

日本川崎病研究センターニュースレター

(17) 2009.1.1

発行：特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター

緒言 川崎富作

新年おめでとうございます。

早いもので、本年はこのセンターが特定非営利活動法人(NPO 法人)として認定されてから、満10周年を迎えます。これは一重に皆様方の並々ならぬご支援ご協力の賜物と心から感謝申し上げます。そこで設立10周年を記念して、今回「川崎病の病因」と題して座談会を企画いたしました。川崎病に長年関わってこられ、また当センターの理事でもある先生方にお集まり頂き、臨床、疫学、病理の各分野の立場からのお話を伺いました。ご了承を得て、ここに収録させていただきます。是非お読み下さい。本年もどうぞよろしくお願い致します。



座談会「川崎病の病因」

出席者：川崎富作先生、柳川洋先生、
加藤裕久先生、直江史郎先生、
小池通夫先生（欠席）

川崎：今日は暮れのお忙しい中お集まり頂いて恐縮に存じます。直江先生が少し遅れておられますが、始めさせていただきます。このセンターが

平成11年(1999年)に設立されて、来年で丁度満10年になります。その間諸先生方の努力で、なんとか維持出来てきた訳ですが、私が最初「日本川崎病研究センター」としてここを設立したのは、何とかこれを維持して原因を究明したいという考えからでした。実は昨年、国立感染症研究所の第一ウイルス部の水谷哲也先生が、ウイルスの専門家ですが、センターの研究費に応募をされて、一緒に話をしたらば、非常に熱心で、とにかく網羅的に、ウイルスはもちろんバクテリアのトキシンを含めて、最新の方法を使って究明したいと、その意気込み非常に打たれまして、それでこの研究費も僅かですけれども出して、これからその結果によってはこのできる範囲でカバーしていきたいと思っています。そういう状況ですが、今日はいままで川崎病の病因について、何十年と考えてこられた加藤先生、柳川先生、直江先生、(今日は残念ながら小池先生はご都合がわるくご出席頂けませんでした)にお集まり頂き、病因論について自由にお考えをお話し頂こうと思います。何でも結構ですから自由にお話し頂いて、病因の手がかりと言いますか、何か先生方が考えてこられたことをお聞かせ下さい。まず、柳川先生、疫学の立場からお話してください。柳川：このセンターが1999年に設立されてから10年、私はこのセンターが果たしてきた役割は非常に大きいと思います。このセンターが中心

になって、日本の川崎病の研究が一致団結して進めてこられた。このセンターがあったお陰だと思います。10周年を迎え、更に、20周年を目指して、センターとしての役割を果たして頂きたい。そのためには、川崎先生が、お元気で、指揮を取っていただかないと。先生の責任は非常に重いと思います。疫学の仕事も、昭和45年に第1回疫学調査を始めて、20回になります。このセンターが10周年、川崎病の調査は、20回ということになります。なんと40年間途切れることなく調査を続けることができました。このセンターがあったからこそ、ここまでやってこられたのだと思います。これから病因を明らかにする上でも、疫学の仕事は続けていかなければならないと思うし、そのためには、センターを皆頼りにしていますので、よろしくお願いいたします。



川崎：ありがとうございます。昔話になりますけれども、昭和44年に日赤小児科の神前部長から、厚生省に行って研究費をもらって来いという命令がありまして、厚生省に研究費の申請を出しましたところが、一発でだめだと。それで、これは窓口にだすだけでは意味がない、責任者に会うべきだと思い、時の参事官加倉井俊一という先生、この方その時はまったく知らなかったのですが、朝早く参事官室の前で、しばらく待っていて、そして入るところを捉まえて、そしたら、加倉井さんが、何の御用ですかというから、実は研究費のことですと、あーどうぞお入りください、と。それで、資料を見せて話したら、黙って全部終わるまで聞いていて、いきなり、疫学調査されましたかと、いえいえ、疫学調査などそのとき知り

ませんから、どんなことやるのかも知らない。そしたら、公衆衛生院に重松先生が居られるからぜひ行って、と。その日のうちに連絡して、重松先生は6時以降なら結構ですとのことで、また資料を持って行って、重松先生がその話をジーと聞いていて、面白そうですねー、というんです。だがねー、今からじゃー、とてもじゃないが、昭和45年度の研究費は貰えない。なぜなら殆どそれは決まっちゃってるから、だから来年あたりのそれを考えればいいのかも分からない、というような話して、結局研究費は出たのですが、確か柳川先生そのとき呼ばれて、・・・

