

あり、他は冠動脈炎に起因する冠動脈瘤と続発する虚血性心筋障害である (表 6)。

1 炎症性病変

炎症性心疾患の代表的なものとしては、間質性筋炎、心膜炎である。これは急性期第 1 から 4 病週に高頻度に見られ、7 病週以後では減少する。頻脈、ギャロップリズム、微弱心音、心電図の低電位が多くに認められるが、多くは急性期の一過性心機能低下である²⁶⁾。急性期の Ga-67 心筋シンチグラフィで陽性所見を示していることから心筋炎の存在が強く疑われる²⁶⁾。病理学的には単核球を主とした細胞浸潤が主であり心筋細胞の変性や壊死は少ない。心筋炎の後遺症としての心筋症への移行例は概ねないと考えられている。汎心筋炎の重症例では死亡することもあるが高度な病変例はきわめて少ない。軽度の線維化を残す症例もあるが 7 病週以後には消退する。稀ではあるが細胞浸潤が時に 6 か月後まで残存することもある。心膜炎は殆どの例で必発し遷延することもあるが、概ね軽症である。時に多量の心膜液が貯留することもある。遠隔期に慢性心膜炎や収縮性心膜炎に移行した症例はない。心筋生検所見では急性期に単核球の炎症性細胞浸潤、間質性浮腫、線維化が認められ、時に長期にわたって認められる^{27, 28)}。特徴を表 7 に示す。

表 7 急性期における心筋炎の特徴

- 多くは一過性である。
- 左室駆出率低下は軽度であることが多い
- 一過性の心膜液貯留を伴うことが多い
- あらゆる弁に障害がおきるが一過性である。時に僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁閉鎖不全は軽度残存する
- 重症化することは稀である

2 心筋障害

心筋障害の種類は大きく 2 つに分けられる。1 つは急性期に見られる心筋炎や弁膜炎に伴う炎症性心筋障害で

表 6 川崎病の心筋障害の種類

- | | |
|----|----------|
| I | 炎症性心疾患 |
| | 心筋炎 |
| | 心膜炎 |
| | 心内膜炎 |
| | 弁膜炎 |
| | 刺激伝導系の炎症 |
| II | 虚血性心疾患 |
| | 急性心筋梗塞 |
| | 陳旧性心筋梗塞 |

2 虚血性病変

冠動脈の強い血管炎の結果としての冠動脈瘤に伴う狭窄病変に起因する急性心筋梗塞が、発症から 2 病週以降におこる。冠動脈瘤の内径が 6 mm 以上で狭窄性病変へ進行しやすく、特に 8 mm 以上に多く見られる。急性期以後の陳旧性心筋梗塞は 7 病週以降に多く見られる。急性心筋梗塞の病理組織像は成人のそれと同様であると考えられている。異常 Q 波は多くの例で壁の 1/3 を超える心筋障害を意味するが、川崎病の小児例では、貫壁性梗塞がなくても異常 Q 波が生じ得ると報告されている^{29, 30)}。

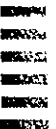
3 刺激伝導系病変

急性期には刺激伝導系の炎症所見も認められ、臨床的

には一過性の房室ブロックや心室性期外収縮、上室性頻拍、心室頻拍として経験される。

4 | 弁膜炎

急性期には僧帽弁や大動脈弁の閉鎖不全が生じる。入院から第12病日まででは心エコー上、僧帽弁閉鎖不全は47%、三尖弁閉鎖不全は53%に確認されとの報告もある^{31, 32)}。多くは左室駆出率が低下し、Ga-67心筋シンチグラフィで陽性所見を示していることから心筋炎由来と考えられる²⁹⁾。その成因は急性期の組織学的弁膜炎が主であるが、弁付着部の炎症の頻度が高いとされている。これらの変化は発症から第7病週以降には消退する。左室乳頭筋の心筋炎病変も頻度が高い。回復後の弁狭窄例はない。これらの弁膜障害は多くは経過に伴い消失するが、一部には慢性弁膜症や、手術が必要な症例もある^{29, 30)}。(詳細は弁膜障害の項を参照)



2 虚血発作の治療

①発作時の治療

安定狭心症の発作時には硝酸薬としてニトログリセリン錠（ニトロベン）の舌下投与が一般的である。有効例では通常1～2分で発作は軽快するが、不十分な例では5～10分後に追加する必要がある。小児例に対する薬用量は決定されていないので、成人例から換算して使用する。

②狭心症の発症予防

虚血発作の予防として、労作時の狭心症の場合は、 β 遮断薬により心筋酸素需要を抑制することが有効である。不十分ならCa拮抗薬を併用する。安静時の狭心症や夜間の狭心症などで冠攣縮が関与していると考えられる症例にはCa拮抗薬やニトログリセリンなどの冠血管拡張薬が有効であるが、いずれの虚血性心疾患でも抗血小板薬のアスピリンとの併用で心筋梗塞の二次発症や心事故の頻度を減少させることが必要である。発作予防のためのCa拮抗薬は、長時間作用型のアムロジピン等が有効である。

川崎病の急性心筋梗塞や心臓性急死例では運動に伴うもの以外にも安静時や、夜間の急死例が少なくない¹⁴³⁾。一般的に運動、労作に伴うもの以外の狭心症の発症機序は、冠攣縮、血小板凝集促進、プラークの破綻やびらんによる血栓形成と考えられている。これらは労作に伴う狭心症と異なり、硝酸薬、Ca拮抗薬、もしくはKチャンネル開口薬（ニコランジル）の経口薬を併用する¹⁴⁴⁾。抗血小板薬はアスピリンまたはチクロピジンか、シロスタゾールを使用する。ワーファリン自体は成人領域の狭

1 薬物療法

1 治療方針

冠動脈障害合併例では遠隔期の死亡例の検討から、冠動脈の内膜肥厚による狭窄性病変と血栓性閉塞による虚血性心疾患が死亡の主な原因である事が観察されている^{140, 141)}。一般的に心筋虚血の治療の基本は、

- 冠血流の増加
- 冠攣縮（スバズム）の予防と軽減
- 血栓形成の抑制
- 心仕事量の減少である。

このことから、血管壁のリモデリングと血栓形成の抑制が主な治療目的と考えられる¹⁴²⁾。これらを目的とした治療の主な薬剤は、抗血小板薬、Ca拮抗薬、硝酸薬、 β 遮断薬、ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬である。小児期におけるこれらの薬剤の治療成績は個々の症例の経験的使用成績が主であり、大規模な治療成績がないため、多くは成人領域の虚血性心疾患の研究を参考としている（表16）。

表 16 冠動脈瘤または拡張を残した症例の慢性期治療の指針

I	狭心症なく検査で虚血が認められない症例	
	●抗血小板薬の併用療法	
	□検査で明らかな虚血がある症例	抗血小板薬＋Ca拮抗薬
II	狭心症のある症例	
	●抗血小板薬の併用療法に加え	
	□労作時の狭心症	硝酸薬、Ca拮抗薬の単独又は併用効果が少ない場合は β 遮断薬の追加
	□安静時/睡眠時の狭心症	Ca拮抗薬
	□夜間の狭心症	Ca拮抗薬＋硝酸薬 または＋Kチャンネル開口薬（ニコランジル）
III	心機能低下、弁膜症を合併した症例	
	●心機能低下の程度を的確に判断し、 β 遮断薬、ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬の単独又は併用療法を抗狭心薬に加えて投与。	

心症 (特に不安定型) への有効性は明らかではない。また、血栓溶解薬の予防的効果はない。

低分子ヘパリン (enoxaparin や dalteparin) は半減期が長く、皮下注射も可能であり不安定狭心症に有効との報告がある。

③急性心筋梗塞の発症予防 (再発も含む)

川崎病冠動脈障害に合併する急性心筋梗塞のうち、63% が睡眠中または安静時の発症であり、必ずしも運動や労作に伴ったものが多いわけではない¹⁴⁰⁾。また、全体の 37% は無症候性である。以上のことから内膜肥厚による狭窄性病変への進展予防と、血栓形成の阻害、心筋酸素消費量の低下に加え、冠動脈攣縮の関与の可能性を十分に考慮して治療薬を選択すべきと考えられる。

3 薬物療法

①抗血小板薬 (表 17)

川崎病では発症直後の急性期に血小板数がやや減少し、回復期には増加する。急性期ガンマグロブリン療法前よりトロンボキサン B2 (TXB2) は増加し、TXB2/PGF1 α 比も上昇するが、ガンマグロブリン療法のみでもこの異常値は改善する¹⁴⁵⁾。さらに、血小板凝集能は発症後 3 か月以上、時に数か月~1 年にわたって亢進した状態が持続する。これにより冠動脈に障害を残さなかった症例においても、概ね 3 か月を目安に少量の抗血小板薬を投与することが望ましい¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾。急性期には、まれに特発性血小板減少性紫斑病が合併する場合があるので注意する。

一方、冠動脈に拡張または瘤を形成した川崎病既往症例では、虚血性心疾患の予防、血小板の活性化による血栓形成助長の予防の目的で、抗血小板薬を継続して投与

すべきである。これにより狭心症や心筋梗塞の発症頻度を抑制できることが考えられる。また、急性心筋梗塞を発症した症例においても、発症直後の症例から陳旧化したものまで抗血小板薬の少量投与と抗凝固薬を継続するのが良いと考えられる。

用法、用量

小児においては、シクロオキシゲナーゼ阻害により血小板二次凝集抑制作用を示すアスピリンの少量投与 (2~5 mg/kg/日, 分 1) が一般的であるが、PDE-V 阻害薬であるジピリダモール (2~5 mg/kg/日, 分 3) の併用は相乗効果が期待できるので、アスピリンの用量を減量できる。

