

# 関東川崎病研究会レポート



No.26

---

第26回関東川崎病研究会

日時：平成22年6月19日(土)

会場：日本赤十字社医療センター

会長：独立行政法人国立成育医療研究センター研究所  
免疫アレルギー研究部 阿部 淳

---

# 第26回関東川崎病研究会

## 一般演題(1)

座長 千葉県こども病院 中島弘道

### 1. 高血糖を合併した川崎病1男児例

海老名総合病院小児科 扇原義人

### 2. 入院時麻疹IgM抗体陽性であった川崎病の2例

千葉市立海浜病院小児科 地引利昭

### 3. 診断時に6mmの冠動脈瘤を認めた免疫グロブリン不応性川崎病の1例

東京医科歯科大学医学部附属病院発生発達病態学講座 松本暁子

### 4. 免疫グロブリン、インフリキシマブ不応に対して血漿交換を施行した川崎病の1例

独立行政法人国立成育医療研究センター総合診療部 益田博司

## 一般演題(2)

座長 日本医科大学武蔵小杉病院 勝部康弘

### 5. サイトカインプロファイルからみた川崎病免疫グロブリン不応例に対するシクロスポリン治療の効果

東京女子医科大学八千代医療センター小児科 浜田洋通

### 6. ヒト単球および単球由来マクロファージにおける Scavenger Receptor A の発現に関する検討

長岡赤十字病院小児科 磯部賢諭

### 7. 胆道閉鎖症術後に発症した川崎病の1例

自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科 佐藤智幸

## 特別講演(1)

座長 独立行政法人国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー研究部 阿部 淳

### 次世代シーケンサー網羅配列解読法による川崎病の病原体候補カタログの作製 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター第三室 黒田 誠

## 特別講演(2)

座長 自治医科大学 白石裕比湖

### 川崎病の発症と口腔内・上部消化管細菌について

順天堂大学医学部附属静岡病院小児科・新生児科 永田 智

## フリーディスカッション

### 特別講演とフリーディスカッションのまとめ

独立行政法人国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー研究部 阿部 淳

## 高血糖を合併した川崎病 1 男児例

海老名総合病院小児科

扇原義人、佐藤慎太郎、岩波直美、野々山勝人、箕浦克則

北里大学医学部小児科

緒方昌平、石井正浩

### 【はじめに】

『川崎病診断の手引き』の参考条項に高血糖は含まれておらず、川崎病において、高血糖合併例の報告は稀である。初診時に高血糖を認め、その後、川崎病症状を呈した男児例を経験したので報告する。

### 【症例】

症例は、生来健康な5ヵ月男児。38℃台の発熱と活気不良を主訴に、第2病日に当院へ紹介受診となった。受診時の検査で血糖値280 mg/dL、尿糖(4+)と高値を認め、精査目的で北里大学病院へ転院となった。

血糖は、輸液のみで200 mg/dL以下と軽快傾向を認めた。咽頭発赤を認め、咽頭炎の診断で抗菌薬治療を行ったが解熱を認めず、第3病日に眼球結膜充血、口唇発赤、莓舌、体幹を中心とした不定形発疹が出現し、BCG接種部の発赤も認めた。心エコー検査では、冠動脈周囲の輝度亢進を認めた。主要症状4/6症状で、川崎病不全型と診断した。

久留米大学スコアが3点であったこと、血糖値が150~200 mg/dLと著しい高血糖を認めなかったことから、第4病日よりステロイド(メチルプレドニゾロン30 mg/kg/日)併用免疫グロブリン大量療法(2 g/kg/日)を施行した。

第5病日に解熱を認め、炎症反応も沈静化した。

川崎病症状の軽快に伴い、血糖は100 mg/dL以下と正常化し、その後、高血糖は認めなかった。冠動脈病変は認めず、第10病日に退院となった。

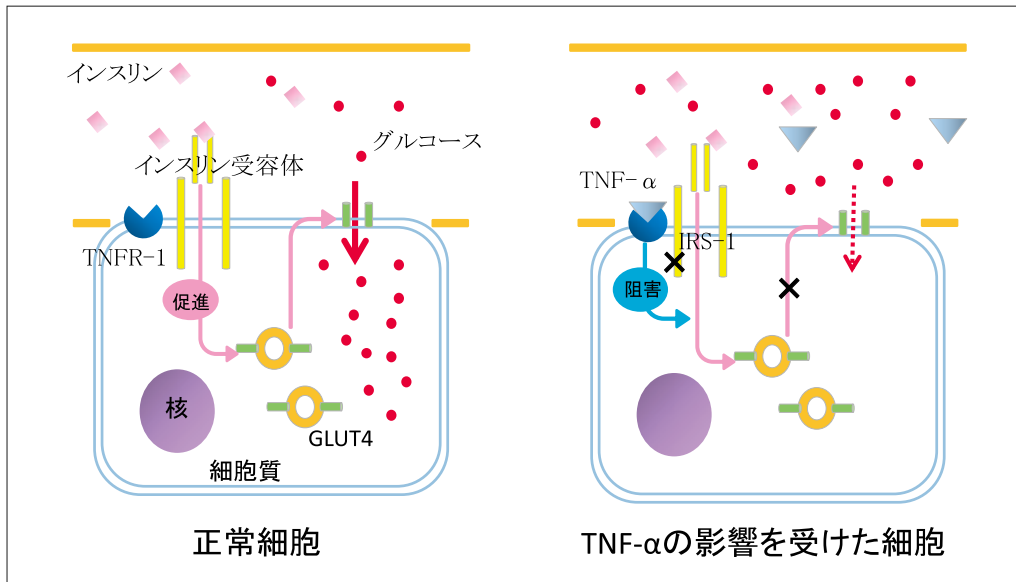
高血糖精査のため、入院時に内分泌的精査を行ったが、糖尿病など内分泌的疾患を疑う所見は認めなかった(表1)。

### 【考察】

正常細胞においては、インスリン受容体にインスリンが結合するとグルコーストランスポーター4(GLUT4)の細胞膜上への移動が促進され、細胞内へ糖が取り込まれる。一方、血中にTNF- $\alpha$ の増加を認めた場合、TNF- $\alpha$ 受容体1にTNF- $\alpha$ が結合し、インスリン受容体基質-1(IRS-1)がセリンリン酸化され、またインスリ

表1 検査所見

(血算)		(髄液)		(尿所見)	
白血球数	19,800/ $\mu$ L (好中球数 84.0%)	外観	無色透明	比重	1.015
血色素量	12.5 g/dL	細胞数	3個/ $\mu$ L	pH	5.5
ヘマトクリット	35.8 %	髄液糖	140 mg/dL	蛋白	( $\pm$ )
血小板数	37.1 / $\mu$ L	クロール	120 mEq/dL	糖	(4+)
				潜血	(-)
				赤血球	0-1/1 視野
				白血球	1-4/1 視野
(生化学)		(内分泌)			
総蛋白	6.3 g/dL	LDH	453 U/L	HbA <sub>1c</sub>	4.6 %
アルブミン	4.2 g/dL	CK	152 U/L	抗GAD抗体	0.5 U/mL
総ビリルビン	1.1 mg/dL	ナトリウム	130 mEq/L	血中C-peptide	0.64 ng/mL
AST	209 U/L	カリウム	4.7 mEq/L	抗インスリン抗体	0.4 %以下
ALT	82 U/L	クロール	95 mEq/L	TSH	0.29 $\mu$ U/mL
尿素窒素	10.5 mg/dL	カルシウム	10.4 mg/dL	fT3	1.74 pg/mL
クレアチニン	0.18 mg/dL	血糖	280 mg/dL	fT4	1.18 ng/dL
アミラーゼ	14 U/L	CRP	5.13 mg/dL	IGF-1	12 ng/mL



(松澤佑次ら編. 『病気が見える③ 代謝・内分泌疾患』MEDIC MEDIA. 90頁より引用)

図1 TNF- $\alpha$ と血糖の関連

ンによるグルコーストランスポーター4の細胞膜表面への移動促進作用が阻害される。結果として、細胞内への糖の取り込みが減少し、高血糖を来たす(図1)。

今回経験した症例は、川崎病治療前には血糖値150 mg/dL以上と高血糖を認めたが、治療後、川崎病症状の軽快と共に血糖値は正常化した。

川崎病の血管炎によるTNF- $\alpha$ の上昇が高血糖を引き起こし、治療後、TNF- $\alpha$ が抑制され、血糖値が正常化した可能性が考えられた。

**【結語】**

高血糖を合併した川崎病を経験した。原因不明の高血糖を呈した乳児の場合、川崎病も鑑別疾患として考慮する必要があると思われた。

**本誌掲載論文引用について**

本誌掲載論文は、関東川崎病研究会ホームページ：<http://www.kawasaki-disease.org/tokyoren/index.html>に公開されていることから、引用論文として使用することができます。

なお、川崎病研究会総合ホームページ：<http://www.kawasaki-disease.org>からもリンクできます。

## 入院時麻疹IgM抗体陽性であった川崎病の2例

千葉市立海浜病院小児科

地引利昭

### 【はじめに】

急性期川崎病として治療し、初診時に麻疹IgM抗体陽性であった2例を経験し、鑑別と異同について考察した。

### 【症例1】

1歳7ヵ月、母：米国白人、父：日本人の女兒。麻疹の既往・予防接種歴はない。鼻汁出現4日後、38℃台の発熱ならびに四肢・体幹に発疹が出現した。翌日より下痢症状が出現した。翌々日、同院再来時に眼球結膜充血、口唇発赤、手掌・足底に紅斑も認め、川崎病疑いにて前医より、第3病日に当科へ紹介入院となった。

当科受診時、鼻汁・咳嗽などの感冒症状やコプリック斑は認めなかったが、著明な口腔内発赤、莓舌を認めた。四肢・体幹の発疹は、暗紫紅色で麻疹様であった。

血液検査では、左方移動を伴う白血球数増多（白血球数：23,900/ $\mu$ L、桿状核球数：5.0%、分葉核球数：75.0%）、赤沈の亢進（48 mm/1時間）、軽度CRP上昇（2.8 mg/dL）を認めた。検尿にて無菌性膿尿を認めた。

川崎病の診断（発熱除き症状4/6）にて、第6病日より2 g/kg大量免疫グロブリン療法を施行したところ速やかに解熱、発疹は色素沈着を呈さず消退した。経過中、一過性の三尖弁閉鎖不全を認め、発熱13日目に手指尖部の膜様落屑が出現した。

入院時の麻疹IgM抗体陽性（EIA Index：2.02、 $\geq 0.8$ 陽性判定）であった。

### 【症例2】

1歳4ヵ月、日本人女兒。10ヵ月時に不全型川崎病にて急性期大量免疫グロブリン療法を受け、心後遺症なく、外来経過観察中であった。麻疹の既往・予防接種歴はない。鼻汁・38℃台の発熱出現翌日より、体幹・四肢に発疹が出現し、翌々日、手掌・足底に紅斑が出現し、川崎病疑いで、前医より当科に紹介入院となった。

入院時、軽度の鼻汁はあるものの咳嗽はなく、上記に加え、眼球結膜充血、口唇発赤、BCG部位の発赤を認めたが、莓舌やコプリック斑は認めなかった。体幹・四肢の発疹は、大小不同の暗紫紅色で、中毒疹様であった。

血液検査では、軽度の左方移動を伴う白血球数増多（白血球数：12,800/ $\mu$ L、桿状核球数：8.0%、分葉核球数：60.0%）、赤沈の亢進（53 mm/1時間）、CRP上昇（6.48 mg/dL）を認めた。検尿所見は正常であった。

川崎病（発熱除き症状4/6）の診断にて、第3病日より2 g/kg大量免疫グロブリン療法を施行し、第7病日より追加大量免疫グロブリン療法を施行したところ、第9病日より平熱になった。第9病日までに四肢・体幹の発疹は、色素沈着を残さず消退し、第10病日、手指尖部の膜様落屑を認めた。経過中、心合併症は認めなかった。

入院時の麻疹IgM抗体陽性（EIA Index：5.72）であった。

### 【結語】

①発熱や皮膚粘膜症状などの臨床症状の類似性、②麻疹家族内発症時、急性期冠動脈拡張を呈したIgM抗体陽性の川崎病の報告<sup>1)</sup>、③麻疹PCR陽性川崎病の報告<sup>2)</sup>、④麻疹ワクチン接種後の川崎病<sup>3) 4)</sup>、⑤麻疹による血管炎の報告<sup>5)</sup>などがあり、麻疹は川崎病の重要な鑑別疾患の1つであると共に、川崎病の病態への関与をめぐって検索がなされたが、関連は証明されていない。

2例は、急性期にカタル症状が軽度で、回復期に手指尖部の膜様落屑を認めたこと、回復期の皮疹に色素沈着が見られなかったこと、入院時の赤沈亢進・麻疹IgM抗体陽性が特徴的であり、川崎病と麻疹の両側面を持ち合わせていた（表1、2）。

ウイルス分離やPCR検査は未施行で、麻疹ウイルスの急性感染の検索は不十分であるが、麻疹IgM抗体価の観点から推測すると、1例目は、何らかの病態による非特異的な抗体産生である可能性があり、2例目は、川崎病初回罹患時の大量免疫グロブリン治療後の発症であり、修飾麻疹的な要素を伴った合併症例かと考えた。