柳川：ええ、呼ばれました。

川崎：初めてその時柳川先生に会って、それで重松先生が柳川先生にその仕事をまあ命令したといおうか、押し付けた。

柳川：その通りです。いやいや引き受けた。その時は何も知らなかったから。

川崎：仕事が物凄く多かったのにですね。もう一つ仕事が増えてご機嫌ななめになったんです。だけれども柳川先生が本気になって疫学の方へ入って下さったから、今日まで川崎病の疫学調査は続いて来たと思えると思うんです。それで今までの非常に膨大なデータが蓄積されて来た。重松先生はちょっと最初だけでその後はずっと柳川先生で、これからまた中村好一先生が。だから今、三代目が引き継ぐということで非常にこれも重要な事で、これからも柳川先生に疫学を通して目を光らせて頂きたいと思います。それでは第一線の小児科で最初から川崎病の問題に取り組んでこられた加藤先生に次のお話をうかがいます。

加藤：川崎先生が発表された、世界中の子供達にとって重要な川崎病という病気は、川崎先生

の最初の Pediatrics の発表以来この病気の重要性というものがたちまちのうちに世界中に知れわたりました。やはり最初は小さいお子さんが心筋梗塞で突然死するという非常にショッキングな問題が話題になり、患者さんの親は非常に心配するという医学的にも社会的にも問題になりました。心臓に関してはかなり研究が進んで、治療や管理はかなりの進歩がみられます。これには日本の研究が大きく貢献しています。しかしながらこの病気の原因は未だに不明なのが大きな問題であります。川崎先生は日赤をお辞めなってから研究センターを作られ、われわれの指揮を取っていただいております。今まで厚生省の研究班とか文部省の研究班とか色々ありますが、どうしても継続性がないわけです。やはり継続的に誰か、中心になる人が川崎病成因の研究を引っ張っていく必要があるのではないかと思います。川崎先生がお元気で居られるということが大変重要であろうかと思います。

川崎：川崎病の心臓障害について、詳しく血管炎症候群の臨床的なポイントをくまなく証明されたのが加藤先生の研究でした。血管障害についてただ単に冠動脈障害だけでなく全身の動脈に異常があるということをアンギオで証明されたということは素晴らしい事だと思います。血管炎症候群という不思議な病気のために、何かまだ原因がつかみにくいのですね。

加藤：私は当初、この病気が非常に強い炎症と toxic な病像なので、あとで皮が剥けたりしますが、そういうことを考えたら、やはり何か細菌などのトキシンがからんでいるのではないかなと考えました。頸のリンパ節が腫れますが、全身ではなく頸だけです。なんかこの辺に大きなヒントがありはしないかと思い、頸のリンパ

節の biopsy をやり、それを培養して細菌やウイルスの検索をやりました。それは 30 年くらい前の昔の仕事で 1983 年の Lancet に発表していますが、いまだにトキシンは私の頭の一部にあります。

川崎：先生が提唱された *Propionibacterium acnes* の toxin というのも決して全面的に否定されているわけではなくて、やはりまだ、はっきりしていませんですね。

加藤：実は、リンパ節から今言われた *Propionibacterium acnes* を 5 例中 4 例に検出しましたが、通常の培養期間より遙かに長い期間をかけて検出できました。実はこれは皮膚の常在菌なのです。病原性はないといわれていますけれども、その培養の上液をモルモットなどにやると、毛が抜けたり、痩せてきたりしてきまして、また胎児の肝細胞に inoculate しますと細胞変性が起こりました。何か病原性があるのが示唆されまして、通常は病原性はないけれども病原性を持つような状況に変化しているのではないかと考えました。培養上液の病原性は熱を加えたり、患者の回復期血清で処理するとなくなるので外毒素(exotoxin)の可能性があると考えました。このトキシンを抽出するために大量の培養をおこないましたが、およそ分子量 10 万の蛋白らしい所まで行きました。トキシンの専門の基礎の先生にあちこち習いに行きましたが、なかなか臨床家の片手間でやる仕事ではありませんで、もう一つの大きな問題は、この菌を継代培養しているとだいに病原性がなくなってきて、ただの *P. acnes* 菌に変わってしまったために研究が継続できなくなったという事態に陥ったわけです。

川崎：そこまで追い詰めていったということには非常に敬服しています。それから、もうひと

つは、これに何か、プラスアルファが加わったら、或いは、はっきりするかも分からないということもあるかも知らないので、ですから重松先生がよく言われるのは、今まで、否定されたものの中に、何か存在しているのではないかということですね。

加藤、柳川：そうですね。

川崎：そういうことも十分あるわけで、加藤先生の仕事にどこかにプラスアルファが隠れていたら、そいつをプラスしながら、何かやっぱり、あるはずですから。



加藤：別にいまだに私の説に固執しているわけではないですけども、例えば、toxic shock syndrome という病気がありますが、最初にあれを言い出した Todd という人が、