成人領域での Persantin-Aspirin Reinfarction Study Part II (PARIS-II) では併用療法で心事故、全死亡率とも有意に減少している¹⁴⁹⁾。しかし、ジピリダモール単独では血小板凝集能に及ぼす作用はきわめて弱い。アスピリンには同時に血管内皮細胞のプロスタサイクリン (PGI₂) の産生を抑制する作用も有るため (アスピリンジレンマ)、他の抗血小板薬の少量併用療法も小児では考慮されてよいと思われる。その他、チクロピジン¹⁵⁰⁾は血小板のアデニレートシクラーゼ活性増強による血小板の一次凝集を抑制することで効果を発現し、不可逆的で血小板の寿命が尽きるまで持続する。通常 2~5 mg/kg/day, 分 2 で使用する¹⁵⁰⁾。シロスタゾールは PDE-III 阻害薬であり、作用はアスピリン、チクロピジンと異なり、可逆的で投与中止後短時間で効果が消失する。また、GPIIb/IIIa 受容体阻害薬も成人領域では検討中である。

副作用：アスピリンにより発疹や気管支喘息、再生不良性貧血等の副作用が生じる可能性がある。また、出血性合併症に充分注意する。Reye 症候群の発症に関してはインフルエンザや水痘の流行時にはアスピリンの投与をさける方が良いと思われる。肝障害や消化性潰瘍は

表 17 抗血小板薬と抗凝固薬

薬品名	投与量	副作用と注意点
アセチルサリチル酸 (アスピリン)	急性期は 30~50 mg/kg, 分 3 解熱以後は 3~5 mg/kg, 分 1	肝機能障害、消化管潰瘍、Reye 症候群
フラルビプロフェン (フロベン)	3~5 mg/kg, 分 3	アスピリン肝障害の強い時に使用。肝機能障害、消化管潰瘍
ジピリダモール (ペルサンチン、アンギナール)	2~5 mg/kg, 分 3	高度冠動脈狭窄例での狭心症誘発。盗流現象
チクロピジン (パナルジン)	5~7 mg/kg, 分 2	白血球 (顆粒球) 数減少、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、肝障害の発症に注意。 投与初期の 2 か月は 2 週間毎に血液検査が必要。
ワルファリン (ワーファリン)	0.05~0.12 mg/kg, 分 1	INR: 1.2~1.5, トロンボテスト: 25~50% に調節。 出血性副作用に注意。

(小児での安全性、有効性は確立されていない)

小量投与では殆ど認められないが、認められた場合には、チクロピジンへの変更、ジピリダモールの併用、年長児ではシロスタゾールへの変更も考慮されて良い。ジピリダモールにおける盗流現象は少量投与では通常起こり得ないとされている。チクロピジンでは好中球減少（無顆粒球症）、重篤な肝障害が主に2か月以内に発現しており、頻度が比較的高いので注意する。また、重大な副作用として血栓性血小板減少性紫斑病がある。よって、投与初期の2か月は2週間毎に血液検査が必要である。

②抗凝固薬（表 17）

川崎病の急性期には凝固線溶系の活性化も認められるが、小さな冠動脈瘤内に血栓を形成した場合や急性心筋梗塞を発症した場合を除き、通常は投与する必要はない。適応は巨大冠動脈瘤形成例、急性心筋梗塞発症既往例、冠動脈の急激な拡大に伴う血栓様エコーの出現、などに限られる。

冠動脈瘤内に血栓が出現した場合には、ワーファリンが投与されることが多い。急性期には経静脈的にヘパリンを使用し、慢性期の長期投与としてはワーファリンが選択される。巨大冠動脈瘤症例における血栓性閉塞の予防には、抗血小板薬と抗凝固薬を併用する¹⁵¹⁾。

用法、用量

ビタミン K 依存性凝固因子阻害薬であるワーファリンは小児特に乳幼児では調節が容易ではなく、頻回の採血も煩雑である。維持量として 0.05 mg ~ 0.12 mg/kg/日、分 1 を使用し、INR1.2~1.5、トロンボテスト 25~50 % を目標にして、過剰投与による出血傾向に十分に配慮し調節する。小児領域では個人差が大きい。

副作用と相互作用

重大な出血傾向には充分注意する。ビタミン K はワーファリンの作用に拮抗し、逆にアスピリン、抱水クロラル、チクロピジンなどにより作用が増強する。バルビツレート、カルバマゼピン等は作用を減弱させる。納豆、クロレラはビタミン K を上昇させワーファリンの作用を著しく弱める。

③冠拡張薬と抗狭心薬（表 18）

(1) Ca 拮抗薬

川崎病の心筋梗塞が安静時または睡眠時にも発症していることを考えると、冠攣縮を合併していると考えられる場合や、心筋梗塞後の狭心症や心筋虚血が認められる患者に対しても Ca 拮抗薬の併用が考慮されることもある。慢性期の心筋虚血の軽減の目的で、長時間作用型のアムロジピンが考慮されることが多い。但し、うっ血性

心不全や、房室ブロックがない場合に限られる。しかし、心筋梗塞の二次予防薬の効果としては推奨されていない。短時間作用型のニフェジピンはかえって心筋梗塞患者の長期予後を悪化させることが成人では報告されている^{151, 152)}。

(2) β 遮断薬

心筋梗塞後の再梗塞や突然死の予防、長期の死亡率の低下を目的に投与される。心筋酸素需要の減少による抗狭心症作用を示し、虚血発作の減少、心事故の抑制の目的で β 遮断薬の投与が考慮される。但し冠攣縮が存在すると考えられる状況では β 受容体遮断による α 受容体作用の亢進が冠動脈攣縮を増悪させる危険性がある。最近では α 、 β 遮断薬であるカルベジロールの有用性が小児領域の心不全でも報告されている。 β 受容体選択性のメトプロロールも有効性が示されている^{153, 154)}。

(3) 硝酸薬

遠隔期の冠動脈造影における硝酸薬 (ISDN) による拡張能の検討では、動脈瘤残存部位と冠動脈瘤が消退した部位の拡張能は、正常部位の拡張能 16~19 % に比し、各々 7~8 %、11~14 % ときわめて不良であり、内皮細胞機能障害があると考えられ、急性虚血に対する拡張効果は障害の強い病変部ではあまり期待できない。急性心筋梗塞発作の際には舌下、経口で投与を試みる^{155, 156)}。

④抗心不全薬

ACE 阻害薬 (ACE-I)/アンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)

虚血性心疾患による心筋梗塞後の左室機能低下 (EF \leq 40 %) 患者に有病率、心事故低下、死亡率低下を目的に投与することがある。機序は後負荷軽減、左室リモデリング抑制、レニン・アンギオテンシン系抑制、NO、プロスタサイクリン合成促進などによる。心不全を有する場合には、心筋梗塞発症を低下させると考えられている。ACE-I、ARB との併用も今後検討の余地がある^{157, 158)}。

川崎病の長期予後における ACE-I、ARB の効果は今の研究成果の発表がない。

表 18 抗狭心薬, 抗心不全薬, 虚血発作治療薬

薬品名	投与量	副作用と注意点
抗狭心薬		
ニフェジピン (アダラート)	0.2~0.5 mg/kg/回, 1日3回 (5と10 mg/カプセル) 成人量 30 mg/日, 分3	低血圧, めまい, 頭痛, 心機能低下時注意
ニフェジピン徐放剤 (アダラートCR, アダラートL)	0.25~0.5 mg/kg/日, 1~2回/日, 最大3 mg/kg/日 (CR 20 mg/錠, L 10と20 mg/錠) 成人量 40 mg/kg, 分1 (Lは分2)	同上
アムロジピン (ノルヴァスク)	0.1~0.3 mg/kg/回, 1日1~2回 (最大0.6 mg/kg/日) (2.5と5 mg/錠) 成人量 5 mg/日, 分1	同上
ジルチアゼム (ヘルベッサ)	1.5~2 mg/kg/日, 3回/日 (最大6 mg/日) (30 mg/錠) 成人量 90 mg/日, 分3	同上
抗心不全薬		
メトプロロール (セロケン)	0.1~0.2 mg/kg/日, 分3~4から開始, 1.0 mg/kg/日まで増量 (40 mg/錠) 成人量 60~120 mg/日, 分2~3	低血圧, 心機能低下, 徐脈, 低血糖, 気管支喘息
カルベジロール (アーチスト)	開始量 0.08 mg/kg/日, 平均維持量 0.46 mg/kg/日 成人量 1日 10~20 mg/日, 分1	同上
エナラプリル (レニベース)	0.08 mg/kg/回, 1日1回 (2.5, と5 mg/1錠) 成人量 5~10 mg/日, 分1	低血圧, 紅斑, 蛋白尿, 咳嗽, 高K血症, 過敏症, 浮腫
シラザプリル (インヒベース)	0.02~0.06 mg/kg/日, 分1~2 (1 mg/錠) 成人量 0.5 mg/日, 分1で開始, 漸増	同上
発作治療薬		
硝酸イソソルビド (ニトロール)	舌下 1/3~1/2 錠/回 (5 mg/錠) 経口 0.5 mg/kg/日, 分3~4 成人量 1~2 錠/回 (舌下) フランドルテープ S 1/8~1枚 成人量 (40 mg/枚) 1枚/回 徐放剤 (ニトロールR, フランドル錠) 0.5~1 mg/kg/回 成人量 2錠/日 (20 mg/錠)	低血圧, 頭痛, 動悸, めまい, 紅潮
硝酸薬 NTG	舌下 1/3~1/2 錠/回	同上
ニトログリセリン (ニトロペン)	(0.3 mg/錠), 成人量 1~2 錠/回	

