

川崎病の 病因研究概論

日本川崎病学会

病因検討小委員会

川崎病の病因研究概論

日本川崎病学会 病因検討小委員会

序にかえて

この「川崎病の病因研究概論」が作成された経緯です。

2013年の秋、学術集会を目前にして会長の濱岡建城先生から以下のような提言がありました。「.....すでにご存じの通り、川崎病の臨床・基礎研究は年々盛んとなり、学術報告も引き続いて増加しています。しかしながら、川崎病の真の原因は未だ明らかでなく、川崎病血管障害は完全には抑制できていません。急性期治療に関しては既にいくつかの新たな治療薬が試みられ、I V I G 不応例に対する対応策も複数で報告されています。そして、最近、日本小児循環器学会から急性期治療のガイドラインが発刊されました。....（中略）....一方、川崎病の発生原因、機序に関しては、感染を契機として、患者内での免疫系の過剰な活性化が発現して血管炎が惹起されること、その発症および血管後遺症の感受性には遺伝的な関与が考えられる、という概要は示されているものの、残念ながら明らかな発生要因は未だ明確ではありません。また最近、この領域での研究が若干停滞している感があります。つきましては、これまでの病因論に関する各方面からの考え方を一度まとめてメカニズムの概要を整理し、今後の研究の方向性を考えてみてはどうか、と思います。」

提言を受けて、同年のうちに早速、日本川崎病学会・病因検討小委員会が設けられました。当初の目標は、各メンバーの専門分野からみて川崎病発症のメカニズム（etiologic agents を含む）として考えられる仮説を提出し、各々の仮説を摺り合わせてコンセンサスを形成することでした。

この「概論」は、その討論の前提として、川崎病の病因研究小史をまとめたものです。病因検討小委員会内部での討論は、残念ながらその後あまり進んでいません（研究におけるオープンでフランクな討論の難しさを痛感したものです）が、この問題に関心をもつ小児科医や研究者のみなさまがアイデアを深めていかれる上でこの小冊誌が何らかのお手伝いにはなるのではないかと考えて、学会ホームページ上で公開することにいたしました。

2016年9月

日本川崎病学会・病因検討小委員会

委員長 阿部淳

川崎病学会・病因検討小委員会

顧問：	濱岡建城	京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓学
委員長：	阿部淳	国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室
委員：	池田和幸	京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓学
	市田露子	富山大学大学院医学薬学研究部小児科
	尾内善広	千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学
	鈴木啓之	和歌山県立医科大学小児科
	高橋啓	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科
	寺井勝	千葉市立海浜病院院長
	中村明宏	京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓学
	中村好一	自治医科大学公衆衛生学教室
	野村裕一	鹿児島市立病院小児科
	原寿郎	福岡市立こども病院院長
	松原知代	獨協医科大学越谷病院小児科
協力者：	大原関利章	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科
	廣野恵一	富山大学大学院医学薬学研究部小児科

目 次

	ページ
序にかえて	1
病因検討小委員会の構成	2
Part I これまでの病因論の検証	
第 1 章 細菌感染	4
第 2 章 ウイルス感染	7
第 3 章 スーパー抗原・その他の微生物由来産物	10
第 4 章 未知の病原微生物	13
第 5 章 環境要因	15
Part II 病因に関する仮説と課題	
第 6 章 疫学の視点から	23
第 7 章 川崎病罹患遺伝子の視点から	27
第 8 章 病理学の視点から	29
第 9 章 免疫学の視点から	32
第 10 章 症状からの考察	36
第 11 章 実験動物モデルの視点から	38
第 12 章 カンジダ細胞壁多糖誘導マウス血管炎モデルの視点から	41
第 13 章 海外の研究から	44

Part 1. これまでの病因論の検証

第1章 細菌感染

野村裕一

鹿児島市立病院小児科

1.1. はじめに

川崎病には流行や季節性があることや、5歳未満の乳幼児がほとんどであること等の特徴から、感染性の要因で比較的身近にあるものが関与することが考えやすく、多くの細菌感染の関与が検討されてきている。

1.2. リケッチア

浜島ら(Hamashima¹⁾ 1973, 濱島ら²⁾ 1973, Tasaka³⁾ 1978)は多くの川崎病患児の皮膚やリンパ節からリケッチア様粒子が見られたことを報告し、また川崎病患児血液をモルモット継代培養後鶏卵卵黄嚢からリケッチアを分離したことも報告した。Shishido ら⁴⁾(1979)は川崎病患児血液からのリケッチア分離を試みるたが、分離ができなかったことを報告している。その後、リケッチア様粒子の報告はみられないが、宮園ら⁵⁾ (2008) は、*Rickettsia Japonica* による日本紅斑熱で川崎病の主要症状の5項目を認めた例を報告しており、川崎病とリケッチアが完全に無関係との断定はできていない。

1.3. プロピオニバクテリウムアクネ菌

加藤ら^{6,7)} (1983) は *Propionibacterium acnes* が川崎病患児で有意に高頻度に検出されることを報告した。しかし、高橋ら⁸⁾は(1986)川崎病とコントロールで *Propionibacterium acnes* の培養頻度やその特異抗体価について差がなかったことを報告している。

1.4. サンギス菌

1980年代に川崎病の口腔内から *Streptococcus*

sanguis が高率に分離されることが報告された(橋本ら⁹⁾ 1984)。更に、古庄ら¹⁰⁾ (1991) は、川崎病患児の口腔から分離された *Streptococcus sanguis* を蔗糖を含む培地で培養すると、ある種の界面活性剤を加えた場合に Glucan 産生能が極めて高くなることを示した。この Glucan の一部である不溶性 Glucan は、末梢血単核球の IL-1 α 産生を LPS と同等以上に促進することから、川崎病の発症に関与する可能性があることを報告した。しかし、その後の報告はみられていない。

1.5. A 群溶血性レンサ球菌

A 群溶血性レンサ球菌では症状として、発熱、発疹、いちご舌、頸部リンパ節腫脹、回復期の落屑があり、川崎病と重なる症状は多く、川崎病の病因候補として考えやすい。

川崎病への溶レン菌の関与に関する検討は多くの発表があり、溶レン菌関連蛋白抗原や溶レン菌の産生するスーパー抗原への抗体価の検討や、関連するスーパー抗原に特異的な T 細胞 V β レセプターを持つリンパ球の割合の変化を検討する T 細胞 V β レパートリー解析などが多く行われている。ただ、川崎病患児から溶レン菌が検出されていないことは知られた事実であり、また、Hokonohara ら¹¹⁾ (1987) は anti-streptolysin O (ASO) や anti-strptokinase (ASK)を含む4種類の A 群溶レン菌関連蛋白に対する抗体価を川崎病患児で測定し、コントロールと差がないことを報告した。更に、溶レン菌が産生するスーパー抗原に関する検討も多く報告されている。Masuda ら¹²⁾ (1998)は川崎病患児の末梢血単核球が、溶レン菌の産生するスーパー抗原である SPE-C に対して反応が低下していることから川崎病への SPE-C の関与を報告した。Morita ら¹³⁾ (1997)は溶レン菌の産生するスーパー抗原である streptococcal pyrogenic exotoxin A や C (SPE-A, SPE-C)を含むスーパー抗原に対する抗体価を測定し、川崎病患児での上昇が見られなかったことを報告した。しかし、Yoshioka ら¹⁴⁾ (2003) は SPE-C に対する抗体価が川崎病の急性期から上

昇し、SPE-Cに関連する T 細胞の特定のレセプターである V β 2 と 6S5 の選択的増加があることを報告した。また、Nomura ら¹⁵⁾(2003)は 6 か月以上の川崎病患児で SPE-A に対する抗体価が上昇していることを報告していた。

以上のように、溶レン菌やその産生するスーパー抗原等の関与に関する報告はさまざまであり、結論の確定には至っていない。

1.6. 黄色ブドウ球菌

ブドウ球菌感染では川崎病の主要症状と重なるものは少ないが、ブドウ球菌の産生するスーパー抗原による Toxic shock syndrome は発熱、眼球結膜の充血、発疹、回復期の膜様落屑がある点で川崎病との関連を考えやすい。また、熱傷後に川崎病を発症した報告もあり、ブドウ球菌と川崎病の関連についての検討は多く行われている。

川崎病とブドウ球菌の関連は、Abe らや Leung らの報告以降注目され始めた。Abe ら¹⁶⁾(1992)は川崎病患児の急性期における末梢血単核球の T 細胞レセプター V β 2 及び 8 (TCRV β 2 及び 8) の選択的増加を報告し、Leung ら¹⁷⁾(1993)は川崎病患児において TSST-1 産生黄色ブドウ球菌が高頻度に培養されたことを報告した。その後これらの結果を確認する報告がみられた(Curtis et al.¹⁸⁾ 1994, Curtis et al.¹⁹⁾ 1995)が、TCRV β 2 および 8 陽性 T 細胞の選択的増加がなかった結果の報告も見られている(Pietra et al.²⁰⁾ 1994, Sakaguchi et al.²¹⁾ 1995)。その後、Yamashiro ら²²⁾が(1996)小腸粘膜の TCRV β 2 陽性 T 細胞を検討し川崎病患児で有意に高値だったことを報告し、Nomura ら²³⁾は (1998) 25 種類の TCRV β レパートリー解析を行い、選択的な増加はなかったことを報告した。

また抗体価の検討からは、TSST-1 抗体価の川崎病患児における有意な上昇を認めなかった結果も報告された (Nishiyori et al.²⁴⁾ 1994, Terai et al.²⁵⁾ 1995)。ただ、Nomura ら²⁶⁾ (2002) は 6 か月未満に川崎病を発症した症例に絞って検討し、治療前川崎病患児血清の抗 TSST-1 抗体価高値例がコントロールより有意に高頻度であり、その母親の抗 TSST-1 抗体価が健常成人と比較して有意に低値だったことを報告し、6 か月未満発症の川崎病への TSST-1 関与の可能性を報告した。

以上のようにブドウ球菌 (TSST-1) の川崎病へ

の関与については、肯定する報告と否定する報告が混在している状況である。

1.7. エルシニア偽結核菌

エルシニア感染症では、発熱、発疹に下痢等の消化器症状を伴うことが多く、その中に川崎病の診断を満たす例があることは知られており、冠動脈病変をきたした例も報告されている。武田²⁷⁾は (2001) はエルシニア感染症 462 例の検討を報告した。13%に川崎病の診断を満たす例があり、その 22%に冠動脈病変が見られていた。また、Tahara ら²⁸⁾ (2006) は 372 例の川崎病入院患児のうち 42 例 (11%) でエルシニア抗体価の上昇かエルシニアの便培養陽性を認めたことを報告している。

エルシニア偽結核菌の産生する Yersinia pseudotuberculosis-derived mitogen にはスーパー抗原活性があり²⁹⁾、それが川崎病発症に関連することが考えられている。エルシニア感染症の一部に川崎病を発症することがあることは事実であるが、川崎病の一部に限られていることも事実である。

1.8. クラミジア

Chlamydia pneumoniae は小児の呼吸器感染症の原因であるが、Numazaki ら³⁰⁾は (1996) 川崎病患児においてクラミジア抗体価を検討し、川崎病急性期の IgM 抗体価陽性頻度がコントロールに較べて有意に高頻度であることから、川崎病とクラミジアとの関与の可能性を報告した。その後、Schrage ら³¹⁾ (2000) や Strigl ら³²⁾ (2000) の報告では、川崎病とコントロールの抗体価に差を認めていない。

1.9. マイコプラズマ

マイコプラズマ感染症に伴って川崎病を併発した例の報告は少なからずみられる(木下ら³³⁾ 1997、渡辺ら³⁴⁾ 2001、福原ら³⁵⁾ 2001)。上野ら³⁶⁾ (2007) はマイコプラズマ肺炎後に川崎病を併発した 3 例において、フェリチン値や尿中 β 2 ミクログロブリン値が高値であり、高サイトカイン血症を示唆する可能性を報告している。Lee ら³⁷⁾ (2011) は 358 例の川崎病患児の 54 例に肺炎の合併があり、その中で 12 例 (22%) のマイコプラズマ抗体が高値で

あることを報告している。マイコプラズマ感染が川崎病と関連する例があることについては、否定的な論文はないが、事例報告以上の結果の報告がないのも事実である。

1. 10. まとめ

以上のように多くの細菌での検討が行われてきたが、川崎病の一部に密接に関連する細菌があることは事実である可能性が高いが、川崎病のほとんどを説明することは現段階では不可能であることも分かっている。従って、複数の原因（細菌を含む）が関与し、一定の経路をたどって川崎病として成立するという考えに至りやすい。しかし、このアイデアは辻褄合わせの感があることは否めず、本質に迫っていない可能性も十分に考えられる。

川崎病の病因は未だに明確な結論には達していないと言わざるを得ないのが現状である。1970年代から40年以上検討されている川崎病の病因論であるが、さまざまな分子生物学的手法も飛躍的に進化してきており、今後も多くの研究者による多方面からの研究の成果として、最終的な病因に関する結論が得られるであろうことを期待している。

第1章 参考文献

- Hamashima Y, et al. Rickettsia-like bodies in infantile acute febrile mucocutaneous lymphnode syndrome. *Lancet* 1973;2:42
- 濱島義博、他. 小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群 (Mucocutaneous lymphnode syndrome, MCLS, いわゆる川崎熱) よりのリケッチア様粒子の発見とその分離. *日本臨床* 1973;31:3491-3505
- Tasaka K, et al. Studies on rickettsia-like body in Kawasaki disease attempts of the isolation and characterization. *Acta Path Jpn*. 1978;28:235-245
- Shishido A. Failure to confirm the rickettsial etiology of MCLS (Kawasaki disease). *Jpn J Med Sci Biol* 1979;32:250-251
- 宮園明典、他. 川崎病との鑑別を要した日本紅斑熱の1例. *児臨* 2008;61:801-803
- 加藤裕久、他. 川崎病成因の新しい手がかり：患者と家塵ダニより分離培養された嫌気性菌 (*Propionibacterium acnes* variant). *日児誌* 1983;87:347-352
- 加藤裕久、他. 川崎病患児より分離された *Propionibacterium acnes* variant の病因的検討. *日本臨床* 1983;41:2029-2039
- 高橋幸利、他. 川崎病と *Propionibacterium acnes* —分離培養及び特異抗体価の検討— *日児誌* 1986;90:2176-2181
- 橋本喬、他. MCLS 患児および母親などの菌垢 (プラーク) から分離される *Streptococcus sanguis* の性状と同菌に対する血中抗体. *小児科* 1984;25:221-225
- 古庄巻史、他. 原因究明への提言 —サンギス菌産生グルカンの意義— *Prog Med* 1991;11:75-78
- Hokonohara M, et al. Study of antibody response to 4 streptococcal antigens in rheumatic fever and Kawasaki disease with or without cardiovascular lesions. *Jpn Circ J* 1987;51:1353-1356
- Masuda K, et al. Transient low T cell response to streptococcal pyrogenic exotoxin-C in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1998;44:27-31
- Morita A, et al. Serologic evidence that streptococcal superantigens are not involved in the pathogenesis of Kawasaki disease. *Microbiol Immunol* 1997;41:895-900
- Yoshioka T, et al. Relation of streptococcal pyrogenic exotoxin C as a causative superantigen for Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2003;53:403-410
- Nomura Y, et al. Possible relationship between streptococcal pyrogenic exotoxin A and Kawasaki syndrome in patients older than six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:794-798
- Abe J, et al. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992;89:4066-4070
- Leung DY, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet*, 1993;342:1385-1388
- Curtis N, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1994;343:299
- Curtis N, et al. Evidence for a superantigen

- mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1995;72:308-311,
20. Pietra BA, et al. TCR V beta family repertoire and T cell activation markers in Kawasaki disease. *J Immunol* 1994;153:1881-1888,
 21. Sakaguchi M, et al. Characterization of CD4+ T helper cells in patients with Kawasaki disease (KD): preferential production of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) by V beta 2- or V beta 8- CD4+ T helper cells. *Clin Exp Immunol* 1995;99:276-282
 22. Yamashiro Y, et al. Selective increase of V beta 2+ T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1996;39:264-266
 23. Nomura Y, et al. Twenty-five types of T-cell receptor Vbeta family repertoire in patients with Kawasaki syndrome. *Eur J Pediatr* 1998;157:981-986
 24. Nishiyori A, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1994;343:299-300,
 25. Terai M, et al. The absence of evidence of staphylococcal toxin involvement in the pathogenesis of Kawasaki disease. *J Infect Dis* 1995;172:558-561
 26. Nomura Y, et al. Maternal antibody against toxic shock syndrome toxin-1 may protect infants younger than 6 months of age from developing Kawasaki syndrome. *J Infect Dis*, 2002;22:794-798
 27. 武田修明. エルシニア感染症. 児診療 2001;64:1030-1035
 28. Tahara M, et al. Analysis of Kawasaki disease showing elevated antibody titers of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Acta Pediatr* 2006;95:1661-1664
 29. Abe J, et al. Clinical role for a superantigen in *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *J Clin Invest* 1997;99:1823-1830
 30. Numazaki N, et al. Kawasaki disease and *Chlamydia pneumonia* infection. *J Infect Chemother* 1996;2:264-265)
 31. Schrag SJ, et al. Lack of association between Kawasaki syndrome and *Chlamydia pneumoniae* infection: an investigation of a Kawasaki syndrome cluster in San Diego County. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:17-22
 32. Strigl S, et al. Is there an association between Kawasaki disease and *Chlamydia pneumoniae*? *J infect Dis* 2000;181:2103-2105
 33. 木下義久、他、川崎病の診断基準を満たしたマイコプラズマ感染症の1例. 日小循誌 1997;13:643-647
 34. 渡辺麻衣子、他、マイコプラズマ肺炎を合併した川崎病の1例. 臨床小児医 2001;49:35-37
 35. 福原康之、他、川崎病の診断基準を満たしたマイコプラズマ肺炎の1男児例. 児感染免疫 2001;13:244-247
 36. 上野健太郎、他. マイコプラズマ肺炎後に川崎病を併発した3例：川崎病を発症した症例の特徴. 日小循誌 2007;23:440-446
 37. Lee MN, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2011;54:123-127

第2章 ウイルス感染

松原知代

獨協医科大学越谷病院小児科

2. 1. はじめに

川崎病（KD）の病因として多くのウイルスが提唱されてきた。血清中抗体価、ウイルス分離およびPCRなどの方法で報告されてきたが、KDの原因として複数の施設で証明されたウイルスはない。

2. 2. ヘルペスウイルス

2. 2. 1 EBウイルス（EBV）

1980年代後半からEBVが原因との報告がなされた。川崎病患者ではPCRでEBウイルスDNAが高率に検出され血清抗体価の上昇もみられたと報告されている^{1,2)}。また、慢性EBV感染症患者で川崎病と似た冠動脈炎をおこすことその心臓組織ではEBVゲノムDNAが検出されることから、冠動脈炎にEBVの関与が推測された³⁾。しかし病因としては否定的で^{4,5)}、KDではEBVに対する異常な免疫反応がおこっていることが病態に関与しているかもしれないと報告されている⁶⁾。

2.2.2 その他

サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘ウイルスなどは否定されている⁴⁾。ヒトヘルペスウイルス 6 型は KD の原因ウイルスの可能性が考えられて検索されたが突発性発疹症の原因ウイルスとして同定された⁷⁾。ヒトヘルペスウイルス 8 型も関連が否定されている⁸⁾。

2.3. レトロウイルス

1986年にKD患者の末梢血リンパ球で逆転写酵素の上昇が報告されて以来⁹⁾、レトロウイルスの検出が試みられたが、ウイルスは検出されなかった^{10,11)}。しかし HIV のウイルスの複製に必要な蛋白である HIV Tat に対する抗体が KD 患者で上昇していることが報告されている¹²⁾。HIV 成人患者で KD 様の症状を呈する疾患を発症する患者が存在する¹³⁻¹⁵⁾。幼児例の報告はないため KD との関連は不明である。

2.4. アデノウイルス

1990年にKDでアデノウイルス 2 型の抗体価の有意な上昇が報告された¹⁶⁾。しかし、PCR 法ではアデノウイルスやアデノウイルス関連ウイルスの有意な検出はみられていない¹⁷⁾。

2.5. コロナウイルス (HCoV)

2005年にKD患者の気道分泌物から RT-PCR で HCoV が検出された¹⁸⁾と報告されて以来、多くの研究室から論文が出されている。HCoV は関連がないとする報告が多い¹⁹⁻²²⁾が、HCoV-NL63 は関連がなく 229E である²³⁾との報告がある。

2.6. パルボウイルス

2005年に呼吸器感染症患者の鼻咽頭液から抽出された新しい一本鎖 DNA ウイルスであるボカウイルス (HboV) が、KD 患者の 30%に検出されて病原体である可能性が 2007年に報告された²⁴⁾が、否定の論文もある²¹⁾。パルボウイルス B19 がみられた症例報告はあるが、KD の病原体としては否定され²⁵⁾、血管内皮細胞にもウイルス DNA はなかった²⁶⁾と報告されている。

2.7. その他

KD 患者で同時に検出されたウイルスとして、インフルエンザ H1N1²⁷⁾、コクサッキー B3²⁸⁾、パラインフルエンザ 3²⁹⁾、麻疹ウイルス³⁰⁾の症例報告や過去にロタウイルス関与³¹⁾の報告がみられる。デングウイルスと KD との関連はタイから多く報告されている³²⁾。

最近、KD 患者のリンパ節を用いた multivirus real-time PCR により Anellovirus (torque teno virus, TTV) のみが検出されたと報告された³³⁾。TTV は一本鎖 DNA ウイルスで肝炎の原因ウイルスとして同定されたが正常組織にも存在しており、KD との関連については不明である。

2.8. 複数のウイルス関与説

KD 患者の約 8.8%に呼吸器系ウイルス(ライノウイルス、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、RS ウイルス)のいずれかが蛍光抗体法により検出され、ウイルスが検出された KD では非典型が多く冠動脈拡張が多かったと報告されている³⁴⁾。1つの病原ウイルスが原因でなく複数の関与するとの考えもある。

2.9. 新しいウイルス

KD 患者の気道上皮細胞内にウイルス封入体が見られており³⁵⁾、新しい RNA ウイルスが病因である可能性が報告されている³⁶⁾。

第2章 参考文献

1. Kikuta H, Matsumoto S, Osato T. Kawasaki disease and Epstein-Barr virus. *Acta Paediatr Jpn.* 1991; 33: 765-70.
2. Kikuta H, Nakanishi M, Ishikawa N, Konno M, Matsumoto S. Detection of Epstein-Barr virus sequences in patients with Kawasaki disease by means of the polymerase chain reaction. *Intervirology.* 1992; 33: 1-5.
3. Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, Hamada I, Yazaki M, Iwaki T, Nakano M. Detection of Epstein-Barr virus DNA in cardiac and aortic tissues from chronic, active Epstein-Barr virus infection associated with Kawasaki disease-like

