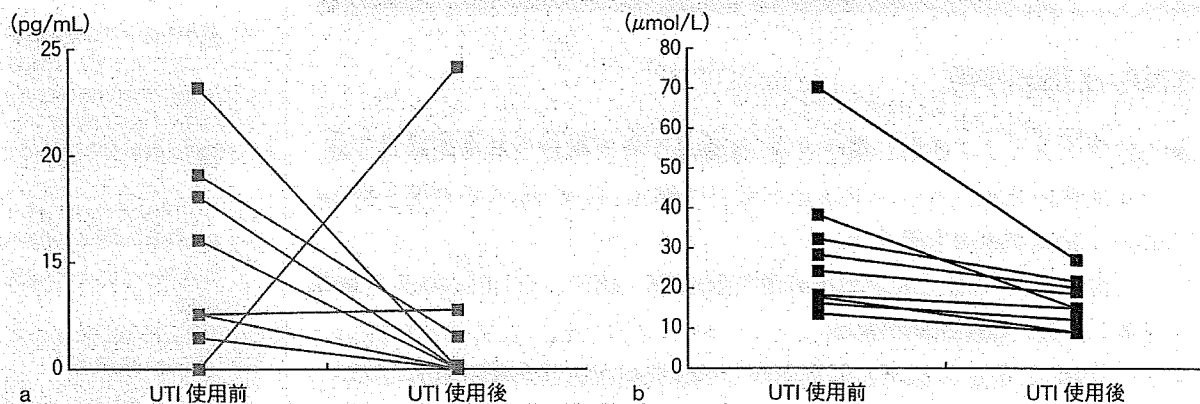


③ UTI 使用による IL-1 $\beta$  (a) および NO $_3^-$  (b) の低下

NO $_3^-$ は 30.9 $\pm$ 17.3 から使用後, 18.4 $\pm$ 9.4 ( $\mu$ mol/L) ( $p < 0.01$ ) と低下した.

(佐地 勉, 2008<sup>11</sup>)

NO : nitric oxide (一酸化窒素)

- 筆者らの行った 5,000IU/kg/日の pilot study では, 軽症例 3 例/3 例, 再燃例 2 例/5 例, 重症例 1 例/3 例, その他 5 例/14 例の計 25 例中 11 例で有効であった.
- IVIG 療法でも顆粒球エラスターゼは低下するため, UTI にはエラスターゼ以外のサイトカイン (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) の産生抑制や NO $_x$  の低下, マクロファージ抑制などの可能性がある.

## 併用効果

- 筆者らは, UTI (5,000IU/kg $\times$ 3 回/日)+IVIG (1g/kg/日)+ASA (50mg/kg/日) の三者併用と, IVIG (1g/kg/日)+ASA (50mg/kg/日) を比較し, UTI 投与 24 時間後でかつ IVIG 投与前の臨床検査値を比較した<sup>5)</sup>・<sup>11</sup>.
- その結果, IVIG+UTI 併用 (IVIG の前投与) が IVIG 単独療法に優るといふ結論は得られなかった. 他の報告でも, 冠動脈病変合併率には差がない.
- しかし UTI 使用前後で, サイトカイン, SOD, NO $_x$ , neopterin を測定し変動を観察してみると, IL-1 $\beta$  と NO $_x$  (NO $_3^-$ ) の低下作用が強い傾向がみられた (③)<sup>11</sup>.

## まとめ

- UTI は川崎病では不応例, 重症例への治療補助薬とらえられているのが現状である.
- 川崎病における初回治療薬としての使用は中野らの報告のみで, 他は IVIG 不応例, 不完全治癒例, 再燃例または重症例への追加投与である.

## 参考文献

- 1) 佐地 勉. 蛋白融解酵素阻害薬ウリナスタチン療法. 日本臨床 2008 ; 66 : 343-8.
- 2) 後藤 節ほか. ウリナスタチン製剤 (ウリナスタチン注) の製造工程中でのウイルス不活化および除去試験. 診療と新薬 1997 ; 34 : 857-60.
- 3) Nakatani K, et al. Inhibitory effect of serine protease inhibitors on neutrophil-mediated endothelial cell injury. J Leukoc Biol 2001 ; 69 : 241-7.
- 4) 中野正大ほか. 急性期川崎病に対するわれわれの選択的ウリナスタチン・免疫グロブリン併用療法の 9 年間の治療成績と新たな提言. Prog Med 2003 ; 23 : 1798-801.
- 5) 佐地 勉ほか. 川崎病におけるウリナスタチン療法. 小児科 1999 ; 40 : 1049-54.

\*11

UTI を前投与した IVIG+ASA 群では, 入院後発熱期間が若干短く, CRP も低下したが, 冠動脈拡大率も有意差は得られなかった. その結果, 投与前年齢, 入院病日, 原田スコア, WBC, CRP に有意差なく, また治療後の CRP 陽性日数, IVIG 投与総量, 冠動脈病変合併率にも有意な差がみられなかった.

SOD : superoxide dismutase

NO $_3^-$  : 硝酸イオン

## 急性期治療

## 免疫グロブリン治療：抵抗例の予測スコア

小林 徹, 小林富男, 荒川浩一

IVIG : intravenous immunoglobulin

\*1

これら別々のグループが作成した予測モデルは計算方法の詳細は異なっているものの、モデル内に含まれている変数や重み付けが非常に似通っている。また、予測モデル内の独立変数として選ばれたそれぞれの因子は、過去にも IVIG 抵抗例や冠動脈病変に関連すると多くの研究者から報告されている。これらの事実から推測すると、日本国内におけるそれぞれの予測モデルの再現性がある程度担保されていると考えてよいだろう。

- 川崎病は小児期に好発する原因不明の血管炎症候群であり、無治療では高率に冠動脈病変を合併することが知られている。作用機序はいまだ不明であるものの免疫グロブリン大量療法 (IVIG) が臨床症状や炎症マーカーの改善、冠動脈病変合併の抑制に有効であると報告され、現在標準的な治療として川崎病患者に対し広く使用されている。
- しかし 10~20% は IVIG により解熱しない IVIG 不応例やいったん解熱後再発熱する再燃例であり、冠動脈病変合併例の大部分がこれら IVIG 抵抗例に含まれる。
- IVIG 抵抗例を初期治療開始前に予測し、より intensive な初期治療を選択することによって risk/benefit balance に優れた治療戦略をとることが可能になるかもしれない。そのような背景のもと、近年さまざまな施設から IVIG 抵抗例を予測するモデルが提唱された<sup>1-4)</sup>。

## IVIG 不応例の予測モデル

## ① IVIG 不応例を予測する新規スコア

## 1. 群馬のリスクスコア (5 点以上：感度 78%，特異度 80%)

	しきい値	点数
Na	133mmol/L 以下	2 点
AST	100IU/L 以上	2 点
治療開始 (診断) 病日	第 4 病日以前	2 点
好中球	80% 以上	2 点
CRP	10mg/dL 以上	1 点
血小板数	300,000/ $\mu$ L 以下	1 点
月齢	12 か月以下	1 点

## 2. 久留米のスコア (3 点以上：感度 78%，特異度 76%)

	しきい値	点数
AST	80IU/L 以上	2 点
治療開始 (診断) 病日	第 4 病日以前	1 点
CRP	8mg/dL 以上	1 点
血小板数	300,000/ $\mu$ L 以下	1 点
月齢	6 か月以下	1 点

## 3. 大阪のスコア (2 点以上：感度 77%，特異度 86%)

	しきい値	点数
AST	200IU/L 以上	2 点
総ビリルビン	0.9mg/dL 以上	1 点
CRP	7mg/dL 以上	1 点

## 4. 横浜のスコア (3 点以上：感度 82%，特異度 62.7%)

	1 点	2 点	3 点
CRP	5~10mg/dL 未満	10mg/dL 以上	
AST	50~100IU/L 未満		100IU/L 以上
Na	135mmol/L 未満		
白血球尿	あり		

- 最近提唱された IVIG 抵抗例を治療開始前に予測するモデルを ① に記す。いずれも IVIG を施行された川崎病患者の初期治療開始前の患者背景、血液検査、尿検査結果から IVIG 抵抗例に関連する独立因子を多変量解析によって抽出し、作成されたモデルである<sup>\*1</sup>。
- 群馬のリスクスコア<sup>1)</sup>：IVIG 1g/kg $\times$ 2 日で初期治療を施行された 750 症例を用いて作成された 7 つの変数から成る予測モデルである。スコア 5 点以上 (11 点満点) を高リスク群とすると、78% の感度、80% の特異度で IVIG 抵抗例を予想することが可能であった。
- 久留米のスコア<sup>2)</sup>：IVIG 2g/kg $\times$ 1 日で初期治療を施行された 320 症例を用いて作成された。5 つの変数から構成される予測スコアで、3 点以上 (6 点満点) を高リスク患者とすると 78% の感度、76

%の特異度で IVIG 抵抗例を予想することが可能であった。

- 大阪のスコア<sup>3)</sup>：IVIG 1g/kg×2日 で初期治療を施行された 112 症例を用いて作成された。3つの変数から構成され、スコア 2 点以上 (4 点満点) を高リスク患者とすると 77%の感度と 86%の特異度で IVIG 不応例を予想することが可能であった。
- 横浜のスコア<sup>4)</sup>：初回 IVIG 治療を行った 101 例より作成された。変数は 4 項目から成るが、前述のスコアとは異なり各変数内で細かい重み付けが行われている。また、他のスコアとは異なり検尿が必要である。3 点以上 (7 点満点) を高リスク患者とすると感度 82%、特異度 62.7%で IVIG 抵抗例を予測することが可能であった。

## 予測スコア使用上の注意

### どの値をスコア計算に用いるか

- 血液検査を初診から診断時まで複数回にわたって施行した場合、群馬のリスクスコア、大阪のスコア、横浜のスコアは血液検査値の最悪値を代表値として用いる<sup>\*2</sup>。
- 一方、久留米のスコアは IVIG 投与直前の値を代表値として用いる。

### 病日は治療開始病日？ 診断病日？

- 川崎病治療において、診断病日と IVIG 開始病日は必ずしも一致しない。
- 群馬のリスクスコアと久留米のスコアにおいては、作成時に用いた患者群では川崎病と診断後、速やかに IVIG を施行している。そのため川崎病診断病日と治療開始病日 (IVIG 開始病日) は同一病日である。
- このような背景から、第 5 病日以前に川崎病と診断してもアスピリン投与のみで第 5 病日まで待機し、第 5 病日以降に IVIG を投与するといった治療方針を採用している施設の患者に対して群馬のリスクスコアおよび久留米のスコアを用いることはできない<sup>\*3</sup>。
- 同様の理由で第 5 病日以前に川崎病と診断した患者に対して、第 5 病日まで待って IVIG を行い、治療開始病日の項目を 0 点にすることによってスコア点数を下げるといった人為的操作はまったく意味をなさない<sup>\*4</sup>。

