

日本川崎病研究センターニュースレター

(No.19) 2010. 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。

一昨年、No.14 (2007.8.1 発行) に国立感染症研究所ウイルス部の水谷哲也先生に、水谷先生のグループにより開発された RDV 法(Rapid Determination System of Virus Sequence)を使つての川崎病原因ウイルス(仮説)の追及に関して書いて頂きましたが、まだ原因ウイルスは発見されていません。

今回は同じく国立感染症研究所の病原ゲノム解析センターの黒田誠先生から、「最先端網羅配列解読により川崎病病因論に迫る」と題して一文を頂きました。お二人の今後の研究の発展を大いに期待したいと思います。

また、川崎病の研究にとって重要な疫学調査は、自治医科大学公衆衛生学教室が中心になって、厚生省(当時)川崎病研究班発足(1970年)当初から2年毎に実施されています。その第20回調査成績の速報が担当の屋代真弓先生から寄せられました。このような調査は、将に筆舌に尽くしがたい努力が必要で、担当の屋代先生に心から感謝の意を表します。其れによりますと患者数はこの4年間では毎年1万人を超えており、予防法の確立も急務と胸を痛めます。

本年もどうぞよろしくお願ひ申し上げます。

(当センター理事長)

ニュースレターNo.19をお届けいたします。

ご意見ご感想をお寄せ下さい。

「最先端網羅配列解読により

川崎病病因論に迫る」 黒田 誠

川崎病病因論においては様々な感染症起因説が提唱され、また多くの疫学調査も感染症が主体であると示唆していますが、それも仮説のうちに過ぎず、より多面的な研究方針を持って病因解明に取り組むべき課題だと思っています。これまでの感染症仮説の歴史を振り返りますと、患者特有の免疫応答(TCR V β レパートリー)が見られるため、細菌のスーパー抗原が関与していると推察されてきました。残念ながら細菌が血液等から分離されない事と、咽頭・呼吸器疾患の第一選択抗菌薬では奏効しない事実から、様々な仮説が確定されないまま現在に至っています。抗菌薬の効かないウイルス(細菌とは異なる)も候補に挙げられますが、患者さんの血清は何かしら細菌感染が生じていることを示唆しており、処方抗菌薬に耐性で培養困難な細菌の可能性が挙げられます(ウイルスとの混合感染を含む)。

現在、患者さんの同意を得て、急性期血清、咽頭拭い液、リンパ節等から網羅的に塩基配列(DNA および RNA)を解読し、奥の奥に潜んでいるかもしれない病原体候補を探しているところです。日本に数台しかなかった次世代シーケンサー(illumina GA II)を用い、患者ヒト配列を含んだ状態で丸ごと解読し、培養できない病原体も網の目に引っかける手法です。ヒトゲノム配列全部を解読できませんが、1000

万本の解読配列の内、1%程度（数万本）は様々な細菌種、特に腸管フローラの混合物の塩基配列として検出されました。

好発年齢である6ヶ月から2歳児までは様々な感染症にナイーブであり、粘膜バリアーは成人と比べて脆弱です。乳幼児の腸管フローラは、度重なる細菌感染・抗菌薬の外的な影響を受け、様々な細菌種が入れ替わりながら紆余曲折を経て健全なフローラが形成されます。ヒトの全細胞数が60兆個であるのに対し、腸管フローラの総数はおよそその10倍以上存在し、その構成細菌種も個人個人で違うことから、細菌集団による“臓器”と考えてもおかしくありません。先日、順天堂大学から、消化管・複数細菌によって発症するとの報告がありました。どの細菌種の組合せが発症に決定的なのか議論の余地がありますが、腸管フローラが重要であることは我々が解析した結果と一致しているものと思われれます。

