

表 階層化した関連解析結果

冠動脈合併症の有無

Japanese (case-control association analysis)

| samples         | genotype |     |    | $\chi^2$ | P      | OR   | 95% CI    |
|-----------------|----------|-----|----|----------|--------|------|-----------|
|                 | GG       | GC  | CC |          |        |      |           |
| KD with CALs    | 61       | 44  | 2  | 12.4     | 0.0044 | 2.05 | 1.37~3.08 |
| KD without CALs | 172      | 94  | 12 | 13.4     | 0.0025 | 1.68 | 1.27~2.21 |
| control         | 756      | 249 | 29 |          |        |      |           |

U. S. (TDT)

| samples         | n   | T/U   | $\chi^2$ | P       | OR   | 95% CI    |
|-----------------|-----|-------|----------|---------|------|-----------|
| KD with CALs    | 108 | 37:11 | 14.1     | 0.00018 | 3.36 | 1.72~6.59 |
| KD without CALs | 100 | 27:18 | 1.8      | 0.18    | 1.50 | 0.63~2.72 |

IVIG治療抵抗性の有無

U. S. (TDT)

| samples        | n   | T/U   | $\chi^2$ | P      | OR   | 95% CI     |
|----------------|-----|-------|----------|--------|------|------------|
| IVIG resistant | 37  | 14:3  | 7.1      | 0.0076 | 4.67 | 1.34~16.24 |
| IVIG responder | 138 | 39:22 | 4.7      | 0.030  | 1.77 | 1.05~2.99  |

上段が冠動脈合併症の有無で階層化した結果、下段がIVIG治療抵抗性の有無で階層化した結果。冠動脈疾患の有無によりオッズ比 (OR) が日本人では1.68から2.05へ、米国人では1.50から3.36へ高くなることわかった。下段のIVIG治療抵抗性の有無では、治療が効果的であった群はオッズ比が1.77であるのに対し、抵抗群では4.67と高くなる

では、Wangらの川崎病の急性期にCD4<sup>+</sup>T細胞上におけるCD40Lの発現が亢進しているとの報告<sup>4)</sup>があり、CD40L遺伝子が、われわれの検出した連鎖領域のピーク近傍に局在することから、この遺伝子が関与していると考え解析をした。その結果、イントロン4にあるSNPの関与を示すことができた<sup>5)</sup>。

7, 12, 19の3染色体領域は同時に解析を進め、そのうち今回、19番染色体領域に存在するinositol 1, 4, 5-triphosphate 3-kinase C (ITPKC) が感受性遺伝子であることがわかった<sup>6)</sup>。

### ITPKC遺伝子の機能と発症への関与

ITPKCはイノシトール三リン酸 (IP3) を基質とするリン酸化酵素であり、IP4を生成する。IP3は小胞体および細胞外からカルシウムを動員し、細胞内カルシウム濃度を高める。ITPKCはIP3をIP4にすることでIP3濃度を下げ、以後のシグナル伝達を抑えると考えられる。抗原提示

を受けたT細胞では、細胞内カルシウム上昇が引き金となり、カルモジュリンなどを介して、nuclear factor of activated T cells (NFAT) 系の脱リン酸化を促し、活性化したNFATが核内に移行してIL2などのサイトカイン遺伝子の転写を促進する。われわれは、この一連の反応が川崎病発症において、全身性の炎症につながるメカニズムではないかと考えている。ITPKCにはA, B, Cのイソ酵素が存在するが、白血球内で刺激に有意に反応しているのはITPKCである。

さらに、機能に関与しているSNPはイントロン1に存在し、リスクの高くなる遺伝子型ではスプライシングに影響することで、遺伝子の発現が低下することを明らかにした。すなわち、ある種の抗原提示が行われると、原因SNPによりITPKCの機能が抑えられた個体では、IL2などのサイトカイン産生が促進され、T細胞活性化がおこると考えている。実際、川崎病では他の発熱性感染症に比べてIL2が高値であること

が知られており、この仮説を支持していると思われる。

## 責任SNPと冠動脈病変およびIVIG治療抵抗性

次に、責任SNPが冠動脈合併症の有無およびIVIG治療抵抗性に関与しているのではないかと考え、解析症例を階層化し、関連解析を行った(表)。

その結果、冠動脈合併症のおこった川崎病の症例を疾患群とした関連解析で、リスクを高める遺伝子型では、日米の双方の検体で、冠動脈疾患のなかった症例を疾患群とした場合に比しオッズ比が高くなることがわかった。また、IVIG治療抵抗性群では、効果的だった症例を疾患群とした場合に比べてオッズ比が高くなることを見出した。これらの結果は、原因SNPが冠動脈合併症およびIVIG治療への抵抗性に関与している可能性を示唆している。

## おわりに

これまで、原因のわからなかった川崎病を対象に、ゲノム全体を対象とした人類遺伝学的手法で、疾患感受性遺伝子を見つけ出すことに成功した。臨床的に重要な合併症である冠動脈疾患の発生と、一部にみられるIVIG治療抵抗性に関連していることがわかり、個別化医療につながる可能性があることがわかった。

## 文献

- 1) 中村好一：川崎病の疫学的特徴。日本臨牀 66: 229-234, 2008
- 2) Holman RC et al.: Kawasaki syndrome in Hawaii.

## サイドメモ

### 川崎病のなぞ

川崎病は、川崎富作博士が臨床医として働いていた日赤中央病院(現日赤医療センター)で発見された。1例目は、1961年、臨床小児科医として10年目に、一度も経験したことがない症例として遭遇した。翌年、当直現場で同じ症状の患者さんに出会い、新しい疾患だと確信したとのことである(日本臨牀66:225-228, 2008)。原著を発表した1967年の3年後より、厚生省研究班が組織され、現在まで疫学がかかわってきているため、患者発生の推移が確実に把握できている。患者数は、3回の大流行があったものの右肩上がりが増加している。これらの事実から、比較的最近、発生してきた疾患であることがわかる。なぜ、増加してきているのかまったくわからない。遺伝要因は変化しないので、環境要因であることは間違いない。同様のことはアレルギー疾患、Crohn病などでもいえる。感染症の関与が強く疑われるにもかかわらず、病原体がいまだに同定できていないのも不思議である。

*Pediatric Infect Dis J*, 24:429-433, 2005

- 3) Onouchi Y et al.: A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet* 52:179-190, 2007
- 4) Wang CL et al.: Expression of CD40 ligand on CD4<sup>+</sup> T-cells and platelets correlated to the coronary artery lesion and disease progress in Kawasaki disease. *J Pediatr* 146:662-667, 2005
- 5) Onouchi Y et al.: CD40 ligand gene and Kawasaki disease. *Eur J Hum Genet* 12:1062-1068, 2004
- 6) Onouchi Y et al.: ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nature Genet* 40:35-42, 2007

## 著者連絡先

〒260-8670 千葉市中央区支鼻1-8-1

千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学  
羽田 明

## 川崎病の遺伝的素因

尾内善広\*

Yoshihiro Onouchi

### はじめに

川崎病はその発見から 40 年以上経過した現在においても、その原因は解明されていない。われわれのグループでは川崎病の発症や重症化に関する遺伝素因に着目し、そのもととなっている遺伝子多型の研究を行っている。本稿では、これまでの川崎病の遺伝素因に関する遺伝子多型研究を概説し、今後の展望について論じたい。

### I. 川崎病の遺伝的素因を示唆する疫学データ

わが国における川崎病の年間発症数は増加傾向を続けており、近年では 10000 人/年をこえるとされる。過去に全国規模の流行をみたことや流行の移動が観察されたことより、川崎病の病因に何らかの感染因子が関与していることが疑われる。一方、わが国の川崎病罹患率は欧米と比較して 10~20 倍高いことが知られている。台湾や韓国でも日本に次ぐ高い罹患率を有することや、ハワイ在住の日系人の間でも本土と同程度に罹患がみられることは、それが生活習慣や地理的な要因ではなく、民族が共有する遺伝的背景が関係していることを示唆している。また、同胞罹患率が高いことも知られており、川崎病の同胞再発危険率 ( $\lambda_s$ ) は約 10 である。また近年、川崎病罹患児の親に関する調査から川崎病親子例が多いことも報告されている。このように、川崎病の病因には環境の変化や感染因子などの外的要因と年齢や遺伝素因な

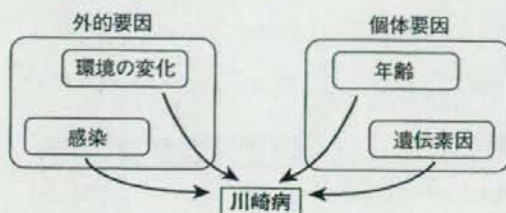


図 1 多因子疾患である川崎病  
川崎病はさまざまな要因が関与する多因子疾患であると考えられる。

ど個体要因が複雑に関与しているものと考えられる (図 1)。個人のあるいは民族の川崎病への罹患しやすさ (感受性) の違いは、単一のまれな遺伝子異常によるものではなく、集団にありふれて存在する複数の遺伝子多型 (主として一塩基多型: SNP) によって形成される体質であると考えのが妥当である。

### II. これまでに行われた遺伝子研究

#### 1. 候補遺伝子アプローチ

##### 1) HLA

human leukocyte antigen (HLA) は 6 番染色体短腕 (6p21) に位置し、その多型が直接に、あるいは近傍の HLA 以外の遺伝子多型との連鎖不平衡の結果としてさまざまな疾患と相関を示す。この領域の多型は集団による種類や頻度の違いが大きく、しばしば人種・民族特異的な相関がみられる。川崎病の特徴である罹患率の人種差や、おそらく感染を契機として惹起される免疫系が活性化した病態などは HLA の関与を疑わせる証拠である。川崎病と HLA との関連については、川崎病の遺伝素因に関する研究としては最も古く、1970 年代

\* 理化学研究所ゲノム医科学研究センター循環器疾患研究チーム

[〒230-0045 横浜市鶴見区末広町 1-7-22]