## リスクスコアを用いた初期治療層別化の可能性

- 予測モデルを用いることによって、初期治療開始前に IVIG 不応例をほぼ予測することが可能となった。今後の課題は、これらのモデルを用いて川崎病患者の予後を改善させるためにどのような治療戦略を行うか、である。
- 血管炎の進行に伴い、冠動脈の血管構造が破壊され遠心性の拡大をきたすという病理学的な機序を考えると、より早期に血管炎を鎮静化させ、冠動脈のリモデリングを抑制することが冠動脈病変発生を抑制するために重要である。
- 近年ステロイド、シクロスポリンといった免疫抑制薬や抗サイトカイン抗

\*2

つまり、好中球%・総ビリルビン・AST・CRP は最高値を、血小板数・Na は最低値をリスクスコア算出に用いる値とする。これは以前から日本で広く用いられている原田のスコアと同様の計算方法である。

\*3

リスクスコアを作成した患者群と重要な背景因子が異なってしまうため、同一のモデルで IVIG 不応例を判定することができないからである。

\*4

スコア点数を人為的に下げることが血管炎の進行を抑えることに直結しないからである。血管炎を「火事」と考えるとわかりやすい。「火事」では初期消火が重要であり、川崎病では早期に炎症を抑制することが冠動脈のリモデリングを抑制することにつながると考えられる。

PSL : prednisolone

\*5

平成20年9月より群馬のリスクスコアを用いて定義された重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用投与の有用性を検討するランダム化比較試験(RAISE Study)が開始された(<http://raise.umin.jp/>). 日本から世界に向けて、川崎病治療の新たなエビデンスが発信されることを期待している。

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業(重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期投与の効果を検討する前方視的無作為化比較試験)の補助を得て行われた。



体(インフリキシマブ)などが初期治療として、また IVIG 不応例に対する追加治療として有用であることが相次いで報告されている。

●筆者らは初期治療としての IVIG+プレドニゾロン療法(IVIG+PSL)の有用性を検討する多施設共同前方視的無作為化比較試験を行い、IVIG+PSL が冠動脈病変の抑制、有熱時間の短縮、CRP の早期陰性化に有用であることを報告した<sup>5)</sup>。

●無作為化比較試験に参加した 178 症例にリスクスコアを後方視的に適用し、川崎病初期治療の層別化が可能か否かをシミュレーションしてみる。

### 低リスク患者(群馬のリスクスコア 4 点以下) (2)

●IVIG のうち 70% の 62 症例、IVIG+PSL のうち 68% の 61 症例が低リスク患者に分別された。

●初期治療別転帰をみると、治療抵抗例の割合、冠動脈病変の合併頻度のいずれにおいても両治療群間で統計学的な有意差を認めず、冠動脈病変は IVIG の 1 例のみに認められたが、1 か月時には正常化した。

●治療開始後解熱するまでの期間は IVIG+PSL で有意に短縮していたが、治療開始後 CRP 陰性化するまでの日数は IVIG と IVIG+PSL で統計学的な有意差はなかった。

### 高リスク患者(群馬のリスクスコア 5 点以上) (3)

●IVIG のうち 30% の 26 症例、IVIG+PSL のうち 32% の 29 症例が高リスク患者に分類された。

●初期治療別転帰をみると、IVIG に比べ IVIG+PSL では治療抵抗例、ことに初期治療不応例が有意に低頻度であった。

●経過中の冠動脈病変合併頻度も IVIG+PSL で有意に低頻度であり、1 か月時の冠動脈病変合併頻度も低い傾向であった。

●治療開始後解熱するまでの期間、CRP 陰性化までの期間はいずれも IVIG+PSL で有意に短縮していた。

### まとめ<sup>\*5</sup>

●これらの結果から、治療開始前にリスクスコアを用いて重症度を層別化し、初期治療を変更することによって重症川崎病患者の臨床経過、冠動脈予後を改善させる可能性が示された。

### 2 低リスク患者における臨床経過と冠動脈予後

	IVIG (n=62)	IVIG+PSL (n=61)	p 値
治療抵抗例, n (%)	3 (4.8)	4 (6.6)	0.717
初期治療不応例, n (%)	3 (4.8)	2 (3.3)	1.000
再燃例, n (%)	0 (0)	2 (3.3)	0.244
経過中の冠動脈病変合併例, n (%)	1 (1.6)	0 (0)	1.000
1 か月時の冠動脈病変合併例, n (%)	0 (0)	0 (0)	—
治療開始後解熱するまでの日数	1.0±1.2	0.4±1.4	<0.001
治療開始後 CRP 陰性化するまでの日数	10.0±6.0	8.3±4.1	0.114

### 3 高リスク患者における臨床経過と冠動脈予後

	IVIG (n=26)	IVIG+PSL (n=29)	p 値
治療抵抗例, n (%)	13 (50)	5 (17.2)	0.020
初期治療不応例, n (%)	13 (50)	3 (10.3)	0.002
再燃例, n (%)	2 (7.7)	2 (6.9)	1.000
経過中の冠動脈病変合併例, n (%)	9 (34.6)	2 (6.9)	0.017
1 か月時の冠動脈病変合併例, n (%)	3 (11.5)	0 (0)	0.099
治療開始後解熱するまでの日数	2.7±2.4	0.9±1.6	0.025
治療開始後 CRP 陰性化するまでの日数	14.0±7.4	8.5±3.3	<0.001

## ■ 症例

4歳7か月，女児。第3病日に川崎病定型例と診断された。

血液検査結果は白血球数 12,300/ $\mu$ L (好中球 83.5%)，血小板数 203,000/ $\mu$ L，総ビリルビン 3.4 mg/dL，AST 337 IU/L，ALT 306 IU/L，Na 131 mmol/L，アルブミン 4.2 g/dL，CRP 9.4 mg/dL であり，群馬のリスクスコアは9点 (IVIG 抵抗例の予測確率 87.5%) であった。

初診時の心エコー図検査では冠動脈壁の輝度亢

進を認め，右冠動脈 segment 1 番は 4.0 mm と軽度拡張していた。IVIG 抵抗例であることが強く予想されたため，初期治療として IVIG 2 g/kg + アスピリン 30 mg/kg/日に加え，プレドニゾロン 2 mg/kg/日を併用した。

その後は速やかに解熱し，臨床症状・血液検査所見も改善した。心エコーでは冠動脈拡大が進行することなく，1か月時には右冠動脈 segment 1 番は 3.1 mm に退縮した。

## ■ 治療開始病日が早いとどうして IVIG 不応例が多くなるのか？

● 診断の遅れは血管炎の増悪による冠動脈のリモデリングを促進し，冠動脈瘤発生に寄与することは周知の事実であるため，多くの小児科医は川崎病をより早期に診断して IVIG を行うことが予後改善につながるとして急性期治療を行ってきた。

● 早期治療例に IVIG 不応例が多い結果は前述の治療方針に対する大いなる矛盾であるが，早期治療例に IVIG 不応例が多い理由として2つの可能性が考えられる。

第一の仮説：早期に臨床症状がそろう患者はより重症度が高いため IVIG が効きにくい可能性がある

● この仮説を検証するため，前述の 750 症例を対象とし治療開始病日以外の 6 変数を用いてスコアを算出したうえで，第4病日以前に IVIG 投与を行った早期治療群，第5病日以降に IVIG を行った通常治療群とを比較検討した<sup>1)</sup>。

● 結果，早期治療群は通常治療群に比べて IVIG 無効例 (31% vs 13%， $p < 0.001$ ) と冠動脈病変合併例 (12% vs 4%， $p < 0.001$ ) が有意に多く，またリス

クスコアも有意に高値であった ( $2.9 \pm 2.5$  vs  $2.1 \pm 2.0$ ， $p < 0.001$ )。これらの結果からは，第4病日以前に診断された患者は第5病日以降に診断された患者に比べて重症度が高いため，IVIG の効果が限定的であることが想定される。

第二の仮説：早期に IVIG を投与すると血管炎を悪化させる

● この仮説を証明するためには早期診断例のみを対象にして，早期治療群と待機群とに無作為割付を行う比較試験が必要であるが，そのような検討はいまだ行われていない。

● このような現状で確定的なことを述べるのは困難ではあるが，前述したように早期治療群はよりリスクスコアが高値であることや，早期治療が血管炎を悪化させるといった証拠がない現時点においては，早期治療をためらう根拠は乏しい。冠動脈のリモデリングを抑制するために，より早期に血管炎を抑制する治療戦略を選択すべきではないかと筆者は考えている。

## ■ 参考文献

- 1) Kobayashi T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; 113: 2606-12.
- 2) Egami K, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006; 149: 237-40.
- 3) Sano T, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 131-7.
- 4) 佐藤厚夫ほか. 川崎病治療における段階的治療戦略の有用性と免疫グロブリン大量療法不応例予測システム. *小児感染免疫* 2006; 18: 231-8.
- 5) Inoue Y, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006; 149: 336-41.

心血管後遺症

## 巨大冠動脈瘤：トータルケア

急性期

小川俊一

- 最近の全国調査をみると、川崎病の合併症としての巨大冠動脈瘤の頻度は0.35%前後とこの数年間変化がない<sup>1)</sup>。
- 急性期において巨大冠動脈瘤合併により危惧されることは、瘤の破裂と瘤内の血栓塞栓による急性心筋梗塞である。回復期以降には、血管再構築として巨大冠動脈瘤の近位部または遠位部に血管内膜の増殖を主体とする狭窄性病変を合併することがある。有意な狭窄性病変は心筋虚血を惹起し、冠循環を悪化させる<sup>\*1</sup>。
- これらの診断は心エコー図、冠動脈造影検査では不十分であり、他の画像診断や冠動脈内の血行動態評価などの精査が必要となる。

## 治療

## 急性期～回復期

- 瘤径が急速に増大する場合には、瘤の破裂に対する対応が必要となる。巨大瘤内では血栓の出現は必発であり、抗血栓対策が必要である。

## 瘤破裂の危険に対する対応

- 急性期に免疫グロブリンをはじめとする治療に不応で時々刻々瘤径が増大し、とくに瘤径が25mmを超えてさらに急速に増大する場合には、破裂する危険性が大きい。
- 現在、このような場合の治療法は確立されていないが、ステロイドの投与は禁忌と考えられる。内科的には十分な安静をとり、βブロッカーにより瘤内圧を低下させる。さらに、破裂に備え、可能であれば心臓血管外科医と相談、緊急的にCABGができる体制を整えることも必要と思われる<sup>\*2</sup>。

## 瘤内における血栓形成の予防

- 巨大冠動脈瘤内に認められる血栓は低ずり応力下のものである<sup>2,3)\*3</sup>。
- アスピリンなどの抗血小板薬のみでは不十分であり、ワルファリンが必要となる。
- PT-INR (2.0～2.5 前後) およびトロンボテスト (10%前後) を指標に服薬量を調節する。ただし、PT-INR、トロンボテストが適切な値を呈していても血栓形成が惹起されることがあるので、日ごろからの注意が必要である。

