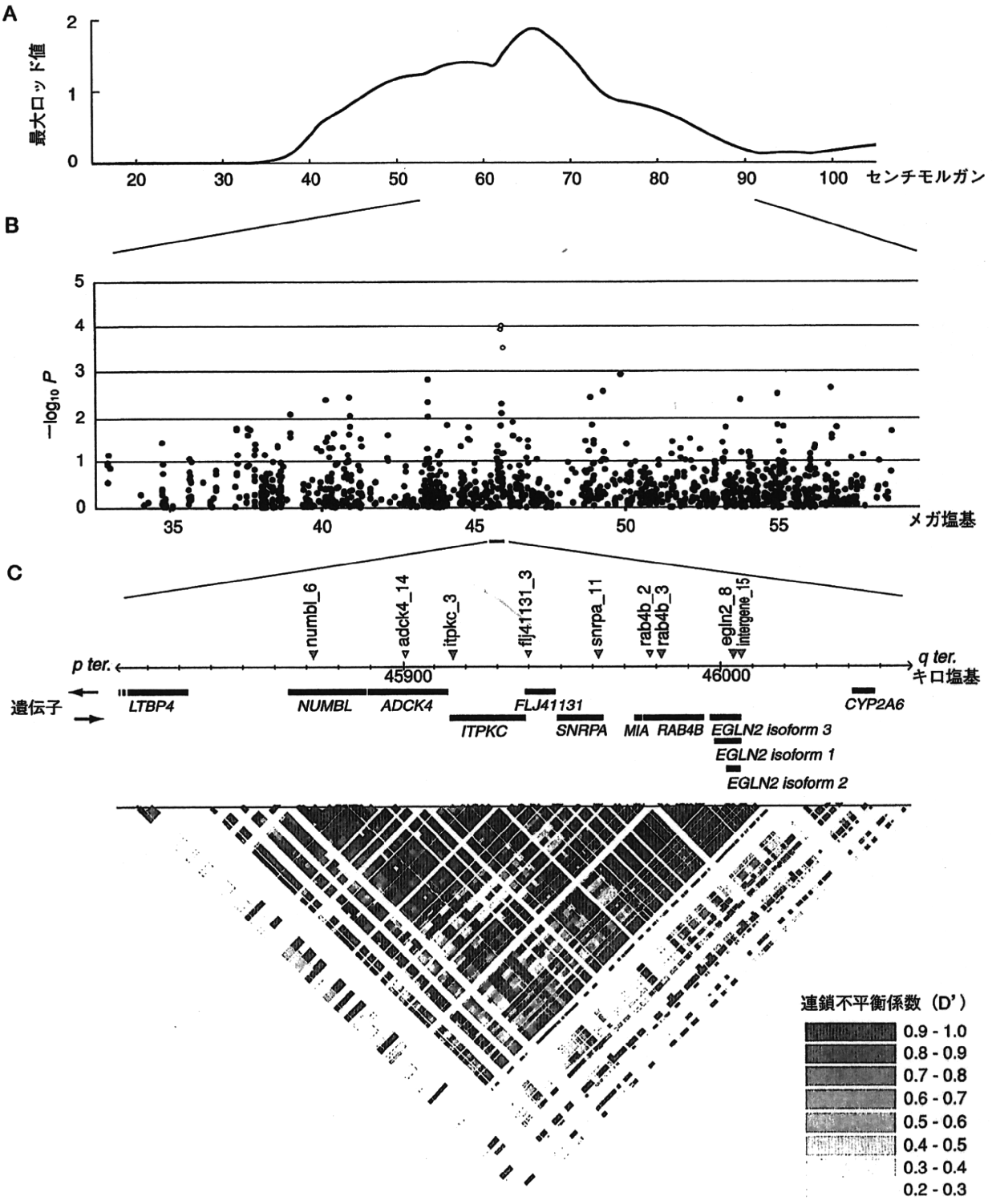


図 2　ポジショナルクローニングによる川崎病感受性遺伝子 ITPKC の発見

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。

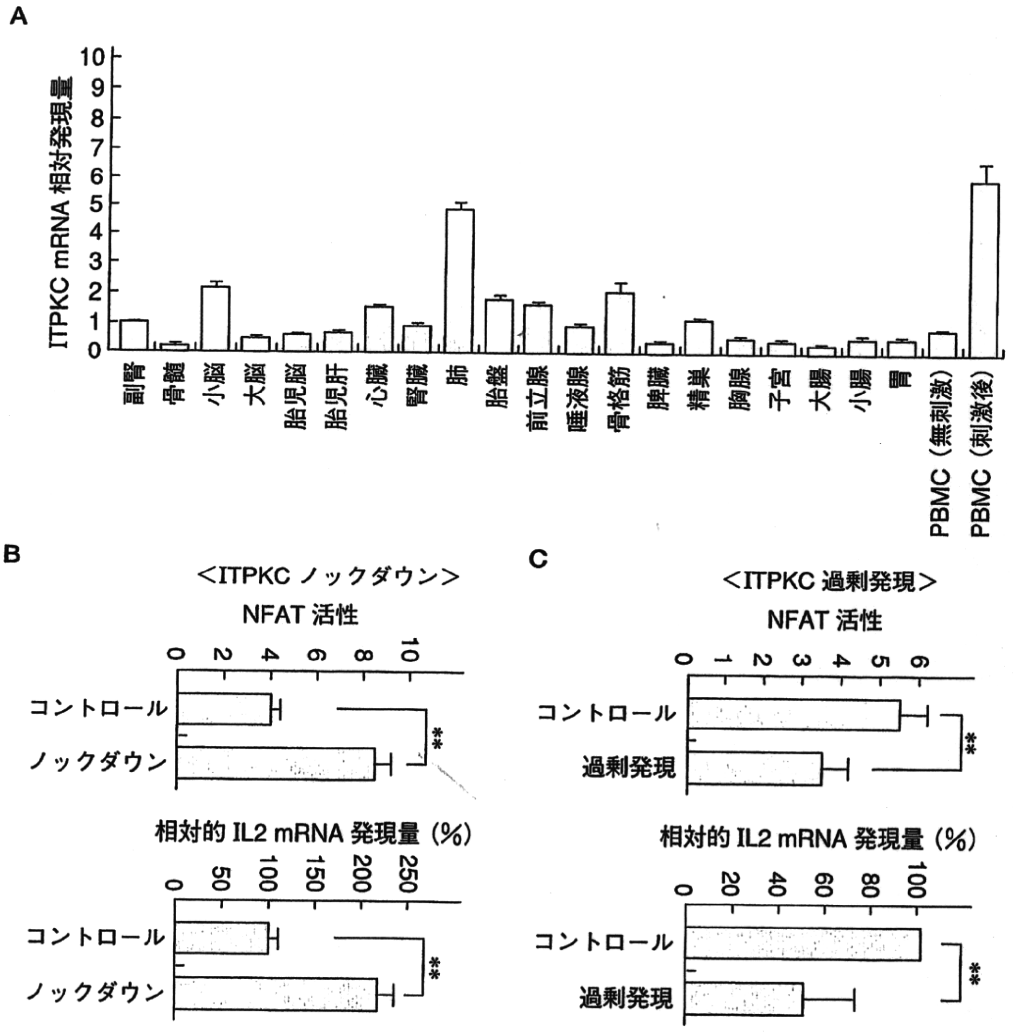


図 3　ITPKC 遺伝子の機能解析

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，同胞間での型の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[2]。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 アレルを有する人の割合	オッズ比*	95%信頼区間	χ^2 値	*P* 値
	GG	GC	CC						
川崎病	376	234	27	637	41%	1.89	1.53～2.33	35.8	2.2×10^{-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 C アレル	オッズ比	95%信頼区間	χ^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[3]。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