E-mail : onouchi@src.riken.jp

表 1 川崎病との相関が検討された HLA ハプロタイプ  
相関ありとする報告

| ハプロタイプ         | 患者/対照   | 文献             | 人種・民族  |
|----------------|---------|----------------|--------|
| Bw22J          | 32/76   | Matsuda (1977) | 日本人    |
| Bw22J2, Bw15   | 205/500 | Kato (1978)    | 日本人    |
| Bw51           | 23/244  | Krensky (1981) | 米白人    |
| Bw51           | 12/90   | Keren (1982)   | イスラエル人 |
| Bw44 (流行期)*    | 23/246  | Krensky (1983) | 米白人    |
| Bw44 (流行期)     | 16/608  | Kaslow (1985)  | 米白人    |
| DRB3*0301**    | 21/200  | Barron (1992)  | 米白人    |
| B35, B37, Cw09 | 74/159  | Oh (2008)      | 韓国人    |

相関なしとする報告

| ローカス (検討したハプロタイプ数)                        | 患者/対照   | 文献            | 人種・民族 |
|---|---------|---------------|-------|
| DRB1 (41), DQA1 (7), DQB1 (13), DPB1 (17) | 25/209  | Fildes (1992) | 米白人   |
| DRB1 (35)                                 | 145/331 | Huang (2007)  | 台湾人   |

\* 多重検定の補正後有意性は消失

\*\* 米国内の別地域での再現性はなかったとしている。

後半から血清型での検討がなされた。最近では、DNA 解析により決定した遺伝子型での検討結果が報告されている。表 1 に、これまでに報告された HLA と川崎病の関連解析の結果をまとめる。残念ながら、一部の自己免疫性疾患にみられるような共通した型との強い相関は見出されていない。筆者らが行った罹患同胞対解析によっても、6p21 領域に連鎖の傾向はみられなかった。しかしながら、川崎病の引き金となりうる病原体が単一ではないという説や、また流行期には HLA の特定の型を有する患者が多いという報告も考慮すれば、罹患した季節、地域、年齢などによる階層化が HLA と川崎病の関連を解明する鍵となる可能性があると考えられる。

## 2) サイトカイン遺伝子

川崎病の急性期にはさまざまな炎症性サイトカインの上昇がみられ、病態形成に深く関与してい

る。サイトカイン遺伝子の発現や機能に影響を及ぼす遺伝子多型は、川崎病の罹患感受性や罹患した際の重症化に関連する可能性が高く、検討が多くなされている。腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) は主としてマクロファージより分泌され川崎病の急性期に高値であることが知られている。好中球の走化や血管透過性の亢進などが川崎病の病態と関連すると考えられ、最近では TNF- $\alpha$  に対するモノクローナル抗体製剤の有効性も明らかとなってきた。TNF- $\alpha$  には、転写に影響を与えられ考えられるプロモーター領域の一塩基多型 (-238 G/A, -308 G/A) があり、川崎病の罹患感受性、冠動脈瘤形成、ガンマグロブリン抵抗性のリスクとの関連が調べられている。Burns ら<sup>1)</sup>は川崎病の病態に注目し選択した 58 遺伝子の 95SNP について伝達不平衡試験によるスクリーニングを行い、IL-4 遺伝子のプロモーター領域の SNP と川崎病との相関を報告した。IL-4 はナイーブ T 細胞を Th2 系のヘルパー T 細胞へ分化させる作用のあるサイトカインであり、急性期川崎病での高値が報告されている。そのほか IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, そして IL-1 $\beta$  のアンタゴニストである IL-1Ra などのサイトカイン遺伝子の多型がこれまでに検討されている。

血管内皮成長因子 (VEGF) は血管内皮に発現する受容体 (VEGFR-1, VEGFR-2) に結合し血管透過性を亢進させる作用があり、川崎病の病態との関連が注目されている。日本、オランダ、台湾のグループがその多型と川崎病との相関を検討し報告している。そのほかケモカイン (MCP-1, CCL3L1), ケモカイン受容体 (CCR2, CCR3, CCR5, CX3CR1, CXCR1, CXCR2) が候補遺伝子として調べられた。

## 3) その他の候補遺伝子

血管リモデリングに関係する分子は川崎病の病態と関わりが深いとされる。アンジオテンシン変換酵素, アンジオテンシノーゲン, NO 合成酵素, マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP2, MMP3, MMP9, MMP12, MMP13) やその阻害因子 (TIMP2) などの多型と、川崎病の発症や冠動脈瘤リスクとの相関が検討されている。微生物表面の共通構造 (pathogen-associated molecular patterns : PAMPs)

表 2 これまでに川崎病との関連が検討された候補遺伝子

| 遺伝子           | ローカス          | 形質                  | 文献  |
|---------------|---------------|---------------------|---|
| ACE           | 17q23         | 川崎病罹患感受性<br>冠動脈病変形成 | Wu (2004), Fukazawa (2004)*, Shim (2006)<br>Takeuchi (1997), Fukazawa (2004), Wu (2004)*,<br>Shim (2006)* |
| AGTR1         | 3q21-q25      | 冠動脈病変形成             | Fukazawa (2004)   |
| CCL3L1        | 17q11.2       | 川崎病罹患感受性            | Burns (2005)  |
| CCR5          | 3p21          | 川崎病罹患感受性            | Burns (2005), Breunis (2007), Jhang (2008)  |
| CD14          | 5q31.1        | 冠動脈病変形成             | Nishimura (2003)  |
| CD40L         | Xq26          | 冠動脈病変形成             | Onouchi (2004), Huang (2008)*   |
| CRP           | 1q21-q23      | 川崎病罹患感受性<br>冠動脈病変形成 | Cheung (2008)<br>Cheung (2008)*   |
| eNOS          | 7q36          | 冠動脈病変形成             | Khajooe (2003)*   |
| FCGR2Aa       | 1q22          | 冠動脈病変形成             | Taniuchi (2005), Biezeveld (2007)*  |
| HMOX1         | 22q12         | 川崎病罹患感受性            | Kanai (2003)*   |
| IL-1 $\beta$  | 2q14          | 川崎病罹患感受性            | Wu (2005)*  |
| IL-1Ra        | 2q14.2        | 川崎病罹患感受性            | Wu (2005)   |
| IL-4          | 5q31.1        | 川崎病罹患感受性            | Burns (2005), Wu (2005)*, Huang (2008)*   |
| IL-6          | 7p21          | 川崎病罹患感受性            | Sohn (2001)*  |
| IL-10         | 1q31-q32      | 冠動脈病変形成             | Jin (2007)  |
| IL-18         | 11q22.2-q22.3 | 川崎病罹患感受性            | Hsueh (2008)  |
| INOS          | 17cen-q11.2   | 冠動脈病変形成             | Khajooe (2003)*   |
| LTA           | 6p21.3        | 川崎病罹患感受性            | Quasney (2001)  |
| MBL           | 10q11.2-q21   | 冠動脈病変形成             | Biezeveld (2003), Biezeveld (2006)  |
| MCP-1         | 17q11.2-q12   | 川崎病罹患感受性            | Jibiki (2001)*  |
| MICA          | 6p21.3        | 冠動脈病変形成             | Huang (2000)  |
| MMP13         | 11q22.3       | 冠動脈病変形成             | Ikeda (2008)  |
| MMP3          | 11q23         | 冠動脈病変形成             | Park (2005), Ikeda (2008)*  |
| MTHFR         | 1p36.3        | 冠動脈病変形成             | Tsukahara (2000)  |
| PLA2G7        | 6p21.2-p12    | $\gamma$ グロブリン応答性   | Minami (2005)   |
| SLC11A1       | 2q35          | 川崎病罹患感受性            | Ouchi (2003)  |
| TIMP2         | 17q25         | 冠動脈病変形成             | Furuno (2007)   |
| TNF- $\alpha$ | 6p21.3        | 川崎病罹患感受性            | Kamizono (1999)*, Ahn (2003)*, Chien (2003)*,<br>Cheung (2008)  |
| UGT1A1        | 2q37          | 冠動脈病変形成<br>川崎病罹患感受性 | Quasney (2001), Cheung (2008)*<br>Kanai (2003)*   |
| VEGF          | 6p12          | 川崎病罹患感受性            | Breunis (2006), Hsueh (2008), Huang (2008)*   |
| VEGF          |               | 冠動脈病変形成             | Kariyazono (2004), Huang (2008)*  |
| VEGFR2        | 4q12          | 冠動脈病変形成             | Kariyazono (2004)   |

\* 関連を否定する内容の報告。

を認識する自然免疫におけるパターン認識受容体 (pattern recognition receptors: PRRs) であるマンノース結合レクチン, CD14 (それぞれマンノース, LPS を認識) と冠動脈病変との相関が報告されている。これまでに検討された候補遺伝子について表 2 にまとめた。

## 2. 全ゲノムアプローチ

候補遺伝子アプローチとは対照的に, マッピン

グデータに基づく位置情報を頼りに感受性遺伝子を広く全ゲノムから探索する戦略を全ゲノムアプローチとよぶ。筆者らはマイクロサテライトマーカーを用いた全ゲノム連鎖解析と SNP を用いた連鎖不平衡解析を組み合わせる戦略を初めて川崎病に適用した。

