

# 日本川崎病研究センターニュースレター

(No. 35) 2018. 1. 1

発行：特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター

## 成年の初めにあたり

### 川崎富作

新年、明けましておめでとうございます。  
昨年は私が川崎病と出会って、50年という記念すべき年でした。半世紀がすぎ、川崎病の研究を通して多くの方々とめぐり会えたことに感謝しております。

私は神田にある日本川崎病研究センターには、毎週火曜日に通っておりますが、川崎病の患者さんの親御さんの電話相談を受けたり、川崎病の患者さんと間接的にでもかかわりを持っております。また、当センターには私が日赤時代の約50年前の患者さんだった方も訪ねてきてくださり、つもる話に花を咲かせました。

昨年の10月には、北里大学の石井正浩教授に機会をいただき、昨年も小児科学第四学年の学生に「川崎病発見50年」という演題で講義をして参りました。

また、昨年10月27日・28日には東京大学伊藤国際学術研究センターにおいて第37回日本川崎病学会・学術集会が東邦大学の髙橋啓教授会頭のもと開催されました。参加者も約430名、演題も146と過去最高を記録しました。川崎病学会では、Dr. Jane Burnsをはじめ各学会でお会いする先生方、懐かしい先生方など川崎病の研究に従事されている各地の先生方とも再会することができ、各先生方のご活躍を窺うことができ、とても嬉しく思います。

川崎病の全国調査は1970年以来2年に1回の間隔で行われてきました。当センター川崎病全国調査担当グループの自治医科大学の中村好一教授らによって最も新しい第24回川崎病全国調査が2015～16年の2年間の患者を対象に行われました。その結果、2015年には日本で川崎病にかかった子どもの数は過去最高の16,323人に達することがわかりました。罹患率も、年々高くなっています。また、日本よりも少ないですが、世界中で川崎病患者が発生しています。最新の治療法を用いても、どうしても巨大冠動脈瘤を持つお子さんが発生してしまいます。1日も早く原因を究明して、川崎病にかかるお子さんをなくすことが私の願いです。

さて、今年はお二人の会長、北里大学の石井教授、東邦大学の髙橋教授によって、第12回国際川崎病シンポジウムが6月12日から15日まで、パシフィコ横浜で開催されます。テーマは“Progress and Harmony in Kawasaki Disease”。世界各国から川崎病の研究者が参集する予定です。前回3年前にハワイで行われたシンポジウムから研究が進み、新しい研究結果が発表されることと思います。世界各地からお見えになる研究者たちとお会いし、その研究成果をお聞きすることを今から楽しみにしています。(当センター理事長)

## 川崎病と私の医師人生

尾内善四郎

### 1. 初めに

第37回日本川崎病学会（東京）が2017年10月27・28日、高橋啓会長の下で開催されました。若い研究者の熱心な発表を聞いているうちに、名古屋で開催した第3回日本川崎病研究会（日本川崎病学会の前身）（1983）の事が色々と目に浮かびました。その間、川崎病治療や病態が著しく進展しましたが、残念ながら原因は今なお不明のままです。ただその研究会で既にワークショップ「川崎病の長期予後」が設けられていたことに感慨深いものがあります。

### 2. 川崎病との出会い

昭和37年（1962）に小児科学教室に入局し、循環器学を志しました。先天性心臓病は勿論、後天性心臓病では第一位のリウマチ熱・リウマチ性心臓病に打ち込んでいました。1967に依頼原稿「総説；溶連菌感染症—リウマチ熱—」を書いていることから、まだ当時日本ではリウマチ熱が多発していたものと思います。

1973年、大学に川崎病第一例が入院しました。一週間、外来治療を受け、数日前からプレドニンの少量投与を受けていましたが改善なく、担当医が胸部レントゲン撮影を行い、心拡大で循環器専攻の私が呼ばれました。突然死する新しい病気との噂を聞いていたので、カテーテルペースメーカーを準備して待機していました。病状は安定してきたところ数日間の便秘に対し浣腸を施行、突然心停止となりました。両親の許しを得て解剖となり胸郭を開けたところ、拡張した心膜を透して、青紫色の心嚢液の充満を目にした時の驚きを今でも忘れ得ませ

