

川崎病の血清中 TNF (tumor necrosis factor) の動態と意義について
(分担研究：川崎病の病因ウイルスの探求)

鈴木啓之, 小池通夫

要約 ①川崎病児36例(IG静注群19例, アスピリン群17例), その他の疾患27例での血清TNFを経時的に測定した。②川崎病で, TNF陽性は36例中20例で, IG群は2例を除き上昇が見られた。この場合TNFはIG投与前には低値で(1例を除く), 投与後数日で上昇した。総投与量が $1,000\text{mg/kg}$ 以上例では著明な増加をみた。③川崎病以外の疾患の血清TNFは, ほとんど陰性で, 軽度上昇をみた例も病気の経過との関係では一定傾向は認めなかった。④重症無力症, ITPのIG大量静注例ではTNFは川崎病の場合とは全く異なる変化を示した。⑤川崎病児の血清TNFは大量IG静注後に内因性に誘導する可能性が示唆された。

見出し語：川崎病, TNF, 免疫グロブリン療法, マクロファージ

研究目的 川崎病の主たる病変は全身の系統的血管炎であるが, その発症にマクロファージ/単球(以下M ϕ /M)系が何らかの形で関与することを示唆する報告がある^{1,2)}。今回, 川崎病の原因を病態から検討する目的で活性化M ϕ /Mに由来するTNFに着目した。我々は川崎病児の血清中TNFを経時的に測定し, 川崎病の病態との関連を検討した。

対象と方法 対象は昭和61年1月から昭和63年10月までに入院した診断基準を満たす川崎病36例(表1)と同時期に採血の機会があった27例(麻疹2, 突発性発疹4, ロタ胃腸炎2, 細菌

管支炎3, 伝染性単核球症6, マイコプラズマ肺炎4, 血管性紫斑病2, JRA2, 重症筋無力症1, ITP1)である。川崎病児の治療は全例急性期にアスピリン $30\sim 50\text{mg/kg/日}$ を投与し, 免疫グロブリン(intact型免疫グロブリン; ヴェノグロブリンI, 以下IG)投与は主治医の判断で重症と思われた19例に投与された。冠動脈病変は, 週1回以上の心断層エコー法検査で評価した。TNF測定用血清は, 測定まで -90°C に保存した。TNFは, 旭化成から提供されたPAC-4D(recombinant TNF), ELISAキット(サンドイッチELISA法)を用い測定した。

表 1

	免疫グロブリン群	アスピリン群
患 児 数(n)	19	17
男 女 比	10 : 9	9 : 8
平均月齢	20.7±13.9	29.5±22.7
免疫グロブリン総投与量(mg/Kg)	400～2000	0
有熱期間(日)	9.6 ± 3.8	8.3 ± 2.0
冠動脈病変		
{ 異常なし	6	13
{ 一過性拡大	10	2
{ 動脈瘤	3	2

結果 I. 川崎病 36 例

① TNF の経時的变化：I G 群の 19 例中 17 例（89.5%）に 7～15 病日にピークを示す上昇を認めた。アスピリン（A）群 17 例では、3 例で極めてわずかな上昇をみた以外はすべて陰性であった（図 1）。② I G との関係：I G 群で TNF 陽性の 17 例中 I G 投与前すでに陽性であった 1 例

以外はすべて I G 投与後に上昇した。ピークは投与開始 5～10 日に認めた（図 2）。③ I G 総投与量との関連：1000mg/kg 未満群 4 例では投与開始前から高値の 1 例以外の 3 例は何れも陰性か低値であった。一方 1,000mg/kg 以上群では TNF はすべて著しく上昇した（図 2）。