## 瘤内血栓に対する治療 (①)

- 巨大冠動脈瘤内に新鮮な血栓、とくに浮遊血栓の存在が疑われた場合には積極的にIVUSによる精査を行うことも必要である。
- 血栓や血栓塞栓による心筋梗塞が確認された場合には直ちにウロキナーゼ(UK)やt-PAなどの血栓溶解薬の全身投与、またはカテーテルによる冠動

\*1  
巨大瘤の形状によっては狭窄性病変を伴わなくても心筋虚血を合併することもあるし、逆に、巨大冠動脈瘤を合併したからといってすべての症例で瘤内の血行動態が悪化するわけではない。

CABG: coronary artery bypass grafting (冠動脈バイパス術)

\*2  
なお、瘤破裂以前には高度な血管炎が持続している状態下であることが予想され、CABGの適応はないと考える。

\*3  
血液のうっ滞がトリガーとなり血液凝固反応の亢進が起こり、トロンビンが生成される→局所のトロンビン濃度の上昇に伴い、フィブリン形成が亢進する→トロンビンは強力な血小板凝集作用を有しており、血小板凝集塊が形成される→活性化血小板膜上でフィブリン形成の増幅が起こり血栓が形成される。

PT: prothrombin time

INR: international normalized ratio (国際標準比)

t-PA: tissue plasminogen activator (組織型プラスミノゲン・アクチベータ)

IVUS: intravascular ultrasound (血管内エコー図法)

UK: urokinase

PTCR: percutaneous transluminal coronary recanalization



## ① 投与方法

## 静脈内投与

1. ウロキナーゼ：1～1.5万IU/kg(最大96万IU)を30～60分間で点滴
2. t-PA
  - ・アルテプラゼ：25～40万IU/kg. 総投与量の10%を1～2分で静注し、残りを60分間で点滴静注
  - ・モンテプラゼ：2.5万単位/kgを2～3分間で静注

## 冠動脈内注入

1. ウロキナーゼ：0.4万IU/kgを10分間で注入. 最大4回まで
2. モンテプラゼ：9,000IU/kgを約10分間で冠動脈内注. 最大2回程度

POBA : plain old balloon angioplasty

PCI : percutaneous coronary intervention (経皮的冠動脈インターベンション)

CFR : coronary flow reserve

FFRmyo : myocardial fractional flow reserve

\*4  
わが国の調査ではアスピリンとReye症候群との疫学的関連性は明らかにされていないが、厚生労働省より15歳未満の水痘・インフルエンザ患者にはアスピリン投与を控えたほうがよいとの警告が発せられている。

脈内注入による血栓溶解療法 (PTCR)を行う。

- 血栓溶解療法の効果は、静脈内投与の再開率が、70～80%、冠動脈内投与を追加すると10%程度開通率が上がるといわれる。
- 合併症として、カテーテル挿入部位の皮下出血、脳出血、再灌流不整脈などがあり、注意を要する。なお、UKやt-PAなどによるアナフィラキシーショックの可能性があり、再投与はなるべく避ける。

## 回復期以降

- 回復期以降で問題となるのは、瘤の前後に狭窄性病変が出現することであり、有意な狭窄性病変の出現により心筋虚血を合併することが多い。
- 一方、巨大冠動脈瘤では、有意な狭窄性病変の有無にかかわらず心筋虚血を合併することがあり、確実な診断の下、治療戦略を構築する必要がある。

## 有意な狭窄性病変がある場合

- 巨大冠動脈瘤の前後に有意な狭窄性病変が形成されてしまった場合に対する治療指針は、現在のところ示されていない。
- 筆者らは、巨大冠動脈瘤前後に90%以上の狭窄性病変があり、心筋虚血を合併した症例に対してPOBAを施行した経験があるが、短期的にみると有効でも、施行数か月後には再狭窄が起こり、長期的治療戦略からみると無効であった<sup>4)</sup>。
- PCIにより短期的に狭窄性病変のみを改善したとしても、巨大冠動脈瘤による血行動態の異常が改善されない限り再度の狭窄性病変を惹起させる可能性が大であり、長期的にみて有用な治療法とならない。

## 心筋虚血を合併した場合

- 巨大冠動脈瘤では瘤の前後に有意な狭窄性病変を合併した場合には、ほぼ全例に心筋虚血を合併する。
- 有意な狭窄性病変を合併していなくとも心機能の低下を伴った心筋虚血が認められるような症例の診断には、flow wireより得られる冠血流予備能(CFR)、pressure wireより得られる部分心筋血流予備量比(FFRmyo)、さらに運動または薬物負荷心筋シンチグラフィが有用である<sup>5)</sup>。
- 負荷前後での心エコーによる心機能の評価も大切である。
- 局所的な小範囲での虚血はそのまま抗凝固療法を中心とした内科的治療にての経過観察でよいが、心機能の低下を伴う心筋虚血が認められる場合にはCABGの適応と考える。

## 巨大冠動脈瘤の管理

## 食事制限および薬剤内服時の注意

- 巨大冠動脈瘤を有する児のほとんどがワルファリンを服薬している可能性が高く、ワルファリン食の摂食を心がける。
- ほぼ全例が低用量のアスピリンを内服しているので、アスピリンの副作用<sup>\*4</sup>にも注意が必要である。

## 運動制限

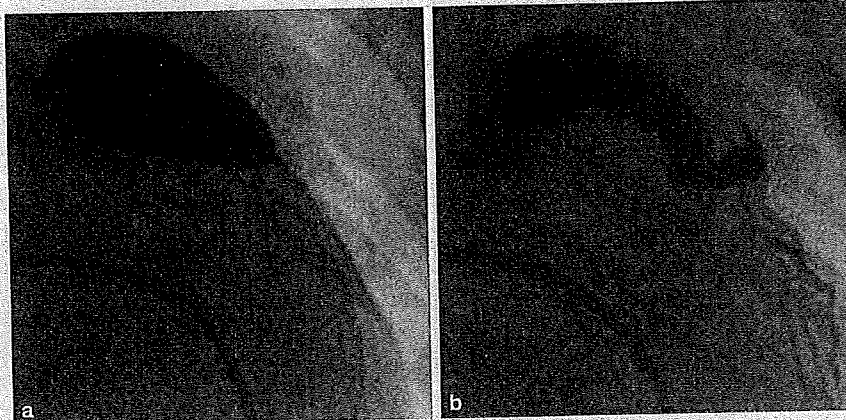
- 乳幼児での運動制限は難しい。学童以上では、川崎病の管理基準によると、「D 区分以上が妥当だが管理医の判断によっては遠隔期には運動部活動禁レベルもありうる」とされている<sup>6)</sup>。
- 適切な運動量を決める際に、トレッドミル負荷心電図、および運動耐容能 (peak VO<sub>2</sub>) は一つの指標になりうる。
- ワルファリンを服薬している場合には、とくに頭部・腹部打撲に注意が必要であり、体育での格闘技は中止すべきと思われる。

## 症例

5 歳 6 か月，男児。4 歳 9 か月時に川崎病に罹患。病初期より両側に巨大冠動脈瘤を合併。精査にて LAD 領域に虚血が認められ CABG 適応と診断される。待機中に瘤内血栓による LCX 領域の急

性心筋梗塞を併発。遠隔地より来院のため発症 8 時間後に PTCR を施行するも溶解せず，4 日後に CABG を施行。来院時の PT-INR は 2.05，CPK-MB は 200 (②)。

### ② 症例の左冠動脈造影



- a : AMI 発症以前. segment 5-6-7 に巨大冠動脈瘤が認められ，前下行枝，対角枝の造影剤による描出は著しく遅延。  
b : PTCR 時. 瘤内血栓塞栓により LCX が描出されない。モンテプラゼ (クリアクター<sup>®</sup>) 9,000 IU/kg を 1 回量として約 10 分かけて冠動脈内注。合計 2 回施行するも効果なし。

## 参考文献

- 1) 川崎病研究グループ. 第 19 回川崎病全国調査成績. 小児科診療 2008 ; 71 : 349-60.
- 2) Ohkubo T, et al. Reduced shear stress and disturbed flow may lead to coronary aneurysm and thrombus formations. Pediatr Int 2007 ; 49 : 1-7.
- 3) Ogawa S, et al. Relationships between localization, haemodynamic changes and thrombus formation in left coronary artery aneurysms in patients having history with Kawasaki disease. Eur Heart J 2002 ; 23 : 366.
- 4) Ogawa S, et al. Silent myocardial ischemia in Kawasaki disease: evaluation of percutaneous transluminal coronary angioplasty by dobutamine stress testing. Circulation 1997 ; 96 : 3384-9.
- 5) Ogawa S, et al. Estimation of myocardial hemodynamics before and after intervention in children with Kawasaki disease. J Am Coll Cardiol 2004 ; 43 : 653-61.
- 6) 日本川崎病運営委員会. 川崎病の管理基準 (2002 年改訂). 日児誌 2003 ; 107 : 166-7.

LAD : left anterior descending coronary artery (左前下行枝)

LCX : left circumflex coronary artery (左冠動脈回旋枝)

CPK-MB : creatine phosphokinase MB

AMI : acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)



### 急性期治療

副司理 市田 藤子

## インフリキシマブ療法

#### 作用機序 (1)

① 可溶性および膜結合型 TNF- $\alpha$  と特異的に結合して、両者を免疫学的に中和する。可溶性 TNF- $\alpha$  は炎症反応の増強に重要な役割を担っており、膜結合型 TNF- $\alpha$  は細胞死を誘発する。② 膜結合型 TNF- $\alpha$  と結合して、腸管粘膜に TNF- $\alpha$  の産生を抑制する。

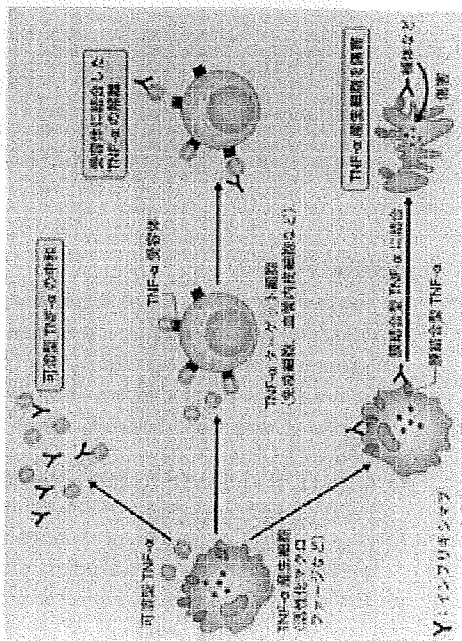
③ この作用により、炎症反応は抑制され、腸管粘膜の修復が促進される。④ TNF- $\alpha$  の産生を抑制することで、腸管粘膜の修復が促進される。⑤ TNF- $\alpha$  の産生を抑制することで、腸管粘膜の修復が促進される。

TNF- $\alpha$  receptor 1 (TNF-R1)

TNF- $\alpha$  receptor 2 (TNF-R2)

