

第 40 回日本小児感染症学会教育講演 3

川崎病

—何がどこまでわかったか—

古川 漸*

はじめに

川崎病は 1967 年に川崎富作博士によって初めて報告された 4 歳以下の乳幼児に好発する原因不明の急性熱性疾患である¹⁾。組織学的には全身の中小動脈の系統的血管炎である。著明な高炎症性サイトカイン血症を呈することからサイトカイン関連疾患として位置づけられている。

I. 川崎病は感染症か

わが国では 1970 年以後十数回にわたって川崎病全国調査が行われている²⁾。全国レベルでの大規模な流行は過去 3 回 (1979 年, 1982 年, 1986 年) みられたが, 以後大規模な流行はなく局所的な流行があった。年間 5,000~6,000 人と一定の発症があり, 第 15 回川崎病全国調査では 1998 年の罹患率は 0~4 歳人口 10 万対 111.7 と罹患率は増加傾向にあった。3 歳以下が全体の 70.7% を占め 1 歳未満にピークがある。2005 年は約 9,000 人と若干増加がみられた。このような疫学的見地から川崎病は何らかの感染症と考えられている。細菌, トキシン, スーパーアンチゲン, ウイルス, 真菌など種々の病因が提唱されているが一定の見解は得られていない。特定の微生物に限定されない, 感染を引き金とする症候群であろうとの考え方もある。また感染症以外の疾患から引き続きいわゆる川崎病を発症する例があり, これを川崎病とする

か川崎病類似疾患ととらえるかの点も解決されていない。

II. 遺伝学的背景

日本で最初に報告されて以来, 各国で患者報告がある。アメリカでは日系人の多いハワイで患者数も多く, 人種によって罹患率が異なる。疾患感受性に人種差があること, 同胞例が 1~2% にみられることおよび川崎病多発兄弟例があることなどから, 川崎病発症には何らかの遺伝的素因があると考えられている。

Onouchi らは川崎病同胞罹患例の DNA 検体の収集を行い, 89 組の同胞およびその家族について罹患同胞対解析を行った。その結果, 10 カ所の染色体領域において連鎖が認められ, 最も強い連鎖の傾向は 12 番染色体の長腕上の領域で観察されたと報告している³⁾。また, 彼らは冠動脈病変を起こし得る遺伝子についての解析も行っている⁴⁾。

川崎病の発症には, 何らかの遺伝要因に感染などの外的要因が重なりあって発症するのであろう。

III. 炎症性サイトカイン関連疾患としての川崎病

1. 末梢血免疫担当細胞数の変化

川崎病の末梢血免疫担当細胞の数的変化を表に示す⁵⁾。白血球数は好中球の増加に伴い増加するが, 単核球数に大きな変動はみられない。しかしながら, 単核球のなかで CD14+ 単球/マクロファージ,

* 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
〔〒 755-8505 宇部市南小串 1-1-1〕

表 川崎病の末梢血単核球数

	Acute stage (n=106)	Convalescent stage (n=68)	Control subjects (n=22)
平均病日 (SD)	5.8 (1.6)	33.9 (19.9)	
White blood cells	15.59 (0.47) **	8.56 (0.29)	8.41 (0.39)
Mononuclear cells	4.58 (0.21)	5.27 (0.20)	4.86 (0.25)
CD14+ monocytes/macrophages	0.52 (0.04) **	0.25 (0.02)	0.18 (0.02)
Lymphocytes	4.06 (0.20)	4.89 (0.19)	4.68 (0.25)
CD4+T cell	1.81 (0.11) *	2.27 (0.11)	2.33 (0.19)
CD8+T cell	0.78 (0.04) *	1.14 (0.06)	0.94 (0.06)
CD19+B cell	1.23 (0.09) *	1.00 (0.06)	0.94 (0.10)

All results for cell counts are expressed as $\times 10^9/l$ and mean (SEM).

*Significant at $p < 0.05$ versus control subjects.