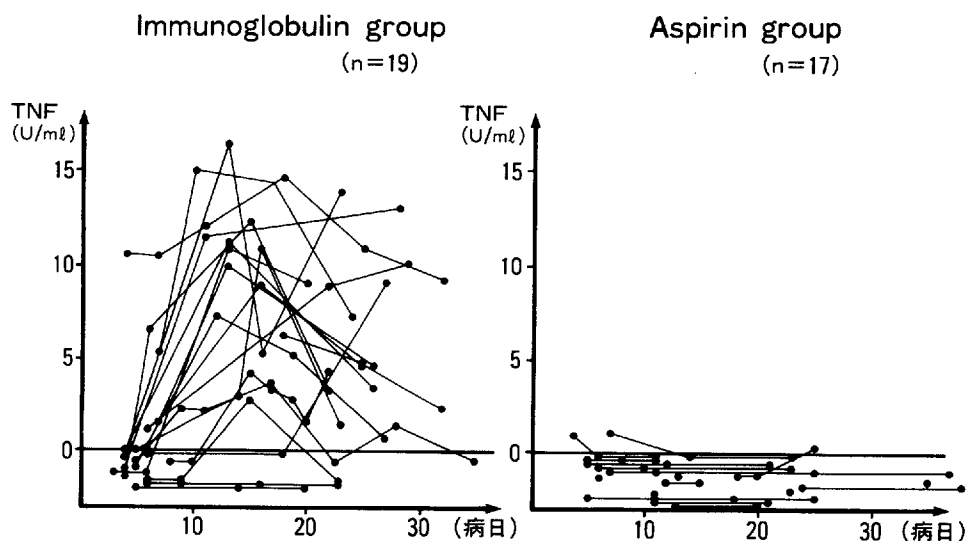


図 1

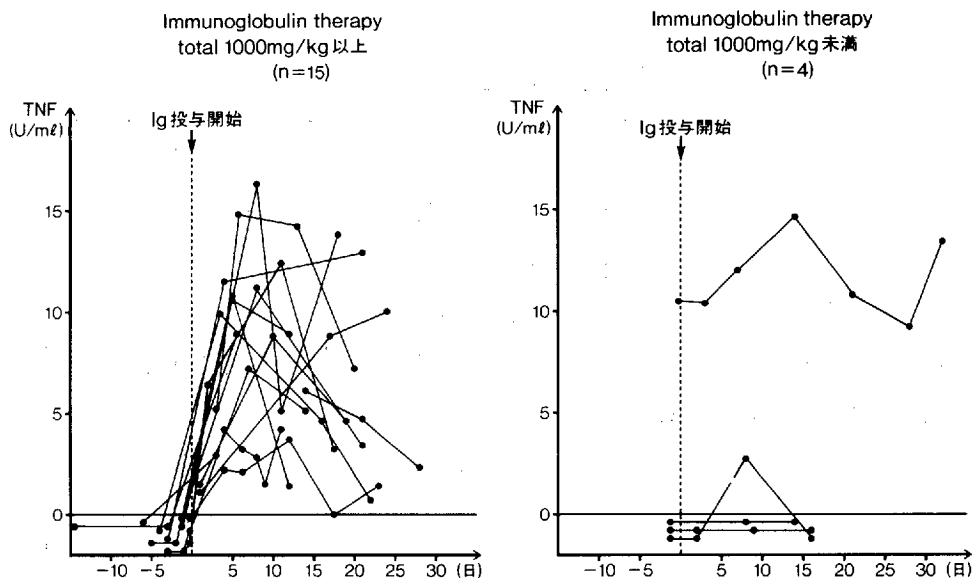


図 2

④冠動脈病変との関連：I G 群の中で，後遺症として動脈瘤を残した 3 例と一過性の異常もなかった正常の 6 例で I N F 値の推移を比較したが，はっきりした差は認めなかった。

斑病など T N F 陽性例があったが，一定の傾向は示さなかった。②重症筋無力症，I T P の各例の大量 I g 投与例では T N F の変化は 川崎病の場合とは異なった（図 3）。