TNF- $\alpha$  receptor 3 (TNF-R3)

TNF- $\alpha$



IL-6, IL-8, MCP-1, G-CSF, M-CSF などが病初期に増加し、血管炎の形成、およびその後の血管障害に大きくかかわる。

急性期には血中 TNF- $\alpha$  が上昇するが、TNF- $\alpha$  の血中濃度と運動脈絡の形成のリスクには有意な相関があることが知られている。

1988年に古川らは川崎病の血中 TNF- $\alpha$  値の上昇を報告し、1994年には TNF receptor type 1 (TNF-R1) の上昇と、血中 TNF-R1 の高い症例では IVIG 投与にもかかわらず運動脈絡の発症が低いことを明らかにした。

さらに古川らは、TNF- $\alpha$  が血液中で増加すると、それを抑制する可溶性セプターが産生されることも報告している。これは TNF- $\alpha$  を抑制することが、生体にとって有利な可能性があることを示唆する。

川崎病においては、インフリキシマブにより、TNF- $\alpha$  による抗体産生のプロラク、血管内皮細胞に働いてアポトーシスの誘導、NO合成酵素産生、発熱分子発現などをプロモットする機序が考えられている。

### 川崎病におけるインフリキシマブ投与例

- 2004年に Weiss らが、免疫グロブリン療法 (IVIG)・ステロイド療法 (IVMP) 不応の3歳の白人の川崎病症例に対してインフリキシマブ使用の結果を最初に報告した。
- 2005年に Burns らは IVIG・IVMP 両方に不応であった17例に対して、インフリキシマブを使用した成績を報告している。

対象となった症例は、IVIG またはそれに引き続いて行われた IVMP に反応しない難治例17例である。うち12例がすでに運動脈絡を合併していた。

12例で解熱を得られたが、2例は投与後4〜8日に再び発熱。うち1例が投与後53日に突然死亡したと報告している。インフリキシマブの初回投与の投与量は8〜47とかなりばらつきがあったが、インフリキシマブ投与後2時間以内に解熱し臨床症状も軽快したと報告している。

### 日本でのインフリキシマブ投与成績

- 佐藤らは2005年5月〜2007年9月にインフリキシマブ使用例に関する全国調査を行った (2)。
- その結果、有効例は40例中32例 (80%) で、無効例は6例であった。運動脈絡は40例中34例 (85%) に認められたが、20例はインフリキシマブ投与前に運動脈絡を認めていた。
- インフリキシマブ投与前に運動脈絡を認めると、投与前日が遅くなることと運動脈絡合併の可能性が高くなった (3)。
- 副作用は3例において、感染症 (非結核性)、静注後の初期反応、発熱を認めるのみであった。

### インフリキシマブの副作用

インフリキシマブには多くの重大な急性・遅発性の副作用 (4) がある。

MCP-1 : monocyte chemoattractant protein-1  
 G-CSF : granulocyte colony stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子)  
 M-CSF : macrophage colony stimulating factor (マクロファージコロニー刺激因子)  
 TNF : tumor necrosis factor

IVIG : intravenous immunoglobulin  
 IVMP : intravenous methylprednisolone pulse

② 佐藤らの全国調査  
 ・対象は2歳以上のインフリキシマブ使用例  
 ・対象は2歳以上のインフリキシマブ使用例  
 ・対象は2歳以上のインフリキシマブ使用例

③ インフリキシマブ投与前日別の運動脈絡発症率  
 ・第1投与前日に発症した例では運動脈絡発症率は100% (n=10)  
 ・第2投与前日に発症した例では運動脈絡発症率は100% (n=10)  
 ・第3投与前日に発症した例では運動脈絡発症率は100% (n=10)

④ 副作用  
 ・急性感染症、アナフィラキシー、遅発性過敏症、脳出血、肺出血、腸穿孔、腸閉塞、腸梗塞、腸狭窄、腸切除、腸吻合、腸吻合口瘻、腸吻合口漏、腸吻合口狭窄、腸吻合口閉塞、腸吻合口癒着、腸吻合口癒着、腸吻合口癒着

機理的な問題

薬物の不活化、活性のある超抗原、活動性の超抗原、慢性感染症の存在、神経の炎症、免疫調節の低下、神経の炎症、免疫調節低下の合併症、インフリキシマブによる免疫調節の低下

sTNFR, soluble TNF- $\alpha$  receptor  
 VEGF, vascular endothelial cell growth factor (血管内皮細胞増殖因子)

- 最も急性期の川崎病にはリスクの高い心不全の悪化徴候が報告されている。
- 川崎病においては、佐地らの報告例のように単回投与であることから、副作用が少なく考えられる。しかしながら、投与前と投与後6か月の時点で、胸部X線、胸部CTとクエンチアフェロン<sup>®</sup> TB-2G (QIF-2G) あるいはア反を施行し、菌核感染の有無に留意しながらインフリキシマブを使用することが望ましい。

川崎病でのインフリキシマブ投与におけるサイトカインの動態

- インフリキシマブ治療の有効性を検討するために、筆者らは、治療前後でサイトカインの動態を検討した。IVIG あるいはIVMP 不応の11名の川崎病患者 (男児6名、女児5名) において、sTNFR、IL-6、および血管内皮細胞に特徴的なサイトカインであるMRP8/MRP14、S100A12、VEGFの動態を検討した。
- その結果、IL-6、sTNFRは投与前に高位に高値を示し、投与後に低下した。しかし、MRP8/MRP14、S100A12、VEGFは投与後も高値を示し続けた。
- このことから、インフリキシマブにより血管内皮細胞に特徴的なサイトカインであるMRP8/MRP14、S100A12、VEGFは抑制されず、局所の血管炎は完全には抑制されないことが示唆され、難治性川崎病においては、動脈瘤の進展を阻止するために、インフリキシマブの早期投与あるいはIVIGとの併用が望ましいことが示唆された。

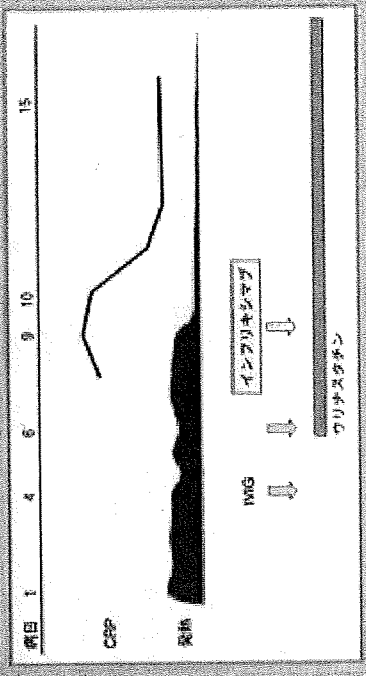
参考文献

- 1) Furukawa S, et al. Serum levels of p60 soluble tumor necrosis factor receptor during acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 1994; 124: 721-5.
- 2) Iwami K, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2008; 146: 663-7.
- 3) Hirotsu K, et al. Expression of myeloid-related protein-8 and -14 in patients with acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1257-64.
- 4) Hirotsu K, et al. Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2009; 65: 696-701.
- 5) Ye B, et al. Neutrophil-derived S100A12 is preferentially upregulated in the early stage of acute Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 2004; 94: 840-4.

症例

1歳2か月 男児  
 実母歴：特記事項なし、既往歴：特記事項なし。  
 現病歴：入院9日前(第1病日)発熱、発疹が出現した。第3病日に頸部結核菌血症が出現し、近医を受診し、BCG接種部位の発疹、四肢の硬性浮腫を認め、川崎病を疑われ、紹介先にコンサルトされ入院となった。第4病日よりIVIG 2g/kg/日投与されたが、解熱せず。第6病日にIVIGを再度投与したが、解熱せず。第8病日にMRP8/MRP14、S100A12、VEGFを測定したが、解熱せず。第9病日に当院へ転院となった。①当院入院時、右頸部リンパ節腫脹、手指の硬性浮腫、いちご舌を認め、血液検査では、WBC 20,610/ $\mu$ L (Neut. 73.0%, Lymph. 23.0%), RBC

① 発熱の経過



411 $\times$ 10<sup>3</sup>/ $\mu$ L、Hb 10.5g/dL、Ht 30.1%、PLT 35.7 $\times$ 10<sup>3</sup>/ $\mu$ L、TP 7.1g/dL、Atp 2.3g/dL、GOT 30IU/L、GPT 14IU/L、LDH 292IU/L、T-Bil 0.4mg/dL、D-Bil 0.2mg/dL、Na 134mEq/L、Crp 19.5mg/dLであった。  
 本症に承認を得た後に、超熱感がないことを確認し、インフリキシマブ 5mg/kg を2時間かけて点滴投与した。投与直後より解熱傾向を認め、以後体温反応は陰性化し、発熱を認めなくなった。心臓超音波では経過中およびその後の経過中も冠動脈病変を認めなかった。なおインフリキシマブ投与6か月後に、胸部CTおよびびく反像行し、超熱感がないことを確認した。

スタイルの変化が子どもにライフスタイルにも影響を及ぼしている可能性が指摘されている。

#### b. 食行動

2005(平成16)年度の調査によると、朝食を「ほとんど食べない」児童生徒は全体の数%で「食べない日の方が多い」と合わせると中学生以上では10%に達する。さらに、朝食を1人で食べることが多い児童生徒は、小学生で15%前後だが、中学生では40%、高校生で50%以上であることがわかってきた。そのような統計からも、朝食を家族全員でとることの必要性が強調されはじめている。

食行動の制御因子のうち、とくに思春期における自己の体型のイメージ(ボディ・イメージ)の重要性が指摘されている。「かなりやせたい」と思う(現身満足)児童生徒は、男子では10%に達しないが、女子では中学生以上で30~40%に達し、「少しだけやせたい」と合わせると80~90%にまで達する。ダイエット経験者も、男子では10%に満たないが、女子は中学生以上で20~40%に達し、ダイエット希望者と合わせると70~90%にまで達する。やせるための方法としては、「運動する」がもっとも多いが、やせるための食品や健康食品を用いるという回答が5~10%ある。学童期から危険性の高いダイエット法についての教育が必要といえよう。

#### c. 運動

文部科学省の体力・運動能力調査によると、例えば、11歳の児童については1985(昭和60)年と2005(平成17)年とで比較すると、「週1~2日以下の運動しなさい」と「月1~3回程度の運動」および「ほとんど運動しない」を合わせた児童の割合は、男子で30%から37%に、女子で40%から60%へと増加している。中学生や高校生では、部活動やスポーツクラブなどで長時間の運動を行う者と、日頃ほとんど運動を行わない者とに二極化してきている。