(小児での安全性, 有効性は確立されていないので成人量を参考とする)

参考

日本循環器学会ガイドライン:

- 慢性虚血性心疾患の診断と病態把握のための検査法の
選択基準に関するガイドライン
- 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン
- 慢性心不全のガイドライン
- 急性重症心不全治療ガイドライン

日本小児循環器学会: 小児心不全薬物治療ガイドライ
ン¹⁵⁹⁾

ARTICLE

CD40 ligand gene and Kawasaki disease

Yoshihiro Onouchi^{*,1}, Sakura Onoue¹, Mayumi Tamari², Keiko Wakui³, Yoshimitsu Fukushima³, Mayumi Yashiro⁴, Yoshikazu Nakamura⁴, Hiroshi Yanagawa⁵, Fumio Kishi⁶, Kazunobu Ouchi⁷, Masaru Terai⁸, Kunihiro Hamamoto⁹, Fumiyo Kudo¹⁰, Hiroyuki Aotsuka¹¹, Yoshitake Sato¹², Akiyoshi Nariai¹³, Yoichi Kaburagi^{13,14}, Masaru Miura¹⁵, Tsutomu Saji¹⁶, Tomisaku Kawasaki¹⁷, Yusuke Nakamura¹⁸ and Akira Hata^{1,19}

¹Laboratory for Gastrointestinal Diseases, SNP Research Center, RIKEN, 1-7-22 Suehiro, Tsurumi, Yokohama, Japan; ²Laboratory for Genetics of Allergic Diseases, SNP Research Center, RIKEN, 1-7-22 Suehiro, Tsurumi, Yokohama, Japan; ³Department of Preventive Medicine, Shinshu University School of Medicine, Japan; ⁴Department of Public Health, Jichi Medical School, Japan; ⁵Saitama Prefectural University, Japan; ⁶Division of Molecular Genetics, Department of Developmental Medicine, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan; ⁷Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School, Japan; ⁸Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan; ⁹Department of Pediatrics, Fukuoka University School of Medicine, Japan; ¹⁰Department of Oto-Rhino-Laryngology, Chiba Children's Hospital, Japan; ¹¹Department of Cardiology, Chiba Children's Hospital, Japan; ¹²Department of Pediatrics, Fuji Heavy Industries Ltd, Health Insurance Society General Ota Hospital, Japan; ¹³Department of Pediatrics, Yokohama Minami Kyosai Hospital, Japan; ¹⁴Department of Pediatrics, Seirei Yokohama Hospital, Japan; ¹⁵Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Japan; ¹⁶First Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine, Japan; ¹⁷Japan Kawasaki Disease Research Center, Japan; ¹⁸Laboratory of Molecular Medicine, Human Genome Center, Institute of Medical Science, the University of Tokyo, Japan; ¹⁹Department of Public Health, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

Kawasaki disease (KD) is an acute systemic vasculitis syndrome of infants and young children. Although its etiology is largely unknown, epidemiological findings suggest that genetic factors play a role in the pathogenesis of KD. To identify genetic factors, affected sib-pair analysis has been performed. One of the identified peaks was located on the Xq26 region. A recent report of elevated expression of CD40 ligand (CD40L), which maps to Xq26, during the acute-phase KD, and its relationship to the development of coronary artery lesions (CAL) prompted us to screen for polymorphism of CD40L and to study the association of the gene to KD. A newly identified SNP in intron 4 (IVS4 + 121 A > G) is marginally over-represented in KD patients as compared to controls (109/602, 18.1 vs 111/737, 15.1%). When male KD patients with CAL were analyzed as a patient group, the SNP was significantly more frequent than in controls (15/58, 25.9%, vs 111/737, 15.1%, OR = 2.0, 95% CI = 1.07–3.66; $P = 0.030$). Interestingly, this variation was extremely rare in a control Caucasian population (1/145, 0.7%). Our results suggest a role of CD40L in the pathogenesis of CAL and might explain the excess of males affected with KD.

European Journal of Human Genetics (2004) 12, 1062–1068. doi:10.1038/sj.ejhg.5201266

Published online 15 September 2004

Keywords: kawasaki disease; coronary artery lesion; CD40L; SNPs

*Correspondence: Dr Y Onouchi, Laboratory for Gastrointestinal Diseases, SNP Research Center, RIKEN, 1-7-22 Suehiro, Tsurumi, Yokohama, Kanagawa 230-0045, Japan. Tel: +81 45 503 9347; Fax: +81 45 503 9346; E-mail: onouchi@src.riken.jp

Received 29 March 2004; revised 9 July 2004; accepted 15 July 2004

Introduction

Kawasaki disease (KD) is an acute systemic vasculitis of young children characterized by mucous membrane inflammation, cervical lymph adenopathy, rash and fever.¹ It

mainly affects children younger than 5 years of age and the peak of the onset is near 6 months. Although it is usually a self-limited disorder, serious, and sometimes life-threatening complications related to coronary artery aneurysms can develop in 15–20% of untreated patients.² The disease is the leading cause of acquired heart diseases in Japan and also in the US.³ Since Kawasaki¹ described the disease in 1967, extensive efforts have been made to identify the etiology of the disease. However, to date, the etiology still remains elusive. Genetic factors are suspected to influence the susceptibility to an unknown hypothetical pathogen(s) based on the following two epidemiological studies. First, siblings and offspring of KD patients are at higher risk for the disease.^{4,5} Second, marked ethnic differences in KD susceptibility exist with increased prevalence of KD among Japanese Americans in Hawaii.⁶ The human genome project has provided us with new tools for examining genetic susceptibility to disease. Almost 200 000 well-characterized single-nucleotide polymorphisms (SNPs) for the entire genome of the Japanese population are now available (IMS JSNP database, <http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/>). Genome-wide microsatellite information is also available (UniSTS, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=unists>). With these resources, we decided to search for genes for KD susceptibility using a genome-wide scan. Initially, we performed affected sib-pair linkage analysis and have identified four possible loci, 12q24, 7p15, 19q13.3, and Xq26 (Onouchi *et al*, manuscript in preparation). The fact that male children are predominantly affected with KD (male/female = 1.4)⁷ suggests that a gene on the X chromosome could be implicated in KD susceptibility.

Recently, elevated expression of CD40 ligand (CD40L) on CD4+ helper T cells and platelets during the acute-phase KD and significantly higher expression in KD patients with coronary artery lesions (CAL) was reported.⁸ We found that the CD40L gene locates on Xq26, the same region of identified peak by our linkage analysis. In addition, CD40L is known to induce endothelial cells to produce cell adhesion molecules and chemokines, and these molecules are suspected to play important roles in the pathophysiology of KD.^{9–15} Thus, we hypothesized that *CD40L* is a strong candidate gene whose genetic alteration could influence KD susceptibility. To test this hypothesis, we performed the following experiments. First, the entire 12.2 kb gene region containing 3.4 kb 5' upstream was sequenced to find SNPs. We identified a total of 22 SNPs, four in the 5' upstream region, one in exon 1, one in intron 1, one in intron 2, 10 in intron 4 and five in exon 5. In all, 10 of the 22 SNPs were novel. A CA dinucleotide repeat in the 3' untranslated region of exon 5 was also used as a marker. Second, an association study of these polymorphisms with 427 Japanese KD patients and 476 healthy Japanese controls was conducted. Among these polymorphisms, a novel SNP in intron 4, which is

marginally over-represented in KD altogether, has revealed to be significantly more frequent in male KD patients with CAL when compared to controls. Our findings may suggest a role of CD40L in the pathogenesis or disease severity of KD. Considering an effect of lyonization on the X chromosome genes and the extremely rare frequency of this SNP in Caucasian population (0.7%), this polymorphism is a good candidate to explain the sex and/or ethnic differences in KD susceptibility and outcome.

Materials and methods

Patients and samples

All patients were diagnosed with KD by pediatricians according to the criteria established by the Japan Kawasaki Disease Research Committee (<http://www.kawasaki-disease.org/diagnostic/index.html>). CAL was diagnosed with dilated coronary artery lesions measured by two-dimensional echocardiography under the definition in the guideline.¹⁶ Of 427 patients studied, 81 were the probands of sib-pair or sib-trio cases and the remaining were sporadic cases. In total, 476 Japanese volunteers constituted by 338 healthy adults without history of KD and 138 children visiting the hospitals to be treated for their illness other than KD were selected as controls. The Ethical Committee of RIKEN approved this study, and all patients and Japanese volunteers gave written informed consent for blood sampling and DNA analysis. EB virus-transformed lymphoblastoid cell lines were established in 42 of the sibling cases using previously described methods.¹⁷ Genomic DNA was extracted from peripheral leukocytes or such cell lines by standard procedures.¹⁸ In all, 96 DNA samples of unrelated Caucasian individuals were purchased from the Coriell Institute for Medical Research.

Polymerase chain reaction

All polymerase chain reactions (PCRs) were performed on GeneAmp 9700 thermal cyclers (Applied Biosystems, Foster City CA, USA). PCR thermocycling parameters used in discovery and genotyping SNPs were first denatured for 5 min at 94°C, followed by 37 cycles of 30 s each at 94, 60 and 72°C, and a final extension step of 7 min at 72°C.