麻疹のような川崎病類似の臨床症状を呈する他疾患と川崎病の合併を疑い、川崎病としての治療を開始せざるを得ない症例に注意すべきであると考えた。

表1 臨床的特徴

	症例1	症例2
年齢・性	19ヵ月・女児	16ヵ月・女児
川崎病既往	無	有 (5ヵ月前)
麻疹ワクチン接種歴	無	無
免疫グロブリン投与歴	無	有 (5ヵ月前)
アレルギー歴	無	気管支喘息
川崎病の診断の手引き	5/6 (頸部リンパ節 (-))	5/6 (頸部リンパ節 (-))
大量免疫グロブリン療法	1クール	2クール
急性期苺舌	有	無
急性期コプリック斑	無	無
入院時気道症状	無	無
入院時眼脂	無	有
回復期の皮膚色素沈着	無	無
回復期の指尖皮膚落屑	有	有

表2 検査所見

	症例1	症例2
白血球数 (/ $\mu$ L)	23,900	12,800
好中球分画 (%)	80.0	68.0
ヘマトクリット (%)	35.1	32.4
血小板数 ( $\times 10^4$ / $\mu$ L)	54.4	31.6
ナトリウム (mmol/L)	137	130
AST (U/L)	26	39
LDH (U/L)	318	371
アルブミン (g/dL)	4.6	3.8
CRP (mg/dL)	2.80	6.48
赤沈 (mm/1時間)	94	53
総ビリルビン (mg/dL)	0.1	1.6
尿所見	OB (±)、白血球 (1+)	np
溶連菌	未検出	未検出
免疫グロブリン投与前麻疹抗体	IgG (-)、IgM (+)	IgG (-)、IgM (+)

## (引用文献)

- 1) Kuijpers TW., et al : Kawasaki disease associated with measles virus in a monozygotic twin. *Pediatr Infect Dis J.*, 19 : 350~353, 2000.
- 2) Melish ME., et al : Absence of significant RNA-dependent DNA polymerase activity in lymphocytes from patients with Kawasaki syndrome. *Nature.*, 337 : 288~290, 1989.
- 3) 川崎富作 : 種痘並びに麻疹ワクチン接種に続発したと思われる急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群の2例, *小児科臨床*, 23 : 657~662, 1970.
- 4) 大場 泉, 他 : MRワクチン接種後に発症した川崎病の2例. *仙台赤十字病院誌*, 16 : 47~53, 2007.
- 5) Takano Y., et al : Measles associated with coronary arteritis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.*, 416 : 271~276, 1990.

## 診断時に6 mmの冠動脈瘤を認めた免疫グロブリン不応性川崎病の1例

東京医科歯科大学医学部附属病院発生発達病態学講座

松本暁子、佐々木章人、水谷修紀

榊原記念病院循環器小児科

石井 卓

川口市立医療センター小児科

西岡正人

東京医科歯科大学医学部附属病院小児・周産期地域医療学講座

土井庄三郎

### 【はじめに】

免疫グロブリン (IVIG) 不応性川崎病に対する治療方針の選択は、現在もなお議論が分かれる。すでに冠動脈瘤が存在する場合は、報告例も少なく、エビデンスに乏しいため、選択に難渋する。私どもは、入院時 (第5病日) に、すでに直径6 mmの冠動脈瘤を認めた免疫グロブリン不応性川崎病に対して、ウリナスタチン (UTI)、インフリキシマブ (IFX)、シクロスポリン (CyA) を使用し、冠動脈瘤の増悪を防ぐことができたため報告する。

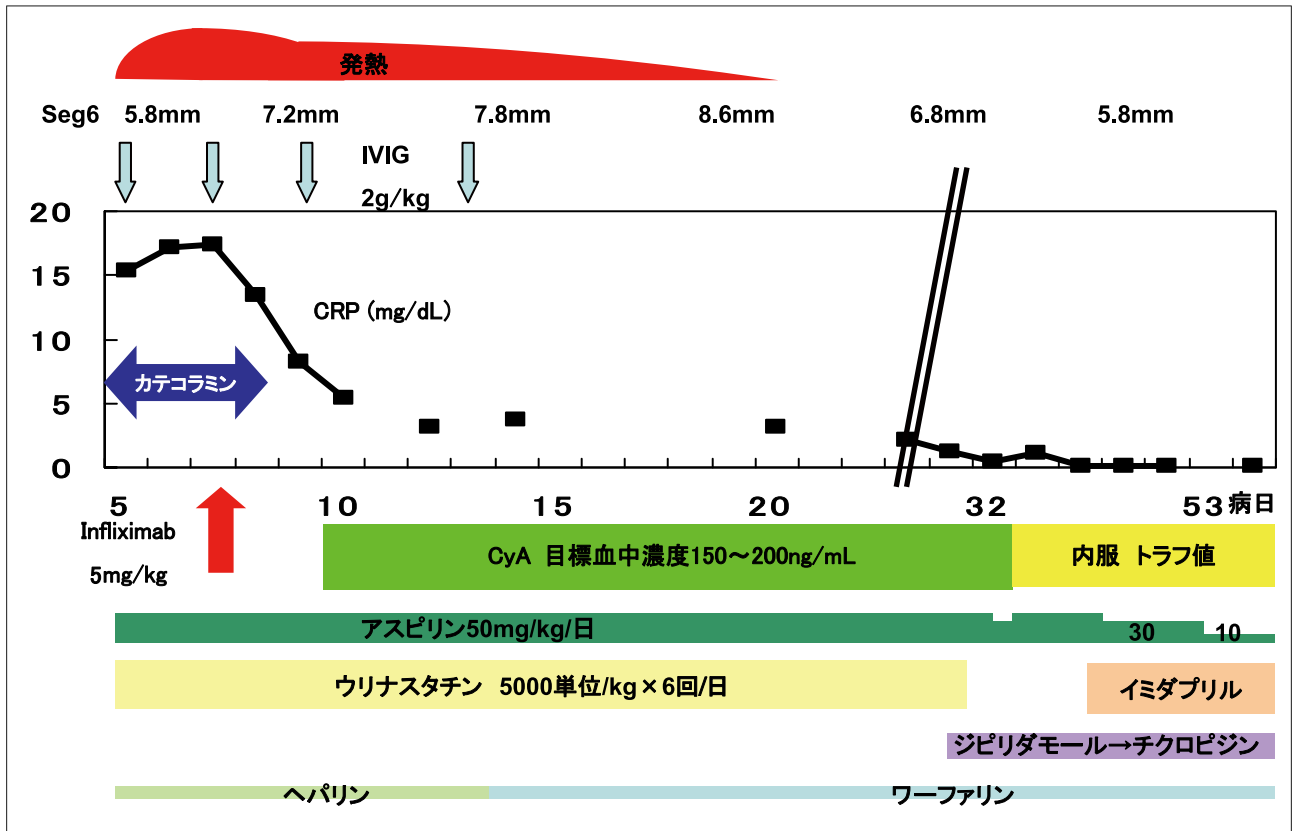
### 【症例】

8歳、男児。

既往歴：アセトン血性嘔吐症。

表1 入院時検査所見

[血算]	白血球数：20,400/ $\mu$ L (好中球数：90.1%、リンパ球数：4.9%)		
	赤血球数：494 $\times 10^4$ / $\mu$ L	血色素量：14.0 g/dL	
	ヘマトクリット：38.9%	血小板数：14.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L	
[凝固]	PT-INR：1.36	APTT：35.6秒 (26.0秒)	Fbg：589 mg/dL
	FDP：5.9 $\mu$ g/mL	D-Dimer：1.59 $\mu$ g/mL	
[血沈]	41 mm/時間		
[血漿]	BNP：1022.7 pg/ mL		
[生化]	総蛋白：5.2 g/dL	アルブミン：2.9 g/dL	
	尿素窒素：9 mg/dL	クレアチニン：0.51 mg/dL	
	尿酸：2.5 mg/dL	ナトリウム：124 mEq/L	
	カリウム：4.1 mEq/L	クロール：87 mEq/L	
	LDH：213 U/L	AST：26 U/L	ALT：14 U/L
	$\gamma$ -GT：13 U/L	ALP：519 U/L	
	総ビリルビン：0.9 mg/mL		
	コリンエステラーゼ：159 U/L		
	CK：21 U/L	CK-MB：0.5 ng/mL	
	アミラーゼ：54 U/L	トロポニンI：0.08 ng/mL	
	血糖：111 mg/dL	CRP：15.44 mg/dL	
[サイトカインプロファイル]	sIL-2R：2,990 U/mL	IL-1 $\beta$ ：11 pg/dL	
	IL-6：702 pg/mL	TNF- $\alpha$ ：4.7 pg/dL	



IVIG：免疫グロブリン、CyA：シクロスポリン、Infliximab：インフリキシマブ

図1 入院後経過

発熱で発症し、第3病日に化膿性頸部リンパ節炎を疑われ、近医入院となった。抗菌薬では改善せず、第5病日、眼球結膜充血と冠動脈瘤を認めたため、川崎病と診断され、当科に転院となった。

現症：体温39.6℃、血圧83/52 mmHg、心拍133回/分。眼球結膜充血、左頸部リンパ節腫脹（10 cm大）があり、心音は奔馬調律で、心雑音は聴取しなかった。

検査所見：炎症反応上昇、血小板数減少、低アルブミン血症、低ナトリウム血症を認めた。またBNPが高値、トロポニンIは軽度高値であった（表1）。原田スコア5点、久留米大学スコア2点、群馬大学スコア6点であった。

胸部エックス線検査で、心拡大（心胸郭比52%）、安静時12誘導心電図でV2、V3、V4誘導のST低下とT波陰転化を認めた。心エコー検査では、心機能低下（左心室駆出率：0.47、TEI index：0.49、E/e'：11.2）があり、川崎病に伴う急性心筋炎と診断した。冠動脈は、左右とも起始部から直径4 mmに拡張しており、Seg6・7に冠動脈瘤（直径5.8 mm）を形成していた。

入院後の経過を図1に示した（図1）。第5病日に免疫グロブリン2 g/kg施行し、アスピリン（ASA）50 mg/kg/日内服とウリナスチン5,000単位/kg×6回/日を開始した。また、急性心筋炎による血圧低下もみられたため、カテコラミンを開始したところ、血行動態は安定した。

しかし解熱せず、免疫グロブリン不応であった。冠動脈瘤も拡大傾向であったため、冠動脈瘤の増悪因子となる可能性があるステロイド療法は避け、インフリキシマブ5 mg/kg投与を行った。血漿交換も、循環動態の変動による冠動脈瘤増悪の危険を考え見送った。

インフリキシマブ投与後、体温は40℃台から38℃台へ低下し、CRPも低下傾向となったが、解熱には至らず、冠動脈瘤も拡大傾向のままであった。このため、第9病日に免疫グロブリンを追加するとともに、シクロスポリン持続静注（目標血中濃度150~200 ng/mL）を開始した。第13病日に免疫グロブリン追加投与後は、徐々に体温が低下し、第21病日に解熱し、その後は再燃することなく安定した。

解熱時（第21病日）には、Seg6の冠動脈瘤は8.6 mmまで拡大したが、これを最大として、縮小傾向に転じた。

第33病日にウリナスチン中止、アスピリン減量を開始した。第39病日よりシクロスポリンを内服（目標トラ



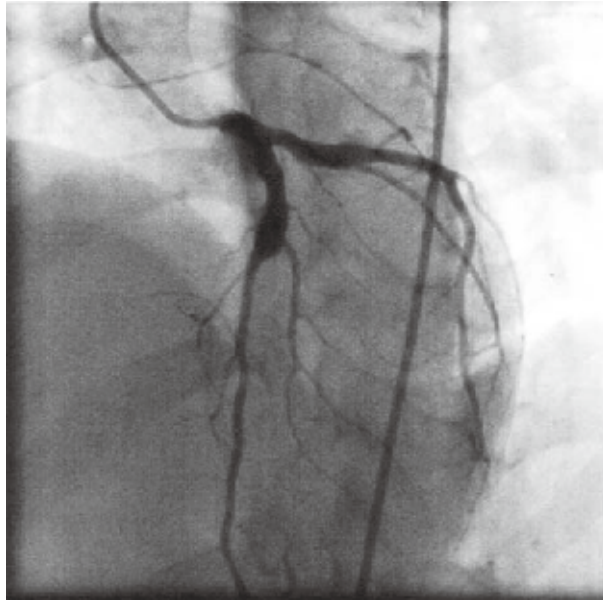


図2 冠動脈造影像  
(第92病日。左冠動脈左前斜位25度、頭側斜位35度)

表2 免疫グロブリン不応例に対する追加治療の冠動脈病変への効果

追加療法	冠動脈病変を抑制する	冠動脈病変が増悪する
ステロイド	発熱期間と冠動脈病変発症を抑制する。 (Kijimaら；Jpn Circ J. 1982) (Miuraら；Arch Dis Child. 2005) メチルプレドニン静注の前後で冠動脈病変に増悪なし。 (木下ら；小児科臨床. 2008)	冠動脈病変発症率と死亡率が上昇する。 (Katoら；Pediatrics. 1979) (草川ら；日小学会雑誌. 1983) 冠動脈病変発症の抑制効果なし。 (鈴木ら；日小学会雑誌. 2010)
血漿交換	サイトカイン低下と冠動脈病変発症抑制 (Imagawaら；Eur J Pediatr. 2004) 発熱期間と冠動脈病変発症を抑制する。 (中村ら；ICUとCCU. 2004)	血漿交換前に冠動脈瘤を認めていた例で増悪。 (中村ら；ICUとCCU. 2004) 血漿交換前に冠動脈瘤を認めていた例で改善なし。 (森ら；日本臨床. 2008) 巨大冠動脈瘤発症例報告。 (横田ら；日小循. 2010)
インフリキシマブ	冠動脈病変の発症と増悪を抑制する。 (荻野ら；使用実態調査結果. 2009)	不応・再燃率が高い。 第9病日以前の投与でないと冠動脈病変抑止効果なし。(同左)。
シクロスポリン	冠動脈病変発症を抑制 (Ramanら；Ped Infect Dis J. 2001) (Kujipersら；Pediatrics. 2003) (馬場ら；Prog Med. 2008)	既存の冠動脈瘤の改善効果なし。 (三上ら；小児科臨床. 2006) 巨大冠動脈瘤発症例報告。 (尾崎ら；Prog Med. 2007)

