

日本川崎病研究センターニュースレター

(No. 31) 2016. 1. 1

発行：特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター

申年の初めにあたり

川崎富作



毎年、新年を迎えるたびに、“今年こそは川崎病の原因をはっきりさせて、予防法を確立したい”と祈念していますが、残念ながら今のところ、その目標を達成することができておりません。

昨年の2月には、第11回国際川崎病シンポジウムが、ハワイのホノルルで開催されました。会長は、シカゴ、ノースウエスタン大学の Anne Rowley 先生とトロント小児病院の Brian McCrindle 先生のお二人の Co-Chair でおこなわれました。25カ国から416人が参加し、活発な討論が行われました。また、昨年10月には、鹿児島市立病院の野村裕一先生を学会頭とし、第35回日本川崎病学会・学術集会が開催されました。

川崎病研究の初期の段階で、私が公衆衛生院、疫学部の重松逸造先生に川崎病について説明したところ、重松先生は大変興味をもってくださり、弟子の柳川洋先生と共

に、川崎病の疫学調査を実施されました。川崎病は初め“死なない病気”と考えられていましたが、疫学調査の結果、突然死例の存在が明らかとなりました。突然死例はいずれも解剖所見で、全身の血管炎の結果、心臓の冠状動脈に動脈瘤ができて、突然死をまねくことがわかりました。

その後、川崎病の全国調査は2年に一度行われ、1980年、1982年、1986年には3回の大流行が認められました。そして、川崎病の患者数は徐々に増加し、最新の第23回全国調査の結果が昨年9月自治医大の中村好一先生のチームから報告されました。その結果、2013年には15,696人、2014年には15,979人の患者数が報告されました。この数字は、これまでに報告された最高の数字を記録しました。

私が川崎病を初めて報告してから、50年余りが経ち、今まで多くの研究者がそれぞれの立場から原因論の仮説を報告されてきましたが、残念ながら未だに原因は不明であります。

今年こそは、なぞを解き明かす糸口がみつけれられることを期待しています。

(当センター理事長)

ニュースレターNo.31をお届けいたします。
ご意見ご感想をお寄せ下さい。

川崎病の原因について

鈴木啓之

1. はじめに：

川崎先生が、川崎病の第 1 例目を 1961 年(昭和 36 年)に経験され、50 例のまとめをアレルギー誌に発表されたのが 1967 年(昭和 42 年)でしたので、本年(2016 年)でそれぞれ 55 年、49 年が経過したことになります。この間、1979、1982、1986 年に 3 回の大流行を経験し、その後は少子化にもかかわらず罹患患児数は右肩上がりの傾向が持続しています。10 年前の 2004 年では、患者数は 9,992 人であったのに対して、直近の第 23 回全国調査によると、2014 年には 15,979 人に達し、0~4 歳人口 10 万対罹患率 308.0 で史上最高となったと報告されています。一方、このように増え続ける川崎病ですが、その原因は、今なお不明のままであり、川崎病の撲滅を願う私たちにとって病因解明は最重要課題です。今回、川崎先生から“川崎病の原因に関する原稿を”とのご依頼がありましたので、私なりの考えを述べてみます。

2. 川崎病病因仮説の満たすべき条件：

疫学の側面から川崎病の病因を考える時、①患者発生数に季節的な変動があり、一定の規則性があること、②今までに大流行と呼ばれる全国的な患者発生数の増加が 3 回(1979 年、1982 年、1986 年)あったこと、など病因に感染症を示唆する現象が数多くあります。一方、①容易に水平感染しない、②再発があるなど非感染症の特徴も併せ持っています。川崎病病因仮説は、このように感染性因子と非感染性因子の 2 つの相反する特徴を説明できなければなりません。

臨床の側面から川崎病の病因を考える

時、川崎病の診断が 6 つの主要症状から可能となることから、その病因仮説がこれらの症状を惹起し得るかどうかも重要なポイントであると考えています。動物実験で組織学的に血管炎・冠動脈炎を惹起できたとしても、川崎病の臨床症状を伴う川崎病血管炎と同一であるかどうかの検証が必須です。もちろん、ヒトで認める発疹・リンパ節腫大・粘膜症状・四肢末端の変化が、川崎病血管炎を発症した動物実験でも再現できるかどうかは種の違いもあり、そう単純なことではありませんが、大切な視点であると考えています。しかしながら、これまで動物実験での血管炎や冠動脈炎発症を認めたとする論文で、このような動物での臨床症状に言及したものは極めて少ない状況です。従って、動物実験での血管炎と川崎病血管炎の同一性については常に意識しつつ判断することが必要であると考えています。