Discovery of variations

Approximately 16 kb of genomic region containing all exons, introns and 3.4 kb of 5'-flanking of the *CD40L* gene was sequenced in search of variations. Repetitive sequences were masked using the RepeatMasker program (<http://repeatmasker.genome.washington.edu/cgi-bin/RepeatMasker>) and excluded from the screening. PCR amplification was performed in a 16- μ l reaction volume containing 67 mM Tris-HCl, 16.6 mM (NH₄)₂SO₄, 6.7 mM MgCl₂, 10 mM β -mercaptoethanol, 6.7 mM EDTA, 1.5 mM of each dNTP, 0.45 mM of each primer, 1.0 U of Ex Taq™ Hot Start Version (Takara, Tokyo, Japan) and 10 ng of genomic DNA.

DNA samples from unrelated 24 females, which included 18 KD patients and six healthy controls were analyzed. Sequences, positions and sizes of amplicons of the each PCR primer pair used were summarized (Supplementary Table 1). Purified and diluted PCR products were sequenced using ABI PRISM BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kits v2.0 (Applied Biosystems, Foster City CA, USA). Electrophoresis was conducted on an ABI 3700 auto sequencer (Applied Biosystems, Foster City CA, USA). GAP4 program contained in Staden Package (<http://www.mrc-lmb.cam.ac.uk/pubseq/>) was used to detect variations.

Linkage disequilibrium analysis

Pairwise LD analysis for 22 SNPs discovered in the screening was performed using the SNPalyze V3.0. program (Dynacom, Mobarra, Japan). Tightly linked ($r^2 > 0.5$) SNPs were grouped and representative SNPs from each group were analyzed in the subsequent case-control study.

Genotyping of SNPs

Genotyping of the SNPs was carried out by PCR-RFLP, except for SNP140. Mismatch primers designed to generate restriction enzyme recognition sequences including SNPs within them were used in each primer pair. After PCR amplification, products were digested using the appropriate restriction enzyme according to the manufacturers' instructions. Primers and restriction enzymes used are listed in Supplementary Table 2. Separation was performed on 4% agarose gels in TBE buffer. The gels were stained by ethidium bromide. Direct sequencing of PCR fragments was conducted for genotyping SNP140. Primers used to amplify 357bp of the SNP140 region were 5'-TCTTTGCGTG CAGTGTCTTTCC-3' and 5'-TGTTAGAAA GGGGGATTGAGAAG-3'.

Genotyping of dinucleotide repeats

PCR amplification of dinucleotide repeat located in the last exon of CD40L gene was performed using the following primers (forward primer 5'-AGTCTCTTCCCTCCCCA GTCT-3'; reverse primer 5'-GAACTGACTAGCAACGGCCT

GA-3'). The forward primer was labeled with VIC (Applied Biosystems, Foster City CA, USA). Amplified samples were diluted and mixed with deionized formamide containing LIZ-labeled molecular size marker (GeneScan 500LIZ, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Electrophoresis was conducted on an ABI 3700 auto sequencer (Applied Biosystems, Foster City CA, USA). Analyses of the electropherogram results and size calling of amplified DNA fragments was performed using Genescan 3.5.2 software and Genotyper 3.7 software (Applied Biosystems, Foster City CA, USA). In all, 473 healthy Japanese individuals (210 males and 263 females), 81 probands of sib-pair cases (40 males and 41 females) and 308 sporadic cases of KD (191 males and 117 females) were genotyped. Subsequently, estimation of allele frequency and analyses of linkage and association were performed.

Statistical analysis

Frequencies of alleles and genotypes in KD cases and controls were compared using χ^2 tests. Two-point sib-pair analysis for dinucleotide repeat was conducted by using MAPMAKER/SIBS program version 2.1 (<ftp://ftp-genome.wi.mit.edu/distribution/software/sibs>) in the sex-linked mode. In this method, brother-brother, brother-sister and sister-sister sib pairs are separately analyzed.¹⁹ It is the extended Holman's method in which the maximization is restricted to the following genetically valid values: $0 \leq z_{1bb} \leq 0.5$, $0 \leq z_{1bs} \leq 0.5$, $0 \leq z_{1ss} \leq 0.5$. z_1 represents the probability of IBD sharing of maternal allele.²⁰

Results

Identification of variations in CD40L

A total of 22 SNPs were identified by sequencing the entire CD40L gene (12.2 kb), including the 3.4 kb 5' upstream region that includes the previously described promoter,²¹ and all five exons and introns (Figure 1 and Table 1). In all, 12 of the 22 SNPs were identical to those in the dbSNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=snp>). The remaining 10 SNPs were located as follows: SNP95 in the 5' flanking region, SNP02 in intron

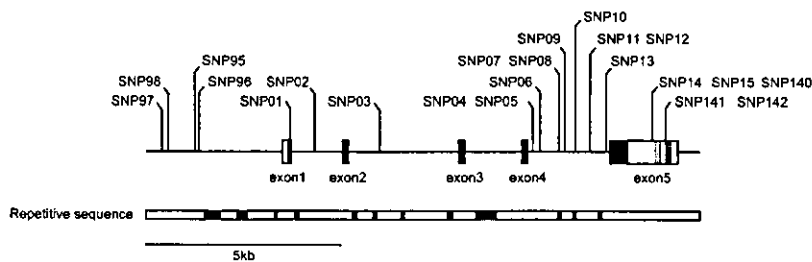


Figure 1 Genomic organization of CD40L. Locations of SNPs in the CD40L gene. Open and filled rectangles represent untranslated and coding regions, respectively. A CU-rich element and a CA dinucleotide repeat (XqMS257) in exon 5 are represented by rectangles, dotted and striped respectively. Location of repetitive elements is indicated in a horizontal bar below exon numbers as blackened zones.

Table 1 Identified SNPs in the CD40L gene

SNPID	Location	Position	5'-flanking sequence	SNPs	3'-flanking sequence	Substitution	dbSNP number
SNP97	5'-flanking region	-3419 ^a	gagaattagccttggcacac	A>G	aataacatgaataagcacag		rs3092952
SNP98	5'-flanking region	-3183 ^a	ggtatattaactcttcat	A>G	tgactggaatgatttcc		rs3092951
SNP95	5'-flanking region	-2773 ^a	ttcccttgatatttgctaca	C>A	atcaatcactagctagcaga		
SNP96	5'-flanking region	-2608 ^a	agagaagagaaggcttcaa	C>G	aattgaggtacaagcagggc		rs3092948
SNP01	Exon 1	187 ^a	ctgtgatcttcatagaagg	T>C	tggaacaaggaagatgaacc	Leu 63 Leu	rs1126535
SNP02	Intron 1	IVS1+725	catcaggacttatttgttt	T>C	catgtatttttctactcca		
SNP03	Intron 2	IVS2+1171	tacactaatctaggcttag	A>G	tgaactcctaaacccttct		rs3092943
SNP04	Intron 4	IVS4+121	caatttacaacacctccct	A>G	cacttctctattcccttct		
SNP05	Intron 4	IVS4+171	aagtgagttcaaatgcacag	A>G	tgggacttagagggacaaaa		
SNP06	Intron 4	IVS4+346	agcatccctctctcaaac	A>C	tcttactgtgtggaatgg		rs3092929
SNP07	Intron 4	IVS4+517	ttcaactgaagtaacaacaga	C>T	gacatattgtgatctttca		
SNP08	Intron 4	IVS4+685	atgcacgctaacataaagtc	T>C	cccatcaacataaaggcaag		rs3092928
SNP09	Intron 4	IVS4+801	tatgtgtatgtgtgtgacag	G>A	gagagaagagagatggaca		rs3092927
SNP10	Intron 4	IVS4+1095	tgccgaaagtgatgctgtc	G>A	agtgtgtacaaccgtaagg		rs3092926
SNP11	Intron 4	IVS4+926	ctccactattagtaaaggcc	G>A	agcttaccaggtcggatct		rs3092925
SNP12	Intron 4	IVS4-752	tgggagctgagatttcaagt	C>T	gggtgcacacactcttga		rs3092924
SNP13	Intron 4	IVS4-13	cctcaccacaactttccct	T>C	Tcttgtaacagtgttacag		rs3092923
SNP14	3'-untranslated region	11714 ^a	cacagtggagaaccgaaacc	C>G	Ccccccccccccgccacc		
SNP140	3'-untranslated region	11725 ^a	accgaaacccccccccccc	C>T	Cgcccaccctcggagatg		
SNP15	3'-untranslated region	11739 ^a	cccccccccgccaccctctc	G>A	Gacagtattcattctctt		
SNP141	3'-untranslated region	11908 ^a	cccttctaacacacacaca	C>T	Acacacacacacacacac		
SNP142	3'-untranslated region	11910 ^a	ctttctaacacacacacaca	C>A	Acacacacacacacacac		

^aDistance from the transcriptional start site.

Table 2 Allele frequencies of SNPs of the CD40L gene in KD patients and controls

SNPs	Male		Female		All	
	KD	Control	KD	Control	KD	Control
SNP95	8/251 (3.2)	12/212 (5.7)	12/346 (3.5)	17/524 (3.2)	20/597 (3.4)	29/736 (3.9)
SNP01	33/250 (13.2)	18/213 (8.5)	34/348 (9.8)	59/524 (11.3)	67/598 (11.2)	77/737 (10.4)
SNP02	8/253 (3.2)	4/211 (1.9)	4/348 (1.2)	13/518 (2.5)	12/601 (2.0)	17/729 (2.3)
SNP03	0/251 (0.0)	0/212 (0.0)	1/346 (0.3)	0/524 (0.0)	1/597 (0.2)	0/736 (0.0)
SNP04	43/253 (17.0)	41/213 (19.2)	66/348 (19.0)	70/524 (13.4)	109/601 (18.1)	111/737 (15.1)
SNP07	5/251 (2.0)	3/213 (1.4)	3/348 (0.9)	6/524 (1.1)	8/599 (1.3)	9/737 (1.2)
SNP08	5/251 (2.0)	3/213 (1.0)	10/348 (2.9)	15/524 (2.9)	15/599 (2.5)	18/737 (2.4)
SNP140	0/176 (0.0)	1/103 (1.0)	5/274 (1.8)	3/348 (0.9)	5/450 (1.1)	4/451 (0.9)

Two numerals divided by '/' represent frequencies of minor alleles and total chromosomes genotyped, respectively, and the percentages are shown in parentheses.