ん。左主冠動脈瘤の破裂でした。それから40年余りの私の人生はこの重篤な病気に取り組むことになりました。丁度リウマチ熱が次第に影を潜め、変わって川崎病が後天性心臓病の第一位になろうとしている時期でした。

### 3. 川崎先生との出会い

川崎病で再び驚いたのは、治ったように見えて実は重大な後遺症を残していること知った時でした。その結果を1974年の日本小児科学会総会（大阪）のパネルディスカッションで、「急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群における心臓障害」と題して報告しました。同年、国際小児科学会（アルゼンチン）に参加して、「地方病」のシンポジウムに加えられました。この学会で偶々ラプラタ川べりを散歩していて、川崎先生と長崎大村市の出口雅経先生とお会いし、河畔でお茶を飲みながら初めてお話しし、以後40余年の長い間ご指導をいただくこととなりました。またこの発表を基にして冠動脈瘤造影を報告しました（*Circulation*, 1982）。

### 4. 川崎病研究の進展

川崎病は1982年から3回の多発年を経て、世間的にもよく知られた病気となりました。一方1984年に小倉記念病院（後、京都大学教授）の古庄巻史先生が大量ガンマグロブリン療法を導入して、川崎病治療は画期的に改善しましたが、今なお2-15%で冠動脈瘤に苦しむ小児が発生しています。その間、サイトカインなど免疫学の著しい発展に伴い、追加療法としてメチルプレドニン、インフリキシマブ、シクロスポリンA、血漿交換など検討されています。また神戸中央市民病院（後、大阪市大学教授）吉川純一先生により心エコー検査が導入さ

れ、患者の負担もなく、非侵襲的に反復して検査可能となりました（Circulation、1979）。さらに病理学的には10病日までに治療を終ることが推奨されていますが、心エコー検査により10日以前でも発生しうることも指摘されました（島津・尾内等、日児誌1981）。

さらに1996年、加藤裕久先生は川崎病の冠動脈瘤の自然歴をまとめ、川崎病研究の一里塚となりました。

## 5. 後遺症

後遺症を知った当初から、その治療が問題になりました。私たちは直ちにアスピリン+ワーファリン療法を開始し、血栓性閉塞のみならず、狭窄予防にも有効と報告しています（Circulation J, 2005）。

また離乳期家兎の実験的冠動脈炎で成熟に達しても冠動脈内膜に増殖型平滑筋細胞が存在し続け、高コレステロール食で粥状動脈硬化の発生を報告しました（劉・尾内等、日児誌1996）。さらに川崎病冠動脈内皮細胞の後遺症として、酸化ストレスで血管の伸展性の低下が問題になっています（八幡・濱岡, Kawasaki disease—2017）。冠動脈後遺症の有無にかかわらず、川崎病既往者は日常生活で、特に血管の健康を保つよう心掛けてほしいものです。

## 6. 現在の関心事

頭から離れないのは左主冠動脈瘤破裂で死亡した患児の事です。この病気が動脈のなかで特に冠動脈を犯す理由が明確ではありません。

私は初めて経験した剖検例における栄養血管血管炎がそのカギを握っていると考えて、冠動脈栄養血管説を発表しました（Chest, 1975）。そのユニークな起源と分布が冠動

脈の著しい病理変化（虚血性壊死）の原因であるとするれば、病態の解明・治療法・もしかしたら原因に迫る新しい戦略が期待できると考えています。後の川崎病研究の進展を期待しています。

（元京都府立医科大学小児循環器科）

*Japan Kawasaki Disease Research Center*

*Japan Kawasaki Disease Research Center*

## 川崎病はなぜ増え続けているのか？

阿部淳

### はじめに

昨年10月に開催された第37回日本川崎病学会学術集会（会頭：高橋啓教授）では、「川崎病はなぜ増え続けているのか？」をテーマにワークショップが持たれました。新たに川崎病を発症する子供達の数が増加し続けている現状において、その理由を探ることは同時に、川崎病の成因を明らかにする鍵にもなるはずです。ワークショップでは、5名の演者の先生方が各々の立場からこの問題にアプローチされて中身の濃い討論が行われました。本稿では、各先生方のご発表を紹介すると共に、川崎病の原因究明に向けての今後の可能性について述べさせていただきます。

