

# 日本川崎病研究センターニュースレター

(No. 24)

2012. 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

7月中旬からめっきり暑さがましてまいりました。会員の皆様にはお元気にお過ごしのことと存じ上げます。昨年は東北大震災がありました。今年も地震が多く、九州地方の水害など、日本全体が落ち着かない感じ。まだまだ何か天変地変が起きる様な感じ。残念ですが、災害時に戸惑うことの無い様に心の準備をしておきましょう。

さて、6月9日に平成24年度の本研究センターの総会が神田エッサムホールで開催され、無事終了いたしました。会員諸氏のご協力を厚く御礼申し上げます。24年度から、これまでお世話になってきた(財)生存科学研究所との共同研究から離れて自立して運営をしてゆくことになりました。困難もあるかとも思いますが、本研究センターがスムーズに運営出来るように、皆様方のご協力を今後とも切にお願い申し上げる次第です。

今回の研究事業報告でも、ついに原因究明に至らず終わりました。しかし、長年継続して頂いている中村好一教授の”長期疫学研究”を始め、水谷哲也教授達への委託研究。9件の公募研究はいずれも貴重なデータを出してくれました。国内多施設との共同研究については、諸般の事情で23年度の研究費の決定・配分がかなり遅くなり、

23年度報告はこれまでの4施設が各個に行ってきた研究結果を報告して頂きました。従って、本格的な共同研究は24年度からと云う事になります。

今年は辰年ですが、「辰」は、伸び悩んでいた草木が変化伸長することを意味するのだそうです。”辰年”は云うまでもなく”龍年”ですが、十二支の中で唯一想像上の生き物で、威厳ある霊獣とされ、敏感で、勘が鋭く、素早い決断力と行動力を持つと云われています。龍年の今年こそ、共同研究の代表である高橋啓教授を始め、メンバーの先生方には期待していること大です。是非とも頑張ってください。共同研究では、進む方向や価値観がほぼ共有出来るのが特徴であり、そのためにしばしば相乗効果を生みだし、さまざまな場面で力を発揮出来、良い結果を生む可能性を持っています。また、研究が大きく発展するには、これまでのしっかりした基礎と根気がものをいうと思っています。基礎が出来ていれば、ある時に急に視界が開けるように研究が進むことがあります。その点では、1970年代から地道な研究がなされてきたこの研究に期待しています。

しかし、原因究明にまでは至らなかったものの、これまでの委託研究・公募研究のいずれも、先生方のご努力の結果は、川崎病を理解して行く上で、無駄な研究は一つ

もなかったと思っています。本研究センターとしては、今後とも多少ではあるものの、研究の援助をして行くように努力して行く方針であります。

今年の2月7～10日まで佐地教授が会長を務め、第10回国際川崎病シンポジウムが開催され、会場の外は京都独特の寒さでしたが、雄大な構想の発表もあり、会場内は熱気ある討論がなされ、非常に有意義で立派で成功した学会でした。毎回、本研究センターでは同時通訳の費用を補助していますが、外国語による研究結果の理解と、認識の深まりに役立っており、補助の意義を感じています。

今回も、総会の運営については”親の会”の皆様のご協力に心より感謝しております。

(当センター理事長)

*Japan Kawasaki Disease Research Center*

ニュースレターNo.24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*

## 川崎病と出会って 30 年、今なお病因解明にチャレンジ中

鈴木啓之

### 1. 川崎病との出会い

私が研修医2年目の昭和57年5月頃のことであったと記憶していますが、毎日のように、しかも複数人の川崎病罹患の子ども達が和医大小児科病棟に入院してきました。当時は川崎病の入院期間が約1か月と長か

ったこともあり、最も多い時には小児病棟の約30床の半分くらいが川崎病の患者さんで埋まっていたこともありました。医局内で、“なぜ、こんなに川崎病が多発しているのか?”と毎日話題になっていたほどです。先輩の先生方が“抗生物質の使い過ぎが原因ではないか?”とか“こんなに多発するのは環境汚染が原因ではないか?”など熱い議論をされていましたが、2年目の研修医であった私にとっては、病因論よりも初めて見る多くの川崎病患者さんの症状の変化や教えて頂いていた心エコー検査での冠動脈描出法の習得の方により関心があり、病因論の熱い議論は傍で聞いているにすぎませんでした。いずれにしても、この時に経験した多くの川崎病症例が私に鮮烈な印象を刻んで、後年、川崎病をライフワークにしたきっかけとなったことは間違いないと思っています。