1, SNP04, 05 and 07 in intron 4 and SNP14, 15, 140, 141 and 142 in exon 5. All but one SNP in exon 1, which is synonymous, were located outside the coding region (Table 1). Three SNPs in exon 5, SNP14, 15 and 140, were in close proximity to the previously described CU-rich element,^{22,23} where members of the polypyrimidine tract-binding proteins (PTB) family bind and play a role in regulating CD40L expression at the level of post-transcriptional mRNA decay (Figure 1). The possible existence of rare deleterious mutations or polymorphisms altering translation of the protein has been ruled out by re-sequencing all five exons of CD40L in DNA derived from 81 probands of sibling cases.

Linkage disequilibrium (LD) analysis

To evaluate the relationship among these 22 SNPs, pairwise LD analysis was performed. LD coefficients based on the

genotype frequencies of 24 female subjects were shown (Supplementary Table 3). The |D'| statistics were all 1.0. Strong LD was observed in the following two groups of SNPs (group 1: SNP97, 98, 96, 1, 5, 6, 9 and 13; group 2: SNP08, 10, 11, 12, 14, 15, 141 and 142), with the r^2 statistics >0.5 between every two SNPs in each group. Thus, one SNP in each group was selected for genotyping and further analysis.

Case-control study

SNP01 and 08 were chosen as representatives of the two LD groups for genotyping in the case-control study. Six SNPs (SNP95, 02, 03, 04, 07 and 140) that did not belong to the LD groups were also genotyped (Table 2). No significant difference was observed in the allele frequency of these SNPs between KD patients and healthy controls. However, in a stratified analysis using sex and coronary artery status,

Table 3 Allele frequencies of IVS4+121 A>G polymorphism of CD40L gene in male KD patients with or without CAL, Japanese controls and Caucasians

	A	(%)	G	(%)	OR (95% CI)	P
Male KD with CAL	43	(74.1)	15	(25.9)		
Male KD without CAL	167	(85.6)	28	(14.4)	2.1 (1.02–4.21) ^a	0.041
Control	626	(84.9)	111	(15.1)	2.0 (1.07–3.66) ^a	0.030
Caucasian	144	(99.3)	1	(0.7)		

^aCompared to male KD with CAL.

Table 4 Sib-pair analysis of a CA dinucleotide repeat

	n	z ₀	z ₁	LOD
Brother/brother pairs	25	0.28	0.72	0.71
Brother/sister pairs	37	0.50	0.50	0.00
Sister/sister pairs	18	0.33	0.67	0.30
Total	80			1.01

z₀ and z₁ represent the estimated proportion of sib pairs sharing, 0 and 1 maternal allele identical by descent, respectively.

male patients with CAL had an increased frequency of the minor allele of SNP04 (IVS4 + 121 A>G) as compared to the control group (25.9 vs 15.1%; OR = 2.0, 95% CI = 1.07–3.66, $\chi^2 = 4.70$, $P = 0.030$). While comparison between male patients with CAL and those without CAL also showed a significant difference (25.9 vs 14.4%; OR = 2.1, 95% CI = 1.02–4.21, $P = 0.041$) (Table 3), no difference was observed between female patients with CAL and those without CAL (data not shown). To estimate the allele frequency in a Caucasian population, 96 samples (47 males and 49 females; Coriell Institute, Camden, NJ) were genotyped. Only one allele in 145 X chromosomes carried the G allele (0.7%) (Table 3).

Analyses of dinucleotide repeat in 3'UTR

A polymorphic dinucleotide repeat sequence (XqMS257) locates in the 3'-UTR of the CD40L gene (Figure 1). We tested the relevance of the dinucleotide repeat by two-point sib-pair analysis. There is no difference in allele frequencies of the polymorphic sequence between 389 KD patients and 473 healthy controls (Supplementary Table 4). However, we observed excess sharing of alleles and nominal evidence of linkage in 80 KD sibling cases (LOD score = 1.0) (Table 4).

Discussion

KD is an acute systemic vasculitis syndrome of unknown etiology. Three KD epidemics of 1979, 1982 and 1986 in Japan suggest the role of unidentified infectious agent(s) in

the pathogenesis of the disease. In addition, genetic factors influencing susceptibility to KD have been postulated.^{4–6} In our genome-wide sib-pair analysis, Xq26, where CD40L mapped, is one of the loci that showed linkage (Onouchi *et al*, manuscript in preparation). CD40L is a type II integral membrane protein and belongs to the tumor necrosis factor (TNF) gene family. The protein is expressed on the surface of activated CD4+ T cells and platelets and interacts as a ligand of CD40 molecule expressed on various types of cells. It is well known that CD40L plays an important role in host defense, regulation of autoimmunity and tumor growth.⁹ Deleterious mutations in CD40L cause X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome (HIGM1).^{24–26} HIGM1 is characterized by elevated serum IgM in contrast to the absence of IgG, IgA and IgE, and patients with this disorder have increased susceptibility to bacterial infections. Thus, variations modulating function or quantity of the CD40L protein could be postulated to the response to infectious agents. Indeed, an SNP in the 5' flanking region of CD40L was associated with reduction in risk for severe malaria.²⁷ KD is thought to develop as a result of excessive activation of the immune system triggered by some infectious events. Wang *et al*⁸ reported that CD40L expression on T cells and platelets was significantly higher in acute KD patients as compared to febrile controls. Moreover, in KD patients, the expression level of CD40L on CD4+ T cells and platelets is correlated with CAL.⁸ On the other hand, CD40L expressed on T cells and platelets is known to interact with CD40 on endothelial cells and induce them to express cell adhesion molecules such as E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1¹⁰ and secrete IL-8 and MCP-1.¹¹ In an acute phase of KD, it is known that these molecules are upregulated and thought to play important roles in the pathogenesis of the disease.^{12–15} Therefore, CD40L is a candidate gene relevant to KD susceptibility.

In the present study, we identified 22 SNPs of the CD40L gene in the Japanese population. Although this gene region was known as an 'SNP desert'²⁸ with low SNP incidence, and was reported to have fewer SNPs in Asian,²⁹ a relatively large number of SNPs were identified in this study. SNP01, the only SNP within the protein-coding region, was synonymous and coded as rs1126535 in the

dbSNP database. The allele frequency of the SNP in the present Japanese population was 10.5%, about half that reported in the database (22.5%). Among SNPs identified in this study, the minor allele frequency of SNP04, which was associated with CAL in male patients, was the highest in the Japanese. In contrast, allele frequency was only 0.7% in Caucasians. The Japanese nationwide surveys of KD incidence have documented that male children are more often affected and have a higher risk for cardiac complications.⁷ Unlike adults, no differences in lifestyle or environment are conceivable in early childhood. Thus, it seems rational to postulate that one of the genes influencing KD susceptibility and disease severity is located on the X chromosome. Although it is clear that larger numbers of patients with CAL will need to be analyzed to obtain a conclusive result, the finding that SNP04 is very rare in Caucasians is interesting when the low incidence rate of KD is considered. It is unknown whether this SNP by itself affects the transcription, splicing or stability of CD40L mRNA. It is possible that the observed association with SNP04 is due to a genetic variation at a different locus that is in linkage disequilibrium with this marker.

CU-rich *cis*-acting elements known to regulate mRNA stability^{22,23} exist in the 3'-UTR of the gene. Although a total of five SNPs were identified in the 3'-UTR (Figure 1), none of these polymorphisms are located within the element. In the 5'-flanking region, there are three NFAT transcription factor-binding sites, the most distal one being about 760 bp upstream of the transcription start site.²¹ Again, no variation likely to be involved in transcriptional factor binding was identified despite extensive screening.

Eight haplotypes were determined by genotyping seven SNPs in male subjects. A CA repeat near the CU-rich element was found to be highly polymorphic. Although no positive association was found with the haplotypes and the CA repeat, the new information about polymorphisms in this study provide a valuable tool for the future studies of other diseases. Validation of our current findings in larger cohorts of KD patients will define the importance of CD40L SNP04 in disease susceptibility and outcome.

Acknowledgements

We thank all patients, their family members and all the medical staff for collaborating with this project. We also thank Jane C Burns (UCSD School of Medicine, La Jolla, CA) for helpful discussion and editing of the manuscript.