フ値70 ng/mL)に変更した。アスピリン減量に伴いジピリダモールを開始したが、頭痛・嘔気のためテクロピリジンに変更した。

第49病日より、冠動脈リモデリング抑制作用を期待して、イミダプリルも開始し、第62病日に退院とした。

第92病日に施行した冠動脈造影像を図2に示した(図2)。Seg 6・7とSeg11に冠動脈瘤を認め、直径は各4.8 mm、4.2 mmで、狭窄や血栓形成は認めなかった。

### 【結語】

本症例では、免疫グロブリン追加治療の選択に難渋した。免疫グロブリン不応例に対しては、現在、ステロイド療法、血漿交換、インフリキシマブ、シクロスポリンなどの追加治療があるが、すでに中等度以上の冠動脈病変(CAL)合併例に対する追加治療の検討は報告が少なく、施設間で方針が分かれているのが現状である。

免疫グロブリン不応例に対する追加治療の冠動脈病変への影響に関するこれまでの報告を表2に示した(表2)。冠動脈病変に関して有効・無効・増悪など、さまざまな報告がなされており、一義的に結論づけることは困難である。

本症例では、ステロイドは冠動脈瘤の増悪のリスクが否定できないことや、ステロイド使用例で、巨大冠動脈瘤となった自験例があることから使用を見送った。

また、血漿交換も血行動態の変化が、冠動脈瘤の増悪因子となる可能性を懸念し、施行しなかった。

追加治療としてウリナスタチン、インフリキシマブ、シクロスポリンを選択したが、冠動脈病変の増悪を抑えることができ、有効な治療であったと思われる。

追加治療の適切な種類・時期について、症例を集積し、評価することが急務である。

## 関東川崎病研究会入会案内

関東川崎病研究会では、研究会のより一層の発展のため、研究会の目的に賛同される方の入会を随時受付しております。入会方法は下記のとおりです。

### 【研究会目的】

関東川崎病研究会は、川崎病の学術的知見と患者の生活の質などの向上をはかるとともに、研究者相互の連携と親睦を深めることを目的とします。

### 【入会資格】

関東川崎病研究会の目的に賛同される方なら制限はありません。

### 【入会時費用・年会費】

入会金、年会費は無料です。

### 【入会方法】

申込先：E-mailにて、下記の申込事項を記載の上、申込みください。

E-mail : tokyo-br@nihon-pharm.co.jp

申込記載事項

- ① 氏名 (ふりがな)
- ② 所属
- ③ 連絡先 (住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス)

### 【問い合わせ先】

日本製薬株式会社内 関東川崎病研究会

電話：03-3864-9236

## 免疫グロブリン、インフリキシマブ不応に対して血漿交換を施行した川崎病の1例

独立行政法人国立成育医療研究センター総合診療部

益田博司、小野和華、小穴慎二、阪井裕一

独立行政法人国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科

伊藤秀一

独立行政法人国立成育医療研究センター循環器科

賀藤 均

独立行政法人国立成育医療研究センター感染症科

齋藤昭彦

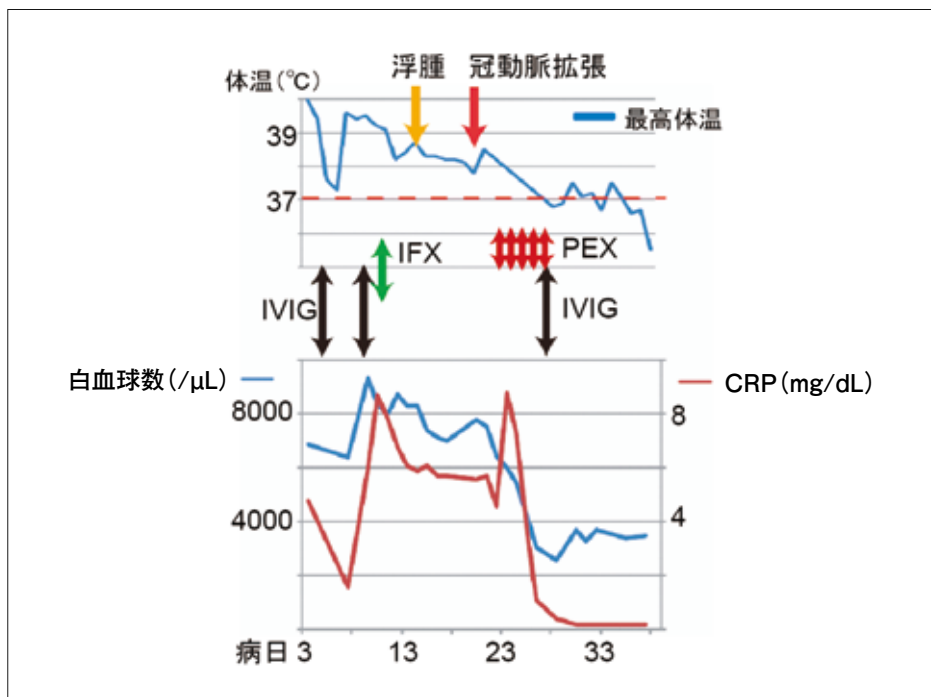
独立行政法人国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー研究部

阿部 淳

### 【はじめに】

当センターにおける川崎病治療は、初回大量免疫グロブリン療法（IVIG）不応例に対して、追加の大量免疫グロブリン療法またはインフリキシマブ（抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体：IFX）投与を行っている。インフリキシマブ療法は、BCG接種後の1年以内の症例は適応外としている。追加治療を行っても改善しない場合は、最終的には血漿交換を選択している。

今回、大量免疫グロブリン療法2回とインフリキシマブを投与したが、非典型的な臨床症状を呈し、血漿交換に踏み切るまでに時間を要した症例を経験した。白血球バイオマーカーおよびサイトカインプロファイルの経時的推移を観察したので、臨床経過と合わせて報告する。



IVIG：大量免疫グロブリン療法、IFX：インフリキシマブ、PEX：血漿交換

図1 臨床経過および白血球数、CRP値の推移

上段に熱型（各病日の最高体温）、下段に白血球数、CRP値の推移、横軸に病日を示す。

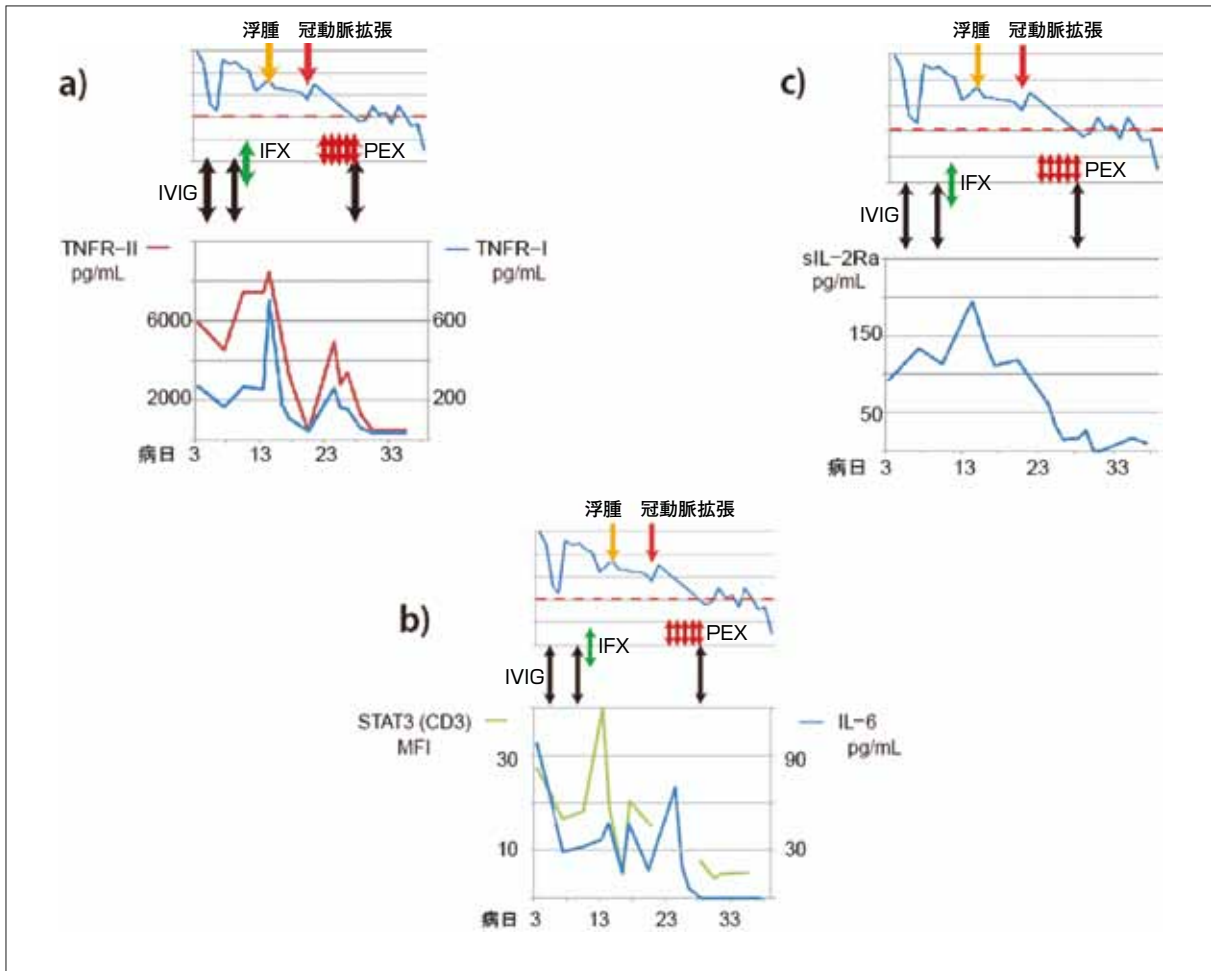


図2 臨床経過および白血球バイオマーカー、サイトカインプロファイルの推移

- a) 可溶性TNF- $\alpha$ 受容体I、IIの推移
- b) T細胞内リン酸化STAT3は、細胞内免疫染色をしたCD3陽性細胞をフローサイトメトリーで測定したもので、T細胞の活性化を反映していると考えている。IL-6とSTAT3 (CD3) はよい相関を示している。
- c) 可溶性IL-2受容体aの推移を示す。  
それぞれ横軸には病日、突然の全身浮腫を来した病日を黄色い矢印で示す。

**【症例】**

生来健康な3歳女児。発熱、発疹、口唇の発赤、四肢末端の腫脹、頸部の腫脹を認め、発熱3日目に川崎病の診断にて入院となった。

白血球数13,730/ $\mu$ L、好中球数68.0%、CRP 4.8 mg/dL、赤沈94 mm/時間。冠動脈の拡張なし。原田スコア3/7、群馬大学リスクスコア4/11。

図1に臨床経過ならびに白血球数、CRP値の変化を示した(図1)。入院後、ただちに大量免疫グロブリン療法を施行したが改善なく、第7病日に2回目の大量免疫グロブリン療法を行った。理学所見、血液検査所見の改善を認めず、第8病日にインフリキシマブを投与したが、完全には正常化に至らなかった。

頸部リンパ節腫脹が強く残存しており、化膿性頸部リンパ節炎も考慮し、第10~16病日までセファゾリンを投与したが、改善を認めなかった。

第14病日に突然の全身浮腫を来し、手掌紅斑と手足の硬性浮腫の再燃も認められたが、翌日には軽快した。連日の心エコー検査でも、冠動脈の拡張はなく、追加治療をせずに経過観察していたが、第20病日に左冠動脈が4 mm大に拡張し、第21病日にさらなる拡張を認めた。川崎病の遷延と考え、第21~25病日に血漿交換を行い、終了時に免疫グロブリンを追加投与した。

血漿交換後は、白血球数、CRPは減少したが、退院時には右冠動脈に直径3.8 mm、左冠動脈前下行枝に直径4.6 mmの冠動脈瘤を形成した。

### 【白血球バイオマーカーおよびサイトカインの推移】

本症例における (a) 血中可溶性TNF- $\alpha$ 受容体I、II、(b) 血中IL-6とT細胞内リン酸化STAT3、(c) 可溶性IL2-受容体aの推移を図2に示した(図2)。

T細胞内リン酸化STAT3は、細胞内免疫染色をしたCD3陽性細胞をフローサイトメトリーで測定したもので、T細胞の活性化を反映していると考えている。

可溶性TNF- $\alpha$ 受容体I、II、IL-6とSTAT3(CD3)、可溶性IL2-受容体-aは大量免疫グロブリン療法、インフリキシマブ投与後も高値であり、全身性の浮腫を呈した第14病日にピーク値が見られた。

また、T細胞の活性化の指標と考えられるSTAT3(CD3)とIL-6はよい相関関係を示していた。

### 【考察】

当センターにおける川崎病の治療戦略は、経過をみながら随時、治療を加えていきたい。非典型的な経過を示す重症例では、追加治療を行う時期の判断に苦慮することが多く、血漿交換を含めた追加治療の最適時期を決定する臨床マーカーが必要である。