### 3. メンタルヘルスの現状

#### a. 不登校

2008(平成20)年度学校基本調査速報によれば、2007(平成19)年度の長期欠席者(30日以上)の欠席者は、小学校は6万人(全体の0.85%)と前年度より減少したが、中学校では13万9千人(全体の3.87%)で、合計19万9千人(1.86%)と、前年度より数%増加している。このうち、「不登校」を理由とする児童生徒数は、小学校2万4千人(全体の0.34%)、中学校10万5千人(全体の2.91%)で、合計12万9千人(1.20%)と、前年度よりやはり数%増加している。2002(平成14)年度から毎年減少してきていた不登校児童生徒の比率が、中学生では2005(平成17)年から、小・中学生を合わせたものでは2006(平成18)年から増加のきざしをみせているが、理由は不明である。いずれにせよ、不登校は発達期にある児童生徒が社会に適応していく上できわめて不利な状態に陥っているわけで、周囲の支援体制をより充実させていく必要がある課題といえよう。

#### b. 気分の調節不全

日本学校保健会の「児童生徒の健康状態サーベイランス調査」において2002(平成14)年度からメンタルヘルスに関する項目が追加された。「気分の調節不全傾向」は児童生徒の気分や感情のトラブルを簡便にとらえるために新たに作成された指標である。2004(平成16)年度調査では、

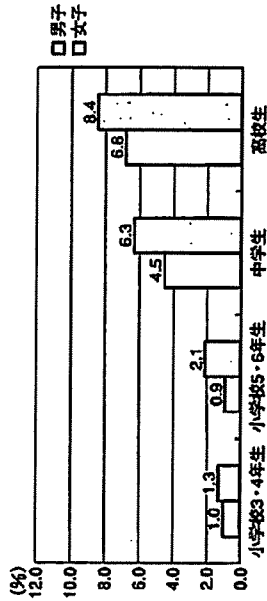


図9-4 気分の調節不全傾向の陽性率  
【日本学校保健会：「児童生徒の健康状態サーベイランス」事業報告書、2004(平成16)年度より】

小学生で1~2%、中学生で5~6%、高校生で7~8%に、うつ状態など気分の調節不全があることが示唆された(図9-4)。

#### e. 児童生徒のストレスと児童虐待

工業化、都市化の進んだ社会では心的ストレスが生じやすいが、児童生徒においても例外ではない。心的ストレスが主たる要因となって生じる身体疲労や不登校、あるいは「うつ」といった病態は、前述の不登校や気分の調節不全の背景でもある。一方、ストレスはその人によつては、いじめ行動や過激的行動も惹起させる。また、都市化現象は核家族化を進行させ、社会の養育支援条件の乏しさと経済的格差拡大とあいまって、家庭の養育機能が低下している。そうした中で、児童虐待もメンタルヘルスにおける大きな課題である。全国の児童相談所に寄せられる児童虐待の相談件数は2007(平成19)年で4万件と増加した。(図220頁)

#### d. 発達障害

上記各種現状とも関連するが、「個性」では片づけられないレベルの特性を有する児童生徒があり、「発達障害」として支援していく視点が確立されつつある。「知能」という視点での障害に加え、「相互交流の質」という視点からの障害として広汎性発達障害(自閉症スペクトラム)や注意欠陥多動性障害(ADHD)などが周知されてきている。文部科学省の予備調査[2002(平成14)年]では、普通学級に在る支援を要する児童生徒が6.2%と報告されている。これら発達障害への特別支援対策が2007(平成19)年から制度化されているが、さまざまな困難を有しており、教育と医療、時には福祉領域の連携も要する課題である。

## 1. 学校保健の意味

学校保健 school health とは、児童生徒および教職員の健康を保持増進し、同時に学校教育活

動に必要な保健管理・安全管理をつかさどる諸活動の総称である。  
 学校保健は公衆衛生の一分野であるが、教育の場における保健活動であるところに特徴がある。児童生徒および教職員に対する実践的公衆衛生活動の面と、その保健活動そのものを教育の一部として扱うという理論的教育的活動としての面をあわせ持っている。  
 わが国では、1872(明治5)年に「学制」が公布され、これが現在の学校制度の基礎となっている。1898(明治31)年には学校医が、1941(昭和16)年には養護訓導(現在の養護教諭)が全国の立学校すべてに配置する制度が確立され、世界にも類をみない手厚い学校衛生体制が敷かれた。第二次世界大戦後、アメリカ合衆国の指導の下、保健管理面の大きな転換が行われた。  
 保健教育面を重視した現在の学校保健への大きな転換が行われた。  
 学校保健は、主に教育基本法と学校保健法(現学校保健安全法)とを法律上の根拠としている。教育基本法は、「教育基本法」とも呼ばれ、わが国における教育制度の根本理念を定めたものである。一方、1958(昭和33)年に公布された学校保健法は、それまでの学校保健関係の諸法規を1つにまとめたもので、学校保健計画、学校保健衛生、健康診断等について規定している。近年児童生徒に対する犯罪が増加したことから、学校における教育活動が安全な環境において実施されること

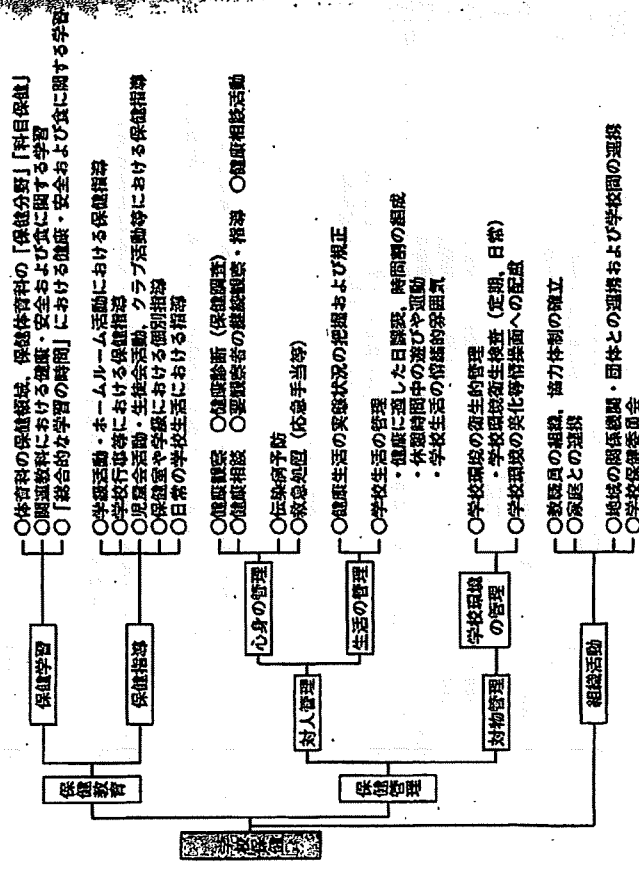


図 9-5 学校保健の仕組み  
 (文部科学省 <http://www.mext.go.jp/>)

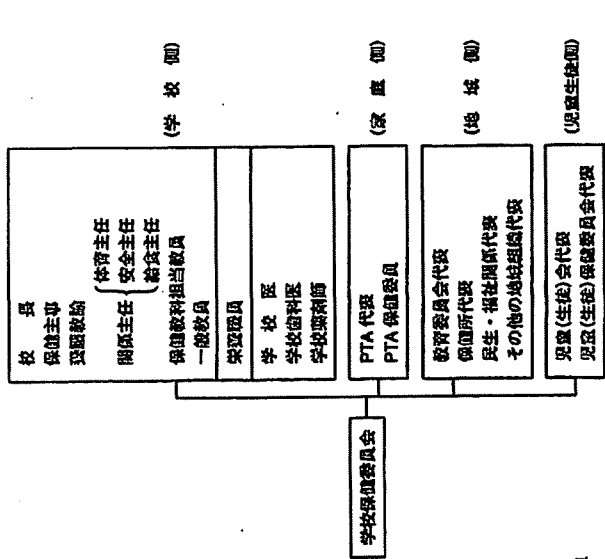


図 9-6 学校保健委員会の構成  
 [高石昌弘:学校保健概説, 181 頁, 同文書院, 1979(昭和54)年]

とを旨として、2007(平成20)年に約50年ぶりに改定され、「学校保健安全法」という名称となった。

2. 学校保健の領域と構成

学校保健の領域は、保健教育と保健管理により構成され、さらにそれらを組織的・計画的に実施するための組織活動がある(図9-5)。

保健教育とは、児童生徒の健康生活能力の発達を目指す保健学習・指導をさし、保健管理とは、児童生徒および教職員の健康の保持増進を目的とした実践的な保健活動をさす。児童生徒の集団生活に起因する感染症対策に加えて、成人期・老年期へと続く生活習慣病の予防対策が大きくなっている。エイトを占めるようになってきている。例えば、小児期・思春期から生活と健康についての正しい知識を身につけ、自身の肥満や不規則な睡眠や食生活に注意をするよう生活指導を行っている。学校保健組織活動は、主に①学校保健委員会、②職員保健委員会、③児童(生徒)保健委員会により運営されている。

①学校保健委員会は、学校全体の保健管理活動の中心であり、学校保健安全計画の立案・実施、関係機関・地域・家庭との連携、保健衛生設備や環境の整備などについて定期的に検討を行う。その構成を図9-6に示す。

表9-1 保健教育と保健管理の対比

目標	自発的か他律的か	効果	関係職員	学校運営の過程
保健の科学的理論と実践的能力の発達 とくに保健学習は得 来の健康生活における 能力の基礎をつくる	学習効果として児童 生徒の自発的な判 断・行動によって健 康が保持増進される ことを期待する	より間接的 しかし永続的	学級担任 保健(体育)教師 保健補助	保健=学習過程 (教育課程)
心身の健康の保持増進 学校管理下における 健康問題の発見・改 善・予防、健康増進が 中心	専門職のリーダー シップのもとに他律 的に児童生徒の健康 に関する世話 care をする	より直接的 しかし非永続 的 (学校管理下 から広げに くい)	学級担任 保健主事 保健補助 保健(非) 学級医 保健(非) 学級歯科医 保健(非) 学級薬剤師	管理=経営過程

[小倉 学：学校保健，6頁，光生館，1983(昭和58)年]

② 職員保健委員会は、教職員の健康の保持増進のために行われる保健管理活動の中心である。  
③ 児童(生徒)保健委員会は、児童生徒による委員会活動の一部にあたり、教育活動としての役割が強い。

さらに、地域社会との協力体制も重要で、PTA保健委員会や地域社会保健委員会などがある。近年、学校外の地域保健医療機関との連携が重視されている。

### 3. 保健教育と保健管理の特質

保健教育と保健管理の特質を比較したのが、表9-1である。  
理論面を重視する教育活動と、実践面を中心とする公衆衛生活動という背景の違いがあるが、実際には両者は並行して進められることが多い。例えば、健康診断は本来、児童生徒および教職員に対する疾病の二次予防対策であり、保健管理活動であるが、児童生徒にその活動の意義を理解させ、参加させることにより、保健教育活動の一部として活用されている。