References

- 1 Kawasaki T: Pediatric acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with characteristic desquamation of fingers and toes: my clinical observation of 50 cases (in Japanese). *Jpn J Allergy* 1967; 16: 178–222.
- 2 Kato H, Koike S, Yamamoto M, Ito Y, Yano E: Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediatr* 1975; 86: 892–898.
- 3 Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST: Seven-year national survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *Pediatric Infect Dis J* 1994; 13: 704–708.
- 4 Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K *et al*: Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989; 84: 666–669.
- 5 Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H: Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr* 2003; 92: 694–697.
- 6 Dean AG, Melish ME, Hicks R, Palumbo NE: An epidemic of Kawasaki syndrome in Hawaii. *J Pediatr* 1982; 100: 552–557.
- 7 Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M *et al*: Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001; 107: E33.
- 8 Wang CL, Wu YT, Liu CA *et al*: Expression of CD40 ligand on CD4+ T-cells and platelets correlated to the coronary artery lesion and disease progress in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2003; 111: E140–E147.
- 9 Biancone L, Cantaluppi V, Camussi G: CD40–CD154 interaction in experimental and human disease (review). *Int J Mol Med* 1999; 3: 343–353.
- 10 Yellin MJ, Brett J, Matsushima A *et al*: Functional interactions of T cells with endothelial cells: the role of CD40L–CD40-mediated signals. *J Exp Med* 1995; 182: 1857–1864.
- 11 Henn V, Slupsky JR, Grafe M *et al*: CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391: 591–594.
- 12 Asano T, Ogawa S: Expression of IL-8 in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2000; 122: 514–519.
- 13 Terai M, Jibiki T, Harada A *et al*: Dramatic decrease of circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease after gamma globulin treatment. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 566–572.
- 14 Asano T, Ogawa S: Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease: the anti-inflammatory effect of gamma globulin therapy. *Scand J Immunol* 2000; 51: 98–103.
- 15 Nash MC, Shah V, Dillon MJ: Soluble cell adhesion molecules and von Willebrand factor in children with Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 13–17.
- 16 Research Committee on Kawasaki Disease, Ministry of Health and Welfare: *Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease* 1984.
- 17 Fukushima Y, Ohashi H, Wakui K, Nishida T, Oh-ishi T: A rapid method for starting a culture for the establishment of Epstein–Barr virus-transformed human lymphoblastoid cell lines. *Jpn J Hum Genet* 1992; 37: 149–150.
- 18 Sambrook and Russel: *Molecular Cloning A Laboratory Manual*, 3rd Edn. Cold Spring Harbor Laboratory Press: New York, pp 6.4–6.28.
- 19 Cordell HJ, Kawaguchi Y, Todd JA, Farral M: An extension of the Maximum Lod Score method to X-linked loci. *Ann Hum Genet* 1995; 59: 435–449.
- 20 Nyholt DR: All LODs are not created equal. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 282–288.
- 21 Lobo F, Xu S, Lee C, Fuleihan L: Transcriptional activity of the distal CD40 ligand promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 245–250.
- 22 Kosinski P, Laughlin J, Singh K, Covey L: A complex containing poly pyrimidine tract-binding protein is involved in regulating the stability of CD40 ligand (CD154) mRNA. *J Immunol* 2003; 170: 979–988.
- 23 Hamilton BJ, Genin A, Cron RQ, Rigby WF: Delineation of a novel pathway that regulates CD154 (CD40 ligand) expression. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 510–525.
- 24 Allen RC, Armitage RJ, Conley ME *et al*: CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. *Science* 1993; 259: 990–993.



- 25 Aruffo A, Farrington M, Hollenbaugh D *et al*: The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Cell* 1993; **72**: 291–300.
- 26 DiSanto JP, Bonnefoy JY, Gauchat JF, Fischer A, de Saint Basile G: CD40 ligand mutations in X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 1993; **361**: 541–543.
- 27 Sabeti P, Usen S, Farhadian S *et al*: CD40L association with protection from severe malaria. *Genes Immun* 2002; **3**: 286–291.
- 28 Miller R, Miller P, Kwok P: Regions of low single-nucleotide polymorphism incidence in human and orangutan Xq: deserts and recent coalescences. *Genomics* 2001; **71**: 78–88.
- 29 Sabeti PC, Reich DE, Higgins JM *et al*: Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure. *Nature* 2002; **419**: 832–837.

Supplementary Information accompanies the paper on *European Journal of Human Genetics* website (<http://www.nature.com/EJHG>).



川崎病と闘う日々

—— 川崎富作先生に聞く Part 1

ゲスト：川崎富作先生(NPO法人日本川崎病研究センター理事長)

ホスト：佐地 勉先生(東邦大学医学部第一小児科教授)

1961年に川崎富作先生によって初めて経験された川崎病は、40年以上経過した現在も微増しており(2002年厚生労働省集計：0～4歳人口10万人対罹患率151.2人)、その原因も解明されていません。

川崎病は発見当初、予後の良好な疾患と考えられていましたが、冠動脈瘤が形成され、心筋梗塞で死亡する例もあることから、一時期、全国的な社会問題となりました。

現在は画像診断の発達や治療の進歩によりほとんどの患児を救うことが可能ですが、新たな問題も指摘されています。それは、冠動脈瘤後遺症により成人になって心筋梗塞を起こす例があること、さらに動脈硬化の進展と川崎病との関係についても不明な点があることなどです。現在、小児期に川崎病を罹患した成人が5万人を超えており、今後は小児領域だけでなく、成人循環器領域でも問題にしていかなければならない疾患になっています。

循環器病の歴史を探る対談シリーズ「Meet the History」第1回は、川崎病を発見し、その原因究明と治療に半生を捧げているNPO法人日本川崎病研究センター理事長の川崎富作先生に、発見当時のお話やその後の研究の推移について、先生ならではのユーモアとエピソードを交えて貴重なお話を伺います。



はじめての川崎病患者

佐地 はじめに、最初の川崎病患者さんとの出会いについて、お聞かせいただけますか。

川崎 私が日本赤十字社医療センター(当時は日赤中央病院)の小児科に勤めはじめたのは1950年(昭和25年)です。10年後の1961年1月に最初の患者さんに出会いました。当時私は35歳でした。あとから考えますと、この間の10年のキャリアがあったからこそ、その患者さんが“いままでとは違う”と感じることができたのだと思います。

この最初の患者さんは、いまにして思えば川崎病の典型例でした。4歳3カ月の男の子で、暮れから

高熱を発していました。一度だけ実地医家を受診したらしいのですが、正月休みだったために家で安静にしていたところ、その間に頸部リンパ節の腫脹、唇の紅潮とイチゴ舌、全身の発疹が出現し、眼の充血、手足の硬性浮腫という臨床像が揃ってきたわけです。1961年1月5日に日赤を来院し、入院。私が主治医になりました。

私は最初、白血球の著明な増加やCRP反応の強陽性など非常に強い炎症反応がみられたので、細菌感染を疑いました。そこで、ペニシリンをはじめテトラサイクリンその他のいろいろな抗生物質を投与しましたが、一向に効果は現れません。

発疹の性状にアレルギー様のものがあるような感

表1 川崎病(MCLS, 小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群)診断の手引き

(厚生労働省川崎病研究班作成改訂5版, 2002年2月改訂, 初版1970年9月)

本症は, 主として4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患で, その症候は以下の主要症状と参考条項とに分けられる。

A 主要症状

1. 5日以上続く発熱(ただし, 治療により5日未満で解熱した場合も含む)
2. 両側眼球結膜の充血
3. 口唇, 口腔所見: 口唇の紅潮, いちご舌, 口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
4. 不定形発疹
5. 四肢末端の変化: (急性期)手足の硬性浮腫, 掌蹠ないしは指趾先端の紅斑
(回復期)指先からの膜様落屑
6. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴うものを本症とする。

ただし, 上記6主要症状のうち, 4つの症状しか認められなくても, 経過中に断層心エコー法もしくは, 心血管造影法で, 冠動脈瘤(いわゆる拡大を含む)が確認され, 他の疾患が除外されれば本症とする。

B 参考条項

以下の症候および所見は, 本症の臨床上, 留意すべきものである。

1. 心血管: 聴診所見(心雑音, 奔馬調律, 微弱心音), 心電図の変化(PR・QTの延長, 異常Q波, 低電位差, ST-Tの変化, 不整脈), 胸部X線所見(心陰影拡大), 断層心エコー図所見(心膜液貯留, 冠動脈瘤), 狭心症状, 末梢動脈瘤(腋窩など)
2. 消化器: 下痢, 嘔吐, 腹痛, 胆嚢腫大, 麻痺性イレウス, 軽度の黄疸, 血清トランスアミナーゼ値上昇
3. 血液: 核左方移動を伴う白血球増多, 血小板増多, 赤沈値の促進, CRP陽性, 低アルブミン血症, α_2 グロブリンの増加, 軽度の貧血
4. 尿: 蛋白尿, 沈査の白血球増多
5. 皮膚: BCG接種部位の発赤・痂皮形成, 小膿疱, 爪の横溝
6. 呼吸器: 咳嗽, 鼻汁, 肺野の異常陰影
7. 関節: 疼痛, 腫脹
8. 神経: 髄液の単核球増多, けいれん, 意識障害, 顔面神経麻痺, 四肢麻痺

備考1. 主要症状Aの5は, 回復期所見が重要視される。

2. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹は他の主要症状に比べて発現頻度が低い(約65%)。
3. 本症の性比は, 1.3~1.5:1で男児に多く, 年齢分布は4歳以下が80~85%を占め, 致命率は0.1%前後である。
4. 再発例は2~3%に, 同胞例は1~2%にみられる。
5. 主要症状を満たさなくても, 他の疾患が否定され, 本症が疑われる容疑例が約10%存在する, この中には冠動脈瘤(いわゆる拡大を含む)が確認される例がある。

じもしたので, ステロイド(プレドニン)を点滴に入れましたが効果はありませんでした。

いつまで経っても熱は下がらず, 機嫌が悪く, 食欲がなくなって, 全然食事を摂らず, その間に黄疸が出てきました。

佐地 いまから思えば, 川崎病としては少し奇異な症状ですね(表1, 写真1)。

川崎 そうです。調べると溶血性黄疸です。Coombs testをやったら, 陽性でした。私にとってはいままで経験したことのない特徴的な臨床像です。これは自己免疫性のメカニズムによるのではないかと勝手な想像をしましたが, プレドニンも抗生物質も効果がない。入院後約2週間, 食欲がどんどんなくなっ