### 2. 病因解明へのチャレンジ

#### A) T細胞レセプター(TCR)分析

私が、病因の研究としてスーパー抗原を取り上げるようになったのは、確か平成7年(1995年)の夏に、小池先生や上村先生に連れられて、当時、塩野義医科学研究所の所長をされていた日沼先生を訪ねたことに始まります。1990年代においては、スーパー抗原への生体反応はTCRV $\beta$ の変化を検討して判定していました。塩野義研究所の先生方が開発されたアダプターライゲーションPCR法とマイクロプレートハイブリダイゼーション法は、個々のV $\beta$ の増減を見るのではなく、全体の中での比率変化をそのまま判定できることから、生体内での変化をバイアスなしに把握できるとされ、川崎病患者さんの血液中のリンパ球を用いて

1995年から1999年まで検討した結果、川崎病急性期患者さんの末梢血リンパ球のTCRのV $\beta$ 2とV $\beta$ 6.5が有意に増加していることを突き止めました。また、このような生体反応はA群レンサ球菌(GAS)が産生する外毒素(streptococcal exotoxin C, SPE-C)に対する反応と一致し、さらに患児のSPE-Cに対する抗体反応も陽性であったことから、1999年に川崎病発症にSPE-Cが関与している可能性を論文発表しました。しかし、川崎病急性期患児のTCRレパートリー分析の結果は研究者間で異なっており、近年においてはスーパー抗原そのものが川崎病の原因・トリガーである可能性はむしろ否定的に考えられる状況になってきていました。

#### B) 便中のスーパー抗原遺伝子断片の検討

川崎病患児からスーパー抗原やスーパー抗原産生菌の検出・分離が困難であることから、スーパー抗原説を前進させるためには今までとは異なったアプローチが必要であると考えつつも、良いアイデアが浮かばないままであった時、同じ医局内のピロリ菌研究グループが、胃内に存在し、培養が容易でないピロリ菌のクラリスロマイシン耐性の有無を、便中の全DNAを抽出して、そこに含まれるピロリ菌のDNA断片から検索しているという話を聞き、これを川崎病研究にも応用できるのではと考えました。便中の全DNAには、口腔・鼻咽頭から消化管全体に存在する全細菌のDNA断片を含む可能性があり、菌量が少ないまたは培養が容易でない菌や川崎病発症時にすでに死滅した菌からのDNAをも補足しうる利点があるのです。そこで、川崎病急性期患児(入院時)の便を採取して、その便に存在する全

DNAを抽出し、スーパー抗原遺伝子断片の有無を検討した結果、川崎病群の便から、今までのTCRレパートリー分析で研究者間の意見が比較的一致を認めているV $\beta$ 2に親和性のある、GASが産生するSPE-C、SPE-G、SPE-Jとブドウ球菌が産生するTSST-1、病因候補のスーパー抗原として報告されたGASが産生するSPE-Aの5種のスーパー抗原遺伝子のうち少なくとも1つのスーパー抗原が対照群に比して有意に多く検出されました。それは、川崎病急性期患児の咽頭や便からはGASは分離されないが、口腔・鼻咽頭から消化管全体に存在する全細菌の中に本来GASが保有するスーパー抗原遺伝子を保有する別の細菌が存在する可能性を示唆しており、さらに単一のスーパー抗原でなく複数のスーパー抗原が川崎病発症に関与する可能性も示唆しています。

これまで、川崎病様症状(続発性川崎病?)を呈して川崎病病原体の可能性があるとGAS、ブドウ球菌、エルシニア菌、マイコプラズマなどが報告されていますが、いずれもスーパー抗原を産生し得る病原体であり、川崎病発症に複数のスーパー抗原が関与するとの仮説を支持する事実ではないかと考えています。しかしながら、川崎病の複数スーパー抗原説を確定させるためには、やはりスーパー抗原やスーパー抗原を保有する病原体(細菌)を患児から分離せねばなりません。まだまだ、越えねばならない大きなハードルが残されていて、今なおこのハードルにチャレンジしている最中です。

今年2月に京都で開催された第10回国際川崎病シンポジウムで最も注目された発表は、川崎病感受性遺伝子やIVIG不応例に対

する新たな治療法等であり、病因論の演題は多くありませんでした。川崎病病因解明は予防に繋がる道であり、最善の治療法解明とともに大切な研究であると思っています。両輪がともにもうまく動き少しでも早く川崎病撲滅に辿り着けることを願っています。(和歌山県立医科大学小児科)

*Japan Kawasaki Disease Research Center*

*Japan Kawasaki Disease Research Center*

## 川崎病と私 - 雑感

白石裕比湖

1979年(昭和54年)医学部6年生だった私は、2週間の院外外科実習を日本赤十字社医療センター病棟で行いました。当時、日赤の食堂で川崎富作先生が昼食を摂られている姿を拝見して「高名な川崎先生だ!」と感激したのが、川崎富作先生と私の最初の接点になります。当時医学生においても川崎病が注目されていた証です。1974年、川崎富作先生の論文と当科の柳澤正義先生の論文が米國小児科学会の雑誌Pediatricsに掲載され、これが「日本のMCLS」から「世界の川崎病」になったきっかけと伺いました。

