

日本川崎病研究センターニュースレター

(No.22) 2011. 8. 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

暑さが何時もより厳しい様に感じますが、会員の皆様にはお元気にご活躍のこととお慶び申し上げます。今年は、3月11日の東北大震災が発生し、悲惨な結果をもたらしました。川崎病に何らかの形で接している方々へのお見舞いと、お悔やみを心より申し上げます。一般庶民の優しさや、日本人が失っていたのではないかと思っていた他人への思い遣りが随所にみられました。New York Times でも取り上げられたように、あの様な悲惨な状態でありながら、暴動や略奪などが全く無かったことは、他の国からは不思議に思えたのでしょうか。極めて大きな代償を払ったものの、日本人の本質は決して失っていないことを思い出させてくれました。それにしても、沈みがちな気持ちを明るくしてくれたのが「なでしこ Japan」でした。心を一つに、諦めない気持ちを存分に発揮して世界の頂点に立ってくれたことでした。この半年で、日本人の持つ「心」を思い出す機会が何度もありました。伝統・文化をもとに行動出来ることは素晴らしいことです。

さて、この半年間で川崎病の原因を探る研究に目立った進展が見られませんでした。誠に残念ですが、決して研究者が give up している訳ではなく、個々の先生方の努力には頭の下がる思いでいます。しかし、もう一步という所まで来ながら、その都度壁に跳ね返されているよう

で隔靴搔痒の感を禁じ得ません。何か、思い切った発想の転換が必要なのかもしれません。研究当初から、疫学的に見て感染症が疑われていることは今でも変わるものではありません。身の回りに存在している生物や物質の関与を否定できないのではないかと思います。今回の川崎病学会・学術集会(上村茂 会頭)は「川崎病の基本から見直す。」を主テーマに開催されることは、誠に時機を得たものであろうと云えましょう。また、今年の第10回国際川崎病シンポジウム(京都・佐地勉 会長)では、原因究明に一步でも二歩でも前進して呉れることを祈念しております。

最後に、「川崎病の子供を持つ親の会」の活動が社会的に認められて、去年は第36回保健文化賞の榮に浴したことはうれしき限りです。今年は「親の会」設立30周年を迎え、大々的に全国キャンペーンを行うことになっていると聞いています。成功裏に終わることを衷心より願っております。(当センター理事長)

ニュースレターNo.22をお届けいたします。
ご意見ご感想をお寄せ下さい。

Japan Kawasaki Disease Research Center

川崎病の遺伝研究に思うこと

阿部 淳

暑中お見舞い申し上げます。

6月に猛暑が続いたかと思うと、7月には気の早い台風が2度も本州に近づいて大雨を降らせるなど、終息しきれない放射能汚染に重なるように天候も不順な今日この頃です。川崎病の病因論に関連して、最近私が興味を持っている遺伝と環境との相互作用について書きたいと思います。

川崎病の病因論として遺伝因子がクローズアップされてきたのは、比較的最近のことです。ひとつの責任遺伝子の変異によって、疾患を発症するかどうか、さらにはその重症度さえもが決まってしまう遺伝病とは異なって、川崎病における遺伝子の関与は、いわゆる **Common disease-Common variant** 仮説に従うものと考えられます。この仮説は、成人型糖尿病や高血圧などの **Common Disease** では、一般によく見られる遺伝子変異（**SNP** と呼ばれる **Common variant**）がいくつかの遺伝子で特定の組み合わせをとることによって疾患に罹りやすくなる、というものです。しかし、ゲノム解析の研究が進んで発症に関連する遺伝子変異が多数同定されましたが、これまでに同定された変異の組み合わせを全部合わせても、これらの疾患の発症リスクを証明するにはまだまだ足りないことが問題とされています。

遺伝因子プラスアルファの何かが必要なのではないか。たとえば、クローン病という腸の難病の遺伝子研究では、見出された候補遺伝子の変異が発症へと結びつくためには何が必要なのか、鍵となるメカニズムが分かってきました。キーワードは腸内細菌叢（マイクロビオータ）、そしてウイルス感染です。実験動物のマウスに

デキストラン硫酸ナトリウム（**DSS**）という毒スを前もってこのマウスに感染させると、特定の遺伝子変異をもつマウスだけがクローン病によく似た重症型の腸炎を発症することが見出されました。腸内でウイルスを排除するために働く粘液細胞が、この遺伝子変異をもつマウスでは機能異常に陥っていました。腸に炎症を引き起こす直接のきっかけは **DSS** という毒素なのですが、ウイルス感染で粘液細胞が機能異常を起こした条件下では、腸内の正常細菌叢に呼応して産生されるサイトカインが炎症を拡大し、クローン病様の病変を作り出したのです。