- coronary artery aneurysms. *J Pediatr*. 1993; 123: 90-2.
4. Marchette NJ, Melish ME, Hicks R, Kihara S, Sam E, Ching D. Epstein-Barr virus and other herpesvirus infections in Kawasaki syndrome. *J Infect Dis*. 1990; 161: 680-4.
 5. Fuse S, Fujinaga E, Mori T, Hotsubo T, Kuroiwa Y, Morii M. Children with Kawasaki disease are not infected with Epstein-Barr virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 286-7.
 6. Culora GA, Moore IE. Kawasaki disease, Epstein-Barr virus and coronary artery aneurysms. *J Clin Pathol*. 1997;50:161-3.
 7. Okano M, Luka J, Thiele GM, Sakiyama Y, Matsumoto S, Purtilo DT. Human herpesvirus 6 infection and Kawasaki disease. *J Clin Microbiol*. 1989;27:2379-80.
 8. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Asano Y. Human herpesvirus 8 is not associated with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:1179
 9. Burns JC, Geha RS, Schneeberger EE, Newburger JW, Rosen FS, Glezen LS, Huang AS, Natale J, Leung DY. Polymerase activity in lymphocyte culture supernatants from patients with Kawasaki disease. *Nature*. 1986;323:814-6.
 10. Okamoto T, Kuwabara H, Shimotohno K, Sugimura T, Yanase Y, Kawasaki T. Lack of evidence of retroviral involvement in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 1988;81:599.
 11. Rowley A, Castro B, Levy J, Sullivan J, Koup R, Fresco R, Shulman S. Failure to confirm the presence of a retrovirus in cultured lymphocytes from patients with Kawasaki syndrome. *Pediatr Res*. 1991;29(5):417-9. 12) 51:
 12. Rautonen N, White C, Martin NL, Wara DW, Salo E, Pelkonen P, Rautonen J. Antibodies in HIV Tat in Kawasaki disease. *Lancet*. 1994;343:920-1.
 13. Wolf CV 2nd, Wolf JR, Parker JS. Kawasaki's syndrome in a man with the human immunodeficiency virus. *Am J Ophthalmol*. 1995;120:117-8.
 14. Barbaro G, Di Lorenzo G, Barbarini G. Kawasaki-like syndrome in an HIV-infected adult. *Rheumatology* 2003;42(11):1427-9.
 15. Stankovic K, Miaillhes P, Bessis D, Ferry T, Broussolle C, Sève P. Kawasaki-like syndromes in HIV-infected adults. *J Infect*. 2007;55(6):488-94.
 16. Okano M, Thiele GM, Sakiyama Y, Matsumoto S, Purtilo DT. Adenovirus infection in patients with Kawasaki disease. *J Med Virol* 1990;32:53-7.
 17. Shike H, Shimizu C, Kanegaye JT, Foley JL, Schnurr DP, Wold LJ, Burns JC. Adenovirus, adeno-associated virus and Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ;24:1011-4.
 18. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005 15;191:499-502.
 19. Shimizu C, Shike H, Baker SC, Garcia F, van der Hoek L, Kuijpers TW, Reed SL, Rowley AH, Shulman ST, Talbot HK, Williams JV, Burns JC. Human coronavirus NL63 is not detected in the respiratory tracts of children with acute Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2005;192:1767-71.
 20. Baker SC, Shimizu C, Shike H, Garcia F, van der Hoek L, Kuijper TW, Reed SL, Rowley AH, Shulman ST, Talbot HK, Williams JV, Burns JC. Human coronavirus-NL63 infection is not associated with acute Kawasaki disease. *Adv Exp Med Biol*. 2006;581:523-6.
 21. Lehmann C, Klar R, Lindner J, Lindner P, Wolf H, Gerling S. Kawasaki disease lacks association with human coronavirus NL63 and human bocavirus. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:553-4.
 22. Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP, Robinson CC, Holmes KV. Blinded case-control study of the relationship between human coronavirus NL63 and Kawasaki syndrome. *J Infect Dis*. 2006;194:1697-701.
 23. Shirato K1, Imada Y, Kawase M, Nakagaki K, Matsuyama S, Taguchi F: Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. *J Med Virol*. 2014 Apr 24. doi: 10.1002/jmv.23950.
 24. Catalano-Pons C, Giraud C, Rozenberg F, Meritet JF, Lebon P, Gendrel D. Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease. *Clin Microbiol Infect*. 2007 Dec;13:1220-2.
 25. Holm JM, Hansen LK, Oxhøj H. Kawasaki disease associated with parvovirus B19 infection. *Eur J Pediatr*. 1995;154:633-4.
 26. Bowles NE, Hirono K, Yu X, Ichida F. Absence of parvoviral genomes in endothelial cells of Kawasaki disease patients with coronary artery lesions. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:345.

27. Joshi AV, Jones KD, Buckley AM, Coren ME, Kampmann B. Kawasaki disease coincident with influenza A H1N1/09 infection. *Pediatr Int.* 2011;53:e1-2.
28. Rigante D, Cantarini L, Piastra M, Angelone DF, Valentini P, Pardeo M, Buonsenso D, Delogu AB, Serranti D, De Nisco A, Compagnone A, De Rosa G. Kawasaki syndrome and concurrent Coxsackie virus B3 infection. *Rheumatol Int.* 2012;32:4037-40.
29. Moreira A, Leite I, Baptista A, Osório Ferreira E. Kawasaki disease associated with parainfluenza type 3 virus infection. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2010;18(2):120-3.
30. Kuijpers TW, Herweijer TJ, Schölvinc L, Wertheim-Van Dillen PM, Van De Veer EM. Kawasaki disease associated with measles virus infection in a monozygotic twin. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:350-3.
31. Matsuno S, Utagawa E, Sugiura A. Association of rotavirus infection with Kawasaki syndrome. *J Infect Dis.* 1983;148:177.
32. Sopontammarak S, Promphan W, Roymanee S, Phetpisan S. Positive serology for dengue viral infection in pediatric patients with Kawasaki disease in southern Thailand. *Circ J.* 2008;72:1492-4.
33. Katano H1, Sato S, Sekizuka T, Kinumaki A, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Morikawa S, Saijo M, Mizutani T, Kuroda M. Pathogenic characterization of a cervical lymph node derived from a patient with Kawasaki disease. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(8):814-23.
34. Jordan-Villegas A, Chang ML, Ramilo O, Mejías A. Concomitant respiratory viral infections in children with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:770-2.
35. Rowley AH, Wolinsky SM, Relman DA, Sambol SP, Sullivan J, Terai M, Shulman ST. Search for highly conserved viral and bacterial nucleic acid sequences corresponding to an etiologic agent of Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 1994;36:567-71.
36. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Rand KH, Tretiakova MS, Perlman EJ, Garcia FL, Tajuddin NF, Fox LM, Huang JH, Ralphe JC, Takahashi K, Flatow J, Lin S, Kalelkar MB, Soriano B, Orenstein JM. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2011;203:1021-30.

第3章 スーパー抗原・その他の微生物由来産物

鈴木啓之

和歌山県立医科大学小児科

3.1. はじめに

川崎病¹⁾の原因は今なお不明であるが、全国調査による疫学像から、宿主要因は存在するものの、その発症のトリガーに感染性因子が関与することが強く示唆され、川崎病病因究明の歴史は感染性因子の追求の歴史でもある。本稿では、感染性因子の中でスーパー抗原（SAg）やその他の微生物由来産物が、川崎病発症に関与する可能性について再検証した。

3.2. スーパー抗原（SAg）

SAg は、レンサ球菌や黄色ブドウ球菌など一部の細菌やウイルスが産生する T 細胞活性化蛋白である。その活性化作用は極めて強力で、迅速に 10～20% の T 細胞を活性化するとされ、大量の炎症性サイトカインを産生させる能力を持つため、川崎病急性期の高サイトカイン血症の原因と考えられ、今も病因説の 1 つである。40 種類余あるとされる SAg^{2,3)}の代表的なものとして、A 群レンサ球菌(GAS)が産生する streptococcal pyrogenic exotoxin-C (SPE-C)、SPE-A や黄色ブドウ球菌が産生する toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)があるが、*Yersinia pseudotuberculosis*⁴⁾や *Mycoplasma arthritidis*⁵⁾も SAg を産生する。Abe らは^{6,7)}、川崎病急性期患児の T 細胞レパトリー変化の分析から Vβ2 と Vβ8 の有意の増加を見出し、川崎病の原因として SAg の可能性を提唱し、さらに TSST-1 が川崎病の病因の可能性を報告した。一方、Yoshioka らは Abe らとは異なった T 細胞レパトリー分析方法と急性期患児の抗体価の測定から SPE-C が川崎病の病因と報告した^{8,9)}。Nomura らは抗体反応から、6 か月未満の乳児には TSST-1 が、6 か月以上の小児には SPE-A が川崎病の発症に関与している可能性を報告した^{10,11)}。SAg 説は、その多くは T 細胞レパトリー分析結果を根拠としたが、分析結果が研究者間で異なり、さらに

川崎病患儿から SAg 産生菌や SAg の分離が困難であることから、2000 年代に入ってからはいくつもの否定的であった。しかし、我々は川崎病急性期患儿の便中総 DNA 中の SAg 遺伝子断片の検索から、従来は GAS が産生するとされた SPE-A, -C, -G, -J などの複数の SAg 遺伝子断片が、非川崎病児の便中 DNA に比較して有意に高頻度に検出されると報告した¹²⁾。川崎病患儿から GAS が分離されないことは周知の事実であり、上記の結果は、本来 GAS が持つ SAg 遺伝子が、レンサ球菌間で gene transfer を起こして今までの常識とは異なる GAS 以外のレンサ球菌が上記の SAg を産生し¹³⁾、これらが川崎病の病因となる可能性を示唆するものであった。これまで、川崎病様症状 (続発性川崎病) を呈する疾患として溶連菌感染¹⁴⁾、ブドウ球菌感染¹⁵⁾、エルシニア感染¹⁶⁾、マイコプラズマ感染¹⁷⁾などが報告されている。いずれも SAg を産生し得る病原体の感染症であり、川崎病発症に複数の SAg が関するとの仮説を支持し¹⁸⁾、T 細胞レパトリー分析結果が研究者間で一致しなかった原因の可能性もある。

近年、Onouchi らは、inositol 1, 4, 5-trisphosphate 3-kinase-C (ITPKC)、Caspase-3 (CASP3)などの遺伝子変異が川崎病罹患感受性や川崎病重症度との関連性を報告した¹⁹⁻²¹⁾。これらにおける遺伝子多型は、T 細胞内において IL-2 などの炎症性サイトカイン産生を制御するシグナル伝達系 nuclear factor of activated T cell を介して炎症性サイトカインの産生亢進を誘導するとされる。T 細胞関連のシグナル伝達異常と川崎病罹患感受性や重症度との関連性は、川崎病発症に SAg が関する可能性を間接的に支持する事実かもしれない。

3.3. 熱ショック蛋白 (heat shock protein=HSP)

HSP とは、細胞が種々のストレス下で産生する蛋白で強い免疫原性を持ち、人と細菌でも高い相同性を維持し、その機能は変性蛋白の修正にあるとされる。

BCG 接種部位の発赤は、川崎病急性期に特有な皮膚所見であることをヒントに、横田ら^{22,23)}は、川崎病発症に関連する感染性因子が産生する蛋白と BCG 由来蛋白との間に抗原交叉性があり、接種部位に遅延型過敏反応が生じたと推測した。彼らは、可溶化した BCG 蛋白を抗原として川崎

病急性期と回復期の患儿血清と反応させたところ約 60kD の蛋白が、回復期血清とのみ陽性反応を示した。この約 60kD 蛋白と、HSP65 が一致した反応を示す結果を得たため、川崎病発症初期に HSP65 が患儿に暴露したことが川崎病の発症や病態に関与した可能性を推定している。一方、Nagata ら²⁴⁾は、川崎病急性期患儿の十二指腸から採取した細菌を検討し、Neisseria mucosa のようなグラム陰性菌が産生する HSP と SAg 活性を持つ複数のグラム陽性菌 (Streptococcus mitis など) が川崎病血管炎のトリガーと推測している。Neisseria mucosa が産生する HSP60 に対する自己抗体が、細菌由来 HSP や自己 HSP に対してクロス反応し、血管内皮細胞に多く発現している HSP60 が自己抗体の反応ターゲットになり、血管炎発症のメカニズムと考えている。

3.4. Candida albicans 抽出物誘導血管炎

川崎病のマウス動物モデルは、川崎病患儿の糞便から分離された C.albicans の菌体アルカリ抽出物を使用し、村田らによって報告された²⁵⁾。このモデルの血管炎の病理学的特徴が川崎病に類似し、実質臓器外の中型筋型動脈、冠状動脈起始部に好発するとされる。組織所見も、中膜に水腫性疎開性変化にはじまり、内膜や外膜に生じた炎症が中膜に及び、汎血管炎に至る過程は川崎病血管炎の時間経過と同様の所見である^{26,27)}。この血管炎の惹起原因は、マンナン・β グルカン・蛋白などが想定されているが詳細は明らかではない。最近、Nakamura らは mannose-binding lectin がこのようなマウスモデルの血管炎惹起に関与していると報告している²⁸⁾。

3.5. LPS (Lipopolysaccharide)

川崎病の病因として LPS を検討したのは Takeshita らで、いくつかの論文報告がある。彼らは、モノクローナル抗 LPS 抗体と抗 CD14 抗体を用いて好中球を flow cytometry で分析し、double positive の好中球が川崎病急性期とグラム陰性菌敗血症で高いこと示した²⁹⁾。さらに、川崎病患儿の好中球において LPS は CD14 に結合していることを明らかにして、川崎病発症時に LPS に暴露さ

れている可能性を報告している。また、彼らは川崎病急性期の血漿中に soluble CD14 や LPS binding protein の増加を明らかにし³⁰⁾、LPS が川崎病の病因や病態に関与している可能性を指摘している。

3. 6. まとめ

川崎病の病因の中で微生物由来産物について、SAg、HSP、カンジダ抽出物、LPS について再検証した。いずれの説も今なお有力な候補の 1 つではあるが、決め手を欠いている。確定させるためには何か異なった観点からのブレイクスルーが必要であり、今後の新たな展開に期待したい。

第 3 章 参考文献

- 川崎富作: 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群アレルギー 1967; 16:178-222
- Proft T, Fraser JD.: Bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol.* 2003; 133(3):299-306.
- Commons RJ, Smeesters PR, Proft T, et al.: Streptococcal superantigens: categorization and clinical associations. *Trends Mol Med.* 2014 Jan; 20(1):48-62.
- Ito Y, Abe J, Yoshino K, et al.: Sequence analysis of the gene for a novel superantigen produced by *Yersinia pseudotuberculosis* and expression of the recombinant protein. *J Immunol* 1995;154:5896-5906
- Cole B, and Atkin C.: The Mycoplasma arthritidis T-cell mitogen. MAM : a model superantigen. *Immunol Today* 199;12:271-276
- Abe J, Kotzin BL, Jujo K, et al. : Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:4066-4070
- Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, et al.: Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki disease. *Lancet* 1993; 342(8884):1385-1388.
- Yoshioka T, Matsutani T, Iwagami S, et al.: Polyclonal expansion of TCRBV2- and TCRBV6-bearing T cells in patients with Kawasaki disease. *Immunology.* 1999 Mar; 96(3):465-72.
- Yoshioka T, Matsutani T, Toyosaki-Maeda T, et al.: Relation of streptococcal pyrogenic exotoxin C as a causative superantigen for Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2003; 53(3):403-410.
- Nomura Y, Yoshinaga M, Masuda K, et al.: Maternal antibody against toxic shock syndrome toxin-1 may protect infants younger than 6 months of age from developing Kawasaki syndrome. *J Infect Dis.* 2002; 185:1677-80.
- Nomura Y, Masuda K, Yoshinaga M, et al.: Possible relationship between streptococcal pyrogenic exotoxin A and Kawasaki syndrome in patients older than six months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Sep; 22(9):794-8.
- Suenaga T, Suzuki H, Schibuta S, et al.: Detection of multiple superantigen genes in stools of patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009; 155: 266-270
- Vojtek I, Pirzada ZA, Henriques-Normark B, et al.: Lysogenic transfer of group A *Streptococcus* superantigen gene among *Streptococci*. *J Infect Dis.* 2008; 197(2):225-234.
- Akiyama T, Yashiro K.: Possible role of *Streptococcus pyogenes* in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1993; 152(2):82-92.
- Muro T, Maruyama Y, Onishi K, et al.: Mimicking Kawasaki disease in burned children: report of four cases. *Burns.* 2009; 35(4):594-9.
- Tahara M, Baba K, Waki K, et al.: Analysis of Kawasaki disease showing elevated antibody titers of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Acta Paediatr.* 2006; 95(12):1661-1664.
- Leen C, Ling S.: Mycoplasma infection and Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1996; 75(3): 266-267.
- 鈴木啓之: 川崎病の病因における新たな展望 —川崎病はスーパー抗原病?— *Prog Med* 2011; 31:1688~1691
- Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al.: ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet.* 2008; 40(1): 35-42
- Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, et al.: Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet* 19(14): 2898-2906, 2010
- Onouchi Y, Suzuki Y, Suzuki H, et al.: ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion

- formation in Kawasaki disease.
Pharmacogenomics J. 2013;13(1):52-9.
22. Yokota S.: Heat shock protein as a predisposing and immunopotentiating factor in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn.* 1991; 33(6):756-64.
 23. Yokota S, Tsubaki K, Kuriyama T, et al.: Presence in Kawasaki disease of antibodies to mycobacterial heat-shock protein HSP65 and autoantibodies to epitopes of human HSP65 cognate antigen. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993; 67(2):163-70.
 24. Nagata S, Yamashiro Y, Ohtsuka Y, et al.: Heat shock proteins and superantigenic properties of bacteria from the gastrointestinal tract of patients with Kawasaki disease. *Immunology* 2009;128(4):511-520
 25. Murata H: Experimental Candida-induced arteritis in mice. Relation to arteritis in the mucocutaneous lymph node syndrome. *Microbiol Immunol* 1979; 23:825-831.
 26. Naoe S, Takahashi K, Masuda H, et al.: Kawasaki disease with particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1991; 41:785-797
 27. Takahashi K, Oharaseki T, Wakayama M, et al.: Histopathological features of murine systemic vasculitis caused by Candida albicans extract — an animal model of Kawasaki disease. *Inflamm Res* 2004; 53:72-77.
 28. Nakamura A, Okigaki M, Miura N, et al.: Involvement of mannose-binding lectin in the pathogenesis of Kawasaki disease-like murine vasculitis. *Clin Immunol.* 2014; 153(1):64-72.
 29. Takeshita S, Nakatani K, Kawase H, et al.: The role of bacterial lipopolysaccharide-bound neutrophils in the pathogenesis of Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 1999; 179 (2):508-512.
 30. Takeshita S, Tsujimoto H, Kawase H, et al.: Increased levels of lipopolysaccharide binding protein in plasma in children with kawasaki disease. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002; 9 (1):205-206.

第4章 未知の病原微生物

阿部淳

国立成育医療研究センター研究所

高度先進医療研究室

4. 1. はじめに

ここまで、川崎病の病因として提唱されてきた病原微生物あるいは環境因子についての病因論を検証してきた。これらの仮説を証明するために用いられた方法は、環境疫学調査や、細菌培養・ウイルス分離などの微生物学的研究、血清診断（seroconversion）やその他の宿主側の反応（白血球の表面抗原やリンパ球の抗原レセプター、細胞増殖能など）を測定する免疫学的研究など、実に多様である。多くの研究者が創意工夫して病原体探しに挑戦してきたにもかかわらず、万人が納得するような病因の証明は未だできていないのが現実である。

さて、炭疽菌を発見したロベルトコッホが提唱して以来、病原体探しのゴールドスタンダードは患者からの病原微生物の分離と同定であり、それを用いた感染実験である（コッホの3原則）。しかし、ヒトの消化管や皮膚の常在細菌叢には通常の培養では生育しない、したがって同定もできない未知の細菌やウイルスが既知の種よりもはるかに多数存在することが知られている。川崎病の病因探究の歴史の中では、このような未知の細菌あるいはウイルスを探す試みも行われてきた。

4. 2. 核酸増幅（PCR）法を用いた研究

培養によらない病原微生物の検出法として、微生物由来の核酸、DNA や RNA を増幅して検出する PCR（Polymerase Chain Reaction）法は、現在では広くさまざまな分野で用いられている。川崎病の病因研究では、1992 年に、Kikuta らが EB ウイルスの DNA を血液から検出するために PCR 法を用いたのを始めとして、種々のウイルスや細菌遺伝子の検出に応用されている¹⁾。只、この方法の欠点は、遺伝子の核酸情報が既知の微生物しか検出できないことである。この問題を解決するために Rowley らは、ヘルペスウイルス属、パルボウイルス属に各々共通でかつ他の属の細菌には存

在しない塩基配列をデータベースから選び出して PCR 法で増幅することを試みた。さらに、塩基配列の分からない未知の細菌を検出する目的で、多くの細菌に共通するリボソーム RNA (16S rRNA) の塩基配列をもつ核酸を PCR 法で増幅しようとした。川崎病患者の血液や病理組織から DNA を抽出して PCR 増幅を行ったが、結果はどちらも陰性だったと 1994 年に報告している²⁾。1999 年に Shibata らは、Rowley らと同じく細菌の 16S rRNA の遺伝子に着目して、通常の PCR 法よりも検出感度の高い nested PCR と呼ばれる方法で川崎病患者の血液を調べた。その結果、16S rRNA の核酸断片が複数見つかり、塩基配列と相同性を検討してコリネバクテリウム属の新種ではないかと推測している³⁾。

4.3. 合成抗体を用いた研究

シカゴのノースウェスタン大学の Rowley ら (前出) は、1997 年に川崎病患者の動脈組織中に IgA を産生する形質細胞が多数浸潤していることを見出し⁴⁾、その組織から数種類の IgA の cDNA をクローニングして人工の IgA 抗体を合成した⁵⁾。この抗体を用いて川崎病患者の病理組織を免疫染色してスクリーニングすることを重ねるうちに、この IgA 抗体と特異的に結合する物質が川崎病患者の肺組織に存在することが分かった。この物質は、気管支の繊毛上皮細胞の細胞質内にあって、電顕写真からは蛋白と核酸からなるウイルス由来の細胞内封入体のような構造であると報告された⁶⁾。この細胞内封入体は 9 名中 8 名の川崎病患者の剖検組織で陽性であり、対照乳児では陰性だったことから、川崎病の発症に関わるウイルスではないかと推測されている。しかし、この細胞内封入体説には異論もあり、染色された構造物が確実にウイルスであるという証明は未だなされていない。

4.4. 次世代シーケンサーを用いた研究

2000 年代になって、高速かつ大量に核酸の塩基配列を解読する次世代シーケンサーが開発された。この技術を使って微生物を含む数多くの生物種のゲノムが解読され、その塩基配列情報がデータベース化されるようになった。これらの高度

な技術やゲノム情報を使って、これまで知られなかった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も高まっている。次世代シーケンサーは、従来の電気泳動を必要とする塩基配列決定法とは異なって、検体中の核酸の塩基配列 (リード) を何百万個も網羅的に読み取ることができるシステムである。解読された塩基配列を外部のゲノム・データベースと比較することにより、どの生物 (あるいは細菌やウイルス) の何という遺伝子の塩基配列に最も近いかを決定することができる⁷⁾。国立感染症研究所の黒田らは、急性期の川崎病患者の頸部リンパ節パラフィン標本から抽出された核酸の塩基配列を次世代シーケンサーで解読し、*Streptococcus* 属や *Escherichia* 属など多種類の細菌と相同な塩基配列が検出されたことを報告している⁸⁾。しかし、患者のリンパ節組織から検出された微生物が川崎病の発症に直接関与するものか、あるいはたまたま「その場にあった」だけなのかなど、今後解決されなければならない疑問は多く残されている。

4.5. マイクロバイオーム解析

次世代シーケンサー技術の普及と同時に、ヒトと共生する微生物集団とそこに含まれるすべての遺伝子群 (マイクロバイオーム) の情報を網羅的に解析しようという、ヒトマイクロバイオームプロジェクト (HMP) が 2007 年から米国国立衛生研究所 (NIH) を中心として進められた。健康な成人の皮膚や口腔、鼻腔、消化管など 15~18 か所の部位から拭い液を採取して、DNA の塩基配列を網羅的に解読する研究計画である⁹⁾。2012 年に HMP の成果の一部が *Nature* 誌などに発表されたが^{10), 11)}、1 万種を超える微生物種の DNA が同定され、人によって、また同じ個体内でも採集部位によって微生物群集の多様性や数は大きく異なっていた。食生活や居住する環境、遺伝素因の違いなどが、このような多様性を生むと推測されているが、その機序についての詳細は、今後多くの国でさまざまな集団を対象としたマイクロバイオームの解析がすすめられることによって明らかにされるであろう¹²⁾。興味深いことは、健康成人を対象としたにもかかわらず、ほぼ全ての人が何らかの病原体を保持していることが明らかにになったことである。これらの病原体は宿主に

疾患を引き起こすことなく、マイクロバイオームの中で他の微生物群集と共存していた。このような病原微生物がヒトに「感染」し疾患を引き起こすきっかけはどのようなものか、あるいはマイクロバイオームの特定の変化が疾患の発症の引き金になるのか、川崎病の病因探究のヒントがこれらの研究から得られるかもしれない。マイクロバイオーム解析によって、これまで培養できなかった多くの細菌についての核酸情報が得られるだけでなく、ウイルスや真菌などの核酸の存在、あるいは不在についての情報が得られるようになったことは、これまでの川崎病の病因探究の歴史の中でも画期的な出来事と言えるだろう。

第4章 参考文献

1. Kikuta H, Nakanishi M, Ishikawa N, et al: Detection of Epstein-Barr virus sequences in patients with Kawasaki disease by means of the polymerase chain reaction. *Intervirology* 33:1-5, 1992.
2. Rowley AH, Wolinsky SM, Relman DA, et al: Search for highly conserved viral and bacterial nucleic acid sequences corresponding to an etiologic agent of Kawasaki disease. *Pediatric Research* 36:567-571, 1994.
3. Shibata M, Ezaki T, Hori M, et al: Isolation of a Kawasaki disease-associated bacterial sequence from peripheral blood leukocytes. *Pediatr Int* 41:467-473, 1999.
4. Rowley AH, Eckerley CA, Jack HM, et al: IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome. *J Immunol* 159:5946-5955, 1997.
5. Rowley AH, Schulman ST, Spike BT, et al: Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 166:1334-1343, 2001.
6. Rowley AH, Baker SC, Schulman ST, et al: Cytoplasmic inclusion bodies are detected by synthetic antibody in ciliated bronchial epithelium during acute Kawasaki disease. *J Inf Dis* 192:1757-1766, 2005.
7. 黒田誠: 次世代シーケンサー網羅的配列解読法による川崎病の病原体候補カタログの作製. 関東川崎病研究会レポート 26:20-22, 2010.
8. Katano H, Sato S, Sekizuka T, et al: Pathogenic

characterization of a cervical lymph node derived from a patient with Kawasaki disease. *Int J Clin Exp Pathol* 5:814-823, 2012.

