夏は例年になく猛暑でしたが、会員の皆様にはお変わりなくお過ごしのことと拝察申し上げます。さて、本号では新理事に就任された小池先生と加藤先生のお2人から、長年に亘って川崎病の病因解明に取り組んで来られた実績を踏まえた貴重なご意見を戴きました。小池理事は溶連菌外毒素の SPE-C が、基礎の研究者との共同研究により、川崎病発病に關与する証拠を見つけたと述べています。しかし、それは間接的すぎて説得力に乏しいようです。幸い小池先生は直接患者さんから SPE-C を見つける努力中とのことで、成果を期待します。加藤理事は1983年に患者さんのリンパ節や血液から分離された皮膚などの常在菌であるニキビ菌の変り種の出す外毒素が川崎病の原因ではなからうかとの論文を発表しました。多分この研究を踏まえて、川崎病は伝染性の弱いごくありふれた微生物の出す未知の毒素に因る可能性を示唆しています。お2人共既知或いは未知の細菌性毒素が川崎病の病因であろうとの共通性が認められます。昔から“3人寄れば文珠の知恵”という諺があります。この強力な2人の理事の加ったわが理事会は川崎病の病因解明に文珠の知恵の2倍以上の力を発揮するものと期待されます。

川崎病と30年 理事 加藤裕久

私はこの3月に久留米大学を退任しましたが、この30年の間、川崎病の研究に情熱を傾けてきました。1973年、当時川崎病での突然死が問題になり始めた頃です。6ヶ月の患児で熱も下がりそろそろ退院させようかと言うときに冠状動脈造影をやってみようかとひらめきました。私は小児循環器が専門ですが、当時はこのような乳児に冠状動脈造影をすることもないし、またその必要もなかったのです。冠状動脈が造影されると驚くことに多発性の動脈瘤が映し出されました。そのときの衝撃は今でも忘れません。つまり川崎病の普通の経過でよくなった児に冠状動脈瘤の存在が証明されたからです。すぐに20例の造影検査をしてみるとなんと、12例に冠状動脈の異常が見つかりました。それといたんできた動脈瘤が1年後に動脈瘤がなくなって正常化するという、今までの常識からは考えられないような現象も見つけ、すぐに小児科ではもっとも権威のある J Pediatrics 誌に発表しました。川崎先生の Pediatrics 誌の最初の報告の数ヶ月後です。反響はすさまじく世界中から別冊請求が300通以上もきました。これが私が川崎病の研究に打ち込もうと決心した大きな動機です。それ以来、約2000例の患者さんを30年間観察して長期的な自然暦を解明してきました。川崎病で最も重要で一番関心のあることはその原因が何であるかということでしょう。原因

ニュースレターNo.2を届けいたします。
ご意見ご感想をお寄せください。

仮説は今まで過去にたくさん出てマスコミでも社会的な問題にもなり、一般の方も関心が高いわけです。もちろん否定されたものもあります。種々のウイルス説はいろいろ出ましたがウイルスはわりと白黒つけやすいのです。どちらかというところ今のところ既存のウイルスでは説明がつかないでしょう。バクテリアのトキシンは現在原因検索の1つのターゲットとなっています。私共は皮膚などの常在菌である *Propionibacterium acnes* の variant タイプがエキソトキシンを出しているのではないかという説を1983年 *Lancet* に発表しました。その後1993年にブ菌が出す toxic shock syndrome toxin(STT1)説をデンバーとボストンのグループが出しました。また最近では和歌山大学小児科とシオノギ研究所日沼先生グループが溶連菌のトキシン SPEC 説を発表しています。新聞やテレビにもでかでかと載りまして、原因がわかったような報道がされました。皆さんご承知のことと存じます。しかしいずれも残念ながらまだ確定的な証拠は十分ではありません。我々がトキシン説を出したときはまだこのようなトキシンにスーパー抗原作用があることは分かっていますでしたが、このようなトキシンには毒素の作用のほかに強力にT細胞を活性化させることが分かってきました。もしそうであれば川崎病の病態を良く説明することができるかもしれません。臨床的にもこのようなトキシンがらみの疾患には共通した症状が多く見られます。ブ菌が出している TSS トキシン 1 説は以前、ハーバード大学にいて、現在デンバーの免疫研究所にいますリュング教授とタフツ大学のマイスナー教授が *Lancet* に1992年に発表しました。私共もちょうどその時、いくつかのトキシンを検討していましたが、TSST1のデータはネガテ