川崎病の発症にも、このような複合汚染（なつかしい！）的なメカニズムを考えることはできないでしょうか？ 前述のクローン病のモデルマウスでは、マイクロビオータの中にも病変を作り易い菌属とそうではない菌属があることも分かってきました。川崎病のゲノム研究は未だ途に就いたばかりですが、このような複合的な視点から患者の成育環境を見ていくことも大切ではないかと思います。私自身は、クローン病マウスでも鍵となった体内のマイクロビオータの影響について何とか解析できないかと一喜一憂している今日この頃です。（国立成育医療研究センター研究所）

Japan, Kawasaki Disease Research Center



（人類史上初の病院の遺跡アクレピオス神殿：

ギリシャ・コス島、直江史郎先生提供）

第48回日本小児循環器学会開催に向けて

濱岡 建城

小生が会頭を仰せつかった第30回日本川崎病学会もお陰様で昨年10月に無事終了し、ホッと一息つく間もなく、今度は来年7月に第48回日本小児循環器学会総会・学術集会を主催することとなりました。引き受けるからには、あれもしたい、これも入れておきたい、でも3日間の会期に収まりきれぬか?…と思ひ悩む中、視察を兼ねて福岡での第47回日本小児循環器学会に参加してきました。

今回の学術集会での川崎病関連のプログラムとしては、1日目に川崎病にスポットを当てた特別シンポジウムがあり、立ち見が出る程の大盛況でした。ご存じの通り、川崎病に対する急性期治療の面では免疫グロブリン大量静注療法により心血管合併症の発症率も大きく減少してきました。しかしながら、現在も患者数の増加が続き、第20回の全国調査によると約24万人の発症を見ております。また、いまだ原因解明には至っておらず、不全型、IVIG 不応例、心血管後遺症など検討すべき課題が残っており、多くの小児循環器医が注目するところでもあります。今回のシンポジウムでは「IVIG 不応重症川崎病症例への挑戦—炎症制御からみた治療option—」として、3名の方がそれぞれ「急性期川崎病に対する免疫グロブリン・プレドニゾン併用療法」「2回のIVIGに不応の川崎病症例に対するシクロスポリンA療法」「大量ガンマグロブリン不応川崎病症例に対する、インフリキシマブ・血漿交換療法による「段階的治療法」の有用性」のタイトルで発表され、活発な討論がなされました。川崎病の原因がはっきり

しない現状ではIVIG 不応例に対する治療法もまた手探りに近い状況ではありますが、今後継続的に議論を進めていくことによって、より安全で効果的な治療戦略として確立されていくことを期待するとともに、これらの治療法が「なぜ」効くのが解明され、互いのエビデンスが繋がっていくことが、川崎病の原因究明への手がかりになるのではないかと感じています。また、一般口演でも川崎病のセッションの際には多くの参加者が集まり、立ち見が出ていました。この分野に対する小児循環器医の期待と関心の大きさを改めて感じた次第です。

さて、余談ではありますが、今回の学術集会が開催された福岡にも京都と同様に祇園祭があり、いずれも学術集会の会期の少し後にフィナーレを迎えます。稚児を乗せてコンチキチンの音色とともにゆったりと巡行する京都祇園祭とは異なり、博多祇園山笠では5kmもの道のりをものすごい勢いで山笠を昇り行き、タイムを計測するのだと聞き、同じ祇園祭でもその様相の違いにそれぞれの県民性を垣間見た気がしました。そんな博多っ子の熱いエネルギーと人懐っこさを随所に感じる学術集会を終え、玄界灘の美味しい魚介類と定番の博多ラーメンを楽しんだ後、大急ぎで新幹線に乗り込んだ私の頭の中はやはり次回のことで一杯になっていました。もう企画は増やさないでおこうと思っていたのに、今回のあの企画は面白かったから是非来年も入れたい、そうするとこれも入れておきたい、そうするとどの企画を削るのか?…悩みは尽きません。(京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓学 教授)

