

第 39 回日本小児感染症学会特別講演 4

現場から学ぶ川崎病発見の経緯

川崎 富作*

はじめに

人間誰でも自分の仕事に興味と生き甲斐とを感じたとき、その人に潜在していた能力とエネルギーを一気に発揮するチャンスであると思う。筆者はインターンで各科を廻って小児科こそ自分に最も適した科と感じ、1949（昭和 24）年千葉医科大学小児科に入局し、翌 1950 年 1 月より日本赤十字社中央病院に勤務した。よき指導医（複数）の下、毎日の臨床に興味と生き甲斐をもち、病室こそ臨床医の研究室と心得て、小児の疾患、特に特殊で尋常ならざる臨床反応を呈した感染症例に興味と関心を抱くようになり、本症候群の第 1 例に遭遇した。1 年後の第 2 例目を経験するに及んで、教科書にないユニークな臨床像の存在を確認した。その後、1967 年、本症候群の 50 例を詳細に報告。この原著は 2002 年に英文に完訳された。この間、厚生省研究班による全国調査で突然死例の存在が明らかになり、新しい血管炎症候群の一つと判明し、今日に至った。

I. 千葉医科大学小児科に入局

1949（昭和 24）年 5 月千葉医科大学小児科に入局の際、当時の佐々木哲丸教授に、「経済的な理由で大学に長く残れませんので、よいところがあったら紹介して下さい」と図々しくも申し入れた。入局後は先輩の主治医の下で、助手役として患者を受けもったが、患児に接する毎日が楽しく、見るもの聞くものすべてが新鮮で、生まれて初めて

生き甲斐を感じ、早朝から病棟にいて患者と接するのが何よりの楽しみとなった。しかし、患者に接しても実際にはわからないことだらけであったので、多くの先輩達に片っ端から質問して教えてもらった。先輩達は質問すると喜んで手取り、足取りで教えてくれて、嫌な顔をする人は 1 人もいなかった。そうして、少しずつ臨床体験を重ねていった 12 月下旬、教授から日赤中央病院行きの命が下った。大学小児科の経験はわずか 7 カ月程度であった。

II. 日赤中央病院小児科勤務

かくて、1950（昭和 25）年 1 月 4 日から日赤中央病院小児科に勤務することになった。

出勤すると副部長の小久保裕先生から正月休み中に「けいれんと意識障害」を主訴に入院した患者を受けもつよう指示された。この例はすでにけいれんも意識障害も消失していたが、まず髄液を調べるべく、ルンバルを行うことにした。しかし、どうしてもうまくいかなかった。そこで内藤先生に直訴すると病室まで来てくれて、もう一度患児にルンバルをしようとしたとき「この子は腰を回転させるから、このように押しえなさい」とナースに自ら手本を示してくれた。そのため今度はずまくいったがすでに出血していて、診断の役には立たなかった。

結局この症例は百日咳脳症と診断したが、経過中に血液検査で白血球に異常があるのに気付いた。小久保先生はわれわれに平素白血球の分類をペル

* 日本川崎病研究センター Tomisaku Kawasaki
〔〒 101-0041 東京都千代田区神田須田町 1-1-1 久保キクビル 6F〕

オキシダーゼ反応を応用した東北小児科法で教えて下さっていたので、一般に行われていたギムザ染色法より白血球分類がしやすかった。そこで、この症例の白血球を分類すると多核白血球が桿状核と2分核のみで、3分核以上が全くないのに気付く、小久保先生に顕微鏡をみてもらったところ、即座に「これはペルガーだよ」と申されて、『TOHOKU Journal of Experimental Medicine』の英文の立派な別刷をみせて下さった。

これは小久保先生が日本最初のペルガー氏家族性白血球核異常の家系を報告した論文であった。この立派な論文別刷をみて、こんな素晴らしい先生から直接教えを受けた幸運をしみじみと感じた。ところが、あとでわかったことであったが、内藤寿七郎先生は東京大学小児科で、「小児の各種疾患の髄液所見について」と題する論文を報告されていることを知り、日赤中央病院小児科で最初に受けもった患者から、両先生の最も得意な分野の蘊蓄に接して、深い感銘を受けた。本例は後に小久保先生の指導で、家族全員の血液像を調べ、血液像の家族樹を作成し小久保裕・川崎富作の連名で1950(昭和25)年7月号の「小児科診療」に「ペルガー氏家族性白血球核異常」の題名で、わが国第4例目として小久保先生が報告¹⁾して下さった。この雑誌を初めて手にし、川崎富作の名を見出したときの感激はいまだに忘れることができない。このように、全く偶然にも日赤中央病院小児科の最初の体験が極めて鮮烈な印象深いものであり、このことが筆者を以降40年、日赤中央病院小児科に勤務する動機となり、将来自分の名の冠せられた疾患を経験できたらいいなあと淡い夢を瞬もったりもした。