9. The Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486:207-214, 2012.
10. The Human Microbiome Project Consortium: A framework for human microbiome research. *Nature* 486:215-221, 2012.
11. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al: Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486:222-228, 2012.
12. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al: Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 489:220-230, 2012.

第5章 環境要因

中村好一

自治医科大学公衆衛生学教室

5. 1. はじめに

本稿では洗剤（最初の論文：公表：1969年）、水銀（同1975年）、ダニ（同1979年）、絨毯のシャンプー（同1982年）、および水塊（1988年）について、文献（論文文化されたものを中心とし、学会の抄録は基本的には含まない）検索とその検討を行った結果を示す。結論から述べると、別項の「疫学」で議論した記述疫学像、特に患者発生の季節変動をこれらの説では説明することができず、いずれの説も否定的である。

5. 2. 洗剤（合成洗剤）

坂本¹⁾は、合成洗剤に含まれる界面活性剤の1種であるABS（アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、Alkyl benzene sulfonates）がおむつに残り、川崎病はこれに対するアレルギー反応とする説を展開した。しかしこの論文の中で「ABSの皮フ反応は、数名のみで陰性が多い」との記載もある。これに続くデータの公表などはなく、坂本の報告以外に論文はない。現在の一部の洗剤で直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウムが使用されているが、川崎病の疫学像を説明できないため、川崎病の原因としては否定的と考える。

5.3. 水銀

Pediatrics 誌での川崎病の最初の報告²⁾の翌年に Cheek³⁾ は水銀過敏症である acrodynia と川崎病の類似点を指摘し、重金属曝露による川崎病発症の可能性を指摘した。これに対して Kawasaki⁴⁾ は、川崎病と acrodynia の相違点を表にまとめ、さらに川崎病患者 7 人の毛髪中の水銀濃度が高くないこと、acrodynia が日本では稀であることなどから否定的見解を表明した。

西田^{5),6)} も川崎病と acrodynia の類似点を示し、原因不明の acrodynia が水銀剤の使用中止によって消滅したことを受けて、水銀を含む医薬品、古い浣腸剤や化粧品の使用禁止、汚染食品の厳密なチェックなどを求めた。さらに、1953 年に藤川⁷⁾ が報告した Feer 病 = acrodynia が川崎病の診断基準を満たすとして、水銀説を補強している⁸⁾。なお、藤川の症例は発熱、発疹、眼結膜充血、口腔口唇所見(苺舌)、四肢末端の変化(膜様落屑)、等から川崎病疑い(頸部リンパ節腫脹はないことが明記されている)。

大原⁹⁾ は川崎病を水銀に対する過敏反応と捉えて、Kalomelkrankheit と akrodynie との比較を行っている。急性期川崎病患者 5 例の血液、尿、毛髪(2 例のみ)の水銀濃度を提示し、いずれも正常範囲内ながら、3 例の血中濃度が $1.4 \mu\text{g/dL}$ 、 1.5 、 1.5 とやや高めであることを指摘し、水銀過敏症との関連を論じている。また、水銀解毒剤である BAL について「熱の経過や一般状態から BAL は有効らしいとの印象を得た」と記載されているが、自然経過と変わりがないのかもしれない(この点は著者も指摘)。また、BAL に加えて過敏反応を抑制するためのステロイドを投与したところ、有熱期間が短縮し、血沈が改善したと報告した¹⁰⁾。13 例の血中の水銀濃度の平均は対照群(5 例)との差は認めなかったが、 $4.2 \mu\text{g/dL}$ の高値を示した川崎病患者がいたことも併せて報告している¹⁰⁾。

Orlowski ら¹¹⁾ は 1974~1978 年に Cleveland Clinic を受診した 7 例の川崎病患者のうち 6 例の 24 時間蓄尿を行い、水銀を測定した。対照として、患者と年齢、性別、居住地をマッチさせた入院患者 6 例を選んだ。患者群の方が有意に水銀排泄量が多かった。

Adler ら¹²⁾ は 13 歳 Mexican-American (女) の

症例報告を行い、尿中水銀レベル: $580 \mu\text{g/L}$ (正常値: $<20 \mu\text{g/L}$) を示した。兄弟が近くの倉庫で水銀の large container を見つけ、自宅に持ち込み、患者はこれで 2 か月半遊んでいた。

Penicillamine で治療した。

Garcia-Mauricio ら¹³⁾ は川崎病患者 5 名の血中と尿中の水銀濃度を観察し、いずれも高値であったと報告した。

一方で Aschner ら¹⁴⁾ は、1985 年 10 月~1986 年 5 月に Strong Memorial Hospital を受診した川崎病患者 3 名の尿中と毛髪中の水銀濃度を測定したが、いずれも正常範囲内であったことを報告した。

Beck ら¹⁵⁾ は、水銀に高濃度曝露(原因不明)の兄弟で典型的な acrodynia 発症を報告した。いずれも当初は川崎病の診断がついていた。

Mutter ら¹⁶⁾ は、米国でワクチンに含まれるメチル水銀量の年次推移と川崎病発生の関連を指摘した。文献的には水銀曝露と川崎病発生の関連があると主張した。

Yeter ら^{17),18)} は、川崎病に関する SNP 解析から inositol 1,4,5-triphosphate kinase C (ITPKC) SNP の関連を前提に、ワクチンに含まれる thimerosal から水銀曝露との関連を指摘し、川崎病を acrodynia の急性熱性型と結論づけている。

川崎病患者で水銀の曝露量が高くないこと、水銀の健康影響から、水銀の使用量や環境中の負荷が減少しているにもかかわらず川崎病は増加していること、季節変動の説明ができないことなどにより、川崎病と水銀の関係は否定的である。しかし、水銀による acrodynia の一部に川崎病の診断基準を満たす症例が存在するのも事実であろう。

他の環境因子に関する議論は前世紀(1990 年頃まで)でほとんど立ち消えになっているのに対して、水銀に関しては今世紀になっても論文が公表されている点は興味深い。

5.4. ダニ

川崎病とダニの関連に関しては、ダニが直接抗原として関与している説、免疫複合体が関与している説、Propionibacterium acnes やリケッチアを介する説など、さまざまである。このうち P. acnes とリケッチアは別項で検討する。

ダニ抗原説を最初に提唱したのは古庄ら¹⁹⁻²¹⁾で、川崎病発症に I 型アレルギーを想定している。2 歳 3 か月男児川崎病例で、抗ダニ特異 IgE (RAST score) が病初期に上昇し、その後抗ダニ特異 IgG が上昇。さらにダニ抗原エキスの皮内反応は多くの症例で陽性であったと報告した^{19), 20)}。さらに、20 例の川崎病典型例の抗ダニ特異 IgG の推移を示し、RAST の上昇などからダニ抗原の関与を示した²¹⁾。症例は増えていき、30 例についてダニ抗原特異 IgG およびダニ抗原特異 IgE (RAST) の推移より、ダニ抗原説を主張し続けた。20 例中 15 例でヤケヒョウヒダニ抗体が有意に高値を示した。ダニ抗体エキスの皮内反応陽性または偽陽性が 30 例中 22 例であったと報告した²²⁾。以上のような結果をまとめて、(1) 患者でダニ抗原による皮内反応に陽性の者が有意に多い、(2) ヤケヒョウヒダニ (DP) に対する特異 IgE が他の抗原に対するより川崎病患者児では高率に陽性を示し、かつ、total IgE と関連した変動を示す、(3) 抗 DP 特異 IgG が川崎病経過中に有意に高値を示す者が多い、(4) 川崎病患者児の血清中の免疫複合体の抗原部分を蛍光標識抗ダニ抗体によって蛍光染色し、高率にダニ抗原が検出できる、(5) 川崎病患者児の頸部リンパ節でもダニ抗原が蛍光染色される、(6) 川崎病患者児が発生した家の家塵中には有意にヒョウヒダニ数が多い、という論点からダニ抗原説を主張した²³⁾。

これに対して有田ら²⁴⁾は、川崎病患者児 12 名と対照として急性胃腸炎 9 例 + 気管支喘息 4 例のコロナヒョウヒダニに対する抗体価を ELISA 法で測定し、気管支喘息では高かったが、川崎病と胃腸炎では差を認めず、経過観察でも一定の傾向はなく、「川崎病発症にダニが関与するとは考えにくい」という結論を報告している。

その後、Hamashima ら²⁵⁾は、ダニの電子顕微鏡写真から、ダニの中に存在する粒子 (リケッチア様粒子) が川崎病と関連していることを、Fujimoto ら²⁶⁾はダニ抗原に由来する免疫複合体を、いずれも Lancet に letter として公表した。これらや後述の絨毯のシャンプーを含めて同誌の Editorial²⁷⁾はコメントを出している。タイトルからは皮肉とも読み取れる。その後も濱島は電子顕微鏡写真などをもとに、ダニ体内の粒子 (リケッチア?) と川崎病の関係を主張したり²⁸⁾、患児宅、

対照宅の house dust の観察を行ったりしている²⁹⁾。しかし文献 29 中の「単に電気掃除機で回収した家塵中のダニ数の有無でもって、ダニの本症への因果関係を早急に結論づけることがきわめて危険であることを物語っているように思われる」という主張は意味不明である。

一方、藤本らは 67 例の川崎病患者児の血清 147 検体、1 例の心嚢液、4 例の関節貯留液、4 例の皮膚疱疹内容液の可溶性免疫複合体、2 例の頸部リンパ節、2 例の腋窩動脈瘤の摘出標本、3 例の発疹部皮膚生検標本、3 例の関節貯留液塗抹標本、4 例の皮膚膿疱塗抹標本に免疫蛍光染色による免疫複合体の検出とダニ抗原の検索を実施した³⁰⁾。また同じグループの Ishii らは川崎病患者児、正常対照、気管支喘息児の家庭の house dust を収集し、ダニの数と種類を観察し、川崎病 > 正常 > 喘息の順で数は多く、特に川崎病患者児宅では Glycyphagidae が特徴的に多いことを報告した³¹⁾。しかしこの論文には「No specific mite was found in the dust of MCLS homes」と記載されている。さらに藤本らはダニ抗原に関連する免疫複合体の抗原部分は患児宅の house dust から普遍的に分離できるものらしいことが推察されると主張している³²⁾。

さらに古庄らのグループからは廣田ら³³⁾が、末梢リンパ球のダニ抗原に対する反応を、H3-thymidine 取り込みを用いて川崎病患者児と対照で比較し、川崎病患者児で反応性が有意に高いことを示した。

一方、米国からは Jordan ら³⁴⁾が Los Angeles の川崎病患者で Furusho ら²¹⁾、Fujimoto ら²⁴⁾の追試を行い、結果は negative であり結果の違いは「most probably due to epidemiological or genetic factors」と述べている。これに対して Freed³⁵⁾は日米で異なる抗原を観察している可能性を指摘している。

Ushijima ら³⁶⁾は 5 例の川崎病患者児宅と 5 例の対照宅から house dust を収集し、川崎病患者児宅の house dust mite の digestive tracts から microorganism-like particle を検出したと報告した。一方で五十嵐ら³⁷⁾は富山市での川崎病発生数とダニ発生数の関連を 6 か月にわたって観察したが、関連を認めなかったと報告した。さらに高橋ら³⁸⁾は川崎病患者児およびその家族とも抗ヤケヒョウヒダニ IgG 抗体は健康対照者に対して有意な上

昇を認めなかったと報告し、吉野ら³⁹⁾はダニ抗体の上昇に普遍性はなく、住宅のダニ数の比較や季節変動も観察し、ダニ介在 particle (リケッチア) のリンパ節からの検出の普遍性がないことを示した。Glode ら^{40), 41)}は米国 Denver での患者と best friend control の住宅の house dust を比較し関連を認めなかった。吉川ら⁴²⁾は川崎病患児宅と健常対照児宅ではダニ科別個体数に有意差を認めなかった。コナヒョウヒダニ数、ヤケヒョウヒダニ数、同定不能なチリダニ数にも有意差はなかった。なお、この研究は方法論がしっかりとしており、ある意味で川崎病ダニ説に終止符を打つ一里塚であった。Ishii ら⁴³⁾はヒョウヒダニの antigen contents と allergen contents を比較し、アレルギー患者宅のサンプルでは川崎病患児宅や正常対照宅のものよりも antigen contents は高いことと allergen contents は川崎病患児宅で高いことを示し、ダニ関与は否定的としている。以上のように、患児宅と対象者宅のダニの比較では、多くの研究で両群で差を認めず、川崎病の発生にダニが関与していることを否定するものであった。これらに対して Murray ら⁴⁴⁾はダニのみならず、他の要因(湿度?)の関与の可能性を指摘している。その後古庄ら⁴⁵⁾は絨毯のクリーニング後にはダニの数が増えることを示し、rug shampooing 説との整合性を示した。高橋ら⁴⁶⁾は Protein A coupled Sepharose CL-4 B を用いた radioimmunoassay 法で川崎病患児、気管支喘息患児、川崎病患者家族の血清中抗ダニ抗体価を測定し、川崎病患児では抗ダニ抗体価がやや高めであると報告した。しかし、急性期から回復期にかけての抗体価の上昇は従来の報告ほど大きくないことを示し、抗ダニ抗体価の意義は測定論も含めて検討が必要なることを主張した。

中国でも患児の抗ダニ特異 IgE (RAST) 測定し、対照群と差はなく、ダニの関与は否定的と報告された⁴⁷⁾。米国からは Klein ら⁴⁸⁾が Wisconsin 州南東部で 1982 年 11 月から 1983 年 3 月に 20 例の outbreak から、15 例の症例と対照 30 例で症例対照研究を行った。ダニ関係では症例群と対照群で差はなく、抗ダニ特異的 IgE 抗体は症例群、対照群共に検出されなく、リケッチア関係の関連も見いだせなかったと報告した。

石垣ら⁴⁹⁾はダニ特異 IgG 抗体を測定し、非アレルギー患者対照よりも川崎病患児で高値であ

り、とくに断層心エコーで冠動脈瘤(拡大)を認める患者で高値であることを示した。

小林らのグループは ELISA 法による抗ヒョウヒダニ特異抗体測定し、whole Ig 値では患者群で高値だが、有意差はなかった。経時変化でも有意な上昇はなく、一次および二次免疫応答が普遍的に起きているとは考えにくいとした⁵⁰⁾。その上でダニに関する既存の研究を総括し、ヒョウヒダニが川崎病の病因に密接に関与しているとする根拠は十分とはいえないと結論づけた^{51), 52)}。

1990 年以降は川崎病発症とダニの関与に関する論文は見当たらず、ほとんど否定的と考える。加えて、ダニの関与では患者発生の季節変動の説明もできない。

5. 5. Rug shampooing

主として米国から出てきた発生要因である。住宅の床が基本的に絨毯貼りであり、靴を住宅内で使用している米国では専門の絨毯洗浄業者があり、絨毯の上に液体の洗剤を撒き、これを電気掃除機のような機械で吸収して掃除している。

最初に絨毯のシャンプーが危険因子と指摘したのは 1982 年の Patriarca ら⁵³⁾で、Colorado 州東部で 1982 年 4~5 月に 23 例の川崎病が発生 (epidemic と記載) し、そのうちの 11 例 (48%) が発病前 30 日以内に家庭内の application of rug shampoo に曝露していた。近隣対照 30 例中 3 例 (10%)、一般住民対照 56 例中 6 例 (11%) の曝露であった。症例は 1 例を除いて 2 時間以内に絨毯の上を歩くか這った。

これに対して Ohga ら⁵⁴⁾は、まず日米で絨毯の使用方法が異なることを指摘した上で、発病前 30 日以内の rug shampooing は患者群で 0/66、対照群で 3/85、rug 使用は 55/66 vs 55/85 ($p<0.025$)、rug shampooing in the past は 28/66 vs 30/85 であることを報告した。これらに対して Freed⁵⁵⁾はダニとの関連を論じている。

一方で Rogers ら⁵⁶⁾は米国のデータで case 11 例、control 22 例を観察し、shampooed carpet 3/11 vs 11/22、spot cleaned 3/11 vs 3/22、wet carpet 2/11 vs 1/22、cleaned draperies 4/11 vs 2/22、cleaned upholstered furniture 0/11 vs 1/22、any one of above activities 7/11 vs 15/22 とし、絨毯のシャンプーと川崎病発生の関連はないとしている。また Lin ら

⁵⁷⁾ は Maryland での集積発生例(1983 年1~5月) 29 例、孤発例 7 例に対して近隣対照と小児診療所受診者対照を症例ごとに 1 例ずつ集めた。発病前 30 日以内および 6 か月以内の rug shampoo 曝露状況を確認したが、症例群で頻度が高い傾向は観察されなかったと報告した。さらに Teixeira ら⁵⁸⁾ は症例 9 例と対照 27 例で rug shampoo との関係を見いだせず、母親の喫煙のみ危険因子として指摘した。Klein ら⁴⁸⁾ は、Wisconsin 州南部で 1982 年 11 月から 1983 年 3 月に 20 例の outbreak があり、このうち 15 例と対照 30 例で症例対照研究を行った。症例のうち 1 例のみ発病前 30 日以内に shampooed carpet に曝露していたと報告した。また、Fatica ら⁵⁹⁾ は 63 症例と人種、性、年齢をマッチさせた 63 対照(救急外来)を観察し、発病 1 か月前以内の rug shampoo 曝露は患者群で 15/63、対照群で 2/63 ($p<0.005$) で危険因子であることを報告したが、これに関して recall bias の可能性も併せて指摘している。

以上のように絨毯のシャンプーと川崎病発生の関連を否定するデータが提示される一方で、両者の関係を示すデータも引き続き報告されている。Denver の 26 症例(1984 年 10 月~1985 年 1 月)と生年月日と出生地、人種、性別をマッチさせた対照の観察で、症例の 62% と対照の 20% が発病 1 か月前以内に rug か carpets が cleaned されていた⁶⁰⁾。Rauch ら⁶¹⁾ は症例 16/26、対照 10/49 が発病 30 日以内に rug shampooed or spot-cleaned rugs or carpets ありで、オッズ比は 5 と報告している。また、米国以外からはトルコの Odemia ら⁶²⁾ が、15 か月男児、18 か月男児、4 歳女児の症例報告で、いずれも発病約 1 か月前に rug shampoo を使用していたことを報告した。

Daniels ら⁶³⁾ は 5 つの症例対照研究^{48, 53, 56, 57, 59)} の総括を行い、絨毯のシャンプーと川崎病の関連を強固なものにするためには更なる研究の必要性を示し、どちらかと言えば両者の関係に否定的な見解を示した。これに対して Morens⁶⁴⁾ は文献の取り上げ方や観察方法、論の進め方などの問題を指摘したが、さらに Daniels ら⁶⁵⁾ はこれらの批判に反論している。

筆者も米国留学中に同じアパートの別の部屋のシャンプーを見かけたが、床の絨毯に液体の洗剤を流すことについて、健康上の問題が発生しないのだろうかという疑問に思ったことがある。前述

の合成洗剤説やダニ抗原説にも関連する事項である。しかしながら、(1) 日米での絨毯対処法の違い(日本では米国のようなシャンプーは一般的ではないのに、川崎病罹患率は米国よりも高い)、(2) 季節変動の説明ができないこと、の 2 点より、否定的と考える。加えて、今世紀に入ってから症例報告はあるものの⁶²⁾、論争は 1990 年代前半で概ね終結している。

5.6. 水塊(permanent bodies of water)

河川や池などの水がある場所に近接した居住区の子供が川崎病のリスクが高くなるという報告が米国から 2 件ある。

Rauch ら⁶⁶⁾ は Texas 州と California 州での症例対照研究で、居住地と最も近い drainage ditch, bayou, other body of water までの距離を検討すると、症例群で有意に近かったことを報告した。社会経済因子に差はない。節足動物の媒介、あるいは動物宿主のマーカーの可能性を考察している。

同じく Rauch ら⁶⁷⁾ は Denver での症例対照研究で、nearest body of water から自宅までの距離の平均は症例群で短い、統計学的に有意ではない($p=0.06$) と報告した。

これに対して Davis ら⁶⁸⁾ は Washington 州での観察で関連がないことを報告したし、any body of water までの距離の中央値は患者群で 721 m、対照群で 670 m ($p=0.71$)、freshwater までの距離の中央値は患者群で 726 m、対照群で 692 m ($p=0.61$) であった。135 m 以内に住む者は症例群対照群共に 3.0% でオッズ比は 1.0 であった。