ヒトゲノムシークエンスの解読，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

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】

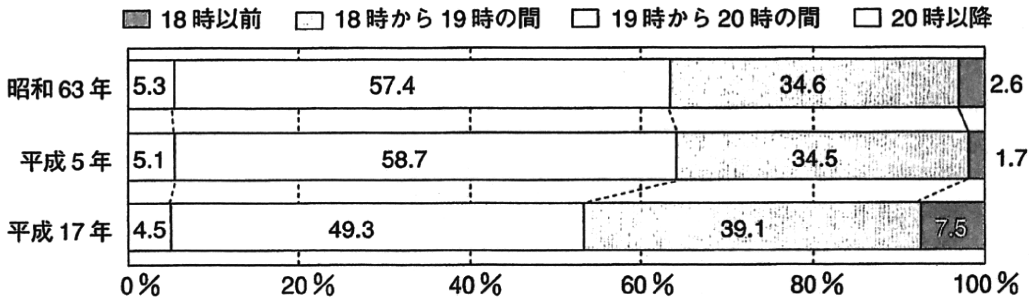


図 11　夕食時間の年次推移（小中学生）

↓

【正】

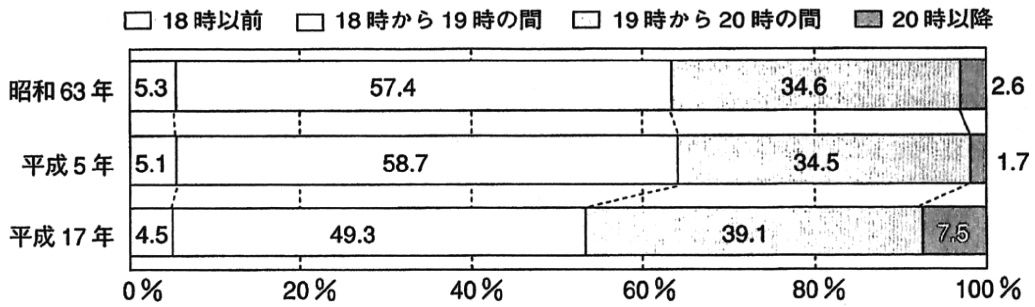


図 11　夕食時間の年次推移（小中学生）

Prog.Med.
29：1645～1649, 2009

特集 川崎病—第33回近畿川崎病研究会—


津野　嘉伸

頸部リンパ節腫脹のフォロー中に発熱と冠動脈変化を認め，川崎病不全型と考えられた1例

Tsuno Yoshinobu 津野　嘉伸　Minami Takaomi 南　孝臣　Higa Asumi 比嘉明日美　Tsuda Yuko 津田　祐子
Booka Mina 坊岡　美奈　Izumi Genkichi 泉　鉉吉　Miyawaki Masakazu 宮脇　正和[1)]　Shibuta Shoichi 渋田　昌一
Takeuchi Takashi 武内　崇　Suzuki Hiroyuki 鈴木　啓之　Yoshikawa Norishige 吉川　徳茂[2)]

[1)]社会保険紀南病院小児科　[2)]和歌山県立医科大学小児科

はじめに

川崎病は症候群であり，現在も原因不明のため，主要症状の揃わない川崎病不全型(容疑例および主要症状4以下例)の診断は特に難しい．しかし，不全型においても，冠動脈障害(CAL)の出現頻度は完全型と変わらず，CALを認めた症例の約5％を主要症状3項目以下の不全型が占めており，冠動脈障害を減らすためにも，完全型に準じた速やかなガンマグロブリン大量療法(IVIG)が必要とされている．

年長児では，川崎病主要症状が揃いにくいこともあり，頸部リンパ節腫脹を認めた場合，川崎病不全型を常に鑑別診断の1つに置きながら診療に当たることが重要である．

今回，2年間にわたる慢性頸部リンパ節腫脹の経過観察中に発症した川崎病不全型と考えられる1例を経験したので報告する．

症例呈示

症　例：6歳，女児．

主　訴：発熱，右頸部リンパ節腫脹．

家族歴：同胞2名中第2子，特記すべきことなし．

既往歴：2006年7月，右頸部リンパ節腫脹(最大φ5 cm)，抗生物質にて縮小傾向となった．細胞診にてclass Ⅱであった．2007年2月，左右頸部リンパ節および腋窩リンパ節腫脹(最大φ5 cm)．抗生物質投与後，徐々に縮小傾向となった．2008年1月，左右頸部リンパ節腫脹(最大φ3 cm)を認めた．EBウイルスおよびサイトメガロウイルスは未感染，猫引っかき病否定のために提出したバルトネラ抗体は陰性，結核菌QFTも陰性であった．自己免疫疾患の可能性も考慮したが，抗核抗体が160倍と上昇を認めた以外は，すべて陰性であった．その他，各腫瘍マーカーも正常範囲であり，CD4/CD8比も1.44と異常は認めなかった．リンパ節生検を施行するも病理学的には悪性を疑う所見なく，非特異性のリンパ節炎であった(図1)．以後，徐々に縮小傾向となった．

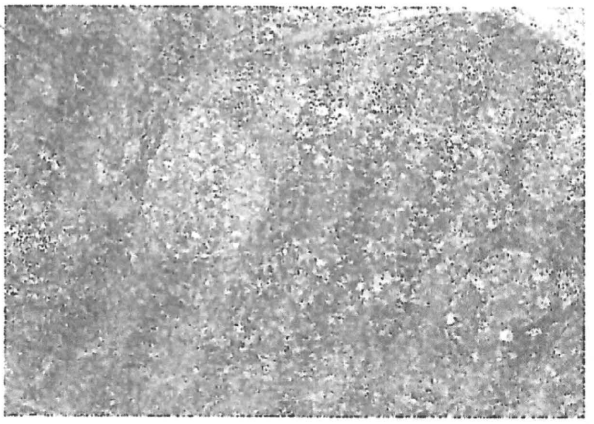


図1　頸部リンパ節組織像(2008年1月に生検)
濾胞構造は保たれており，小型で異型性の乏しいリンパ球が浸潤．

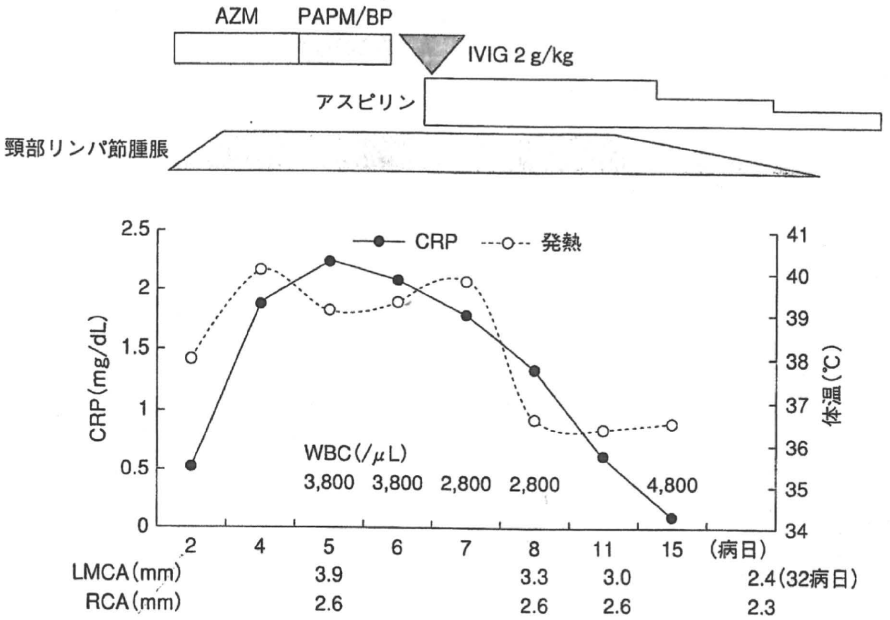


図2　症例の経過

表1　入院時検査所見(第5病日)

<末梢血>		GPT	13 IU/L
WBC	3,800/μL	TG	34 mg/dL
Neutro	59.7%	HDL-C	36 mg/dL
Lymph	34.1%	Na	136 mEq/L
Mono	5.9%	K	4.2 mEq/L
Eosin	0.0%	Cl	100 mEq/L
Baso	0.3%	UA	0.44 mg/dL
RBC	441万/μL	BUN	10.6 mg/dL
Hb	12.0 g/dL	Glu	93 mg/dL
Plt	17.8万/μL	T-Bil	0.3 mg/dL
		CRP	2.23 mg/dL
<生化学>			
TP	6.7 g/dL	<尿化学>	
Alb	3.6 g/dL	β_2-MG	733 μg/dL
LDH	403 IU/L		
CK	50 IU/L	<咽頭培養>	
GOT	34 IU/L	MSSA	(2+)

現病歴：2008年10月下旬に右頸部リンパ節腫脹が出現．その3日後に38℃の発熱出現．第2病日に38℃の発熱持続し，当科受診，右頸部リンパ節φ3×2.5 cm触知した．

血液検査で，WBC 4,200/μL，CRP 0.52 mg/dL．咽頭炎の診断でAZM処方にて帰宅．第3病日に40.0℃の発熱，頸部リンパ節の自発痛あり，首を回すのも困難な状況であった．第4病日に40.0℃の発熱持続し，当院救急外来受診．右頸部リンパ節φ4×3 cmとさらに腫大．WBC 4,200/μL，CRP 1.89 mg/dL．第5病日に当科再診，39.1℃の発熱持続．WBC 3,800/μL，CRP 2.23 mg/dL，発熱5日目であり，精査加療目的で入院した(表1)．

入院時現症：体温39.1℃，体重19 kg，咽頭軽度発赤，呼吸音清，心音純・心雑音なし，右頸部リンパ節腫大φ4×3 cm，圧痛あり，腹部平坦軟，肝脾触れず，眼球結膜充血なし，全身に発疹なし，口唇紅潮なし，四肢の浮腫なし，BCG発赤なし．