本症例の特徴として、第14病日に手足の硬性浮腫の再燃を含む突然の全身浮腫を認めたことがあげられる。白血球数、CRPを含め、各種検査では明らかな増悪がなく、翌日には速やかに改善したが、臨床的には川崎病の血管炎が再燃した印象を持った。興味深いことに、その時期に一致して、今回提示したバイオマーカー群がピークを示していた。

なかでもT細胞内リン酸化STAT3は、迅速に結果が得られるバイオマーカーであり、血中IL-6とよく相関した。T細胞内リン酸化STAT3は、川崎病の病勢を示すバイオマーカーとなる可能性があると考えられた。

### 【結語】

大量免疫グロブリン療法2回とインフリキシマブ不応で、血漿交換を施行した川崎病を経験した。

今後も、川崎病の活動性を評価する測定しやすい指標を模索し、川崎病の治療戦略に応用していきたい。

本研究は、平成21年度厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「難治性川崎病の治療ガイドライン作成」の研究費から一部補助を受けた。

## 運営委員会からのお知らせ

— 研究会に出席すると日本小児科学会認定医研修として3単位 —

関東川崎病研究会に出席されますと、日本小児科学会認定医研修として、3単位を得ることが出来ます。ふるって関東川崎病研究会に御出席ください。

## サイトカインプロファイルからみた川崎病免疫グロブリン不応例に対するシクロスポリン治療の効果

東京女子医科大学八千代医療センター小児科

浜田洋通、本田隆文、寺井 勝

独立行政法人国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー研究部

阿部 淳

独立行政法人理化学研究所横浜研究所ゲノム医科学研究センター

尾内善広

千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学

羽田 明

### 【はじめに】

Inositol 1,4,5-triphosphate 3-kinase C (ITPKC) 遺伝子内の1塩基変異 (SNP) は、人種を越えた川崎病の発症関連要因であることが報告<sup>1)</sup>されている。

川崎病では、免疫活性の亢進がみられ、多くの炎症性サイトカイン・ケモカインが産生される。ITPKCは、細胞内のリン酸化酵素であるが、本酵素が、これら炎症性サイトカイン産生に関与している可能性がある。

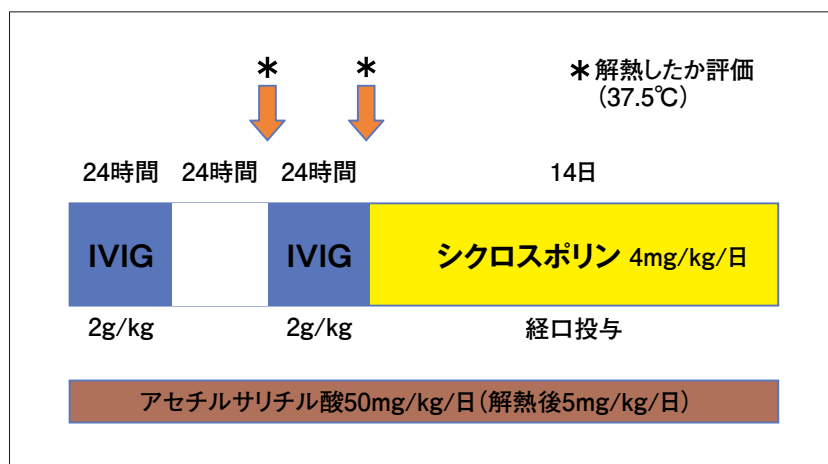
ITPKCが関与する炎症性サイトカイン産生を抑制する薬物が、シクロスポリンであることから、私どもは、2008年1月から免疫グロブリン不応の川崎病児に対して、シクロスポリンを投与する統一プロトコールで治療を行うとともに、ITPKCの遺伝子型と治療反応性・予後について検討を行っている。

今回は、シクロスポリン治療の経過中の種々の血清サイトカインの変動を検討し、その治療効果を考察した。

### 【対象と方法】

2008年1月から2009年12月まで、当科で初療から加療した118人を対象とした。全員に対してインフォームド・コンセントを得て、図1の治療プロトコールに従って治療を行った (図1)。発熱は、37.5℃を基準とした。

シクロスポリン投与は、生後4ヵ月以上の児を対象として行い、2 mg/kg/回を1日2回経口投与、2週間継続した。血中濃度をトラフ値でモニタリングし、80~200 ng/mLを至適濃度として適宜投与量を調節した。終了時は漸減をしなかった。尚、この治療および遺伝子を含む検査は、東京女子医科大学遺伝子倫理委員会の承認を得ている。



IVIG : 大量免疫グロブリン治療

図1 治療プロトコール

表1 測定サイトカイン

IL-1b	低値	IFN-g	低値
IL-2	低値	TNF- $\alpha$	変動少ない
IL-4	低値	G-CSF	
IL-5	低値	GM-CSF	皆 漸増
IL-6		VEGF	
IL-8	低値	sTNFR-I	傾向なし
IL-10	前値が高いが皆漸減	sTNFR-II	
IL-13	測定感度以下	sRAGE	低値
IL-17A	低値	MCP-1	傾向なし
TRAIL	傾向なし		

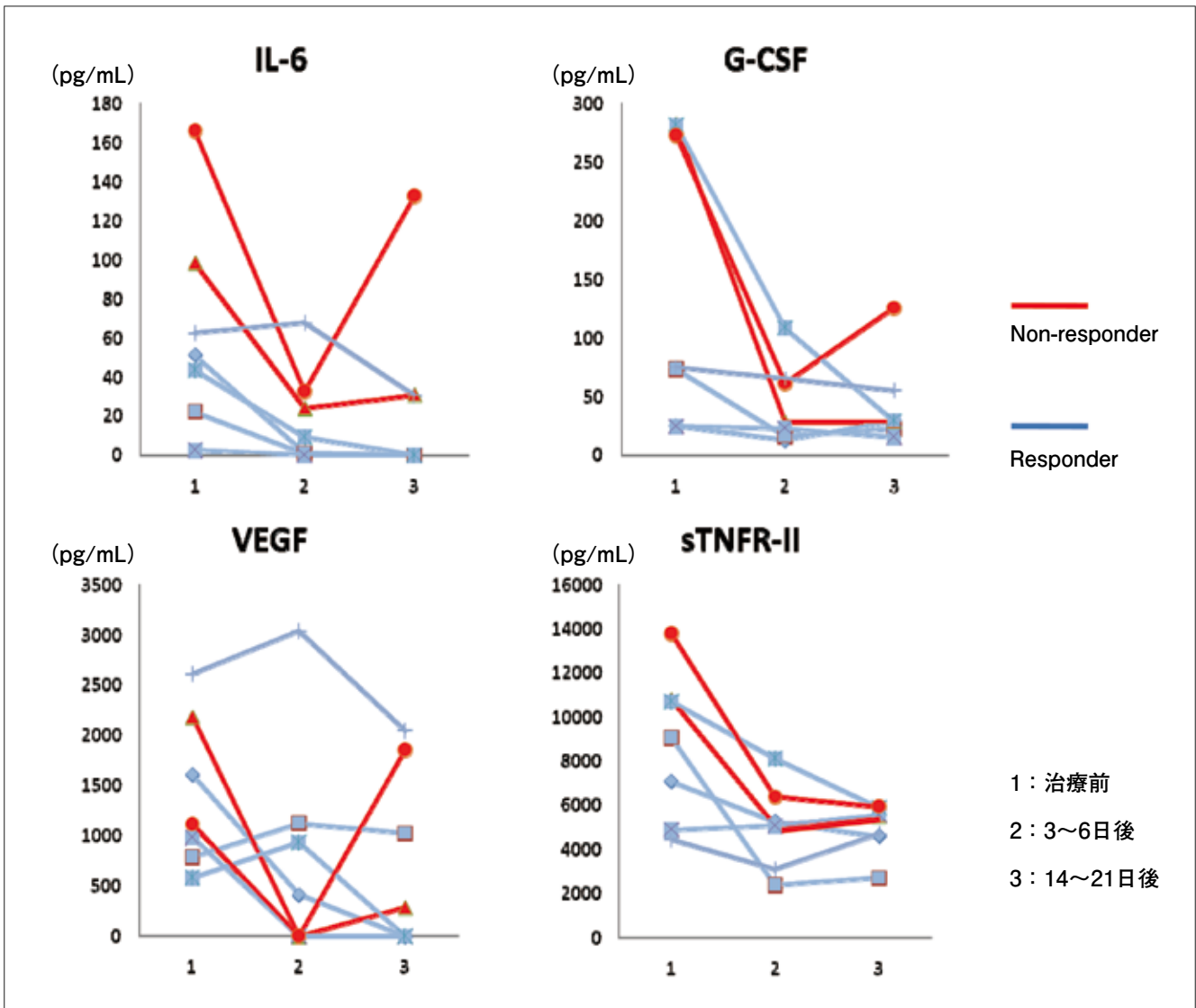


図2 特徴的な動向を示したサイトカインの血清中濃度

**【結果】**

118名中91名(77%)は、1回目の大量免疫グロブリン治療(IVIG)で解熱した。2回の大量免疫グロブリン治療に不応だった8名(7%)のうち、生後4ヵ月以上の7名に対してシクロスポリンを投与した。

その結果、7例中5例では、4日以内に解熱が得られた。解熱しなかった2例のうち1例は、用量を8 mg/kgに上げても第34病日まで間欠的に発熱がみられ、左右冠動脈に中等度の冠動脈瘤(直径5 mm)を残した(0.8%)。残る1例は、投与開始14日目に大量免疫グロブリン治療3回目投与を行い、解熱した。

いずれの患者も、シクロスポリンによる重篤な有害事象は、認められなかった。

この7例のシクロスポリン治療前、治療3~6日後、14~21日後(終了時)における血清中のサイトカイン濃度を測定した(表1)。

IL-6、G-CSF、VEGF、可溶性TNFレセプター-2に、病勢を反映した特徴的な動きがみられた(図2)。シクロスポリン治療に反応不良例2例(6日間以上の発熱および2峰性発熱例)では、これらサイトカインが治療前に高値で、いったん低下傾向になるが、終了時に再び上昇傾向に転じていた。

ITPKC SNPと治療反応性を検討した。リスクアリルは、Cアリルであるが、大量免疫グロブリン治療反応例のCアリル頻度は、18.5%であったのに比し、2回の大量免疫グロブリン治療に抵抗性の患者では、その頻度が30.6%に上昇していた。

**【考察】**

シクロスポリンは、T細胞の活性化に関与するCalmodulin、Calcineurin、NFATといった細胞内経路をブロックするとされているが、今回、特徴的な動きをとらえることのできたサイトカインは、T細胞特異的なものだけではなかった。

症例の蓄積により、ITPKCは、大量免疫グロブリン治療反応性と関連することが明らかになってきた。リスクスコアに使える統計的パワーを有するか、さらなる症例の蓄積が必要である。

**【結語】**

大量免疫グロブリン治療不応の川崎病に対するシクロスポリン治療は、1つのオプションである。7例の治療を安全に行うことができた。

数種類のサイトカインが特徴的な動きを示し、作用機序を解明する手がかりとなる可能性がある。

**(引用文献)**

1. Onouchi Y., et al : ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. Nat Genet., 40 : 35~42, 2008.



## ヒト単球および単球由来マクロファージにおける Scavenger Receptor Aの発現に関する検討

長岡赤十字病院小児科

磯部賢諭、金子昌弘、佐々木直、江村重仁、星名 潤  
添野愛基、阿部忠朗、小野塚淳哉、沼田 修、鳥越克己

### 【はじめに】

Macrophage Scavenger Receptor A (SRA) は、マクロファージに発現する変性低密度リポ蛋白の受容体である。SRA は、動脈硬化発生機序のカギを握る分子である一方、Lipopolysaccharide (LPS) など細菌性抗原とも結合し、生体内防御に重要な機能を発揮する。

### 【目的】

川崎病は、単球/マクロファージ系の異常活性化を反映するサイトカインストームともいわれている。川崎病患者において、免疫の異常活性化により、SRA (-) 単球が、SRA (+) 単球へ分化する可能性を考え、SRA を認識するモノクローナル抗体 (CD204) を用いて検討した。

### 【材料と方法】

- 1) Vacutainer Plastic EDTA2K, Becton Dickinson を用いて末梢血を採血した。
- 2) 有核細胞のみを塗抹し、パパニコロウ染色標本を作成した。溶血剤を用いて有核細胞を浮遊させた。およそ  $5 \times 10^6$  個の細胞を、オートスマア C-12 (Sakura Seiki, Tokyo, Japan) を用い塗抹した。
- 3) 抗ヒト SRA 抗体 (CD204, Trans Genic, Japan) を用いて、免疫染色を行った。
- 4) 高倍率視野 (HPF)、10 視野中に観察された SRA (+) の単球の総数を SRA index とした。SRA index は

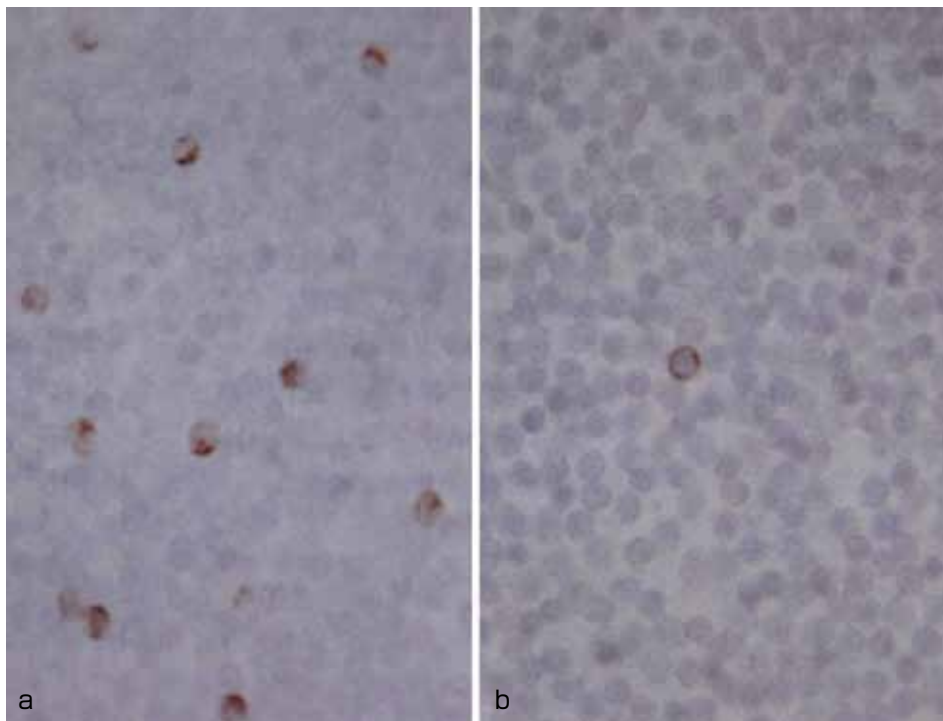


図1 Scavenger Receptor A (SRA) + Monocytes in Peripheral Blood (PB).  
 (a) SRA+ Monocyte in PB of MCLS Patient with Scavenger Receptor A (SRA) index  $\geq 30$   
 (b) SRA+ Monocytes in PB of MCLS Patient with Scavenger Receptor A (SRA) index  $< 30$   
 Immunohistochemistry for CD204.