この説についても、Rauch ら⁶⁶⁾ が指摘するように、感染症に絡んだ交絡であれば説明を付けることは可能であるが、メカニズムが明確ではない限り、これ以上の検討は不要と考える。

5.7. おわりに

別の疫学の項でも論じたが、いわゆる記述疫学像を説明することができる原因論でなければ、たとえ表面的には危険因子のようにみえても、川崎病との因果関係は存在しない可能性が高い。本項で取り上げた因子はいずれもこれまでわが国で明らかにされてきた川崎病の疫学像を説明することはできず、川崎病の原因説としてのこれ以上の検討は不要と考える。

第5章 参考文献

1. 坂本陽, 他. 急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群 (川崎) は合成洗剤過敏症か. 小児科臨床 1969; 22: 1417-28.
2. Kawasaki T, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54: 271-6.
3. Cheek DB. Comment on mucocutaneous lymph node syndrome: could it be a heavy metal poisoning? *Pediatrics* 1975; 56: 335-7.
4. Kawasaki T. Dr. Kawasaki replies. *Pediatrics* 1975; 56: 336-7.
5. 西田五郎. MCLS (MLNS) に乳児型 acrodynia における経験は生かされないか. 小児科 1975; 16: 899-905.
6. Nishida G. Mercury poisoning and MLNS. *Pediatrics* 1976; 58: 138.
7. 藤川俊夫. フェール氏病の一症例. 小児科診療 1953; 28(4): 67-9.
8. 西田五郎. いわゆる MCLS のわが国最初の症例について: MCLS は藤川・川崎病である. 小児科診療 1975; 38: 1365-7.
9. 大原俊夫, 他. 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群 (MCLS) と水銀との関係に関する考察. 小児科臨床 1975; 28: 981-6.
10. 大原俊夫, 他. MCLS の BAL・ステロイド併用療法. 小児科臨床 1976; 29: 1111-5.
11. Orłowski JP, et al. Urine mercury levels in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1980; 66:633-6.
12. Adler R, et al. Metallic mercury vapor poisoning simulating mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediatr* 1982; 101: 967-8.
13. Garcia-Mauricio AA, et al. Enfermedad de Kawasaki. Nuestra experiencia. *Rev Esp Pediatr* 1987; 43: 44-52.
14. Aschner M, et al. Mucocutaneous lymph node syndrome: is there a relationship to mercury exposure? *Am J Dis Child* 1989; 143: 1133-4.
15. Beck C, Krafchik B, Traubici J, Jacobson S. Mercury intoxication: it still exists. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 254-9.
16. Mutter J, et al. Kawasaki's disease, acrodynia, and mercury. *Curr Med Chem* 2008; 15: 3000-10.
17. Yeter D, et al. ITPKC susceptibility in Kawasaki syndrome as a sensitizing factor for autoimmunity and coronary arterial wall relaxation induced by thimerosal's effects on calcium signaling via IP3. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 903-8.
18. Yeter D, et al. Mercury promotes catecholamines which potentiate mercurial autoimmunity and vasodilation: implications for inositol 1,4,5-triphosphate 3-kinase C susceptibility in Kawasaki syndrome. *Korean Circ J* 2013; 43: 581-91.
19. 古庄巻史, 他. ダニ抗原の関与が考えられた川崎病 (MCLS) 症例. 小倉記念病院紀要 1979; 12: 11-4.
20. 古庄巻史, 他. ダニ抗原の関与が考えられた川崎病 (MCLS) 症例. アレルギー 1979; 28: 701-5.
21. Furusho K, et al. Possible role for mite antigen in Kawasaki disease. *Lancet* 1981; 2(8239): 194-5.
22. 古庄巻史, 他. 川崎病のダニ抗原説. 小倉記念病院紀要 1981; 14: 7-15.
23. 古庄巻史, 他. 川崎病のダニ抗原説. 小児科臨床 1982; 35: 2205-14.
24. 有田耕司, 他. 川崎病患児血清中のコナヒョウダニ (Dermatophagoides farinae) に対する ELISA IgG 抗体価. 医学のあゆみ 1982; 112: 1132-3.
25. Hamashima Y, et al. Mite-associated particles in Kawasaki disease. *Lancet* 1982; 2(8292): 266.
26. Fujimoto T, et al. Immune complex and mite antigen in Kawasaki disease. *Lancet* 1982; 2(8305): 980-1.
27. Editorial of The Lancet. Kawasaki's --- Might it be? *Lancet* 1982; 2:1441-2.
28. 濱島義博. 川崎病病因論の進展: 新しい手懸り. 小児科診療 1982; 小児科診療 1982; 45: 1318-22.
29. 濱島義博, 他. 川崎氏病: 病因に挑む. 小児科 1983; 24: 221-31.
30. 藤本保, 他. 川崎病と immune complex, とくに抗原部分におけるダニ抗原の検討. 小児科診療 1982; 45: 1344-50.
31. Ishii A, et al. Mite fauna, housedust, and Kawasaki disease. (letter) *Lancet* 1983; 2(8341): 102-3.

32. 藤本保, 他. 川崎病における immune complex とダニ抗原. とくにダニにおける川崎病関連抗原の局在とダニ保有微生物の分離. 小児科 1983 ; 24 : 243-55 .
33. 廣田常夫, 他. ダニ抗原に対する川崎病罹患児のリンパ球の in vitro における反応. アレルギー 1982 ; 31 : 1070-3 .
34. Jordan SC, et al. Lack of evidence for mite-antigen-mediated pathogenesis in Kawasaki disease. *Lancet* 1983; 1 (8330) : 931.
35. Freed DLJ. Kawasaki disease, housedust mites, and rugs. *Lancet* 1983; 1 (8335) : 1221.
36. Ushijima H, et al. Microorganisms in house dust mites in Kawasaki disease: a possible causal agent of the disease. *Acta Paediatr Jpn* 1983; 25: 127-9.
37. 五十嵐隆夫, 他. 川崎病患者発生数と屋内ダニ数. 小児科 1983 ; 24 : 307 .
38. 高橋協, 他. 川崎病の病因病態に関する研究. こども医療センター医学誌 1983 ; 12 : 248-9 .
39. 吉野加津哉, 他. 川崎病病因のダニ説への疑問. 日本臨牀 1983 ; 41 : 2040-6 .
40. Glode MP, et al. Role of house dust mites in Kawasaki syndrome. *Pediatr Res* 1984;18: 275A.
41. Glode MP, et al. Kawasaki syndrome and house dust mite exposure. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 644-8.
42. 吉川翠, 他. 川崎病患者宅と健康者宅の室内塵中ダニ類の比較. 日本公衆衛生雑誌 1984 ; 31 : 135-40 .
43. Ishii A, et al. Mite antigen and allergen contents of house dust samples. *Acta Med Okayama* 1988; 42: 37-9.
44. Murray AB, et al. Role of house dust mites in Kawasaki disease. *Can Med Assoc J* 1984; 131: 720.
45. 古庄巻史, 他. 川崎病の病因論と発症機転仮説: ダニと川崎病. 小児内科 1985 ; 17 : 725-9 .
46. 高橋協, 他. MCLS 患児と家族における抗ダニ IgG 抗体の検討. 小児科診療 1985 ; 48 : 292-5 .
47. 湯仁彬, et al . 蚤抗原在川崎病的意義. 中華微免雑誌 1987 ; 20 : 29-36 .
48. Klein BS, et al. Kawasaki syndrome: a controlled study of an outbreak in Wisconsin. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 306-16.
49. 石垣信男, 他. 川崎病におけるダニ (D.P.) 特異的 IgG 抗体の検討. 日本小児アレルギー学会誌 1987 ; 1 : 63-6 .
50. 山中令子, 他. 川崎病患児血清中のヒョウヒダニ (*Dermatophagoides pteronyssinus* および *Dermatophagoides farinae*) に対する特異抗体価の経時的変動. 小児科臨床 1985 ; 38 : 2324-8 .
51. 小林登. 文部省研究班 (川崎病各研究班の指向と成果). 日本臨牀 1983; 41:1978-80.
52. 太神和広, 他. 川崎病の原因へのヒョウヒダニの関与の可能性について: その後の研究の状況. 小児科診療 1985 ; 48 : 1481-9.
53. Patriarca PA, et al. Kawasaki syndrome: association with the application of rug shampoo. *Lancet* 1982; 2 (8298) : 578-80.
54. Ohga K, et al. Kawasaki disease and rug shampoo. *Lancet* 1983; 1 (8330) : 930.
55. Freed DLJ. Kawasaki disease, housedust mites, and rugs. *Lancet* 1983; 1 (8335) : 1221.
56. Rogers MF, et al. Kawasaki syndrome: is exposure to rug shampoo important? *Am J Dis Child* 1985; 139: 777-9.
57. Lin FYC, et al. Kawasaki syndrome: a case-control study during an outbreak in Maryland. *Am J Dis Child* 1985; 139: 277-9.
58. Teixeira OHP, et al. Kawasaki syndrome. *Am J Dis Chil* 1986; 140: 190-1.
59. Fatica NS, et al. Rug shampoo and Kawasaki disease. *Pediatrics* 1989; 84: 231-4.
60. Anonymous. Can cleaning carpets cause Kawasaki's curious clinical conglomerate? Colorado case-control comparison corroborates contentious connection. *Arch Dis Child* 1991; 66:1402.
61. Rauch AM, et al. Outbreak of Kawasaki syndrome in Denver, Colorado: association with rug and carpet cleaning. *Pediatrics* 1991; 87: 663-9.
62. Odemis E. et al. Is rug shampoo forgotten but continuing risk factor for Kawasaki disease? *Med Hypotheses* 2007; 68: 1416-7.
63. Daniels SR, et al. Association of rug shampooing and Kawasaki disease. *J Pediatr* 1991; 118: 485-8.
64. Morens DM. Kawasaki disease and rug

- shampooing. *J Pediatr* 1992; 120: 333-4.
65. Daniels SR, et al. Kawasaki disease and rug shampooing. *J Pediatr* 1992; 120: 333-4.
66. Rauch AM, et al. Kawasaki syndrome clusters in Harris County, Texas, and eastern North Carolina: a high endemic rate and a new environmental risk factor. *Am J Dis Child* 1988;142: 441-4.
67. Rauch AM, et al. Outbreak of Kawasaki syndrome in Denver, Colorado: association with rug and carpet cleaning. *Pediatrics* 1991; 87: 663-9.
68. Davis RL, et al. Kawasaki syndrome in Washington State: race-specific incidence rates and residential proximity to water. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 66-9.

Part 2. 病因に関する仮説と課題

第6章 疫学の視点から

中村好一
自治医科大学公衆衛生学教室

6.1. はじめに

川崎によって1967年に報告された川崎病¹⁾は、最初の報告から既に半世紀近くが経過するが、原因はいまだに分からない。しかしながら、1970年に始まった川崎病全国調査は、方法や対象、調査項目は時代の変遷に伴い少しずつ変化してきているものの、基本的部分を変えずに、比較可能性のある疫学像を40年以上にわたって明らかにしてきた。

疫学データからの川崎病の病因については、1970年の第1回川崎病全国調査に携わり、日本心臓財団の川崎病原因究明委員会の委員長を務めた重松²⁾がまとめたものがある。表1にこの論文で示された病因（仮説）と今後の課題を提示する。

これに加えて最近の疫学データなどから、著者は川崎病の発症について「微生物の関与（引き金）＋宿主要因の関与」という仮説を提示してきた³⁾。表2にその根拠となる事項を列記したが、詳細を以下に示す。

表1. 疫学データから見た川崎病の病因と今後の課題（重松）

方法	感染性を示唆	非感染性を示唆
1 記述疫学的方法から	①季節変化 ②発生地区の時間的移動 ²⁾ ③家族・地区集積性（あり） ④性・年齢分布（ポリオに類似）	①年次推移 ¹⁾ ②地域分布 ³⁾ ③人種差 ⁴⁾

2 分析疫学的方法から	①患児の既往歴 ⁵⁾ ②母親の既往歴 ⁷⁾ ③家族の既往歴（かぜの罹患傾向）	①患児の栄養方法 ⁶⁾ ②社会階級（差を認めず）
3 今後の課題	①集積（含同胞）発生例の現地調査 ②川崎病発生と抗生物質使用との間の直接的、間接的関係 ③症例対照微生物検査 ④出生時追跡調査 ⑤遺伝・環境要因についての国際比較研究 ⑥親子例の詳細検討	

- 1) クロラムフェニコール液、テトラサイクリン液の生産量と類似
- 2) インフルエンザに類似
- 3) 都鄙別なく全国的、スモンに類似：世界的には日本に多い
- 4) 米国では日系人に多い
- 5) かぜ、頸部リンパ節炎、アレルギー性鼻炎、川崎病発症1か月以内におけるウイルス性疾患の罹患傾向
- 6) 人工栄養多し、ただし特異性は疑問
- 7) 患児妊娠中に扁桃炎の罹患、抗生物質、抗アレルギー薬、消化薬、つわり止め、風邪薬の服用多し（重松逸造 川崎病疫学研究の意義と今後の課題. 柳川洋他編. 川崎病の疫学：30年間の総括. 4ページ表2を改変）

表2. 感染症の関与と宿主側の要因との関連を示す疫学データ

感染症の関与を示唆するもの
流行の季節変動
国（地域）による流行時期の違い
3回の全国的な流行
流行の移動
地域集積性
小地域での関連のある発生
年齢分布（乳児後期にピークを持つ一峰性の分布）
同胞発生

宿主要因の関与を示唆するもの

低い罹患率（予防接種がない時代の麻疹や水痘と比較）

人種差（日本人>アジア系>黒人>白人）

親子例

同胞例

6.2. 感染症の関与

わが国の川崎病発生に関する記述疫学で最も目を引くのが季節性である。全国調査の結果（http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyou/20130909/mcls22repo_rtn.pdf）^{4),5)} は、1月に患者が多発し、夏場にも若干の患者の増加がある。このような季節変動は感染症の関与でなければ、花粉症のような季節性があるアレルゲンによるアレルギー反応しか考えられない。ただし、一部の研究者には花粉症と川崎病の関連を指摘する者もいる⁶⁾ が、患者多発の時期の相違から考えにくい。

諸外国では川崎病多発の時期がわが国と異なること^{7),8)} より、国や地域によって異なる感染症が引き金（トリガー）となって川崎病が発生している可能性もある。わが国でも冬と夏とで異なる複数の感染症がトリガーとなっていると考えれば、1月を中心としたピークと夏場の患者の増加の説明が可能となる。なお、この季節変動について中国大陸からの気流との関連を論じた論文^{9),10)} があり、著者も川崎病全国調査のデータを提供したことにより共著者となっているが、わが国と韓国で患者多発の時期が異なることにより、偶然に観察された事象と捉える方が常識的である。仮に中国からの気流に乗って飛来する微生物が川崎病を引き起こしているのであれば、わが国と韓国では同時期の患者多発が観察されて然るべきである。

また、2009年よりそれまでとは少し季節変動のパターンが異なっているように見える。この年は全国的な新型インフルエンザの流行があった年である。新型インフルエンザの流行と川崎病発生のパターンの関連については何とも言えないが、2009年1月のピークが前年以前と比べて低いことなど（新型インフルエンザの流行は春以降）により、別の要因の関与も否定できない⁵⁾。

過去3回（1979年、1982年、1986年）、川崎

病の全国的な流行があったが、その際に地理的に流行が移動していく様子が観察された。1979年は西日本で流行が始まり、これが春から初夏にかけて東日本から北日本に移動していった（研究者の間では「桜前線と共に川崎病の流行が日本列島を北上した」と言われていた）。1982年と1986年の流行は東京や大阪などの大都市でまず流行が始まり、これが周囲の県に拡散していく状況が観察された¹¹⁾。

県境を挟んで罹患率の高い市町村が集積しているところとそうでないところが存在したこと¹²⁾、地域が限定された島嶼における患者の多発とそれぞれの患者の関連性¹³⁾ など、いずれも感染症の関与を示唆するものである。なお、川崎病の地域・時間集積性については1970年代後半から1980年代前半にかけて数多く報告されている¹⁴⁻²¹⁾。その後はこのような報告が下火になっているが、これは川崎病の地域・時間集積性がなくなったのではなく、このような現象は続いているものの、新規性がないために報告されなくなったものと考え（publication bias）。

全患者の中で3歳未満が66.2%、5歳未満が88.2%を占める⁴⁾。外国では少し年齢が高い患者が多い傾向にあるが、いずれにしても乳幼児が中心の疾患である。もう少し年齢を細かくして罹患率で観察すると、乳児前期は罹患率は低く、乳児後期（6～11か月）でピークとなり、その後は加齢と共に低下する一峰性のカーブを描く。これについては、感染症の関与との関係で、生後の低い罹患率は母親からの移行抗体（自然受動免疫）によるもの、ピーク以降の加齢に伴う低下は集団免疫の形成と考えれば、説明がつく⁵⁾。

同胞例の存在は興味深い。第22回全国調査では患者の1.5%が同胞例（兄弟姉妹の中に川崎病既往者がいる）であった⁴⁾ が、これにより川崎病の患児の同胞は川崎病のリスクが高いかどうかの判定は、罹患率算出の分母となる同胞の数が分からないので出来ない。以前、川崎病の子供をもつ親の会のご協力を得て、同胞の数まで把握した調査を行った²²⁾ が、その結果では同胞に川崎病の患者がいるとリスクが10倍ほど高くなることが判明した。この点に鑑みると宿主側の要因を示唆するものだが、複数の同胞の発生間隔を見ると、同日発症と1週間ほどの間隔にピークが存在した。同日発症は同時感染、1週間の間隔は潜伏期

間と考えると、感染症の関与で説明がつく現象である。

6.3. 宿主側の要因の関与

まず第1に、患者数や罹患率が上昇した^{4),5)} というのはものの、予防接種のない時代の麻疹や水痘の伝播状況（兄弟姉妹間の伝播や、保育園・幼稚園などでの伝播）と比較すると、川崎病の罹患率は低い。全国調査で報告された患者から死亡が確認された者を除外し、生年月日から現在の年齢を計算して、川崎病の既往を持つ者の数／割合を試算した（2014年2月現在）²³⁾。その結果、5~9歳で川崎病の既往歴を持つ者は53845人と推計され、この年齢の人口は536.4万人（2012年人口動態統計）であり、この年代では99.6人に1人が川崎病の既往を有している計算になる。以上のように、他の感染症よりも罹患率は低く、不全型の存在なども合わせて考えると、トリガーとなる微生物に感作しても発症する素質を持った子供とそうでない子供（不全型はその中間）がいると考えることができる。

わが国での研究では観察できないが、川崎病の罹患率に人種差があり²⁴⁾、日系人>アジア系>黒人>白人の順で罹患率が低くなる傾向が認められている。

第22回全国調査では、両親のいずれかに川崎病の既往がある者が0.89%であった⁴⁾。以前の全国調査の結果の詳細な検討の結果、親の川崎病既往は子供の川崎病発症の危険因子となっていることが判明している²⁵⁾。しかし、SNP解析などが盛んに行われているが、特定の遺伝子が川崎病の危険因子であるという一致した結果は出ていない。

同胞例については前述の通りだが、親子例と同様に宿主側の要因を示唆する特徴でもある。

6.4. これまでに疫学研究で検討された危険因子（候補）

これまでに、主として症例対照研究で検討された川崎病の危険因子と考えられたものを表3に示す。これらはいずれも一貫して示されたものではなく、したがって確定した危険因子は、現在のところ存在しない。

この中で他と異なるのが一番下に掲載した室内のダニである²⁶⁾。これは1980年代に一部の研究者から「ダニ抗原説」が提唱されたため、これを否定的に検証するための症例対照研究であった。結果は予測通り、症例と対照の住宅でダニの数などに差はなく、現在ではダニ抗原説を唱える研究者はいない。

表3. これまでに疫学的に検討された川崎病の危険因子候補

親のアレルギー
母乳栄養*
特発性発疹既往
妊娠中の母のつわり止め服用
風邪薬
口内炎
頸部リンパ節炎
アレルギー性鼻炎
結膜炎
両親の扁桃腺炎
ツベルクリン反応検査*
人工栄養
妊娠中の母の抗生物質・抗アレルギー剤・胃腸薬の服用
家族の風邪罹患傾向
本人の風邪罹患傾向
解熱剤使用
麻疹の既往
慢性副鼻腔炎の既往
じゅうたん使用
発症1か月前の旅行・行事参加
同胞の川崎病罹患
ゴム製乳首
シャンプー・リンスの使用
高い社会経済因子
じゅうたんのシャンプー
上気道炎
水塊
呼吸器・胃腸疾患
室内のダニ**

*：川崎病のリスク軽減

**：症例と対照間で差が認められなかった

6.5. 川崎病の病因究明に向けた疫学研究の課題

1970 年から始まった川崎病全国調査は、時代の変遷と共に方法を少しずつ変化させつつ、データの一貫性を担保できるように実施している。最近では紙面の調査票によるデータ収集に加えて、電子媒体での情報収集や、サーベイランス参加施設についてはサーベイランスで入力したデータをそのまま活かすデータ収集も行っている。

一方で、プライバシーや個人情報の保護と言った観点から以前と比較すると疫学研究を実施しにくい状況が生じている。しかしながら、患者数／罹患率は上昇傾向にあり、上述してきた現在の疫学像が不変のものかどうかは、疫学研究を継続することによって判明することである。したがって、特に全国調査については、今後とも引き続き継続していかなければならない課題と考える。

6.6. 病因論と疫学データ

川崎病に関しては現在にいたるまでさまざまな病因／原因論が議論されてきた。しかし、全国調査⁴⁾で報告された患者数が30万人に達する現在にいたるまで、原因／病因／危険因子は判明していない。

種々の因子を検討する際に考慮しなければならないのは、以上に示されたような川崎病の疫学像を提唱する因子で説明できるか、ということである。逆に言うと、川崎病の疫学像を説明できない因子が危険因子／病因である可能性は低いということである。たとえば、米国で提唱された屋内のじゅうたんのシャンプーが川崎病の危険因子であるという説について、(1)日本では米国ほどじゅうたんが普及していない、(2)それ以上に日本ではじゅうたんのシャンプーは普及していない(米国ではじゅうたんのシャンプーを行う業者があり、じゅうたんの上に液体の洗剤を流し、電気掃除機のような機械でシャンプーを吸い取っていく。わが国ではじゅうたんは住宅に固定されたものではなく、床の上に敷いたものが多く、汚れたら新しいものと取り替えるのが一般的)、(3)にもかかわらず日本の方が米国よりも川崎病罹患率は高い(疫学データ)、ということ、この説については否定的である。

新たな原因説が提唱された場合に、提唱された

要因で疫学像が説明できるかどうかの検証を行うことができるかどうかの検証が、疫学に課せられた大きな課題の1つである。

第6章 参考文献

1. 川崎富作. 指趾の特異的落屑を伴う小児の旧性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群：自験例 50 例の臨床的観察. アレルギー 1967 ; 16 ; 178-222.
2. 重松逸造. 川崎病疫学研究の意義と今後の課題. 柳川洋, 他編. 川崎病の疫学 : 30 年間の総括. 2002 ; 診断と治療社 (東京) : pp2-4.
3. 中村好一 : 川崎病全国調査における最近のトピックス. 小児内科 2014; 46 (6)
4. 屋代真弓, 他. 第 2 2 回川崎病全国調査成績. 小児科診 2014 ; 77: 271-90 .
5. Nakamura Y, et al. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2009-2010 Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2012; 22: 216-21.
6. Awaya A, et al. A combination of cross correlation and trend analyses reveals that Kawasaki disease is a pollen-induced delayed-type hyper-sensitivity disease. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 2628-41.
7. Wu MH, et al. State-of-the-art basic and clinical science of Kawasaki disease: the 9th International Kawasaki Disease Symposium 10-12 April 2008, Taipei, Taiwan. *Pediatric Health* 2008; 2: 405-9.
8. 上原里程. 疫学から. (川崎病の本態にせまる : 古くて新しい研究から). 小児科診療 2011 ; 74 : 1097-102 .
9. Rodo X, et al. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Nature Scientific Reports* 2011; 1 (article number 152) : 1-7.
10. Rodo X, et al. Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proc Natl Acad Sci* 2014; (<http://www.pnas.org/content/early/2014/05/14/1400380111.full.pdf.htm>)
11. 柳川洋. 日本における川崎病疫学研究の総括. 柳川洋, 他編. 川崎病の疫学 : 30 年間の総括. 2002 ; 診断と治療社 (東京) : pp22-28.