Japan Kawasaki Disease Research Center

「川崎病冠動脈病変の診断への歩み；個人的経験について」 上村 茂

第 31 回日本川崎病学会を秋に主催することになりました。今回の学会のテーマは「川崎病の基本から見直す」とさせていただきました。川崎病の原因はいまだ明らかではありませんが、急性期治療ガイドラインが作成され、超大量 IVIG 治療法が導入・普及した結果、速やかに解熱し、冠動脈瘤合併頻度は明らかに低下しています。川崎病は治療できる病気と簡単に理解されている Dr も多いかもしれません。一方、解熱がすぐに認められないと IVIG 不応例として新しい治療法をどんどん追加し、様々な病態へ発展していく可能性も考えられます。

なお、後遺症としての冠動脈瘤の発現は小児疾患ではそれまでに無い特異的な病態でした。冠動脈病変の診断と治療にどのように向いあっていくかは重要なテーマです。このような奥の深い川崎病のありのままの姿を再度あらゆる方向から再認識していただくために今回の企画となりました。

自分自身がどのように川崎病と関わってきたのか、川崎病とのかかわりの基本を認識するため、和歌山県立医科大学での冠動脈病変診断について、初期の取り組みを中心に、その経過を思いだし、若い方々のお役に立てればと思ひ執筆しました。

1) 選択的冠動脈造影術の確立

昭和 52 年 9 月に東京女子医科大学心臓血管研究所から和歌山県立医科大学に復帰しました。心研では心臓血管外科の遠藤先生と小児循環器の森先生がコンビで全国に先駆け川崎病冠動脈瘤の選択的カテーテル検査診断が実施されていきました。当時、

私はその検査の重要性と先進性を理解できていませんでした。しかし、和歌山では「川崎病の心臓合併症の診断を行ってほしい」との要望がありましたが、私の対応は当然不十分でした。

大学には、monoplane-Cine のレントゲン映画装置が有りましたが、寝台部分が回転して撮影する旧式のタイプで、視野は乳幼児では小さくなり診断には適さないものでした。さらに、当時はシースを用いた動脈穿刺法も無く、大腿動脈へのカテーテル挿入は時間も技術も必要な大変な操作でした。

大学から 100 Km 南の和歌山県田辺市にある紀南総合病院では、大阪大学の心臓血管外科のグループが診療に携わり、新しい心臓レントゲン映画撮影装置が設置されました。交渉にて、昭和 53 年から紀南総合病院で乳幼児の選択的冠動脈造影が可能となりました。ただし、乳幼児用の左右冠動脈カテーテルは確か心臓血管外科の森崎先生が体重に合わせて手作りしていました。その結果、冠動脈造影のほとんどの操作はお任せ状態でした。心臓エコー検査で冠動脈瘤の診断が出来ない時代であったため、検査は何らかの重症度を示す所見の認められた例で実施しました。ただし、検査は急性期以降のことも多く、正常冠動脈と診断していても、冠動脈瘤が消退している例もおおく含まれていたと思われます。

昭和 55 年には東京女子医科大学から南 Dr が和歌山に戻り、心臓エコーを用いた冠動脈瘤の診断は正確にできるようになり、冠動脈造影は心臓エコーで異常のある例で実施することになりました。

私自身は、昭和 56 年から昭和 58 年まで

UCLAに留学中でしたが、昭和 57 年には川崎病の流行で病棟が満床で大変である旨が日本から伝わってきました。

昭和 59 年に大学に新しい病棟が完成し、二方向性シネレントゲン映画装置が導入され、国立循環器病センターから根来 Dr が戻り、手作りカテーテルで冠動脈造影が大学で可能となりました。その後、年齢別左右冠動脈カテーテルの図面を作成し、ハナコ社に依頼して冠動脈和歌山と命名・商品化し、改良を加え臨床に使用しました。

2) 心臓 MRI 検査で冠動脈病変を診断する

心臓MRI検査を昭和 63 年から和歌山県立医科大学循環器内科の故吉田茂 Dr に教をうけ開始しました。当時、循環器内科領域でも冠動脈病変のMRI描出は最先端の研究でした。大阪の堺市にあるオリオノ病院にシーメンス社の最先端機が本邦でいち早く導入され、冠動脈瘤の撮影を開始しました。当初はSE法でのみ撮影していましたが、吉田 Dr がシーメンス社の技術部と共同で開発した **presaturation pulse** を用いた **modified SE** 法で撮影すれば、血流信号が抜け明瞭な冠動脈像を描出出来るようになりました。この方法は後の **Black Blood** 法の先駆けになる発明とされています。さらに、機器の更新があり、冠動脈を高進号で描出できる **gradient echo** 法が改良され、平成 5 年ごろには **k-space segmentation** 法を用い、呼吸を止め、短時間で 2 次元の冠動脈像も検出が可能となりました。また、当時すでに横隔膜運動をモニターし 3 次元の冠動脈像も撮影可能となっていました。平成 11 年に大学の総合移転に伴い最新鋭MRI機が導入され大学で