連鎖解析は疾患家系において遺伝マーカーの伝わり方を調べ, 原因遺伝子 (疾患) と連鎖している染色体領域を特定するポジショナルクローニン

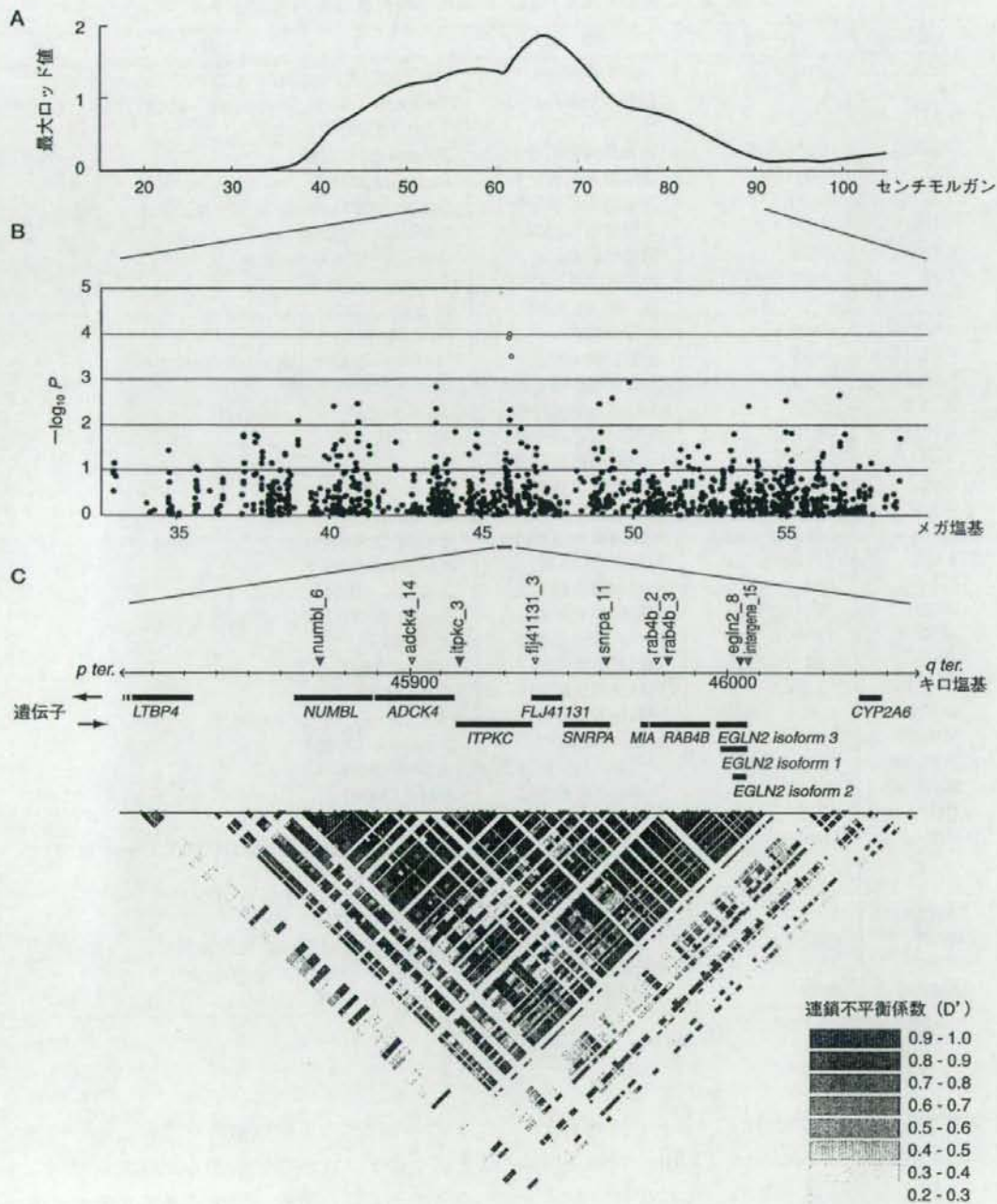


図 2 ポジショナルクローニングによる川崎病感受性遺伝子 ITPKC の発見

- A: 罹患同胞対解析にて 19 番染色体長腕上に認められた連鎖の傾向。65 センチモルガン付近にピーク (最大ロッド値 1.86) が存在する。
- B: 連鎖のピーク付近の 1222 か所の SNP について行ったケースコントロール解析の結果。川崎病 94 人、対照 564 人の相関解析にて 46 メガ塩基近傍に強い相関を示す 3 つの SNP (白い点) の存在が示された。
- C: 連鎖不平衡ブロック内の遺伝子と川崎病と相関を示した多型。8 つの遺伝子が含まれる約 150 キロ塩基の連鎖不平衡ブロック内に、合計 9 つ強い連鎖不平衡にあり川崎病と相関する SNP が存在した。白い矢頭はスクリーニングで見出された 3 つの SNP、網かけの矢頭はブロック内の探索で新たに見出された 6 つを表す。

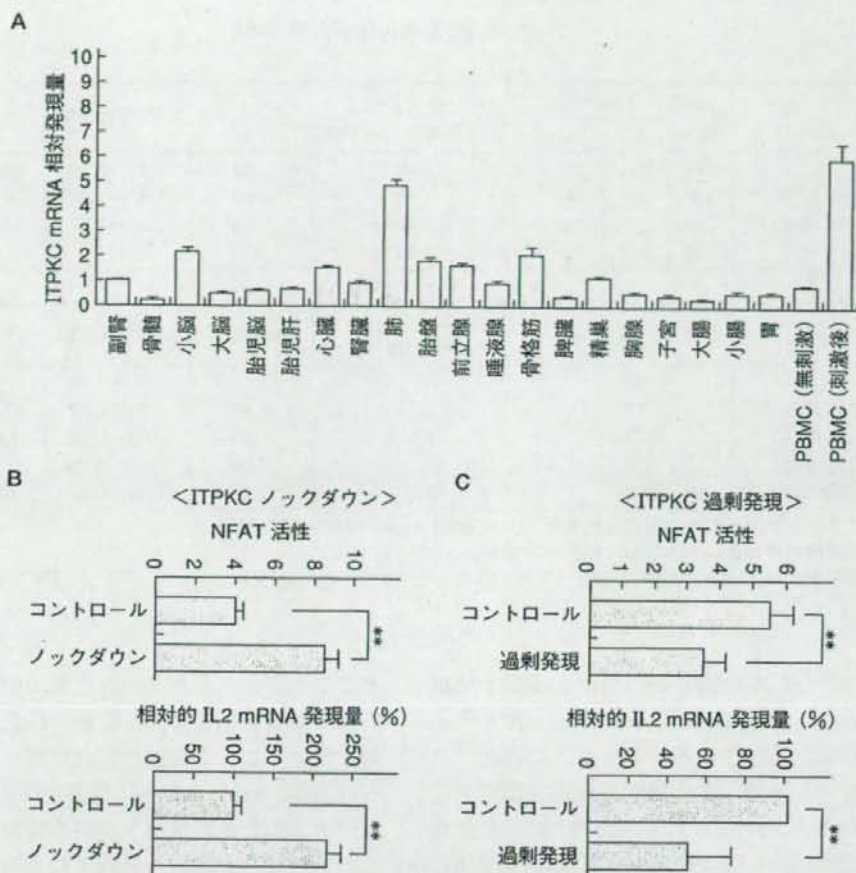


図 3 ITPKC 遺伝子の機能解析

A: さまざまな臓器における ITPKC の発現。各臓器における ITPKC mRNA の発現をベータアクチンを内部標準として使用した定量 PCR 法で比較。肺や骨格筋などに相対的に高い発現がみられる。末梢血単核球 (PBMC) をイオノマイシンと phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) で活性化させると ITPKC の発現は強く誘導される。

B, C: ITPKC の発現量を操作した際の Jurkat 細胞における NFAT の活性化と IL-2 mRNA 発現の変化。ITPKC を RNA 干渉によってノックダウンさせると NFAT の活性、IL-2 の発現が上昇し (B)、過剰に発現させると、逆に NFAT 活性および IL-2 の発現は低下した (C)。NFAT の活性は NFAT 結合配列を用いたルシフェラーゼアッセイにて、IL-2 mRNA 発現は定量 PCR 法にて測定した。

\*\* t 検定による  $P < 0.05$

グの手法である。川崎病はその発見から 40 年と歴史が浅く、多くの既往者が存在する大家系は認められないが、比較的同胞発症の頻度が高いため罹患同胞対解析という連鎖解析が適していた。われわれは日本川崎病研究センター、自治医科大学の公衆衛生学教室の協力のもと、日本全国より 80 組をこす川崎病同胞およびその家族の協力を得、約 400 か所のマイクロサテライトマーカーの遺伝子型の決定を行い、同胞間での型的一致状況を解

析した。その結果、合計 10 か所の染色体領域で連鎖の傾向、すなわち川崎病感受性遺伝子の存在する可能性を見出すことに成功した<sup>2)</sup>。続いてデータベースより各連鎖領域に存在する SNP の情報を得、ケースコントロール相関解析により SNP のスクリーニングを体系的に行った。その結果、19 番染色体長腕約 46Mb の位置に川崎病と非常に強く相関する SNP のクラスターが存在することがわかった (図 2)。米国人でも、共通に川崎病と相関

表 3 itpkc\_3 と川崎病との関連

| 日本人            | itpkc_3 遺伝子型 |     |    | 合計   | C アレルを<br>有する人の割合 | オッズ比* | 95%信頼区間   | $\chi^2$ 値 | P 値                  |
|----------------|--------------|-----|----|------|-------------------|-------|-----------|------------|----------------------|
|                | GG           | GC  | CC |      |                   |       |           |            |                      |
| 川崎病            | 376          | 234 | 27 | 637  | 41%               | 1.89  | 1.53~2.33 | 35.8       | $2.2 \times 10^{-9}$ |
| 川崎病 (CAL 陽性)** | 61           | 44  | 2  | 107  | 43%               | 2.05  | 1.37~3.08 | 12.4       | 0.00044              |
| 川崎病 (CAL 陰性)** | 172          | 94  | 12 | 278  | 38%               | 1.68  | 1.27~2.21 | 13.4       | 0.00025              |
| 対照             | 756          | 249 | 29 | 1034 | 27%               |       |           |            |                      |

| アメリカ人***      | 伝達した C アレル | 伝達しなかった<br>C アレル | オッズ比 | 95%信頼区間    | $\chi^2$ 値 | P 値     |
|---------------|------------|------------------|------|------------|------------|---------|
| 川崎病           | 64         | 30               | 2.13 | 1.38~3.29  | 12.3       | 0.00045 |
| 川崎病 (CAL 陽性)  | 37         | 11               | 3.36 | 1.72~6.59  | 14.1       | 0.00018 |
| 川崎病 (CAL 陰性)  | 27         | 18               | 1.50 | 0.63~2.72  | 1.8        | 0.18    |
| 川崎病 (IVIG 不応) | 14         | 3                | 4.67 | 1.34~16.24 | 7.1        | 0.0076  |
| 川崎病 (IVIG 有効) | 39         | 22               | 1.77 | 1.05~2.99  | 4.7        | 0.030   |