臨床経過(図2)：入院後(第5病日)，感染性のリンパ節炎も否定できないため，PAPM/BP点滴するも解熱を得られず，第6病日に5日間以上の発熱，頸部リンパ節腫脹，口唇発赤から川崎病不全型を疑った．頸部痛が強く，首の回旋も困難であった．心エコーで右冠動脈起始部は2.6 mmであったが，左主幹動脈が3.9 mmと軽度拡張し，エコー輝度の上昇を認めた(図3)．

通常，川崎病の冠動脈拡張は第8病日頃から起こるが，早期に冠動脈拡張を認める例も報告されている．頸部エコー上，患児の右頸部のリンパ節は，1つの大きなものではなく，最大18 mmのリンパ節が集まった形で，川崎病におけるリンパ節腫脹のエコー所見とも合致していた[1]．また，血流はリンパ節門から流入し，血流は豊富であった(図4)ことから，化膿性壊死性リンパ節炎の所見とは異なっていた．

以上を総合的に判断し，川崎病不全型として，第6病日よりアスピリン(30 mg/kg/day)およびIVIG(2

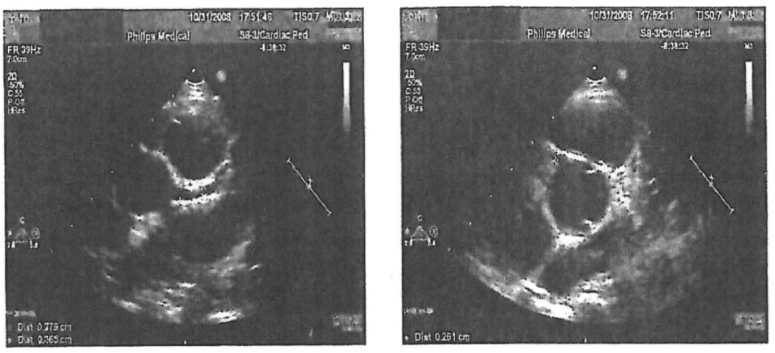


図3　冠動脈エコー所見(第5病日)
左冠動脈の軽度拡張および輝度上昇を認めた.

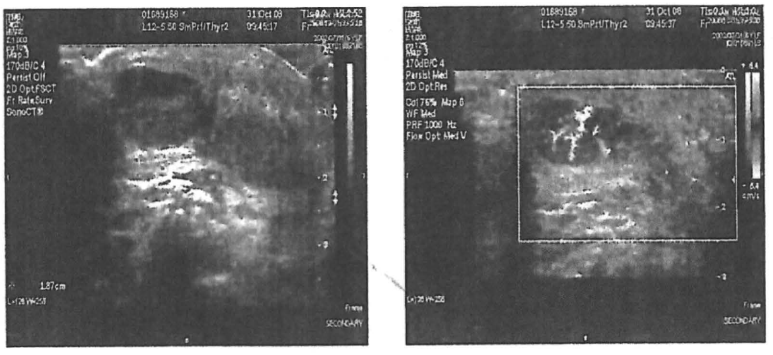


図4　頸部エコー所見(第5病日)
右頸部に最大18 mmのリンパ節が多房性に散在. リンパ節門から流入する血流は豊富.

g/kg)点滴を開始した. 第8病日に解熱を認め, CRPは1.35 mg/dLと低下傾向を示した. 頸部リンパ節の圧痛は消失し, 首の回旋も可能になったが, リンパ節径は4×2 cm大が持続した. 第11病日よりアスピリン20 mg/kg/day, 第16病日より10 mg/kg/dayに減量した. 左冠動脈は第12病日に3.0 mm, 第29病日には2.5 mmと径は縮小しており, CALは認められなかった. また, 経過とともにエコー上の冠動脈輝度は改善していった. 右冠動脈の拡張や輝度上昇は認められず, 頸部リンパ節はようやく2 cm大まで縮小した.

考　　察

第17回の全国調査成績[2]によると, 全報告数のうち13.2%の川崎病不全型が存在し, CALを形成する例も多数報告されており, 不全型も典型例に準じた治療戦略による対処が必要と考えられている[3-7]. 川崎病不全型と診断する際には, 様々な感染を否定するなど, 慎重な鑑別診断が重要である.

頸部リンパ節腫脹を来す代表的疾患は, 感染症では溶連菌感染症, EBウイルス感染症, 結核, 猫引っかき病など, 悪性腫瘍では白血病や悪性リンパ腫, 自己免疫疾患では川崎病のほかに亜急性壊死性リンパ節炎, 若年性特発性関節炎(JIA), 全身性エリテマトーデス(SLE)などが挙げられる[8]. 川崎病不全型では, 頸部リンパ節腫脹の出現頻度が約35%と低くなっている[9].

本症例は炎症反応が軽度であったが, 抗生物質は無効で, 川崎病主要症状は3/6を満たすにとどまっていた. ウイルス感染やPFAPA(periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy)症候群などの可能性も考慮され, 右頸部リンパ節腫脹と周囲の発赤, および首の回旋ができないほどの頸部痛を認めたが, 扁桃の白苔はなかった. 心エコーで, 左冠動脈の拡張および輝度上昇を認めた. また, 頸部エコーで血流豊富なリンパ節が多房性に散在しており, 川崎病症例のエコー所見と一致していた. 亜急性壊死性リンパ節炎との鑑別は重要で, 亜急性壊死性リンパ節炎[10]は感冒様症状・扁桃腫脹後の頸部リンパ節腫脹(55.5～97.5%), または全身リンパ節腫脹(1.3～22.2%)と発熱(30.2～50%)を特徴とし, 腫脹したリンパ節は半数以上の症例において有痛性であるとされている. 検査所見では白血球減少(25～58.3%), CD4/CD8比の低下が

表2　入院前までに施行した検査所見

IgG	1,202 mg/dL	抗核抗体	160倍
IgA	95 mg/dL	Homogeneous	160倍
IgM	120 mg/dL	Speckled	160倍
IgE	606 mg/dL	抗ss-DNA IgG抗体	<10
C3	161 mg/dL	抗ds-DNA IgG抗体	<10
C4	46 mg/dL	抗RNP抗体	<7.0
CH_{50}	55.3 mg/dL	PR3-ANCA	<10
sIL-2R	1,021 U/L	抗SS-A抗体	<7.0
血沈1時間値	7.0 mm	抗SS-B抗体	<7.0
血沈2時間値	28.0 mm	抗好中球細胞質抗体	<10
マイコプラズマ抗体	(−)	CEA	1.3 ng/mL
EBV-VCA IgM	<2.0(−)	AFP	2.0 ng/mL
EBV-VCA IgG	0.3(−)	NSE	17.4 ng/mL
EBV-EBNA IgG	0.2(−)		
CMV-IgM	0.60(−)	CD4	43.8
CMV-IgG	<2.0(−)	CD8	30.5
バルトネラ抗体	(−)	CD4/CD8比	1.44
結核菌QFT	(−)		

みられる．組織所見ではリンパ球を貪食したマクロファージの増生が認められる．今回は発熱，頸部リンパ節腫脹，白血球減少を認めた所見は合致するが，CD4/CD8比が正常範囲であったことや，頸部エコーでリンパ節の血流が豊富であったことから，亜急性壊死性リンパ節炎は否定的であった．

これらを総合的に判断し，川崎病不全型を否定できない以上，CALの予防を優先することとした．ガンマグロブリンについて十分に家族に説明し，同意を得た上で，川崎病不全型としてIVIGを行った．

今回の発症までの慢性的なリンパ節腫脹に関しては，結核性リンパ節炎，猫引っかき病などが鑑別疾患として挙げられるが，両者ともに入院前の検査で否定的であった(表2)．また，本症例は川崎病に合致しにくい点もいくつか認められた．1点目は，左冠動脈の一過性拡張が第5病日と早期に始まり，通常CALの形成が始まる第8病日頃から改善していったこと，2点目はIVIGにより速やかに解熱したが，リンパ節腫脹は縮小傾向を認めるものの遷延したことである．このことは，2年前からの経過と今回のエピソードが同一の疾患であり，川崎病でないのではないかという疑問を提示するが，今回は，上記のように原因不明の慢性リンパ節腫脹を来す疾患に川崎病を合併したと考えた．

現在も，小さいながら慢性のリンパ節腫脹が持続しており，今後も再腫脹や発熱を繰り返す可能性がある．その場合はやはり川崎病以外の疾患である可能性を考慮していかなければならない．本症例は抗核抗体が160倍と高値であることから，今後JIAやSLEなどの自己免疫疾患に発展していく可能性も考慮し，定期的にフォローしていく必要がある．また，遺伝性の周期性発熱を来す疾患も鑑別に挙げられる．次回，今回と同様の症状を認めた場合，診断を明らかにするよう全力で取り組むのはいうまでもないが，確定診断に至らない場合，疾患の可能性とリスクを家族に説明した上で，IVIG以外のステロイド投与などの治療法も検討しつつ，経過をみて遺伝子診断なども考慮していく必要があると考えられた．