表1 患者背景

症例	性別	年齢	原田スコア	群馬スコア	久留米スコア	CRP	白血球数	ナトリウム	LDH	AST	ALT	治療前	治療後
1	男	1.5歳	7	0	1	9.2	11,700	137	334	46	13	—	7
2	男	1.8歳	5	8	4	15.2	28,200	130	439	624	366	175	15
3	男	2.1歳	5	1	1	3.64	15,500	137	251	21	8	107	44
4	男	8ヵ月	6	4	2	5.88	17,500	133	298	69	59	118	25
5	男	5ヵ月	4	1	1	2.63	11,400	136	298	34	31	102	2
6	女	5.0歳	3	3	1	11.3	14,700	133	229	47	11	64	10
7	女	3.6歳	5	4	2	7.83	21,100	135	260	25	5	67	8
8	女	1.5歳	3	5	4	3.54	17,200	135	499	207	155	128	2
9	女	1.5歳	3	0	1	8.53	19,600	135	340	32	15	74	15
10	男	3.6歳	4	1	1	7.46	17,600	136	250	17	3	56	—
11	女	1.1歳	4	5	4	7.01	16,300	134	285	150	324	132	34

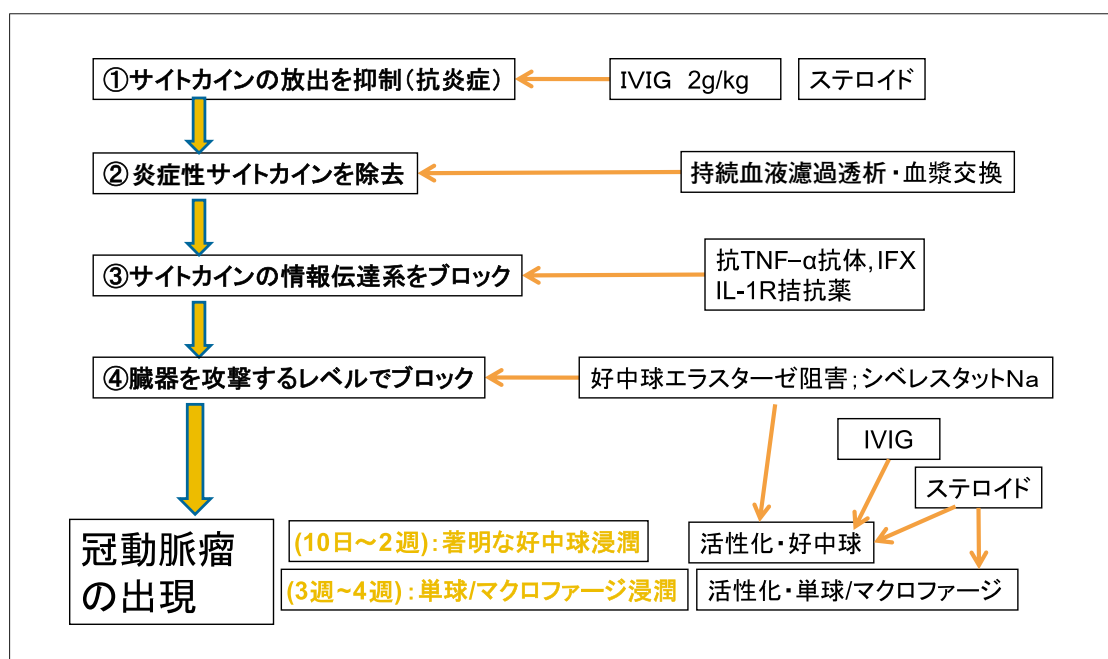


図2 病態にもとづいた治療 (高サイトカイン血症)

江村<sup>1)</sup>らの結果より、30以下を正常値とした。

図1に具体例を示し、症例のバックグラウンドとSRA indexを表1に示した(図1、表1)。

症例は11例で、性別・年齢と原田スコア、群馬大学スコア、久留米大学スコア、生化学データおよび治療開始前と治療後のSRA indexを示した。免疫グロブリンの追加投与を必要としたものは、症例2と症例11であった。他の症例は、アスピリンと免疫グロブリン2 g/kgで、速やかに解熱軽快した。症例11は、軽度の冠動脈の拡張を残した。他の症例では、冠動脈の拡張は認めなかった。

**【結果】**

全例で、末梢血における単球/マクロファージにSRAの発現を確認した。診断した時点と治療後、解熱後にSRA indexを統計学的に検討すると、SRAの発現は治療前に高値を示し(SRA index、mean ± SD=102.3 ± 37.6)、治療に伴い低下した(mean ± SD=16.2 ± 13.9)。対のあるt検定をすると、P<0.05で有意差を認めた。

## 【考察】

細胞レベルでは、以下のように考えられる。末梢血に対する侵襲の結果、末梢血中で単球がSRA陽性マクロファージに分化する。さらに末梢血に侵襲がつづく、マクロファージが多種類のサイトカインを末梢血中に放出する。これらサイトカインにより、好中球と血管内皮細胞に接着分子が誘導され、好中球が血管内皮細胞に接着し、好中球がエラスターゼなど細胞障害性物質を放出して、血管内皮障害を起こすと考えられる。

また病態にもとづいた治療では、①サイトカイン放出を抑制する；免疫グロブリン、ステロイドなど、②炎症性サイトカインを除去する；血漿交換など、③情報伝達をブロックする；抗TNF- $\alpha$ 抗体など、④臓器レベル（ここでは冠動脈）での；シベレスタットナトリウムなどが考えられる（図2）。

以上の検討により、SRAは、川崎病の病勢を反映しているといえる。しかも、それは炎症性サイトカインではなく、炎症性サイトカインを放出している単球/マクロファージを、末梢血レベルで直接カウントしている。よって、やはり川崎病は、免疫反応制御機能の異常に基づき、全身性炎症反応症候群（SIRS：Systemic Inflammatory Response Syndrome）とも言える高サイトカイン血症と考えられる。

またリポ化ステロイドは、マクロファージへの取り込み効率の向上が図られていることから、川崎病に優れた効果が期待される。

私どもは、単球・マクロファージへ直接作用するリポ化ステロイドの投与を検討している。

## 【結語】

SRA indexは、「免疫グロブリンの不応予測に使えるか？」「追加投与必要性の予測に使えるか？」「冠動脈瘤発症の予測に使えるか？」を今後、検討してゆく予定である。

## 【まとめ】

SRAは、川崎病の単球/マクロファージの異常活性化を、反映するマーカーとなりうることが示唆される。

謝辞：SRA indexおよび細胞診断につき、ご協力ご指導いただきました当院病理部、江村 巖先生に深謝いたします。

## （引用文献）

- 1) 江村 巖, 他: 急性心筋梗塞患者におけるScavenger receptor陽性単球と冠動脈血栓の関係. 日本検査血液学会雑誌, 6: 224~231, 2005.

## 胆道閉鎖症術後に発症した川崎病の1例

自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科

佐藤智幸、南 孝臣、牧田英士、岡 健介

片岡功一、白石裕比湖、桃井真里子

## 【はじめに】

川崎病の約5%に胆肝炎を合併し、腹部エコー検査で胆管の拡張が見られると報告されている<sup>1)</sup>。また肝生検例では、胆管周囲および胆管内にびまん性の好中球浸潤を認めるとの報告もある<sup>2)</sup>。

一方、胆道閉鎖症は、肝外胆管に完全閉塞をきたす疾患で、早期に胆汁うっ滞を解除する手術を行う必要がある。さらに、胆道閉鎖症術後の合併症としては、上行性胆管炎が重要で、敗血症や肝門部再閉塞の原因となるため注意を要する。また術後、長期経過例中には、肝内胆管の拡張をきたす例があり、繰り返す胆管炎の原因となる。

今回、胆道閉鎖症術後で、発熱と黄疸を主訴に来院し、上行性胆管炎との鑑別を要した稀な川崎病の1例を経験したので報告する。

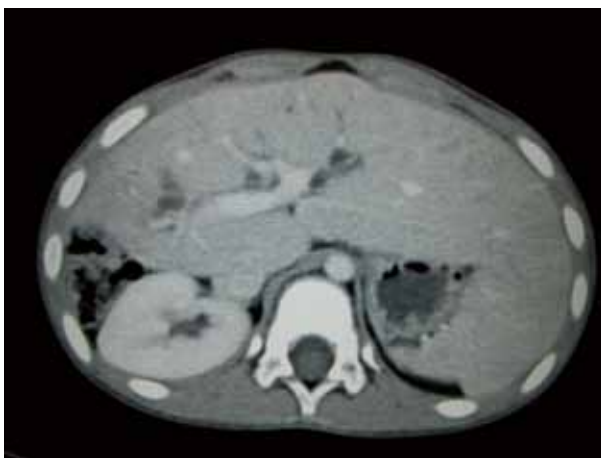
## 【症例】

症例は、7歳の男児。既往として胆道閉鎖症があり、日齢31に葛西手術を施行されている。術後の経過は良好で、これまでに胆管炎の既往はない。5歳11ヵ月時に、経過観察目的の腹部CTが撮影されており、肝内胆管の拡張を認めているが、ビリルビンの上昇や肝機能障害は認めていない。

今回、発熱5日目に前医を受診し、血液検査で炎症反応高値(白血球数 $11,700/\mu\text{L}$ 、CRP  $13.3\text{ mg/dL}$ )、高ビリルビン血症(総ビリルビン $4.2\text{ mg/dL}$ 、直接ビリルビン $3.9\text{ mg/dL}$ )を認め、胆道閉鎖症術後でもあることから、上行性胆管炎を疑われ当院へ紹介入院となった。入院時、体温は $39.6^{\circ}\text{C}$ 、眼球結膜に黄染と充血、両側頸部に1 cm大のリンパ節の集簇、莓舌、両側前腕・下腿を中心とした膨隆を伴った発疹を認めた。

以上の所見より、川崎病主要症状5項目を満たしており、高ビリルビン血症の原因として、川崎病に伴う胆管炎の可能性も考えられたが、胆道閉鎖症術後で肝内胆管の拡張もあり(図1)、上行性胆管炎の可能性も否定できなかった。そのため、抗菌薬SBT/CPZ(スルバクタムナトリウム/セフォペラゾンナトリウム)の投与を行い、24時間経過観察した(図2)。