## 9-3 学校保健の組織と運営

### 1. 学校保健行政

わが国の学校保健行政は、国においては文部科学省スポーツ・青少年局学校健康課によって所管されている。都道府県や市町村においても、学校保健行政は各教育委員会保健体育所管部課がその中心となっている。また、私立学校については、都道府県知事部局の所管となっている。しかしながら、保健医療に関する事項、とくに感染症などの対応については、保健所に代表される保健専門機関との連携、支援が不可欠である。

表9-2 主な学校保健関連教職員の職種と役割(学校教育法および学校保健安全法による)

職名	学校保健における役割
学校医	学校保健に関する総括責任者として、学校保健活動全体を統括する。
保健主事	学校保健に関する計画の立案とその円滑な実施をはかるための連絡調整に従事する。
保健補助	児童生徒の健康を行うとともに、学校保健に関して中心的に専門的役割を担う。
栄養教諭	栄養指導、給食管理・指導、食育の推進等、食を通じた保健管理、保健教育を推進する。
学校医	健康診断、薬剤予防、保健指導、健康相談、救急処置などの保健管理に関する指導に従事する。
学校歯科医	歯に関する検査、事故治療や健康相談、保健管理に関する指導に従事する。
学校薬剤師	学校保健衛生検査、学校保健衛生の維持および改善などに関する指導に従事する。

また、国レベルでは、財団法人日本学校保健会が教育行政および学校保健行政と連携しながら、さまざまな調査研究、啓発活動および「学校保健センター」事業として家庭・学校・地域の連携による学校保健の推進をはかっている。各都道府県にも学校保健会が設立され、国や都道府県の学校保健の推進に寄与している。また、学校安全、学校給食、学校給食にかかわる衛生管理、義務教育諸学校・高等学校・高等専門学校、幼稚園および保育所の管理下における災害に対する災害共済給付に関しては、独立行政法人日本スポーツ振興センターが国の施策の方針に基づき業務を所管している。

### 2. 学校保健関係職員

学校保健の推進は、学校における教職員が一体となって行わなければならない。学校保健を担当する教職員には次のような職種がある。常勤教職員としては学校長、副校長、教頭、主幹教諭、指導教諭、保健主事、養護教諭、教諭、栄養教諭、非常勤職員としては学校医、学校歯科医、学校薬剤師があげられる。学校医、学校歯科医、学校薬剤師は学校三師と通称される。各種の役割は、表9-2に示す。

この他、学校保健安全法には明記されていないが、スクールカウンセラーなどの心理専門職が児童生徒のこころの健康にかかわって、心理相談等に従事している学校もある。

### 3. 学校保健安全計画と学校保健組織活動

学校保健組織活動は、第二次世界大戦後の占領期にアメリカ合衆国の学校保健活動において実施されていた「学校保健委員会 school health council」活動を導入した学校保健委員会(あるいは学校保健安全委員会)を中心に展開される。学校保健委員会は、学校長、教頭などの管理職、保健主事、養護教諭、栄養教諭などの学校保健関連教職員、学校医、学校歯科医、学校薬剤師などの非常勤学校保健専門職員、保健所や市町村保健センターの地域保健関連職員、保護者代表、児童生徒代表などが参加する全体的な学校保健推進組織である(207 246頁)。学校保健委員会において学校保健安全法第5条で定める「学校保健計画」を立案し、実施することによって計画的

なお、フッ素の過剰摂取による珪状歯などのリスクを避けるための留意点として、全身応用法はいずれか1つに限ること、また幼児が家庭で用いるフッ化物配合歯磨剤は、エンドウ豆程度の大さを1日2回程度にすることとされている。

#### 2) 小窩裂歯頤壁法(シーラント)

歯でもっともう蝕リスクの高い部位は臼歯部の溝やくぼみ(小窩裂溝)である。フッ化物によって歯面全体の歯質強化ができるが、小窩裂溝部のう蝕発生予防は不完全である。そこで、特種加工された接着性の合成樹脂をこの小窩裂溝部にシールすると、う蝕予防効果は飛躍的に向上できるとされる。

#### 4. 歯周疾患の予防

学齢期における歯周疾患は、軽度の歯肉炎の場合がほとんどである。成人以降には歯周組織の破壊を伴う重症な歯周炎が増加してくる。学齢期の歯肉炎が成人以降の歯周炎と関連するかにについては、確かな証拠が得られていない。しかし、歯肉炎と歯周炎に共通する病因として、歯垢や歯石がある。歯周疾患病原性細菌にはポルフィロモナス、アクチノバシラス、プリボラなど6種類以上が知られている。歯石、不良充填物、食片嵌入、口呼吸等の条件は原因菌の活性を高めて、他方、喫煙、不正咬合、血液疾患、内分泌異常、栄養障害等は歯周組織の防御力を弱める因子となる。

歯周疾患予防のためには、それらの病因を除去しなければならない。学齢期より基本的な歯口清掃を徹底し、歯肉炎を予防できている場合は、成人以降の歯周炎にも予防的であるといえる。機軸性食物をよくかむことは歯面清掃の補助効果や歯肉マッサージの効果が期待される。実際には、個人の日常的努力による歯口清掃だけでは不十分で、かかりつけの歯科医院に定期的な受診をして、診断、歯石除去、専門的歯面清掃、家庭で行う歯口清掃の指導、う蝕がわればその適切な治療、歯並びやかみ合わせの管理等を受けることがすすめられる。

#### 5. 学校歯科保健活動

学校教育法と学校保健法に基づいた健康教育、健康管理、また組織活動は一般の学校保健活動(☞P.228頁、図9-5)に組み入れられて展開されている。

公衆歯科衛生の視点からとくに留意すべきこととして、う蝕などの歯科疾患は自己管理の成熟を待たずに多くが発生するので、それらの予防をすべて子ども自己責任にゆだねることはできない。健康教育とともに、歯科疾患が生じない生活習慣が学校内でも実践できる条件整備や環境づくり、保健管理や組織活動が大切となっている。例えば、児童・生徒の歯口清掃習慣の向上をはかる、食育を効果的に進める、またスクールベース・フッ化物洗口を導入するなどの目的を掲げた歯科保健活動が行われている。これらの課題について、学校歯科医を含む学校保健委員会の協成メンバーが共通理解を持ち、役割分担を決め、機能的に協力しあう工夫がはかられる。

## 9-6 学校環境管理

### 1. 学校環境管理とは

学校教育法 [1947(昭和22)年] において「学校においては、別に法律の定めるところにより、学生、生徒、児童および幼児並びに職員の健康の保持増進を図るため、健康診断を行い、その他その保健に必要な措置を講じなければならない」(第12条)と定められており、これに基づき学校保健法 [1958(昭和33)年] [2007(平成20)年に改正され「学校保健安全法」と名称を変えた] には「学校においては、換気、採光、照明、及び保溫を適切に行い清潔を保つ等環境衛生の維持に努め、必要に応じてその改善を図らなければならない」(第3条)と明記されている。学校環境管理とは、これらの法的根拠に基づき実施される、学校における衛生管理活動の総称である。

### 2. 学校環境衛生の基準

1964(昭和39)年に文部省(現文部科学省)の諮問機関である保健体育審議会により「学校環境衛生の基準」(以下「基準」)が作成されたが、社会背景の変化にそぐわなくなってきたため、1993(平成4)年に全面的に改訂された。その後2004(平成16)年に水泳プールの管理や教室等の空気(後述する揮発性有機化合物の問題)に関する項目が見直され、再び改訂された。その主な項目と内容を表9-4に示す。

### 3. 学校環境管理のための検査項目

環境衛生検査として検査すべき項目として、

① 飲料水および水泳プールの水の水質ならびに排水

② 水道水および水泳プール(その付属施設および設備を含む)ならびに学校給食用の施設および設備の衛生状態ならびに設備の機能

③ 教室等の採光および照明

④ 教室等の空気、暖房、換気方法、および騒音

⑤ その他、校長が認める項目

が定められている。これらの検査は原則として学校薬剤師によって毎年定期的に実施されるが、必要があるときには臨時に実施することができる(学校保健法施行規則第22条の2)。各検査の要点と具体的内容、検査基準の主たる内容は表9-4に示されている。

さらに、事後措置として、環境衛生検査の結果に基づいて必要に応じ、施設および設備の修理等、環境衛生の維持または改善の指図を講じなければならない(学校保健法施行規則第22条の3)とされている。

また、日常における環境衛生として、常に教室等の清潔の保持につとめるとともに、換気、採



表9-4 学校保健衛生基準の各項目のねらいと主な内容(抄録)

	ねらいと主な内容	ねらいと主な内容
照明環境	ねらい：教室における学習に必要な明るさを十分に確保し、まぶしさをなくするようにすること。 ○教室の明るさは500ルクス以上であること。 ○洗面室およびトイレは100～500ルクス、コンピュータ教室等は500～1,000ルクスであること。	ねらいと主な内容 ・標準イオンは、200 mg/l以下であること。 ・有機物は10 ppmを超過してはならない。 ・血塩は検出してはならない。 ○施設、設備は飲料水を衛生的に保つるに適切であり、常に清潔であること。
騒音環境	ねらい：校舎内外の騒音によって学習が妨害されないようにすること。 ○校舎内における騒音レベルは、壁を隔てているときは $L_{max} 50 \text{ dB}$ (A)以下、壁を隔てるときは $L_{max} 55 \text{ dB}$ (A)以下であること。	ねらい：水飲み、手洗い場を衛生的に維持するとともに使用しやすくする。 ○水栓は、飲料用では温水式、手洗い用では衛生的な水栓式とする。 ○水栓は、児童、生徒 50人について3個以上
自然環境	ねらい：清浄な空気を確保するようにすること。 ○教室の換気回数は40人/時、容積180 m <sup>3</sup> の教室の場合2.2～4.4回/時以上を標準とする。	ねらい：厕所を衛生的に維持するとともに使用しやすくする。 ○厕所は、次のとおりであること。 ・小・中・高各学校では、小便用は男子児童50人に25人について1個、大便用は男子児童50人に1個とする。 ○厕所は、個室から近距離にあり、清潔に保たれ、採光、照明、換気等が良好であること。
教室の空気	ねらい：教室の空気条件を快適かつ健康的にする。 ○6～10月最も暑い期間は室温は18～20℃、夏期で25～28℃、相対湿度は30～60%、10℃以下の場合 $\text{CO}_2$ は1,500 ppm以下、浮遊粉じんは0.10 mg/m <sup>3</sup> 以下、COは10 ppm以下であること。 ○湿度30～80% ○気流人工換気の場合は0.5 m <sup>3</sup> /秒以下 ○ホルムアルデヒド：0.06 ppm以下、その他5物質については	ねらい：学校内のホエミ、ハエ、カ、ゴキブリを完全に駆除する。 ○ホエミ、ハエ、カおよびゴキブリ等の虫がみられる場合には、児童生徒の健康および学習環境に影響がない方法によって完全に駆除すること。
管理環境	ねらい：扉、いすを清潔、生徒の身体に適合させる。 ○扉面高(扉面高) + 下腿長 いすの高さ = 下腿長であること。	ねらい：校舎、校中の清潔状態を維持し、児童生徒の身体、服装を清潔にすること。 ○校舎、校中の清潔状態を維持し、児童生徒の身体、服装を清潔にすること。 ○校舎、校中の清潔状態を維持し、児童生徒の身体、服装を清潔にすること。 ○校舎、校中の清潔状態を維持し、児童生徒の身体、服装を清潔にすること。
飲水の管理	ねらい：飲料水の清潔、施設を衛生的に保持し、病原微生物等により汚染されることを防ぐこと(水道法水質基準による)。 ・残留塩素は遊離残留塩素0.1 ppm以上とする。 ・色度・濁度は無色透明で程度であること。 ・水質イオン濃度はpH度は5.8～8.6であること。 ・大腸菌または大腸菌群は50 ml中に検出してはならない。	ねらい：学校給食を衛生的に行い、食中毒、伝染病の発生を防ぐ。 ○学校給食にかかるとなるとは適切な衛生管理をしなければならないこと。 ○学校給食に使用するものは検疫をなければならないこと。 ○保存食は適切に保存しその品質が低下しないこと(5℃以下で72時間以上)。 ○学校給食に用いる食品は、衛生的な食品を用いなければならないこと。