Lancet の論文のディスカッションの最後のところに川崎病は、この toxic shock syndrome の小さい子のタイプではないか、と書いているのですね。かなり、toxin と川崎病は関係があるのではないかと彼も考えているわけです、それは僕達が発表した後くらいのことですが toxic shock syndrome の TSS-toxin がちょっと培養の状態が変わるとトキシンを出さなくなるんです。だからトキシンを出していた菌がいつも出すとは限らないのです。p. acnes 菌の論文を Lancet に出したすぐ後ですがアメリカの CDC から電話 が来まして、おまえらの仕事に興味があると、そこでわれわれの菌が次第に病原性がなくなってきたようだと話したら、彼らも toxic shock syndrome のトキシンも同じようなことがあり、自分達は それを回復する事ができた。ついては一緒にその仕事をやらないかと連絡がありました。一緒にこの p. acnes の

仕事をやっていた教室の藤本君（現、大分こども病院院長）をつれて CDC に行き、実験をしたり、川崎病の講演を CDC や Emory 大学でして、1週間過ごしました。残念ながら toxic shock syndrome toxin の様にはうまく行かなかったというのがその時の状況です。

川崎：だから、重松先生じゃないけれども、結局今までのを、もう一度見直すということも必要じゃないかと思いますけれども。

柳川：誰かに後をついで貰うとか・・・

加藤：それは基礎の人の本腰を入れた協力がないと臨床家の片手間では不可能でしょう。

柳川：感染研あたりでやってもらうとか、関心を持ってくれる人がいるといいんですが。いくつか候補が挙がってきたようですから、この際、再考察というか、見通しの立ちそうなものを、専門のところでやってもらう。

加藤：溶連菌とか口腔内細菌、腸内細菌とかありましたが、これもまだ捨てられないですね。

柳川：本当に否定されたわけではないですから、なかなかそれは難しいですね、

加藤：疫学の、柳川先生の疫学調査から考えられることは、非常にありふれたウイルスか、細菌かの感染で、そして多くの子供が感染したところに、この病気に感受性のある子どもだけが発病する、そういうパターンは間違いないと思うんです。

柳川：確かにその通りで、ある季節に始まって、それが広がって行く広がり方とか、子どもが生まれてから、6ヶ月から1年ぐらいの間にピークが来るといふ点を考えると、一般的に、どこにでも存在するものなのでしょう。その病因には、殆ど全員が曝露を受けているのだろうけれども、それに反応する人はごく僅かであるため

に、その部分だけしか見えない、そのために、全体の姿がよく分からない。

加藤：この病気はほぼ一年中あるわけで、季節性は多少あるわけだけれど、だからある特殊な季節だけ、例えばインフルエンザとかそういうものとは違う、そうすると、あまねくコミュニティに存在しているありふれた感染で、3ヶ月以内の子どもには少ないですから、母性免疫も多少ありそうである、年長児や成人にはありませんから子供の比較的早い時期に抗体ができていますと考えられます。ウイルス感染やトキシンの抗体確保など考えられます。

川崎：非常にポリオに似てますね。

加藤：それも小学校過ぎるとなくなるでしょう、非常に若い時に感染を受けて抗体を持つと考えられます。

柳川：そうして免疫ができてしまう。

加藤：そうするとお母さんも免疫を持っているから新生児とかには非常に少ない。そういうパターン、ポリオもそういう性質を持っていますから、ポリオはあまねく広く感染するけど、麻痺になるのはごく一部であります、川崎病もそのようなパターンに非常に近いですね。そうするとウイルスもまた感染として候補として大切でしょう。

川崎：だから疫学のデータはそういう事を教えてくれているのですよ。そこまでは、本当だろうと思うんです。

柳川：何回調査をやっても、疫学像というのは変わらない、ちょっとした動きはあるにしても、変わらない。

加藤：ですから、新しい、未知の、感染 agent かといわれると私は、むしろ、今までにあったものの中から探すのが、本当じゃないかなと思うのですが、研究の方法も大切で、いままでは

川崎病の人と川崎病でない人とをある感染のあるなしで比較した研究が多いのですが、実際は2つのグループともおなじ感染を受けている可能性が高いわけです。そのためには genetic factor の研究も大切ですが、従来の研究方法も考えないといけません。



柳川：症例と、その周りにある症例でない人を比べてたとしても、流行というか、患者が発生しているときは、症例以外の人も、同じように曝露を受けている

可能性があるわけです。曝露を受けた人の中で、ごく一部の何か特殊の条件に当てはまった人が、発病すると考えられる。その人たちの特徴と、同じように曝露を受けたけれど、発病しなかった人たちの特徴を見ているわけだから、なかなか違いが見えてこない。見えてくるとすると、遺伝的なものとか、体質とか、その辺のところは見えてきますが本質的なものではない。曝露があって、発病した人、発病しない人、その曝露が、見えてくるのではなくて、曝露を受けた宿主側の特徴が、見えてくるかもしれない。原因究明にはなかなかつながらない。

加藤：しかし、今まで、川崎病になった人と、なっていない人とを、感染あったかないかを比較するような研究が多かったから、これもやはり、考えなければならぬといけません。