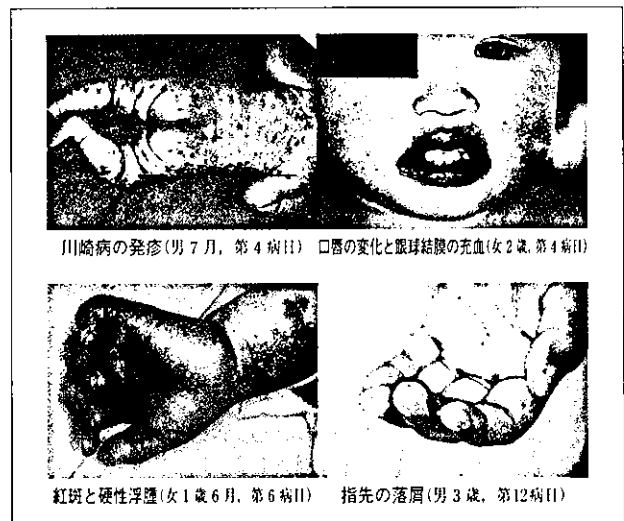


図1 川崎病の特徴 (佐地先生提供)

ていきました。

ところが、2週間を過ぎた時点で、熱が下がってきました。治療の効果とは思えず、自然に熱が下がったのだと思います。熱が下がって1週間くらいしてから、笑顔が出てきて、食欲も出てきました。これで“この子は死なないで済む”と思いました。この患者さんは2月9日に退院し、現在も元気にホテルマンとして働いています。

佐地 手足の皮はいつ頃からむけてきたのですか。

川崎 早い時期からです。クリニカルカンファレンスで、最初に小児科の同僚から、猩紅熱ではないかと質問を受けました。

言われてみますと、高熱、頸部リンパ節の腫脹、イチゴ舌、全身の発疹、手足から皮がポロポロむけるといった症状を持っているのは、まさに猩紅熱です。しかし、第一に発疹の性状が猩紅熱の発疹ではなく、polymorphous erythema(多形紅斑)でした。第二に咽頭培養で溶連菌がまったく出ませんでした。当院に来る前に一度診てもらった先生から抗生物質が処方されていたかどうかは聞いていませんが、処方されたとしても一回だけです。第三に毎日ペニシリン注射をしたけれども、全然熱が下がりませんでした。その3点を、猩紅熱を否定するポイントとして答えたところ、質問した同僚もそれでは猩紅熱とはいえないと納得しました。

その後、ディスクッションが続きました。眼が赤い、口唇が赤くなり、切れて血が出ている。体の発疹も紅斑が主体になっている。Stevens-Johnson症候群の軽いものではないかという意見もありました。しかし、Stevens-Johnson症候群だとしたら目やにが出るはずで、口の中に潰瘍ができたり、体に水疱ができるはずで、ところが、それらの徴候はありません。Stevens-Johnson症候群ではないとすると、ほかにウイルス性感染、特にはしか(麻疹)が疑われましたが、それも否定しました(表2)。

「それではいったい何なのか」と言われるわけですが、わからないからカンファレンスで相談しているわけです(笑)。

表2 川崎病類似疾患

- 猩紅熱(溶連菌感染症)
- Stevens-Johnson症候群
- 若年性関節リウマチ
- Toxic Shock症候群
- 敗血症
- エルシニア感染症
- 麻疹, 風疹, EBウイルス感染症など
- 血清病
- 乳児型結節性動脈周囲炎(IPN)

佐地 他の先生が、とにかく何かの病気に当てはめようという立場なのに対して、川崎先生はどれも当てはまらないという立場だったのですね。

川崎 私はそのとき、この症例はどれにも当てはまらないという強い信念を持っていました。結局、退院時の診断は「診断不明」としました。

佐地 仮の診断名が「診断不明」では納得できませんね。

川崎 そうです。その患者の症状は何だったのだろうと、いつも頭の隅で考えていました。

それから1年後の1962年1月、当直の夜9時頃に近くの病院から電話がありました。

「1歳半の男の子で、敗血症だと思うけれども、ベッドがあったら入院させてくれないか」。

急患室で待っていますと、毛布にくるんだ子どもを抱えて、お母さんが入ってきました。くるんでいた毛布を開いて、顔をのぞきこんで、“あっ”と思ったのです。眼が真っ赤、でも目やにはない。口唇が真っ赤、首のリンパ腺が腫れている。服を脱がすと、体には発疹がある。第1例とそっくりです。

入院していただき、血液培養やいろいろ検査をしたけれども、敗血症の証拠は出ません。その患児に対しても、いろいろな治療を試みましたが効果はなく、結局前の子と似たような経過で、いわば自然治療しました。

皮も同じようにむけましたが、ただ1点、前例と違ったのは、経過中に溶血性黄疸が起こらなかったことです。Coombs testも陰性でした。



佐地 それは少しひっかかりますね。

川崎 第1例目で自己免疫性のメカニズムを疑っていましたが、第2例目で崩れてしまいました。血液培養、のどの培養、みんな陰性でした。ますます原因がわからなくなりました。

.....
学会発表は「非猩紅熱性落屑症候群」
.....

佐地 1962年の第61回日本小児科学会千葉地方会総会、先生ははじめてこの症例について学会で報告されましたね。

川崎 はい。それまでに経験した7例の報告をしました。そのときの演題名が「非猩紅熱性落屑症候群について」です(千葉医学会雑誌 1962; 38: 279)。勝手な疾患名をつけたわけです(笑)。

佐地 そのままを病名にしたわけですね。

川崎 そうです。当時は手の皮がボロボロむけたらまず猩紅熱でしたから、猩紅熱ではないけれども、皮がむけた症候群が7例もありましたと報告したのです。そのときの抄録に、眼が赤いなど、6つの主要症状を全部載せました。でも、病気の原因はよくわからないと。

そのときはほとんど質問がありませんでした。仲間の多い千葉でしたし、私も気楽でした。これがもし東京の地方会だったら、やりこめられて、きっと立ち往生していたでしょう。

佐地 これだけの症例に、症状の特徴がみられても、新しい病気だとは言えないものでしょうか。

川崎 新しい病気とはとても言えませんでした。ですから、非猩紅熱性落屑症候群という勝手な名前で発表したわけです。

それから毎年、同じ症例が入院してきました。僕がこの病気を研究していることは看護師さんたちも知っていましたので、この症状の患者さんは、みな私の受け持ちになったのです。そして、6年間で50例も経験しました。

実は1965年の東日本小児科学会のときに、部長の神前章雄先生の命令で「皮膚粘膜眼症候群(mucocu-

taneous ocular syndrome)」という名で発表しているのです。皮膚粘膜眼症候群は当時文部省の研究班もできていて、東大の眼科の荻原朗教授が研究班をつくっておられた。その論文によれば、皮膚粘膜眼症候群はStevens-Johnson症候群、Behçet病、Reiter症候群の3つのグループに分かれています。そのなかには入らないと思っていましたので、私としては不本意だったのです。

.....
44頁のオリジナル論文の誕生
.....

川崎 ところが、翌1966年の1月頃、神前先生に呼ばれて部長室に行ったら、「川崎君、君の言っている病気はたしかにあるね」とおっしゃられたのです。いままでのものとは違うということ、神前先生は自分で体験して、ようやく認めてくれたわけです。その時点で、私はだいたい研究をまとめていたので、原稿にして神前先生のところに持っていきました。

2~3カ月後、「川崎君、いい論文を書いた」と誉めてくれました。僕はその原稿の著者名に、「川崎富作、神前章雄」の2人の名前を記していましたが、神前先生が「これは君1人でやった仕事だから、僕の名前はいらぬ」と言って、僕の見ている前で、赤鉛筆で神前章雄の文字を消したのです。

佐地 その時代には珍しいですね。そのころは、「僕の名前はなぜ入れないんだ」という時代では？

川崎 ええ。これには感動しました。それから神前先生に指摘されたことは「病名があまりにも散漫で長すぎる」と。実は「発熱、眼球結膜の充血、口唇の発赤・びらん・亀裂、頸部リンパ節腫脹、全身の発疹、紅斑を呈する症候群について」と症状を全部並べていたわけです。それで神前先生がつけてくれたのが、「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」という名前です。

佐地 それが川崎病のオリジナルとして知られる論文「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 1967; 16: 178)ですね。

川崎 そうです。後ろに英文抄録もつけました。実はそのとき、神前先生から絶対にカラー写真を載せなければだめだというアドバイスを受けていたのです。「こんなに長い論文をちゃんと読んでくれる人はいないよ」と。

佐地 たしかにこれは長いですね。

川崎 44ページ、原稿にして二百数十枚です。カラー写真はいっぱい持っていたので、当時のアレルギー学会雑誌事務局であった日本医科大学の木村義民先生のアレルギー免疫学教室に持っていったのです。ところが、カラー写真は前例がないと言う。どうしても載せてもらわないと困ると言ったら、よく検討しますと言われました。結局、掲載してくれることになったのですが、カラーにすると、34万円かかると言われまして。

佐地 ちょっと待ってください。昭和41年ですから、公務員の月給が5～6万円のころですよ。

川崎 私の月給は当時5万円以下でした。ですから困ってしまった。女房に恐る恐る申し出ましたところ、「しょうがないでしょう。それはぜひ出さないよ」と言ってもらい、カラー写真が掲載できたのです。別刷部数200部でした。

佐地 理解ある奥様のおかげというわけですね。しかし、この発表後もまだ川崎病という名称が使われたわけではないですね。

川崎 「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」ですよ。お母さんに「うちの子どもの病名は何ですか」と聞かれたときに長すぎて困ってしまうので、mucocutaneous lymph node syndromeの略称のMCLSと呼ぶようになったわけです。