### 川崎病の患者数は本当に増えているのか

鮎沢衛先生（日本大学）は自施設での最近の経験から、（1）受診時点での症状・検査値からみて軽症のうちにグロブリン療法を受ける患者が多くなった、（2）結果的に不全型の患者の比率が多くなった、ことを指摘されました。これに対して中村好一先生（自治医科大学）は全国調査の成績から、

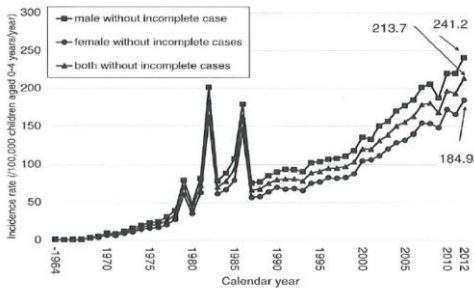


Figure 3. Incidence rate of complete Kawasaki disease in Japan, by calendar year and sex  
Makino M, et al. J Epidemiol 2015; 25 p239-245.

不全型川崎病の比率は高くなっているけれども、不全型を除いた定型的な患者の実数も増えていることを上図の通りに示されました。

私が不思議に思うのは、最近5年間の患者数は過去3回の全国的流行と比べて増えているのに、過去の流行時に感じたような「病棟が川崎病で一杯になった」感がないことです。鮎沢先生が言われる通り、早期に有効な治療が行われるようになって入院日数が短縮されたためでしょうか？あるいは過去の大流行の際に見られたような患者の同時多発や入院先病院への偏在がないためでしょうか？患者数増加の原因と直接関連するか明らかではありませんが、疫学的な検討をお願いしたいところです。

#### それでは増加の原因は遺伝？環境要因？

原寿郎先生（福岡市立こども病院）は、「ヒトのゲノムは短期間では変化しないので川崎病の増加は遺伝要因からは説明できない」ため、「内部環境要因としての生体内微生物叢」が重要な役割を果たしているのではないかと話されました。（1）ヒトの口腔内や腸内に棲息する細菌や真菌は宿主の免疫系の発達にも影響を与えること、（2）どのような細菌や真菌が棲みつき易いかは種々の因子（衛生状態、抗生物質、母乳/人工乳、食生活など）の影響を受けるが、

その内容が変化してきていること、などが川崎病の増加に関わる可能性について、最近の免疫学研究の知見をまとめられました。

一方、清水智佐登先生（カリフォルニア大学サンジェゴ校）は同じく環境要因説ではあるものの、（1）中国東北部から日本に運ばれてくるエアロゾルに含まれる何らかの抗原によって免疫反応が引きおこされ川崎病が発症する、（2）日本における患者数の増加は、ジェット気流の風向き変化や中国の産業構造の変化から説明できる、という「外部環境要因仮説」を提示されました。

期せずしてお二人とも、川崎病の増加の理由を「環境要因」から説明されましたが、お二人の立ち位置はかなり異なることがよく分かりました。どちらも仮説ですから、川崎病の「ファクト」に至るまで、まだまだ大きい道のりが存在するのは確かです。けれどお二人とも、各々の研究グループを率いて川崎病の原因探究を精力的に続けられていることは周知の通りです。疫学研究や免疫学的な研究を通じてふたつの仮説が実証されていくことを願います。

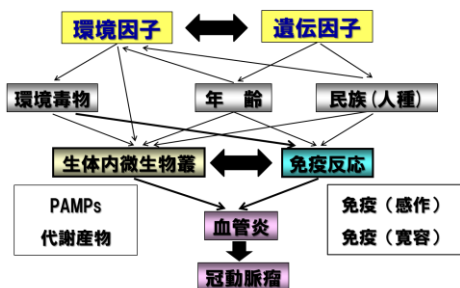
#### アレルギー疾患の研究から分かったこと

斎藤博久先生（国立成育医療研究センター研究所）は、川崎病と同様に近年、患者数が増加を続けるアレルギー疾患について話されました。（1）気管支喘息は、戦後の植林政策（スギ）や住環境の変化（ハウスダスト）による抗原量の増加が影響した、（2）環境中のエンドトキシン（細菌のかけら）が減少したためアレルギーを起こすIgE抗体が産生されやすくなった、（3）妊娠中や授乳中に鶏卵やピーナッツを食べないように指導したために逆に食物アレルギーの児が増加した、などの理由が考えられるとの