文　献

1）田代紀陸ほか：川崎病頸部リンパ節の超音波検査の診断的意義．第20回日本川崎病研究会
2）秋場伴晴ほか：川崎病不全型の臨床像と治療戦略．Medical Postgraduates　2005；43(3)：35-40.
3）薗部友良ほか：川崎病容疑例と4主要症状以下の例の冠動脈障害発生頻度の研究―第16回川崎病全国調査の2次調査―．平成14年厚生労働科学研究，2002；pp. 193-197.
4）薗部友良ほか：第16回川崎病全国調査成績よりみた川崎病容疑例および4主要症状以下例の冠動脈拡大性病変出現頻度．小児科診療　2004；67(5)：837-842.
5）清沢伸幸ほか：川崎病不全型の再調査について．Prog

Med 2003；23(7)：1752-1756.
6) Abuhammour W, et al：Incomplete Kawasaki disease：experience with 14 patients with cardiac complications. J Pediatr Infect Dis 2008；3(1)：91-95.
7) Sonobe T, et al：Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. Pediatr Int 2007；49(4)：421-426.
8) 船曳哲典：頸部リンパ節腫脹. 小児科臨床 2006；59(8)：1755-1762.
9) 薗部友良ほか：川崎病不全型の臨床的特徴とその診断法. 小児科診療 2006；69(7)：981-986.
10) 渡辺 新：亜急性壊死性リンパ節炎. 小児内科 2003；35(増刊号)：1225-1228.

A Case of Incomplete Kawasaki Disease with Chronic Cervical Lymph Node Swelling

Yoshinobu Tsuno, Takaomi Minami, Asumi Higa,
Yuko Tsuda, Mina Booka, Genkichi Izumi,
Masakazu Miyawaki[1], Shoichi Shibuta, Takashi Takeuchi,
Hiroyuki Suzuki and Norishige Yoshikawa[2]

1) Department of Pediatrics, Social Insurance Kinan Hospital, Wakayama, Japan
2) Department of Pediatrics, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

A 6-year-old girl with chronic cervical lymph node (CLN) swelling had a high fever and the left main coronary dilatation. We diagnosed her as incomplete Kawasaki disease. We treated with aspirin (30 mg/kg/day) and single infusion of intravenous immunoglobulin (IVIG) (2 g/kg) on day 6, and her fever fell on day 8. The left main coronary dilatation also improved on day 29. But she still had chronic CLN swelling, we thought that we could not deny possibility that it develops autoimmune diseases, such as SLE, JIA, etc, or PFAPA syndrome in the future. So we need careful observation for her chronic CLN swelling.

特集：成人期における川崎病冠状動脈瘤を考える

ゲノム解析からみた罹患遺伝子，冠動脈病変関連遺伝子を考察する

尾内 善広*
Onouchi Yoshihiro
* 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

川崎病にはその背景に遺伝的要因が存在することが指摘されており，感受性遺伝子同定の試みが成果を上げつつある．筆者らはゲノムワイドアプローチにより *ITPKC* 遺伝子上の一塩基多型（SNP）が人種を超えて川崎病の罹患感受性や冠動脈病変リスク等と関連することを見出した．SNP のリスクアレルによる ITPKC の発現低下が ITPKC の T 細胞活性化抑制因子としての作用を減弱させることが川崎病の罹患や重症化の背景となっていると考えられる．今後さらに遺伝的要因の研究が進めば川崎病の病因や人種差の謎が解明され，遺伝子型にもとづくオーダーメイド医療にも道が開けると期待される．

KEY WORDS
● 一塩基多型　● 感受性遺伝子　● ゲノムワイド

はじめに

川崎病はその疫学的な特徴および臨床像から，感染を契機として遺伝的感受性を有する乳幼児に発症する多因子疾患ととらえられている．原因となるであろう病原体には諸説あるが，その特定はいまだなされていない．一方で遺伝的背景として，病原体の感染に関連する遺伝子，炎症反応に関連する遺伝子，血管のリモデリングに関連する遺伝子等の多型が川崎病の発症や，冠動脈病変の発症のしやすさにかかわっていることが予想される．多因子疾患の遺伝要因の解明が急ピッチで進んでいる現在，川崎病の遺伝学的研究についての今日までの知見および今後の展望について述べる．

川崎病はなぜ日本人に多いのか

最近のわが国の川崎病罹患率は 0～4 歳人口 10 万人あたり約 200 人と世界で最も高く，欧米諸国にくらべると 10～20 倍の高頻度である[1]．わが国に次いで高い罹患率が同じく東アジアの韓国および台湾で報告されている[2)3)]．川崎病は感染を含む外的要因がトリガーとなって引き起こされる疾患であるとすれば，これらの地域に共通の生活習慣や気候，病原体が関連した風土病と考えることもできる．しかしながらハワイ在住の日系人の罹患率がや

はり他人種にくらべて高く，日本国内と同程度であることから[4]，むしろ川崎病への罹患感受性に影響を与えているものが民族の遺伝的背景に含まれているという考え方を支持している．

川崎病は遺伝するのか

川崎病は同胞罹患率が高いことでも知られており，川崎病の同胞再発危険率（λs）は約 10 である[5]．これは同胞の一人が川崎病に罹患した場合，その未罹患の同胞は一般の罹患率にくらべ約 10 倍程度川崎病になりやすいということを意味する．また近年の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[6]．米国においても同胞例や親子例の存在が知られており[7]，同一民族間においても遺伝的要因による個人の川崎病への罹患しやすさ（感受性）の違いがあることを裏付けているが，明白な遺伝形式を示す家系の報告はこれまでになく，単一の稀な遺伝子変異によるものとは考えにくい．川崎病に罹患しやすいという遺伝的体質が，集団にありふれて存在する複数の SNP を主とした遺伝子多型によって担われていると考えるのが妥当である．従って川崎病そのものは遺伝しないが，川崎病の罹患しやすさに関連する遺伝子多型は遺伝するという表現が正しい．

ゲノムワイドアプローチによる川崎病感受性遺伝子の同定

過去の川崎病に関する遺伝子研究は全て既知の病態や病因から関与が想定される遺伝子に着目し，多型と疾患との相関を調べる「候補遺伝子アプローチ」によるものであった（表❶）[8]．筆者らが採用したゲノムワイドアプローチは仮説を設けず広く全ゲノムから罹患感受性に関