\* 各グループと対照群との間の優性遺伝モデル (GG vs GC+CC) での相関。

\*\* 臨床情報の伴わないサンプルは検討から除外。

\*\*\* 川崎病患者およびその両親 209 組 (うち 106 は非ヒスパニック系白人) について行った伝達不平衡試験の結果。

する領域に絞り込んで遺伝子や SNP の機能を解析していったところ、イノシトール 3 リン酸キナーゼ C (ITPKC) 遺伝子のイントロン 1 に存在する SNP (itpkc\_3) が機能的な感受性責任多型であることがわかった。ITPKC はわれわれの調べにより T 細胞が活性化する際に発現が誘導され (図 3 A), イノシトール 3 リン酸をリン酸化してイノシトール 4 リン酸へと変換することにより転写因子 nuclear factor of activated T cells (NFAT) を介したシグナル伝達を負に調節している因子であることが明らかとなった (図 3 B)。また, itpkc\_3 はイントロン 1 の 9 番目の塩基が G から C へと置換する SNP であるが, 感受性アレル (C) の場合イントロン 1 のスプライシングの効率が低下することにより, 無効な転写産物が増え ITPKC の機能が低下するメカニズムも解明した<sup>3)</sup>。ITPKC の機能低下により NFAT が制御するサイトカイン産生 (IL-2 など) が亢進し, T 細胞の過剰な活性化が惹起されると予想される。ITPKC はこれまで免疫応答の調節に重要な遺伝子であるとは認識されておらず, まさに全ゲノムアプローチの利点が出た成果であった。itpkc\_3 は冠動脈病変やガンマグロブリンに対する奏功性と相関する傾向もみられ (表 3), 川崎病の重症化を予測するマーカーとな

りうると考え, 現在前向き研究での確認を行っている。ある遺伝子多型が複数の疾患の感受性に関連していることが自己免疫性疾患などではよくみられるが, itpkc\_3 や今後見出される川崎病感受性遺伝子多型と他の疾患との関連について調べていくことにより, 感受性遺伝子による新しい疾患分類上の川崎病の位置づけがみえてくるかもしれない。

#### おわりに

ヒトゲノムシーケンスの解読, 国際 HapMap プロジェクトによる人種別の SNP の頻度や連鎖不平衡に関するデータ公開は多因子疾患に対する全ゲノムアプローチをきわめて現実的なものとした。50~100 万か所の SNP を 1 枚の DNA チップの上で一度にタイピングするプラットフォームも普及が進み, 相関解析をゲノムワイドに行う genomewide association study (GWAS) が主流になりつつある。現在, われわれや海外のグループが川崎病の GWAS を行っており, これから数年の間に複数の感受性遺伝子が明らかになると考えている。そこから生じたこれまでにない視点からの観察により川崎病の病態に関する理解が深まることも期待できる。一方, 候補遺伝子アプローチに



においても上述のゲノムリソースは恩恵となろう。すなわち“候補多型”のみの解析でなく連鎖不平衡の情報に基づき選出した、ハプロタイプを代表する SNP (タグ SNP) をスクリーニングする手法が推奨される。全ゲノムアプローチにて見出された知見を軸とした新たな候補遺伝子の設定も有効になると思われる。コストや罹患率の面で規模を大きくし辛い点はあるものの、候補遺伝子アプローチと全ゲノムアプローチとが相補的に機能することにより、川崎病の遺伝素因の全貌を詳らかにし、病因の究明や重症化の予測に役立つことを期待してやまない。

#### 文献

- 1) Burns JC, Shimizu C, Shike H, et al : Family-based association analysis implicates IL-4 in susceptibility to Kawasaki disease. *Genes Immun* 6 : 438-444, 2005
- 2) Onouchi Y, Tamari M, Takahashi A, et al : A genome-wide linkage analysis of Kawasaki disease : evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet* 52 (7) : 179-190, 2007
- 3) 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

### お詫びと訂正

雑誌『小児内科』40巻9号 清野富久江先生の論文1448ページ・図11凡例に下記の通り誤りがございましたのでお詫びをして訂正を致します。

#### 【誤】

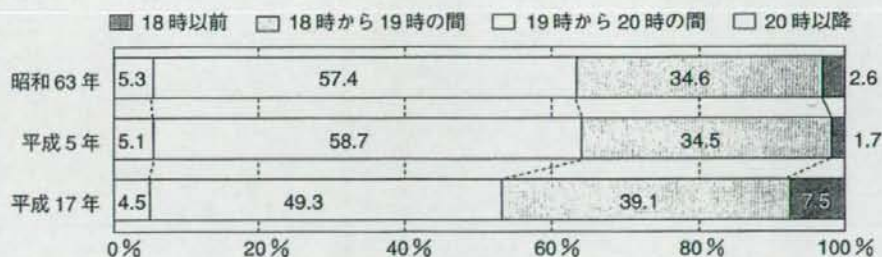


図 11 夕食時間の年次推移 (小中学生)



#### 【正】



図 11 夕食時間の年次推移 (小中学生)

## 高度に肝逸脱酵素の上昇を来した川崎病急性期症例の臨床的検討

和歌山県立医科大学小児科<sup>1)</sup>、社会保険紀南病院小児科<sup>2)</sup>、昭和大学横浜市北部病院循環器センター<sup>3)</sup>

末永 智浩<sup>1)</sup> 鈴木 啓之<sup>1)</sup> 浜田 昌一<sup>1)</sup> 武内 崇<sup>1)</sup>  
吉川 徳茂<sup>1)</sup> 南 孝臣<sup>2)</sup> 上村 茂<sup>3)</sup>

## 高度に肝逸脱酵素の上昇を来した川崎病急性期症例の臨床的検討

和歌山県立医科大学小児科<sup>1)</sup>, 社会保険紀南病院小児科<sup>2)</sup>, 昭和大学横浜市北部病院循環器センター<sup>3)</sup>

末永 智浩<sup>1)</sup> 鈴木 啓之<sup>1)</sup> 洪田 昌一<sup>1)</sup> 武内 崇<sup>1)</sup>  
吉川 徳茂<sup>1)</sup> 南 孝臣<sup>2)</sup> 上村 茂<sup>3)</sup>

### 要 旨

川崎病急性期における、病初期の肝逸脱酵素高度上昇例について後方視的に臨床的検討を加えた。平成12年1月からの4年間に当院及び関連8病院に川崎病の診断で第4病日までに入院した117例につき、血清ASTもしくはALTの最高値が300IU/l以上を示した24例を高度上昇群、残りの93例を対照群とし、性・発病時月齢・入院時原田スコア・有熱期間・ガンマグロブリン(以下IVIG)の投与開始病日・追加投与の有無・総投与量・冠動脈病変(以下CAL)の有無について統計学的に検討した。高度上昇群の肝逸脱酵素は24例中23例で初回検査時に最高値を示し、経過中急速に低下し正常化した。対照群との比較では性・発病時月齢・原田スコア・有熱期間・IVIG投与開始病日で有意差を認めなかったが、IVIG追加投与は高度上昇群で24例中9例(37.5%)、対照群ではIVIGを投与した83例中14例(16.9%)で統計学的に有意差を認めた( $p=0.0463$ )。また総投与量も高度上昇群が有意に多かった。CALは高度上昇群で24例中4例(16.7%)、対照群93例中3例(3.2%)で統計学的に有意差を認めた( $p=0.0317$ )。川崎病病初期に肝逸脱酵素が高度に上昇する症例は少なからず潜在し、IVIG不応例やCAL合併例が多くリスクが高い。

キーワード: 川崎病, 肝逸脱酵素, ガンマグロブリン, 冠動脈病変

### はじめに

川崎病急性期の初期に肝逸脱酵素の上昇を認めることは珍しくない<sup>1)~4)</sup>が、高度に上昇を来す例は比較的稀である<sup>5)</sup>とされている。当院および関連8病院で経験した川崎病肝逸脱酵素高度上昇例について後方視的に臨床的検討を加えたので報告する。

### 検 討 1

#### 対象

平成12年1月から平成15年12月の間に、当院、社会保険紀南病院、国保日高総合病院、和歌山労災病院、公立那賀病院、橋本市民病院、有田市立病院、海南市民病院、済生会有田病院の9病院で経験した川崎病196例を対象とした。

#### 方法

上記196例の血清AST及びALTの経過中の最高値を検討し、それぞれの90パーセントイル値を求めた。次に90パーセントイル値に基づいて196例を2群に分類し、入院病日等の臨床的特徴を比較検討した。

### 結果

196例のASTおよびALTの90パーセントイル値はそれぞれ358.0IU/l, 288.4IU/lであった(図1-1)。そこでASTもしくはALTのいずれか一方でも300IU/l以上を示したものを高度肝逸脱酵素上昇と定義した。196例中で高度肝逸脱酵素上昇を示した症例は25例であった。高度上昇例25例の肝逸脱酵素の経過を図1-2に示す。23例は入院病日つまり初回検査時にAST・ALT共に最高値を示した。1例はASTが3病日でALTは4病日、残り1例は2病日に入院し4病日にAST・ALTともに最高値を示した。肝逸脱酵素値は経過中急速に低下し、ASTは25例中20例で第7病日までに50IU/l以下に低下した。残り5例中2例は8病日、2例は9病日、1例は11病日に50IU/l以下に低下した。ALTはASTに比べ低下にやや時間を要したが、第7病日までに25例中15例で100IU/l未満、第12病日までに22例で50IU/l以下まで低下した。1例で第17病日以降にASTおよびALTの再上昇を認めた。

25例のASTとALTのパターンであるが、AST>ALTが18例、AST<ALTが7例であった。またAST・ALTともに最高値が300IU/l以上を示したのが15例、ASTのみが7例、ALTのみが3例であった。どちらか一方が正常値を示した症例はなかった。