12. 中村好一. 川崎病の地域集積性および時間集積性に関する記述疫学的研究. 日児誌 1987 ; 91 : 896-910.
13. 竹内せち子, 他. 沖縄県宮古島における川崎病の異常発生. 日児誌 1982 ; 86 : 1965-72 .
14. 大島健次郎, 他. 千葉県八千代市における MCLS の集積発生について. 小児科 1977 ; 18 : 65-71.
15. 山川泉, 他. 愛媛県で多発した MCLS (川崎病) の疫学. 四国公衆衛生学会雑誌 1980 ; 25 : 15-9.
16. 中江公裕, 他. 栃木県M 町における川崎病 (急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群) の疫学的研究. 小児科 1983 ; 24 : 339-43.
17. 高橋協, 他. 急性熱性皮膚粘膜皮膚リンパ節症候群 (MCLS) の疫学的研究 : 地域集積性を中心に. 小児科臨床 1983 ; 36 : 1276-7.
18. 泉田直己, 他. 茨城県土浦地区における川崎病の多発 : 時間、地域、家族集積性についての検討. 小児科臨床 1983 ; 36 : 1279-82.
19. 家坂升. 山形県における主な感染症と MCLS との地域別発生状況の比較. 小児科臨床 1983 ; 36 : 1283-8.
20. 岡部貴裕, 他. 北九州市における川崎病の実態. 小児科 1983 ; 24 : 345-50.
21. 李憲, 他. 川崎病 (MCLS) の岐阜県の現状について : 疫学的検討ならびに臨床症状, 管理方法の検討. 岐阜大医紀 1984 ; 32 : 447-9.
22. Fujita Y, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989; 84: 666-9.
23. 中村好一. 川崎病疫学とその変遷. 日本臨牀 2014 ; 72 (9).
24. Piram M, et al. Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24:193-200.
25. Uehara R, et al. Parents with a history of Kawasaki disease whose child also had the same disease. *Pediatr Int* 2011; 53: 511-4.
26. 吉川翠, 他 : 川崎病患者宅と健康者宅の室内塵中ダニ類の比較. 日本公衛誌 1984 ; 31: 135-40.

第7章 川崎病罹患遺伝子の視点から

尾内 善広

千葉大学大学院 医学研究院

環境健康科学講座 公衆衛生学

7.1. 病因論と疫学データ

川崎病の発症にはその契機となる環境要因と個人の遺伝要因が関与した多因子遺伝性疾患であり、真の意味における病因の解明とはこれら双方の要因とそのあいだの相互作用のメカニズムを明らかにすることであると考えられる。今日明らかとされている川崎病罹患感受性遺伝子および重症化関連遺伝子について以下に概説する。

7.2. 川崎病の罹患感受性遺伝子

7.2.1 ITPKC

Inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C (ITPKC) は 19 番染色体長腕 (19q13.2) に位置し、イントロン 1 の SNP (rs28493229 G/C) の C アレルが川崎病と強く関連することが日本人^{1,9)}、台湾人^{2,3,4)}、中国人⁴⁾、欧米人^{1,4)}で確認されている。ITPKC はイノシトール 3 リン酸 (IP3) を IP4 へと変換するリン酸化酵素であり、その活性低下は IP3 がセカンドメッセンジャーとして機能する Ca²⁺/NFAT 経路のシグナル伝達の亢進に結びつくと予想される。T 細胞では Ca²⁺/NFAT 経路が T 細胞受容体からのシグナル伝達に重要な役割を演じているが、T 細胞系の細胞株を用いた尾内らの実験では、NFAT の活性や、その下流の遺伝子である *IL2* の mRNA 発現などが ITPKC によって負に制御されることを示すデータが得られている。rs28493229 の感受性アレル (C) ではゲノムから転写された RNA から第一イントロンがスプライシングによって取り除かれる効率が相対的に低く、タンパクへと正しく翻訳されない無効な転写産物となりやすいことが判っている。

7.2.2 CASP3

CASPASE3 (*CASP3*) は 4 番染色体長腕 (4q34-35) に位置し、第一エクソンの非翻訳領域内にある SNP (rs72689236 G/A) 注の A アレルが

川崎病と強く関連する⁵⁾。関連は日本人の他、白人集団⁵⁾、台湾人、中国人で確かめられている⁶⁾。CASP3はアポトーシスに重要なプロテアーゼの一つであり、特に免疫系の細胞において重要とされる。rs72689236周辺のゲノム配列にはエンハンサー活性があり、末梢血単核球内におけるCASP3 mRNAの発現がAアレルで相対的に低いことが判っている⁵⁾。CASP3の発現低下は活性化した細胞が適切に除去され炎症が制御される機構の減弱を介して、川崎病への進展に関わっていると予想される。

注：NCBIのSNPデータベース上の登録IDはrs113420705に変更されている

7.2.3 BLK

8番染色体短腕(8p23.1)のFAM167A遺伝子とB lymphoid tyrosine kinase (BLK) 遺伝子の遺伝子間領域に川崎病と強い関連を示すSNPが複数、強い連鎖不平衡を保った状態で存在する^{7,8)}。BLK非受容体型のチロシンキナーゼであり、B細胞受容体に抗原が結合した際のシグナル伝達に関与する。発現はB細胞以外に胸腺細胞、精巣、毛包、脾β細胞などにも見られ、BLKを欠損するマウスではIL17産生性のガンマデルタT細胞の発生が障害されることが報告されている他、BLKの変異による若年発症成人型糖尿病(MODY)の家系の報告もあり、機能の全貌は未解明である。一方FAM167Aについては、mRNA発現は様々な臓器でみられるがタンパクとしての発現は確認されておらず、配列上も既知のタンパクとのホモロジーがないため機能は未知である。

7.2.4 CD40

CD40は20番染色体長腕(20q13.12)に位置し、TNF受容体スーパーファミリーに属する膜タンパクをコードしている。B細胞、マクロファージ、樹状細胞のほか、血管平滑筋や血管内皮細胞上に発現し、T細胞、血小板表面に発現するリガンド(CD40L)と結合することで活性化や分化のシグナルを細胞内に伝達する。日本⁷⁾、台湾⁸⁾のGWASで遺伝子周辺のSNPが川崎病罹患感受性と関連を示している。それぞれの研究で関連のピーク位置に若干の違いはあるが、いずれもCD40遺伝子

のKozak配列内にある既知の機能的SNP

(rs1883832 C/T)と連鎖不平衡にあるSNPであり、感受性アレルは翻訳効率の高いrs1883832 Cアレルと連鎖していることから、CD40タンパクの発現が相対的に高くなるのが川崎病の病態に促進的に寄与するものと考えられる。

7.2.5 FCGR2A

1番染色体長腕のFc受容体遺伝子クラスター内のSNPと川崎病の罹患感受性との関連が欧米人におけるGWASで見出されている。クラスター内にコピー数多型があるためSNPの関連解析が行えていない領域があるが、解析し得たSNPのうち最も関連の有意性が高かったのはFCGR2A遺伝子の機能的SNP(rs1801274; A/G)である。このSNPはAからGへの塩基置換により131番目のアミノ酸の翻訳がヒスチジンからアルギニンへと変化する非同義置換である。FCGR2AはIgGのFc部分に結合し、架橋されることで細胞内に活性化シグナルが伝わるが、131番目のアミノ酸が川崎病と関連するヒスチジン型の場合、細菌の多糖体抗原に対する抗体の主成分であるIgG2との結合親和性が高いことが知られている。

7.2.6 HLAクラス2領域

6番染色体短腕(6p21)にはヒト白血球抗原(HLA)領域と呼ばれる、HLA・非HLA遺伝子が密に存在するゲノム領域が存在しており、その中の遺伝子多型が多種多様な疾患の罹患感受性と関連することが知られている。川崎病とHLA領域の遺伝子多型との関連は古くはHLAクラス1遺伝子の血清型やTNFやLTAのSNPについて関心が持たれたが結果が報告により一致せず結論には至っていなかった。しかし日本人においてはHLAクラス2分子であるHLA-DQB2、HLA-DOB遺伝子の近傍でSNPと川崎病罹患感受性との有意な関連があることがゲノムワイド関連解析によって見出されている⁷⁾。

7.3. 重症化関連遺伝子

川崎病罹患の際の治療への反応性や冠動脈病変(CAL)形成のリスクにも個人差が有る。その

原因が遺伝的に規定された体質であることを強く示唆する疫学的なエビデンスは多くないが、上述の ITPKC および CASP 遺伝子の罹患感受性 SNP は IVIG への反応性、CAL 合併のリスクと関連する傾向が日本人で観察されており⁹⁾、台湾においても同様の傾向があることが報告された¹⁰⁾ことから、遺伝要因の一定の関与はあるものと予想される。今後、治療内容や重症化の定義を統一した集団によるゲノムワイド関連解析の実施が待たれるところである。

7.4. おわりに

川崎病の罹患感受性遺伝子、重症化関連遺伝子はいよいよ関連が確かなものが見いだされ始めたが、これらは複雑な遺伝的背景を構成する数多くの要素の一部にすぎない。今後、川崎病の病因解明や冠動脈後遺症の予防法の確立につなげるためには、未発見の遺伝要因を確かな知見のもとに見出していく必要があり、知・技・資源の結集が望まれる。

第7章 参考文献

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.
2. Kuo HC et al.: ITPKC single nucleotide polymorphism associated with the Kawasaki disease in a Taiwanese population. *PLoS One* 14: e17370, 2011.
3. Lin MT et al. Clinical Implication of the C Allele of the ITPKC Gene SNP rs28493229 in Kawasaki Disease: Association With Disease Susceptibility and BCG Scar Reactivation. *Pediatr Infect Dis J*. 30: 148-152, 2011.
4. Khor CC et al. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet* 43: 1241-1246, 2011.
5. Onouchi Y et al.: Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet* 19: 2898-906, 2010.
6. Peng Q et al. Association of new functional SNP rs72689236 of CASP3 with Kawasaki disease: a meta-analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 15: 477-483, 2013.

7. Onouchi Y et al.: A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet* 44: 517-521, 2012.
8. Lee YC et al. Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis. *Nat Genet* 44: 522-525, 2012.
9. Onouchi Y et al. ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease. *Pharmacogenomics J* 13: 52-59, 2013.
10. Kuo HC et al. A replication study for association of ITPKC and CASP3 two-locus analysis in IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion in Kawasaki disease. *PLoS One* 8: e69685, 2013.

第8章 病理学の視点から

高橋 啓

東邦大学医療センター大橋病院病理診断科

8.1. 病理学的背景

川崎病は系統的血管炎であり、冠動脈炎の結果もたらされた冠動脈瘤の血栓性閉塞で急死することを病理組織学的に初めて明らかにしたのは田中ら¹⁾である。その後、多くの病理医たちによりその詳細が明らかにされた。増田ら²⁾は急性期死亡症例の検索において、冠動脈炎は発症後6病日から始まり10病日頃に汎血管炎へと進展、12病日頃に動脈瘤が完成する。炎症のピークは25病日頃まで継続した後、徐々に終焉に向かうことを明らかにした。一方、浜嶋ら³⁾は、川崎病は微細血管の炎症として始まった後、少し遅れて小動脈、中動脈へと波及するとし4つの病期に分けた。最も早期の第I期(0-9病日例)は毛細血管、細動脈、小動脈の血管周囲炎および血管炎であり、より大型の動脈には中膜の炎症を伴わない血管周囲炎、内膜炎が観察される。第II期は12病日から25病日死亡症例にみられ、冠動脈の様な中型動脈の激しい汎血管炎と動脈瘤が生じる。第III期は28病日から31病日死亡例で観察され、肉芽組織形成期ならびに急性炎症消退期に相当する。そして、第IV期は40病日以降の癒

痕期を指す。

日本人病理医による報告は、炎症が始まる血管サイズに差はあるものの炎症が始まると急速に極期に達しその後徐々に消退し瘢痕治癒するという一峰性のピークを示す急性炎症性疾患であること、さらに、全身各所の血管炎はほぼ同期して推移するという点で共通している^{2)・5)}。これに対し、Landing ら⁶⁾ は急性期川崎病の剖検症例においても血管炎の瘢痕像が、さらに遠隔期死亡例においても急性炎症像が観察されるとし、川崎病においても結節性多発動脈炎（PAN）と同様、時相の異なる新旧の血管病変が混在すると述べている。また、近年 Orestein らは⁷⁾ 持続する冠動脈炎の存在を指摘しており、川崎病に起因する慢性持続性炎症が狭窄性病変へと進展する可能性を示している。川崎病血管炎が自然治癒する self-limiting な急性炎症性疾患であるのか、それとも持続あるいは寛解増悪を繰り返す慢性炎症性疾患であるのか、川崎病の病因を考える上で極めて重要な問題である。この日米における報告の差は何に起因するのか。一米国における乳幼児川崎病例の中に結節性多発動脈炎のような他の血管炎疾患が紛れ込んでいる可能性があるのか、検索対象は本当に川崎病の診断基準を満たしているのか、川崎病の病理組織像が人種によって根本的に異なるのか。今後慎重に検証すべき課題である。

8.2. 冠動脈の傷害過程

前述したごとく、川崎病冠動脈炎は発症後 6 から 8 日死亡例で観察される内膜および外膜側の炎症細胞浸潤として始まる。発症後 10 病日頃に炎症細胞は冠動脈内外両側から中膜へ達し汎血管炎に至る。全層性、全周性に波及した炎症の結果、内弾性板や中膜などの動脈構築は傷害を受け拡張を開始し 12 病日頃に動脈瘤が完成する。炎症細胞浸潤は 25 病日頃まで継続した後、徐々に消退する²⁾。この冠動脈病変に浸潤する細胞は、全経過を通して大単核細胞と表現される単球/マクロファージが優位であることが示されている^{2)・8)} が、その一方で、血管炎初期、すなわち血管構築が破綻する時期には多数の好中球も病変内に出現している⁹⁾。好中球や単球/マクロファージから産生、放出される炎症性サイトカイン、ケ

モカイン、諸酵素、フリーラジカルなどが内皮細胞や中膜平滑筋細胞、細胞間マトリクスを傷害あるいは活性化し、炎症が惹起・進展していくと推測される^{10)・13)}。病変部におけるリンパ球や形質細胞についての記載は乏しいが Rowley らは血管病変および気管支、膵、腎などにおいて CD8 優位の T リンパ球と IgA 形質細胞が有意に浸潤していることを示した^{14)・16)}。次いで、川崎病血管組織の IgA α 鎖相補性決定領域の塩基配列を基に合成抗体を作成し組織と反応させたところ気管支上皮細胞の細胞質内に陽性を示す封入体様構造を見出し、新規の RNA ウイルスが川崎病の病因である可能性を提案した^{17)・18)}。彼らの発症仮説は以下の通りである。未知の RNA ウイルスが気管支線毛上皮に感染すると傍気管リンパ装置で IgA 産生 B 細胞と CD8 陽性 T 細胞のクローン性増殖が起こる。病原体はマクロファージに貪食され、血行性に冠動脈や膵などの外分泌腺臓器に浸潤する。同時に IgA 産生 B 細胞や CD8 陽性 T 細胞も組織に浸潤し、形質細胞から IgA が分泌され抗原抗体反応により炎症が惹起される。さらに、この未知の病原体は気管支上皮細胞内で細胞質封入体を形成し持続感染する。しかしながら、川崎病における炎症が何故血管なのかという点は明らかになっていない。また、具体的なウイルス候補の提示はこれまでなされていない。

病変に浸潤するリンパ球の分画については、急性期皮膚紅斑部の組織学的観察では真皮乳頭層の浮腫と共に単球/マクロファージが出現し、リンパ球はその数は多くないが CD8+ よりも CD4+ 優位であるという¹⁹⁾。腸管についても粘膜内の CD4+ 細胞の増加と CD8+ 細胞の減少が示されている²⁰⁾。さらには Treg、Th17 細胞の関与などについての報告も見られるようになり²¹⁾、病変局所に浸潤するリンパ球分画については改めて検証する必要がある。

8.3. 小児血管炎との組織学的比較

International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides では川崎病は中型血管炎に分類されている^{22)・23)}。中型血管とは冠動脈や腎動脈、腹腔動脈のような大動脈からの 1 次あるいは 2 次分枝動静脈を指し、中型血管炎とは“中型血管が優位に侵襲される血管炎”と定義

される。この意味で川崎病が中型血管炎に分類されることに異論を唱える者はいないだろう。しかし、実際には川崎病では大動脈から小動脈まで広い範囲の血管に炎症が生じている⁵⁾。川崎病と同じく中型血管炎に分類される結節性多発動脈炎(PAN)と組織像を比較してみると、川崎病では実質臓器に入る手前の臓器外動脈に炎症が局限するのに対し、PANでは実質臓器内動脈にも血管炎が生じる。川崎病では前述したように少なくとも我が国の報告では全身の諸動脈の炎症はほぼ同期して推移するのに対し、PANでは同一臓器内動脈においてもフィブリノイド壊死を伴った急性炎症と血管炎瘢痕とが混在して存在する。川崎病でフィブリノイド壊死をみることは稀である。この組織像の差は病因、発症病態の違いを表現しているのであろう。一方、川崎病以外に小児に好発する血管炎疾患の代表はIgA血管炎(Henoch-Schönlein)であるが、本血管炎は細静脈を中心とした小型血管が侵襲され、病変局所にはIgAの沈着を伴った白血球破砕性血管炎が観察される点で川崎病とは大きく異なる²³⁾。

第8章 参考文献

1. 田中 昇:小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群(MCLS)死亡例の検討—心冠動脈炎を主体とする乳児PNとの関連. 日児会誌 76:696-697, 1972
2. 増田弘毅、直江史郎、田中昇:川崎病(MCLS)における冠状動脈の病理学的検討—特に冠状動脈炎と動脈瘤の形態発生の関連について—、脈管学 21: 899-912, 1981
3. 濱嶋義博: 川崎病 日病会誌 66: 59-92, 1977
4. Amano S, et al.: Pathology of Kawasaki disease: II. Distribution and incidence of the vascular lesions. *Jpn Circ J*. 43:741-748, 1979
5. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, et al.: Kawasaki disease as a systemic vasculitis in childhood. *Ann Vasc Dis* 3: 173-181, 2010
6. Landing HL, Larson E: Pathological features of Kawasaki disease (Mucocutaneous Lymph Node Syndrome) *Am J Cardiovasc Pathol* 1, 215-29, 1987
7. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, et al.: Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One*. 7: e38998, 2012
8. Naoe S, et al.: Kawasaki disease with particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 41, 785-97, 1991
9. Takahashi K, et al.: Neutrophilic involvement in the damage to coronary arteries in acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Int.*, 47: 305-310, 2005
10. Kanai T, Ishiwata T, Kobayashi T, et al. Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease: a retrospective study. *Circulation*. 124: 2822-8, 2011.
11. Shimizu C, Oharaseki T, Takahashi K, et al. The role of TGF- β and myofibroblasts in the arteritis of Kawasaki disease. *Hum Pathol*. 44:189-98, 2013.
12. Senzaki H. The pathophysiology of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: role of matrix metalloproteinases. *Arch Dis Child*. 91: 847-851, 2006.
13. Levin M, Burgner D.: Treatment of Kawasaki disease with anti-TNF antibodies. *Lancet*. 383: 1700-1703, 2014.
14. Rowley AH, Eckerley CA, Jack HM, Shulman ST, Baker SC. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome. *J Immunol* 159:5946-55, 1997.
15. Rowley AH, Shulman ST, Mask CA, et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 182:1183-91, 2000.
16. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall M, et al. CD8 T cells and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 184: 940-3, 2001.
17. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, et al. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 166:1334-43, 2001.
18. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Detection of antigen in bronchial epithelium and macrophages in acute Kawasaki disease by use of synthetic antibody. *J Infect Dis* 190:856-65, 2004.
19. 菅原敏明: 川崎病における皮膚病変の免疫組織学的研究—特に浸潤細胞の解析を中心として— アレルギー 40: 476-482, 1991
20. Nagata S, Yamashiro Y, Maeda M, et al:

- Immunohistochemical studies on small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 33:557-63, 1993
21. Jia S, Li C, Wang G, et al. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease. *Clin Experi Immunol* 162:131-137, 2010.
 22. Jennette JC, et al.: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187-192, 1994
 23. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65: 1-11, 2013

第9章 免疫学の視点から

原 寿郎

九州大学大学院医学研究院
成長発達医学分野（小児科）

9.1. はじめに

川崎病の病因は1967年の最初の報告¹⁾以来50年近くを経た現在も未だ不明である。川崎病は全身性の血管炎を呈し、炎症性サイトカインをはじめとして様々なサイトカイン、ケモカイン、増殖因子が上昇することが明らかになっている。それらには川崎病の病態、冠動脈瘤の発症に深く関係するものがあり、川崎病の病因を考える上でも重要である^{2,3)}。しかしそれらを産生する細胞に関しては未だ不明な点が多い。川崎病の病因と免疫病態に関して概説する。

9.2. 獲得免疫

9.2.1 急性期における末梢血 T 細胞・B 細胞の unique な抑制状態

川崎病急性期では末梢血 CD4⁺T 細胞、CD8⁺T 細胞が減少している⁴⁾。オランダの川崎病研究グループから、MMR ワクチン接種歴を有する川崎病患者で、4 か月近くにわたる T 細胞受容体を介する抗原刺激に対する反応性の低下、MMR ワクチンに対する抗体産生率の低下と抗体価の低下

が報告されている⁵⁾。この研究は同じ患者で T 細胞受容体を介さない CD2/CD28 刺激 T 細胞増殖と T 細胞受容体/CD3 刺激による T 細胞増殖を同時に比較しているので信憑性が高い。

我々は川崎病患者急性期の末梢血単核球の中の遺伝子発現を調べたところ、Th1/Th2 サイトカインである IFN- γ 、IL-4 の発現は低下しており、かつそれを誘導する転写因子である T-bet/GATA-3 の発現も低下していた⁶⁾。また制御性 T 細胞の減少も確認された⁷⁾。さらに末梢血単核球の DNA マイクロアレイデータを Pathway 解析すると、獲得免疫系では抗原提示関連分子、T 細胞受容体シグナル経路関連分子、B 細胞受容体シグナル経路関連分子はすべて抑制されていた⁸⁾。アメリカの研究でも同様に川崎病では T 細胞受容体シグナル、B 細胞受容体シグナルが有意に抑制されていた⁹⁾。川崎病患者の $\alpha\beta$ T 細胞の活性化はごくわずかであるが、Th17 細胞の増加(2.72 $\pm$ 0.71%)、転写因子 ROR γ t の発現増強が報告されている¹⁰⁾。しかし、Th17 細胞欠損がある高 IgE 症候群で川崎病が起こる¹¹⁾ことから、Th17 細胞の増加の有無は川崎病発症の必要条件ではないと思われる。