$L_{max}$ ：等価騒音レベル(一定時間測定したあと、値を換分し、時間で除したも) (C87 131頁)  
【文部科学省「学校保健衛生管理マニュアル」, 2004(平成16)年より一部改変】

光、照明および保温ならびに飲料水、学校給食用の食品および器具、ごみ処理場、便所等の衛生管理を適切に行い、環境衛生の維持または改善をはからなければならない(学校保健法施行規則第22条の4)とされている。

4. 新たな課題

a. 建築材料によって生じる問題

建築材料に含まれるホルムアルデヒドやトルエンなどが空気中に飛散し、それらにより眼や気

道の粘膜が刺激されることで生じる、いわゆる「シックハウス症候群」が学校でも生じうる(学校においては「シックスクール」と呼ばれる場合もある)。こうした問題への対応として2002(平成14)年と2004(平成16)年に「基準」が改訂され、ホルムアルデヒドおよび揮発性有機化合物 VOC, volatile organic compound の基準化が行われた。トルエン、キシレン、パラジクロベンゼン、エチルベンゼン、スチレンなどが含まれている。換気対策が中心である。

b. アスベスト問題

従来、吸音などを目的に用いられていた「吹きつけアスベスト」については、中皮腫発症などとの関連が何度も問題となってきた。最近では2006(平成18)年から継続的に、文部科学省により、学校施設などにおける吹きつけアスベストなどの「対策状況フォローアップ調査」および「使用実態調査(補足調査)」が実施されているが、アスベスト曝露のおそれのある部屋などを有する機関は2007(平成19)年10月時点で3機関に減少している。

9-7 学校保健教育

1. 学校保健教育の機会

学校における健康教育は、教育基本法による教育の目的(心身ともに健康な国民の育成)に即して、すべての教育活動を通じて行われるべきである。このことは、各学校の教育課程の編成について定めた「学習指導要領」の「総則第1」の「3」において、「学校における体育・健康に関する指導は、学校教育の全体を通じて適切に行うものとする。」とされていることをみても明らかである。同時に、具体的な健康に関する認識や行動、態度その他の能力と人格の形成にあたっては、特定の教育の機会の中で組織的・体系的に行われる必要がある。具体的には、保健学習、総合的な学習の時間における保健教育、道徳における保健教育、保健指導などの機会が設けられている。各学校種における保健教育は表9-5の通りである。

2. 保健学習

a. 保健学習の概要

保健学習 health instruction は、小学校、中学校、高等学校および特別支援学校の小学部・中学部・高等部における健康教育のうち、教科「体育」または「保健体育」において行われる教育活動をいう。

b. 保健学習の目的と内容

保健学習は、健康に関する体系的な知識、および認識、健康に関する望ましい行動について、体系的・系統的に指導することを目的としており、文部科学大臣が行う教科用図書検定を経た教科用図書を用いて指導する形態をとっている。保健学習の内容は、小学校、中学校、高等学校を通じて、心身の発育発達、徳育の防止と応急手当、心の健康、疾病の予防、健康な生活、健康

病因

# スーパー抗原

阿部 淳

MHC : major histocompatibility complex (主要組織適合遺伝子複合体)

\*1  
通常のタンパク抗原は樹状細胞などに貪食, 分解された後でペプチド抗原として提示され, T細胞を刺激する。

TNF : tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

IFN : interferon

\*2  
哺乳動物の細胞には, スーパー抗原以外にも, LPS やペプチドグリカンなどの細菌の構成成分や外来性の DNA や RNA を認識して, 炎症反応を惹起するメカニズムが備わっていることが最近明らかになってきた。

LPS : lipopolysaccharide (リポ多糖)

*S. aureus* : *Staphylococcus aureus*

*S. pyogenes* : *Streptococcus pyogenes*

SEA ~ SEE : staphylococcal enterotoxin (ブドウ球菌エンテロトキシン) A ~ E

TSST : toxic shock syndrome toxin

SPE-A, SPE-C : streptococcal pyrogenic exotoxin A, C

*Y. pstb* : *Yersinia pseudotuberculosis*

● スーパー抗原は, 一部の細菌やウイルスが産生する, 強力な T細胞増殖作用をもつタンパクである。

● スーパー抗原は, 抗原提示細胞の MHC クラス II 分子と, T細胞の抗原レセプター  $\beta$ 鎖の特定部位 (可変領域) に細胞外から結合する (①)。スーパー抗原の T細胞刺激作用\*1 は化学物質と同じくらい迅速で, 刺激を受ける T細胞の数もペプチド抗原の 1,000 ~ 1 万倍も多い。

● スーパー抗原に刺激された抗原提示細胞や T細胞は, TNF- $\alpha$  や IFN- $\gamma$  などの炎症性サイトカインを大量に産生する\*2。

## 種類

● 代表的なスーパー抗原は, 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) が産生する腸管毒素 (SEA, SEB, SEC1 ~ 3, SED, SEE) や毒素性ショック症候群毒素 (TSST-1), 溶血性レンサ球菌 (*S. pyogenes*) が産生する発熱性外毒素 (SPE-A, SPE-C) などである (②)。

● 黄色ブドウ球菌や溶血性レンサ球菌は, 同じ菌株が何種類ものスーパー抗原を産生する。

● グラム陰性の病原菌としては, エルシニア菌 (*Y. pstb*) が唯一, スーパー抗原活性のある外毒素 (YPM) を産生する。

## 関連疾患 (③)

● スーパー抗原が主因となる疾患は, 黄色ブドウ球菌感染に伴って発症する毒素性ショック症候群および新生児毒素性ショック様発疹症\*3 である。

● エルシニア感染症に合併する急性腎不全も, YPM によって刺激された T細胞の活性化が発症に関与すると考えられる。

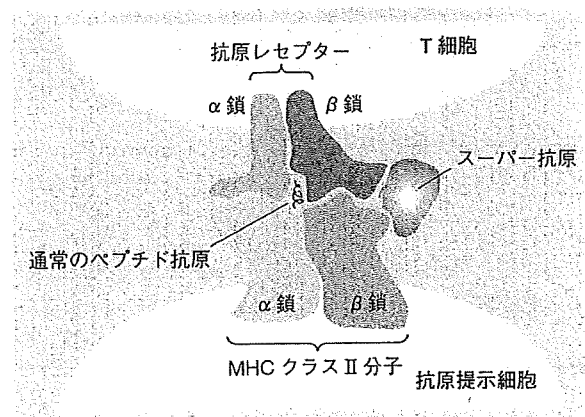
● その他にも, 黄色ブドウ球菌感染による熱傷様皮膚症候群や溶血性レンサ球菌感染による猩紅熱など, スーパー抗原活性と関連する疾患がある。

## 川崎病との関連

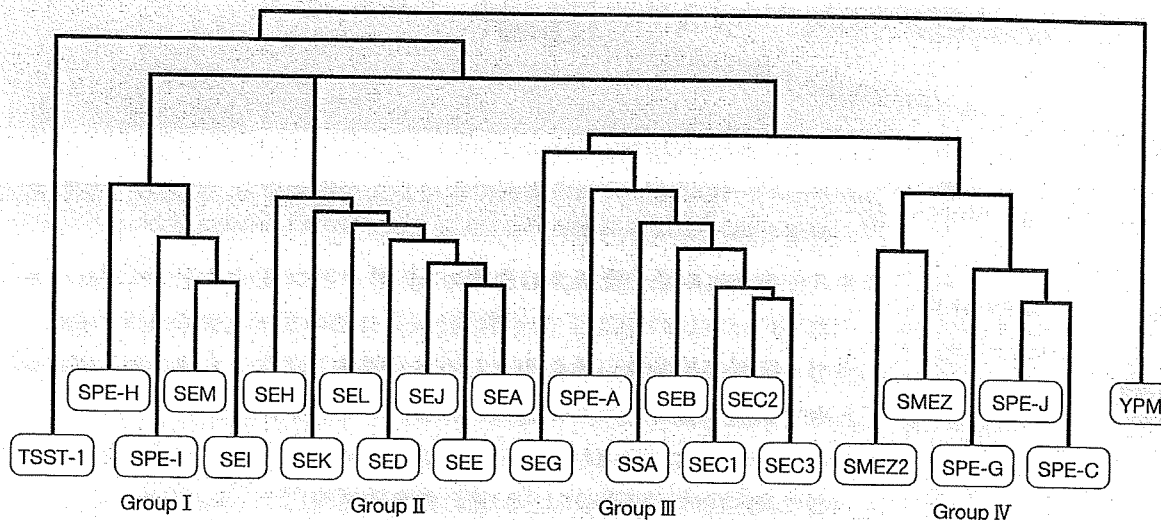
● 上記の毒素性ショック症候群やエルシニア感染症では, 発熱や皮膚粘膜の発赤, 頸部リンパ節腫脹など川崎病の主要診断基準がそろって認められることがある。心嚢液の貯留や冠動脈障害を合併する患者もいる。

● しかし, 川崎病患者からスーパー抗原を産生す

### ① スーパー抗原とペプチド抗原の認識機構の違い



② 細菌性スーパー抗原の系統樹



③ スーパー抗原を産生する細菌と関連疾患

スーパー抗原	産生菌	関連疾患
黄色ブドウ球菌腸内毒素 (SE toxin)	<i>S. aureus</i>	食中毒, ショック症状
毒素性ショック症候群毒素 (TSST-1)	<i>S. aureus</i>	毒素性ショック症候群 新生児 TSS 様発疹症
表皮剝奪毒素 (exfoliative toxin)	<i>S. aureus</i>	熱傷様皮膚症候群
発熱性外毒素 (SPE toxin)	<i>S. pyogenes</i>	猩紅熱, ショック症状
溶連菌由来マイトジェン (SSA, SMEZ)	<i>S. pyogenes</i>	猩紅熱
エルシニア由来マイトジェン (YPM)	<i>Y. pstb</i>	急性腸炎, 急性腎不全