(平成19年3月7日受付)(平成20年4月15日受理)  
別刷請求先: (〒641-0012) 和歌山市紀三井寺811-1  
和歌山県立医科大学小児科学教室

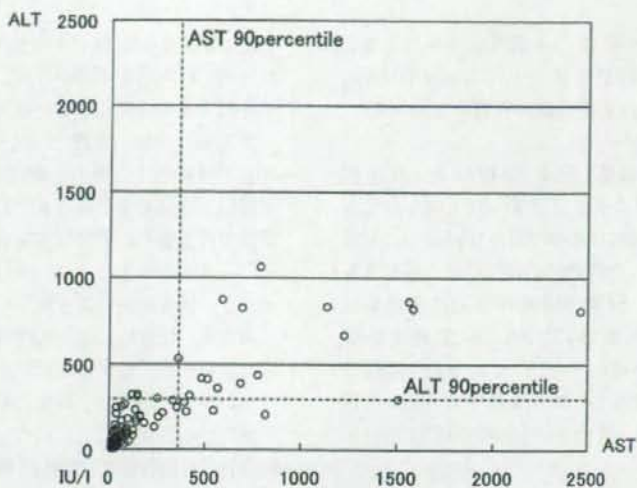


図1-1 川崎病196症例のAST・ALT

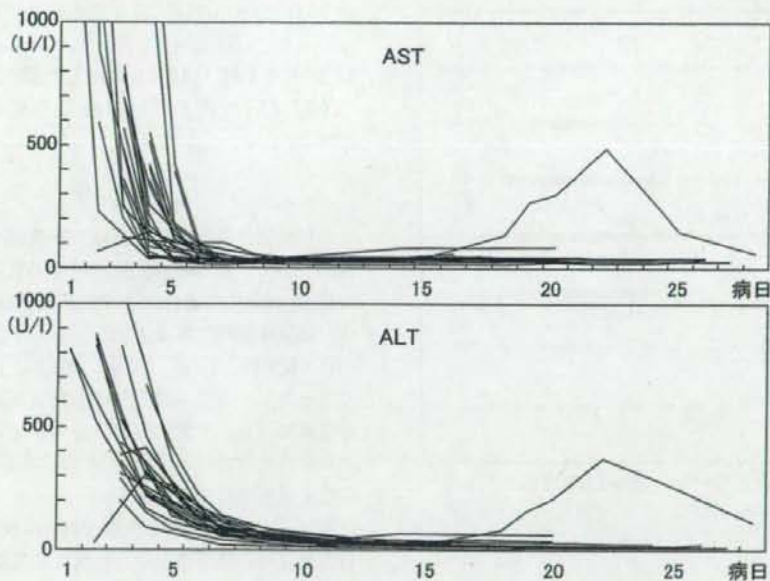


図1-2 肝逸脱酵素の推移

全196例の入院病日の分布を図1-3に示すが、高度上昇25例とそれ以外の171例の間にはMann-WhitneyのU検定で有意差が認められ ( $p=0.0001$ )、高度上昇例は明らかに早く入院していた。

#### 検討2

##### 対象

検討1から高度上昇例は明らかに入院病日が多く、早期入院かつ逸脱酵素上昇のない症例との比較が必要と考えられた。高度上昇例は25例中24例が第4病日までに入院しているので、入院病日をマッチングさせ

検討を厳密なものとするために、以下の統計学的検討は、第4病日までに入院した高度上昇24例(以下、高度上昇群)と、第4病日までに入院し経過中も含めてAST・ALTの高度上昇を認めない症例93例(以下対照群)を対象とした。

##### 方法

高度上昇群と対照群との間で、男女比、発病時月齢、入院時原田スコア、有熱期間、ガンマグロブリン(以下IVIG)の投与開始病日・追加投与の有無、冠動脈病変の有無について検定した。なおIVIGは $1\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 2$ 日を初回投与とし、初回投与後24時間以内に $37.5^\circ\text{C}$

を下回る解熱が得られず IVIG が再度投与される場合を追加投与とした。統計手法として Mann-Whitney の U 検定または Fisher の直接確率計算法を用いた。

#### 結果

高度上昇群 24 例の概要を記す。男児 12 例・女児 12 例で、24 例中 23 例で主要症状は 5 つ以上満たしており、残る 1 例も主要症状は 4 つであるが経過中に冠動脈病変を認めたため、全例で川崎病の診断の手引きを満たしたことになる。24 例の経過中の AST 最高値は 123~2,465IU/l で中央値は 578IU/l、ALT 最高値は 199~1,063IU/l で中央値は 398IU/l であった。治療は全例でアスピリンを投与し、フルピプロフェンを使用した症例はなかった。また 24 例全例で IVIG を投与

した。追加投与は 24 例中 9 例で行われた。冠動脈病変は 4 例で認めたが小瘤が 3 例、一過性拡張が 1 例で、中等瘤以上の病変に至った症例はなかった。

アスピリンは、原則として AST・ALT とともに 200 IU/l 以下に低下したのを確認してから 30mg/kg/day で開始、全例で第 7 病日までに開始されていた。逸脱酵素が再上昇した症例は第 6 病日にアスピリンを開始しており、このとき AST は 17IU/l、ALT は 187IU/l でともに低下傾向にあった。

男女比、発症時月齢、入院時原田スコアに有意差は認めなかった。結果は表に示す。有熱期間には有意差はないが ( $p=0.0819$ )、高度上昇群で解熱に時間がかかる傾向がみられた。IVIG については、高度上昇群は 24 例全例、対照群は 93 例中 83 例で投与されていたが、高度上昇群は追加投与が 24 例中 9 例 (37.5%) に対し、対照群は 83 例中 14 例 (16.9%) で統計的に有意差がみられた ( $p=0.0463$ )。投与開始病日に有意差はみられなかった。冠動脈病変の有無については、高度上昇群は 24 例中 4 例 (16.7%) に対し対照群が 93 例中 3 例 (3.2%) で、統計的に有意差が認められた ( $p=0.0317$ )。

#### 考 察

川崎病急性期の初期における肝逸脱酵素の上昇の意義について、過去にも文献的報告が散見する。本邦での第 16 回全国調査において、川崎病確診例 11,900 例中、初回検査時に血清 ALT が 50IU/l 以上を示したものは 4,607 例 (39%)、200IU/l 以上は 1,670 例 (14%) であった<sup>6)</sup>。一方で 500IU/l を上回る高度上昇は少ないとされており、文献的報告はわずかである<sup>7)8)</sup>が、今回の我々の検討では 196 例中 16 例存在しており、決して少なくはない可能性がある。

AST・ALT の推移の検討では、24 例中 22 例が共に初回検査時に最高値を示した後に急速に低下し、逸脱

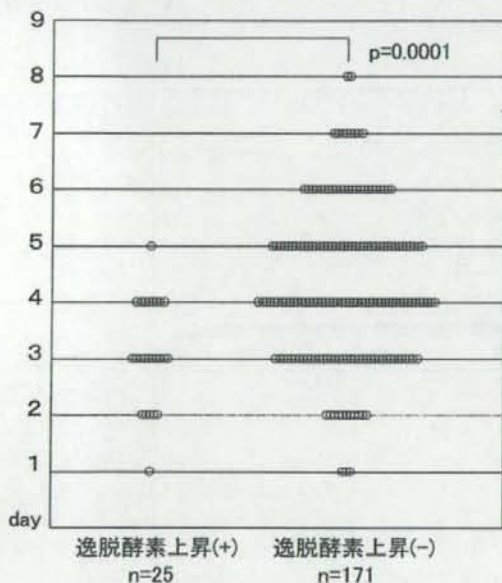


図 1-3 入院病日

表 臨床的データの比較

|             | 高度上昇群<br>(N = 24) | 対照群<br>(N = 93) | p 値     |
|-------------|-------------------|-----------------|---------|
| 性 (M/F)     | 12/12             | 43/50           | > 0.999 |
| 発症時月齢*      | 26 (14 ~ 46)      | 26 (7.5 ~ 39.5) | 0.4275  |
| 入院時原田スコア*   | 3.5 (3 ~ 4)       | 4 (2 ~ 4.8)     | 0.4361  |
| 有熱期間 (day)* | 6.5 (6 ~ 11.8)    | 6 (5 ~ 8)       | 0.0819  |
| IVIG        |                   |                 |         |
| 投与開始病日*     | 5 (4 ~ 5)         | 5 (4 ~ 5)*      | 0.2750  |
| 追加投与 (+/-)  | 9/15              | 14/69*          | 0.0463  |
| 冠動脈病変 (+/-) | 4/20              | 3/90            | 0.0317  |

\*中央値 (25percentile ~ 75percentile)

\*対照群は IVIG を投与した 83 例について検討

酵素高値の遷延は認めなかった。例えば症例1は、第1病日に2,465IU/lであったASTが第4病日には50IU/lまで低下していた。これは逸脱酵素上昇を惹起するような何らかの生体反応が病初期の時点で既に引き起こされており、そのような生体反応は発熱に先行する可能性を示唆している。一方、逸脱酵素高値の遷延を認めないことから、川崎病では肝への持続的な傷害は生じていないとも考えられる。この点で肝逸脱酵素が数週間程度高値を示すウイルス性肝炎などは病態が異なる可能性が考えられるが、正確な発症機序は現時点では不明と言わざるを得ない。

前述したように肝逸脱酵素の低下は極めて速やかであり、川崎病で初診が最も多いとされる第4病日<sup>9)</sup>では逸脱酵素が既に低下しており、その上昇が捉えられていない可能性がある。このことは逸脱酵素の高度上昇が見逃されている川崎病症例が少なからず潜在していることを強く示唆している。なお、ALTに比しASTの方がより早く減少していたが、これは血中での半減期がALTが40~50時間程度、ASTが10~20時間程度とされる両者の違いによるものと考えられる。

AST・ALTのパターンについては、AST>ALTを示した症例がAST<ALTの症例よりも多かったが、今回の検討ではAST・ALTのパターンでIVIG追加投与やCAL合併などの臨床症状に差はみられなかった。