佐地 先生の論文がアレルギー誌に掲載された頃、日本小児科学会の東京地方会で論争が起っています。

川崎 1967年1月に、自衛隊中央病院の松見富士夫先生が東京地方会で「Stevens-Johnson症候群の3例」を報告しました。それが論争の始まりです。そのときに東京女子医科大学の草川三治先生が、「それは川崎が発表したものと違うのか？」と質問して

います。また虎の門病院の皆川和先生は、それはStill病ではないかと質問しています。

3カ月後の4月の東京地方会でも、聖路加国際病院小児科医長の山本高治郎先生のところから「心炎を合併したStevens-Johnson症候群の1例」という報告が出されました。そのときにも皆川先生は、それはStill病ではないかと聞いています。これに対して山本先生は、「いまわれわれが問題にしているこの症候群は、適当な病名が見当たらないので、仮にStevens-Johnson症候群と使っただけであり、私はStevens-Johnson症候群に固執してはしません」と答えています。

当時、山本先生はすでに20例ほど川崎病症例を経験していて、私が論文にしたものとそっくりな臨床像を抄録に挙げていますが、まだ論文にはしておられませんでした。Stevens-Johnson症候群ではおかしいけれども、そう診断するしかないから、仮にStevens-Johnson症候群として発表されたわけです。そのあと私の「アレルギー」に掲載された原著が山本先生の目にとまり、これだということで、6月の東京地方会では「急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群の臨床知見について」(小児科臨床 1967; 30: 1544)と、初めて川崎病を認める報告をしてくれました。

そのときに神前先生が、いろいろな意見があるので、ぜひ小児科学会でシンポジウムを開きましょうと提案されたのですが、当時は取りあげられず、5年後の1972年に山本先生が理事長代行になるまで、小児科学会では川崎病のシンポジウムは開かれなかったのです。

その後、1974年にPediatric誌に報告(Kawasaki T, et al: Pediatric 1974; 54: 271)したところ、世界的にも反響を呼ぶことになりました。

佐地 そして1978年、WHOで第9回修正国際疾病分類の446.1に初めて採用されたわけですね。原著を発表されてから11年後です。小児科の有名な教科書であるNelsonのTextbook of Pediatricsには、翌年(1979年)の第11版に掲載されました。ようやく国際的な市民権を得たわけですね。



川崎富作先生と川崎病の歴史

1961年(昭和36年)	初めての川崎病患者に出会う
1962年(昭和37年)	第61回日本小児科学会千葉地方会にて川崎病症例7例を「非猩紅熱性落屑症候群」として報告
1967年(昭和42年)	アレルギー誌に「指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴腺症候群：自験例50例の臨床的観察」発表
1970年(昭和45年)	厚生省川崎病研究班発足(班長：神前章雄先生) 第1回全国調査(患者1857人のうち死者26人確認)
1974年(昭和49年)	Pediatric誌に英文にて報告 川崎先生が厚生省川崎病研究班第2代班長に就任
1978年(昭和53年)	WHOの第9回修正国際疾病分類に採用される
1979年(昭和54年)	川崎病の全国的大流行(1回目) NelsonのTextbook of Pediatrics(第11版)に独立した疾患として記載
1980年(昭和55年)	国際小児科学会で初の川崎病シンポジウム(バルセロナ)
1981年(昭和56年)	文部省川崎病研究会発足(班長：小林登先生)
1982年(昭和57年)	川崎病の全国的大流行(2回目) 日本心臓財団・川崎病原因究明委員会発足(委員長：重松逸造先生) 日本心臓財団が一口千円募金開始 川崎病の子供をもつ親の会発足
1989年(平成元年)	AHAでのMemorial Lecture
1990年(平成2年)	川崎病研究情報センター開所
1992年(平成4年)	日本川崎病研究センターに改称
1999年(平成11年)	日本川崎病研究センターが特定非営利活動法人(NPO)として認可される

川崎 Nelsonの第11版に、4分の1ページ程度で記載されました。それもMucocutaneous lymph node syndrome, 括弧して小さくKawasaki diseaseと書いてありました。出世魚ではないけれども、それからだんだん出世して、いまでは2ページ以上になっています。

佐地 しかし、いまだに「原因論に関しては論議が続いている」という表現で書かれていますね。

川崎 1967年の「アレルギー」誌に掲載した原著が載ったときは、日本中から別刷請求が殺到して、200部ではとても足りなくなりました。5部ほど手元に残して、あとはみんな渡してしまいました。別刷はいま1部しか残っていません。

佐地 当時の手書きの原稿はお持ちですか。

川崎 ありません。実は論文が掲載された「アレルギー」の1967年3月号も、僕の手元からなくなっていたのです。ところが数年前、古庄巻史先生から「私が持っているよりあなたが持っているほうが価値が

ある」と言って送っていただきまして、この1冊だけが手元にあります。当時はそんな歴史的なことになるとは、夢にも思わなかったのです。

.....
厚生省川崎病研究班のスタート

佐地 1970年(昭和45年)に日本で最初の研究班が、厚生省でつくられます。これはどのような経緯だったのですか。

川崎 川崎病の原著は1967年(昭和42年)の「アレルギー」誌の3月号ですが、実際は5月に出ています。そして翌年から、各地方会でもいろいろな症例報告が出始めます。

佐地 ちなみに私ども東邦大学の第1例は1967年に入院し、現在の月本一郎教授が主治医でした。

川崎 症例報告が多く出てきたことから、神前先生が厚生省に申請して研究班をつくり、全国的な調査を行うべきだと言われました。1969年の2月頃に申請

書をもらいまして、そういうものを書いた経験もないので四苦八苦して、ようやく締切日の3月31日に間に合わせて、厚生省に提出しました。ところが7月頃、不採用という通達がはがきで来ました。

佐地 最初はだめだったのですか、

川崎 そうです。あんなに苦労し

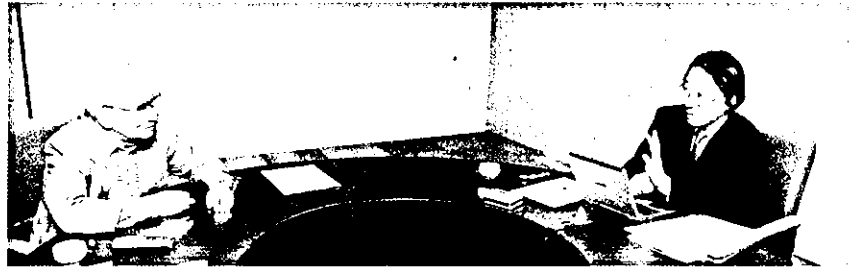
て申請書を書いたのに、はがき1枚で不採用です。二度と申請しないと心に誓いました。

ところが翌年、また神前先生に申請しなさいと言われました。私が二度と出す気持ちはありませんと言ったら、「君、都営住宅だって1回や2回の申請では通りはしないんだ。1回や2回で諦めてはだめだよ」。そう諭されまして、そう言われれば確かにそうだなと思直したのです。

そこで私は考えたのです。受付にただ置いてくるだけではなく、一度責任者に会ってみよう。それで、朝8時半頃に厚生省の大臣官房科学技術参事官室の前に行きました。ところが、9時になっても誰も来ない。ようやく9時半頃、鍵を開けて入る人がいるので、あとについて入ったら、「何のご用ですか」と言われました。「実は研究費の請求に」と言いますと、私の顔をじろっと見て、「お座りなさい」。それが参事官の加倉井駿一氏でした。

加倉井氏はとても丁寧に話を聞いてくれました。私は原著やその後の地方会の発表、たくさんカラー写真を持っていったので、それを広げて説明しました。すると、「疫学調査はされましたか」と聞かれました。私はそんなことは全然考えていませんでした。加倉井氏は、「公衆衛生院の疫学部に重松逸造という方がいます。熱心な先生ですから、ぜひ重松先生に会ってください」と言われました。

病院に戻り、神前先生に報告したら、すぐに行っ
てこいと。重松先生に電話をして、その日の6時過ぎに伺いました。重松先生は、加倉井氏と同じようにじっと聞いていて、「おもしろそうですね」と言われ、「しかし、いまから昭和45年度の研究費はとて



も間に合いませんよ。厚生省のこういう研究費はほとんど前の年に決まっています。1年遅れ、2年遅れのつもりでやったらどうですか」。そう話されたときに、電話が鳴ったのです。重松先生が電話を取って、「ああ、いまここにみえていますよ」と。電話のあと、重松先生は「加倉井君が電話をかけてきたところを見ると、彼には研究費の腹づもりがあるに違いない。では、やりましょうか」。

それからは重松先生の独壇場で、申請書作りに私も何回も通いました。そうしたところ、昭和45年度の厚生省科学参事官室の医療研究助成補助金でトップの200万円がつかしました。そしてその年に第1回の疫学調査を行ったわけです。

佐地 その全国調査で突然死例が現れたわけですね。

川崎 そうです。第1回の全国調査に当たり、重松提案でまず「診断の手引き」を作成しました。そこでは後遺症を残さず、同胞発生をみない、つまり予後がいいと記されています。ところが、1970年の全国調査で1,857例中26例も突然死例が確認されたのです。これは大変だということで、その年の11月、突然死例を経験した先生方に東京に集まってもらい検討会を開いたところ(神前章雄：小児科臨床 1971；24：2545)、診断の手引きの臨床像は間違いないが、心臓死するという事実が明らかになったのです。

川崎病と冠動脈瘤

佐地 いよいよ心臓病としての顔が現れてきました。

川崎 そうです。解剖例が4例ありましたが、その