以前川崎病がスーパー抗原 (superantigen) による疾患か通常抗原 (conventional antigen) による疾患かの論争¹²⁾があった。スーパー抗原は Toxic shock syndrome (TSS) など川崎病に類似した疾患を誘発するので病因として注目された。しかし多くの施設でスーパー抗原による疾患であるエビデンスは得られていない。我々の検討でも稀にスーパー抗原による特定の T 細胞受容体を持つ T 細胞の活性化を伴う例を経験するが、大部分の例で $\alpha\beta$ T 細胞の活性化は見られないので、スーパー抗原による T 細胞の活性化は川崎病の発症にとって必要条件ではない。なお川崎病遺伝子研究で再現性よく確認されている ITPKC 遺伝子は、その論文¹³⁾の中で T 細胞における役割で議論されているが、ITPKC は T 細胞以外に血管内皮細胞、自然免疫細胞にも存在し、T 細胞での関与を示しているわけではない。B 細胞は急性期に末梢血で増加するとの報告⁵⁾があるが、急性期より回復期のほうがより活性化されていた⁷⁾。B 細胞が欠損する無ガンマグロブリン血症患者で非定型川崎病の発症が報告されているので¹⁴⁾、B 細胞は病因に直接関与しない可能性が高い。

9.2.2 組織での T 細胞・B 細胞

急性期の冠動脈の剖検病理所見は、浸潤細胞は単球・マクロファージが主体で好中球と一部 T 細胞も存在する^{15,16)}。発疹部の皮膚病変部にはマクロファージ/単球が主体で、一部活性化 T 細胞（主に CD4+T 細胞、わずかに CD8+T 細胞）の浸潤がみられる¹⁷⁾。この論文の抄録には、“主な浸潤細胞は CD4+T 細胞と CD13+マクロファージである”と記載され結果の表現と異なり、初期から CD4+T 細胞の浸潤があるような誤解を招いている。

9.3. 自然免疫の関与

通常の抗原による感染症で獲得免疫が関与すると、免疫記憶が形成され反復感染は起きないか軽症化する。たとえば R S ウイルスなどでは初感染では十分な免疫が完成せずに何度も再感染を繰り返すが、再感染のたびに軽症化する。インフルエンザのように抗原が多様であれば繰り返す感染の可能性があるが、川崎病は同じ原因物質と思われる直後の再発・再燃でも発症する。一方自然免疫が関与する疾患の場合は、PFAPA 症候群（periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome）のように何回繰り返しても免疫記憶は形成されず高熱を呈し、また自然免疫受容体（Nod1）リガンド投与によるマウス血管炎モデル¹⁸⁾でも免疫記憶を獲得することなく何度も血管炎を繰り返す。また川崎病は自然免疫疾患である PFAPA 症候群を有意に高率に合併する¹⁹⁾。

9.3.1 貪食細胞（好中球、単球/マクロファージ）

川崎病患者末梢血の好中球は急性期には数が増加、細胞質内には中毒顆粒、デーレ小体が出現する²⁰⁾。細胞質内に中毒顆粒と空胞を伴う toxic neutrophil は川崎病の診断に有用との報告²¹⁾がある。また好中球由来 S100A12 が急性期に増加し²²⁾、川崎病患者の全血の DNA マイクロアレイデータにおいても自然免疫系や S100A12 遺伝子の発現上昇が認められている²³⁾。活性化好中球は活性酸素やプロテアーゼにより内皮細胞障害を引き起こすと言われているが、活性酸素を産生出来

ない慢性肉芽腫症で非定型川崎病が発症し CAL も起こる²⁴⁾ことから貪食細胞の活性酸素は川崎病の症状を修飾するが発症と CAL の発生に必須ではない。

川崎病急性期では末梢血 CD14+単球/マクロファージが増加し形態学的にも変化していることが報告されている²⁵⁾。単球で転写因子 NF- κ B の活性化がみられているが、炎症性サイトカインよりむしろ damage-associated molecular patterns (DAMPs) である S100A に属する S100A9、S100A12 を分泌しているようである。S100 タンパク質ファミリー分子はサイトカインとして働き炎症と深く関係することが知られており、また川崎病急性期において血管内皮細胞と結合し、組織傷害を及ぼしている可能性が示唆されている²⁶⁻²⁸⁾。

9.3.2 $\gamma\delta$ T 細胞、NK 細胞

川崎病急性期では末梢血 NK 細胞が減少している⁴⁾。川崎病患者末梢血単核球を活性化マーカーの中で早期に発現する CD69 を用いて調べたところ、 $\gamma\delta$ T 細胞、NK 細胞が一部活性化されていた。さらに末梢血単核球を DNA マイクロアレイで解析すると自然免疫系では Toll 様受容体 (TLR) 分子、NK 細胞を介する細胞傷害性関連分子の発現が一部亢進していた⁷⁾。

なお自然免疫の関与が主体でも、一部の獲得免疫系の関与を否定するものではない。

9.3.3 自然免疫パターン認識受容体 (pattern recognition receptor: PRR) と微生物 PAMP (pathogen-associated molecular pattern)

近年微生物および微生物由来物質、異常代謝産物（痛風など）、壊死組織による自然免疫系を介した炎症のメカニズムが明らかになってきた。病原微生物や有害な自己組織の特定の構造はパターン認識受容体：Pattern-recognition receptors (PRRs) によって認識される。病原微生物由来の特有の構造を持つ分子を病原体関連分子パターン：Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) といい、自己細胞由来の分子をダメージ関連分子パターン：Damage-associated molecular patterns

(DAMPs)という²⁹⁾。本来は感染防御に働くべき PRR であるが、痛風における NLRP3 を介する尿酸塩による炎症、微生物由来物質、脂質による TLR2、TLR4、NLRP3 などを経した血管の慢性炎症による動脈硬化などいろいろな組織で無菌性炎症を惹起する。

9.3.3.1. 動物モデルにおける PAMPs

現在報告されている3種類の川崎病モデルマウスは *Lactobacillus caseii* 由来 PAMP³⁰⁻³¹⁾、*Candida albicans* 由来 PAMP³²⁻³⁴⁾、合成 PAMP (FK565)¹⁸⁾ の投与により作成されている。様々な物質が含まれる混合物の *Lactobacillus caseii* 由来 PAMP は superantigen を含有し T 細胞を活性化する。また、同様に混合物である *Candida albicans* 由来 PAMP に関しては Th17 細胞、制御性 T 細胞が関与するが、純物質である合成 PAMP (FK565) は T 細胞の関与はほとんどなく獲得免疫系はほとんど活性化しない。

9.3.3.2. 川崎病患者における PAMPs

我々は生化学的方法で川崎病急性期の患者検体に特異的に出現する PAMPs を同定した。川崎病特異的 PAMPs は、川崎病急性期に特異的に患者検体に検出され、流行によって異なり、生体バイオフィームに存在していた。それらは流行、季節変動、年々増加傾向（衛生環境の改善による細菌叢の未熟性、抗生物質の使用、食事の欧米化と関連する可能性）、罹患年齢の特徴、ヒト-ヒト感染がない、などの川崎病の疫学と、抗生物質不応、γグロブリン有効などの川崎病の臨床的特徴を説明可能である。

9.3.3.3. 川崎病患者における DAMPs

従来より川崎病で heat shock protein (HSP)³⁵⁾、high mobility group box 1 (HMGB1)³⁶⁾、S100A フォスホリラー分子^{22,27,28)}などの DAMPs の上昇が報告されている。

9.4. おわりに

環境と微生物との相互作用により産生された微生物由来の病原体関連分子パターン PAMPs と、

PAMPs が宿主に作用することにより産生された DAMPs の両方が、自然免疫系のパターン認識受容体 (PRRs) を介し主に非免疫細胞の血管組織と自然免疫細胞に作用し川崎病を発症させると推定される。今後、さらなる原因の解明は新たな診断・治療・予防戦略の確立へとつながると考えられる³⁷⁾。

第9章 参考文献

1. 川崎富作. 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群(自験例 50 例の臨床的観察. アレルギー 16:178-222, 1967.
2. Scuccimarri R. Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am* 59:425-45, 2012.
3. Rowley AH. Kawasaki Disease: Novel Insights into Etiology and Genetic Susceptibility. *Ann Rev Med* 62:69-77, 2011.
4. Furukawa S, Matsubara T, Yabuta K. Mononuclear cell subsets and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 67:706-8, 1992.
5. Kuijpers TW, Wiegman A, van Lier RAW, et al. Kawasaki Disease: A Maturation Defect in Immune Responsiveness. *J Infect Dis* 180: 1869- 77, 1999.
6. Kimura J, Takada H, Nomura A, et al. Th1 and Th2 cytokine production is suppressed at the level of transcriptional regulation in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 137:444-9, 2004.
7. Furuno K, Yuge T, Kusuhara K, et al. CD25+CD4+ regulatory T cells in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 145:385-90, 2004.
8. Ikeda K, Yamaguchi K, Tanaka T, et al. Unique activation status of peripheral blood mononuclear cells at acute phase of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 160: 246-55, 2010.
9. Ling XB, Lau K, Kanegaye JT, et al. A diagnostic algorithm combining clinical and molecular data distinguishes Kawasaki disease from other febrile illnesses. *BMC Medicine* 9:130, 2011.
10. Jia S1, Li C, Wang G, et al. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 162:131-7, 2010.
11. Kimata H. High-dose intravenous gamma-globulin treatment for

- hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 95:771-4, 1995.
12. Rowley AH. The etiology of Kawasaki disease: superantigen or conventional antigen? *Pediatr Infect Dis J* 18:69-70, 1999.
 13. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 40:35-42, 2008.
 14. Behniafard N, Aghamohammadi A, Abolhassani H, et al. Autoimmunity in X-linked agammaglobulinemia: Kawasaki disease and review of the literature. *Expert Rev Clin Immunol* 8:155-9, 2012.
 15. Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S, et al. Neutrophilic involvement in the damage to coronary arteries in acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Int* 47:305-10, 2005.
 16. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, et al. Kawasaki disease as a systemic vasculitis in childhood. *Ann Vasc Dis* 3:173-181, 2010.
 17. Sato N, Sagawa K, Sasaguri Y, et al. Immunopathology and cytokine detection in the skin lesions of patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 122:198-203, 1993.
 18. Nishio H, Kanno S, Onoyama S, et al. Nod1 ligands induce site-specific vascular inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:1093-9, 2011.
 19. Broderick L, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Recurrent Fever Syndromes in Patients after Recovery From Kawasaki Syndrome. *Pediatrics* 127:e489-93, 2011.
 20. Takeshita S, Sekine I, Fujisawa T, et al. Studies of peripheral blood toxic neutrophils as a predictor of coronary risk in Kawasaki disease--the pathogenetic role of hematopoietic colony-stimulating factors (GM-CSF, G-CSF). *Acta Paediatr Jpn* 32:508-14, 1990.
 21. Birdi N, Klassen TP, Quinlan A, et al. Role of the toxic neutrophil count in the early diagnosis of Kawasaki disease. *J Rheumatol* 26:904-8, 1999.
 22. Ye F, Foell D, Hirono KI, et al. Neutrophil-derived S100A12 is profoundly upregulated in the early stage of acute Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 94:840-4, 2004.
 23. Popper SJ, Shimizu C, Shike H, et al. Gene-expression patterns reveal underlying biological processes in Kawasaki disease. *Genome Biology* 8:R261, 2007.
 24. Muneuchi J, Ishimura M, Takada H, et al. Incomplete Kawasaki disease in a patient with chronic granulomatous disease. *Pediatr Int* 52:e134-6, 2010.
 25. Koga M, Ishihara T, Takahashi M, et al. Activation of peripheral blood monocytes and macrophages in Kawasaki disease: ultrastructural and immunocytochemical investigation. *Pathol Int* 48:512-7, 1998.
 26. Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia* 12:198-204, 2008.
 27. Foell D, Ichida F, Vogl T, et al. S100A12 (EN-RAGE) in monitoring Kawasaki disease. *Lancet* 361:1270-2, 2003.
 28. Ebihara T, Endo R, Kikuta H, et al. Differential gene expression of S100 protein family in leukocytes from patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 164:427-31, 2006.
 29. Tang D, Kang R, Coyne CB, et al. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev* 249:158-75, 2012.
 30. Murata H, Naoe S. Experimental Candida-induced arteritis in mice--relation to arteritis in Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res* 250:523, 1987.
 31. Nagi-Miura N, Harada T, Shinohara H, et al. Lethal and severe coronary arteritis in DBA/2 mice induced by fungal pathogen, CAWS, *Candida albicans* water-soluble fraction. *Atherosclerosis* 186:310-20, 2006.
 32. Lehman TJ, Walker SM, Mahnovski V, et al. Coronary arteritis in mice following the systemic injection of group B *Lactobacillus casei* cell walls in aqueous suspension. *Arthritis Rheum* 28:652-9, 1985.
 33. Rosenkranz ME, Schulte DJ, Agle LM, et al. TLR2 and MyD88 contribute to *Lactobacillus casei* extract-induced focal coronary arteritis in a mouse model of Kawasaki disease. *Circulation* 112:2966-73, 2005.
 34. Hui-Yuen JS, Duong TT, Yeung RS. TNF-alpha is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease. *J Immunol* 176:6294-301, 2006.
 35. Yokota S. Heat shock protein as a predisposing and immunopotentiating factor in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 33:756-64, 1991.
 36. Hoshina T, Kusuura K, Ikeda K, et al. High

mobility group box 1 (HMGB1) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) in Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 37:445-9, 2008.

37. Hara T, Nakashima Y, Sakai Y, et al. Kawasaki disease: a matter of innate immunity. *Clin Exp Immunol* 186:134-43, 2016.

第10章 症状からの考察

野村裕一

鹿児島市立病院小児科

10.1. はじめに

臨床現場においては、その症状から診断や病因を推論するのが一般的である。川崎病の主要症状は、①5日以上持続する発熱、②両側眼球結膜の充血、③口唇の紅潮、いちご舌、④非化膿性頸部リンパ節腫脹、⑤不定型発疹、⑥四肢末端の変化の6症状である。その症状からの川崎病病因の推論を試みたいと思う。

10.2.1 両側眼球結膜充血

眼球充血をきたす疾患はアレルギー性、感染性（細菌、真菌等）など多いが、眼脂や掻痒感を伴わない全身性の球結膜の充血は川崎病と Toxic shock syndrome 以外にはあまりみられない。ブドウ球菌の産生するスーパー抗原による Toxic shock syndrome は発熱、眼球結膜の充血、発疹、回復期の膜様落屑がある点は川崎病との関連を考えやすい。また、熱傷後に川崎病を発症した報告もあり、その関連についての検討は多く行われている。川崎病患児急性期における Toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1) の関与を示唆する T 細胞レセプター $V\beta$ レパートリーの変化の報告^{1,2)}や川崎病患児で TSST-1 産生黄色ブドウ球菌が高頻度に培養されたとの報告^{3,4)}もあるが、逆にそれを否定する報告^{5,6)}もある。

10.2.2 口腔所見（口唇の紅潮、いちご舌）

いちご舌をきたす疾患は代表的なものとして溶レン菌感染症があり、発熱、発疹、頸部リンパ

節腫脹、四肢末端の変化（杵状様落屑）と川崎病と重なるものは多く、A 群溶血性レンサ球菌は川崎病の病因候補としてもっとも考えやすい。これまで A 群溶血性レンサ球菌の関与に関しては多くの検討が行われてきている。溶レン菌関連抗原に対する抗体価の上昇は確認されていないが⁷⁾、溶レン菌が産生するスーパー抗原に対する抗体価の上昇については報告されている^{8,9)}。また、そのスーパー抗原の関与を示唆する T 細胞レセプターの $V\beta$ レパートリー変化も報告されている⁸⁾。ただ、それらの報告を否定する報告もみられている^{10,11)}。症状から川崎病の病因候補として特に考えやすい溶レン菌やその産生するスーパー抗原等ではあるが、その関与に関する報告はさまざまであり、結論は確定していない。

10.2.3 頸部リンパ節腫脹

リンパ節腫脹をきたす疾患としては、悪性疾患、感染症（細菌、ウイルス、原虫）、薬剤性、自己免疫性疾患などが挙げられる。病因との関連として検討可能なものとしては感染症であるが、非化膿性のリンパ節腫脹ということ考えると溶レン菌感染等に伴うリンパ節腫脹やウイルス感染が考えやすい。ウイルス感染の中でも、EB ウイルス感染は発熱とリンパ節腫脹がみられ、発疹を伴う場合もある。川崎病患児における EB ウイルス関連抗体価の有意な上昇や EB ウイルス DNA の検出が有意に高頻度であったという報告もあるが、抗体価に差を認めなかったという報告もあり、関与を肯定する報告と否定する報告が散見される状況である¹²⁻¹⁴⁾。

10.2.4 発熱を伴う発疹

これらの症状だけでは、候補となる病態・疾患は多岐にわたる。一般的には感染症（ウイルス性および細菌性）と薬剤性が挙げられる。他の主要症状も伴うものを検討すると、前述の溶レン菌感染や EB ウイルス感染、ブドウ球菌感染も検討すべき病因である。エルシニア感染症は発熱や消化器症状に加え、発疹を伴い川崎病の診断を満たす場合もあり、川崎病との関連が検討されている^{15,16)}。マイコプラズマ感染（肺炎）では発疹を伴う場合があり、その関与についての症例報告も多

く¹⁷⁻¹⁹⁾、川崎病との関連が報告されている^{20,21)}。リケッチア感染も発熱、発疹があり、日本紅斑熱でいちご舌や発疹、膜様落屑を認めた報告もある²²⁾。また、Stevens-Johnson 症候群は全身の紅斑に加え、発熱、口唇発赤、眼球結膜充血と川崎病の主要症状と重なる症状も多い。Stevens-Johnson 症候群の原因としては、薬品や単純疱疹ウイルス、マイコプラズマなどの細菌・ウイルスが挙げられており、間接的に川崎病と関連する可能性も否定はできない。しかしながらエルシニアやマイコプラズマ、リケッチアの報告から一般的な川崎病の病因を考察することは現在の知見に限ると厳しいと言わざるを得ない状況である。

10. 2. 5 四肢末端の変化、落屑

Toxic shock syndrome では回復期に膜様落屑がみられる。溶レン菌感染症では回復期に靴襞性落屑が見られ、Stevens-Johnson 症候群も回復期に落屑を伴う場合がある。

10. 2. 6 四肢末端の変化、硬性浮腫

硬性浮腫は血管透過性が関与し、川崎病血管炎に特徴的な所見である。川崎病以外に見られることはなく、病因推察のための症状としての価値は高くなさそうである。

10. 3. おわりに

川崎病には流行や季節性があり、感染性の要因が考えやすい。また、生後早期には発症が少なく5歳以降にも少ないことは移行免疫や獲得免疫との関連を思わせ、身近にある抗原が候補であることが考えやすい。今回の症状からの考察で挙げた溶レン菌やブドウ球菌、EBウイルスはそれらの状況を満たしており、やはり川崎病の病因として今後も検討すべき候補であり、今後の研究成果に期待したい。

第10章 参考文献

1. Abe J, et al. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992;89:4066-4070
2. Curtis N, et al. Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1995;72:308-311
3. Leung DY, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet*, 1993;342:1385-1388
4. Curtis N, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1994;343:299
5. Pietra BA, et al. TCR V beta family repertoire and T cell activation markers in Kawasaki disease. *J Immunol* 1994;153:1881-1888,
6. Sakaguchi M, et al. Characterization of CD4+ T helper cells in patients with Kawasaki disease (KD): preferential production of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) by V beta 2- or V beta 8- CD4+ T helper cells. *Clin Exp Immunol* 1995;99:276-282
7. Hokonohara M, et al. Study of antibody response to 4 streptococcal antigens in rheumatic fever and Kawasaki disease with or without cardiovascular lesions. *Jpn Circ J* 1987;51:1353-1356
8. Yoshioka T, et al. Relation of streptococcal pyrogenic exotoxin C as a causative superantigen for Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2003;53:403-410
9. Nomura Y, et al. Possible relationship between streptococcal pyrogenic exotoxin A and Kawasaki syndrome in patients older than six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:794-798
10. Morita A, et al. Serologic evidence that streptococcal superantigens are not involved in the pathogenesis of Kawasaki disease. *Microbiol Immunol* 1997;41:895-900
11. Nomura Y, et al. Twenty-five types of T-cell receptor Vbeta family repertoire in patients with Kawasaki syndrome. *Eur J Pediatr* 1998;157:981-986
12. Kikuta H, et al. Kawasaki disease and Epstein-Barr virus. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:765-770
13. Marchette NJ, et al. Epstein-Barr virus and other herpesvirus infections in Kawasaki syndrome. *J Infect Dis* 1990;161:680-684
14. Fuse S, et al. Children with Kawasaki disease are not infected with Epstein-Barr virus. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2010;29:286-287

15. 武田修明. エルシニア感染症. 児診療 2001;64:1030-1035
16. Tahara M, et al. Analysis of Kawasaki disease showing elevated antibody titers of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Acta Pediatr* 2006;95:1661-1664
17. 木下義久、他、川崎病の診断基準を満たしたマイコプラズマ感染症の1例. 日小循誌 1997;13:643-647
18. 渡辺麻衣子、他、マイコプラズマ肺炎を合併した川崎病の1例. 臨床小児医 2001;49:35-37
19. 福原康之、他、川崎病の診断基準を満たしたマイコプラズマ肺炎の1男児例. 児感染免疫 2001;13:244-247
20. 上野健太郎、他、マイコプラズマ肺炎後に川崎病を併発した3例:川崎病を発症した症例の特徴. 日小循誌 2007;23:440-446
21. Lee MN, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2011;54:123-127
22. 宮園明典、他、川崎病との鑑別を要した日本紅斑熱の1例. 児臨 2008;61:801-803

ることができる^{3,4)}。成熟後のウサギに同様の処置を行っても冠動脈炎の発症は見られないなど、本モデルにおける血管炎の発症は明らかな週齢依存性を示す点でも川崎病と類似する³⁾。また、マウスなどの齧歯目と異なり、ウサギでは高コレステロール食によるアテローム性動脈硬化病態の誘導が容易であることから、遠隔期の血管リモデリングや動脈硬化病変を探る上でもその有用性は高い。ただ市販の抗体のうちウサギ抗原と交差性をもつものは多くないため、免疫組織化学的実験に際してしばしば支障があることが難点である。なお、本モデルにおける血管炎の発症機序についてこれまで体系的な研究の報告はないが、おそらく異種血清中の蛋白質とそれに対して産生される抗体からなる免疫複合体が血管壁に沈着して起こる、いわゆる III 型アレルギー（血清病）に起因するものと考えられている³⁾。本モデルを用いて、HMG-CoA 還元酵素阻害剤あるいはマトリクスメタロプロテアーゼ阻害剤が川崎病様冠動脈炎に対して抑制効果を示すことが報告されている^{5,6)}。