柳川：よその国と比べますかね。

加藤：もうひとつは、一つの感染性 agent なのか、複数のものが絡んでいるのかも問題です。例えばエルシニア感染も非常に川崎病に似ています、冠動脈瘤が出来たという報告もあります、エルシニアも原因の一つかもしれません。いくつかの agent があって生体に同じような反

応を引き起こし、川崎病といわれるような病態を引き起こす可能性もあります。

柳川：その通りだと思います。患者の発生の季節性を見たとき、どこかの季節に集中すれば説明がしやすいですね。川崎病の場合には、冬に大きな山があって、春から夏にかけて、小さな山があるのです。そして秋にぐっと減って、1月から次の山が来る。このように、二つの違った形の山が、交互に現れてくると、冬活発になるものと、夏に活発になるもの、2種類の病因が混在している可能性があるということかもしれませんね。

加藤：そうなると話が、ややこしくなりますね。

川崎：免疫像はそう示しているらしいですね。

柳川：だから、冬に罹った患者と、夏に罹った患者との違いを見るとか、それによって何かが見えてくるかもしれない。もし、何種類かの病因、病原体が在るとすればですが。

加藤：その、川崎病の臨床像というのは、川崎先生が、きれいに記載されて、世界的にもそれを、使わせてもらっていますが、やっぱり、ちょっとした所が、症例で違うのです。例えば発疹の形なども、いろいろバリエーションがあって、一様ではないのです。例えば、麻疹なら麻疹の発疹は決まっていますが、川崎病ではそうではないのです。

柳川：発疹の形を、何種類かに類別できないのですか。

加藤：それはある程度出来ます。

柳川：それを類別して、Aというタイプの発疹、Bというタイプの発疹とで、この時期が違ってくるのか、その様な観察ができませんでしょうか。

川崎：そういうことをやる、現場の若い小児科医、そういう人が出てくると面白いですね。

柳川：それから発疹だけではなくて、臨床像で、なにか特徴があるとすれば、そこを取り出して、パターン化してAというパターンに合致するのは、冬に多いとか、Bというパターンは夏に多いとか、そういうことが分かってくると。

加藤：また、今までで、年齢による臨床症状がどう違うとかのはたくさん報告がありますね、しかしそれを、季節で分けたというのは、まだ見たことないですが、

柳川：そうですね、臨床像で今は、診断の手引きに合致するか、しないか、合致する程度が、完全に合致するかどうかということで、分類しているけれども、もうちょっと別の見方で分けてみて、グループの間に、違いがあるかどうか、地域によって違うかどうか、南の患者と北の患者の違いを見る。臨床疫学ですね。

加藤：相当集めてみないと、全国的な調査を試みないといけないでしょう。

柳川：そうです、そうです。

川崎：とにかく、今、お二人の話を聞いて、やっぱり、お二人の考えていることが本質だと思いますよ。だから、それを今度はもう一歩、どうやってですね、ブレイクスルーするかというところなんですけれどもね。

加藤：evidence がないと、云うのはいくらでも云えますけれども。

川崎：そこが一番のポイントなんだけれども、それは、そう簡単ではない。

柳川：センターと川崎病学会とが中心になって、そういう計画を、実際に研究を行う、計画を立ててですね、参加者を募って、やっていくといいのしょうけれども、それには研究費が。アメリカあたりから、二桁ぐらい多い研究費をとれないのですか。

加藤：アメリカからの研究費は無理でしょう。

昔は日本から申請しても、研究費を出してくれたかも知れないが、今はもうだめですよ。(笑い)

柳川：中国に仲間に加わってもらって。

川崎：中国もやっぱり、川崎病の患者は結構あるらしいし、

柳川：そうですね。これまでに川崎先生と北京大学の張拓紅先生が中心になって、省レベルの地域を 10 ヶ所ばかり、大掛かりに調べた結果いろいろなことが分かりました。このような共同研究を復活させて、さらに研究を進めるといいですね。中国の先生方の関心は高いと思いますし。

川崎：張先生のような人がいるといいんですけどね。ああいう人が現地にはないと、なかなか、

柳川：この間中国に行って、張拓紅先生に会ってきました。この間行ったのは別の用件ですが。中国には、上海の FUDAN 大学小児病院に HUANG 先生、北京の首都大学小児病院に DU 先生が居られますので、張拓紅先生のほかに、そういう方もお誘いして、共同研究を進めるといいかもしれません。