**Significant at $p < 0.01$ versus control subjects.

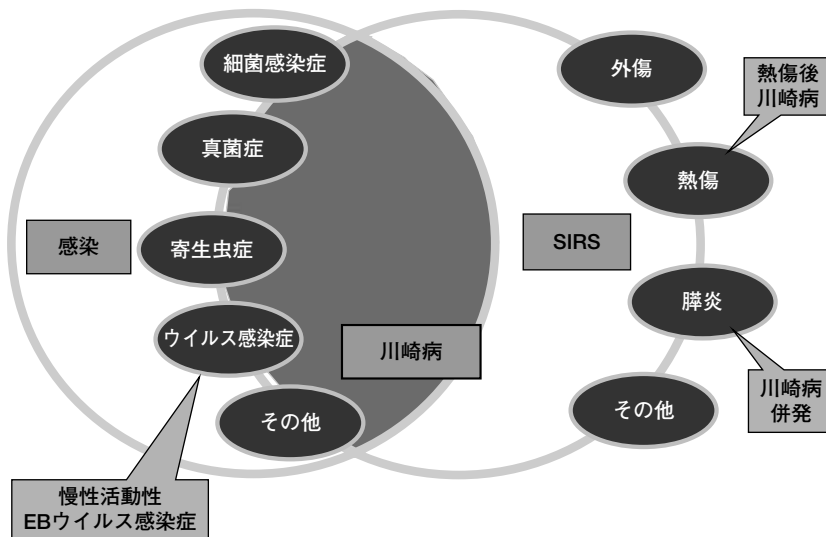


図 1 川崎病と感染および SIRS の関係

SIRS : systemic inflammatory response syndrome

CD19+B リンパ球数は増加する。一方、CD4+T リンパ球、CD8+T リンパ球数は軽度減少する。免疫学的マーカー (CD14) による単球の増加に注目すべきである。

2. 川崎病, 敗血症と SIRS

川崎病および敗血症は炎症性サイトカイン関連疾患である^{6~10)}。サイトカインとはリンパ球、単球/マクロファージなどから産生される蛋白で、産生細胞自身や近くの他の細胞にレセプターを介して作用し、しばしば循環血液中にも検出される。川崎病および敗血症では炎症性サイトカインの血

中での上昇がみられる。このような状態を systemic inflammatory response syndrome (SIRS) という。SIRS は感染に限らず、外傷、熱傷、肺炎などの侵襲により免疫担当細胞あるいは炎症細胞で産生された炎症性サイトカインが血中へ放出され、高炎症性サイトカイン血症による全身性炎症反応である。図 1 に川崎病と SIRS の関係を示す。慢性活動性 EB ウイルス感染症で冠動脈瘤がみられたとの報告は興味深く、また熱傷 (感染を伴わない)、肺炎に川崎病が続発したとの報告もみられる。これらの報告からは川崎病の病因は特定の微生物に

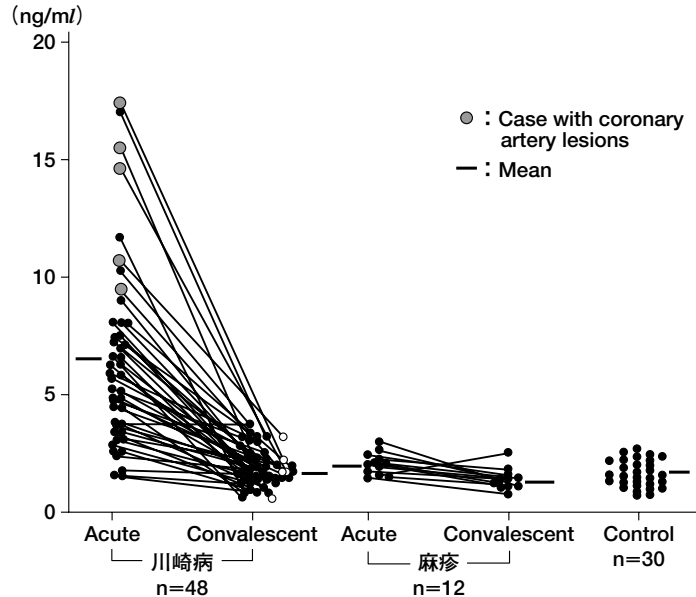


図 2 川崎病の血清中 p60 可溶性 TNF-RI 値の変動

限定されない，症候群との考え方でもできる¹¹⁾．炎症性サイトカインとして川崎病では腫瘍壊死因子 tumor necrosis factor α (TNF- α) が，敗血症では interleukin (IL)-6 が重要である．