翌年の昭和55年から自治医科大学附属病院小児科に研修医としてお世話になりましたが、昭和57年にみられた川崎病流行期に若輩として勤務していたため、川崎病調査票記入を任されました。例年よりも多くの調査票を記入するため長く病歴室に籠もって作業したのを昨日のように思い出します。

川崎病の治療について1979年(昭和54年)に久留米大学加藤裕久先生からステロイドを使うと冠動脈瘤が増えるという論文がPediatrics誌に掲載されました。当時を知る先生に伺うと、やはり「ステロイド使用例で冠動脈瘤が多かった」とのことです。私が医師になった昭和55年当時、川崎病急性期にステロイドを使わない風潮で、自治医科大学附属病院小児科ではアスピリン単剤で治療していました。1984年(昭和59年)小倉記念病院古庄巻史先生のガンマグロブリンが有効であるとのThe Lancet誌への発表を受けて、昭和60年頃から当科でもガンマグロブリン治療が行われる様になり、川崎病急性期の標準治療としてアスピリン、ガンマグロブリンの併用が行われるようになりました。

また、川崎病急性期には約25%に冠動脈障害を起こします。逆に考えると、川崎病の70%以上は治療無しで解熱し、後遺症を残さないことになります。私どもは日本大学原田研介先生が発表された原田スコアにより、ガンマグロブリン使用すべき症例、使用しなくても治っていく症例を選り分けていました。また、ガンマグロブリン2g/kg/回という大量を使う施設がある一方で、私どもは1g/kg/回での有効性はどうか、テイラーメードの医療を目指して報告いたしました。現在では2g/kg/回を基準に治療しています。

最近の10年について、2002年、2005年、2008年に川崎富作先生、柳川洋先生、中村好一先生とご一緒して中国やモンゴルに渡って公衆衛生を目的とした国際的な学術研究の機会を得、成果を挙げることができました。



(モンゴルにて、中村、白石、川崎、柳川)

今年の話題ですが、群馬大学小林 徹先生、東邦大学佐地 勉先生のRAISE研究がまとまり、The Lancet誌に掲載されました。1980年代に「川崎病急性期に使うてはいけない」と考えられていたステロイドが、RAISE研究の結果を受けて「重症例に使いましょう」になり、治療法が変遷しようとしています。このRAISE研究の基礎となったガンマグロブリン抵抗の川崎病症例を抽出する群馬スコアについて、偽陽性と偽陰性があります。つまり、「ステロイドを使わなくて済むはずの患者に使うて治療が多くなりすぎる」、あるいは「本当はステロイド薬を使った方が良いのに使わないで治療すること」が起こりえます。この点もさらに検討していく必要があります。

15年ほど前に川崎病の子供をもつ親の会代表の浅井 満さまが私の高校の先輩であることが判明し、親の会の皆さまとさらに親しくなりました。川崎病の子供をもつ親の会は、平成22年に保健文化賞を受賞という栄誉に輝きました。今、親の会はドロップアウト（川崎病冠動脈障害をもつ方が成人期に達した頃から通院しなくなる）をなくすことを重点目標に活動しています。

(自治医科大学小児科)

## 1986年、7歳、長男の死

光富 健一

1979年8月、私が32歳のとき、長男が生まれました。

1981年9月、2歳1ヶ月のときに、川崎病に罹患し、カテーテル検査の結果、右の冠動脈には巨大な瘤が連続し、また、左の冠動脈には8ミリ大の瘤が確認されました。

1986年9月8日、小学1年生、7歳になったばかりの長男は、学校から帰宅した後、友達と公園で遊んでいる最中に、突然倒れ、救急車で病院に運ばれましたが、蘇生せず、そのまま死に至りました。

長男が生きていれば、現在33歳になります。長男の形姿は7歳までのままであり、33歳の長男を思い浮かべることが、私には出来ません。私は現在64歳になりました。

7歳までの長男の成長を見守った家族は、私の両親、妻、妻の両親、長女、次男です。私の父は、1982年に他界し、母は、2011年に他界しました。妻は63歳になりました。長男を非常に可愛がってくれた妻の父は、2004年に他界し、妻の母は、老人養護施設に入所しています。長女は、39歳、次男は、30歳になり、それぞれ一児を設け、家庭生活を営んでいます。