も冠動脈MRI検査が可能となり、平成 12 年には川崎病の陳旧性心筋梗塞例で心筋パーフュージョン法と遅延造影法の撮影ができその有用性について初めて発表しました。

ある川崎病の学会で、当時、国立循環器病センターに居られた鈴木敦子先生から「心臓 MRI では何を狙っているのですか」と質問され「4次元の心臓MRIの撮影を狙っている旨」をお答えしたことを覚えていますが、鈴木先生は東京通信病院に移られ川崎病の冠動脈MRIの最先端を報告続けておられます。また、現在、4次元MRIも実現可能な研究状態のようでこの分野は新しい発想の若い Dr が参入できる場と考えられます。

3) 昭和大学横浜市北部病院での取り組み

昭和大学横浜市北部病院は現在設立 11 年目の新しい病院です。私は平成 17 年から勤務することになりました。川崎病は野中 Dr と曾我 Dr が診断・治療にあたっていました。冠動脈病変の診断も大学で完結できる状態でしたので、心臓MRIおよび冠動脈CTの検査を充実させていきました。64列造影CTによる冠動脈CT検査では鮮明な冠動脈画像を得ることができましたが、放射線被曝が多く必要最小限の症例を選び撮影していました。平成 22 年秋から、シーメンス社の **Dual Source CT** が入り、低放射線被曝での冠動脈CT検査を実施検討しています。心拍数が **65bpm** 以下であれば **1 mSv** 以下の極めて低被曝量で冠動脈CT検査が可能です。特に若年女性の胸部被曝を低減する目的で有用な結果を出しています。心筋虚血・梗塞については心臓MRIが **Golden Standard** と思いますが、

Ca の沈着など冠動脈形態は造影 CT が優位なところもあり、更なる低被曝化の撮影方法を定着できればと思っています。

川崎病冠動脈病変診断は多くの方々の協力で可能となりました。今後、冠動脈病変

を合併した成人の方々の着地点をスムーズにできるように臨床に携わりたくと思っています。(昭和大学横浜市北部病院循環器センター)

Japan, Kawasaki Disease Research Center

「親の会」30年をふりかえり

橋爪功明

わが娘が川崎病を発症したのは、1981年1月、生後11ヶ月のことでした。残念ながら、左右の冠動脈に大きな瘤が残りました。私は川崎病に関するあらゆる情報を必死に求めました。

半年後、共通の友人を通じ、浅井満氏(親の会代表)と、電話相談をするようになりました。

当時、浅井夫妻は川崎病で長男を亡くされ、その闘病記「けしごむかってね」を執筆し、その1冊を私にも無償で送っていただきました。

翌1982年8月「親の会」発会式の案内が届きました。私たち夫婦は、これまでいろいろと相談に乗っていただいたお礼のつもりで、9月23日、会場の東京・日本青年館に出かけました。

会場は満員で、熱気にあふれ、多くのマスコミも駆けつけており、その中で忙しく動き回る浅井夫妻と故江種事務局長にお会いしました。

そのとき示された「親の会」設立の趣旨に「川崎病の原因究明と予防法・治療法の確立」と掲げられていました。私はこれだと確信しました。

群馬から駆けつけた米榊さんが『私は群

馬県で親の会を立ち上げたいと思っています』と発言。浅井代表は『それなら、一緒にやりましょう。私たちは全国に親の会の輪を広げていこうと思っています』その一言で「親の会」第1番目の群馬県連絡会の発足が決まりました。

更に、浅井代表は『この中で、我々と一緒に活動して下さる方は世話人として名乗り出てください。一緒に頑張っていきましょう』

その言葉に、私は『世話人になります。また神奈川でも親の会の活動をしていきたいと思えます』と立ち上がりました。以降、本会の世話人(現在は事務局長)、神奈川県連絡会代表として「親の会」活動をさせていただいております。

「親の会」活動の柱は、川崎病の情報発信のための会報の定期的発行、川崎病を正しく理解するための全国での講演会の開催、地域活動の拠点としての連絡会の設立でした。

会報発行のためには、まず私たち世話人が川崎病のことを勉強し、正しい情報を学ばなくてはなりません。全くの素人集団が、一から学ぼうと無我夢中でした。そのために積極的に研究会、学会にも参加し、川崎病関連の学会誌・雑誌も数多く読むことになりました。