他の肝機能異常に関連する検査データであるが、高度上昇群では24例中22例でγ-GTPの上昇を認め、AST・ALTに比較して高値が遷延した。総ビリルビンは24例中19例で1.0mg/dlを上回り、24例中12例で2.0mg/dl以上を示した。プロトロンビン時間の国際標準化比(INR)が1.3以上を示した症例は5例であった。プロトロンビン時間の延長がみられた症例は少ないがγ-GTPはほぼ全例で上昇していることから、川崎病の肝障害の病態としては肝実質細胞の障害よりも、過去に田中らが病理学的に報告しているように<sup>10)</sup>胆汁うっ滞型の肝障害が主体となっているように思われる。

検討1で示したように、高度逸脱酵素上昇例は25例中24例が第4病日まで入院していた。早い段階での血液検査を小児科医に決断させるような何らかの兆候、早期の症状出現、重症感があるなどがあったのではとも推測される。また佐野らの報告<sup>11)</sup>では、IVIG不応ハイリスクの条件の一つとしてAST高値(200IU/l)が挙げられている。これらのことをふまえ、病初期の肝逸脱酵素の高度上昇が川崎病の予後予測因子になりうるかを判断するために、検討2で各種臨床的パラメータについて統計学的に検討を行った。急性期の重症度や炎症反応は違いがみられなかった一方、IVIG

については高度上昇群でIVIGの追加投与の頻度が高いという結果が得られた。肝逸脱酵素の高度上昇はIVIG不応の危険因子であることが今回の我々の検討でも示唆された。またIVIG追加を必要とする症例が多いため統計学的有意差はないが有熱期間が長くなる傾向にあり、冠動脈病変の合併の頻度も高かった。IVIG不応例は冠動脈病変を合併しやすいとされているが、今回の我々の検討をみても、病初期に肝逸脱酵素の高度上昇を伴う川崎病は結果として冠動脈病変合併の危険性も高かった。

今回の検討では90パーセントイル値から高度上昇のカットオフ値を300IU/lとした。文献で肝逸脱酵素の高度上昇について言及しているものは複数あるが、高度上昇について明確に定義している文献はなく、例えば500IU/lという数値も何らかのエビデンスに基づいたものではなく、便宜上のものではと思われる。中村らは第15・16回全国調査の成績から、ALT値と巨大瘤発生との関係について考察しているが<sup>12)</sup>、ALT高値は巨大瘤のリスクを高めるものの、明確なカットオフ値は設定しえなかった。逸脱酵素が急激に低下することからも、どのレベルで高度上昇と考えるかは難しい問題ではあるが、目安として今回我々が設定した300IU/lは妥当な数値ではないかと思われる。

## 結 語

川崎病急性期の初期に肝逸脱酵素が高度に上昇する症例は少なからず存在し、その後の急速な低下のために実際には見逃されている可能性がある。また逸脱酵素が高度に上昇する症例はIVIG不応例が多く冠動脈病変合併のリスクが高い。

謝辞 稿を終えるにあたり、臨床データの提供に御協力いただいた関連病院の先生方に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 永井庸次. 川崎病における肝障害—臨床. 小児内科 1984; 16: 2389-2392.
- 2) 栗倉 眞. 川崎病の肝機能異常に関する研究. 金沢医科大学雑誌 1989; 14: 428-438.
- 3) 伊藤けい子, 鈴木葉子, 浅井利夫, 他. 川崎病の臨床医学的研究—発病初期(第1病日および第2病日)の血液検査所見について—. 東京女子医科大学雑誌 1997; 67: E67-E74.
- 4) 森 一越, 竹下誠一郎, 中谷圭吾, 他. 川崎病発症早期の臨床検査所見についての検討. 日本小児科学会雑誌 1999; 103: 442-446.
- 5) 上村 茂. 川崎病 Q&A 川崎病における血液, 生化学, 検尿の特徴は何ですか. 小児内科 2003; 35: 1521-1523.
- 6) Uehara R, Yashiro M, Hayasaka S, et al. Serum alanine aminotransferase concentrations in pa-

- tient with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 839-842.
- 7) 仁平 洋, 黒岩由紀, 堀田智仙, 他. 急性期に特異な検査所見を呈した川崎病の2例—最近の2年間の症例との比較検討—. *小児科* 1999; 40: 289-293.
- 8) 遠藤起生, 牛嶋裕美子, 酒井英明. 第2病日に高度の肝機能異常を呈した川崎病の1例. *小児科臨床* 2004; 57: 1699-1703.
- 9) 厚生労働省川崎病研究班. 第17回川崎病全国調査成績. *小児科診療* 2004; 67: 313-323.
- 10) 田中智之, 小池通夫, 南 頼彰. 川崎病における肝障害—病理. *小児内科* 1984; 16: 2393-2397.
- 11) 佐野哲也. 川崎病治療におけるステロイドの評価. *小児科* 2003; 44: 965-971.
- 12) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2004; 46: 33-38.

Patients with Acute Kawasaki Disease with Highly Elevated AST & ALT ( $\geq 300$  IU/L)  
Significantly Associated with Coronary Arterial Aneurysm

Tomohiro Suenaga<sup>1)</sup>, Hiroyuki Suzuki<sup>1)</sup>, Shoichi Shibuta<sup>1)</sup>, Takashi Takeuchi<sup>1)</sup>,  
Norishige Yoshikawa<sup>1)</sup>, Takaomi Minami<sup>2)</sup> and Shigeru Uemura<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Wakayama Medical University

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Kinan Hospital

<sup>3)</sup>Cardiovascular Center, Showa University Northern Yokohama Hospital

We reviewed the clinical features of acute Kawasaki disease (KD), which is characterized by markedly elevated serum transaminase levels in the acute phase. A total of 117 patients with KD, who were hospitalized at our institution and eight others in Wakayama Prefecture until the 4th day of illness between January 2000 and December 2003, were divided into two groups: Group A: a group with markedly elevated levels ( $\geq 300$  IU/L) of aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) ( $n = 24$ ), and Group B: a control group (AST and ALT  $< 300$  IU/L,  $n = 93$ ). The concentrations of AST or ALT in the group with marked elevation showed a peak in the first sample, and then decreased and normalized rapidly. Gender, age, Harada score, febrile period and the starting day of Intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy showed no differences between the two groups. Additional IVIG therapy was employed significantly more frequently in Group A than in Group B ( $p = 0.0463$ ). The incidence of coronary artery lesions was also significantly higher in Group A than in Group B ( $p = 0.0317$ ).

It may not be apparent which patients show highly elevated concentrations of AST/ALT in the acute phase of KD because of the subsequent rapid decrease in the concentrations, and such patients may have a poor response to initial IVIG therapy and a higher risk of coronary artery lesions.

## 特集

川崎病—第32回近畿川崎病研究会—

川崎病様症状を呈したEBウイルス感染症の  
2例

Minami Takaomi

南 孝臣<sup>1)</sup>

Booka Mina

坊岡 美奈<sup>1)</sup>

Shibuta Shoichi

渋谷 昌一<sup>2)</sup>

Yoshimasu Tetsu

吉益 哲<sup>1)</sup>

Yata Nahoko

矢田 菜穂子<sup>1)</sup>

Takeuchi Takashi

武内 崇<sup>2)</sup>

Hama Taketsugu

濱 武継<sup>1)</sup>

Miyawaki Masakazu

宮脇 正和<sup>1)</sup>

Suzuki Hiroyuki

鈴木 啓之<sup>2)</sup>

Izumi Genkichi

泉 鉉吉<sup>1)</sup>

Suenaga Tomohiro

末永 智浩<sup>2)</sup>

Yoshikawa Norishige

吉川 徳茂<sup>2)</sup><sup>1)</sup>社会保険紀南病院小児科 <sup>2)</sup>和歌山県立医科大学小児科

## はじめに

川崎病の原因は現在も不明であり、川崎病と臨床症状が類似しているEpstein-Barrウイルス(EBV)などのウイルスとの関連が議論されてきた。最近、川崎病類似の伝染性単核球症(IM)で冠動脈瘤を合併した報告が散見される<sup>1)</sup>。今回、川崎病様症状を呈したEBV感染症の2症例を経験した。ウイルス感染症の最も信頼できるマーカーの1つであるMxA蛋白<sup>2)</sup>についても検討したので併せて報告する。

## 症例提示

## 1. 症例 1

症例: 4歳3カ月, 男児。

主訴: 発熱, 頸部腫脹。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 正中頸嚢胞(平成19年4月から耳鼻科通院中)。

現病歴: 平成19年7/3, 38℃の発熱と頸部リンパ節の腫脹あり。7/4, 38℃台の発熱が持続し, リンパ節腫脹が増強したため近医受診。頸部CTを施行され, 頸部リンパ節炎としてセフジトレン(CDTR-PI)を処方された。7/5, 近医再診。39℃の発熱が持続し, 腫瘍も否定できないため当科紹介, 精査加療目的で入院した。

入院時現症:

身長: 102 cm, 体重: 15.0 kg, 体温: 39.0℃。

眼球結膜: 充血なし。

口唇, 舌: 正常。咽頭: 発赤。

扁桃: 発赤, Mac II度, 右に白苔あり。

頸部リンパ節: 両側3 cm大各1つ, 周囲に大豆大数個。

呼吸音: 正, 心音: 清。

腹部: 緊張中等度。

肝: 季肋下1 cm, 脾: 触知せず。

手掌紅斑(-), 硬性浮腫(-)。

体幹に発疹なし。BCG接種部位: 発赤なし。

入院時血液検査所見(表1): 白血球は9,700/ $\mu$ Lと正常上限であったが, 異型リンパ球が10%出現していた。血小板は7.6万/ $\mu$ Lと低下。肝機能, 腎機能異常なく, CRPは1.65 mg/dLと軽度上昇。フェリチンは正常であったが, sIL-2Rは6,008 U/mLと著明に上昇していた。後日判明した入院時の血液検査で, EBV抗VCA-IgM(+), EBNA(-)からEBV感染症と診断した。