長男の死から26年、私たち家族は、7歳での長男の突然の死を、必死で受け止め、耐え続けて、今日まで歩いてきたように思います。長男が公園で倒れたとき、一緒に遊んでいた当時5歳であった次男は、未だに長男の倒れた瞬間を語ってくれます。長女は、長男の葬儀の際、私たちが泣き崩れた姿を心の中に焼きつけており、長男の死を反芻し、自身の生き方を反省したいと、結婚式で私たちに語ってくれました。妻は

長男の死の衝撃から、徐々に立ち直り、私たちと同様に、今日一日を大切に、生きることが出来るようになりました。

妻の母は、老人養護施設で、ほとんど寝たきりで一日を過ごしておりますが、若き日、7歳まで長男を常に養育し、泣きそして笑った日々の思い出を、自己の中で、どのように反芻しているのでしょうか。私にはすべてが悲しく、思い出されるばかりです。

1982年9月に「川崎病の子供をもつ親の会」が、浅井さん、今は亡き江種さんの呼びかけで、発足しました。私は、長男の回復と、健やかな成長を願い、即、会員登録し、川崎病について、川崎病に罹患した親たちと共に、歩んで行こうと考えました。

長男の死から3年後、1989年3月に、千葉県内の川崎病に罹患した多大な不安を抱える親たちと、「川崎病の子供をもつ親の会千葉県連絡会」を発会させ、その会の代表として、現在まで、私が務めさせていただいております。

発会式には、寺井勝先生をお招きして、ご講演を頂きました。そして、現在まで、定期的に川崎病講演会を開催しておりますが、次の先生方のご協力を頂きました。

寺井勝先生(4回)、太田文夫先生、石川広巳先生(2回)、丹羽公一郎先生(2回)、川崎富作先生(7回)、青墳裕之先生、岡島良知先生、野中善治先生、阿部淳先生(2回)、小穴慎二先生、和田靖之先生(2回)、三角和雄先生、中島弘道先生、地引利昭先生、中村好一先生、鈴木淳子先生、東浩二先生、本田隆文先生、菌部友良先生、安川久美先生、松原知代先生、江畑亮太先生、羽田明先生、濱田洋通先生。

川崎富作先生には、7回も千葉県に来て頂き、ご講演と医療相談をしていただきました。また、中村好一先生は、千葉市でのご講演を快くお引き受けいただき、わざわざ栃木県から朝早く、お出で頂き、「川崎病の疫学」についてのお話をいただきました。諸先生方に、感謝するばかりです。

1967年、川崎富作先生が「指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群(自験例50例の臨床的観察)」と題して、雑誌「アレルギー」に発表してから、2012年の現在で、45年経過しております。心臓後遺症の残存率、そして死亡率は確実に減少しておりますが、ここ数年の患者数は年間万人を越え、いたいけな乳幼児が、日々、罹患し続けております。しかも、その原因は、不明であり、私は、「なぜ」という思いでいっぱいです。

私は、1986年、第6回日本川崎病研究会に、親の会から、取材ということで派遣、参加いたしました。それ以来、26年間、毎年、この学会(研究会)に参加させていただいております。治療法は、確実に改善されております。しかし、原因究明に関しては、ほとんど、全くのお手上げの状況ではないでしょうか。

日本川崎病研究センターの総力を傾けて、原因の究明に向かっただけならば、日々祈念するばかりです。

(川崎病の子供をもつ親の会)

Japan Kawasaki Disease Research Center

Japan Kawasaki Disease Research Center

## 事務局から

### 【センター日報】

平成 24 年 5 月 11 日 平成 24 年度第 1 回理事会開催 6:00pm～（於:当センター）

平成 24 年 6 月 9 日 平成 24 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 24 年 6 月 9 日 平成 24 年度第 2 回理事会開催 17:00pm～（於:エッサム神田）

平成 25 年 3 月 8 日 平成 24 年度第 3 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 272】平成 24 年 3 月末現在

[正会員：109 名、4 法人、5 任意団体]：[賛助会員：150 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 24 年 9 月 15 日（土）16:00～ 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 32 回日本川崎病学会 平成 24 年 10 月 12-13 月（金・土）於:品川インターシティーホール  
会頭:小川俊一先生（日本医科大学小児科）
- ★ 第 30 回関東川崎病研究会 平成 24 年 11 月 10 日（土）15:00～ 於:武田薬品講堂  
事務局代表:今田義夫先生（日赤医療センター小児科）
- ★ 第 37 回近畿川崎病研究会 平成 25 年 3 月 2 日（土）13:00～ 於:テイジンホール  
会長:津田悦子先生（国立循環器病研究センター小児科）
- ★ 第 33 回東海川崎病研究会 平成 25 年 5 月 25 日（土）14:30～ 於:愛知県医師会館  
地下 1 階「健康教育講堂」 代表世話人:岩佐充二（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。(電話：月曜日・火曜日・水曜日・金曜日：午後 2 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

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:03-5256-1124