3. 我々の病因仮説：

川崎病の病因論に関する最近の国内・国外の研究動向は、大きく 3 つに分類されます。1 つは、ウイルスや細菌そのものを原因とする conventional antigen 説、2 つ目は、主に細菌などが産生するスーパー抗原(SAg)説です。さらに、近年、川崎病患児血清中に 4 種の細菌由来の特異物質(microbe-associated molecular patterns [MAMPs])を見出し、これらの特異物質が、自然免疫系のパターン認識受容体を介して川崎病を発症させるとする自然免疫説が、3 つ目の説として新たに報告され注目されています。しかしながら、いずれの説もまだ川崎病の病因として確定するに至っていません。

我々は、従来から SAg が川崎病発症のトリガーであるとの立場からデータを示し発言してきました。我々の SAg 説全体像の詳細は論文に譲りますが (Prog Med:31:1688～1691, 2011)、以下に要約を記します。SAg 暴露から川崎病血管炎発症へのプロセス (仮説)には 3 つの大きな関門があると推定しています。まず、①SAg に暴露されること (感染性因子)、②暴露された小児がその SAg に親和性の強い遺伝子多型や HLA を有していること (非感染性因子)、③さらに、その小児が冠動脈血管平滑筋に対する autoreactive T 細胞クローンを有していることの 3 つの関門です。この仮説からは、川崎病が容易に水平感染はしないことや複数の SAg (感染性因子) がトリガーになり得ることから再発の可能性も説明でき、非感染性因子が関与することなど疫学的な特徴を説明できると考えています。さらに、川崎病の主要症状は、SAg によって惹起し得ることなど臨床的な面も説明できます。しかし、この仮説にも課題が多く残されています。川崎病発症に複数 SAg トリガーが関与するとの説を証明するためには、まず“患児が SAg に暴露された”事実を示すことが必須であり、そのためには SAg を産生する病原体、および SAg を患児から分離することが最も重要であると考え、現在も継続して追求中です。

4. 今後の展開

近年報告された自然免疫説は、非常に注目されており、今後の展開に期待したいと思っています。と同時に、我々も SAg 説を一步ずつ証明すべくさらなる努力を継続したいと考えています。川崎病治療法が進歩して、冠動脈病変発症を“ゼロ”に近づけ

る努力は重要であることに異論はないのですが、川崎病病因解明はその発症を阻止できる道を切り開くことであり、すなわち川崎病撲滅への道であり、その実現に向けて全力で取り組んで行きたいものです。

(和歌山県立医科大学小児科)

Japan Kawasaki Disease Research Center

Japan Kawasaki Disease Research Center



Aiko Shimojima

サクラ

川崎病の原因について

尾内善広

ニュースレターに寄稿する貴重な機会を頂戴いたしましたので、僭越ながら川崎病の原因についての考えを述べさせていただきます。

現在のところ川崎病の発症には何らかの病原体の感染が誘引となっているという考え方が主流であり、私もそのように考えております。さて、このシナリオが正しいとした場合の川崎病の原因とは何だというのがふさわしいでしょうか。

例えば、インフルエンザの原因はインフルエンザウイルスだ、と述べて反論を受けることはないはずです。麻疹についても同様です。では、I 型糖尿病の原因はエンテロウイルスだ、と言うとどうでしょうか？ 私には違和感があります。理由の一つは発症の有無に関与する宿主側の要因の大きさが違うことではないでしょうか。100%とは言いませんが、インフルエンザ、麻疹の感受性は大半の人が有していると思います。一方、エンテロウイルス感染が I 型糖尿病発症の契機になるのは、一部の感受性のある子どもに限られるはずです。二つ目として、その感染因子をターゲットとした治療や予防が有効かそうでないかということも大きいのではないかと考えています。『エンテロウイルスなどに感染した際に遺伝的に感受性のある宿主に惹起された自己免疫機序により膵β細胞の破壊が生じ、インスリン産生障害を招くこと』が I 型糖尿病の原因である、という方が私はしっくり来ます。川崎病の病原体がエンテロウイルスのようにありふれたものであるのか、感染する機会自体がそれほど高くないものなのかは分かりませんが、何らかの病原体の感染から血管炎の成立までの過程を原因と捉えることが妥当なのではないかと考えています。