臨床経過(図1): 発熱3日目に入院。頸部リンパ節腫脹, 扁桃炎を認め, 血液検査で異型リンパ球が10%出現していたため, EBV感染によるIMと考え経過観察していたが, 発熱5日目には頸部リンパ節腫脹が7~8 cm大と急速に増大し, 血小板も3.3万/ $\mu$ Lと低下した。川崎病主要症状は発熱, 頸部リンパ節腫脹, 口唇の亀裂, 結膜充血の4項目であったが, 児の重症感が強かったため, 川崎病不全型としてガンマグロブリン(IVIG)大量療法2 g/kg/dayを1日間施行した。第8病日に解熱し, 頸部リンパ節も縮小するとともに, 膜様落屑が出現した。第9病日には左主幹動脈が4.0 mmと一過性拡張を認め, 川崎病の診断基準を満たした。



表1 症例1：入院時検査所見(第3病日)

|             |                              |       |            |             |             |
|-------------|------------------------------|-------|------------|-------------|-------------|
| WBC         | 9,700/ $\mu$ L               | Na    | 133 mEq/L  | CRP         | 1.65 mg/dL  |
| Neutro      | 52%                          | K     | 4.1 mEq/L  | IgG         | 1,469 mg/dL |
| Baso        | 1%                           | Cl    | 99 mEq/L   | IgA         | 351 mg/dL   |
| Mono        | 6%                           | BUN   | 6.6 mg/dL  | IgM         | 216 mg/dL   |
| Lymp        | 31%                          | Cr    | 0.27 mg/dL | Ferritin    | 116 ng/mL   |
| Atyp. Lym   | 10%                          | TP    | 7.6 g/dL   | sIL-2R      | 6,008 U/mL  |
|             |                              | Alb   | 3.9 g/dL   |             |             |
| RBC         | $5.09 \times 10^4$ / $\mu$ L | GOT   | 42 IU/L    | EBV抗VCA-IgG | (+)         |
| Hb          | 13.2 g/dL                    | GPT   | 24 IU/L    | EBV抗VCA-IgM | (+)         |
| Ht          | 40.0%                        | LDH   | 413 IU/L   | EBV抗EBNA    | (-)         |
| Plt         | $7.6 \times 10^4$ / $\mu$ L  | CK    | 25 IU/L    | (Day 15)    |             |
|             |                              | BS    | 106 mg/dL  | EBV抗VCA-IgG | (+)         |
| 検尿：異常なし     |                              | HDL-C | 30 mg/dL   | EBV抗VCA-IgM | (-)         |
| 咽頭 アデノ抗原(-) |                              |       |            | EBV抗EBNA    | (+)         |

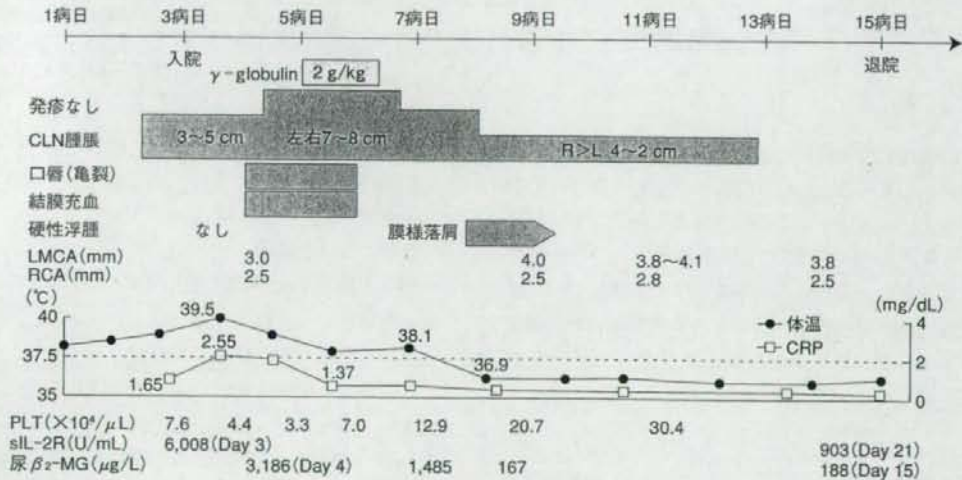


図1 症例1：臨床経過

(図2).

## 2. 症例 2

症例：3歳8カ月，男児。

主訴：発熱。

家族歴：同胞2名中第2子。

既往歴：在胎32週3日，1,093gで出生。

現病歴：平成19年9/11夕から，38.3℃の発熱と体幹に小さな発疹を認めた。9/12午前に近医を受診し，溶連菌抗原検査を施行されるも陰性であった。同日，夜から体温39.6℃に上昇。9/13夜間になっても39.8℃の発熱が続くため，当科救急受診。発熱3日目，眼球結膜充血，頸部リンパ節腫脹，口唇紅潮および体幹の発疹を認め，川崎病の疑いで当科に入院した。

入院時現症(第3病日)：

身長：93 cm，体重：12.3 kg，体温：39.8℃。

眼球結膜：充血軽度。

口唇，舌：やや紅潮。咽頭：発赤。

扁桃：発赤，両側に白苔あり。

頸部リンパ節：左右とも3~4 cm大。

呼吸音：正，心音：清。

腹部：緊張中等度，肝・脾：触知せず。

手掌紅斑(-)，硬性浮腫(-)。

体幹・下肢に発疹あり(図3)。BCG接種部位：発赤なし。

入院時血液検査所見(表2)：白血球は12,000/ $\mu$ Lと軽度上昇するも，異型リンパ球は認めず，肝機能，腎機

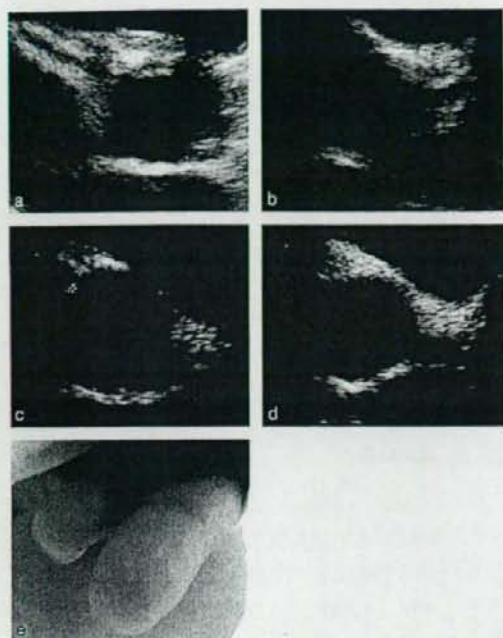


図2 症例1：心エコー検査

a: RCA 2.5 mm (Day 4), b: LMCA 3.0 mm (Day 4), c: RCA 2.8 mm (Day 11), d: LMCA 4.0 mm (Day 11), e: 胸腺落屑 (Day 8)。第4病日に比し、第11病日でLMCAが拡大している。

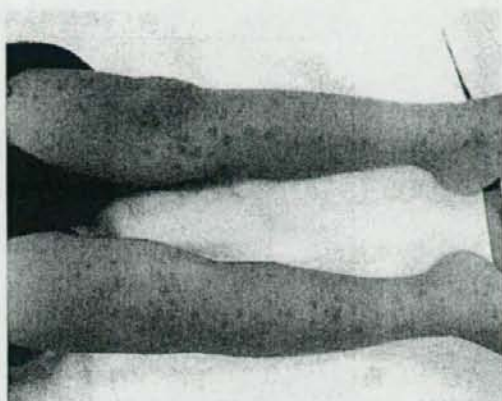


図3 症例2：第3病日  
下肢に紅色の発疹を認める。

表2 症例2：入院時検査所見(第3病日)

|           |                              |             |             |
|-----------|------------------------------|-------------|-------------|
| WBC       | 12,000/ $\mu$ L              | GOT         | 36 IU/L     |
| Neutro    | 41%                          | GPT         | 27 IU/L     |
| Baso      | 1%                           | LDH         | 525 IU/L    |
| Mono      | 12%                          | CK          | 44 IU/L     |
| Lymp      | 46%                          | BS          | 118 mg/dL   |
| Atyp. Lym | 0%                           | HDL-C       | 23 mg/dL    |
|           |                              | Ferritin    | 91 ng/mL    |
| RBC       | $4.35 \times 10^6$ / $\mu$ L | CRP         | 6.89 mg/dL  |
| Hb        | 11.6 g/dL                    | IgG         | 1,221 mg/dL |
| Ht        | 34.2%                        | IgA         | 133 mg/dL   |
| Plt       | $24.7 \times 10^4$ / $\mu$ L | IgM         | 233 mg/dL   |
|           |                              | IgE         | 577 mg/dL   |
| Na        | 131 mEq/L                    | sIL-2R      | 5,669 U/mL  |
| K         | 4.5 mEq/L                    |             |             |
| Cl        | 98 mEq/L                     | 血沈          | 31 mm/1時間   |
| BUN       | 11.2 mg/dL                   |             | 71 mm/2時間   |
| Cr        | 0.34 mg/dL                   | ASO         | 44 U/mL     |
| TP        | 7.0 g/dL                     |             |             |
| Alb       | 3.7 g/dL                     | EBV抗VCA-IgG | (+)         |
|           |                              | EBV抗VCA-IgM | (+)         |
|           |                              | EBV抗EBNA    | (-)         |
|           |                              | 検尿：異常なし     |             |
|           |                              | 咽頭 アデノ抗原(-) |             |

能ともに正常であった。CRPは6.89 mg/dLと上昇。症例1と同様にフェリチンは正常であるが、sIL-2Rは5,669 U/mLと著明に上昇していた。入院時の血清でEBV抗VCA-IgM(+), 抗VCA-IgG(+), EBNA(-)であった。

臨床経過(図4)：入院時は発熱3日目であり、扁桃への白苔の付着と、CRP 6.89 mg/dLと上昇していることから、扁桃炎も考慮し、セファゾリン(CEZ, 100 mg/kg/day)を2日間投与した。しかし、解熱は得られず、発熱は5日間となり、頸部リンパ節腫脹、口唇の亀裂、結膜充血、体幹・下肢の発疹を認め、川崎病主要症状5/6から川崎病と診断した。また、原田のスコア6項目(男児、白血球12,000/ $\mu$ L以上、血小板35万/ $\mu$ L未満、CRP 4.0 mg/dL以上、Ht 35%未満、Alb 3.5 g/dL未満)を満たしており、第5病日からIVIG 2 g/kg/dayを1日間投与した。第7病日に解熱し、冠動脈病変も認めなかったが、後日EBV抗VCA-IgM抗体の陽性が判明し、EBV感染症と診断した。