11.2.2 異種血清誘発ブタ血管炎モデル

前述のウサギモデルと同様に馬血清を投与することにより、川崎病様冠動脈炎を発症させることが出来る^{7,8)}。同モデルでは血管炎に加えて発疹や紅斑などの川崎病に似た皮膚症状も認められる⁷⁾。血管炎の発症機序についてはウサギモデルと同様に免疫複合体の血管壁への沈着に起因すると考えられている⁸⁾。ブタは実験動物としてウサギやマウスと比べて十分に普及していないこともあり、同モデルを用いた川崎病研究はまだ少ない。

11.2.3 *Lactobacillus casei* 細胞壁抽出物誘発マウス血管炎モデル

本モデルは Lehman らのグループによって確立されたもので、*Lactobacillus casei* (L.casei)の細胞壁抽出物(L. casei cell wall extract: LCCWE)をマウス腹腔内に投与すると、マクロファージを主体とする川崎病と類似した冠動脈炎が惹起する事が出来る。炎症部位では、しばしば囊状動脈瘤の形成を認める^{9,10)}。またサイトカインプロファイ

第11章 実験動物モデルの視点から

中村明宏

京都府立医科大学小児循環器腎臓学

高橋 啓

東邦大学医療センター大橋病院病理診断科

11.1. はじめに

川崎病病態の分子機序を解明すべく、これまでにいくつかの川崎病実験動物モデルが確立され、広く国内外において実験病理学的、免疫学的手法を用いた研究に利用されている^{1,2)}。本稿では、代表的な6種類の川崎病動物モデルの特性およびそれらを用いた研究から明らかになった知見について概説する。

11.2.1 異種血清誘発ウサギ血管炎モデル

離乳期後の幼若ウサギの耳静脈より馬血清あるいは牛血清アルブミンをおよそ2週間間隔で2~4回投与すると川崎病様冠動脈炎を発症させ

ルの変化やCD14 陽性単球表面のTLR2が増加するなどの点でも、同モデルと川崎病との間には類似性が認められる¹¹⁾。発症機序については、遺伝子改変動物を用いた研究から、*L. casei* の細胞壁成分がTLR2に結合し、細胞内シグナル伝達経路のアダプター蛋白質のひとつMyD88を介して炎症応答を惹起することが明らかとなっている¹²⁾。さらに最近、IL1 β 受容体を介した経路の関与についても指摘されている¹³⁾。

11.2.4 *Candida albicans* (*C. albicans*) 細胞壁成分誘発マウス血管炎モデル

Murata らが開発、確立し、Ohno らにより改良が加えられた本モデルは、*C. albicans* の細胞壁より抽出した水溶性画分(*C. albicans* water soluble fraction: CAWS)をマウス腹腔内に反復投与することで、冠動脈起始部をはじめとして腎動脈分岐部など、川崎病と同様に中型動脈に分岐部に血管炎をほぼ確実に発症する¹⁴⁻¹⁶⁾。炎症は内膜、外膜両側より起こり、好中球とマクロファージを主体とする炎症性細胞の浸潤が観察されるなど、川崎病と共通した病理像を示す。発症機序についてはまだ不明な点が多いが、CAWSの主要な成分であるMannanに対する受容体として知られるDectin-2を起点とするシグナル伝達経路を介して炎症応答が惹起される可能性が示唆されている¹⁷⁾。血管炎発症率にみるCAWS感受性はマウス系統間で大きく異なり、DBA/2やC57BL/6等の系統は高感受性を示す一方、CBA/Jは抵抗性を示すなど、CAWSによる血管炎の発症には遺伝的背景も大きく影響を与えることが判明している¹⁸⁾。CAWS刺激に対するサイトカイン産生や炎症関連遺伝子の発現においても系統間で差異が認められる^{18,19)}。現在、本マウスモデルから得られたこれらの知見を基礎として、川崎病の発症に真菌由来成分が関与する可能性についても研究が進められている。

11.2.5 NOD-1 リガンドFK156 誘発マウス血管炎モデル

本モデルはNishio ら九州大学のグループにより確立された最も新しい川崎病動物モデルで、放線菌の産生する免疫賦活化ペプチドのひとつFK156の化学構造を基に化学合成されたペプチドFK565*を²⁰⁾、経口あるいは非経口(皮下、腹腔内)にてマウスに投与すると投与経路によらず川崎病様の冠動脈炎を発症する²¹⁾。FK565は、自然免疫応答に働くパターン認識受容体(pattern recognition receptors: PRRs)のひとつ、Nucleotide binding oligomerization domain containing1 (NOD1)のリガンドとして働き、FK156の結合により重合し活性化したNOD1がRICKを介してNF κ Bを活性化して、種々の炎症応答を引き起こすものと考えられる²²⁾。また、これら自然免疫応答と血管炎との関わりに加えて、*ex vivo*の実験から、FK156で誘導されるいくつかのサイトカイン/ケモカインおよびマトリクスメタロプロテアーゼの発現は血管炎好発部位を含む大動脈起始部では、他の部位の動脈と比較して有意に高いことなど、血管炎の部位特異性を説明しうる知見も報告されている²¹⁾。なお、本マウスモデルではCAWS誘発マウス血管炎モデルと異なり、血管炎感受性についての明らかな系統差は見られない²¹⁾。

* Heptamoyl-glutamyl-D-glutamyl-L(meso)-diaminopimelyl-L(D)-alanine

11.2.6 BCG 誘発血管炎モデル

本モデルは金沢大学のグループにより確立されたもので、BCGを接種したのち、ブースターとして*Mycobacterium intracellulare*抽出物(cMI)を複数回投与することで、冠動脈炎を発症する²³⁾。TNF- α 、INF- γ 、MCP-1の有意な増加など川崎病と類似したサイトカイン動態も示す。観察した切片数あたりで評価した血管炎発症率は10%と報告されている。発症機序についてはまだ明らかではないが、自己免疫応答が関与する可能性が考えられている。

11.3. まとめ

現在確立されている川崎病動物モデルは炎症の部位特異性、遺伝的背景の影響、および血管炎

の発症に関わると予想される分子はかならずしも一致しないものの、いずれも外的刺激により冠動脈炎が惹起される点では共通している。とくに、ここで紹介した3つのマウスモデルの誘導性血管炎において、それぞれTLR2, Dectin-2、およびNOD1 という、いずれもパタン認識受容体 (PRRs) を介したシグナルが関与することは、川崎病血管炎の発症に、感染刺激、とりわけ、微生物由来の成分により惹起される自然免疫応答が深く関わることを示唆する²⁴⁾。川崎病と感染刺激との関連はこれまでも繰り返し議論されており、同様の機序が川崎病病態に関与する可能性がある。動物モデルを用いた PRRs を介したこれらの経路に関する更なる研究は、川崎病の病因および発症機序の解明のみならず、免疫グロブリン療法(Intravenous immunoglobulin: IVIG)に代わる新規治療法の開発にも道を開くことが期待出来ると考えられる。

第 1 1 章 参考文献

1. Yeung RS. Lessons learned from an animal model of Kawasaki disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 ;25(Suppl 44):S69-71.
2. Burns JC. Of mice and children: Lessons from a Kawasaki mouse model. *Circulation*. 2012;125:1480-1.
3. Onouchi Z, Ikuta K, Nagamatsu K, Tamiya H, Sakakibara Y, Ando M. Coronary artery aneurysms develop in weanling rabbits with serum sickness but not in mature rabbits. An experimental model for Kawasaki disease in humans. *Angiology* 1995; 46: 679-87.
4. Dou J1, Li H, Sun L, Yan W, Lv H, Ding Y. Histopathological and ultrastructural examinations of rabbit coronary artery vasculitis caused by bovine serum albumin: an animal model of Kawasaki disease. *Ultrastruct Pathol*. 2013;37:139-45.
5. Ozawa S, Hamaoka K. Anti-inflammatory effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors (statins) on acute coronary arteritis in a rabbit Model of Kawasaki disease. *Cardiology in the Young*. 2007;17: 76.
6. Ozawa S. MMP-9 Trigtgers early injury of coronary arteries in the rabbit model of Kawasaki disease. 京都府立医科大学雑誌 2004; 113: 443-455.
7. Philip S, Lee WC, Liu SK, Wu MH, Lue HC. A swine model of horse serum-induced coronary vasculitis: an implication for Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2004 ;55:211-9.
8. Philip S, Lee WC, Wu MH, Mammen CK, Lue HC. Histopathological Evaluation of Horse Serum-Induced Immune Complex Vasculitis in Swine: Implication to Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. *Pediatr Neonatol*. 2014; 31. pii: S1875-9572(13)00232-5.
9. Lehman TJ, Walker SM, Mahnovski V, McCurdy D. Coronary arteritis in mice following the systemic injection of group B *Lactobacillus casei* cell walls in aqueous suspension. *Arthritis Rheum*. 1985 ;28:652-9.
10. 10) Adewuya O1, Irie Y, Bian K, Onigu-Otite E, Murad F. Mechanism of vasculitis and aneurysms in Kawasaki disease: role of nitric oxide. *Nitric Oxide*. 2003; 8:15-25.
11. Lin IC1, Kuo HC, Lin YJ, Wang FS, Wang L, Huang SC, Chien SJ, Huang CF, Wang CL, Yu HR, Chen RF, Yang KD. Augmented TLR2 expression on monocytes in both human Kawasaki disease and a mouse model of coronary arteritis. *PLoS One*. 2012;7(6):e38635.
12. Rosenkranz ME, Schulte DJ, Agle LM, Wong MH, Zhang W, Ivashkiv L, Doherty TM, Fishbein MC, Lehman TJ, Michelsen KS, Arditi M. TLR2 and MyD88 contribute to *Lactobacillus casei* extract-induced focal coronary arteritis in a mouse model of Kawasaki disease. *Circulation*. 2005 ;112:2966-73.
13. Lee Y, Schulte DJ, Shimada K, Chen S, Crother TR, Chiba N, Fishbein MC, Lehman TJ, Arditi M. Interleukin-1 β is crucial for the induction of coronary artery inflammation in a mouse model of Kawasaki disease. *Circulation*. 2012 ;125:1542-50.
14. Ohno H. Murine model of Kawasaki disease induced by mannoprotein-beta-glucan complex, CAWS, obtained from *Candida albicans*. *Jpn J Infect Dis*. 2004 ;57:S9-10.
15. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, Miura NN, Ohno N, Okawara AI, Murata H, Naoe S, Suzuki K. Administration of human immunoglobulin suppresses development of murine systemic vasculitis induced with *Candida albicans* water-soluble fraction: an animal model of Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2010 ;20:160-7.
16. Murata H, Naoe S. Experimental *Candida*-induced arteritis in mice--relation to

- arteritis in Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res.* 1987;250:523.
17. Hirata N, Ishibashi K, Sato W, Nagi-Miura N, Adachi Y, Ohta S, Ohno N. β -mannosyl linkages inhibit CAWS arteritis by negatively regulating dectin-2-dependent signaling in spleen and dendritic cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2013 ;35:594-604.
 18. Nagi-Miura N, Shingo Y, Adachi Y, Ishida-Okawara A, Oharaseki T, Takahashi K, Naoe S, Suzuki K, Ohno N. Induction of coronary arteritis with administration of CAWS (Candida albicans water-soluble fraction) depending on mouse strains. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2004;26:527-43.
 19. Nagi-Miura N, Okuzaki D, Torigata K, Sakurai MA, Ito A, Ohno N, Nojima H. CAWS administration increases the expression of interferon γ and complement factors that lead to severe vasculitis in DBA/2 mice. *BMC Immunol.* 2013 ;24;14:44.
 20. Mine Y, Yokota Y, Wakai Y, Fukada S, Nishida M, Goto S, Kuwahara S. Immunoactive peptides, FK-156 and FK-565. I. Enhancement of host resistance to microbial infection in mice. *J Antibiot.* 1983 ;36:1045-50.
 21. Nishio H, Kanno S, Onoyama S, Ikeda K, Tanaka T, Kusuhashi K, Fujimoto Y, Fukase K, Sueishi K, Hara T. Nod1 ligands induce site-specific vascular inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1093-9.
 22. Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, Croitoru K, Girardin SE. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2014 ;14:9-23.
 23. Nakamura T, Yamamura J, Sato H, Kakinuma H, Takahashi H. Vasculitis induced by immunization with Bacillus Calmette-Guérin followed by atypical mycobacterium antigen: a new mouse model for Kawasaki disease. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007 ;49:391-7.
 24. Kumar H1, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol.* 2011 ;30:16-34.

第12章 カンジダ細胞壁多糖誘導マウス血管炎モデルの視点から

大原関利章、高橋 啓

東邦大学医療センター大橋病院病理診断科

12. 1. 本モデルの病理組織学的特徴

本動脈炎モデルは 1979 年、村田によって開発された¹⁾。当初は川崎病罹患児糞便から分離された *Candida albicans* 菌体からアルカリ抽出した多糖成分(Candida albicans derived substance : CADS)を起炎物質として用いていた。その後、カンジダ標準株 (NRBC1385) を完全合成培地で培養した際に培養上清中に溶出してくる多糖画分(Candida albicans water-soluble fraction : CAWS)でも同様の血管炎が惹起されることが明らかとなった²⁾。近年は、CAWS を連続 5 日間腹腔内接種し、接種終了後 28 日でマウスを屠殺するプロトコルが用いられることが多い。

本モデルで惹起される血管炎は病変分布や組織像の点で川崎病血管炎に類似する。CADS、CAWS いずれの起炎物質を用いても惹起される血管炎の病変分布や組織像に基本的な差異はない。病変分布としては、冠状動脈起始部を含む心基部大動脈が最も高頻度に侵襲される。これ以外にも腎動脈や総腸骨動脈、肋間動脈等の中型動脈の分岐部や腹部大動脈に血管炎が生じる。組織学的には好中球やマクロファージを主体とする炎症であり、筋線維芽細胞や内皮細胞等の増殖性変化を伴う (図 1,2)³⁾。

図 1

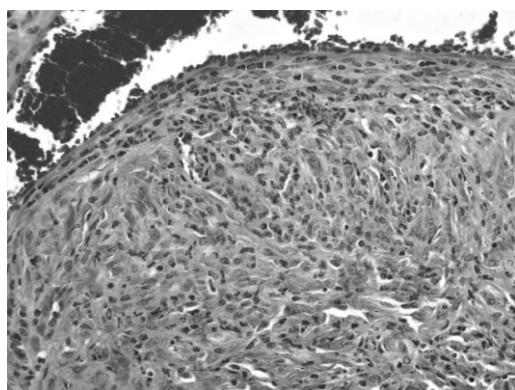
CAWS 誘導血管炎、冠状動脈分岐部を含む心基部大動脈の水平断、弱拡大、HE 染色



CAWS 接種後 1 週間で外膜の vasa vasorum の増生が始まるとの報告がある⁴⁾。フィブリノイド壊死はきわめて稀であり、新旧の病変の混在はない。

図 2

同マウスの冠狀動脈炎、強拡大、HE 染色



12.2. CAWS の構造と血管炎誘発活性

本モデルの起炎物質として用いられる CADs、CAWS はいずれもマンナン、 β グルカン、蛋白からなる複合体である。CAWS による血管炎誘発活性は培養環境によって大きく左右される。すなわち一般培地 (YPD 培地) を用いて 27°C の環境下で培養したカンジダから得た CAWS はマンナン構造が大きく変化し、血管炎誘発活性が低下する⁵⁾。さらに近年、この条件で得られた抽出物に β 結合マンノース残基が豊富に含まれ、これが濃度依存的に受容体との結合性を阻害することが明らかにされた⁶⁾。

CAWS のリガンドとしては、mannose binding lectin (MBL) や Dectin-1/2 が考えられる。血管炎局所において MBL の沈着が見られるとの報告⁷⁾がある一方で、血管炎感受性である C57/BL6 や DBA/2 では Dectin-2 による CAWS 認識機構が血管炎に関与するとのデータが示されている^{6,8)}。以上は、多糖の構造やその認識機構が血管炎誘発活性に影響を及ぼすことを示す興味深いデータと考えられる。

12.3. マウスの遺伝的背景と血管炎誘発活性

本モデルの血管炎には CAWS の物理化学的な

特性だけでなく、マウスの遺伝的背景も影響を及ぼす。血管炎発生率にはマウス系統による明らかな差異があり、C57/BL6 や C3H/HeN が高い血管炎発生率を示す一方、CBA/J では発生率が低い^{3,9)}。C3H/HeN と CBA/J を交配したマウスを用いた染色体マッピングでは、第 1 染色体と第 4 染色体にそれぞれ血管炎感受性および抵抗性の領域が存在することが示された¹⁰⁾。遺伝子の特定には至っていないが本モデルの血管炎が単一遺伝子に支配されるものではなく、複数の遺伝子の影響を受けていることを示唆するデータと考えられる。また、他の報告では、CBA/J が血管炎低感受性である理由のひとつとして抗炎症性サイトカインである IL-10 の産生亢進が挙げられている¹¹⁾。DBA/2 は CADs では血管炎発生率が低い CAWS では非常に激しい血管炎が高頻度に惹起され¹²⁾、マウスはしばしば心不全に陥り¹³⁾、死亡に至る。

ヌードマウスや scid マウスでも、弱いながらも血管炎が発症する¹⁴⁾ことから本モデルの血管炎発生には自然免疫系の関与が疑われる。

12.4. 本モデルでカンジダ菌体抽出物が用いられる理由および川崎病とカンジダの関係

長年、川崎病では何らかの微生物が発症に関連していると推測されてきた。本モデルの開発者である村田は川崎病で抗生物質が無効であることに着目し、糞便中のカンジダ量が対照健常児よりも有意に多いこと、カンジダに対する抗体価が猩紅熱患者よりも有意に高いことを見出した¹⁵⁾。このデータをもとに CADs を作製して微生物由来の生理活性物質が血管炎を惹起することを証明した。

その後、他の研究者から急性期川崎病患者の一部で血中の β -1,3 グルカン濃度が高いことが報告された¹⁶⁾。また近年、川崎病患児でカンジダ由来 β グルカンに対する抗体価が高いことが再確認され、さらに IVIG 有効例では無効例に比して抗 β グルカン抗体価が高いという興味深いデータが示されている¹⁶⁾。

12.5. まとめ

本血管炎モデルは、微生物由来の生理活性物質

が川崎病類似の血管炎を惹起可能であることを証明している。血管炎の発生にはパターン認識受容体を介した自然免疫系の関与が疑われており、血管炎の発生機序を解明するための有益なモデルと言える。川崎病の原因のひとつとしてカンジダを考える場合には、カンジダが腸内に常在する真菌であることから、経腸管的に投与された CAWS が血管炎を惹起できるのか否かについても明らかにしていく必要がある。

一方、川崎病とカンジダとの関連については、これを支持する報告が散見されるものの確定的なものはない。さらには小児におけるカンジダの分離状況といった基礎的データさえも不足しているのが現状であり、今後のデータの蓄積が期待される。

第 12 章 参考文献

1. Murata H.: Experimental Candida-induced arteritis in mice. Relation to arteritis in the mucocutaneous lymph node syndrome. *Microbiol Immunol* 23, 825-831, 1979
2. Ohno N.: Chemistry and biology of angitis inducer, Candida albicans watersoluble mannoprotein-beta-glucan complex (CAWS). *Microbiol Immunol*, 47, 479-490, 2003
3. Takahashi K., Oharaseki T., et al.: Histopathological features of murine systemic vasculitis caused by Candida albicans extract – an animal model of Kawasaki disease-. *Inflamm Res* 53, 72-77, 2004
4. Hamaoka-Okamoto A., Hamaoka K. et al.: The involvement of the vasa vasorum in the development of vasculitis in animal model of Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 Mar 30;12(1):12. doi: 10.1186/1546-0096-12-12.
5. Tada R., Ohno N., et al.: The influence of culture conditions on vasculitis and anaphylactoid shock induced by fungal pathogen Candida albicans cell wall extract in mice. *Microb Pathog* 44, 379-388, 2008
6. Hirata N., Ohno N. et al.: β -mannosyl linkages inhibit CAWS arteritis by negatively regulating dectin-2-dependent signaling in spleen and dendritic cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013 Oct;35(5):594-604. doi: 10.3109/08923973.2013.830124. Epub 2013 Aug 28
7. Nakamura A., Hamaoka K. et al.: Involvement of mannose-binding lectin in the pathogenesis of Kawasaki disease-like murine vasculitis. *Clin Immunol*. 153:64-72, 2014
8. Nagi-Miura N., Ohno N. et al.: CAWS administration increases the expression of interferon γ and complement factors that lead to severe vasculitis in DBA/2 mice. *BMC Immunol*. 2013 Sep 24;14:44. doi: 10.1186/1471-2172-14-44
9. Nagi Miura N., Ohno N., et al.: Induction of coronary arteritis with administration of CAWS (Candida albicans water-soluble fraction) depending on mouse strains. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 26:527-543, 2004
10. Oharaseki T. Takahashi K., et al.: Susceptibility loci to coronary arteritis in animal model of Kawasaki disease induced with Candida albicans-derived substances. *Microbiol Immunol* 49, 181-189, 2005
11. Nagi Miura N., Ohno N., et al.: IL-10 is a negative regulatory factor of CAWS-induced vasculitis in CBA/J mice as assessed by comparison with Bruton's tyrosine kinase-deficient CBA/N mice. *J Immunol*. 183:3417-3424, 2009
12. Nagi Miura N., Ohno N., et al.: Lethal and severe coronary arteritis in DBA/2 mice induced by fungal pathogen CAWS, Candida albicans water-soluble fraction. *Atherosclerosis* 186:310-320, 2006
13. Hirata N., Ohno N., et al.: A Model of Left Ventricular Dysfunction Complicated by CAWS Arteritis in DBA/2 Mice. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:570297. doi: 10.1155/2012/570297. Epub 2012 Jul 8.
14. 三浦典子、大野尚仁他:CAWS 血管炎惹起の分子メカニズム, 日医真誌 49:287-192, 2008
15. 村田久雄: 川崎病の実験モデル. 日本臨床 41:115-119. 1983
16. 浅田恵子: 急性期川崎病患児血漿中の(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan の検討. 日児誌 96:2416-2420, 1992
17. Ishibashi K, Ogawa S. et al.: Diagnostic potential of antibody titers against Candida cell wall β glucan in Kawasaki disease. *Clinical and Experimental Immunol*. 177:161-167, 2014

第13章 海外の研究から

廣野恵一、市田 露子

富山大学大学院医学薬学研究部小児科

13.1. はじめに

最近5年間の論文を6分野(疫学、遺伝、病理、免疫、動物実験モデル、臨床像)に分けて時系列で概説した。また、研究ごとに関連性が低いため、箇条書きで記した。

13.2. 疫学

- 2014年 Rodo X¹⁾らは、中国北東部からの対流圏の風は川崎病の原因物質を日本に運ぶと報告した。日本での川崎病の3つの流行年とその他の年との推移と季節性推移を調べ、川崎病の発生率は、アジア中部由来で北太平洋を渡る風のパターンと関連していることを報告した。エアロゾルを解析した結果カンジダが多く検出された。