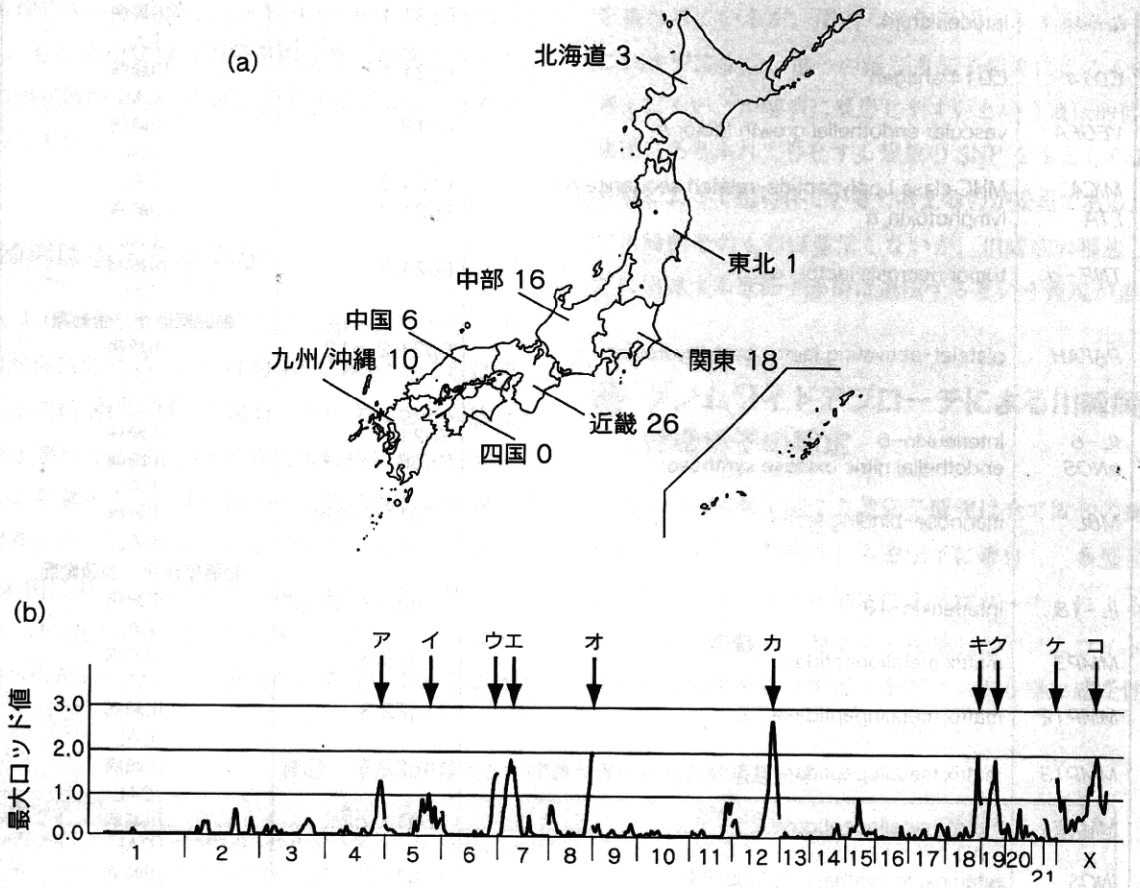
表❶　過去に川崎病との関連が調べられた候補遺伝子

遺伝子	遺伝子名	染色体領域	表現型
MTHFR	5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase	1p36.3	CAL
CRP	C-reactive protein	1q21-q23	川崎病
			CAL
			内膜中膜肥厚度（総頸動脈）
IL-10	interleukin-10	1q31-q32	川崎病
			CAL
			血清アルブミン値
FCGR2A	Fc fragment of IgG, low affinity IIa, receptor (CD32)	1q23	川崎病
			CAL
FCGR2B	Fc fragment of IgG, low affinity IIb, receptor (CD32)	1q23	川崎病
			CAL
FCGR3A	Fc fragment of IgG, low affinity IIIa, receptor (CD16a)	1q23	川崎病
			CAL
FCGR3B	Fc fragment of IgG, low affinity IIIb, receptor (CD16b)	1q23	川崎病
			CAL
IL-1β	interleukin-1, β	2q14	川崎病
IL-1Ra	interleukin-1 receptor antagonist	2q14.2	川崎病
CXCR2	chemokine (C-X-C motif) receptor 2	2q35	川崎病
CXCR1	chemokine (C-X-C motif) receptor 1	2q35	川崎病
SLC11A1	solute carrier family 11	2q35	川崎病
UGT1A1	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1	2q37	川崎病
PDCD1	programmed cell death 1	2q37.3	川崎病
			CAL
CX3CR1	chemokine (C-X3-C motif) receptor 1	3p21.3	川崎病
CCR3	chemokine (C-C) receptor 3	3p21	川崎病
CCR2	chemokine (C-C) receptor 2	3p21	川崎病
CCR5	chemokine (C-C) receptor 5	3p21	川崎病
			CAL
AGTR1	angiotensin II receptor, type 1	3q21-q25	川崎病
			冠動脈狭窄
VEGFR2	vascular endothelial growth factor receptor 2	4q12	川崎病
			CAL

IL-4	interleukin-4	5q31.1	川崎病 CAL
CD14	CD14 antigen	5q31.1	川崎病 CAL
VEGFA	vascular endothelial growth factor A	6p12	川崎病 CAL
MICA	MHC class I polypeptide-related sequence A	6p21.3	CAL
LTA	lymphotoxin α	6p21.3	川崎病 CAL
TNF-α	tumor necrosis factor-α	6p21.3	川崎病 CAL 動脈壁硬化（頸動脈）
PAFAH	platelet-activating factor acetylhydrolase	6p21.2-p12	川崎病 CAL IVIG 不応
IL-6	interleukin-6	7p21	川崎病
eNOS	endothelial nitric oxidase synthase	7q36	川崎病 CAL
MBL	mannose-binding lectin	10q11.2-q21	川崎病 CAL 動脈壁硬化（腕頭動脈）
IL-18	interleukin-18	11q22.2-q22.3	川崎病 CAL
MMP3	matrix metallopeptidase 3	11q22.3	川崎病 CAL
MMP12	matrix metallopeptidase 12	11q22.3	川崎病 CAL
MMP13	matrix metallopeptidase 13	11q22.3	川崎病 CAL
MMP2	matrix metallopeptidase 2	16q13-q21	川崎病 CAL
iNOS	nitric oxide synthase 2, inducible	17q11.2-q12	川崎病 CAL
MCP1	monocyte chemoattractant protein-1	17q11.2-q12	川崎病
CCL3L1	chemokine（C-C motif）ligand 3-like 1	17q11.2	川崎病
ACE	angiotensin I converting enzyme	17q23	川崎病 CAL 冠動脈狭窄
TIMP2	tissue inhibitor of metalloproteinase 2	17q25	川崎病 CAL
MMP9	matrix metallopeptidase 9	20q11.2-q13	川崎病 CAL
HMOX1	heme oxygenase（decycling）1	22q12	川崎病
CD40L	CD40 ligand	Xq26	川崎病 CAL

（Onouchi Y, 2009[8] より引用）

連する遺伝子を探索するため，川崎病のように謎が多い疾患の解析に有効である．まず同胞例に関しての連鎖解析（罹患同胞対解析）により染色体領域を特定することから取り組んだ．日本全国から検体を募り，約 80 組の川崎病同胞罹患例につき 1～22 までの常染色体および X 染色体から選んだ 399 ヵ所のマイクロサテライトマーカーの遺伝子型を決定し，同胞間で同祖的アレルを共有している確率が高い領域を川崎病との連鎖ありと捉え，10 ヵ所の染色体領域の特定をおこなった（**図❶**）[9]．つづいて各候補領域に存在する SNP と川崎病との相関を体系的に進め，19 番染色体長腕（19q13.2）に存在する inositol 1,4,5-tris phosphate 3-kinase-C（*ITPKC*）遺伝子の SNP（rs28493229）が日本人および米国人に共通して川崎病と強く相関することを見出した（**図❷, 表❷**）[10]．

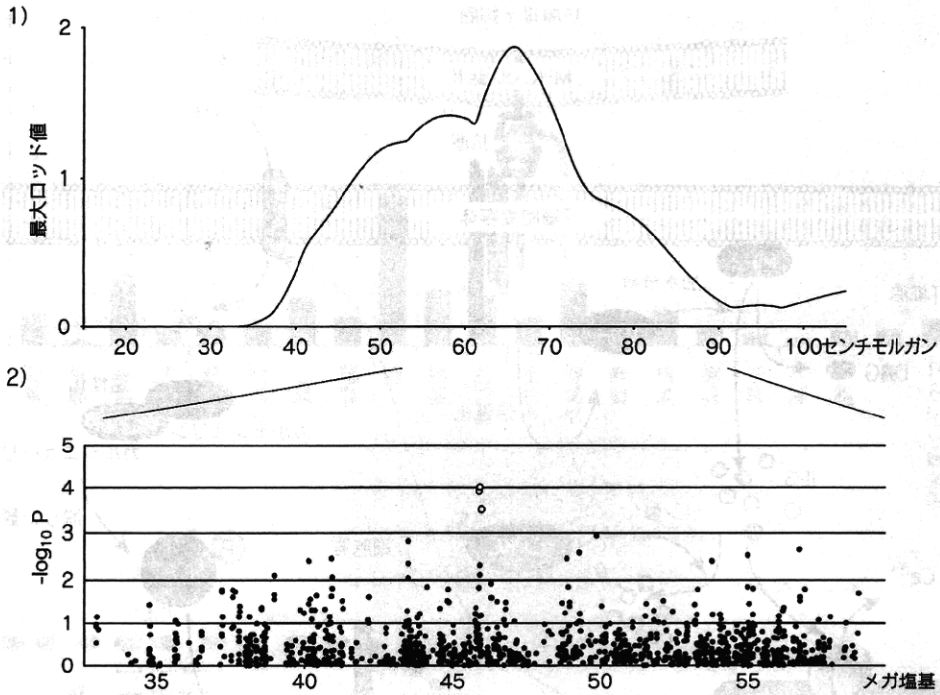


染色体領域	末端からの距離(cM)	Mb	最大ロッド値
ア 4q35	195.7	184.9	1.30
イ 5q34	152.6	149.6	1.14
ウ 6q27	197.7	169.9	1.49
エ 7p15	48.8	30.1	1.80
オ 8q24	149.7	135.7	1.99
カ 12q24	140.0	120.6	2.69
キ 18q23	112.1	70.4	1.99
ク 19q13.2	65.4	47.9	1.86
ケ Xp22	12.1	7.0	1.49
コ Xq26	159.1	139.3	1.94

図❶ 罹患同胞対解析の結果
(a) 全国から収集した同胞罹患例の地域別内訳.
(b) 各染色体上の位置を横軸に最大ロッド値を縦軸に多点解析の結果をプロットしたもの. 1.0 以上の最大ロッド値を示した領域を矢印で示す.
(Onouchi Y *et al*, 2007[9] より引用)