川崎病に話を戻します。川崎病では抗原刺激に対して不適切な免疫応答が生じていると想定されます。仮に細菌が“集団”で悪さをするのであれば、その侵入戸である咽頭・腸管バリアーの破綻が一番怪しいと推測されます。私どもの研究は配列解析しただけに過ぎませんが、血清、リンパ節には常在しない腸内細菌群を検出しています。全身性血管炎で血管の透過性が亢進し、粘膜バリアーを通過した細菌群は、縦横無尽にその抗原を全身にばらまいた結果、配列が検出されたのかもしれませんが。ただ、一般的に培養可能な菌ばかりなのに、培養検査はいずれも陰性です。ここで、2点ほど疑問が生じます。

・ 粘膜バリアーを破綻させた原因は？

検出された細菌種だけで発症する可能性は低く、

症例によって異なる初動因子（トリガー）が関与し、川崎病に至ったと想定されます。既知のウイルス・細菌感染等がトリガーとなり、患者固有の遺伝子疾患もしくは複合的な病原体が重篤化に繋がったとする仮説です。

・ 培養検査が陰性なのに、なぜ重篤な川崎病になるの？

多様なトリガーによって粘膜バリアーの一部が決壊し、細菌集団が血流に侵入しやすくなったと想定しています。事実、患者末梢血の好中球にグラム陰性菌のエンドトキシン（LPS）が優位に結合しているとの報告があり、無菌的な血液に細菌由来抗原が存在していたことを示しています。つまり、継続的にエンドトキシン等の毒素が血流に流入し、病態を悪化させるのではと想定しています。

先日の順天堂大によるプレスでは、高γグロブリン療法不応患者で抗菌薬が奏効したとあります。感染症の関与を示唆した報告であり、新たな治療法が提案されたと思います。しかしながら、「他研究施設で再検証してほしい」との親の会・浅井代表のコメントにもあるように、病因論として決定的かどうか未だ道険しい状況に変わり有りません。

小児200人に1人発症すると言われる川崎病は当事者である親御さん、そして未来のご両親にとって不測の事態として降りかかってきます。基礎・臨床研究の進展が刻一刻と切望される事態でありながら、“原因”が掴めない故に的確な予防法がありません。新川崎病病因解明チームの一員として、患者さんの実態を最先端技術で出来る限り理解し、真実を掴みたいと考えています。私は感染症起因説を支持しておりますが、それにこだわるつもりはありません。感染症は増悪因子であり、根本的な病因はもっ

と奥深いところにあるような気がしてならないのです。(国立感染症研究所 病原体ゲノム解析センター)

第 20 回川崎病全国調査を終えて

屋代真弓

○第 20 回川崎病全国調査結果

先日、名古屋での川崎病学会でもご報告しましたが、今回 2007 年～2008 年の患者を対象に実施した第 20 回川崎病全国調査成績がまとまりました。お忙しい中、ご協力いただきました全国の小児科医各位に感謝申し上げます。

今回の対象施設は 2,102 施設、回収率は 73.3% でした。2 年間の患者数は、2007 年 11,581 人、2008 年 11,756 人のあわせて 23,337 人で、前回の調査と合わせると 4 年連続で 1 万人以上の患者が報告されたこととなります。この 2 年間の患者数は史上第 1 位で、過去 19 回に報告された患者を含めると 2008 年 12 月末までの患者数は、合計 249,019 人 (男 144,350 人、女 104,669 人) となりました。罹患率も近年増加傾向が目立ち、2007 年人口 10 万対 215.3、2008 年は 218.6 となっており、両年ともに流行年の 1982 年を抜いて史上最高値を記録しました (表 1)。その他の疫学像等、第 20 回川崎病全国調査の詳細については自治医大のサイト、川崎病のページ「<http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasaki.html>」をご参照ください。

○全国調査の情報収集の流れ

第 20 回全国調査を例にとり、調査の流れを示してみます (図 1)。対象施設の選定から結果公表までの一連の作業 (調査票依頼、回収、入力、集計、解析) にはかなりの期間を費やします。発送から回収までの作業は、教室のアルバイトの方たちの手を借り、数ヶ月間にわたり、