しかし、発熱は続き、検査所見も改善がみられなかったため、上行性胆管炎よりむしろ川崎病に伴う胆管炎

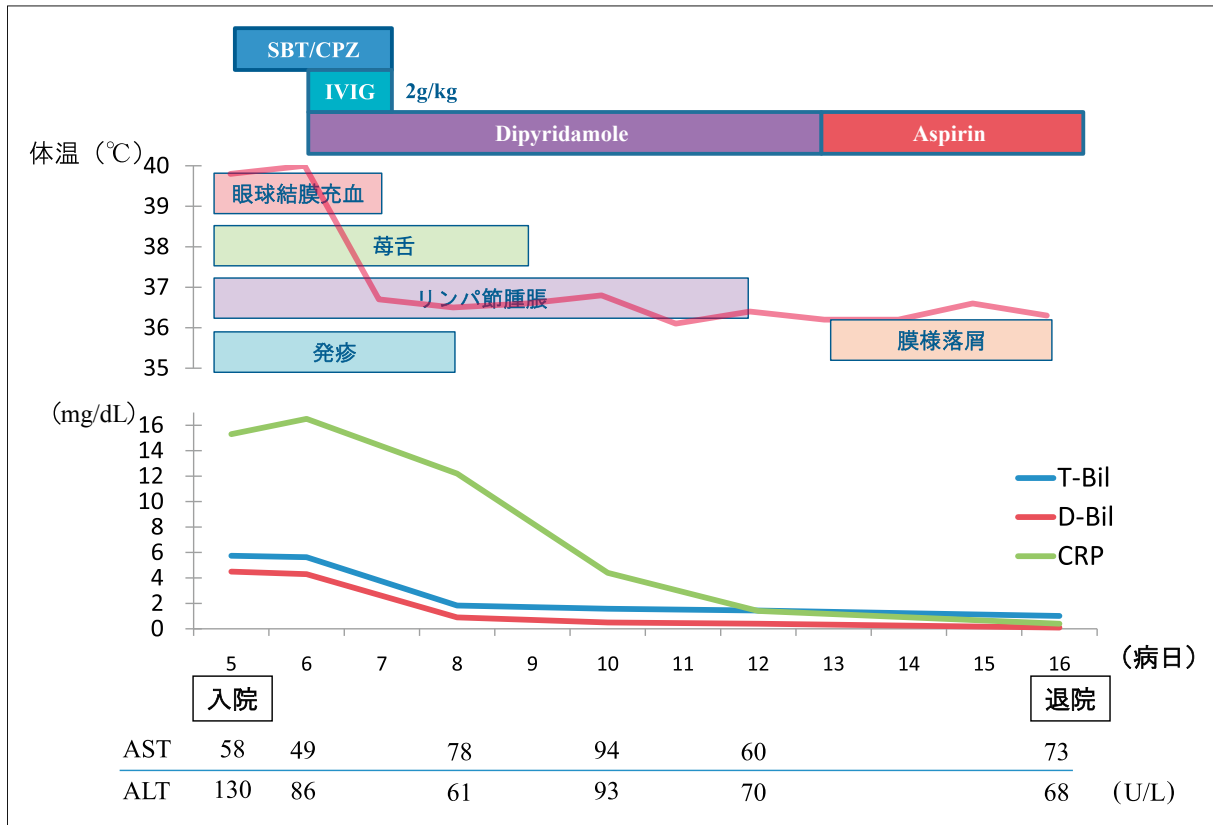


5歳11ヵ月時撮影CT像  
肝内胆管拡張 (+)



第6病日  
肝内胆管拡張 (+)

図1 腹部エコー検査像



SBT/CPZ：スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム、IVIG：免疫グロブリン  
 Dipyridamole：ジピタリモール、Aspirin：アスピリン、T-Bil：総ビリルビン、D-Bil：直接ビリルビン

図2 入院後経過

の可能性が高いと判断し、第6病日より免疫グロブリン（2 g/kg）の投与を行った。また入院時の血液検査で、肝機能障害（AST 58 U/L、ALT 130 U/L、 $\gamma$ -GT 154 U/L）を認めていたため、抗血小板剤としてジピリダモール（4 mg/kg/日）の投与を開始した。

その後、第7病日に解熱し、眼球結膜充血、発疹や苺舌も消失し、血液検査上も第8病日には総ビリルビン 1.8 mg/dL、直接ビリルビン 0.9 mg/dL まで改善した。SBT/CPZ（スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム）は、川崎病に伴う胆管炎の経過中に上行性胆管炎を合併する可能性を考慮し、解熱を認めた第7病日まで投与した。

その後も症状および炎症所見の再燃はなく、第16病日に退院した。経過中、冠動脈を含む心血管病変は、認めなかった。

**【結語】**

胆道閉鎖症術後の川崎病は、検索した範囲で報告例はなかった。判断は難しいが、高ビリルビン血症をきたすリスクが高く、上行性胆管炎との鑑別が重要になると考えられる。

上行性胆管炎は重篤な場合には、敗血症や肝門部再閉塞の原因となるため、慎重に診断および治療を行う必要がある。

**(引用文献)**

- 1) 何 啓暉、他：川崎病の肝胆道系病変に関する研究. 日本小児科学会雑誌, 93 : 1852~1859, 1989.
- 2) Bader-Meuneier, B., et al : Intrahepatic bile duct damage in children with Kawasaki disease. J. Pediatr., 16 : 750~752, 1992.

## 特別講演(1)

## 次世代シーケンサー網羅配列解読法による 川崎病の病原体候補カタログの作製

国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター第三室

黒田 誠

ここ数年で広く知れ渡った次世代(第二世代)シーケンサーの技術革新により、パーソナルゲノム解読による個別医療の領域に著しい進展が期待されている。その技術革新は、感染症領域にも応用され、ヒト検体から直接病原体を検出することが可能となった。

その網羅性は、偏見のない配列情報を提示するため、川崎病病因論のさまざまな病原体起因説を補完する情報になりうると考え、患者検体の網羅的配列解読を試みた。

次世代シーケンサー・イルミナ社製Genome Analyzer IIにより、患者検体の頸部リンパ節(新潟市民病院)、血清・咽頭拭い液(公立昭和病院・東京女子医科大学・北里大学)から抽出したDNA/cDNAを網羅解読した。

得られた配列情報の解析手順を図1に示した(図1)。

塩基配列およびアミノ酸配列の相同性検索を元に、具体的な生物種ごとに振り分けた結果を図2に示した(図2)。血清サンプルから解読したリードのうち、平均99%はヒト配列に由来し、病原体候補は、全体の1%未満ほどしか検出できなかった。頸部リンパ節検体のDNAとRNAを別々に配列解読したところ、細菌群の検出がDNAで0.10%、RNAで4.15%となり、RNAにおいて細菌群の検出感度が上昇していた。

RNA由来の配列を解読することにより、生物が生存・代謝していたことを示す指標にもなるため、頸部リンパ節検体RNA(Lymph-RNA)の解析結果を軸に、病原体候補を探索した。