II. ①川崎病以外の疾患 2 5 例の中にも血管性紫

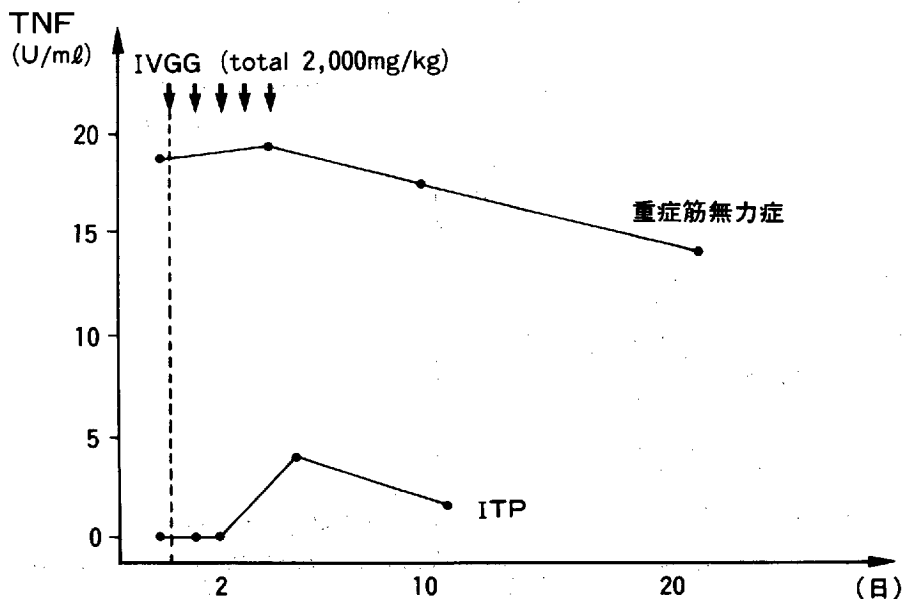


図 3

考案 川崎病の血管障害の発生機序として賦活化されたM ϕ /M由来の各種生物活性因子(サイトカイン)が注目されている¹⁾。教室の飯塚ら²⁾はすでに川崎病急性期に尿中ネオプテリンが上昇することを報告しているが、今回、我々も同様な観点からTNFを検討した。川崎病の入院時にはほとんどの例でTNFは検出されず、IG投与後それを総量1,000mg/kg以上例で血清中に増加し、他の疾患やIG大量投与だけではこのような変化は見られず、川崎病に特異的であることが明らかとなった。これが川崎病の病態生理に及ぼす意義はまだ不明であるが、M ϕ /M系の活性化あるいはその抑制に関連のあることが示唆された。TNFは、あくまで100種にも及ぶとされるサイトカインの一つにすぎないが³⁾、川崎病の特異な反応として他のサイトカインとの関連も考慮しつつさらに追及したい。

文 献

- 1) Leung, D.Y.M., Geha, R.S., Newburger, J.W., Burns, J.C., Fiers, W., Lapierre, L.A. and Poher, J.S.: Two monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor cultured vascular endothelial cells susceptible to lysis by antibodies circulating during Kawasaki syndrome. J. Exp. Med. 164: 1958 ~ 1972, 1986
- 2) 飯塚忠史, 出沢亨, 篠原邦一, 上村茂, 小池通夫: 川崎病における冠動脈障害と尿中ネオプテリン. 日本小児科学会雑誌, 91: 705 ~ 709, 1987
- 3) Nathan, C.F.: Secretory products of macrophages. J. Clin. Invest. 79: 319 ~ 326, 1987.

Abstract

THE SIGNIFICANCE OF SERUM TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF) IN KAWASAKI DISEASE

H. Suzuki, M. Koike

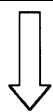
The etiology of Kawasaki Disease (K.D.) is still unknown, but recent evidences have revealed that some immunoregulatory abnormalities may be involved in its pathogenesis. It has been shown that macrophages/monocytes systems are activated in the acute stage and seem to be related to its inflammatory processes. Tumor necrosis factor (TNF) is a cytokine produced by macrophages/monocytes. Although TNF has been first characterized as a factor carrying a potent tumoricidal activities, recently it has reported that TNF is a potent inducer of both procoagulant activity and surface antigens on human endothelial cells.

We studied 36 infants with K.D. ranging in age from 3 months to 6 years old, who were admitted to our hospital between January 1986 and October 1988. They were divided into 2 groups according to their therapy (19 cases Immunoglobulin group, 17 cases Aspirin only group). We also examined, as a control, anaphylactoid purpura, ITP, IM and others. We assayed serum TNF levels using the ELISA method developed by Asahikasei Company Japan.

In this study, ① A significant increase in serum TNF was observed only after

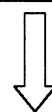
high dose immunoglobulin therapy in K.D.. ② High dose immunoglobulin therapy did not produced any significant change in serum TNF levels in other diseases such as myasthenia gravis and ITP. ③ There was no correlation between the serum TNF level and the incidence of coronary artery aneurysm.

Our findings suggest that TNF may not be a primary factor of coronary aneurysm but it may be induced by high dose immunoglobulin therapy in K.D. We think it is important to clarify the relationship between the role of TNF and therapeutic effects of immunoglobulin in this disease.



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



要約 川崎病児 36 例(IG 静注群 19 例, アスピリン群 17 例), その他の疾患 27 例での血清 TNF を経時的に測定した。川崎病で, TNF 陽性は 36 例中 20 例で, IG 群は 2 例を除き上昇が見られた。この場合 TNF は IG 投与前には低値で(1 例を除く), 投与後数日で上昇した。総投与量が 1.000 cm g/kg 以上例では著明な増加をみた。川崎病以外の疾患の血清 TNF は, ほとんど陰性で, 軽度上昇をみた例も病気の経過との関係では一定傾向は認めなかった。重症無力症, ITP の IG 大量静注例では TNF は川崎病の場合とは全く異なる変化を示した。川崎病児の血清 TNF は大量 IG 静注後に内因性に誘導する可能性が示唆された。