調査票と格闘することになります。第 18 回調査からは、Excel ファイルで提出するという方法、第 20 回調査ではインターネットサーベイランス協力施設を対象に、すでに登録された Excel データに調査項目を追加入力して提出するという方法も取り入れたため、最終的に 3 通りの Excel データをひとつにまとめるという作業が加わりました。ただ、一連の作業をすべて事務局で把握しているため、精度の高い調査結果となっていると思います。

○川崎病全国調査との出会いとデータの変遷

さて、このような一連の作業を強いられる? 「川崎病全国調査」と私との出会いは、遡ること 24 年、1985 年になります。翌年には、第 3 回目の全国規模の流行があり、翌々年に第 9 回全国調査が実施されました。それから、2 年に 1 度ずつ、いつの間にか 12 回もの全国調査を経験しました。第 9 回～第 10 回調査は DOS BASIC プログラムを作成し入力しました。第 11 回調査からは市販のソフト dBaseIIIPLUS により入力し、これが患者データベース登録の基礎となり、Hitac M-220H により作成してあった第 1 回～第 8 回調査データ、DOS BASIC プログラムで作成した第 9 回～第 10 回調査を統合し、第 1 回に遡り、調査票に戻って登録されていなかった患者情報のすべての入力を行ない、第 1 回～第 12 回調査の患者データベースを一本化させました。当時は大きなデータの扱いはとても困難で、保存・管理に労力を費やしました。第 13 回調査からは入力の作業は業者に委託し、第 15 回全国調査までは、テキストファイルから dBaseIIIPLUS に変換して、患者ファイルを作成しました。第 16 回調査からは、Windows の普及により、Microsoft Office Excel、Microsoft Office Access を使用し患者ファイルを作成していま

す。集計は、追加コードを作ったり、条件つきのクロス集計などが可能なため、プログラムを作成して行っています。第15回調査まではDOS BASIC を使用していましたが、第16回調査からはWindowsのF-Basicを使用しています。このソフトは有り難いことに、現在Windows XPでも動いてくれています。こうして、全国調査データは、互換性の問題、Windowsの導入、西暦2000年問題などが次々にのしかかりましたが、コンピュータ時代の波をくぐり抜け、完成したといえます。私にとっても「川崎病全国調査」は、まさにパソコンの進化の波についていく救世主であったという感じです。

○全国調査データの活用のすすめ

そして現在、第1回～第20回調査データについてもMicrosoft Office Accessから、Microsoft Office Excelなどのファイルに順次変換し、集計までできるようにデータベースが整っています。登録条件をつけて抽出したり、施設を選定してデータを抽出することも可能です。これらの貴重な財産でもある川崎病患者データは、全国の小児科の先生方のご提供によるもので、ひとえに小児科医各位のご支援とご協力の賜であります。是非、このデータを先生の元に還元させていただきたいと常々考えています。さらに、第21回全国調査がまとまる2010年は、1970年に実施された全国調査から40年が経過することになります。40年間の集大成を本にまとめあげることが事務局として大きな次の目標でしょ

うか。

○最後に

このような貴重な仕事に携われる機会を与えていただいた柳川洋先生をはじめ、お会いするたびに感謝とねぎらいの言葉をかけてくださった川崎富作先生、そして全国調査ではたくさんのご支援のメッセージをいただいた諸先生方に心から感謝申し上げます。また、今後とも、川崎病全国調査に絶大なるご協力とご理解をお願いするとともに、「川崎病」の1日も早い原因究明にお役に立てるよう、私なりに努力していきたいと思っています。最後に、常に傍らで見守り、支えてくださった中村好一先生、上原里程先生に心より感謝致します。(自治医科大学公衆衛生学)

表1 川崎病患者数と罹患率の推移

	年次	患者数	罹患率	順位
第1回目の流行	1979	6867	78.0	
第2回目の流行	1982	15519	196.1	3
第3回目の流行	1986	12847	176.8	6
罹患率が第3回目の流行を超える	2005	10041	181.0	5
	2006	10434	191.4	4
罹患率が200を越える	2007	11581	215.3	2
罹患率が史上最高	2008	11756	218.6	1