1) 川崎病と TNF- α /TNF-R I

TNF- α は血管傷害作用を有するサイトカインである．筆者らは川崎病の血中 TNF- α 値の上昇を報告したが⁶⁾，その後の報告は必ずしも一致しない．それは TNF- α の半減期が短いからである．むしろ TNF- α の活性に伴い，血中にシェディングする TNF receptor (TNF-R) が TNF- α 活性の示標となる．川崎病の血中 TNF-R type I (TNF-R I) 値を図 2 に示す⁹⁾．血中 TNF-R I 値の高い症例では，ヒト免疫グロブリン製剤 (intravenous immunoglobulin : IVIG) 投与にもかかわらず冠動脈病変の併発が高いことが明らかである．この TNF- α 活性化が最近話題になっている TNF- α 阻害薬による治療の原点である．

2) 敗血症と IL-6

敗血症では血中の IL-6 と抗炎症性サイトカインである IL-10 が上昇する．血中 IL-6 値は重症度と関連し，また後述する末梢血単核球の nuclear factor κ B (NF- κ B) 活性化と相関する¹⁰⁾．

3. 細胞内転写因子 NF- κ B

TNF- α ，IL-1，IL-6 などの炎症性サイトカイン，IL-8，monocyte chemoattractant protein 1 などのケモカインおよび多くの接着分子の発現・産生には，遺伝子からメッセンジャー RNA への転写が必要である．この細胞内シグナル伝達の制御に転写因子 NF- κ B が関与する (図 3)．NF- κ B は細胞質に不活性な状態で存在し，活性化を抑制する蛋白 I κ B α のリン酸化による分解消滅により，速やかに核内に移行し，特異的な DNA 配列 (NF- κ B binding site) に結合する．NF- κ B の活性化によりサイトカイン遺伝子の転写が始まり，サイトカインの産生が行われる．川崎病の末梢血では急性期に CD14+ 単球/マクロファージおよび CD3+T リンパ球の NF- κ B の活性化がみられ回復期に低下する．特に CD14+ 単球/マクロファージでの NF- κ B 活性化が CD3+T リンパ球に比し顕著である (図 4, 5)．また IVIG 投与後 CD14+ 単球/マクロファージでの NF- κ B 活性化が速やかに低下した (図 6)¹²⁾．川崎病における NF- κ B 活性化と高炎症性サイトカイン血症/SIRS との関連を図 7 に示す．本症の発症には NF- κ B 活性化に基づく高炎症性サイトカイン血症が極めて重要であ

る。

IV. 炎症像から治療を考える

IVIG 製剤, ステロイド薬および TNF- α 阻害薬などの作用機序について筆者らの考え方を示す。

1. IVIG 製剤とステロイド薬

IVIG 製剤とステロイド薬について抗炎症作用の面から *in vitro* で比較した。免疫担当細胞 (単球/マクロファージ, T リンパ球, 冠動脈内皮細胞) によって IVIG 製剤, ステロイド薬の NF- κ B 活性化および activation receptor Fc γ RIII 発現に対する

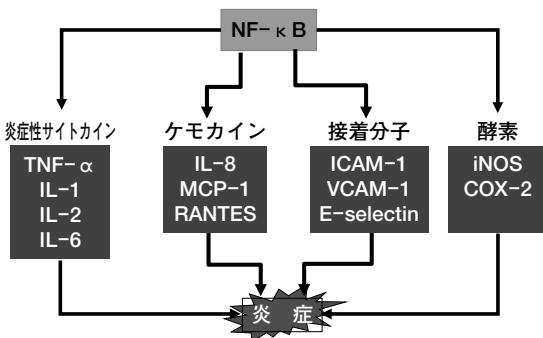


図 3 転写因子 NF- κ B が制御する炎症性サイトカイン, ケモカインおよび接着分子など

MCP-1 : monocyte chemoattractant protein-1

RANTES : regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted

ICAM-1 : intercellular adhesion molecule-1

VCAM-1 : vascular cell adhesion molecule-1

iNOS : inducible nitric oxide synthase

COX-2 : cyclooxygenase-2

抑制効果が異なる (図 8)¹³⁾. IVIG 製剤は単球/マクロファージと冠動脈内皮細胞の NF- κ B 活性化を強く抑制し, T リンパ球での抑制はみられない. 一方, ステロイド薬は単球/マクロファージ, 冠動脈内皮細胞, T リンパ球の NF- κ B 活性化をほぼ均等に抑制する. また, IVIG 製剤は単球/マクロファージにおける activation receptor Fc γ RIII 発現を強く抑制する. IVIG 製剤およびステロイド薬の NF- κ B 活性化抑制, Fc γ RIII 発現抑制に関する詳細については筆者らの論文を参照されたい^{13~16)}.