ィブだったから、すぐ *Lancet* に反論をだしました。最近では他の施設からもいくつかのペーパーがありますがどちらかといえばネガティブに捉えられているような感じは受けます。さらに和歌山大学グループが1999年の11月に発表したトキシン説があります。これは溶連菌が出す SPEC (streptococcal pyogenic exotoxin C) で、これは猩紅熱と同類の毒素なのです。私自身はまだこれはイエスかノーかわかりませんが、まず川崎病に溶連菌がいたという証拠が非常に少ないのです。だから大事なことは川崎病の患児にこのトキシンを出している溶連菌、必ずしも溶連菌でなくても他の菌が出してもいいですがそういうものが存在している、もしくは存在したという直接的な証拠がいるのです。

そういうことでもういっぺん疫学に戻ってそれから学ばなければならぬだろうと思います。結局、私が今考えているのはいろいろ疑問もありますが、伝染性の弱いコモンな細菌感染によるトキシンではなかろうか、もちろんスーパー抗原であってもいいと思います。わたしはむしろ新しい、未知のトキシンの可能性がありやしないかと思っています。もう1つはやはりウイルス説も可能性として残ります。これは特にアメリカではウイルスを追いかけて一生懸命やっているところが2ヶ所ほどあります。

この30年の間、川崎病の心臓障害、治療、成因の研究に情熱を燃やしてきました。残念ながら私の教授在任中に原因をつきとめることはできませんでしたが、これからは是非若い人たちが頑張ってこの未知の世界にチャレンジしていただきたいと切望しています。(久留米大学名誉教授)

会員募集にご協力ください！！

川崎病の原因解明の戦略或いは考え

理事 小池通夫
和医大 鈴木啓之

ある病気の原因を調べる手順に「コッホの4原則」^注があります。しかし最近では病原体も手強くなりました。川崎病にも原因とされる多くの候補がありましたが全員落選が続いています。我々も数々の失敗の後で最後にいくつかの戦略を考えました。まず川崎病と症状がよく似た病気を徹底的に考え、やはり猩紅熱=溶連菌しかないと考えました。最初は(1)患児から溶連菌を詳しく探す(2)だめな時は溶連菌毒素を持つ菌を探すことにしました。(1)では逆に溶連菌はまれなことが見出され、(2)は当時まだ不明な点のあった溶連菌毒素 SPE の A, B, C の遺伝子構造を完成し毒素と抗体を作成しましたが分離菌の中に SPE を持つ菌は見出しませんでした。

次に(3)川崎病急性期に溶連菌に関連して何か変化するものがないか探すことに目的を変更しました。丁度、阿部先生(国立小児)が TCR-BV-2 をもつ T リンパ球が増幅されていることを発見され川崎病にスーパー抗原が関与すると報告されました。これは T リンパ球の 鎖 28、鎖 26 種などの中から BV-2 一つをコツコツ手作業で測ったものでしたが、日沼先生のシオノギ研究所でまったく新しい解析法が開発され、これらが一挙にしかも相対活性も同時に測定可能になりました。健康成人のリンパ球を溶連菌毒素 SPE-C で刺激しこの方法で解析すると BV2 と BV6.5 だけが増幅されることがわかりました。SPE-A では 鎖の別の受容体が反応しました。

かねて疑っていた SPE-C なのでさっそく川崎病急性期 54 例で検討し 40 例 74.1% で BV2 : BV6.5 の両方あるいは一方の増幅を確認しまし

た。上昇は発病後 1 ヶ月まで続き、4 ヶ月で降下しました。また 鎖は無反応で 鎖の BV2 と 6.5 だけの特異反応から SPE-C のスーパー抗原作用の結果と考えました。