ことです。抗原量が多過ぎても、逆に少な過ぎてもアレルギーは増加する？鍵は、免疫系が本来もっている、アレルギーを生じる働き（感作）とアレルギーを抑える働き（寛容）のバランスにありそうです。ワークショップを通じて、川崎病が増え続ける現象は川崎病の謎そのものだけだということが実感されました。またこの謎に、多くの臨床家や研究者が挑まれていることも確かめられました。複雑に絡んだ糸をほぐすように、川崎病の謎が解明されていくことを願って止みません。

（国立成育医療研究センター研究所高度先

川崎病の病因は複合的な要素の組合せ？



進医療研究室)

Japan, Kawasaki Disease Research Center

川崎病とわたし

松本 紘毅

今回はニュースレターに寄稿する機会を賜り、誠に有難うございます。私は川崎病に罹患したのをきっかけに、成人の循環器内科医になりました。患者かつ医師としての私の経験についてお話しさせていただきます。

<川崎病の経過>

1987年、私は生後11ヶ月で川崎病に罹患し日本赤十字社長崎原爆病院に入院しました。入院は3ヶ月に及び、母の話では重篤であったようです。免疫グロブリン大量投与を受け病状は軽快しましたが、心エコー

検査で左右の冠動脈に瘤が出来たことが分かり、退院後も定期的に診察を受けていました。中学校に上がる際に改めて評価を行うこととなり、初めて心臓カテーテル検査を行ったところ、右冠動脈に中等瘤と狭窄を疑う病変を認め、アスピリンとチクロピジンの内服するようになりました。高校生・大学生の時にも再検査しましたが大きな変化はなく、その後は冠動脈CTでの観察となりました。

<学生生活>

小学生の頃はバレーボール部に所属し、県大会まで出場しました。しかし中学生になってからは一部運動が制限されるようになり（学校生活管理指導区分 E-禁）、部活動ではマネージャーとボール拾いをして過ごしました。中学受験に失敗したこともあり、人生は甘くないとこの頃身をもって学びました。そのまま地元の高校に進学し、何となく文系の仕事を志していましたが、「英語や歴史が好きだからこそ、理系に進みなさい」との高校恩師の言葉や、未だ原因の分からない川崎病の存在に後押しされ、最終的に医学部を志願しました。もうダメだろうと思いながら受けた大学受験の後期試験で、「あなたは今回ダメだったらどうしますか？」と面接官から訊ねられ、何年かかっても来ますと無心で答えたのは今でも覚えています。数年後、その際の面接官が心臓外科教授でいらっしやったことに気づきました。

<医学部入学～現在>

医学部の6年間は勉強や部活動、アルバイトの他、交換留学に携わり、海外からの留学生のお世話をしながら、私自身もアメリカ・スペイン・オーストリアの病院で研修

させて頂きました。

2010年に大学を卒業し、研修医として最初に配属されたのが循環器内科でしたが、仕事が終わるのは毎日夜中、ときどき終電にも間に合わず、薬もよく分からない、採血や点滴もままならない、という感じで毎日必死でした。夜中に心筋梗塞の緊急カテなんか絶対無理…とと思っていましたが、翌年もう一度研修する機会を与えられ、生死の瀬戸際から劇的に回復した患者さんや、急変時にも常に冷静な先輩方に影響を受け、最終的には循環器内科の道へ進むことに決めました。実はその後、卒後3~5年目の後期研修の方がずっと大変なものとなったのですが、同期に助けられながら何とか乗り越えることができました。現在は大学院で睡眠時無呼吸と心臓病の関連について研究を行いつつ、不整脈のカテーテル手術（カテーテルアブレーション）の勉強をしています。