免疫病態から川崎病の治療法について言及すれば, 単球/マクロファージ, 冠動脈内皮細胞での炎症抑制には IVIG 製剤を, T リンパ球の活性化がみられる一部の症例ではステロイド薬を加えるのが理にかなっている. 川崎病の T リンパ球の動態については筆者らの総説を参照されたい¹⁷⁾.

2. IVIG 不応例と TNF- α 阻害薬

IVIG 不応例については, IgG のアロタイプ解析が重要である. IgG1 のアロタイプで G1M (2) を保有する個体では IVIG が効きにくい. 邦人での G1M (2) での保有率は 20~30% で外国人でもほぼ同率である. したがって IVIG 製剤中の G1M (2) の含有率が低く, G1M (2) を保有する個体では効きにくい可能性が考えられる¹⁸⁾.

最近, TNF- α 阻害薬 (抗 TNF- α 抗体, 可溶性 TNF-receptor type II) がリウマチ疾患に使用されるようになり, 川崎病でも IVIG 不応例に試用された¹⁹⁾. 教室でも TNF- α 阻害薬についての基礎的検討を行い, 川崎病治療薬として期待できる可能

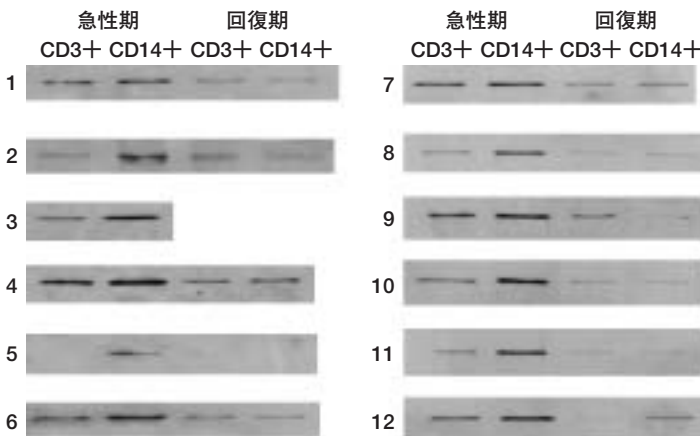


図 4 川崎病の末梢血単球/マクロファージ, T リンパ球における NF- κ B 活性化 (ウェスタンブロット)

CD3+ : CD3+ T リンパ球

CD14+ : CD14+ 単球/マクロファージ

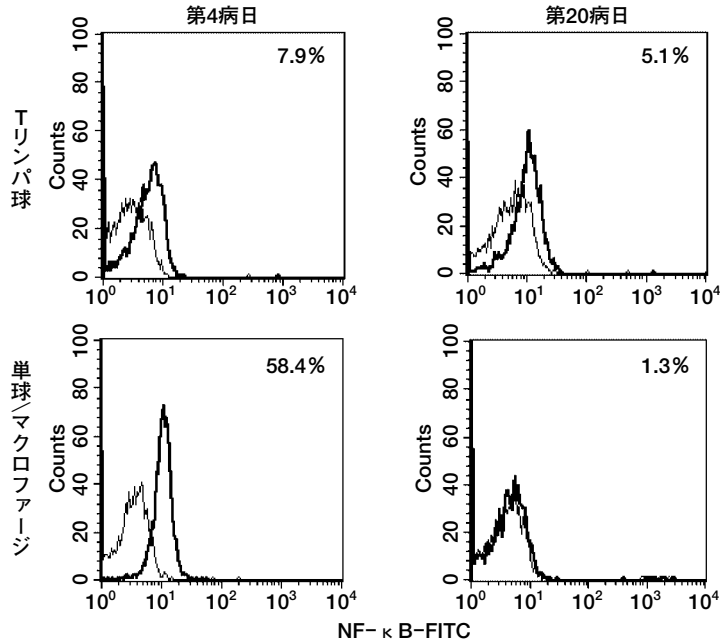


図 5 川崎病 2 カ月男児の末梢血単球/マクロファージ, Tリンパ球における NF-κB 活性化 (フローサイトメトリー)

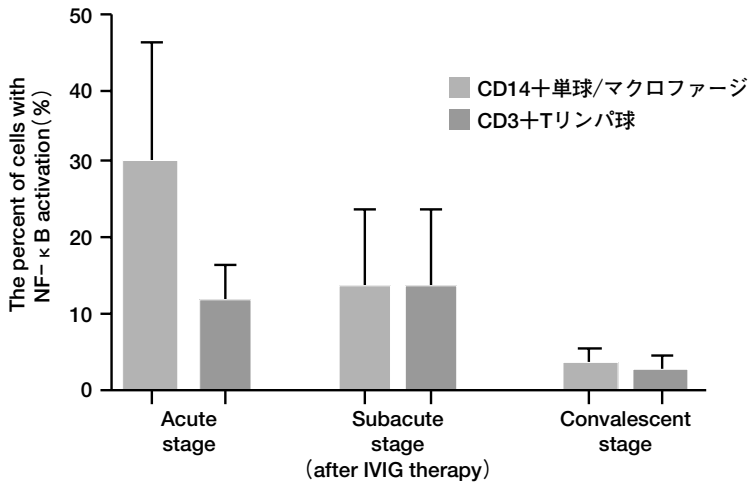


図 6 川崎病の末梢血単球/マクロファージ, Tリンパ球の NF-κB 活性化率に対する IVIG の効果 (フローサイトメトリー)

性を報告した²⁰⁾。しかし、これらの薬剤については心不全の悪化因子と関連するとの報告もみられ^{21~23)}、慎重に対応すべきである。

3. 新たな治療への試み

川崎病の急性期に血漿中プロスタグランジン E₂

(prostaglandin E₂: PGE₂) の上昇がみられる²⁴⁾。PGE₂は炎症の主たるメディエーターとして知られているが、対応する細胞とその受容体 (EP₁₋₄) によって作用は異なる。冠動脈内皮細胞においては PGE₂-EP₂を介して接着分子であるβ1 インテグ

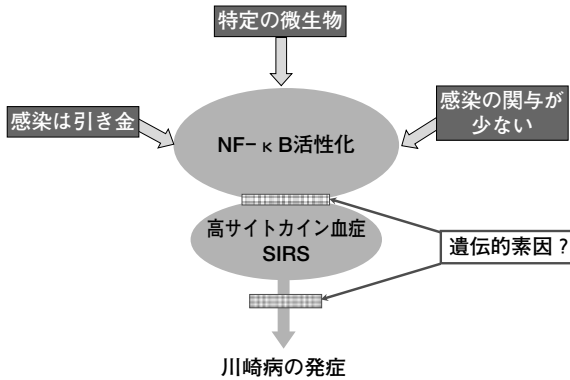


図 7 川崎病の発症と NF- κ B 活性化, 高炎症性サイトカイン血症との関連

リンが活性化され, 免疫担当 (炎症) 細胞の病変局所への集積に寄与する. 川崎病の治療においてアスピリンによって多くの PG 産生を抑制することよりも, EP₂ のアンタゴニストによる炎症抑制が理にかなっている²⁵⁾.

また, 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ [1 α ,25-(OH)₂D₃] が抗炎症作用を有することが明らかとなり注目されている. 冠動脈内皮細胞において 1 α ,25-(OH)₂D₃ は NF- κ B 活性化と E セレクチン発現を抑制することから川崎病の補助的治療薬として期待できそうである²⁶⁾.

おわりに

疫学的見地から川崎病は感染症と考えられる. しかし特定の微生物によるものか, 種々の微生物による感染症が引き金になるのかの疑問は残されている. また感染症以外の疾患から引き続きいわゆる川崎病を発症する例があり, これを川崎病とするか川崎病類似疾患ととらえるかの点も解決されていない. 川崎病発症には NF- κ B 活性化に伴う高炎症性サイトカイン血症/SIRS が極めて重要であり, これらの病態を引き起こし得る agent(s) ないし, 個体の反応性に注目すべきである.

抗炎症作用を期待して IVIG 製剤, ステロイド薬, TNF- α 阻害薬が治療に用いられている. 川崎病の炎症像の的確な把握により, これら治療薬の作用機序の違いも理解できよう.

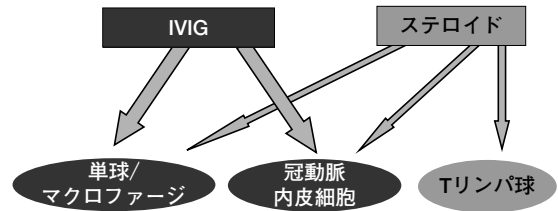


図 8 IVIG 製剤, ステロイド薬による抗炎症作用
IVIG 製剤は単球/マクロファージ, 冠動脈内皮細胞に対して強い抗炎症作用を發揮する.