川崎：彼らと又一度会って、再開を、それも一度考えて見ましょう。やっぱり粘り強く、やるしかないですよ。簡単にギブアップできない問題ですから。

柳川：粘り強く、繰り返して、やるしかないですね、特別変わったものでは、なさそうですから。

川崎：人間の考えることというのは、そう大きな違いはないから、やっぱり、繰り返さないとね、今日はお二人の、きわめて有意義なお話を、とても、よかったです、

加藤：アメリカの連中は、どちらかという、ウイルスを、追っていますよね、Ann Rowly にしても Melish や CDC の連中もそうですけ

ど。

川崎：バクテリアだと、化膿性のものももっとあってもいいんだけど、まったくないんですよ。頸のリンパ節やなんかも、僕の経験では、一度も化膿したことがない。ですから、もし、バクテリアが直接原因だったら化膿するが、toxin であれば化膿することはない。やっぱり、ウイルスのほうが、より可能性としては高いのではないか。もう一つは、抗生物質はまったく反応しないということもあって、やっぱり、よりウイルス、僕も何か、新しいウイルスかなにか、変異した株が何かわからないけれども、そういったもの、先ほど云われた、特殊な体質といいますか、両々相まって。また、尾内善広先生の研究もまだ genetic な factor が病因を確定するまでには至っていない。

加藤：いわゆる血管炎症候群というのは、川崎病も血管炎症候群ですけども、他の血管炎症候群と同じように、血管炎症候群の etiology はまだ、はっきりしていないのですね。

川崎：Henoch Schönlein もやはり、同じように多い病気ですけども、あれも、溶連菌との関係がありそうでいて捉まらないんですから、本当に不思議なんですね。溶連菌により近い感じがするけれども、最後の決め手がかめない。

柳川：多いというのは、その患者が多いというのですか、

加藤：この頃でいうと、一番多いのは、子どもの血管炎症候群で言うと、川崎病と Henoch Schönlein ですね。

柳川：ずっと前から多いのですか。

川崎：前から多い

柳川：地域によって多いとか少ないとか言うのはないのですか。

加藤：どこにでもある。

柳川：予後はいいのですか。

川崎：腎臓に悪さをすることも結構あるのですよ。

柳川：疫学像というのは分かっていないのですか。

川崎：研究班が出来たとは聞いたことはないですね。

加藤：ぼろぼろと一年中出るのですね。

川崎：それから、熱が続いて非常に子どもの機嫌が悪くて困る、というような状態ではない。おなかが痛くなったり、血便が出たり、出血斑点が出たりしますが。

加藤：血管の透過性が増すので、出血するのです。

川崎：結構リウマチみたいに関節を痛がったりします。

柳川：小さな、1歳とか、0歳とかに多いのですか。

加藤：もう少し大きい子ですね。

柳川：これもまったく原因が分からないのですか。

川崎：evidence の中にしばしば溶連菌感染が先行したり、ASLO が高くなったり、そういうようなことが、よくあるケースですね。やはり頭の中で溶連菌と関係してやしないかと思うけれども、そうでないことも結構あるし、それだから、追求しても、見つからない。ですから、Henoch Schönlein と溶連菌との関係に近いくらい、川崎病と何か一つあると、またそっちにターゲットを絞れるのですが。

加藤：血管炎の場所が違うのですね。川崎病は中、小の動脈の血管炎ですが、Henoch Schönlein はもっと細い細小動脈の血管炎ですね、trigger が何かはわからない。臨床経過からモデルになるような疾患は、リウマチ熱ですよ

ね。今、ほとんどなくなりましたが、溶連菌感染により、ごく一部の生体に免疫反応が起き、膠原病の一つですが、心臓の弁や心筋に急性の炎症が起き、だんだん自然によくなってゆく。一部は後遺症として弁膜症となる。急性の病気でプロセスはちょっと川崎病に似た所があります。

柳川：昔のほうが多かったのではないですか。

加藤：それはあるんですね。リウマチ熱が殆どみられなくなった頃に、川崎病が出てきて、丁度入れ替わった、それがちょっと面白いですね。

川崎：それが不思議ですね。やはりリウマチなんかは社会的、経済的な状況が良くなってくると消えて行ってしまう。ですから、先進国にはものすごく減ってしまったんですね。発展途上国ではまだ、存在しているのにですね。栄養とかいろんなことも関係してるとも思うんですけども。とにかく日本ではリウマチ熱は殆ど見られません。

柳川：蓄膿ですか。それなんかも昔は、黄色い鼻が出る、多かったですね。

川崎：僕なんかも典型的ですけども、

柳川：それが無くなった代わりに、今度はアレルギー性鼻炎などが出てきて、入れ替わって、今のリウマチ熱が減ってきて川崎病が増えた。このような病気の時代的な ecology の変化もいろいろ他にもあるでしょう。だから何か共通点があって、入れ替わったという可能性もあります。

加藤：50年前 100年前のいろんな論文を読んでもみると、リウマチ熱で血管炎を起こしたとか冠動脈瘤があったとか言う症例報告があるのですよ。それを読んでも川崎病としか思えないというような症例です、もちろん昔は川崎病という病名はないからリウマチ熱になってい

