日本川崎病研究センターニュースレター

(No. 33)　　2017. 1. 1

発行：特定非営利活動法人　日本川崎病研究センター

酉年の初めにあたり

川崎富作

新年､明けましておめでとうございます。昨年11月8日にウィーン大学より昭和大学病院に研修に来ていた医学生3人（Aaron, Felix, Conny） が、オフィスまで私に会いに来てくれました。彼らは、卒業まであと一年を残し、日本の医療の現場を見学し、今後の彼らのキャリアの参考にするようです。Conny は日本文化にも興味があり、個人旅行で来日したこともあり、日本語がとても上手でした。彼らにオーストリアと日本での研修の違いを聞いたところ、日本は実践より理論に重点を置いているという印象を持ったとのことでした。今回の経験が、彼らの将来に役立つことを期待したいと思っています。

また、昨年11月15日には、フィリピンから二人のお客様がオフィスを訪ねてきてくれました。昔の日赤中央病院の同僚であった内科の松井泰夫先生の甥でフィリピンの大学の医学部を卒業した、イグナチオ・パウルス松井恵一先生と、ミンダナオ島のSemi-Charity Clinic の院長であるウー･フランシスコ先生です。松井恵一先生は、医学生時代に2回オフィスを訪ねてくださり、今回は卒業証書を持って、卒業の報告をしに来てくれました。とても嬉しいことです。

今年は、3 月に近畿川崎病研究会、国際血管炎 ANCA 学会、4 月に信州川崎病フォーラム、5 月に広島川崎病研究会、10 月に川崎病学会などを予定しております。今年も忙しい年になりそうです。

昨年は、川崎病がマスコミに取り上げられ、人々の関心を集めました。今年は、病因解明の手掛かりが得られ、羽ばたける酉年となりますよう、期待しております。

（当センター　理事長）

Japan Kawasaki Disease Research Center
Japan Kawasaki Disease Research Center
Japan Kawasaki Disease Research Center
Japan Kawasaki Disease Research Center

川崎病の病態を考える

松原知代

このたび、ニュースレターに寄稿する機会を頂き有難うございます。川崎病の病態は少しずつ解明されてきましたがいまだ病因は不明です。患者数は年々増加しており、第 23 回全国調査での 2014 年発症数は 15,979 人で 0～4 歳人口 10 万対罹患率は 308.0 と過去最高でした。なぜ増加しているのかは謎で、このあたりに解決の糸口があるように思います。

私どもは 1988 年に血清中 TNFα が高値を示すことを発表して以来、川崎病のサイトカインと免疫病態について研究してきました。川崎病では血清中 TNFα が高値を示し、その産生亢進を反映して尿中 TNFα 阻害活性および可溶性 TNF レセプターが上昇します。さらに、冠動脈病変を合併した症例は正常だった症例に比べて高値を示すことを明らかにしました。IL-2 はＴリンパ球の活性化や分化に関するサイトカインで、TNF と同様に血中での半減期が短く血清中はとらえにくくいために、その産生亢進を反映する可溶性 IL-2 レセプターを測定すると高値を示します。IL-6 の高値は CRP 値と最大血小板数と正の相関がみられ、IL-6 の作用を反映しています。抗炎症作用を有する IL-10 も炎症を反映して高値を示しており、川崎病が自然治癒することと関連しています。心嚢液貯留例や脳症合併例では炎症性サイトカインはより上昇がみられます。川崎病では多くの炎症性サイトカインが上昇しますが、TGF-β は急性期に低下しています。TGF-β は組織で血管炎のリモデリングに関与しています。

急性期に白血球は増加し、中でも単球/マクロファージとＢリンパ球は増加しますがＴリンパ球と NK 細胞は減少しています。炎症性サイトカインの重要な転写因子である NF-κB の活性化は単球/マクロファージとＴリンパ球の両方でみられ、特に単球/マクロファージでの活性化が著名でした。川崎病の治療に使用されるヒト免疫グロブリンでは単球/マクロファージと血管内皮細胞の NF-κB 活性化を抑制しましたが、Ｔリンパ球の NF-κB 活性化は抑制しません。一方、ステロイドは全ての細胞での NF-κB 活性化を抑制するため、グロブリンでよくならない不応例で両者の併用は有効です。抗サイトカイン療法として、TNFα を中和する抗 TNF-α 抗体（インフリキシマブ）点滴静注と血清中すべてのサイトカインを除去する血漿交換療法が現在保険適応となり使用できるようになりました。