ITPKC は T 細胞の活性化を負に制御する

イノシトール 3 リン酸 (IP3) は種々の細胞における細胞膜上の受容体を介したシグナル伝達において細胞内セカンドメッセンジャーとして作用している (図❸). T 細胞においては T 細胞受容体からのシグナルを小胞体へと伝達し, IP3 受容体からのカルシウム流出とそれに惹起される細胞外からのカルシウム流入 (Store Operated Calcium Entry) に与る重要な分子である. ITPK 蛋白は IP3 の 3 位にリン酸基を付加するリン酸化酵素で, 同じ



図❷ 川崎病との連鎖を示した 19 番染色体長腕の SNP 相関解析
1）最大ロッド値のプロット．
2）連鎖のピーク近傍の SNP の川崎病との相関．横軸は染色体上における位置を，縦軸はアレル頻度の比較を川崎病患者 94 人，対照 564 人でおこなった際の各 SNP の P 値（対数 x-1）をあわらす．（Onouchi Y *et al*, 2008[10] より引用）

表❷ *ITPKC* 遺伝子の相関解析の結果

日本人

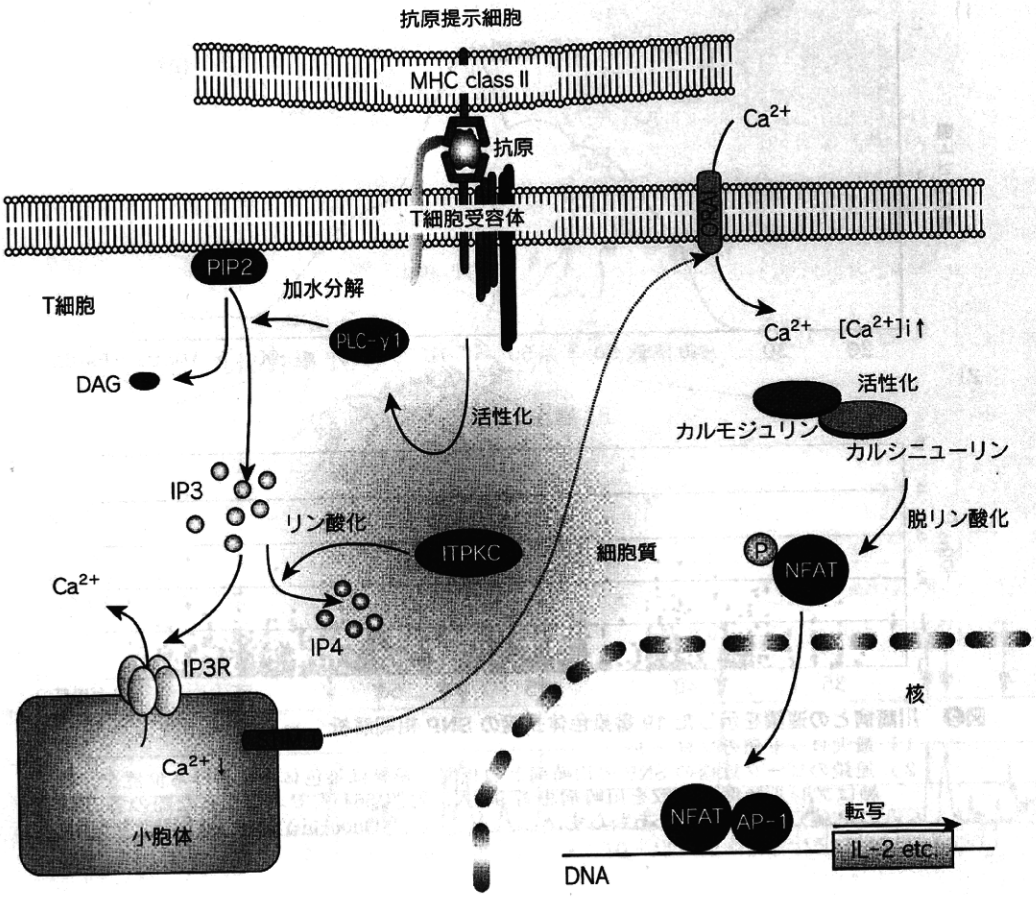
	rs28493229 遺伝子型			合計	C アレルをもつ人の割合	オッズ比*	95% CI	カイ 2 乗値	p 値
	GG	GC	CC						
川崎病（全体）	376	234	27	637	41%	1.89	1.53～2.33	35.8	2.2×10^{-9}
CAL（+）**	61	44	2	107	43%	2.05	1.37～3.08	12.4	0.00044
CAL（−）**	172	94	12	278	38%	1.68	1.27～2.21	13.4	0.00025
対照	756	249	29	1,034	27%				

米国人***

	伝達した C アレル	伝達しなかった C アレル	オッズ比	95% CI	カイ 2 乗値	p 値
川崎病（全体）	64	30	2.13	1.38～3.29	12.3	0.00045
CAL（+）	37	11	3.36	1.72～6.59	14.1	0.00018
CAL（−）	27	18	1.50	0.63～2.72	1.8	0.18
ガンマグロブリン不応	14	3	4.67	1.34～16.24	7.1	0.0076
ガンマグロブリン有効	39	22	1.77	1.05～2.99	4.7	0.030

*：優性遺伝モデル（GG 対 GC+CC），**：CAL の有無について情報があるもののみで解析，***：209 組の親子検体による伝達不平衡試験の結果
（Onouchi Y *et al*, 2008[10] より引用）

活性を有する ITPKA（15q14-q21）および ITPKB（1q42.13）のイソ酵素がヒトその他の動物には存在する．血球系の細胞株や末梢血単核球内にいて ITPKC の発現は他のイソ酵素よりも数～数十倍も高く[10]，かつ刺激により ITPKC のみが強く誘導されることから ITPKC が免疫系の組織において重要な役割を演じていると予想された（図❹）．実際 ITPKC のノックダウンまたは過剰発現することにより Jurkat 細胞のインターロイキン（IL）-2 発



図❸　T 細胞受容体シグナル伝達における ITPKC の役割
(Onouchi Y, 2009[8] より引用)

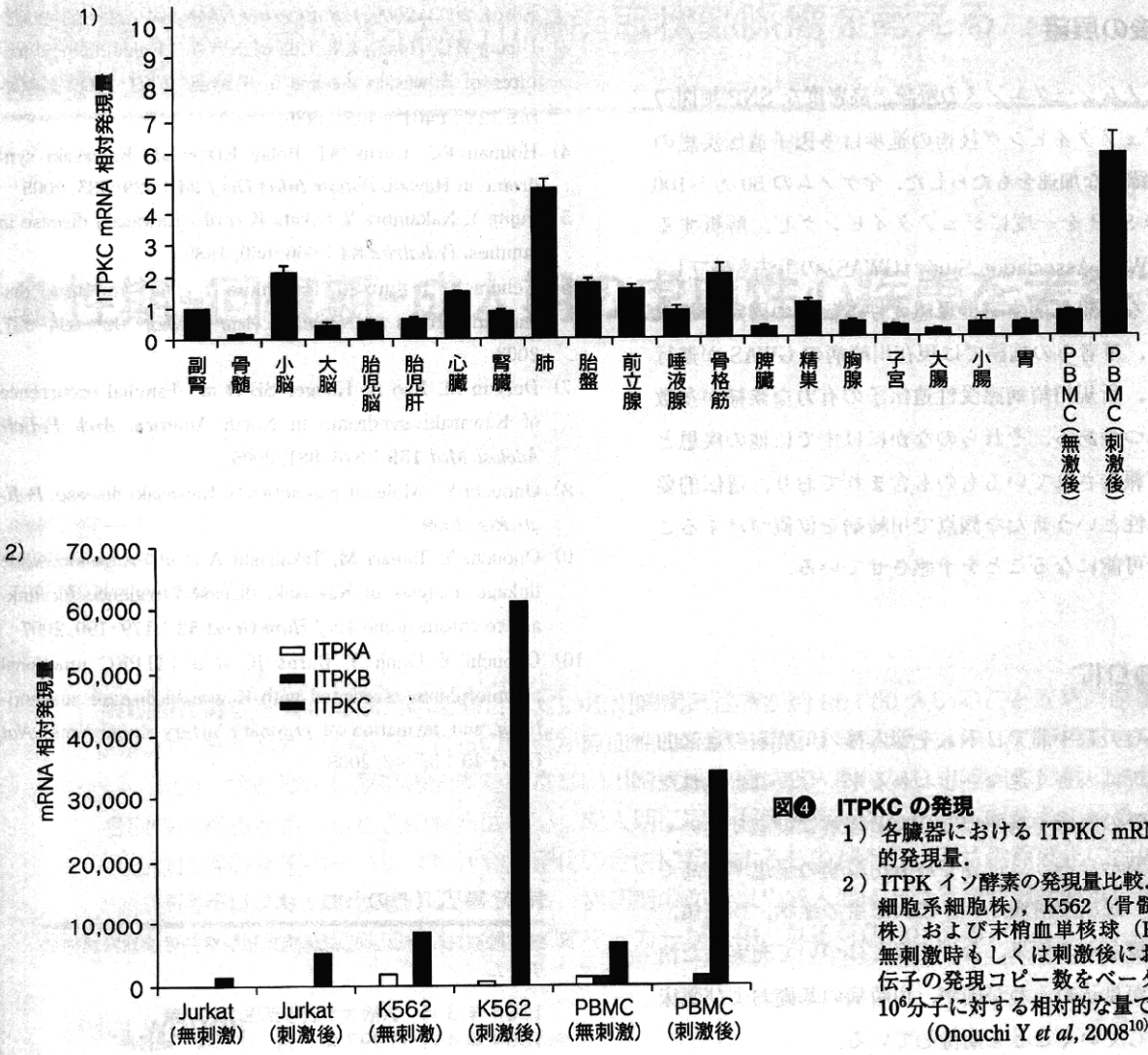
現が亢進または低下することから，ITPKC は T 細胞受容体からのシグナル伝達を負に調節する因子として機能していることが確かめられた．rs28493229 は ITPKC のイントロン 1 に存在し，感受性アレル（C）はイントロンのスプライシングの効率を低下させるため有効な転写物が低下する．その結果，C アレルを有すると ITPKC による負の制御が弱まり T 細胞の過剰な活性化が起きやすくなると予想される．