### 【結果】

右頸部リンパ節のホルマリン固定パラフィン包埋組織標本から検出された細菌群を属レベルで分類した。

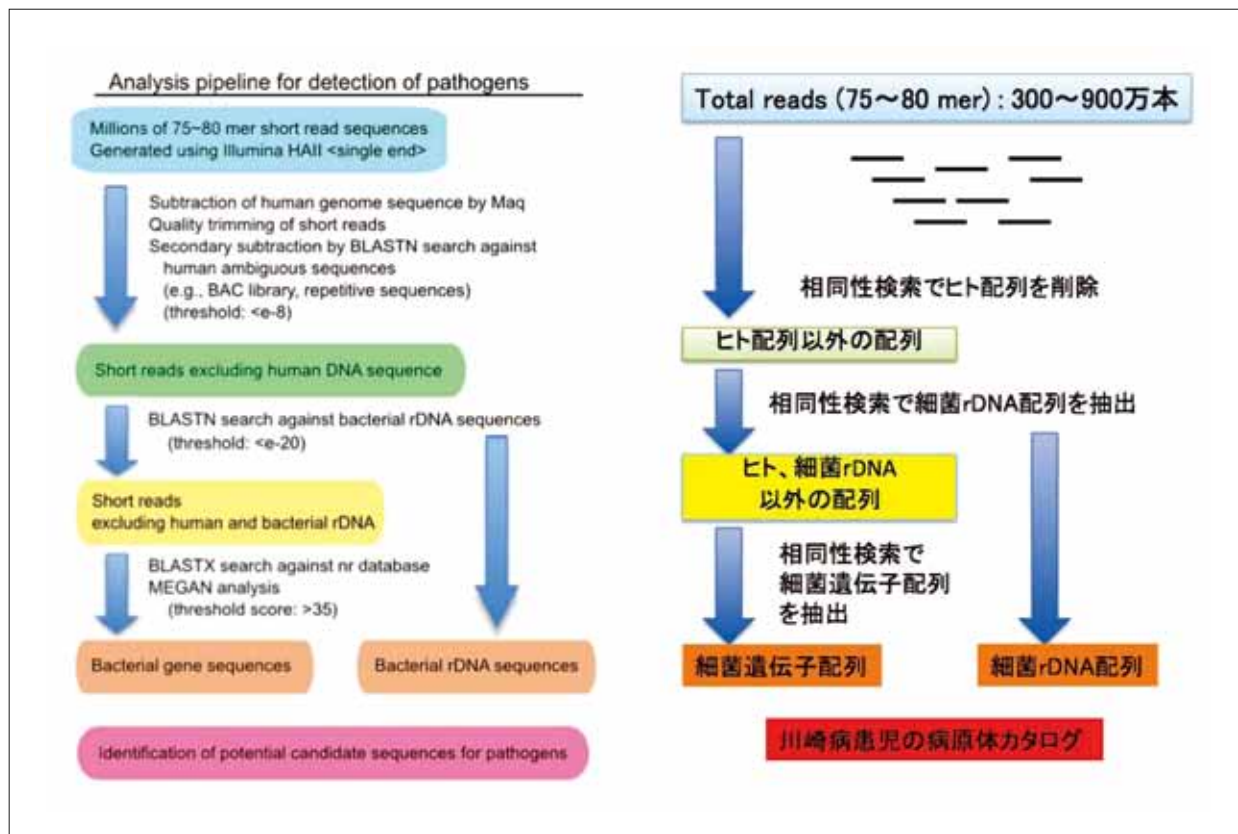


図1 網羅解読法で得られた配列解析手順

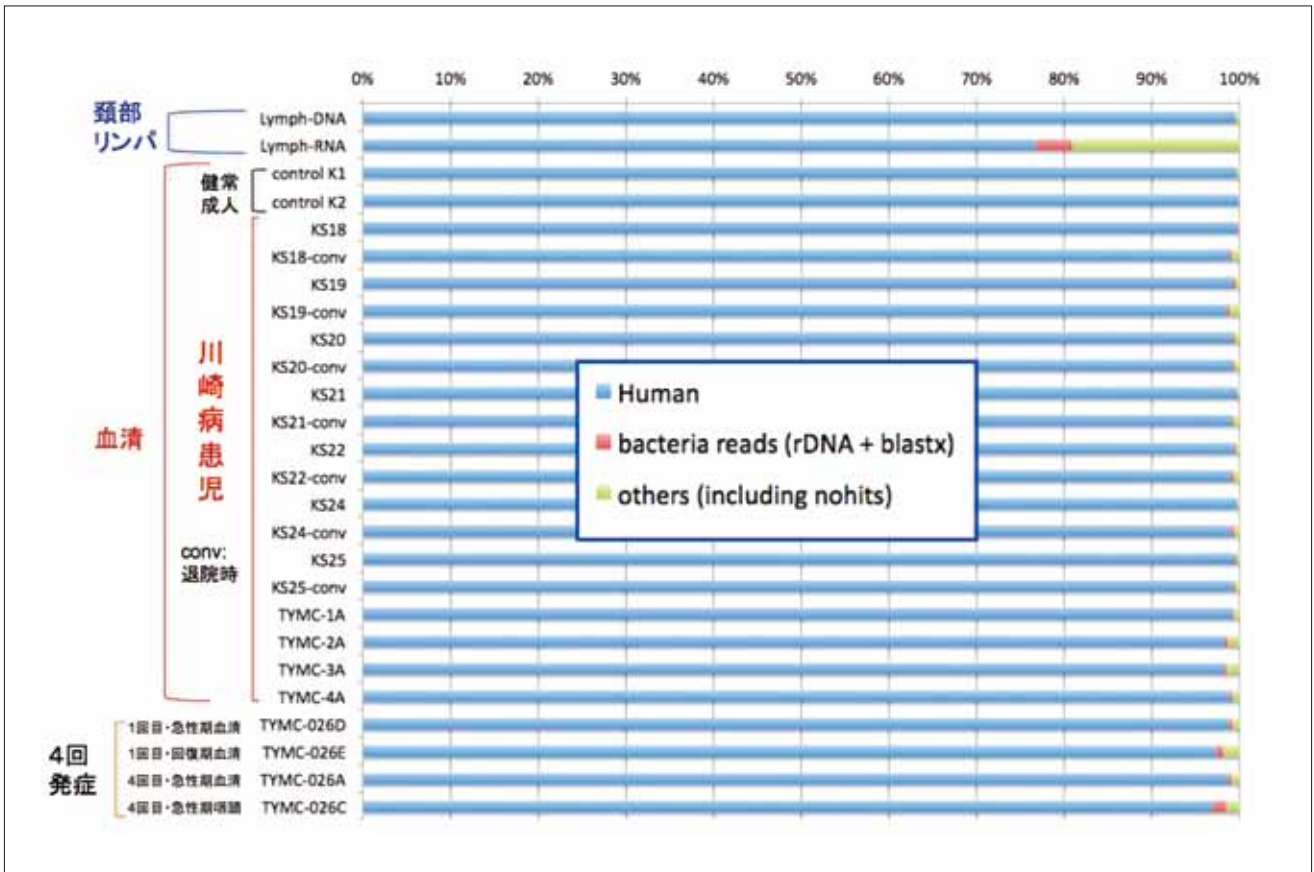


図2 網羅解読配列の相同性分布図

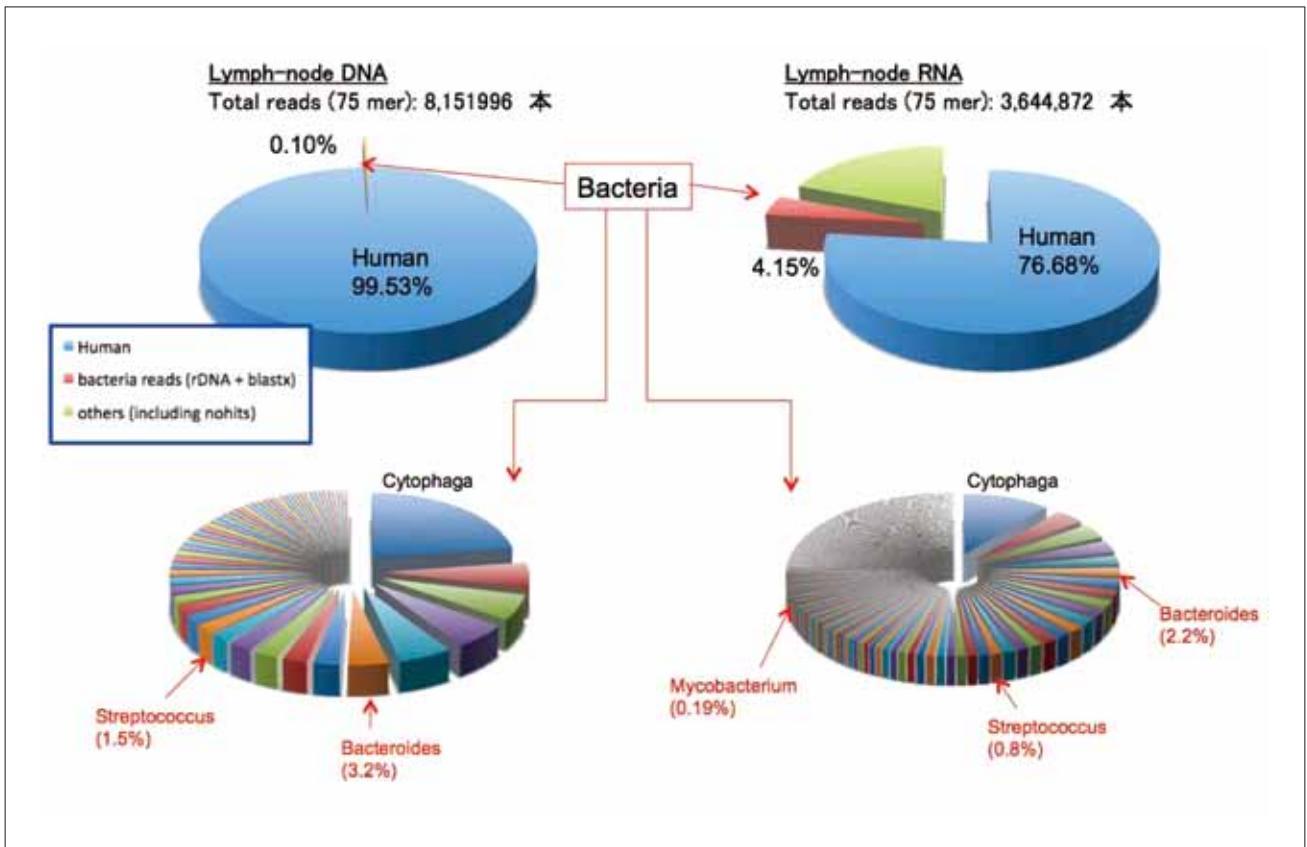


図3 頸部リンパ節から検出された細菌群

実験操作などで混入する可能性が高い環境常在性の細菌群を除き、病態に関与するものと想定される下記の細菌群が見出された(図3)。

- ・嫌気性細菌群…バクテロイデス属、クロストリディウム属が多数検出され、便の構成細菌種と類似した検出プロファイルであった。
- ・咽頭由来…インフルエンザ菌、肺炎球菌が検出されたが、A群レンサ球菌の配列は検出されなかった。
- ・Mycobacterium属…Mycobacterium Avium-Complex (MAC)と総称される非結核菌群と酷似する配列が検出された。

検出細菌群の中でも、230本の解読リードが、Mycobacterium属にヒットし、中でもMycobacterium Avium-Complexと総称される非結核菌群に対する検出数が多かった。Mycobacterium属に類似性が見られるが、現時点で検索できるMycobacterium属のデータベースは不十分であり、ある特定のMycobacterium Avium-Complexと断定できる配列ではなかった。Mycobacterium Avium-Complexに分類されるべき新規Mycobacterium菌種である可能性が高かった。

### 【まとめ】

川崎病の頸部リンパ節腫脹は、重要な臨床所見であり、その頸部リンパ節組織から網羅的に塩基配列解読を行ったことで多数の病原体候補を抽出することができた。頸部リンパ節に、Bacteroides属などの腸内細菌群を多数検出したことは予想外であり、環境からのコンタミネーション(混入)を考慮しても、検出されることは非常に稀であると考えられる。

仮に腸内細菌群が頸部リンパ節に移行していたと仮定した場合、川崎病特有の全身性炎症が、小児の脆弱な腸管粘膜バリアーに悪影響を及ぼし、腸内細菌群が広範に漏出し、病態を憎悪させている可能性を示唆しているのかもしれない。

また、新規Mycobacterium sp.が、頸部リンパ節組織に存在していた可能性が示唆された。

結核菌群Mycobacterium Avium-Complexは、一般的な細菌と較べて増殖が非常に遅く(コロニー形成まで1~3ヵ月間)、培養が困難である菌種が多い。培養法による鑑別が難しく、病原体候補を見過ごしている可能性も考えられる。結核菌は明確な病原性を示すが、その他Mycobacterium sp.の多くは日和見感染症として散見し、感染後、即、川崎病を発症するとは考えにくい。

しかしながら、腸内細菌叢が血清・頸部リンパ節から検出された結果を踏まえると、二次的な複合因子として病態増悪に関与している可能性も考えられる。

本研究はいわゆる“病原体候補カタログ”ができたに過ぎず、今後、より広範な対照群と比較することが必要である。

謝辞：佐藤誠一先生(新潟市民病院)、大場邦弘先生(公立昭和病院)、浜田洋通先生、寺井 勝先生(東京女子医科大学医学部小児科)、緒方昌平先生、石井正浩先生(北里大学医学部小児科)、森 雅亮先生、横田俊平先生(横浜市立大学医学部小児科)、水谷哲也先生、片野晴隆先生(国立感染症研究所)、山中結子、安東秀晃、川崎博史、平野 久(横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科生体超分子科学)の各先生方に深謝いたします。



特別講演(2)

## 川崎病の発症と口腔内・上部消化管細菌について

順天堂大学医学部附属静岡病院小児科・新生児科

永田 智

順天堂大学大学院医学研究科プロバイオティクス研究講座

山城雄一郎

### 【はじめに】

著者らは、これまで川崎病の発症に腸内細菌が関与している可能性について研究してきた<sup>1)-3)</sup>。それらの結果、川崎病患者の十二指腸粘膜においては、宿主の免疫系を著しく活性化する、何らかの病因抗原が侵入している可能性が示唆された。

### 【目的】

本検討では、19例の川崎病患児および15例対照症例（遅延型食物アレルギー患児）の十二指腸粘膜および口腔内から分離された細菌の産生する熱ショック蛋白（Heat-Shock Proteins：HSP）とスーパー抗原について検索した。

### 【方法】

対象患児の十二指腸液もしくは口腔内から分離した細菌の培養上清を同一宿主の末梢血単核球に加え、<sup>3</sup>H-サイミジン取込能測定法にて有意な細胞増殖を促すものを選択した。

それらのスーパー抗原活性をフローサイトメトリーで検討すると共に、単核球との共培養上清と宿主血清との反応蛋白をWestern Blotting法で検出し、質量分析法で同定した。

また、共培養上清中のヒトHSP60とサイトカインの産生量をELISA法で測定した。

### 【結果】

1. 川崎病患児の口腔粘膜・十二指腸粘膜から、同一患児の末梢血単核球を著しく増殖させる6種（18株）のグ

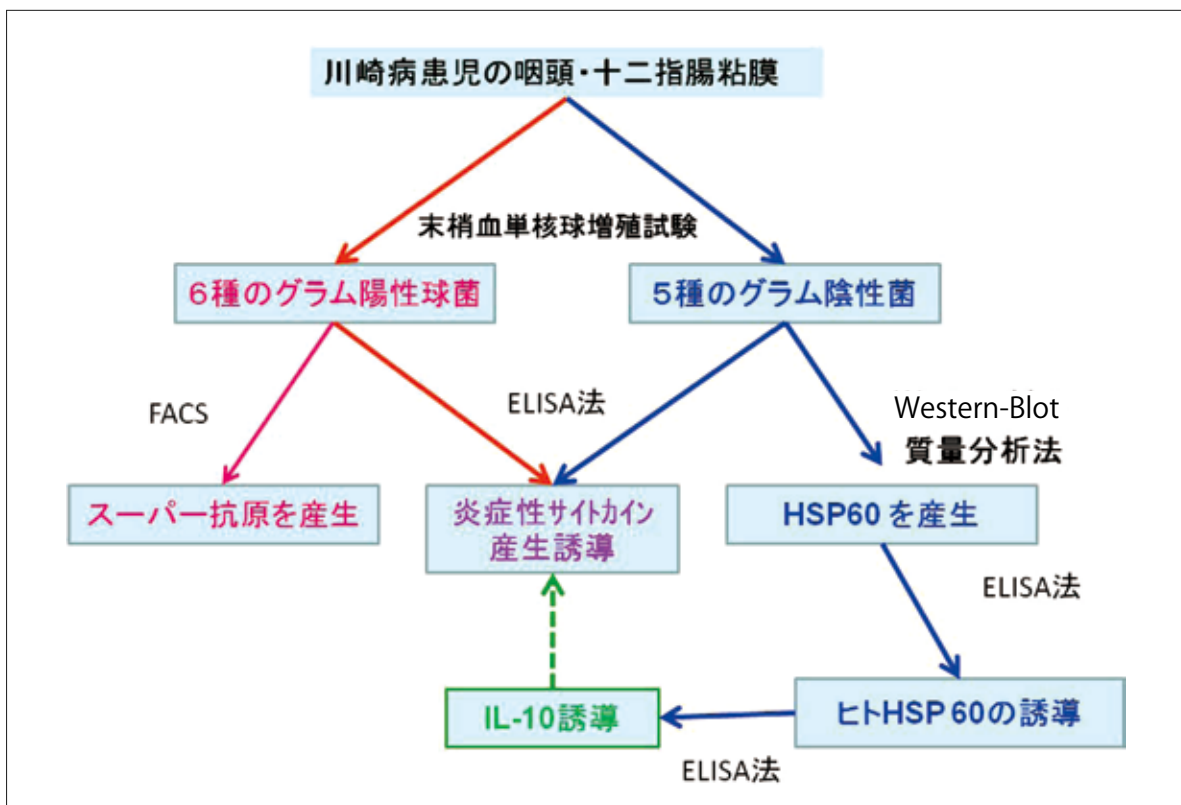


図1 当該検討の結果のまとめ

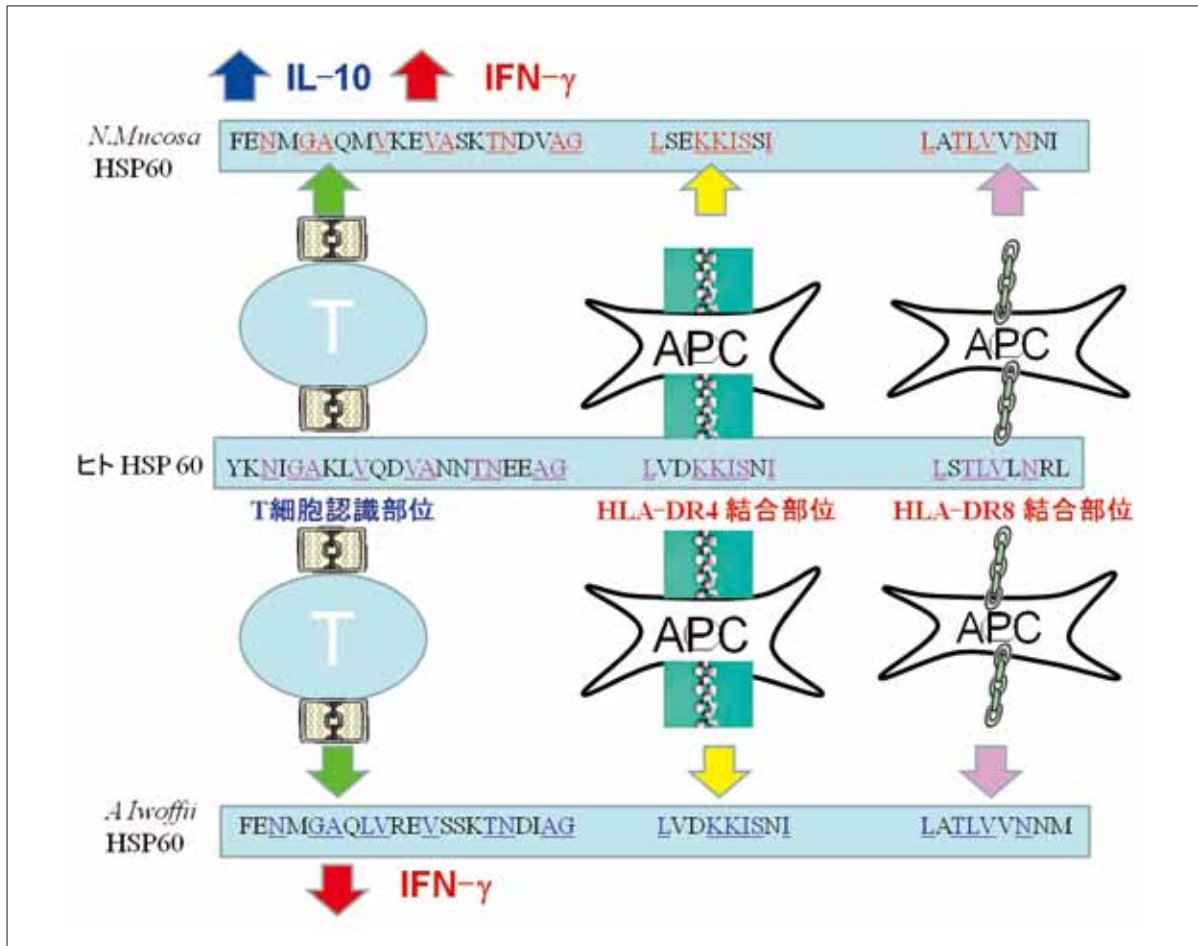


図2 同定された細菌性およびヒトHSP60のT細胞とClass II分子との結合部位の相同性

ラム陽性球菌と5種（13株）のグラム陰性菌を分離し得た。冠動脈病変合併例を含め、19例中12例からは、グラム陽性球菌と陰性菌共に分離された（図1）。これらの細菌は著しく抗菌薬耐性であった。