川崎病の発症に流行があることなどから何らかの感染症が原因と考えられていますが、いまだ特定の病原体がみつからず、複数の病原体説もあります。また、昔から火傷、外傷や手術後に発症することが知られており何らかの刺激により高炎症性サイトカイン血症による全身の血管炎によっておこります。罹患率に人種差があること、家族集積例がみられることから、発症には遺伝的素因が関与します。最近、免疫調節にかかわる数個の遺伝子が疾患感受性遺伝子として同定されています。

川崎病の解明すべき課題として、①病因、②複数の遺伝素因、③重症度の個人差、④不全型の存在、⑤血管炎の惹起物質、⑥冠動脈に炎症がおこる理由、⑦冠動脈病変部進展の機序などが考えられます。日常診療に忙殺されて研究に従事する時間が少なく

なってしまいましたが、この原稿を書かせて頂いたことで気持ちを新たに川崎病の研究に従事していきたいと思っています。

（獨協医科大学越谷病院　小児科）

Japan Kawasaki Disease Research Center
Japan Kawasaki Disease Research Center

Aiko Shimojima　　ポインセチア

Japan Kawasaki Disease Research Center
Japan Kawasaki Disease Research Center

冠動脈径（冠動脈の太さ）の正常値

布施茂登

題名を見て「何をいまさら？」と違和感を持ったかたも多いと思います。冠動脈瘤は冠動脈が太くなることなのだから、正常の太さは当然わかっているはずだと…　しかし日本人の子どもの冠動脈径の正常値が確定したのは、つい最近のことなのです。冠動脈径の正常値作成の経緯をお話しさせていただきます。

最初に冠動脈径の正常値を検討されたのが、1984 年の厚生省班会議（神谷哲朗先生）でした。報告書のなかでは「冠動脈の拡大の基準を計測値で表すことが望ましいが、正常計測値の集積が少ないので、暫定的に冠動脈拡大の基準を周辺の冠動脈の 1.5 倍とする。5 歳以下では 3mm 以上とする。」と述べられています。

次に、ガイドラインを作成にあたって、2003 年の日本循環器学会研究班（原田研介先生）が基準を作成しました。その基準では、冠動脈拡大（小冠動脈瘤）は 4mm 以下、5 歳以上は 1.5 倍未満、中冠動脈瘤は、４から 8ｍｍ未満、5 歳以上は、1.5 倍以上 4 倍まで、巨大冠動脈瘤は 8ｍｍ以上、5 歳以上は 4 倍を超えると細分化されています。ただし冠動脈は 4 か所あるのですが、4 か所における差は検討されませんでした。アメリカでは 2004 年の論文のなかで、Z スコアを利用して 3 か所の冠動脈の正常、冠動脈の拡大を定義していました。

あきらかな異常の判別は簡単ですが、異常と正常の境界線、異常の度合いを表すことは非常に難しいです。異常と正常の微妙な違いを明確に判断できるようになるには経験が必要です。国立循環器病センターで私は研修をうけていたのですが、当時の造影検査のカンファレンスでは、私が冠動脈に異常なしと診断した症例に関して、神谷先生に「ここの冠動脈の分岐部が水かき状に拡大しています。」とよくダメだしを受けました。

エキスパートの先生には、異常と正常の微妙な違いは分かっても、慣れていない先生であれば、明確な判別は難しいこともあります。使いやすい指標で誰にでも判断ができるツールがあれば便利だと思ったものです。

いろいろな分野で正常値や異常値を考える場合は、偏差値や標準偏差を使うことが多いです。冠動脈でもこれを使うのがいいのではないかと思っていました。Z スコアは標準偏差の仲間で、アメリカでも冠動脈径の評価にZスコアが使用されていました。しかしアメリカのものは、若干データ数と処理の方法に問題があるのでは？と思い、そこでアメリカのそれを流用するのではなく、日本人の小児の冠動脈の正常値、Z スコアを納得のいく方法で作成したいと考えるようになりました。（ちなみに Z スコアは数字で表し、Z スコア 0 は平均を、１は７人中１番大きい、２は 50 人中１番大きい、３は 1000 人中１番大きい、４は１万人中１番大きいことを意味します。）

小林徹先生、佐地勉先生、濱岡建城先生の多大なご指導ご支援をもとに 2010 年から小児の冠動脈径の正常値を決めるプロジェクトが立ち上がりました。全国の川崎病に関わる先生方の多くのご協力と統計学の先生のご指導があり、日本人小児の体格にあわせた厳密な正常値、Z スコアが決定されました。最終的に 2016 年にアメリカ心エコー学会誌に掲載され、学術的にも正式に認められました。正常値の解析中に、興味深いことに、同じ体格であってもわずかに男児のほうが女児より冠動脈径が太いことも判明しました。そのため冠動脈径の正常値は男女別、体格別、４つの冠動脈別に決められています。

