

川崎病の線溶系

山田兼雄¹⁾、森内久夫¹⁾、常泉いづみ¹⁾、目黒 嵩¹⁾、三浦琢磨²⁾、稲垣 稔²⁾

1) 聖マリアンナ医科大学小児科

2) 慶応大学医学部小児科

川崎病の線溶系の研究は少ない。本研究の目的は近年著しく進歩した線溶系の測定法を用いて、川崎病の患児の線溶を検討した。測定項目は tissue plasminogen activator (t-PA)、 α_2 -plasmin inhibitor-plasmin complex (α_2 PI-Pm-Complex) を中心として、この他に plasmin 以外の線溶酵素で、近年重要視されている elastase を測定した。とくに、今回測定した elastase は白血球中の顆粒球 elastase 様分解酵素 (Elastase like protease, ELP) と血中に放出され、 α_1 アンチトリプシンと複合体を形成した ELP- α_1 アンチトリプシン複合体である。

〈測定法〉

1) t-PA の測定法: マイクロプレートに固相化したヒト t-PA に対する抗体と被検血漿中の t-PA を反応させ、結合した t-PA は酵素標識抗体 (抗 t-PA IgG 酵素標識) を二次抗体として EIA 法により測定した。マイクロプレート固相化ヒト t-PA 抗体とあらかじめ酵素処理した被検希釈血漿 $50 \mu\text{l}$ を 25°C , overnight で反応させた。次に洗浄後、酵素標識抗体溶液 $200 \mu\text{l}$ を添加し、 25°C , 2 時間反応させ、その後、基質溶液を添加し呈色反応させた。反応停止後、 492 nm で比色定量した。濃度は標準品を standard として、 ng/ml で求められた。

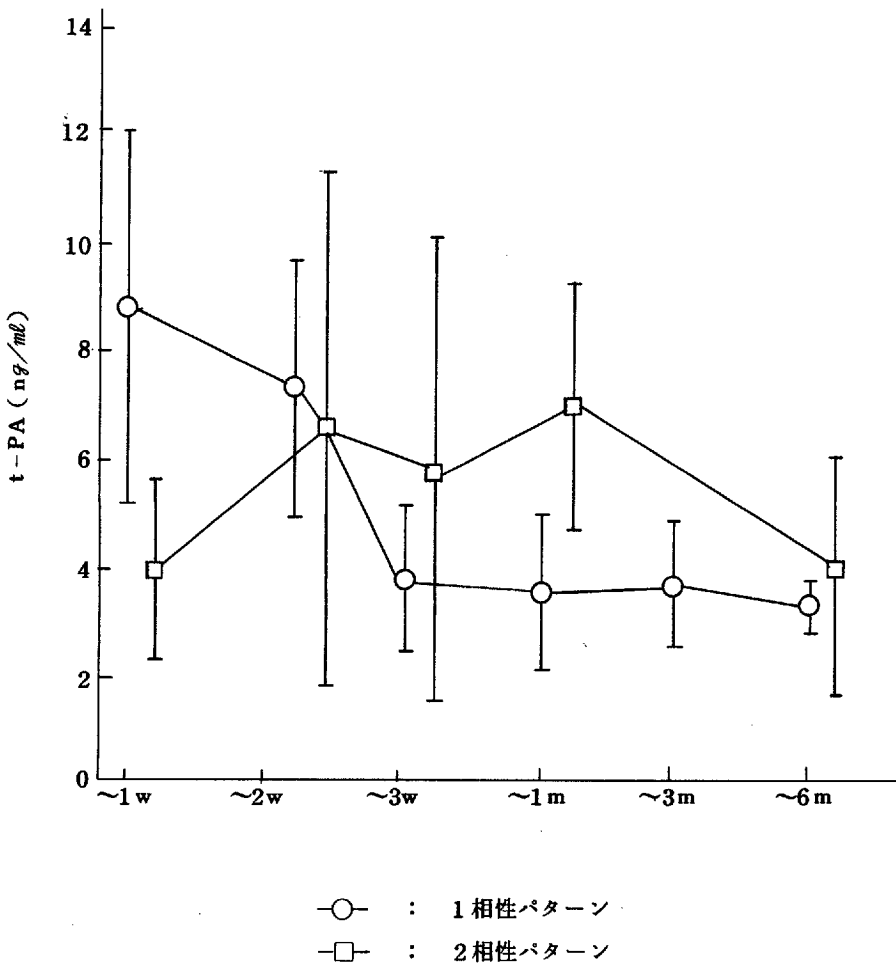
2) α_2 PI-Pm-Complex: ビーズに固相化したヒトプラスミンモノクローナル抗体と被検希釈血漿中の α_2 PI-Pm-Complex を反応させ、結合した α_2 PI-Pm-Complex を酵素標識 α_2 PI モノクローナル抗体を二次抗体として EIA 法により測定した。抗ヒトプラスミンモノクローナル抗体結合ビーズと希釈被検血漿 $200 \mu\text{l}$, 酵素標識抗体溶液 $200 \mu\text{l}$ を 37°C , 1 時間反応させた。洗浄後、反応ビーズに基質溶液 $400 \mu\text{l}$ を添加し、 37°C , 30 分間反応させた。反応停止後 420 nm で比色定量した。濃度は標準品を standard として ng/ml で求められた。