さらに川崎病児の SPE-A と C に対する血清抗体価反応パターンから溶連菌の初感染が川崎病急性期の 2~4 週前に生じたと推定できました。

SPE-C が働くにはヒトリンパ球抗原 HLADR と DQ 両方の働きが必要と前に報告したので川崎病でこれを調べました。予め人種調査で 19.3% と日本人に特に高率とされる DRB1-0901 が 30.4% とさらに高いことを見出し、川崎病が日本人に多い理由の一端も明らかになりました。

以上溶連菌の感染とその毒素 SPE-C が川崎病の発病に関係している証拠を見つけた話をしました。川崎先生からはもっと直接原因となるものを見つけるように云われており現在も努力中です。日沼頼夫京大名誉教授、シオノギ研究所鈴木隆二氏などの永年の御協力にもお礼申し上げます。(和歌山県立医科大学名誉教授)

注「コッホの4原則」とは

ロベルト・コッホ(1843 - 1910 年)は炭疽菌、結核、コレラなど多くの病原体を発見し近代細菌学の祖と称えられるドイツ人です。彼が「ある微生物がその病気の原因である」ことを決めるために作ったルールが「コッホの4原則」です。

- (1) その微生物が必ずその病気には存在する。
- (2) その病気からその微生物が純培養される。
- (3) それを動物に注射することにより同じ病気を再現できる。
- (4) 病気になった動物からもその微生物が分離される。

「4原則」はその後の多くの病原体の発見に役立ちました。最近ではC型肝炎、エイズなどルール違反が増えました。

事務局から

【センター日報】平成 13 年

3月30日 平成 12 年度第 3 回理事会

6月1日 平成 13 年度第 1 回理事会

6月9日 平成 13 年度総会と研究報告会および懇親会（於:東京 YWCA）

各年度の事業報告及び会計報告、次年度の事業計画及び予算計画は総会議事録と共に

当センターでいつでも閲覧できますので、お気軽にお立ち寄りください。

【平成 13 年度公募研究選考結果】

平成 13 年度公募研究は 7 月 30 日の締め切りまでに、合計 10 件の応募がありました。当センター選考委員会による審査の結果、本年は下記の先生に決まりました。

石井正浩久留米大学小児科

「川崎病の病因解明：分子遺伝学的解析および血管分子生物学的アプローチ」

【今後の研究会の予定】

第21回日本川崎病研究会 平成 13 年 9 月 14 日・15 日（於:倉敷市民会館）

会長:馬場清(倉敷中央病院心臓病センター小児科部長)

第20回川崎病の子供を持つ親の会総会と全国講演キャラバン in 東京

平成 13 年 9 月 23 日（於:日本青年館） 講演会講師：菌部友良(日赤医療センタ

小児科部長)「川崎病の心臓障害について」

第 9 回東京川崎病連絡会 平成 13 年 10 月 27 日

代表世話人:菌部友良(日赤医療センター小児科部長)

第 7 回国際川崎病シンポジウム 平成 13 年 12 月 4 日～7 日(於:箱根プリンスホテル)

会長:直江史郎(東邦大学医学部病理学教授)

第26回近畿川崎病研究会 平成 13 年 3 月 2 日（於:テイジンホール・大阪市）

会長:松村正彦(天理よろず相談所病院小児科部長)

第22回東海川崎病研究会 平成 14 年 6 月 8 日（於:愛知県医師会館）

当番世話人:三谷義英(三重大学医学部小児科)

第 3 回北海道川崎病研究会 平成 14 年 6 月 予定

代表世話人:濱田勇(手稲溪仁会病院小児科部長)

【川崎病に関するご相談】

当センターでは、川崎富作理事長が川崎病に関するご相談を受けております(無料)。お電話
お手紙、Fax 等でご相談をお寄せください。(月曜日～金曜日：午前 10 時～午後 4 時)

特定非営利活動法人日本川崎病研究センター

〒101-0041 東京都千代田区神田須田町 1-1-1 久保キクビル 6 階

Tel:03-5256-1121 Fax:03-5256-1121