冠動脈径の異常と正常の境界が、Z スコアを計算することにより数字で明確に示すことができるようになり、経験が少ない若手医師でも冠動脈径の評価が正確にできるようになりました。ただしZスコアの計算をしようとすると面倒という難点がありました。そこでコンピューター上で計算できる計算機を小林徹先生が、スマホ上の計算機を長尾吉郎先生が作成していただき、冠動脈径のZスコアは簡単に瞬時に計算されるようになりました。

心エコーの画質も近年は精密化技術の進歩により大幅に向上し、0.1mm 単位で正確に計測することも可能になってきています。冠動脈径の評価もZスコアを利用することにより、厳密に評価をすることが可能です。今後はこれに合わせて、我々小児科医や超音波検査士の心エコー技術のさらなる向上も望まれます。

関係者皆様のおかげにより、日本人小児の冠動脈径の正常値、Z スコアを決定することができました。これを利用することにより川崎病患者さんの冠動脈を厳密に評価することができるようになりました。川崎病の新しい治療薬や治療方法が有効かどうかを判断するときにも、冠動脈後遺症の発生の度合いをZスコアで評価することにより厳密に判定できるようになると思います。Z スコアが冠動脈後遺症を０にするための今後の治療法、治療戦略に役立つことを期待します。**（NTT 東日本札幌病院小児科）**

Japan Kawasaki Disease Research Center

Aiko Shimojima　　ミモザ

私の「一病息災」と太陽電池研究（1）

松木伸行

私は川崎病に罹患し冠動脈狭窄を併発、7歳と20歳にバイパスグラフト手術を受け、おかげさまで 43 歳の現在も健康に日常生活を送っております。このたび、本レター執筆の機会を頂きましたので自身の来歴について記したいと思います。

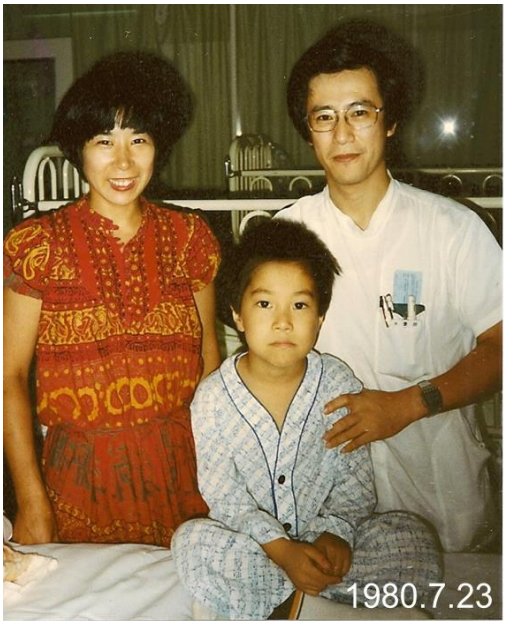
【1. 原因特定不明の高熱】

川崎病に罹患・再発したと思われるのは生後3か月の1973年6月（初発）と生後1年10か月の1975年1月（再発）のことでした。その当時は川崎病であるとの明確な診断には至らず、原因特定不明のままステロイド治療のみが行われ退院しました。冠動脈狭窄が起こっていることは想定外でしたので、対応する治療や投薬、運動制限など一切なく過ごしました。祖母の話によれば、「幼稚園の有る丘の坂道を上がるときにいつもすごくどきどきして息が切れるんだ」と話したことがあるということで、今から考えれば運動負荷時に虚血状態が起きていた可能性があります。

【2. 冠動脈狭窄の発見と最初の冠動脈手術（7歳）】

1979 年 4 月、玉川学園の小学部へ入学しましたが、1 年を経ずして父のアルジェリア駐在に伴い家族で同地へ移住することが決定しました。その時折しも世間では、川崎病の後遺症による小児の冠動脈狭窄症例が多数報告され話題となっていました。そのため、小児時に原因特定不明の高熱を経験した私について、川崎病後遺症の検査受診を母が近親者から勧められていました。1980年5月、アルジェリアへの渡航ヴィザが取得できた直後、広尾の日赤医療センターにて健康診断を実施しました。その際、薗部友良先生による心臓機能検査も受けたところ、心電図の明瞭な異常が見出され、重度の冠動脈狭窄の疑いとの診断から即日同センターの小児病棟へ入院することになりました。なお余談ですが、負荷心電図を取る際に薗部先生と一緒に往復歩行した廊下の様子、往復時にタッチした廊下端のドアの真鍮製手すりの形状など微細なことを、なぜか今でも鮮明に覚えています。