3) ELP 活性と顆粒球 ELP の測定: ELP 活性は Suc-(Ala)₃-PNA の合成基質と被検血漿中あるいは顆粒球溶出液を反応させ、合成基質の分解を比色定量した。合成基質溶液 $1950 \mu\text{l}$ と試料 $50 \mu\text{l}$ を 37°C , 24 時間反応させ、反応停止後 405 nm で比色定量した。濃度は合成基質の分解 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{l}$ を 1 単位/l として求められた。顆粒球 ELP 測定は試験管に固相化したヒト ELP 抗体と被検血漿中の ELP- α_1 AT-Complex と反応させ、結合した ELP- α_1 AT-Complex を酵素標識 α_1 AT 抗体を二次抗体として EIA 法により測定した。抗ヒト ELP 抗体固相化試験管に被検希釈血漿 $50 \mu\text{l}$ を添加し、 25°C , 1 時間反応させ、洗浄後、酵素標識 α_1 AT 抗体溶液 $500 \mu\text{l}$ を添加し、90 分間反応させた。反応停止後、 405 nm で比色定量した。濃度は標準品を standard として ($\mu\text{g}/\text{l}$) で求められた。

〈成績〉

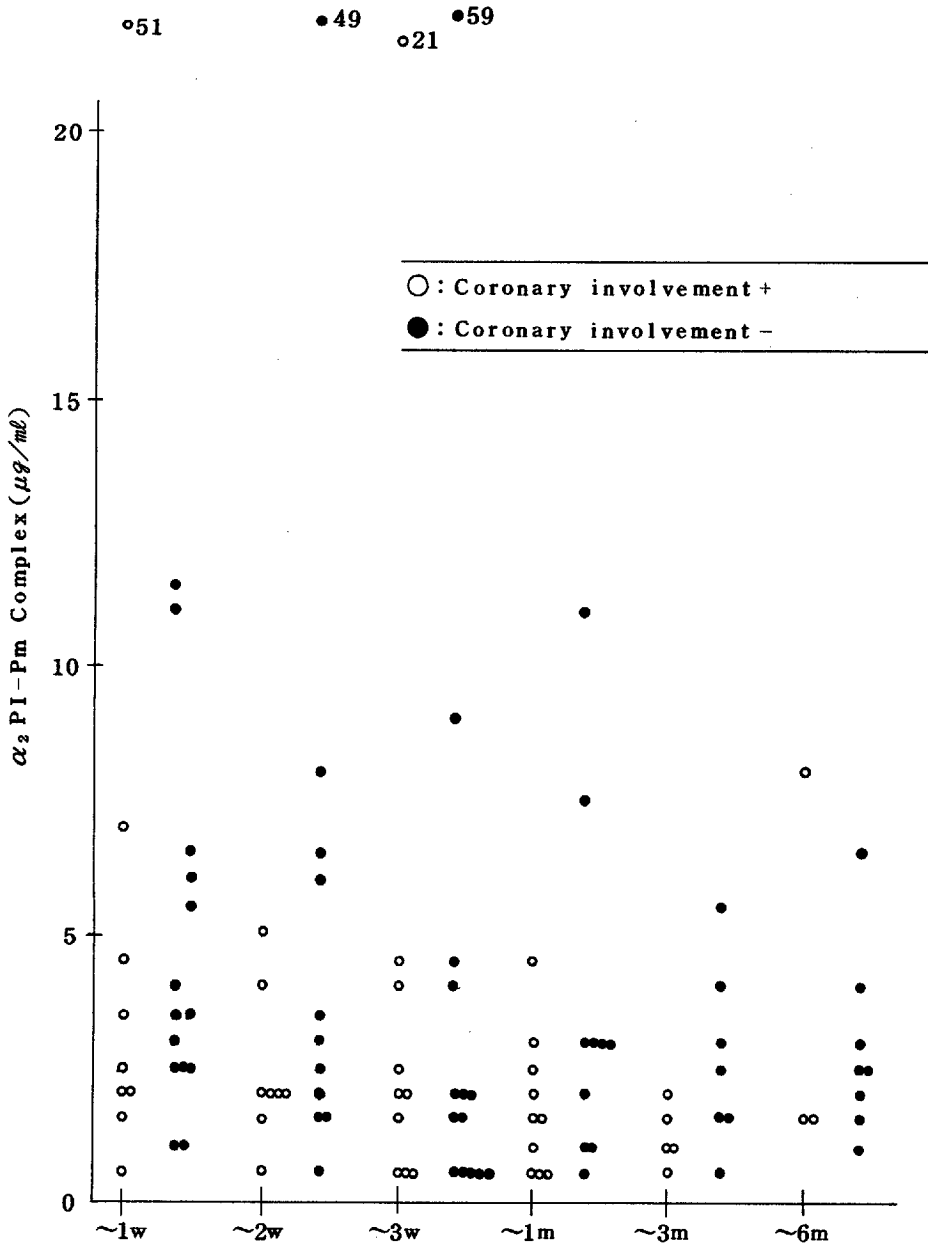
1) t-PAは健常成人と乳幼児では正常値が異なり、前者は5-6 ng/mlであり、後者は2-3 ng/mlであったが急性期の患者は相当年齢よりはるかに高い値を示した。また、病日による変動をみると2つのパターンが認められた。図1に示す如く、1相性(○)と2相性(□)のピークが認められた。前者は約60%の症例に、後者は40%の症例に認められた。2つのパターンと冠動脈病変例との関係は認められなかった。