2. 対照症例の十二指腸粘膜からは、同一症例の末梢血単核球を著しく増殖させる細菌群は検出されなかった。
3. 分離されたグラム陽性球菌は、宿主末梢血のVβ2鎖T細胞の著増を惹起していた。
4. グラム陰性菌は、川崎病急性期に多量の細菌特異的HSP60を産生する一方、患児末梢血単核球に多量のヒトHSP60の生成を誘導していた。
5. グラム陽性球菌、陰性菌とも、宿主末梢血単核球に炎症性サイトカインであるインターフェロン・ガンマ（IFN-γ）、TNF-αの分泌を惹起していた。
6. グラム陰性菌は、一方で患児末梢血単核球に抗炎症性サイトカインであるIL-10の産生を誘導していた。
7. 分離されたグラム陰性菌である *N. Mucosa* と *A. Iwoffii* 由来のHSP60は、ヒトHSP60と、T細胞認識部位とIFN-γとIL-10産生を誘導するMHC Class II分子のサブクラスであるHLA-DR4とDR8との結合部位の分子構造において、高度の類似性を認めた（図2）。

#### 【考案】

1. 当該検討結果から推測される川崎病の発症メカニズム（図3）
  - ①グラム陽性菌：スーパー抗原活性をもつグラム陽性球菌が、経口的に宿主に「感染」すると、これが常在菌であるグラム陰性菌を刺激してHSP60の産生を促す。  
スーパー抗原は、著しくT細胞を刺激して、Th1細胞主体の免疫応答が惹起されるが、同時に自己反応性のB細胞、細胞障害性T細胞の産生をも刺激する。活性化されたTh1細胞は末梢に遊走してIFN-γ、TNF-αなどの炎症性サイトカインを盛んに産生して末梢の血管炎の発症に寄与する。
  - ②グラム陰性菌：粘膜面に「常在」していたものが、スーパー抗原によるストレスにより、HSP60の分泌を促され、これが上皮下の抗原提示細胞のToll Like Receptor 2、4などを刺激して、著しい炎症性サイトカイン

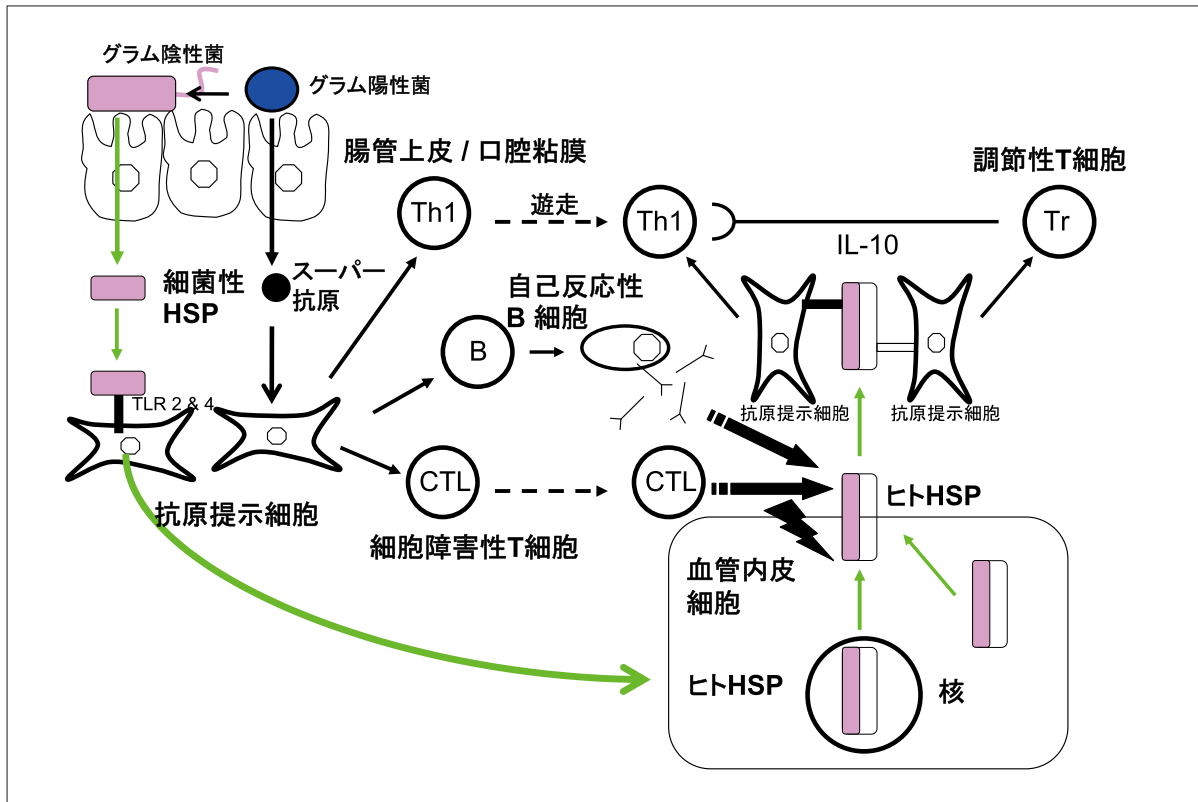


図3 当検討結果から推測される川崎病発症メカニズム

ンの産生を惹起する。

血管内皮細胞では、細菌性 HSP60 に呼応して、核内および細胞質から宿主の保護作用を担うヒト HSP60 の産生が促進され、これが内皮細胞表面に膜を貫通する形で配列する。

ヒト HSP60 は、その約半分が細菌由来、もう半分がヒト固有の分子構造を持つため、スーパー抗原により生じた自己反応性の B 細胞の産生する自己抗体や細胞障害性 T 細胞のターゲットとなり、血管内皮細胞が破壊され、冠動脈病変の直接の原因となる。

ヒト HSP60 は細胞外に遊離後も、細菌由来の分子構造は Th1 細胞、ヒト固有の分子構造は調節性 T 細胞をそれぞれ活性化し、前者は、さらなる血管炎に寄与し、後者は、Th1 細胞の無秩序な活性化を抑制する。

2. 川崎病への罹患しやすさは、細菌性 HSP60 上の MHC Class II 分子との結合部位と HLA-DR4/DR8 との親和性によるものと思われた。
3. 免疫グロブリン治療は、主に HSP60 に対する中和抗体を供給することにより、冠動脈病変の抑制に寄与するものと考えられた。
4. 川崎病の原因治療は、上述のグラム陽性球菌と陰性菌すべてに感受性を有する抗菌薬により実現できる可能性が示唆された。

**【結論】**

これらのスーパー抗原活性をもつグラム陽性球菌と多量の HSP60 を産生するグラム陰性菌の共同作用により、川崎病が発症している可能性が高いことが示唆された。

**(引用文献)**

- 1) Nagata S., et al : Immunohistochemical studies on small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res.*, 33 : 557~563, 1993.
- 2) Yamashiro Y., et al : Microbiologic studies on the small intestine in Kawasaki disease. *Pediatr Res.*, 39 : 622~624, 1996.
- 3) Yamashiro Y., et al : Selective increase of  $V\beta 2+$  T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res.*, 39 : 264~266, 1996.

## フリーディスカッション

### 特別講演とフリーディスカッションのまとめ

独立行政法人国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー研究部

阿部 淳

川崎病の発症に、何らかの感染因子が関わっているという考えは、川崎富作先生の原著論文の発表以来、通奏低音として、常に私どもの頭の中にあります。

最近10年ほどは、ゲノム解析技術の進展に後押しされる形で、疾患への罹りやすさを探究する遺伝子研究が、川崎病の分野でも花盛りでした。さらに高度なゲノム解析技術を使って、微生物の生態系や感染症の病態を研究しようという機運が高まってきています。

今回の特別講演では、国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターの黒田 誠先生、順天堂大学医学部附属静岡病院の永田 智先生のお2人に、どのような細菌が川崎病患者から検出されるのか、それらの細菌が、川崎病の病態にどのように関わると考えられるのか、各々の立場から話していただきました。

黒田 誠先生は、次世代シーケンサーと呼ばれる新鋭機器を使って、微生物の核酸の塩基配列を、何万個もいちどに読み取り、データベースを駆使して同定する方法を紹介されました。印象的だったのは、私どもが、本来無菌的と考えていた血清中にも、細菌由来の核酸が見出されたこと、川崎病患者のリンパ節の剖検組織から多くの腸内細菌群の塩基配列が検出されたことでした。

永田 智先生は、川崎病患者の十二指腸粘膜から、10種類以上のグラム陽性球菌やグラム陰性菌が分離同定されたこと、これらの細菌の培養上清中には、同じ患者の末梢血単核球を増殖刺激して、炎症性サイトカインを産生させる刺激物質が存在することを報告されました。

2人の演者の先生方が見出されたのは、これまであまり省みられなかった消化管の細菌叢であることが共通点であり、興味を持たれます。

黒田 誠先生の研究は、その方法論からして、先入見に左右されない、全く新規な微生物と川崎病との関係が見つかる可能性を秘めている点が強みです。特定の微生物にフォーカスを絞って、川崎病の病態との関連を明らかにしていけるかどうか、今後の研究の進展が期待されます。

永田 智先生の研究は、口腔内や上部消化管の細菌叢について、川崎病患者に特有の炎症惹起作用を見出されたことが、興味深い点です。このような作用が、分離菌に内在的なものなのか、あるいは川崎病患者の体内でのみ発揮されるものなのか、今後、さらに追究していただければと思います。

当日は、会場の参加者からも、熱心な質疑・ご意見をいただきましたことを報告させていただきます。

## 関東川崎病研究会運営委員（平成22年6月19日現在）

顧問	川崎富作（日本川崎病研究センター長）
	藺部友良（日本赤十字社医療センター：小児科顧問）
	直江史郎（東邦大学名誉教授）
運営委員長	今田義夫（日本赤十字社医療センター：第2小児科部長）
副運営委員長	佐地勉（東邦大学医療センター大森病院：小児科教授）
会計	小川俊一（日本医科大学付属病院：小児科教授）
委員	野中善治（茅ヶ崎徳州会総合病院：副院長）
	阿部淳（独立行政法人国立成育医療研究センター研究所：免疫アレルギー研究部免疫療法研究室室長）
	鮎沢衛（日本大学医学部：小児科学系小児科学分野准教授）
	石井正浩（北里大学医学部：小児科教授）
	市橋光（自治医科大学附属さいたま医療センター：小児科教授）
	伊東三吾（東京都立大塚病院：院長）
	上村茂（昭和大学横浜市北部病院：循環器センター教授）
	萩原教文（帝京大学医学部附属病院：小児科講師）
	尾内善広（独立行政法人理化学研究所横浜研究所：ゲノム医科学研究センター循環器疾患研究チーム上級研究員）
	勝部康弘（日本医科大学武蔵小杉病院：小児科部長）
	賀藤均（独立行政法人国立成育医療研究センター：循環器科医長）
	小林富男（群馬県立小児医療センター：循環器科部長）
	白石裕比湖（自治医科大学附属病院：小児科教授）
	高橋啓（東邦大学医療センター大橋病院：病院病理部教授）
	寺井勝（東京女子医科大学八千代医療センター：院長）
	土井庄三郎（東京医科歯科大学医学部附属病院：小児・周産期地域医療学講座教授）
	中島弘道（千葉県こども病院：循環器科主任医長）
	野間清司（のま小児科：院長）
	堀米仁志（筑波大学大学院：人間総合科学研究科臨床医学系小児内科准教授）
	松永保（戸田中央総合病院：小児科部長）
	三浦大（東京都立小児総合医療センター：循環器科医長）
	三澤雅弘（東京都立墨東病院：小児科部長）
	安川久美（千葉大学医学部附属病院：小児科助教）
	渡部誠一（土浦協同病院：小児科部長）

（50音順）

\*平成22年6月19日の関東川崎病研究会運営委員会にて、浅井利夫先生、関 一郎先生、柳川幸重先生、吉田泰子先生が辞任され、萩原教文先生、松永 保先生、三澤雅弘先生が新運営委員に推挙されました。

『関東川崎病研究会レポート』第26号（年2回発行）

2010年11月1日発行

**発行**：日本製薬株式会社

営業本部マーケティング部 松下 仁

〒101-0031 東京都千代田区東神田1丁目9番8号

電話：03-3864-8414 FAX：03-3864-8410

**協力**：関東川崎病研究会

**編集**：チューズプランニング

**印刷**：株式会社 杏林舎

薬価基準収載

# 静注用人免疫グロブリン製剤

特定生物由来製品・処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

# 献血グロベニン<sup>®</sup>-I 静注用 5000mg

生物学的製剤基準 〈乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン〉



■ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意(禁忌)等については、  
添付文書をご参照ください。

製造販売元 (資料請求先)



**日本製薬株式会社**

〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

販売



**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号