ITPKC の SNP は冠動脈病変やガンマグロブリン不応のリスクとも相関する

rs28493229 の C アレル頻度を CAL 陽性の群と陰性の群に階層化して解析してみると，**表❷**に示すように CAL 陽性群でより C アレル保有率が高いことがわかる．同様の傾向が米国人においても観察され，米国人ではガンマグロブリン不応群において有効群より強い相関が認められた．最近筆者らは日本人においても rs28493229 の C アレルがガンマグロブリンへの応答性に関連することを確認した（未発表データ）．川崎病に罹患した際の重症化とも関連する因子であると考えられる．現在さらに多くの症例の検討による確認を急いでいる．

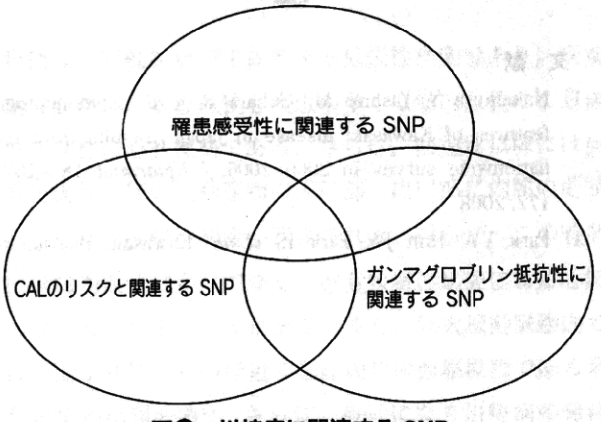
川崎病の臨床への応用の可能性

川崎病の診療上における最大の課題はいかに冠動脈病変（CAL）の発生を防ぐかである．CAL のハイリスク群であるガンマグロブリン不応例を臨床データにもとづいたリスクスコアで予測し，強化した初期治療をおこなう必要性が認識されている．川崎病の重症化に関連する遺伝子多型を複数明らかにし，その組み合わせによる治療開始前のリスク診断が実現すれば臨床上非常に有益であ



図❹ ITPKC の発現
1）各臓器における ITPKC mRNA の相対的発現量．
2）ITPK イソ酵素の発現量比較．Jurkat（T細胞系細胞株），K562（骨髄球系細胞株）および末梢血単核球（PBMC）の無刺激時もしくは刺激後における各遺伝子の発現コピー数をベータアクチン 10^6分子に対する相対的な量で比較した．
（Onouchi Y *et al*, 2008[10] より引用）

ると考える．ITPKC の例にみられるように，川崎病の罹患感受性に関連する遺伝子多型が常に重症化リスクとも関連を示すとは限らず（図❺），それらを効率よく発見するためには患者―対照間ではなく，患者間（IVIG 不応 vs 応答，CAL 陽性 vs 陰性）での比較を大規模におこなうストラテジーが必要となるであろう．そのためには今よりもさらに多数の検体および詳細な臨床情報の収集が不可欠となる．すでに海外で発足しているような遺伝研究コンソーシアム（International Kawasaki Disease Genetics Consortium）のような組織作りが有効となろう．



図❺ 川崎病に関連する SNP

今後の展望

ヒトゲノムシークエンスの解読，高密度なSNP地図の完成とジェノタイピング技術の進歩は多因子遺伝疾患の解析に飛躍的な加速をもたらした．全ゲノムの50万～100万ヵ所のSNPを一度にジェノタイピングし，解析するGenome Wide Association Study (GWAS) の手法も確立し，さまざまな疾患に関する罹患感受性遺伝子の同定が相次いでいる．筆者らの施設では現在川崎病のGWASが進行中であり，新規川崎病感受性遺伝子の有力な候補が多数見出されつつある．それらのなかにはすでに他の疾患との関連が報告されているものも含まれており，遺伝的要因の共通性という新たな観点で川崎病を位置づけすることが将来可能になることを予感させている．

おわりに

これからの数年間で日本人や他人種の川崎病の遺伝的要因の解析は大きく進むと思われるが，今後は得られた知見を実際の臨床や病態のさらなる理解に役立てていくことが課題となろう．世界で最も川崎病の罹患率が高くほぼ単一の民族で構成され，また患者の症状，検査値，受けた治療とその効果，合併症などについて充実した情報の収集が見込めるわが国が，川崎病の基礎および臨床をリードしていくことを期待している．

文　献

1) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R *et al*：Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan：results from the nationwide survey in 2005-2006. *J Epidemiol* **18**：167-172, 2008
2) Park YW, Han JW, Park IS *et al*：Kawasaki disease in Korea, 2003-2005. *Pediatr Infect Dis J* **26**：821-823, 2007
3) Huang WC, Huang LM, Chang IS *et al*：Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics* 123：e401-e405, 2009
4) Holman RC, Curns AT, Belay ED *et al*：Kawasaki syndrome in Hawaii. *Pediatr Infect Dis J* **24**：429-433, 2005
5) Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K *et al*：Kawasaki disease in families. *Pediatrics* **84**：666-669, 1989
6) Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y *et al*：Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr* **92**：694-697, 2003
7) Dergun M, Kao A, Hauger SB *et al*：Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolosc Med* **159**：876-881, 2005
8) Onouchi Y：Molecular genetics of Kawasaki disease. *Pediatr Res*, 2009
9) Onouchi Y, Tamari M, Takahashi A *et al*：A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease：evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet* **52**：179-190, 2007
10) 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

尾内 善広（おのうち・よしひろ）

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

1994年3月　大阪大学医学部医学科卒業
1994年4月～1997年5月　小児科　研修医
1997年4月～2001年3月　大阪大学大学院医学系研究科博士課程（小児科）
2001年4月～2002年9月　東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター・ゲノムシークエンス解析分野　客員研究員
2002年10月～2005年3月　理化学研究所遺伝子多型研究センター　消化器系疾患関連遺伝子研究チーム　研究員
2005年4月～2008年3月　同　上級研究員
2008年4月～現在　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　上級研究員

5. リウマチ・膠原病

川崎病
Kawasaki disease

東京女子医科大学八千代医療センター　寺井（てらい）　勝（まさる）

わが国では年間1万人の患者発症がみられる．標準治療は経口アスピリンに加えた大量免疫グロブリンの静注療法であるが，約10～20%に治療不応例がみられる．川崎病関連遺伝子の解明が進んでおり，難治例に対する新たな治療の展開が期待される．

診断のポイント

厚生労働省川崎病研究班作成の川崎病診断の手引き（表）があり，2002年2月に改訂5版が作成された．

初期につきやすい病名に，麻疹，溶連菌感染症，尿路感染症，髄膜炎，薬疹，その他の発疹性ウイルス感染症がある．頸部リンパ節腫脹は，年長児では発熱に先行することもあり，通常，片側で大きく発赤を伴う．痛みのため患児は首を動かすことができない．溶連菌迅速抗原が陽性の場合，抗菌薬を投与して解熱しない場合は川崎病[1]を疑う．

市中感染症であるアデノウイルス，RSウイルス，インフルエンザウイルスの流行期には，ウイルス抗原が陽性となる川崎病もある．その他，参考となる所見として胆嚢腫大，BCG部位の発赤・痂皮形成，爪の変化などがある．6カ月未満の乳児や年長児では主要症状が揃わず診断に苦慮する場合があり，急性熱性疾患では川崎病を念頭において鑑別すべきである．

重症度評価

川崎病の治療目標は，炎症を早期に鎮静化し冠動脈病変などの致死的な心合併症を防ぐことにある．免疫グロブリン治療に反応する場合とそうでない場合では，治療後の血清アルブミン値が大きく異なる．治療不応例では血清アルブミン値が低く，浮腫が強く発熱が持続する．この結果，冠動脈壁の浮腫と虚血を生じ，冠動脈瘤に発展するリスクが高くなる（図）．