図1 組織プラスミノゲンアクチベータの病日による変化



2) α_2 P1-Pm-Complexは健常成人と新生児では正常値は異なるが幼児では成人と同様に1-1.5 μ g/mlである。図2に示す如く、川崎病の患者では高い値を示す例が多く、急性期に2 μ g/ml以上を示す例が約60%であり、高い値が持続した。6カ月を経過しても正常範囲に戻らなかった。

図2 α_2 プラスミンインヒビター複合体の病日による変化



3) 血中のELP α_1 AT-Complexは正常値が $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ であるのに対して、図3に示す如く川崎病の患者では病初期に3-4倍高い値を示し、1カ月目になって正常となった。これに対して、amidolytic activityによる活性の測定では変化はみられなかった。これは、白血球の顆粒球から放出されたelastaseが血中で α_1 アンチトリプシンとcomplexを形成するためと考えられた。顆粒球中の

elastase 活性は図4に示す如く、病初期はやや増加しているが経過とともに減少し、1カ月目に元に復した。

図3 血中エラスターゼ- α_1 アンチトリプシン複合体(ELP-P, immunologic activity), 血中エラスターゼ活性(ELP-P, amidolytic activity), 顆粒球中エラスターゼ活性(ELP-G)の病日による変化

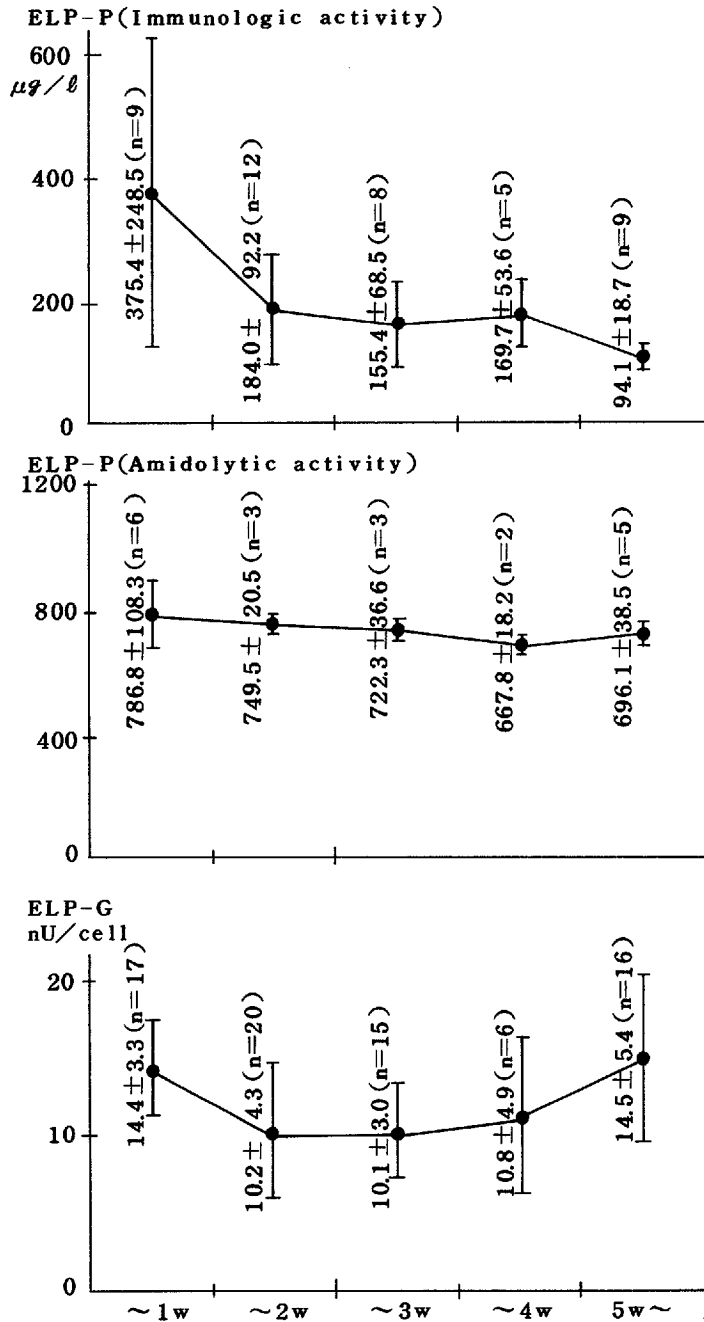
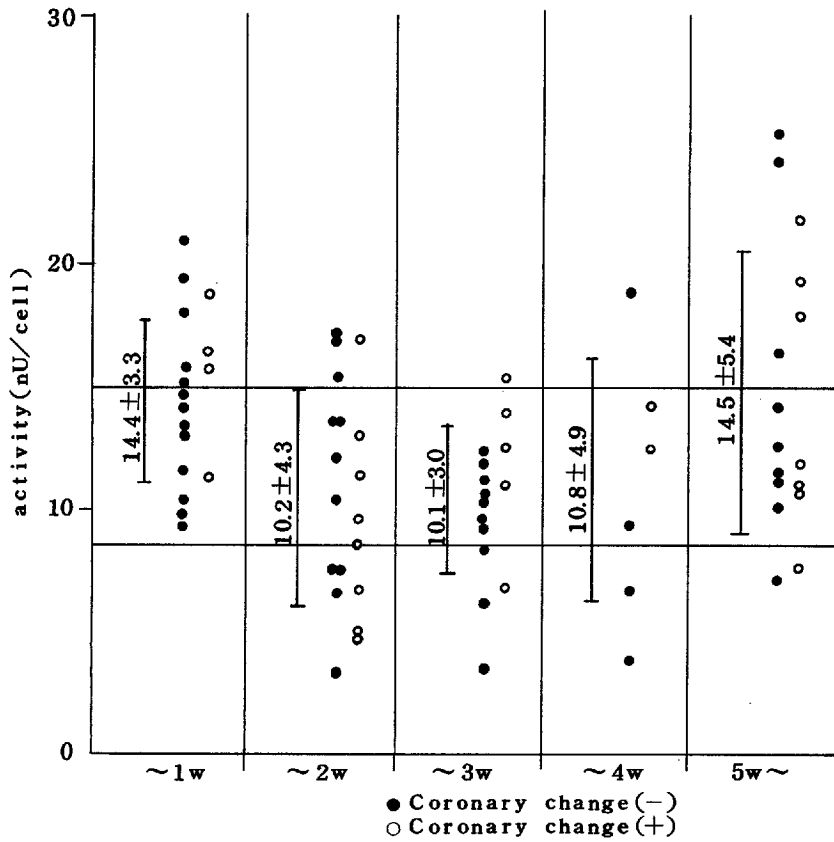
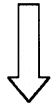


図4 顆粒球中エラスターゼ活性の病日による変化