### 3. 2症例の比較(表3)

2症例とも川崎病主要症状は5/6と診断基準を満たした。症例1は、原田のスコアは3点であるが、IVIG施行後に冠動脈は一過性に拡張した。異型リンパ球は症例1のみで、2症例とも有意な肝脾腫は認めなかった。CRPの最高値は症例2の方が高く、血小板の最低値は症例1で33万/ $\mu$ Lと著明に低下していた。sIL-2Rは2症例とも著増、ウイルス感染のマーカーであるMxA蛋白は2症例ともカットオフ値以下であった。

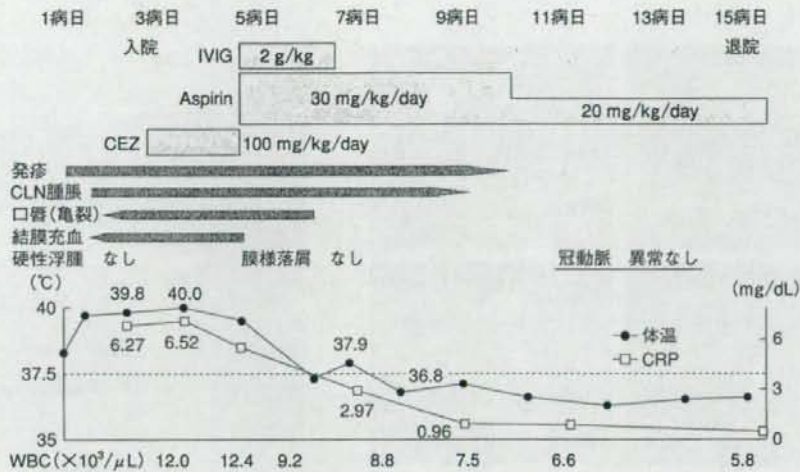


図4 症例2：臨床経過

表3 2症例の比較

|               | 症例1                             | 症例2                          |
|---------------|---------------------------------|------------------------------|
| 主要症状          | 5/6                             | 5/6                          |
| 発熱期間          | 7日                              | 7日                           |
| 原田のスコア        | 3点                              | 6点                           |
| 治療            | IVIG total 2 g/kg<br>アスピリン(退院後) | IVIG total 2 g/kg<br>アスピリン   |
| 抗生物質          | CDTR-PI                         | CEZ                          |
| 冠動脈病変         | 一過性拡張                           | (-)                          |
| 異型リンパ球        | 10%                             | 0%                           |
| 肝・脾腫          | 肝1 cm                           | (-)                          |
| CRP (Max.)    | 2.55 mg/dL (Day 4)              | 6.89 mg/dL (Day 3)           |
| Plt (Min.)    | 3.3万/ $\mu\text{L}$ (Day 5)     | 23.3万/ $\mu\text{L}$ (Day 4) |
| sIL-2R (Max.) | 6,008 U/mL (Day 3)              | 5,669 U/mL (Day 3)           |
| MxA蛋白         | 106 ng/mL                       | 114 ng/mL                    |

## ●●● ●●● 考 察

### 1. IMと川崎病の診断について

急性EBV感染症の診断確定は、通常は抗VCA-IgM抗体の測定で十分とされており、2症例とも急性EBV感染症と診断できる<sup>3)</sup>。

IMに関しては、症例1は異型リンパ球が10%認められ、発熱、扁桃炎、頸部リンパ節腫脹と抗VCA-IgM陽性からIMと考えられる。症例2は抗VCA-IgM陽性からEBV感染症ではあるが、異型リンパ球はなく、IMとは診断し難い。ところで、川崎病の診断に関しては、2症例とも診断基準5項目を満たしており、IVIGにも反応した。さらに、症例1は冠動脈の一過性拡張を認

めている。川崎病類似のEBV感染症において、冠動脈瘤を形成した報告がなされているが<sup>5,6)</sup>、通常、EBV感染の心合併症は、心膜炎や心嚢液貯留が主であり、しかも極めてまれであるとされており<sup>1)</sup>、症例1の冠動脈の一過性拡張は、川崎病によるものが考えやすいが、断定するのは困難であると思われた。以上の検討から、この2症例の診断は、急性EBV感染症と川崎病の重複例といえると考えられた。

### 2. EBV抗体価と川崎病

菊田らは、川崎病を発症する児はEBV初感染であり、川崎病発症後長期のEBV抗体の陽性化率が遅れると報告している<sup>6,7)</sup>。

今回の2症例ともに、EBNA抗体は陰性であるが、抗VCA-IgM抗体と抗VCA-IgG抗体ともに陽性であり、報告と同様に初感染パターンであった。IVIG後のため、EBNA抗体価の上昇に関しては、1年後を目処にチェックする予定である。

### 3. アスピリンについて

症例1は、入院時EBV抗体価測定を外注したため、結果をすぐに得られなかったが、異型リンパ球と臨床症状からIMを疑っていた。IMでは、ペニシリン系抗生物質や、経口セフェムであるセファクロルも禁忌と記載されている。IMのアスピリン投与に関する情報は得られなかったため、インフルエンザや同じヘルペス族である水痘のときも禁忌であることと、血小板低下の進行から、急性期のアスピリン投与を見合わせた。冠動脈の拡張が進行するようなら、静注ヘパリンを開始する予定であったが、冠動脈病変は進行せず、回復期

からアスピリンの投与を開始した。症例2は、入院時に異型リンパ球を認めず、IMよりむしろ川崎病と考えていたため、アスピリンとIVIG投与を行った。後日、抗VCA-IgM陽性からEBV感染症と判明したが、経過中、明らかな副作用は認めなかったため、そのままアスピリンの投与を続けた。

#### 4. IVIGについて

川崎病はいうまでもなく、川崎病様のEBV感染症や慢性EBV感染症で冠動脈瘤の形成が報告されている<sup>1,4,5)</sup>。症例1においても、IVIGを施行したが、冠動脈に一過性の拡張を認めた。IVIGのEBVによる冠動脈病変予防に関するエビデンスはなく、また、ガンマグロブリンは血液製剤のため、投与すべきかどうかの判断は難しいが、症例1においても、IVIG未施行なら明らかな冠動脈瘤を形成した可能性も否定できない。よって、現時点では、EBV感染が疑われても、川崎病様のパターンをとってきた場合、川崎病の重複による冠動脈瘤形成リスクの増加を考慮し、速やかにIVIG投与を行うべきかもしれない。

#### 5. MxA蛋白について

MxA蛋白はI型インターフェロン(IFN $\alpha$ ,  $\beta$ )により特異的に単核球細胞質内に誘導され、ウイルス感染症の診断において最も信頼できるマーカーの一つで、細菌感染症、急性移植片対宿主病(GVHD)との鑑別に有用と報告されている<sup>2,6)</sup>。われわれは、第27回日本川崎病研究会でウイルスマーカーとしての血中MxA蛋白の有用性を報告した。それによると、MxA蛋白のカットオフ値は、205.9 ng/mL(感度92.6%、特異度97.4%)で、これを超えればウイルス感染症と判断される。中央値は、ウイルス感染症群(n=100)470.9、健常群(n=34)34(7.5~257.5)、川崎病群(n=33)40.9(10.9~499.8)であった<sup>9)</sup>。症例1と2は、それぞれ106と114 ng/mLで、典型的なウイルス感染症と川崎病の中間の値を示した。

ところで、血中2-5AS活性は、EBVなど多くのウイルス感染症で上昇するが、川崎病では、軽度上昇が正常であるとされており<sup>1)</sup>、今回のMxA蛋白値も軽度上昇であり、興味深い。あくまで推測であるが、今回の2症例もEBV感染症が先行していたところに、川崎病による免疫反応が起こったため、通常のウイルス感染

症による免疫反応はむしろ抑制されていたのかもしれない。

### ●●● ●おわりに

EBV感染症と川崎病の重複と考えられる2症例を報告した。EBVはスーパー抗原の存在も指摘されており<sup>10)</sup>、川崎病の病因として今後も検討していく必要があると考えられた。

#### 謝 辞

本研究においてMxA蛋白の測定を行っていただきました協和メデックス研究所、富田聡仁氏、川村みづほ氏に感謝いたします。

### ●●● ●文 献

- 1) 佐地 勉, 石北 隆, 小嶋靖子ほか: 川崎病類似疾患—Disease or Syndrome—, 小児科 2000; 41: 552-554.
- 2) 高橋和浩, 真部 淳: MxA蛋白, 小児科 2003; 44: 672.
- 3) Kliegman RM, et al: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition, Saunders, Philadelphia, 2007; p. 1375.
- 4) 真部秀治, 佐川浩一, 加藤正雄ほか: 麻疹の不顕性混合感染により川崎病類似の冠動脈瘤をきたした遷延性EB virus感染症の1例, 日小児会誌 1990; 94: 1229-1235.
- 5) Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, et al: Detection of Epstein-Barr virus DNA in cardiac and aortic tissue from chronic active EBV infection associated with Kawasaki disease-like coronary artery aneurysms. J Pediatr 1993; 123: 90-92.
- 6) 菊田英明: 川崎病の病因の一つとしてEBVが報告されていましたが、本当でしょうか, 小児内科 2003; 35: 1480-1482.
- 7) 崎山幸雄, 岡野素彦, 菊田英明ほか: 川崎病長期観察例におけるEBウイルス関連抗体価, 医学のあゆみ 1988; 144: 703-704.
- 8) Yoshimasu T, Manabe A, Ebihara Y, et al: MxA expression in patients with viral infection after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2003; 32: 313-316.
- 9) 吉益 哲, 南 孝臣, 濱 武継ほか: 川崎病急性期患者における全血中MxA蛋白測定の有効性, 第27回日本川崎病研究会抄録集, 2007; p. 53.
- 10) 小松陽樹, 藤澤知雄: 川崎病と感染症, 日本臨牀 2008; 66: 278-282.