るのでしょうか、だから、似たところが無いことではないのですけれどもね。

川崎：川崎病は非常にリウマチ熱に似たところがあるんですよ。

柳川：よその国に川崎病をよく知ってもらふ必要があると思います。よその国に少ないのは、知らないから少ないのであって、まず、知ってもらって、そして、疫学像や臨床像に違いがあるかどうかを明らかにする。そのためには、川崎先生にもいろんな国に行ってもらって。(笑)

川崎：いま直江先生が到着されましたので、ここからは直江先生のお考えをお話ください。いままでの話では、疫学それから臨床といった面からみて、なにか微生物が trigger になっているに違いない、という考え方なのですが。



直江：仕事の都合で遅れて申し訳ございません。いろいろ遺伝子の問題とかあるでしょうけれども、やっぱり基本的に感染症だろうと、ただ、直接感染かどうかは分かりませんが、問題はその微生物が何であるかです。細菌やウイルスのことは話題にできますが、真菌は誰も云っていません。皆さん真菌については感染症のことしか知らないからではないでしょうか？特に糸状菌よりも酵母系の真菌が問題があるのではないかと感じています。一つは Candida です。その他に真菌ではありませんが Lactobacillus casei しか結局、血管炎は出来ていないんです。

川崎：カビは toxin を出すのですか。

直江：ハイ！いろいろな toxin を出していますが、最近では Candida と発癌との関連などでも多数の論文が出ています。カビはいろいろな生物活性物質を出しています。そのうちの一つに、

あのような血管炎を作るようなグルカンがでていても不思議ではないのではと思ってます。それに何か蛋白みたいなものが付いている。その割合は分かりませんが、かなりいろんなデータが出てきています。共同研究者の東京薬科大学の先生がかなり追っておられるのですが、直接川崎病の患者との関連でしてないという弱点があるので、それで全部解釈できるとは思っておりませんが。生物活性物質については細菌では大体分かってしまっていますが、カビをやっている連中でも殆ど分かっていないのです。以前、医真菌学会で、そういうことはあり得ないと7～8年こてんこてんに叩かれましたから。このことは大分“我田引水”が入っていますかね。

川崎：われわれ小児科の臨床の立場から言うと、患者からカビが一つだけ証明されても何とも云えません。

直江：乳幼児ですと、お母さんの接触、お母さんは結構持っているのです。だが口腔内にいる菌ばかりでなく、むしろ腸管内にいる菌、そのことに関しては、今でも高橋・大原関両君がやっているのですが、成育研究所の阿部先生も関連があるだろうか興味をもってくれています。カビという考え方は、おそらく出てこない。今までの話でも確かにそうだと思うんですが、ただ、問題はやっぱりヒトとマウスなので、そのまま受け入れるわけには行かない。僕らのところでは、手に届くような所まで来ているから、とにかく、追っていく、諦めずに。

川崎：われわれ臨床家の立場から言うと、患者ののどの近辺に何かあるのではないかと、そういう観点から臨床的に調べた場合、Candida が出たとか、いろいろ菌類が出たというのは、あまり聞いたことがない。

直江：調べていないのです。それが普通だと思うのですよ。

川崎：日赤医療センターの中央検査部にウイルスとバクテリア以外のものが出ているかどうかということ、調べてもらうのも一つの手だと思いますがね。

直江：大橋病院では二瓶先生がやっていて、今のところ出ている菌はありますけれども、ただ、糞便からとると、健康な、保育園にいる子どもなどから取れるのはあります。それと自然界から取れる、自然界からとった Candida では、血管炎は出来ていないのです。人を通した菌で出来ると考えられます。Candida は口腔内は大人だと、まず大体 40% 出るでしょう。

柳川：子どもはどのくらいか分からないのですか。

直江：細かなことは分かっていません。

加藤：今日のディスカッションは、疫学調査から、非常に普遍的な感染で、ユビキタな感染であって、あまねくコミュニティにある感染源としか考えられない。そしてカビなどもその中の一つになりうるということですね。

直江：必ずしもダイレクト感染ではなくて、微生物の持っている生物活性物質ですね。cell wall に何かあるかもしれない。僕らには分からないようなことが・・・、なるべく川崎類似病変を作って、僕らからは Candida が川崎病の原因であると言ったことは無いのですけれども、前にも心臓財団のときに、影山先生が、実験のことを話せというから話したら、これは川崎病ではないなというから、いや、川崎病とまったく同じなら、そりゃあ先生僕は原因だといいたいですよ。ただ、もしデータがそろったら、そのときには素直に認めてくださいといったら、また叱られてしまったのですが。(笑い)

加藤：先ほど申しましたが、いわゆる古典的な toxin というより、いわゆる super antigen などを含めた生体に病原性を示す、あるいは強い免疫、生物学的活性物質であるとか、少し広い意味でそういう agent が出すようなものがないか、原因となるということではないでしょうか。