したがって，免疫グロブリン治療前に前もってハイリスクの患者を選別できれば，重点的な治療を提供することも可能となる．多くの臨床医がこの課題に取り組んでいる．これまでに，久留米スコア，群馬スコアなどが報告されている．ちなみに群馬スコアでは，①NA ≦ 133，②治療開始病日4日以内，③AST ≧ 100，④好中球（%）≧ 70%，の4項目をそれぞれ2点，①CRP ≧ 10 mg/dL，②月齢12カ月以下，③血小板数 ≦ 30万/mm^3，の3項目をそれぞれ1点として計算した結果，4点以上をハイリスク群としている．

基本病態

四肢末端の浮腫に代表される浮腫病変が，初期より全身にみられる．病変の局在は初期には毛細血管や微小動静脈に限局しているが，やがて，中型筋型動脈，中型静脈に炎症の場が拡大していく．炎症現場の血管周囲には，好中球，マクロファージ，リンパ球の浸潤がみられ，とくに外膜側の炎症細胞の浸潤が顕著である．四肢にみられる硬性浮腫は心臓性浮腫と異なり，圧痕を残さないことが特徴である．一般に心臓性浮腫は，静水圧上昇による血管外への水分の漏出によっておこる．これに対し川崎病の浮腫は，血管透過性の亢進によるvascular leakageによりおこると考えられ，アルブミンを主とする血漿蛋白の血管外への漏出により血管外浮腫が増強する非心臓性浮腫である[2)3)]．

本症にみられる浮腫病変の特徴をまとめると，以下の点をあげることができる．

①川崎病では病初期より浮腫病変が全身にみられる．

②臓器の浮腫には毛細血管や微小血管レベルでのvascular leakageが大きな役割をはたしている．

③種々の炎症性サイトカインが炎症局所で産生されている．

④川崎病の浮腫は心不全や腎不全の浮腫とはメカニズムが異なる．

⑤時に，心嚢液貯留もみられる．

治療の実際

川崎病急性期には，免疫グロブリンの大量静注（2 g/kg）に経口アスピリン（30～50 mg/kg）を組み合せた治療が国際的に標準治療として定着している．川崎病における免疫グロブリンの作用機序はいまだ

0386-9806/10/¥100/頁/JCOPY

表　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（文献7）より引用）

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，苺舌，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　①急性期：手足の硬性浮腫，掌蹠ないしは指趾先端の紅斑
②回復期：指趾の先からの膜様落屑
6．急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

六つの主要症状のうち五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，四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，沈渣の白血球増多
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（65%）
3．本症の性比は，1.3〜1.5：1で男児に多く，年齢分布では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

完全には解明されていない．

治療例の約85%において，治療開始後24〜48時間で解熱が得られる．しかしながら，残りの約15%では免疫グロブリン治療後も解熱が得られず，このような治療不応例では冠動脈瘤の発生リスクが高まることが知られている．

これら免疫グロブリン治療不応例に対する治療は確立されていない．これまでに，ステロイドパルス療法，好中球エラスターゼ阻害薬のウリナスタチンやシベレスタット，シクロスポリンによる免疫抑制薬，抗腫瘍壊死因子抗体，血漿交換療法が試みられている．

最新ガイドライン/エビデンス

日本小児循環器学会が急性期治療ガイドライン[4]を出している．とくに，初回免疫グロブリン治療不応の治療選択として，免疫グロブリンの追加治療，ステロイド療法（パルス療法ないしプレドニゾロンの静注または経口投与），ウリナスタチン静注療法，血漿交換療法を提唱している．しかしながら近年，抗ヒト腫瘍壊死因子αモノクローナル抗体製剤や免疫抑制薬の使用経験が蓄積されており，急性期治療ガイドラインは改訂される予定である．

前述したように，抗ヒト腫瘍壊死因子αモノクローナル抗体製剤（インフリキシマブ）の使用経験が国内外で報告されている．免疫グロブリン治療不応例で，免疫グロブリン再投与無効例あるいはメチルプレドニゾロン追加無効例に対して，体重あたり5 mgのインフリキシマブを1回投与したところ臨床症状の改善がみられたとの報告が出された[5]．米国ではインフリキシマブの有効性に関する多施設トライアルが行われている．

私の治療方針

初期治療のアスピリン量は 50 mg/kg を使用している．たとえ肝のトランスアミナーゼの上昇があったとしても，原則，アスピリンを使用することとしている．川崎病の肝機能異常は胆嚢腫大の閉塞機転によるもので，免疫グロブリン治療により胆嚢の浮腫が軽快すると肝機能も改善する．また，追加免疫グロブリンの投与時期であるが，初回免疫グロブリン治療開始後 48 時間の時点で 37.5℃以上の発熱があれば，迷うことなく追加治療を行っている．

千葉大学大学院羽田明氏，和歌山県立医科大学鈴木啓之氏らとの共同研究として，追加免疫グロブリン治療に反応しない場合に，免疫抑制薬であるシクロスポリン投与を 2 週間行っている．対象は 4 カ月齢以上で，1 日量 4 mg/kg を経口的に投与する．この場合，トラフ値が 60～200 ng/dL となるように投与量を調節している．大部分の例で，シクロスポリン投与翌日には解熱が得られる．

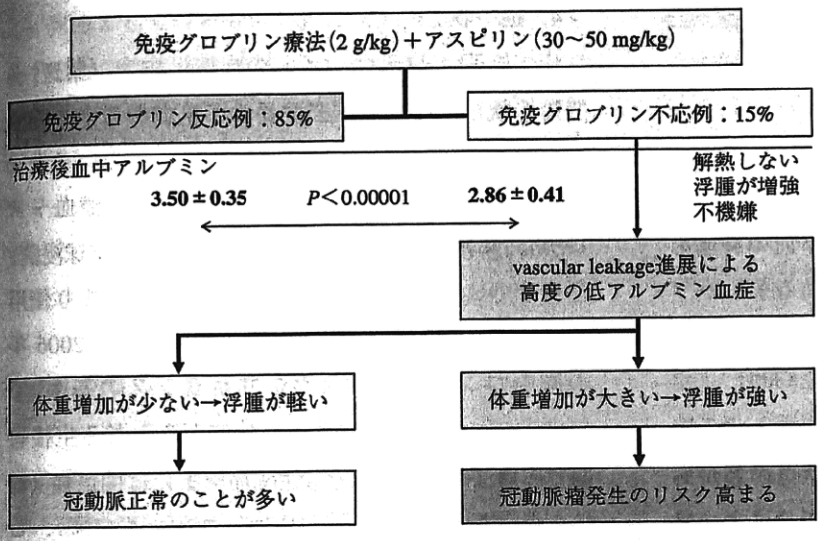


図　免疫グロブリン治療の効果と病態生理
治療不応例では血管透過性が進展し，高度の低アルブミン血症と血管外浮腫が強くなり，冠動脈瘤発生のリスクが高まる

ピットフォールと対策

初回免疫グロブリン治療不応例への追加治療として，ステロイドは病期によっては瘤形成を助長するため好ましくないという考えかたが支配的である．とくに，9 病日を超えて投与することには慎重な意見が多い．川崎病では血管透過性が亢進しており，重症例では硬性浮腫が顕著である．血清の低アルブミンに代表されるように，血漿蛋白質が血管外に漏出している．そのため，過剰な水分投与は血管外浮腫を助長し，冠動脈壁の虚血をもたらすと考えられる．

近年のトピックス

川崎病を惹起しうる外的因子として，感染性微生物，毒素，ストレス，環境因子などの単一あるいは複合要因が考えられるが，いまだに結論が出ていない．一方，個体側の遺伝的因子が明らかにされつつある．Onouchi らにより，川崎病発症に関連する遺伝子が特定された[6]．T 細胞の活性化にかかわると考えられるイノシトール三リン酸酵素（ITPKC）の遺伝子多型である．免疫グロブリン治療との反応性との関連も指摘されている．今後，さらなる個体側因子の解明により，炎症性サイトカイン産生のメカニズム，新たな治療法の開発に繋がることが大いに期待される．

文　献

1）川崎富作：アレルギー **16**:178-222，1967
2）Yasukawa K et al.:*Circulation* **105**:766-769, 2002
3）Terai M et al.:*Circulation* **108**:325-330, 2003
4）日本小児循環器学会：川崎病急性期治療のガイドライン．日本小児循環器学会雑誌 **20**:54-62，2004
5）Burns J et al.:*J Pediatr* **153**:833-838, 2008
6）Onouchi Y et al.:*Nat Genet* **40**:35-42, 2008
7）厚生労働省川崎病研究班：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．改訂 5 版，2002

著者連絡先
〒276-8524　千葉県八千代市大和田新田 477-96
東京女子医科大学八千代医療センター
寺井　勝