1956(昭和31)年4月内藤先生は愛育病院院長に転ぜられ、後任に神前章雄先生が着任された。神前先生は臨床一筋の内藤先生とは対照的に非常にアカデミックな方であった。したがって、着任早々、筆者が内藤先生の下で研究していた「牛乳嫌い症」の牛乳アレルギー説を強く否定された。しかし、早く論文にまとめて発表するように促されたので、内藤先生のご校閲を経て、小児科学会雑誌に出し、千葉大学佐々木教授に博士論文として提出していただき、1957(昭和32)年7月千

葉大学から学位が授与された。神前先生は早速、椿山荘で盛大に祝賀会を開いて下さったが、その祝辞で「学位は肉体労働に対する努力賞である」とはっきりと宣言された。これを聞いて、筆者は将来頭脳労働で何かお返ししたいと心に誓った。

しかし、日赤病院という臨床の第一線病院で、多くの入院患者を受けもち、外来患者も多いところで試験管を振るような研究活動は愚かであると感じていたので、病棟こそ“臨床医の研究室”と心得て、専ら入院患者の観察から何かよいテーマを選ぼうと心がけていたところ、たまたま1961(昭和36)年1月、今にして思えば典型的な川崎病例の4歳3カ月の男児を受けもつ機会が与えられた。

III. 川崎病第1例から原著の発表まで

1961(昭和36)年1月5日、4歳3カ月の男児が発熱と頸部リンパ節腫脹を主訴に入院し、筆者が受けもった。本例は典型的な川崎病例であったが、当時診断がつけられず、退院時診断を“診断不明”とせざるを得なかった。翌1962(昭和37)年2月第2例目を経験するに及んで、教科書にもないユニークな臨床像の症例が確実に2例存在したと実感した。すると、次々とこのカテゴリーに入る症例が入院し、1962(昭和37)年10月の千葉地方会に“非猩紅熱性落屑症候群について”と題して本症の7例を初めて報告²⁾したが反応はなかった。その後も症例を次々と経験し、6年間に50例に達したので、臨床像の詳細を論文にまとめ、1967年3月、『アレルギー』(16:178-222)に発表³⁾した。この論文を作成するにあたり、本症の臨床症状の一つひとつを他の類似疾患と明確に区別し、異議の差し挟む余地のない記述を心がけたので、論文の完成までに多くの時間がかかった。このような努力は35年後の2002年に、アメリカのJane Burnsが日本人2人の小児科医と共同で全文を英訳⁴⁾してコメント⁵⁾し、「川崎病の論文は20世紀の臨床記述の傑作の一つ」と評価してくれた。以下に引用する。

「Jane Burns, MD, “Commentary: Translation of Dr. Tomisaku Kawasaki’s original report of fifty patients in 1967. The description in Japanese by

Tomisaku Kawasaki of 50 infants and children suffering from a curious new ailment in Japan in the 1960's has now been translated into English and is available for readers at <http://www.pidj.com>. It is truly a masterpiece of descriptive clinical writing from the past century. In his exhaustive detailing of every observable aspect of the disease, Kawasaki was part Sherlock Holmes and part Charles Dickens with his sense of mystery and his vivid descriptions of the clinical features of these patients.]

このことは、たとえ日本語の論文でも内容が独創的で本物であれば、時間と空間を越えて世界に認められることを証明したといえよう。

IV. 川崎病心血管障害の臨床上の証明

アレルギーの原著を発表した1967年1月から、日本小児科学会東京地方会で本症がS-J症候群か否かで論争が始まっていた。すなわち、1967年1月第183回日本小児科学会東京地方会で松見らが“Stevens-Johnson症候群(S-J)の3例”と題した報告⁶⁾に対して、草川および皆川から異議が出た。すなわち、草川は「本症例をS-J症候群とするのはおかしい。最近、川崎が報告した症候群ではないか」とコメントした。また、皆川は「それは若年性リウマチ様関節炎つまりスチル氏病である」とコメントして、本症に関する論争が始まった。3カ月後の4月第185回東京地方会で、“心炎を合併したS-J症候群の1例”と題して聖路加国際病院の木村らが発表⁷⁾したところ、再び皆川から異議が出された。これに対して山本は「本例をS-J症候群と呼ぶには若干の問題がある。近年、われわれが経験しつつある本例同様の症例を呼ぶに相応しい病名が見当たらないので、<S-J症候群>を拡張解釈して用いたものでS-J症候群なる病名に固執する意志はない」旨コメントし、本症候群の臨床像の特徴を筆者とは別個にほぼ完全に記載している記録が残っている。間もなく、筆者のアレルギーの原著を入手した山本は、6月の第187回東京地方会で“急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群の臨床知見について”と題して本症の23例を報告⁸⁾し、誰よりも先駆けて筆者の原著を初め