川崎病の病原体の探索が正面からのアプローチだとすれば、私が専門としている川崎病になった患者さん側の要因、つまりその患者さんが持っていた川崎病へのかかりやすさ（体質）のもとになる遺伝要因を明らかにする研究は、病因に対する側面あるいは裏面からのアプローチといえると思います。I 型糖尿病においても、遺伝要因の

研究は欧米を中心に古くから大規模に行われています。

私はヒトゲノムの解読から全ての遺伝子を候補とみなし対象にするゲノムワイド研究が実現化した時代に運良く研究ができた結果、ITPKC、CASP3、BLK、CD40、HLA クラス 2 といった川崎病への罹患しやすさに関連する遺伝子（罹患感受性遺伝子）を明らかに出来ました。別の国際共同研究組織から発表された FCGR2A 遺伝子と川崎病との関連が日本人でも見られることを確認いたしました。関連が十分に有意で、さらに別の集団で関連の再現性がある（HLA クラス 2 に関しては日本人でのみ）ということで、現時点ではこれら感受性遺伝子として確かなものは上記 6 つの遺伝子領域のみです。少数ですが、「確かな」と、いえることは非常に重要で、自信を持ってさらに先へと進むための足場にすることができます。

これらの遺伝子のうち BLK、CD40、FCGR2A については関節リウマチなど他の病気との関連が既に知られていたことも重要な知見なのですが、私は ITPKC と CASP3 の関連が川崎病に限定されるという点を特に重要視しています。川崎病が他の病気と決定的に異なる部分、おそらくそこは既存の病因論の概念に収まらない、故に謎の解明を難しくしている部分に関わっているような気がするのです。この 2 つの遺伝子が川崎病の発症にどのように寄与しているか、を明らかにできれば、川崎病の謎の解明が大きく前進すると考えています。また、ITPKC と CASP3 は他の遺伝子とは異なり、川崎病の発症リスクだけでなく、罹患した際の重症化リスクにも関連してい

ますので、冠動脈病変発生への画期的な対策の開発に繋がることも期待しています。

遺伝要因は受精卵の段階から生涯基本的には変わることがないので、因果関係においては常に“因”の側にあり、疫学研究で問題となる因果の逆転の心配はありません。しかし、疾患発症における原因と結果とは大きな点と点といった単純な関係ではない、小さな因果関係の連続の結果だといえます。しかも一本の連続したつながりではなく、途中で枝分かれや合流がある複雑な集合体のようなものです。学会等でも述べることが多いですが、まだ未発見の遺伝要因は他にもたくさんあり、集団内にありふれたコモンなものから患児に特異的な遺伝子変異と呼べるものまで幅広く見出していく努力が必要です。

DNA の塩基配列の変化によらず、染色体を構成する DNA やヒストンのメチル化などの修飾（エピゲノム変化）による遺伝子発現の変化は発生・分化の場面で生理的に起こりますし、さまざまな環境の影響によって起これば時に疾患発症に結びつきます。もしかしたら、川崎病が先進国に多く、罹患率が上がり続けている理由として胎児期から病原体の感染までの間の何れかの時点で発症に関わる重大な環境の影響があるのかもしれない。ヒトでは疾患発症におけるエピゲノム変化の影響の評価を直接することは容易ではありませんが、動物モデルにおけるこの領域の研究の進歩も待たれるところです。

動物モデルといえば、ヒトランゲルハンス氏島（ラ氏島）移植マウスにエンテロウイルスであるコクサッキーウイルス B を感染させると、マウスに高血糖が起き、取り

出したラ氏島からウイルス RNA が検出されたという論文（Gllagher ら Diabetes 64 (4) 2014）に非常に感銘を受けました。このような、動物の組織を一部ヒトのもので置き換える技術が確立しつつありますが、是非川崎病でもそのような展開を期待しています。

以上、川崎病の病因についての雑感のような考えを述べさせていただきました。ゴールが何メートル先にあるのか分からないのですが、いつかトンネルが開通するののごとく、病原体の追究から得られた知見と遺伝要因の追究から得られた知見が結びつく日が来ることを信じて研究を続けたいと思います。

（千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学）

Japan Kawasaki Disease Research Center

Japan Kawasaki Disease Research Center

親子で原因不明の病気に

遠藤洋子

1974 年秋、当時 3 才 4 ヶ月の三女が突然の高熱。翌日には首のリンパ節が腫れ、おたふくと診断されました。しかし、たまたま上京していた母が「おたふくなら、あんなに痛がるはずがない。」と、9 人を育てた自信からか、そういつて帰郷しました。そして 3 日目、両目がまっ赤に。かかりつけの小児科医は、川崎先生とは旧知の仲であり、後に日赤の小児科部長をされ、私たち会としてもお世話になった故大川澄夫先生の父上でした。日赤でこの病気の研究をしているからと、即紹介状を書いて下さい