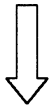


〈考察ならびにまとめ〉

plasminならびにelastaseが川崎病の初期に増加していることが認められた。plasminはおそらく、動脈由来のt-PAの増加に基づくものであろう。また、顆粒球elastaseは白血球から由来したもので2-4週目には白血球中よりelastaseが多数放出されていることが推定された。Elastaseの増加は動脈のelastinを分解し、動脈瘤に進展していることが考えられるが今回のelastaseの成績ならびにplasminの成績と冠動脈病変例との関係は認められなかった。筆者らの見解としてはこのような測定値と冠動脈病変例との関係がみられなくても別に不思議なことではなく、むしろ川崎病の多くの症例は凝固亢進、線溶亢進があり、またelastaseも増加しており動脈病変の進展に寄与していると考えたい。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



川崎病の線溶系の研究は少ない。本研究の目的は近年著しく進歩した線溶系の測定法を用いて、川崎病の患児の線溶を検討した。測定項目は tissue plasminogen activator(t-PA), 2-plasmin inhibitor-plasmin complex(2P1-Pm-Complex)を中心として、この他に plasmin 以外の線溶酵素で、近年重要視されている elastase を測定した。とくに、今回測定し elastase は白血球中の顆粒球 elastase 様分解酵素(Elastase like protease,ELP)と血中に放出され、1 アンチトリプシン' と複合体を形成した ELP - 1 アンチトリプシン複合体である。