て認める内容を発表して下さった。この地方会の席で、日赤中央病院の神前章雄部長が「この新しい症候群は第一線の医師がしばしば遭遇しているものであるが、意見の違いがあるので、シンポジウム形式でもとって検討したいと思うので、高津教授よろしく願います」と発言したところ、当時の東京大学の高津忠夫教授は「われわれの教室にもときどき入院してくるが、われわれはS-J症候群と診断している」との鶴の一声で、以降5年間小児科学会での討論の場が閉ざされてしまった。このことは形骸化したアカデミズムがいかに柔軟性を欠き、“未知なるもの”に鈍感であるかを、いみじくも露呈したエピソードといえよう。

V. 厚生省研究班発足と疫学調査

1967年6月東京地方会で本症が否定されたにもかかわらず、各地方会から本症の症例報告が相次いでなされているのをみた神前部長は1969年2月厚生省に研究費の申請をするように筆者に命ぜられた。しかしその年は失敗した。翌1970年2月再び申請するよう命ぜられた。そこで、責任者の加倉井駿一科学技術参事官に直接会って説明したところ、“疫学調査”についてきかれ、公衆衛生院の重松逸造疫学部長を紹介された。そのお蔭で今度は申請書が採用され、1970年度の厚生省科学技術研究助成補助金を得て、厚生省研究班(神前章雄班長)が結成され、第1回の川崎病全国実態調査が重松部長の指導で実施された。その結果、本症は全国くまなく存在すること、およびはじめ予後良好と考えられていたが、突然死例の存在が明らかとなり、報告された10例の突然死例の死亡例検討会⁹⁾の結果、死亡例の臨床症状はすべて診断の手引きに合致し、解剖されていた4例すべてが両側冠動脈瘤+血栓閉塞で死亡していたことおよび病理解剖診断はすべて乳児結節性動脈周囲炎(IPN)と診断されていたことが判明し、本症が新しいタイプの血管炎症候群であることが判明した。その後、厚生省研究班は2年ごとに全国調査を行い、重松逸造[公衆衛生院疫学部長(当時)]、柳川洋(自治医科大学名誉教授)、中村好一(自治医科大学公衆衛生教授)と受け継がれ、2005年と2006年の第19回疫学調査では年間発生数がとも

に1万人を超え、累計22万人強が報告された。

VI. 川崎病心血管炎の臨床上の証明

剖検により本症が全身の血管炎、特に心冠動脈炎に基づく冠動脈瘤が主体であることが「証明」されたが、これらの血管病変を臨床的に動脈造影で証明したのは浜田、高尾ら¹⁰⁾が最初ではなからうか。その後、浅井、草川ら¹¹⁾、Katoら¹²⁾、Onouchiら¹³⁾、Suzukiら¹⁴⁾により精力的な臨床研究が行われ、本症の血管病変の全貌が今日のごとく明らかになった。しかし、患者の日常の治療管理に大きく貢献したのは超音波断層心エコー法(2Dエコー)の応用で、1977年の松尾ら¹⁵⁾、柳澤ら¹⁶⁾を嚆矢として、Yoshikawaら¹⁷⁾、Hiraishiら¹⁸⁾、Yoshidaら¹⁹⁾が国際的にリードした。今日川崎病の日常臨床で患児の治療管理に不可欠な機器となった。

VII. 川崎病の治療

川崎病の治療に決定的な影響を与えたのはFurusuoらのLancetの論文²⁰⁾である。この論文が嚆矢となりNewburgerらの2g単回法の一般化により²¹⁾川崎病急性期治療にガンマグロブリン大量療法+アスピリンが定着し、2DEの日常診療への応用と両々相まって、冠動脈障害が大幅に軽減し、致命率が激減した。現在、約15%にみられるガンマグロブリン不応例の治療が臨床上の大きな課題の一つとして残っている。川崎病冠動脈瘤による虚血性病変に対してKitamura²²⁾はITA(interthoracic artery)をグラフトに使い患者のQOLを著しく向上させるのに成功した。