13.3. 遺伝

- 2010年 Mamtani M²⁾らは、米国、欧州、韓国では CC chemokine receptor 5 (CCR5) とそのリガンドである CCL3L1 の遺伝子多型が川崎病の疾患感受性と関連があることが報告したことに続いて、日本人の川崎病患者においても CCR2-CCR5 のハプロタイプと CCL3L1 のコピーナンバーは川崎病の感受性、冠動脈病変、IVIG への反応性と関連があることを明らかにした。
- 2011年 Khor CC³⁾らは、GWAS を行い FCGR2A が川崎病の疾患感受性に関する候補遺伝子として報告した (rs1801274; P = 7.35×10^{-11} , odds ratio (OR) = 1.32)。
- 2012年 Khor CC⁴⁾らは、linkage analysis を行い、樹状細胞の遊走能を刺激する multifunctional cyclic nucleotide transporter であり、細胞からのプロスタグランジン流出のメディエーターである ATP-binding cassette, subfamily C, member 4 (ABCC4) を川崎病の疾患感受性に関する候補遺伝子として同定

した (lowest p = 8.82×10^{-5} ; combined OR 2.00, 95% CI 1.41 to 2.83)。

- 2012年 Lee YC⁵⁾らは、GWAS の結果、B Lymphoid Tyrosine Kinase (BLK) と CD40 が川崎病の疾患感受性に関する候補遺伝子として同定した (BLK (rs2736340 (P = 9.01×10^{-10} ; odds ratio (OR) = 1.54), rs2618476 (P = 1.96×10^{-9} ; OR = 1.52)), CD40 (rs1569723 (P = 5.67×10^{-9} ; OR = 1.42))。
- さらに、2013年 Chang CJ⁶⁾らは、GWAS の結果、B Lymphoid Tyrosine Kinase (BLK) が川崎病の疾患感受性に関する候補遺伝子として報告した (rs2736340, OR = 1.498, 1.354–1.657; P = 4.74610231)。川崎病の急性期において末梢血単核球中の B 細胞の割合増加し、白血球中の BLK の発現は亢進していた。rs2736340 のリスクアレルを有する群の B 細胞の BLK の発現は低下していた。
- 2013年 Lee CP⁷⁾らは、Th2 ケモカインの一つであり、Th2 関連アレルギー疾患の疾患感受性の候補遺伝子として示唆されている Thymus and activation-regulated chemokine/chemokine ligand 17 (TARC/CCL17) が川崎病の疾患感受性と冠動脈瘤形成に関する候補遺伝子として報告した。rs4784805 のアレルを有する群が IVIG 治療反応性であることが明らかになった。血漿中の TARC/ CCL17 濃度は高値を認め、治療後に低下した。
- 2013年 Lin YJ⁸⁾らは、(glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D- aspartate 3A) GRIN3A の遺伝子多型が川崎病の疾患感受性と冠動脈瘤形成と相関があると報告した。GRIN3A (rs7849782) の G+GC genotype は冠動脈病変のリスクを低下させた (odds ratio = 0.26; 95% CI = 0.14–0.46)。

13.4. 病理

- 2011年 Rowley AH⁹⁾らは、4人の川崎病患者の気管上皮の組織学的検討を行った結果、ウイルス様の粒子の凝集が細胞質封入体を有する気管支細胞から検出され、未知の RNA ウイルスが同定された。
- 2012年 Orenstein JM¹⁰⁾らは、光顕と電顕で

病理組織学的検討を行い、3つの特徴的な血管病変の過程:急性自然回復性壊死性動脈炎(NA)、亜急性・慢性血管炎(SA/C)、管腔筋繊維芽性増殖(LMP)、を認めると報告した。NAは自然回復する段階であり、早期罹病率と死亡率とに関連があり急性ウイルス感染と関連がある。SA/CはNAと同様に早期に認められるが数ヶ月から数年に及んだ。LMPは平滑筋由来の病的な筋繊維芽細胞を構成し、冠動脈の狭窄と血栓形成を引き起こした。

- 2013年 Reindel R¹¹⁾らは、川崎病急性期の冠動脈における Integrin α 4、 α M (ITGA4, ITGAM)、collagen type I、 α 1 (COL1A1)、MMP7 の遺伝子の発現亢進がみられたと報告した。
- 2012年 Breunis WB¹²⁾らは、ANGPT1 と VEGFA が川崎病の疾患感受性の候補遺伝子であることを以前報告したが、川崎病急性期の動態について検討した。angiopoietin 1 (Ang-1)の遺伝子発現は抑制されていた。血清中の VEGF と Ang-2 濃度は高値を示した。VEGF と angiopoietin は冠動脈において発現が認められた。

13.5. 免疫

13.5.1 TGF- β

- 2011年 Shimizu C¹³⁾らは、川崎病における TGF- β シグナル経路の役割を明らかにした。TGF- β シグナル経路に属する 15 の遺伝子の遺伝子多型について解析を行った結果、TGFB2、TGFB2、SMAD3 の遺伝子多型が川崎病の疾患感受性、冠動脈瘤、大動脈基部拡大、IVIG への反応性との関連性を認めた。また TGF- β シグナル経路に属する 15 の遺伝子と血漿 TGFB2 濃度は川崎病急性期において変化を認めた。
- 2013年 Shimizu C¹⁴⁾らは、川崎病患者の動脈における TGF- β と筋線維芽細胞の役割を検討した。内膜と外膜において単核球と紡錘状の細胞の浸潤を認める冠動脈病変では、TGF- β シグナル経路の発現亢進を認めた。SMA 陽性で smoothelin 陰性の筋線維芽細胞が存在し、IL-17および IL-6 を発現していた。

HLA-DR 陽性の CD8 陽性 T 細胞は冠動脈瘤に認められた。制御性 T 細胞に発現する FOXP3 も浸潤した単核球において認められた。

13.5.2 miRNA

- 2013年 Shimizu C¹⁵⁾らは、川崎病患者の血液から網羅的解析を行い、miR-143、miR-199b-5p、miR-618、miR-223、miR-145、miR-145 が上昇することを報告した。上昇を認めた miRNA は TGF- β シグナル経路との関連も示唆された。
- 2014年 Yun KW¹⁶⁾らは、川崎病において血清中の miR-200c と miR-371-5p の濃度が上昇していることを報告した。

13.5.3 免疫細胞

- 2010年 Franco A¹⁷⁾らは、川崎病におけるメモリーT細胞と末梢のT細胞クローンの特性について検討した。T細胞の特性を解析し、エフェクターメモリーT細胞はCD4陽性T細胞とCD8陽性T細胞であった。エフェクターメモリーT細胞は川崎病急性期において増加し、回復期にも増多を認めた。T細胞の多くは制御性T細胞の特性を示した。
- 2012年 Bae YJ¹⁸⁾らは、川崎病において血清 IL-21 濃度が上昇すると報告した。血清中の IgE、IL-4 の濃度は健常群と有意差を認めなかった。
- 2013年 Giordani L¹⁹⁾らは、TLR-9 を介した IgA 分泌増加を報告した。B細胞はTLR-9を発現し、そのリガンドは細菌のDNAの非メチル化された CpG モチーフである。治療前の急性期において CD19 陽性 B細胞と CD19 陽性/CD86 陽性の活性化 B細胞が有意に増加していた。川崎病急性期の B細胞は CpG oligodeoxynucleotide (ODN) が活性化していた。IgM、IgG、IL-6、TNF- α は増加していた。
- 2014年 Jia S²⁰⁾らは、川崎病において Th17 細胞/制御性 T細胞が不均衡な状態であることを明らかにした。川崎病急性期において、Th17細胞の増加と IL-17、IL-6、IL-23、

IL-17A/F、ROR- γ t の発現の亢進が認められた。制御性 T 細胞の低下し、FoxP3 の発現は抑制されていた。Th17 細胞は IVIG 不応群において増加が見られた。血漿 IL-17A、IL-6、IL-23 濃度は高値を示した。血漿 TGF- β 濃度は低下していた。

13.6. 動物実験モデル

- 2011 年 Alvira CM²¹⁾らは LWCE 投与マウスにおいて TGF- β の阻害はエラスチンの変性を助長させ、TGF- β は MMP9 の活性を阻害しエラスチンの変性を抑制することを報告した。
- 2012 年 Lee Y²²⁾らは LWCE 投与マウスの冠動脈病変の進展において IL-1 β が重要であることを報告した。
- 2012 年 Lin IC²³⁾らは、LWCE 投与マウスにおいて Dectin-1 は、C タイプレクチン様のパターン認識受容体であり、単球・マクロファージ系、好中球、樹状細胞に発現している Dectin-1/spleen tyrosine kinase (Syk) signaling が冠動脈病変と関連があることを明らかにした。冠動脈病変において dectin-1 陽性のマクロファージが出現し、Syk inhibitor により免疫反応は抑制され、冠動脈病変の減少がみられた。
- 2013 年 Lin IC²⁴⁾らは、川崎病患者と LWCE 投与マウスにおいて TLR2 の発現が亢進していることを報告した。血漿中 IL-2、IL-6、IL-10、MCP-1、TNF- α と CD14 陽性の単球上の TLR-2 の増加を認め、川崎病患者と LWCE 投与マウスの臨床的・免疫学的相似が示唆された。

13.7. 臨床像

13.7.1 IVIG 反応性・冠動脈瘤形成性

- 2010 年 Fury W²⁵⁾らは、川崎病における IVIG の反応性について検討するため、川崎病患者の全血からトランスクリプトーム解析を行った。IVIG 不応群において IL-1 経路の遺伝子 (IL-1 receptor, interleukin receptor associated kinase, p38 mitogen-activated protein kinase) および MMP-8 において高い発現を認

めた。

- 2012 年 Gorelik M²⁶⁾らは、follistatin-like protein 1 (FSTL-1) が川崎病で上昇し、冠動脈病変群において高値を認めた。
- 2012 年 Kuo HC²⁷⁾らは、川崎病において炎症関連貧血の調節因子であり、鉄吸収の調節や造血を直接的に阻害する hepcidin は貧血と冠動脈病変の形成と関連があると報告した。血清中 IL6 と hepcidin 濃度は治療前に高値を示し、治療後に低下した。治療前後の血清中 hepcidin 濃度の変化と IVIG 治療抵抗性と冠動脈瘤形成と相関を示した。
- 2012 年 Tremoulet AH²⁸⁾らは、IVIG 不応の川崎病におけるカルシニューリン阻害剤の治療について検討した。静脈投与および経口投与のシクロスポリンと経口投与のタクロリムスにより、炎症は改善し有害事象も認められなかった。シクロスポリン治療後 CD8 陽性 CD4 陽性のエフェクターメモリー T 細胞は減少したが、制御性 T 細胞は抑制されなかった。
- 2013 年 Burns JC²⁹⁾らは、IVIG とインフリキシマブで治療を行った川崎病患者の骨髄系樹状細胞、形質細胞様樹状細胞、制御性 T 細胞、メモリー T 細胞を比較検討した。骨髄系樹状細胞は、両治療群において増加を認め、亜急性期に減少した。
- 2013 年 Padler-Karavani V³⁰⁾らは、川崎病において Sialic acids の一つであり炎症を誘導する抗 N-Glycolylneuraminic acid (Neu5Gc) 抗体の評価を行った。Sialic acids は 9-carbon backbone acidic sugars であり、glycoproteins や glycolipids の glycan chains の終末に位置する。川崎病患者の抗 Neu5Gc の IgG と IgA を定量化し、冠動脈病変群と比較して、非冠動脈病変群は上昇を認めた。
- 2013 年 Ogata S³¹⁾らは、治療による IVIG ではなく、内在性の Sialylation 濃度が治療反応性と相関すると報告した。IgG は Fc γ 受容体に N-glycan を有する Fc 領域を介して結合するが、N-glycan には α 2-6-linked sialic acid (α 2-6Sia) と β -Galactoside α 2-6 sialyltransferase-I (ST6Gal-I) が含まれている。 α 2-6-linked sialic acid (α 2-6Sia) や β -Galactoside α 2-6 sialyltransferase-I (ST6Gal-I)

は生体内の炎症の調節と密接な関連があると言われている。投与中 IVIG および内在性の α 2-6-linked sialic acid (α 2-6Sia)を定量し、投与中 IVIG の Sialylation 濃度は両群間で有意差を認めなかったが、内在性 IgG 中の α 2-6Sia 濃度、ST6GAL1 遺伝子の発現レベル、血清中の ST6GAL1 蛋白濃度は IVIG 不応群において有意に低値を示し、遺伝的素因の影響が示唆された。

13.7.2 プロテオミクス

- 2012 年 Ling XB³²⁾らは、川崎病と他の熱性疾患の鑑別を目的に、尿蛋白のプロファイリングを行い、13 のマーカーを特定し、川崎病が鑑別可能であることを示した。
- 2013 年 Kentsis A³³⁾らは、川崎病の診断マーカーとして尿プロテオミクスを用いて検討を行った。血清中および尿中の filamin C と meprin A が同定された。meprin A は LWCE 投与マウスの冠動脈病変においても認められた。

第 13 章 参考文献

1. Rodó X, Curcoll R, Robinson M, Ballester J, Burns JC, Cayan DR, Lipkin WI, Williams BL, Couto-Rodriguez M, Nakamura Y, Uehara R, Tanimoto H, Morgui JA. Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 May 19. [Epub ahead of print]
2. Mamtani M(1), Matsubara T, Shimizu C, Furukawa S, Akagi T, Onouchi Y, Hata A, Fujino A, He W, Ahuja SK, Burns JC. Association of CCR2-CCR5 haplotypes and CCL3L1 copy number with Kawasaki Disease, coronary artery lesions, and IVIG responses in Japanese children. *PLoS One*. 2010;5:e11458.
3. Khor CC, Davila S, Breunis WB, Lee YC, Shimizu C, Wright VJ, Yeung RS, Tan DE, Sim KS, Wang JJ, Wong TY, Pang J, Mitchell P, Cimaz R, Dahdah N, Cheung YF, Huang GY, Yang W, Park IS, Lee JK, Wu JY, Levin M, Burns JC, Burgner D, Kuijpers TW, Hibberd ML; Hong Kong–Shanghai Kawasaki Disease Genetics Consortium; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium; Taiwan Kawasaki Disease Genetics Consortium; International Kawasaki Disease Genetics Consortium; US Kawasaki Disease Genetics Consortium; Blue Mountains Eye Study. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet*. 2011;43:1241-6.
4. Khor CC, Davila S, Shimizu C, Sheng S, Matsubara T, Suzuki Y, Newburger JW, Baker A, Burgner D, Breunis W, Kuijpers T, Wright VJ, Levin M, Hibberd ML, Burns JC; US and International Kawasaki Disease Genetics Consortia. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet*. 2011;48:467-72.
5. Lee YC, Kuo HC, Chang JS, Chang LY, Huang LM, Chen MR, Liang CD, Chi H, Huang FY, Lee ML, Huang YC, Hwang B, Chiu NC, Hwang KP, Lee PC, Chang LC, Liu YM, Chen YJ, Chen CH; Taiwan Pediatric ID Alliance, Chen YT, Tsai FJ, Wu JY. Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis. *Nat Genet*. 2012;44:522-5.
6. Chang CJ, Kuo HC, Chang JS, Lee JK, Tsai FJ, Khor CC, Chang LC, Chen SP, Ko TM, Liu YM, Chen YJ, Hong YM, Jang GY, Hibberd ML, Kuijpers T, Burgner D, Levin M, Burns JC, Davila S; International Kawasaki Disease Genetics Consortium; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium; Taiwan Kawasaki Disease Genetics Consortium, Chen YT, Chen CH, Wu JY, Lee YC. Replication and meta-analysis of GWAS identified susceptibility loci in Kawasaki disease confirm the importance of B lymphoid tyrosine kinase (BLK) in disease susceptibility. *PLoS One*. 2013;8:e72037.
7. Lee CP, Huang YH, Hsu YW, Yang KD, Chien HC, Yu HR, Yang YL, Wang CL, Chang WC, Kuo HC. TARC/CCL17 gene polymorphisms and expression associated with susceptibility and coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2013;74:545-51.
8. Lin YJ, Chang JS, Liu X, Hung CH, Lin TH, Huang SM, Jeang KT, Chen CY, Liao CC, Lin CW, Lai CH, Tien N, Lan YC, Ho MW, Chien WK, Chen JH, Huang YC, Tsang H, Wu JY, Chen CH, Chang LC, Tsai FJ. Association between GRIN3A gene polymorphism in Kawasaki disease and coronary artery

- aneurysms in Taiwanese children. *PLoS One*. 2013;8:e81384.
9. Rowley AH(1), Baker SC, Shulman ST, Rand KH, Tretiakova MS, Perlman EJ, Garcia FL, Tajuddin NF, Fox LM, Huang JH, Ralphe JC, Takahashi K, Flatow J, Lin S, Kalelkar MB, Soriano B, Orenstein JM. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2011;203:1021-30.
 10. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, Russo PA, Mierau GW, de Chadarévian JP, Perlman EJ, Trevenen C, Rotta AT, Kalelkar MB, Rowley AH. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One*. 2012;7:e38998.
 11. Reindel R, Baker SC, Kim KY, Rowley CA, Shulman ST, Orenstein JM, Perlman EJ, Lingen MW, Rowley AH. Integrins $\alpha 4$ and αM , collagen1A1, and matrix metalloproteinase 7 are upregulated in acute Kawasaki disease vasculopathy. *Pediatr Res*. 2013;73:332-6.
 12. Breunis WB, Davila S, Shimizu C, Oharaseki T, Takahashi K, van Houdt M, Khor CC, Wright VJ, Levin M, Burns JC, Burgner D, Hibberd ML, Kuijpers TW; International Kawasaki Disease Genetics Consortium. Disruption of vascular homeostasis in patients with Kawasaki disease: involvement of vascular endothelial growth factor and angiopoietins. *Arthritis Rheum*. 2012;64:306-15.
 13. Shimizu C, Jain S, Davila S, Hibberd ML, Lin KO, Molkara D, Frazer JR, Sun S, Baker AL, Newburger JW, Rowley AH, Shulman ST, Burgner D, Breunis WB, Kuijpers TW, Wright VJ, Levin M, Eleftherohorinou H, Coin L, Popper SJ, Relman DA, Fury W, Lin C, Mellis S, Tremoulet AH, Burns JC. Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:16-25.
 14. Shimizu C, Oharaseki T, Takahashi K, Kottek A, Franco A, Burns JC. The role of TGF- β and myofibroblasts in the arteritis of Kawasaki disease. *Hum Pathol*. 2013;44:189-98.
 15. Shimizu C, Kim J, Stepanowsky P, Trinh C, Lau HD, Akers JC, Chen C, Kanegaye JT, Tremoulet A, Ohno-Machado L, Burns JC. Differential expression of miR-145 in children with Kawasaki disease. *PLoS One*. 2013;8:e58159.
 16. Yun KW, Lee JY, Yun SW, Lim IS, Choi ES. Elevated Serum Level of MicroRNA (miRNA)-200c and miRNA-371-5p in Children with Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:745-52.
 17. Franco A, Shimizu C, Tremoulet AH, Burns JC. Memory T-cells and characterization of peripheral T-cell clones in acute Kawasaki disease. *Autoimmunity*. 2010;43:317-24.
 18. Bae YJ, Kim MH, Lee HY, Uh Y, Namgoong MK, Cha BH, Chun JK. Elevated Serum Levels of IL-21 in Kawasaki Disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4:351-6.
 19. Giordani L, Quaranta MG, Marchesi A, Straface E, Pietraforte D, Villani A, Malorni W, Del Principe D, Viora M. Increased frequency of immunoglobulin (Ig)A-secreting cells following Toll-like receptor (TLR)-9 engagement in patients with Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2011;163:346-53.
 20. Jia S, Li C, Wang G, Yang J, Zu Y. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2010;162:131-7.
 21. Alvira CM, Guignabert C, Kim YM, Chen C, Wang L, Duong TT, Yeung RS, Li DY, Rabinovitch M. Inhibition of transforming growth factor β worsens elastin degradation in a murine model of Kawasaki disease. *Am J Pathol*. 2011;178:1210-20.
 22. Lee Y, Schulte DJ, Shimada K, Chen S, Crother TR, Chiba N, Fishbein MC, Lehman TJ, Arditi M. Interleukin-1 β is crucial for the induction of coronary artery inflammation in a mouse model of Kawasaki disease. *Circulation*. 2012;125:1542-50.
 23. Lin IC, Suen JL, Huang SK, Huang SC, Huang HC, Kuo HC, Wei CC, Wang FS, Yu HR, Yang KD. Dectin-1/Syk signaling is involved in *Lactobacillus casei* cell wall extract-induced mouse model of Kawasaki disease. *Immunobiology*. 2013;218:201-12.
 24. Lin IC, Kuo HC, Lin YJ, Wang FS, Wang L, Huang SC, Chien SJ, Huang CF, Wang CL, Yu HR, Chen RF, Yang KD. Augmented TLR2 expression on monocytes in both human Kawasaki disease and a mouse model of coronary arteritis. *PLoS One*. 2012;7:e38635.
 25. Fury W, Tremoulet AH, Watson VE, Best BM,

- Shimizu C, Hamilton J, Kanegaye JT, Wei Y, Kao C, Mellis S, Lin C, Burns JC. Transcript abundance patterns in Kawasaki disease patients with intravenous immunoglobulin resistance. *Hum Immunol*. 2010;71:865-73.
26. Gorelik M, Wilson DC, Cloonan YK, Shulman ST, Hirsch R. Plasma follistatin-like protein 1 is elevated in Kawasaki disease and may predict coronary artery aneurysm formation. *J Pediatr*. 2012;161:116-9.
 27. Kuo HC, Yang YL, Chuang JH, Tiao MM, Yu HR, Huang LT, Yang KD, Chang WC, Lee CP, Huang YH. Inflammation-induced hepcidin is associated with the development of anemia and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *J Clin Immunol*. 2012;32:746-52.
 28. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, Bujold M, Shimizu C, Onouchi Y, Tamamoto A, Erdem G, Dodd D, Burns JC. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2012;161:506-512.e1.
 29. Burns JC, Song Y, Bujold M, Shimizu C, Kanegaye JT, Tremoulet AH, Franco A. Immune-monitoring in Kawasaki disease patients treated with infliximab and intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2013;174:337-44.
 30. Padler-Karavani V, Tremoulet AH, Yu H, Chen X, Burns JC, Varki A. A simple method for assessment of human anti-Neu5Gc antibodies applied to Kawasaki disease. *PLoS One*. 2013;8:e58443.
 31. Ogata S, Shimizu C, Franco A, Touma R, Kanegaye JT, Choudhury BP, Naidu NN, Kanda Y, Hoang LT, Hibberd ML, Tremoulet AH, Varki A, Burns JC. Treatment response in kawasaki disease is associated with sialylation levels of endogenous but not therapeutic intravenous immunoglobulin G. *PLoS One*. 2013;8:e81448.
 32. Ling XB, Lau K, Kanegaye JT, Pan Z, Peng S, Ji J, Liu G, Sato Y, Yu TT, Whitin JC, Schilling J, Burns JC, Cohen HJ. A diagnostic algorithm combining clinical and molecular data distinguishes Kawasaki disease from other febrile illnesses. *BMC Med*. 2011;9:130.
 33. Kentsis A, Shulman A, Ahmed S, Brennan E, Monuteaux MC, Lee YH, Lipsett S, Paulo JA, Dedeoglu F, Fuhlbrigge R, Bachur R, Bradwin G, Ardit M, Sundel RP, Newburger JW, Steen H, Kim S. Urine proteomics for discovery of improved diagnostic markers of Kawasaki disease. *EMBO Mol Med*. 2013;5:210-20.

川崎病の病因研究概論

2016 年 12 月 2 日 初版第 1 刷発行

日本川崎病学会病因検討小委員会

委員長 阿部 淳

日本川崎病学会 事務局

〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-22

日本赤十字社医療センター小児科医局内

jskd-office@umin.org