講演会の開催も、どのようにしたらよいか分からず、試行錯誤の毎日でした。しかし、さまざまな努力の結果、全国各地の先生方ご協力いただけるようになってきました。

特に、全国数多くの先生方から「親の会」の存在意義を認めていただき、ご協力いただけるようになったのは、2002年、「親の会」20周年の記念事業としておこなった全国講演キャラバンや第7回国際川崎病シンポジウム（会長直江先生）にボランティアとして参加させていただいたことが非常に大きかったと思っています。

連絡会作りも必死でおこないました。現在、全国に32の地域連絡会が出来ています。

今年「親の会」は30周年を迎えます。“親から本人の時代”に突入しようとしています。もちろん、今日でも、若いお父さん、お母さんからの相談も続いています。しかし、近年「親の会」会員数は減少傾向にあ

ります。インターネット等による川崎病情報の普及や冠動脈後遺症残存率の低下なども背景にあるようです。

「親の会」は、30周年記念事業として全国の主要都市で「川崎病と向き合うために・・・全国キャラバン」－自分の体を知ろう・検診からの脱落防止に向けて－と題して、本人参加の全国キャラバンを計画しています。先生方のご協力よろしくお願いいたします。

昨年9月23日、おかげさまで、わが娘は無事男の子を授かりました。これまでにたくさんの先生方や仲間に助けられました。本当にありがたいことだと思っております。

川崎病の原因がいまだに不明で、予防法・治療法が確立していない現状では「親の会」活動は立ち止まるわけには参りません。これからも、ご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。（川崎病の子供をもつ親の会）

国際会議のお知らせ 多数のご出席を期待しています。

- 「第10回国際川崎病シンポジウム」が来年（2011年）2月7-10日に佐地勉会長により京都・Hyatt Regency Kyoto に於いて開催されます。
- 「The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012(会長：鈴木和男)」が2012年3月28～31日に東京・品川カンファレンス センターで開催されます。そのメインテーマが川崎病で、30日には川崎富作先生の特別講演とシンポジウムが催されます。

Japan Kawasaki Disease Research Center



（アスクレピオス神殿(ギリシャ・コス島)から対岸にクニドス半島を見る。ヒポクラテスの時代に、クニドス学派とコス学派と医学の2大学派が存在していた。この病院には外来棟・入院棟と共に入院患者の家族のために宿泊施設まであったという。直江史郎先生提供）

事務局から

【センター日報】

平成 23 年 5 月 6 日 平成 23 年度第 1 回理事会開催 6:00pm～（於:当センター）

平成 23 年 5 月 28 日 平成 23 年度第 2 回理事会開催 12:30pm～（於:エッサム神田）

平成 23 年 5 月 28 日 平成 23 年度総会と研究報告会（於:エッサム神田） 1:00pm

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 23 年 10 月 21 日 平成 23 年度（財）生存科学研究所川崎病研究会・平成 23 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予定 5:00（於:生存科学研究所）

平成 24 年 3 月 16 日 平成 23 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 280】平成 23 年 3 月末現在

[正会員：110 名、4 法人、5 任意団体]：[賛助会員：157 名、3 法人、1 任意団体]

【研究会・講演会】

★ 第 12 回北海道川崎病研究会 平成 23 年 9 月 10 日（土）14:30～ 於:ART HOTELS 札幌
代表世話人:濱田勇先生（札幌徳洲会病院小児科）

★ 第 31 回日本川崎病学会 平成 23 年 9 月 30-10 月 1 日（金・土）於:はまぎんホール
会長:上村茂先生（昭和大学横浜市北部病院循環器センター）

★ 第 28 回関東川崎病研究会 平成 23 年 11 月 26 日（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 35 回近畿川崎病研究会 平成 24 年 3 月 10 日（土）13:00～ 於:テイジンホール
会長:寺口正之先生（中野こども病院）

★ 第 32 回東海川崎病研究会 平成 24 年 6 月 9 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:西原栄起先生（大垣市民病院小児科）

★ 第 10 回国際川崎病シンポジウム 平成 24 年 2 月 7-10 日 於:Hyatt Regency Kyoto
会長:佐地勉先生（東邦大学医療センター大森病院小児科）

★ 「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:03-5256-1124