ました。初めての病院で娘を抱きかかえ、不安いっぱいでした。結果、とにかく脱水状態なので入院ということになり、そこで担当医から「川崎病です。」と、初めて耳にする病名を告げられました。川崎病がわかって 10 年くらい。まだそんなに多く罹っていない中、3 日目に川崎病と診断され治療を受けられたことは、幸せなことでした。

当時はエコーはなく、心電図とレントゲン。薬はステロイドでした。53 日と長い入院生活でしたが、後遺症もなく無事退院しました。が、その後「胸が痛い。」と言い出すようになり、カテーテル検査を受けた結果、「左冠動脈狭窄」と言われ、アスピリンを始めました。幼稚園から小学校にかけ運動制限もありましたが、プール以外はほとんど皆と一緒に行動しました。そんな時期はほんとうに心配しました。その後の検査で異常なしということがわかりほっとしました。当時は検査の内容を読み取ることすら難題だったようです。川崎病後は殆ど病気をすることもなく、バレエ、バスケット、吹奏楽などを楽しみ、現在 44 歳になった娘は、4 人の子どもの母親です。

1982 年、浅井さんが代表を務める「川崎病の子供をもつ親の会」が設立されました。当時情報も少なく、不安いっぱいの親達にとってとても心強い存在だったと思います。時々、浅井さんはお医者さんだったかしらと思うほど、川崎病を学び、患者の親の心をも救って下さっています。同時期、日赤にも親の会（せせらぎ会）が設立されました。全国の親の会は父親が中心の会ですが、せせらぎ会は母親の集まりでした。最近は大分縮小されていますが、今でも毎年川崎

先生や菌部先生と新年会をしています。それも一品持ち寄りのささやかな、でも盛大で楽しい新年会です。せせらぎ会の一番大きな行事は救急法の講習会。復習が大切と、会員の養護の先生が毎年開いて下さいます。

実は私は 8 年前、原因不明の神経難病ジストニア（筋肉の付随意運動）に罹りました。川崎病でガンマグロブリンが効かないお子さんがいるように、私も「ポトックス」と言う注射が効きません。痙性斜頸（首が右下に 45 度傾いています）、眼瞼痙れん、副作用の嚥下障害が一つの病になってしまいました。苦しい毎日でも病と付き合いながら生活しております。親子で原因不明の病気にかかるなんて……。原因がないはずがない。「一日も早い原因解明を」願ってやみません。（せせらぎ会）

Japan Kawasaki Disease Research Center

Japan Kawasaki Disease Research Center



Aiko Simojima

アンズリウム

事務局から

【センター日報】

平成 27 年 5 月 15 日 平成 27 年度第 1 回理事会開催 6:00pm～（於:当センター）

平成 27 年 6 月 6 日 平成 27 年度第 2 回理事会開催 13:00pm～（於:エッサム神田）

平成 27 年 6 月 6 日 平成 27 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 27 年 8 月 21 日 平成 27 年度公募研究選考委員会開催 17:00pm～（於:当センター）

平成 28 年 3 月 11 日 平成 27 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】平成 27 年 12 月末現在

[正会員：95 名、4 法人、6 任意団体]：[賛助会員：146 名、2 法人、1 任意団体]

【研究会・講演会】

★ 第 40 回近畿川崎病研究会 平成 28 年 2 月 27 日（土）13:00～ 於:テイジンホール
会長:城戸佐知子先生（兵庫県立こども病院）

★ 第 35 回東海川崎病研究会 平成 28 年 6 月 日（土） 予定 於:愛知県医師会館
地下 1 階「健康教育講堂」 当番幹事: （ ）

★ 第 35 回関東川崎病研究会 平成 28 年 6 月 11 日（土）13:00～ 於:日赤医療センター
事務局代表:土屋恵司先生（日赤医療センター小児科）

★ 第 36 回日本川崎病学会 平成 28 年 9 月 30 日-10 月 1 日（金・土）於:ワークピア横浜
会頭:石井正浩先生（北里大学医学部小児科）

★ 第 17 回北海道川崎病研究会 平成 28 年 10 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 5 日～8 日 於: パシフィコ横浜
問い合わせ先: 日本川崎病研究センター Tel:03-5256-1121, Fax:03-5256-1124

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 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