YPM : *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen

\*3  
**新生児毒素性ショック様発疹症 (NTED)**  
 発熱, 皮膚の発赤疹, 結膜や口腔粘膜の発赤, 血小板減少を主症状とする新生児の疾患である。NTED 患者の鼻咽腔粘膜や臍帯からは TSST-1 を産生する多剤耐性の黄色ブドウ球菌が分離されることが多い。

NTED : neonatal TSS (toxic shock syndrome)-like exanthematous disease

SSA : streptococcal superantigen

SMEZ : streptococcal mitogenic exotoxin Z

\*4  
 T細胞抗原レセプターβ鎖には, ゲノム中におよそ 20 種類の可変領域 (Vβ) の遺伝子が含まれている。各々のスーパー抗原は, 特定の Vβ 遺伝子を発現する T細胞を刺激するので, 患者の末梢血中の T細胞の Vβ レパートリーを調べることで, スーパー抗原の種類を推定することができる。



- スーパー抗原関連疾患 (毒素性ショック症候群やエルシニア感染症) では, 原因菌に対する抗菌薬治療を行うとともに, 低血圧や多臓器不全, 急性腎不全などへの対処を早急に行う。
- 川崎病の診断基準を満たし心血管後遺症の発症の可能性が考えられる場合は, 免疫グロブリン大量療法を併用する。
- スーパー抗原関連疾患では, 目的菌を分離する, 血中の T細胞 Vβ レパートリーの変化を測定する, 継時的に抗体価を測定する, などの方法が診断に有用である<sup>\*4</sup>。

菌の感染が証明される頻度は高くない。現時点ではスーパー抗原が川崎病の原因かどうかは不明である。

■ 参考文献

- 1) 阿部 淳. スーパー抗原と小児疾患. 五十嵐隆編. 医学のあゆみ—小児医療の最前線. 東京: 医歯薬出版; 2003. p.533-7.
- 2) 阿部 淳. スーパー抗原産生細菌と川崎病. 小児科診療 1996; 59: 33-9.

## 病因

## ブドウ球菌説

野村裕一

## ① 川崎病の主な特徴

- ① 全国的あるいは地域的な流行がみられる
- ② 季節性がある
- ③ 乳児早期に少なく、1歳をピークに増加し、その後年長児になると減少する
- ④ 免疫状態の異常活性化をきたす

\*1  
新生児に母親からの移行抗体があるということ。

TSST : toxic shock syndrome toxin

\*2

Abeらは川崎病急性期の末梢血単核球におけるT細胞レセプター(TCR) Vβ2および8の選択的増加を報告した。TSST-1は選択的にTCRVβ2陽性T細胞を活性化するため、川崎病とTSST-1の関連が有望視された。

TCR : T cell receptor

\*3

Leungら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、川崎病に黄色ブドウ球菌が関与する可能性が高まったものと考えられた。

\*4

A群レンサ球菌由来のStreptococcal pyrogenic exotoxin CおよびA (SPEC, SPEA)と黄色ブドウ球菌由来のTSST-1およびStaphylococcal enterotoxin B (SEB)。

- ①②の特徴より、感染性の病因が関与する可能性が考えやすい。
- ①③の特徴を考慮すると、その病因候補としては日常的な接触頻度が高く、多くの人に免疫が獲得されている\*1ものが考えやすい。
- 日常的な感染症が関与し、①④も説明可能であることから、黄色ブドウ球菌の川崎病の病因としての有力性は理解されやすい。
- 黄色ブドウ球菌は日常周囲に存在し、種々のスーパー抗原を産生する。スーパー抗原は抗原提示細胞によるプロセッシング(修飾)を受けずにT細胞を活性化させることで、通常の抗原に比べて膨大なT細胞の活性化とそれによる高サイトカイン血症や単球/マクロファージ系の一次のおよび二次の活性化をもたらす。
- 黄色ブドウ球菌の産生するスーパー抗原の一つである毒素性ショック症候群毒素-1(TSST-1)が引き起こす毒素性ショック症候群(TSS)の主要症状である高熱、紅斑、粘膜充血、発症1~2週後の手掌・足底の落屑などが、川崎病の症状と共通する点が多いことも興味深い。

## これまでの報告におけるブドウ球菌説

- 川崎病の病因としては、A群レンサ球菌や黄色ブドウ球菌などの細菌やウイルス、リケッチアを含めた多くの候補が検討されてきた。そのなかでも川崎病と黄色ブドウ球菌の関連性がとくに注目され始めたのは、Abe<sup>1)・2)</sup>らやLeung<sup>3)・4)</sup>の報告以降である。
- 川崎病患児におけるTSST-1産生黄色ブドウ球菌の検出や川崎病患児末梢血のTCRVβ2陽性リンパ球の増加について、肯定する報告が続いたが<sup>3)・5)</sup>、逆にそれらの結果を否定する報告も多くみられた<sup>6)・8)</sup>。
- 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<sup>9)・10)</sup>。
- 以上のように黄色ブドウ球菌(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する状況が続いていた。

## スーパー抗原に対する抗体価の検討

- 筆者らは、川崎病の発症が早期乳児期には少ない理由として母親からの移行抗体が関与する可能性を考慮し、6か月未満に川崎病を発症した症例に対象を絞って、TSST-1を含む4種類のスーパー抗原\*4に対する抗体価を検討した(2)<sup>11)</sup>。
- この結果から、6か月未満発症の川崎病へTSST-1が関与する可能性が考えられた。また、母親の抗体価からTSST-1抗体価の低い母の児において乳児期早期の川崎病発症があることが示され、母親からの移行抗体が川崎

## ② スーパー抗原の抗体価

### 免疫グロブリン療法前の川崎病患児の抗-TSST-1 抗体価高値例頻度

- 対照児と比較して有意に高頻度だった
- 抗-TSST-1 抗体価高値例の母親の抗-TSST-1 抗体価は逆に低値だった

### 他のスーパー抗原の抗体価

- 1例を除き母親の抗体価より低値で、移行抗体に矛盾しないパターンだった
- 6か月未満発症川崎病患児にみられた抗体価の変化はTSST-1に限定されたものだった

病の発症予防に関与すると考えられた。

- 抗体価の検討では、6か月以降に川崎病を発症した症例で抗-TSST-1 抗体価の対照児との差はみられず<sup>12)</sup>、川崎病患児とTSST-1の関連が考えられるのは6か月未満発症の例に限定されていた<sup>\*5</sup>。
- 対照児にも抗-TSST-1 抗体価高値例があり、TSST-1 曝露だけでは川崎病発症につながらないことも理解される。

## 今後の課題

- 黄色ブドウ球菌 (TSST-1) を含め複数の病因があり、それらが trigger として川崎病の前状態を引き起こし、それに遺伝的背景やさらなる要因が関与し、結果として川崎病を引き起こしている症候群であるという考え<sup>\*6</sup>も議論されている。今後も検討が必要である。

## 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 U S A 1992 ; 89 : 4066-70.
- 2) Leung DY, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome. Lancet 1993 ; 342 : 1385-8.
- 3) Curtis N, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome. Lancet 1994 ; 343 : 299.
- 4) Curtis N, et al. Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. Arch Dis Child 1995 ; 72 : 308-11.
- 5) Yamashiro Y, et al. Selective increase of V beta 2+ T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. Pediatr Res 1996 ; 39 : 264-6.
- 6) Pietra BA, et al. TCR V beta family repertoire and T cell activation markers in Kawasaki disease. J Immunol 1994 ; 153 : 1881-8.
- 7) 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 : 276-82.
- 8) Nomura Y, et al. Twenty-five types of T-cell receptor Vbeta family repertoire in patients with Kawasaki syndrome. Eur J Pediatr 1998;157 (12) : 981-6.
- 9) Nishiyori A, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome. Lancet 1994 ; 343 : 299-300.
- 10) Terai M, et al. The absence of evidence of staphylococcal toxin involvement in the pathogenesis of Kawasaki disease. J Infect Dis 1995 ; 172 : 558-61.
- 11) 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 ; 185 : 1677-80.
- 12) Nomura Y, et al. Serum levels of interleukin-18 are elevated in the subacute phase of Kawasaki syndrome. Pediatr Infect Dis J 2004 ; 135 : 161-5.

\*5

筆者らの報告はすべての川崎病の病因を黄色ブドウ球菌 (TSST-1) と特定したわけではない。乳児期早期に発症する川崎病患児で抗-TSST-1 抗体価高値を呈する症例があり、川崎病の一部の発症に黄色ブドウ球菌 (TSST-1) が関与している可能性を示したものである。

\*6

この考えは川崎病の病因特定が困難であることを説明しやすいが、辻褃合わせの感も免れない。

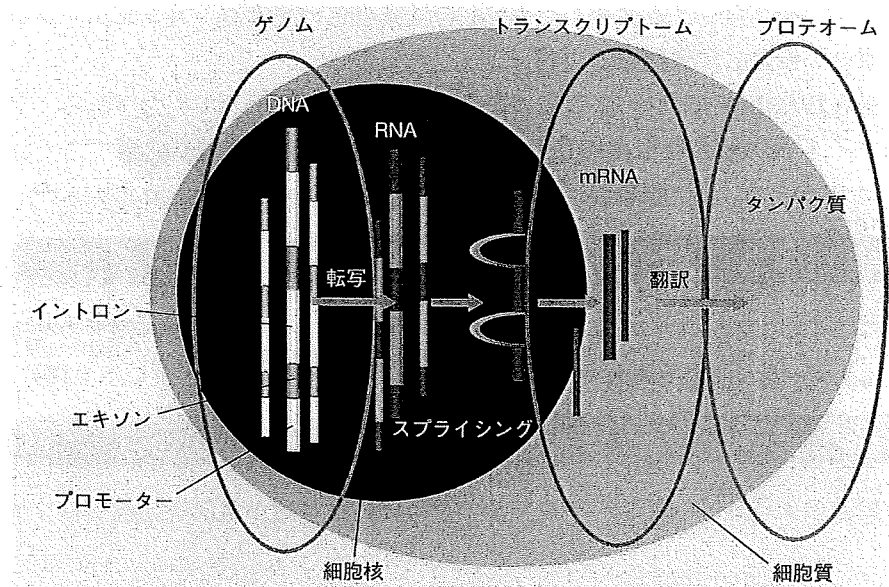
# マイクロアレイからみた病因と病態

阿部 淳

## マイクロアレイとは

- マイクロアレイとは、ガラスやプラスチック板の表面に多数の核酸やタンパクを結合して定量する、ナノテクノロジーの技術である。
- DNA マイクロアレイでは、1cm<sup>2</sup> くらいのガラス板の表面に5万種類を超える合成オリゴヌクレオチド（プローブ）が植え込まれている。ハイブリダイゼーションとよばれる方法で、このプローブと相補的な塩基配列をも

### ① ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム：マイクロアレイの解析対象



### ② DNA マイクロアレイ解析の模式図