さて、入院後間もなく、朝食時に初めての発作が起きました。パンを食べ始めてからしばらくして、最初顎の先にしびれのような違和感を覚え、それが下顎から喉にかけて拡がり、じっとして居られないほどに



日赤医療センターにて薗部先生・母とともに

なり、胸全体に我慢できない息苦しい強い痛みが拡がりました。その時にはニトログリセリンの舌下錠（ほのかに甘い味がします）を含み、30分後ぐらいに収まった記憶があります。発作が入院中に起こったのは不幸中の幸いでした。父のアルジェリア駐在という話がなければ心電図検査も受けなかったかもしれませんし、また、もし海外移住後に発作が起こっていたら深刻な状況になっていた可能性を考えると、非常に運が良かったといえます。入院中は川崎富作

先生、薗部先生のご診察を受けながら、冠動脈狭窄治療への対策が検討されました。その後1980年7月末に東京女子医大へ転院し、左下肢大伏在（左太もも内側）静脈を使用した大動脈-冠動脈バイパス手術を遠藤真弘先生のご執刀により受けました。手術に先立ち、親戚、玉川学園の先生達、父の会社関係など沢山の方々の献血のご協力をいただきました。退院後はワーファリンと小児用バファリンの服用を続けながら運動制限はあったものの、同学園の小学部・中学部・高等部で通常の学校生活を送ることができました。

【3.　自由と個性を大切にする校風により楽しく過ごせた学校生活】

運動制限がありながらも充実した小~高の学校生活を送れたのは、玉川学園の自由と個性を大切にする校風と先生方の教育方針のおかげだったと思います。例えば、小学部の体育祭の折、皆がグラウンド内に走り出てきて整列し太鼓のバチを手に演技をするというマスゲームアトラクションがあったのですが、走ることを制限されていた私は、特別にグラウンドの真ん中で大太鼓を叩いてスタートの合図をする大役を任されました。林間合宿で山登り行事があったときにも、負荷の少ないルートやイベントを別に用意して下さったりしました。また、自由研究という科目があり、小・中・高それぞれで理科・物理の専門の先生もいらっしゃって、親身になって装置製作や実験を支援して下さいました。このように、運動制限がある中、他の様々な活動の選択肢と、個性を伸ばせるような環境がありました。この環境のおかげで、内向きにならず、ポジティブな性格に成長できたのだと思います。幼少期から思春期に至る学校教育で、運動制限のある子供に対してどのように積極的な活動の機会を与えるか、ということは非常に重要であると、今振り返って感ずるところです。

その後の、大学生活と2回目のバイパスグラフト手術、修士・博士課程進学、博士課程修了後の就職活動、再生可能エネルギーの必要性、一病息災による働き方、趣味の音楽の話なども書きたかったのですが、それはまた別の機会がありましたら「私の『一病息災』と太陽電池研究（2）」で記したいと思います。

中学部3年：組体操では頂上を担当

（神奈川大学工学部　電気電子情報工学科）

Japan Kawasaki Disease Research Center
Japan Kawasaki Disease Research Center
Japan Kawasaki Disease Research Center
Japan Kawasaki Disease Research Center

ニュースレターNo.33 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
Japan Kawasaki Disease Research Center
Japan Kawasaki Disease Research Center
Japan Kawasaki Disease Research Center

事務局から

【センター日報】

平成 28 年 5 月 20 日　平成 28 年度第 1 回理事会開催 6:00pm～（於:当センター）

平成 28 年 6 月 4 日　平成 28 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 28 年 6 月 4 日　平成 28 年度第 2 回理事会開催 17:00pm～（於:エッサム神田）

平成 28 年 8 月 20 日　平成 28 年度公募研究選考委員会開催 13:00pm～（於:当センター）

平成 29 年 3 月 10 日　平成 28 年度第 3 回理事会開催予定 18:00pm～（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 28 年 12 月末現在

［正会員：88 名、4 法人、4 任意団体］:［賛助会員：127 名、2 法人、1 任意団体］

【研究会･国際シンポジウム】

★　第 41 回近畿川崎病研究会　平成 29 年 3 月 4 日（土）13:00～　於:テイジンホール
会長:三宅俊治先生（近畿大学医学部奈良病院）

★　第 36 回東海川崎病研究会　平成 29 年　6 月　日（土）　予定　於:
当番幹事:　　（　　）

★　第 36 回関東川崎病研究会　平成 29 年 6 月 17 日（土）14:00～　於:日赤医療センター
会長:鮎沢衛先生（日本大学医学部板橋病院小児科）

★　第 37 回日本川崎病学会　平成 29 年 10 月 27 日～28 日（金・土）於:東大伊藤センター
会頭:高橋啓先生（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科）

★　第 18 回北海道川崎病研究会　平成 29 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 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 2 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