直江：そういうことがずっと言われてきた中で、誰もカビのことは言いませんので、たまたま村田先生と僕が、カビの感染症をやっていたことで・・・。

加藤：私は疫学的に見ると、抗体はできていると思っているのです。大人はないし、新生児は少ない、1歳前後の子どもが罹ってしまうので、年長児には少ない、だから何か抗体は出来ている、ウイルスなりトキシンの抗体ができるかというのであれば説明はつくのですね。抗体ができない agent はどう説明できるでしょうか。

直江：僕は Candida の場合、それを toxin と考えると、ある程度高分子ですから、抗体のできる可能性も十分にある。例えば患者血清とか、また、発症してからなのか、発症する前なのか、ただ、それを捕まえられるかどうか、発症からの血清がつかえるのか、その辺のところをまだ押さえていません。

川崎：以前にも風邪を引いたということで偶然血液を採っていたら、後で川崎病になったというような血清があったらなあ、と皆思ったものでしたが、それは大変難しい。

直江：今の話はもちろん、我田引水だということは承知の上ですが、唯一つ、だんだんこのように長い間見てくると、ますます狭められてきた。だから頑張ってやれるということを彼らには言っているのですが。

川崎：何事も、完全に否定するということではなく、positive な evidence があれば別ですが、

今のところすべてが候補ということで。

直江：だから、よく川崎先生が言われるように、とにかくやってみなくては分からないという感覚、それを高橋や大原関君には言っているのです。だから彼らはこつこつとやってくれていて、その意味ではよい跡継ぎができたと思っています。こつこつとデータを積み重ねて、それしかないだろうと思ってます。時間かかるし、金もかかるけれど、じっくりやったらどうだということですよ。

川崎：こつこつやるということが非常に重要ですから。頭がいいということ、利口だというのは別だということです。利口な人は多いけれども、ほんとに頭がいいのだろうか。だからあまり頭がいい、悪いとは言わないほうがよい。直江：両方とも駄目だということもありますから。(笑い)冗談は別にして、僕らは人がどういおうと、とにかく、今持っているものを追ってゆく、それが基礎ではないかと思います。

川崎：本当に、川崎病の長い歴史を思い返すと、今日小池先生は居られないけれども、このグループくらい長く川崎病について付き合ってくださいている人たちはいません。

直江：でもやっぱり僕は、疫学とはすごいなと思ったのは、そういうのがあって、あれから20年、30年たっているのに、そこから抜け出していないわけですよ。それはすごいなと思います。だからはじめは、統計というのはとり方によってはどうにでもなるのではと思ってましたが、ぜんぜん違うのです。基本ですね。

川崎：この病気に対する疫学というのはすばらしい。

直江：*Candida servisiae* (ビール酵母です)などでも偶然ですがマウス1500匹位で冠状動脈炎が1匹出来ているのです。

川崎：僕は動物に人為的に多くの蛋白質を無理やりに入れて、そして出来るものというのは、naturalな我々が、子どもたちを相手にしているのとは、あまりにも条件が違いすぎると思うのです。ですからそこから色んなことが出てきても、どこまで、実際の、子どもに当てはまるのか、僕は昔からそういう考え方なのです。加藤：また元に戻りますが、*P. acnes*も、動物に注射して、血管炎ができたのです。そしたら、東北大学の病理の京極先生が、動物にいろいろ入れたら、大抵出来るものなあと言われたのです。(笑い)

直江：血管炎と一括すればその通りですが、その組織像がそれぞれ微妙に異なりますが。僕は、蛋白質とは思っていないのです。糖ではないかと。そこで狙いを付けたのがグルカンなのです。そこにどのぐらい蛋白質が見つかるかで変わってくる。純粹のグルカンだけでは出来ない。それは相当分かってきているのです。

加藤：さっきも話したのですが、一つの感染 agent ではなくて、いくつかの感染性 agents あって、それらが似たような物質を出すようになって、同じような病態を示すようになるという可能性は非常にあるということです。

柳川：ある季節に非常に活発になるという性質はないのですか。

直江：多少はありますね。

加藤：また戻りますが、toxic shock syndrome ですが、あれはブドウ球菌です。ところが溶連菌でよく似た toxin を出すのがあったの分かってきました。溶連菌の toxic shock syndrome というのが有るのです。だから、同じような toxin を違った細菌が出すということがだんだん分かってきたのです。

柳川：両方のエコロジーが違うのでしょうか、

さっきの季節性にしても、同じような結果が出るにしても、元が違っているわけですから、僅かな違いが、臨床像の違いに現れるかもしれないのでね。

加藤：可能性の話であって、何か一つを求めないことには、話にならない。(笑い)

川崎：可能性を求めて皆こうしているいろいろ考edisカッションをして、重松先生ではないけれども、原因が分からないからこうしてみんな集まるチャンスもあるので。

直江：one cause, one pathology, one disease と考えるか、multi causes, one pathology, one disease と考えるかですね。