VIII. 川崎病疾病概念の成立

上述のごとく、筆者は1967年3月アレルギー誌に「指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群」と題して原著を報告し、既存の疾患のどれにも当てはまらない新しい臨床単位として報告した。そのときは“a new clinical entity”で血管炎の概念はなかったが、1970年の第1回の全国調査で、従来からアメリカでまれに報告されてきた乳児結節性動脈周囲炎(infantile periarteritis nodosa: IPN)と死亡例が一致したことから、血管炎の概念が加わり、1996年ネルソン

の教科書改訂15版からKawasaki disease[mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS), infantile polyarteritis]と従来別々であったMCLSとIPNが合体して、臨床像の特徴のMCLSと病理像のIPN血管炎が併せて「川崎病の概念」となった。

むすび

小児科臨床の現場には筆者の経験のごとく、未知なる問題がたくさん存在している。臨床的に未知なる問題に直面したとき、徹底的に追及する姿勢があれば、誰でも、新しい疾患の発見者になれる可能性がある。本稿によりその点を若き臨床の後輩達が気づき、挑戦してくれれば望外の幸せである。

文献

- 1) 小久保裕, 川崎富作: ペルーガ氏家族性白血球核異常. 小児科診療 25: 410-415, 1950
- 2) 川崎富作: 非猩紅熱性落屑症候群について. 千葉医学会雑誌 38: 279-280, 1962
- 3) 川崎富作: 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群—自験例 50 例の臨床的観察—. アレルギー 16: 178-222, 1967
- 4) Shike H, et al: Translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967 (This is available for readers at <http://www.pidj.com>)
- 5) Burns JC: Commentary: Translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *Pediatr Infect Dis J* 21: 993-995, 2002
- 6) 松見富士夫, 他: Stevens-Johnson Syndrome の 3 症例. 小児科診療 30: 615-616, 1967
- 7) 山本高治郎, 木村順子: 心炎を合併した Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 小児科診療 30: 1027, 1967
- 8) 山本高治郎, 他: 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群の臨床知見について. 小児科診療 30: 1544, 1967
- 9) 神前章雄, 他: 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群死亡例検討会. 小児科臨床 24: 2545-2559, 1971
- 10) 浜田 勇, 他: 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群の心血管系合併症—特に僧帽弁閉鎖不全と冠動脈瘤について. 臨床小児医学 21: 163-182, 1973
- 11) 浅井利夫, 他: 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群(MCLS)の冠動脈造影所見, 日本医事新報 2594: 37-40, 1974

- 12) Kato H, et al : Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediatr* 86 : 892-898, 1975
- 13) Onouchi Z, et al : Cardiac involvement and prognosis in acute mucocutaneous lymph node syndrome. *Chest* 68 : 297-301, 1975
- 14) Suzuki A, et al : Natural history of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol* 6 : 211-218, 1977
- 15) 松尾裕英, 他 : 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群 (MCLS) における冠動脈瘤の超音波像について—扇形電子走査型超音波心臓断層法 (第 9 法). *日本超音波医学会講演論文集*, 1977, 139-140
- 16) 柳澤信義, 他 : 川崎病 (MCLS) の心臓障害. 昭和 51 年度厚生省心身障害研究班「川崎病 (MCLS) の心臓障害に関する研究」研究報告書, 1977, 71-73
- 17) Yoshikawa J, et al : Gross-Sectional echocardiographic diagnosis of coronary artery aneurysms in patients with the mucocutaneous lymph node syndrome. *Circulation* 59 : 133-139, 1979
- 18) Hiraishi S, et al : Noninvasive visualization of coronary arterial aneurysms in infants and young children with mucocutaneous lymph node syndrome with two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 43 : 1225-1233, 1979
- 19) Yoshida H, et al : Mucocutaneous lymph node syndrome—a cross sectional echocardiographic diagnosis of coronary aneurysms. *Am J Dis Child* 133 : 1244-1247, 1979
- 20) Furusho K, et al : High dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 2 : 1055-1058, 1984
- 21) Newburger JW, et al : A single intravenous infusion of gammaglobulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 324 : 1633-1639, 1991
- 22) Kitamura S : Advances in Kawasaki disease bypass for surgery for coronary artery obstruction. *Prog Pediatr Cardiol* 19 : 167-177, 2004

* * *