図1 第20回全国調査の流れと情報処理の概要

1. 第19回患者リストの作成 2008.8月
 - ↓ 最新の全国市町村要覧データを用い、市町村コードから患者住所を追加し依頼時同封用の患者リスト(前回の調査で患者の報告があった施設ごと)を作成。
 - Microsoft Office データベースソフト Access の report フォーマット使用

2. 調査対象施設の選定と名簿作成 2008.9-10月
↓ 100床以上で小児科を標榜する施設、および100床未満でも小児科専門病院を選定。前回の調査で使用した医療機関リストから現在までの変更を更新したもの。
3. 調査票一式の印刷と郵送 2008.11-2009.1月
↓ 依頼状、調査票、診断の手引き、第19回患者リスト、返信用封筒を印刷、郵送。
※サーベイランス参加施設へはメールでも依頼。
4. 調査対象施設から問い合わせへの対応 2009.1-2月
↓ メール、電話、文書等で回答。
5. 未回答施設への再依頼 2009.3-4月
↓ 2回実施。1回目は調査票、診断の手引きを同封。2回目は葉書、19回調査で患者が多かった施設には、調査票、診断の手引きを同封。
6. 意向確認 2009.6月
↓ 19回調査で患者が多かった施設には、提出の有無を往復葉書で確認。
7. 調査票の点検・確認・コード化 2009.2-7月
↓ 記入ミスの点検、施設への再確認。市区町村コードの記入。
8. 磁気媒体で提出データの点検・確認・コード化 2009.2-7月
↓ 入力ミスの点検、施設への再確認メールを迅速に実施。市区町村コードを入力。
9. データ入力 2009.5-7月
↓ 調査票の患者データを磁気媒体へ入力(業者)、施設データの入力(事務局)。
10. 提出データの一本化 2009.7月
↓ 磁気媒体で提出のデータと業者入力データの本体化。
11. 電算機による論理チェックと訂正 2009.5-7月
↓
12. データベースの完成 2009.7月
↓ コード表の作成。
13. 集計用ファイルの作成 2009.7-8月
↓ データを集計用に変換。加工変数の作成。
14. 集計プログラムの作成 2009.7-8月
↓
15. 集計解析 2009.8月
↓
16. 調査報告書作成 2009.8-9月
17. 協力医療機関への還元 2009.9月
18. 結果の公表

事務局から

【センター日報】

平成 21 年 5 月 8 日 平成 21 年度第 1 回理事会開催 6:00pm～（於:当センター）

平成 21 年 6 月 6 日 平成 21 年度第 2 回理事会開催 12:30pm～（於:東京 YWCA）

平成 21 年 6 月 6 日 平成 21 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 21 年 10 月 30 日 平成 21 年度（財）生存科学研究所川崎病研究会・平成 21 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 22 年 3 月 19 日 平成 21 年度第 4 回理事会 5:00～ 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 276】平成 21 年 12 月末現在

[正会員：106 名、3 法人、5 任意団体]：[賛助会員：158 名、3 法人、1 任意団体]

【研究会・講演会】

★ 第 34 回近畿川崎病研究会 平成 22 年 3 月 13 日（土）13:00～ 於:テイジンホール
会長:三谷義英先生（三重大学大学院医学系研究科小児科）

★ 第 30 回東海川崎病研究会 平成 22 年 6 月 12 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:武田紹先生（聖隷浜松病院小児科）

★ 第 26 回関東川崎病研究会 平成 22 年 6 月 19 日（土）13:00～ 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 10 回北海道川崎病研究会 平成 22 年 9 月の何れかの（土）を予定
代表世話人:濱田勇先生（札幌徳洲会病院小児科）

★ 第 30 回日本川崎病学会 平成 22 年 10 月 10-11 日（日・月）於:国立京都国際会館
「アネックスホール」 会長:濱岡建城先生（京都府立医科大学小児科）

★ 「川崎病の子供を持つ親の会」問い合わせ先： Tel:044-977-8451 浅井 満（代表）

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

日本川崎病研究センターニュースレター

(No.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