加藤：私は後者だと思うのですがね。

直江：ただ、それがAとBがイコールなのか、Aが強くてBが弱いのか。色々違うでしょうね。

川崎：そろそろ時間ですので、最後に一言ずつお願いします。

柳川：これまで川崎病の研究が、非常にいい形で、やってこられたと思います。いろんな分野の研究を見ると、派閥があったり、分裂したり、いろいろありますけれども、川崎病に関しては、意見の違う人も、川崎先生という中心があるから、よくまとまって、研究を進めてこれたと思います。川崎病研究グループのもう一つの特徴は、臨床だけとか、疫学だけというのではなくて、学際的なチームワークで進められてきたことです。それは川崎病の研究に大きなプラスになったと思うのです。さらに、国内だけではなくて、川崎先生がいらっしゃるからこそ、国際的に、アメリカだって、イギリスだって中国だって皆ついてくるわけです。こっちが中心になるということには誰も反対しないわけです。そういう意味で、非常にいい形で研究が進んできました。これを更に 10 年は続けて頂きたいと

思います。(笑い)

川崎：有難うございます。

加藤：この研究センターが更に強力になって、やはり世界中の川崎病の研究を推進するセンターになってほしですね。今までは日本の研究がわりに進んできていましたけれども、先日の4月(2008年)の台湾での第9回国際川崎病シンポジウムでも、外国も非常にアクティブで、むしろアジアの近隣諸国が活発に研究しているのが印象的でした。そのためにはこの研究センターにも大いに世界を引っ張って、また研究費のサポートも頑張ってもらわなくてはならないと思います。

川崎：有難うございました。頑張ります。

直江：もう10年になるなんて思いもしなかったのですが、やっぱり、1970年班会議が始まって、残念ながら今まだ結果は出ていません。川崎先生にはお元気でいて頂かないといけませんので-----

川崎：それが皆さんの一致した結論で、激励にこたえるよう、命を長らえるよう、頑張ります。そして、これからもいいアイデアを出して頂くということで、どうも今日は有難うございました。

追記：本日ご欠席の小池先生から、「とてもよく



出来ているので、何も加筆することはありません」とのコメントを頂きました。

(この座談会は平成20年12月12日に当センターで行われました。)

ニュースレターNo.17をお届けいたします。
ご意見ご感想をお寄せください。

事務局から

【センター日報】

平成 20 年 5 月 9 日 平成 20 年度第 1 回理事会開催 6:00pm ~ (於:当センター)

平成 20 年 6 月 7 日 平成 20 年度第 2 回理事会開催 12:30pm ~ (於:東京 YWCA)

平成 20 年 6 月 7 日 平成 20 年度総会と研究報告会開催 1:00pm ~ (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 20 年 10 月 24 日 平成 20 年度(財)生存科学研究所川崎病研究会・平成 20 年度第 3 回

特定非営利活動法人日本川崎病研究センター理事会合同会議開催 5:00 ~ (於:生存科学研究所)

平成 21 年 3 月 13 日 平成 20 年度第 4 回理事会開催予定(於:当センター)

【特定非営利活動法人日本川崎病研究センター会員総数 277】平成 20 年 12 月末現在

[正会員:106名、3法人、4任意団体]:[賛助会員:160名、3法人、1任意団体]

【研究会・講演会】

第 33 回近畿川崎病研究会 平成 21 年 3 月 7 日(土) 13:00 ~ 於:テイジンホール

会長:鈴木啓之先生(和歌山県立医科大学小児科)

平成 21 年度特定非営利活動法人日本川崎病研究センター総会と研究報告会

平成 21 年 6 月 6 日(土) 13:00 ~ 於:東京 YWCA、御茶ノ水

第 29 回東海川崎病研究会 平成 21 年 6 月 13 日(土) 14:30 ~ 於:愛知県医師会館

地下 1 階「健康教育講堂」 当番世話人:長井典子先生(岡崎市民病院小児科統括部長)

第 24 回関東川崎病研究会 平成 21 年 6 月下旬予定(土) 15:00 ~ 於:日赤医療センター

事務局代表:今田義夫先生(日赤医療センター小児科)

第 9 回北海道川崎病研究会 平成 21 年 9 月 26 日(土) 14:30 ~ 於:KKR 札幌

代表世話人:濱田勇先生(札幌徳洲会病院小児科)

第 29 回日本川崎病学会 平成 21 年 10 月 16-17 日(金・土) 於:ホテル ルブラ王山

会長:岩佐充二先生(名古屋第二赤十字病院小児科)

「川崎病の子供を持つ親の会」問い合わせ先: Tel:0467-55-5257 浅井 満

新会員募集にご協力ください!!!

正会員 年会費 20,000 円

賛助会員 年会費 5,000 円

【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(木曜日を除く):午後 2 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

〒101-041 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:03-5256-112

日本川崎病研究センターニュースレター

(1) 2001.1.1

発行：特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター