

医学博士川崎富作君の「川崎病の診断法の確立、治療及び疫学に関する研究」に対する授賞審査要旨

一九六二年川崎富作博士は忙しい日常診療の中で、注意深い観察と炯眼とによって新しい小児の疾患、川崎病を発見した。本症は日本人の名が冠せられた数少ない疾患で、その名は高安病、高原病、橋本病と共に全世界に知られており、アメリカの有名な小児科学教科書 Nelson: Textbook of Pediatrics, 内科学教科書 Cecil: Textbook of Medicine, Harrison: Principles of Internal Medicine, 更に Oxford Textbook of Medicine にも "Kawasaki disease" として掲載されている。

なぜ、川崎病がかくも世界的に注目を浴びているかというと、川崎病は小児の疾患の中で、比較的ポピュラーなものであり、日常診療の中で、しばしば遭遇することと、もし見逃して適切な早期治療の機会を失した場合には、時に突然死をする可能性が秘められているためで、「乳児に心筋梗塞を起こす疾患」として、そのユニークさが国際的に注目されるようになった。

さて、川崎博士は一九六一年一月、それまで経験したことのない特異な臨床症状を呈した四歳三カ月の男児の入院患者を受け持つ機会を得たが、結局本例の診断を下すことができなかった。あとで振り返ると、この第一例は典型的な川崎病の症状をすべて呈していたが、当時の医学常識では診断ができなかったのも、やむを得なかったといえよう。

この症例の経験は、川崎博士に強い印象を与え、常にこの症例の症状が脳裏を去ることはなかった。ところがほぼ一年後に、幸運にも第二例目に遭遇し、この尋常ならざるユニークな臨床像を呈する疾患が実際に存在することを確信するに至り、一九六二年に、七例をまとめてはじめて日本小児科学会千葉地方会に報告した。以降毎年症例を重ね六年間に五〇例を経験し、その臨床的特徴をまとめて、一九六七年三月のアレルギー誌に原著を発表したところ、全国的な反響を呼び、論文別刷の請求が相次ぎ、その後、日本小児科学会の各地方会で症例報告やシンポジウムが盛んに行われるようになり、小児科の分野に新しい問題を提起したのである。

一九七〇年、厚生省科学研究補助金を得て、川崎病研究班が発足し、疫学、病因、病理、臨床の各専門家による総合研究が開始され、同年、第一回の全国実態調査が行われた。この第一回の全国調査で、本症が始め予後良好と考えられていたが、一部に突然死する症例のあることが判明した。その時報告された突然死例の中、剖検例が四例あり、臨床像はいずれも「診断の手引」に合致し、剖検所見はすべて冠状動脈瘤に血栓閉塞を認め、病理診断はどの病院でも「乳児型の結節性動脈周囲炎 (Infantile Periarthritis Nodosa)」としていたことが判明し、成人の結節性動脈周囲炎との異同が新たな問題として浮かび上がった。この点に関しては、後の研究で、両者は別の疾患であり、川崎病剖検例を例え「乳児型」としても「結節性動脈周囲炎」と診断するのは正しくなく、その病理学的なユニークさから、「川崎病血管炎」とするのが、最も適当な呼び方であると内外の研究者の意見が今日一致している。

一九七四年アメリカの小児科学会雑誌 *Pediatrics* に重松博士等と共著の論文を出したところ各国から追試発表が相次ぎ、一九七六年より、「Kawasaki disease」或うは「Kawasaki syndrome」が一般化した。一九七八年、WHO

の第九回修正国際疾病分類で、血管炎症候群の中の新疾患単位四四六・一に新しく登場し採用された。その後、本文の引用度数が非常に高かったので、一九八三年四月十一日発行の Current Contents の Clinical Practice の部門で “This Week's Citation Classic” に選ばれた。日本人の論文で Clinical Practice の部門に於いて、この Citation Classic に選ばれた論文は川崎病がおそらく最初であろうと思われる。

川崎病は日本で発見された疾患であるためか、疫学的にも日本での症例数が圧倒的に多く、一九七〇年から二年毎に実施されてきた計一〇回の全国実態調査で一九八八年十二月末までに厚生省研究班に報告された総数は九四、三三〇人に達しており、まだ調査されていない一九八九年と一九九〇年との症例数を合計すると優に一〇万人を越えるものと推定される。この間、一九七九年と一九八二年および一九八六年と三―四年間隔で過去三回全国的な流行が経験された。アメリカでは日本のような全国的な実態調査はされていないが、ボストン、シカゴ、デンバー、ロスアンゼルス、サンジエゴ、ホノルルなどアメリカにおける川崎病研究を中心に行なっている各小児病院では各々年間約五〇例が入院しており、近年アメリカにおける後天性心臓病の第一位の座が、リウマチ熱から “川崎病” に移った。このため、川崎博士は、“リウマチ熱” の診断法 (Jones Criteria) を確立した故 Jones 博士を記念して、American Heart Association (AHA) が一九六二年に創設した、T. Duckert Jones Memorial Lecture の第十九回特別演者に日本人としてはじめて選ばれ、一九八九年十一月ニューヨークで開かれた AHA の第六二回学術大会で講演を行い、聴衆に多大の感銘を与えた。

アメリカの疫学調査による、川崎病は人種的に東洋系特に日系人の罹患率が圧倒的に高く、白人種が最も罹患率が

低い。しかし、ヨーロッパ諸国でもドイツ、イタリア、フランス、イギリスなどはもちろん、ソビエトほか東欧諸国からの報告もあり、本症がすべての大陸にまたがって発生していることを証明している。

治療に関しては、その病態から、はじめ細菌感染に基づく、アレルギー反応との仮説によって、各種の抗生物質並びにステロイド剤が使用されたが、抗生物質は無効で、ステロイドは血栓形成を助長しているという疑いがでた。そのため、一九七六年頃からは抗炎症作用、抗凝固作用のあるアスピリンが主として使用されるようになった。しかし、一九八四年厚生省川崎病研究班（班長・川崎博士）の古庄博士らによりガンマグロブリン大量療法が本症治療に導入されてからは、ガンマグロブリン療法が、アスピリン単独療法よりはるかにすぐれていることが判明し、現在はアスピリンとガンマグロブリンの併用療法が主として行われている。

さて病因であるが、今まで多くの内外の研究者によって色々の病因仮説が提唱されてきた。すなわち、主として日本からは中性洗剤によるアレルギー説、ダニ抗原説などの非感染説、溶連菌など種々なる細菌病因説、E・B・ウイルス説などが提唱されてきた。また一九八六年に *Lancet* や *Nature* にアメリカからレトロウイルス説が発表されたが、一九八八年十一月二九日から十二月二日にかけて東京で開催された第三回国際川崎病シンポジウム（会長・川崎富作博士）でこのアメリカのレトロウイルス説はほぼ否定された。現在、厚生省川崎病研究班および日本心臓財団川崎病原因究明対策委員会では、新しい細菌酵素を病因仮説として、いくつかの基礎研究施設と共に共同研究中である。斯くの如く、本症の病因解明は世界中の研究者の研究意欲をかきたてており、特にアメリカと日本の研究者の間ではこの一〇年来、原因究明の熾烈な競争が繰り広げられてきている。しかし、残念ながら、いまだに、原因解明の糸

口なえつかめぬという、非常に mysterious な疾患である。

このため、川崎博士は一九六一年に最初の症例に遭遇して以来三〇年に亘って、常に日本の研究群の陣頭に立ち、本症の臨床診断、治療、疫学をはじめとして病因解明のため奮闘してきた。現在、厚生省川崎病研究班班長、日本心臓財団原因究明対策委員会および新設の川崎病研究情報センター所長として活躍中である。

川崎博士は常に川崎病研究班や関連諸委員会の班長或いは病因解明委員として、臨床ならびに基礎研究の中心的メンバーとして今日に至っており、川崎病原因究明の今後の活躍が期待されている。国際的に高い評価を得ていることは、先に述べた如く權威ある教科書に記載されていることより明らかである。

イ、主要論文

1. 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淋巴结症候群——自験例 50 例の臨床的觀察
アールギー 16(3) : 178-222 (1967).
2. Kawasaki T., F. Kosaki, S. Okawa, I. Shigematsu and H. Yanagawa: A New Infantile Acute Febrile
Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (MCLS) Prevailing in Japan. Pediatrics. 54(3) : 271-276 (1974).
3. Yanagawa H., I. Shigematsu, S. Kusakawa and T. Kawasaki: Epidemiology of Kawasaki Disease in
Japan. Acta Pediatr. Jpn. 21(1) : 1-10 (1979).
4. Kawasaki T.: Clinical Sign and Symptoms of Mucocutaneous Lymphnode Syndrome (Kawasaki
Disease). Jpn. Med. Bid. 32(4) : 237-238 (1979).
5. Watanabe J., T. Kawasaki and T. Takemura: Study on Cerebrospinal Fluid Cellular Morphology in
Mucocutaneous Lymphnode Syndrome (MCLS). Acta Pediatr. Jpn. 22(2) : 35 (1980).

6. Kawasaki T.: Kawasaki Disease (MCLS). *Asian Med. J.* 23(12) : 927-930 (1980).
7. Kawasaki T.: Das Mucocutane Lymphknoten Syndrom (MCLS). *Monatschr. Kinderheilkd.* 128(9) : 578-579 (1980).
8. Kawasaki T.: Kawasaki Disease. Mucocutaneous Lymph Node Syndrome or MCLS. *Acta Pathol. Jpn.* 32 (Suppl. 1) : 63-72 (1982).
9. Rieger C.H.L., T. Kawasaki, Y. Yanase and U. Pollack: Complement and Protease Inhibitors in the Mucocutaneous Lymphnode Syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 140: 92-97 (1983).
10. Yanase Y., T. Tango, K. Okumura, T. Tada and T. Kawasaki: Lymphocyte Subsets Identified by Monoclonal Antibodies in Healthy Children. *Pediatr. Res.* 20: 1147-1151 (1986).
11. Hashimoto Y., S. Yoshinoya, T. Aikawa, T. Mitamura, Y. Miyoshi, M. Muranaka, T. Miyamoto, Y. Yanase and T. Kawasaki: Enhanced Endothelial Cell Proliferation in Acute Kawasaki Disease (Mucocutaneous Lymphnode Syndrome). *Pediatr. Res.* 20(10) : 943-946 (1986).
12. Yanagawa H., Y. Nakamura, T. Kawasaki and I. Shigematsu: Nationwide Epidemic of Kawasaki Disease in Japan during Winter of 1985-1986. *Lancet.* 2(8516) : 1138-1139 (1986).
13. Harada F., M. Sada, Y. Kamiya, T. Kawasaki and T. Sasazuki: Genetic Analysis of Kawasaki Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 39(4) : 537-539 (1986).
14. Kato H., E. Ichinose and T. Kawasaki: Myocardial Infarction in Kawasaki Disease: Clinical Analysis in 195 Cases. *J. Ped.* 108(6) : 923-927 (1986).
15. Yanase Y., T. Tango, K. Okumura, T. Tada and T. Kawasaki: A Comparative Study of Alteration in Lymphocyte Subsets among Varicella, Hand-Foot-Mouth Disease, Scarlet Fever, Measles and Kawasaki

- Disease. *Microbiol. Immunol.* 31(7) : 701-710 (1987).
16. Yanagawa H., T. Kawasaki, I. Shigematsu: National Survey on Kawasaki Disease in Japan. *Pediatrics.* 80(1) : 58-62 (1987).
 17. Sonobe T. and T. Kawasaki: A Typical Kawasaki Disease. *Prog. Clin. Biol. Res.* 250: 367-378 (1987).
 18. Okuni M., K. Harada, H. Yamaguchi, T. Sonobe and T. Kawasaki: Intravenous Gamma Globulin Therapy in Kawasaki Disease-Trial of Low Dose Gamma Globulin. *Prog. Clin. Biol. Res.* 250: 251-255 (1987).
 19. Nakamura Y., H. Yanagawa and T. Kawasaki: Temporal and Geographical Clustering of Kawasaki Disease in Japan. *Prog. Clin. Biol. Res.* 250: 19-32 (1987).
 20. Kawasaki T.: Kawasaki Disease. Historical Background and Current Issues. *Prog. Clin. Biol. Res.* 250: 1-4 (1987).
 21. Yanagawa H., Y. Nakamura, M. Yashiro, Y. Fujita, M. Nagai, T. Kawasaki, S. Aso, Y. Imada and I. Shigematsu: A Nationwide Incidence Survey of Kawasaki Disease in 1985-1986 in Japan. *J. Inf. Dis.* 158(6) : 1296-1301 (1988).
 22. Okamoto T., H. Kuwabara, K. Shimotohno, T. Sugimura, Y. Yanase and T. Kawasaki: Lack of Evidence of Retroviral Involvement in Kawasaki Disease. *Pediatrics.* 81(4) : 533 (1988).
 23. Kawasaki T.: Kawasaki Disease. *Asian Med. J.* 32: 497-506 (1989).
 24. Imada Y., T. Kawasaki, Y. Nakamura: Cousin Cases of Kawasaki Disease Suggesting Person-to-Person Transmission. *Pediatrics.* 85(6) : 1127 (1990).

目録

1. Kawasaki T.: "Clinical Aspect of Mucocutaneous Lymphnode Syndrome", Vascular Lesions of Collagen Disease and Related Conditions. pp. 270-272 (ed. Japan Medical Research Foundation) 1977, University of Tokyo Press, Japan.
2. Sekiguchi M., A. Takao, M. Endo, T. Asai and T. Kawasaki: "On the Mucocutaneous Lymph Node Syndrome or Kawasaki Disease", Progress in Cardiology. Vol. 13, pp. 97-144 (eds, P. N. Yu and J. F. Goodwin) 1985, Lee & Febiger, Philadelphia.
3. Kawasaki T.: "This Week's Citation Classic", Contemporary Classics in Clinical Medicine. pp. 306 (ed, J. T. Barrett) 1986, ISI Press, Philadelphia-Pennsylvania.
4. Kawasaki T.: "Kawasaki Disease", Oxford Textbook of Medicine (Second Edition). Vol. 2, 24. 1-24. 4 (eds, D. J. Weatherall, J. G. G. Ledingham and D. A. Warrell) 1987, Oxford University Press, Oxford-Melbourn-New York.
5. Kawasaki T.: "Kawasaki Syndrome in Japan", Vasculopathies of Childhood. pp. 33-52 (ed., R. V. Hicks) 1988, PSG Publishing Company Inc., Littleton, Massachusetts.