文 献

- 1) 川崎富作: 指趾の特異的膜様落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群—自験例 50 例の臨床的観察. アレルギー 16 : 178-222, 1967
- 2) 柳川 洋: 過去 16 回の川崎病全国調査成績の概要. 川崎病の疫学 (柳川洋他編). 東京, 診断と治療社, 2002, 68-78
- 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) Onouchi Y, et al : ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. Nat Genet 40 : 35-42, 2008
- 5) Furukawa S, et al : Mononuclear cell subsets and coronary artery lesions in Kawasaki disease. Arch Dis Child 67 : 706-708, 1992
- 6) Furukawa S, et al : Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. Clin Immunol Immunopathol 48 : 247-251, 1988
- 7) Furukawa S, et al : Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in Kawasaki disease. Arthritis Rheum 35 : 672-677, 1992
- 8) Matsubara T, et al : Tumor necrosis factor- α inhibitory activity in urine of Kawasaki disease. Clin Immunol Immunopathol 63 : 285-288, 1992
- 9) Furukawa S, et al : Serum levels of p60 soluble tumor necrosis factor receptor during acute Kawasaki disease. J Pediatr 124 : 721-725, 1994
- 10) Hotta N, et al : NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in children with sepsis. Crit Care Med 35 : 2395-2401, 2007
- 11) 古川 漸, 松原知代: 感染症か確定していない川

- 崎病. 小児感染症学 (岡部信彦編). 東京, 診断と治療社, 2007, 587-594
- 12) Ichiyama T, et al : NF- κ B activation in peripheral blood monocytes/macrophages and T cells during acute Kawasaki disease. Clin Immunol 99 : 373-377, 2001
 - 13) Makata H, et al : Anti-inflammatory effect of intravenous immunoglobulin in comparison with dexamethasone *in vitro* : implication for treatment of Kawasaki disease. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 373 : 325-332, 2006
 - 14) Ichiyama T, et al : Intravenous immunoglobulin inhibits NF- κ B activation and affects Fc γ receptor expression in monocytes/macrophages. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 369 : 428-433, 2004
 - 15) Ichiyama T, et al : An immunoglobulin agent (IVIG) inhibits NF- κ B activation in cultured endothelial cells of coronary arteries *in vitro*. Inflamm Res 53 : 253-256, 2004
 - 16) Ichiyama T, et al : Intravenous immunoglobulin does not increase Fc γ R II B expression on monocytes/macrophages during acute Kawasaki disease. Rheumatology 44 : 314-317, 2005
 - 17) Matsubara T, et al : Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. Clin Exp Immunol 141 : 381-387, 2005
 - 18) Takegawa T, et al : Immunoglobulin G1 allotypes in intravenous immunoglobulin non-responders of Kawasaki disease patients. The Bulletin of the Yamaguchi Medical School (in press)
 - 19) Burns JC, et al : Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. J Pediatr 146 : 662-667, 2005
 - 20) Ueno Y, et al : The effect of TNF modulators on NF- κ B activation in cultured endothelial cells of coronary arteries and monocytes/macrophages *in vitro*. (米国循環器学会ホームページ <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3027303>)
 - 21) Chung ES, et al : Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure. Circulation 107 : 3133-3140, 2003
 - 22) Kwon HJ, et al : Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. Ann Intern Med 138 : 807-811, 2003
 - 23) Sarzi-Puttini P, et al : TNF- α , rheumatoid arthritis, and heart failure : a rheumatological dilemma. Autoimmun Rev 4 : 153-161, 2005
 - 24) Lee T, et al : Plasma prostaglandin E2 level in Kawasaki disease. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 31 : 53-57, 1988
 - 25) Kajimoto M, et al : Enhancement of activated β 1-integrin expression by prostaglandin E₂ via EP receptors in isolated human coronary arterial endothelial cells : implication for the treatment of Kawasaki disease. Inflamm Res (in press)
 - 26) Suzuki Y, et al : Anti-inflammatory effect of $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ in human coronary arterial endothelial cells : implication for the treatment of Kawasaki disease. J Steroid Biochem Mol Biol (in press)

* * *