<循環器内科の立場から>

近年カテーテル治療は大きく進歩しており、冠動脈の治療で使用されるステントは年々改良され、再狭窄が少なくなっています。一部の心臓弁膜症や先天性心疾患に関しては、開胸せずにカテーテル手術が可能となりました。その一方で、新しい薬も次々に開発されており、抗血小板薬や抗凝固薬の選択肢も増えています。ワルファリンは成人領域においては、主に心房細動の血栓症を予防するために使われてきましたが、2011年に最初の直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）であるダビガトランが発売され、現在4種類の薬が使用できるようになっています。ビタミンKと拮抗して作用するワルファリンと異なり、DOACは凝固因子に直

接作用するため、食事制限や薬の相互作用が少なく、頻回に凝固活性（PT-INR、APTT）の採血モニタリングを行う必要がありません。川崎病冠動脈瘤でもいつか適応にならないかな…とっていますが、心房細動と異なり治験が進みにくいようにも思います。私のはじめてカテーテルを受けた頃から、小児科から循環器内科への橋渡し（Transition）が課題と伺っていましたが、今も多くの冠動脈瘤の患者を小児循環器の先生がフォローして下さっていると思います。私自身は大学卒業まで長崎大学小児科の本村秀樹先生にお世話になりました。現在は冠動脈CTの先生にご相談したり、先輩にトレッドミル運動負荷検査に立ち会って頂いたりしながら、薬を忘れないように毎日を過ごしています。将来は、循環器内科医として川崎病の診療に携われたらと思っています。

大学3年生の頃に、事務局で川崎富作先生から直接お話を伺う機会を賜り、大変貴重な経験となりました。私が子供の頃からずっと活動を続けていらっしゃる親の会の浅井様、長崎原爆病院の馬場史子先生、長崎大学の太塚先生・宮副先生・本村先生・山本先生・手島先生に、この場を借りて御礼申し上げます。

（順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学講座・心血管睡眠呼吸医学講座）



Aiko Shimojima ツバキ

## 事務局から

### 【センター日報】

平成 29 年 5 月 19 日 平成 29 年度第 1 回理事会開催 6:00pm～（於:当センター）

平成 29 年 6 月 3 日 平成 29 年度総会と研究報告会（於:エッサム神田）1:30pm

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 29 年 8 月 25 日 平成 29 年度公募研究選考委員会開催 5:00pm～（於:当センター）

平成 29 年 8 月 25 日 平成 29 年度第 2 回理事会開催 6:00pm～（於:当センター）

平成 30 年 3 月 9 日 平成 29 年度第 3 回理事会開催予定 6:00pm～（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】平成 29 年 12 月末現在

[正会員：86 名、3 法人、4 任意団体]：[賛助会員：122 名、2 法人、0 任意団体]

### 【研究会・国際シンポジウム】

★ 第 42 回近畿川崎病研究会 平成 29 年 3 月 3 日（土）13:00～ 於:グランフロント大阪  
会長:白石 淳先生（京都第一赤十字病院循環器内科）

★ 第 38 回東海川崎病研究会 平成 30 年 5 月 19 日（土）14:30～ 於:名古屋国際センター  
代表世話人:加藤太一先生（名古屋大学小児科）

★ 第 37 回関東川崎病研究会 平成 30 年 9 月 22 日（土）14:00～ 於:日赤医療センター  
事務局:土屋恵司先生（日赤医療センター小児科）

★ 第 38 回日本川崎病学会 平成 30 年 11 月 16 日～17 日（金・土）於:和歌山県民会館  
会頭:鈴木啓之先生（和歌山県立医科大学小児科）

★ 第 18 回北海道川崎病研究会 平成 30 年 月 日（土）予定 於:  
代表世話人:布施茂登先生（NTT 東日本札幌病院小児科）

★ 第 12 回国際川崎病シンポジウム 平成 30 年 6 月 12 日(火)～15 日(金) 於:パシフィコ横浜  
会頭:石井正浩先生（北里大学医学部小児科）

:高橋啓先生（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科）

**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：火曜日：午後 1 時～ 3 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:03-5256-1124

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