

馬血清誘導離乳期家兎血清病モデルの心血管病変に対する
家兎 γ -グロブリン(IVGG)の作用
(分担研究：川崎病の治療法に関する研究)

尾内善四郎¹⁾、田宮寛²⁾、生田耕司³⁾、永松和潔³⁾

見出し語：Animal model

Kawasaki disease

Serum sickness

High-dose gamma globulin therapy

Transient coronary arterial dilatation

研究目的 川崎病に対するガンマーグロブリン大量療法の有効性が報告されているがその機作はいまだ不明である。そこで我々は心冠状動脈系に多彩な動脈炎が発生することで知られている血清病モデルでの心冠状動脈病変の発現に対し、同種IgGの静脈内大量投与を行い、断層心エコーによる経時的観察および血液学的検査を行うとともに、摘出した心病変の病理形態学的変化について検討したので報告する。

材料と方法

1. ウサギIgGの調製

ウサギ約200羽よりヘパリン採決することにより得られた血漿131からChonのエタノール分画法によりFraction I+Fraction IIを得、その後ポリエチレングリコール分画を行ってウサギI

gGを調整した。この検体はセルロース・アセテート膜電気泳動でIgG以外のバンドを認めず、またHPLCによる分析でIgGモノマー含量98.5%を示す高純度の物であった(図1)。

2. 血清病動物モデル

離乳期直後(生後24~28日)の日本在来白色ウサギ、平均体重784g、雄14羽、雌8羽の計22羽を用いた。ウマ血清10ml/kgを耳静脈より投与して第1回目の感作を行い、10日からウサギIgG(4%溶液で5ml/kg、IgGとして200mg/kg×5日)の投与を開始した。また、無治療群には生理食塩水(5ml/kg)の5日間連続投与を行った。第1回目の感作後14日目にブースタ(ウマ血清10ml/kg)を耳静脈より投与して血清病惹起を行った。血清病惹起後2日目と7日目にエコーカメラにて冠動脈病変を観察した後剖検し、心臓を冷

-
- 1) 京都府立医科大学小児疾患研究施設内科部門 (Division of Pediatric Medicine, Children's Research Hospital, Kyoto Prefectural Univ. of Medicine)
 - 2) 愛知医科大学小児科 (Dep. of Pediatrics Aichi Medical Univ.)
 - 3) 同 第二病理 (IInd Pathology)

PLP液で固定，病理組織学的検索材料とした。

3. 病理組織学的検索

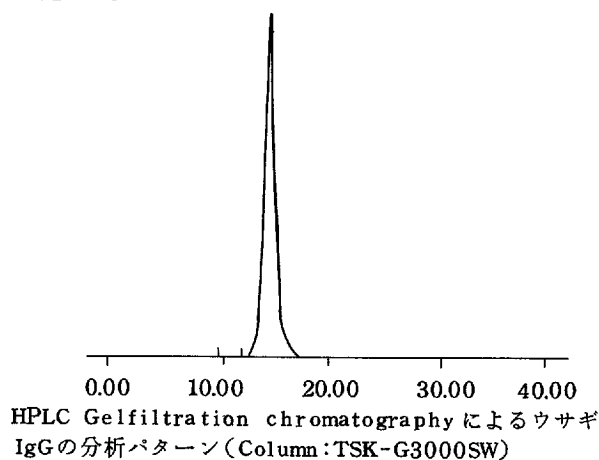
固定終了後，心冠状動脈の検査マニュアルにほぼ準じた方法に従い心冠状動脈の切り出しを行い，Lowickly樹脂包埋，パラフィン包埋，および凍結包埋を行った。これらに，HE，Elastic-Van-Cieson，Masson-Trichrome，および免疫酵素抗体法染色を施し，光顕および電顕にて鏡検した。

4. 血液学的検査

ウサギ耳静脈より，ウマ血清投与前，投与3日後，IgG（および生理食塩水）投与前，ブースター投与前，投与10分後，投与30分後，2日後，および7日後に採血を行い，白血球数，血小板数，白血球数分類像，血清抗体価，補体価， β -glucuronidase 活性を測定した。白血球数，血小板数は東亜セルカウンター（東亜医療電子）にて，抗体価はオクタロニー法，補体価はヒツジ赤血球溶血反応を用いて， β -glucuronidase 活性は塚本等の方法を用いて測定した。

結果 同種IgGの大量投与を行った治療群の心冠状動脈では，対照群に比べ，観察した全経過を通じエコー観察上，特徴的所見として認められた動脈壁の内径の拡大性変化に軽減を認めると共に，光顕および電顕所見においては，炎症細胞浸潤，中膜変性浮腫性膨化，内弾性板障害などの病理組織変化にも明らかな軽減が認められた。一方，抗原（ウマ血清）の分布を免疫組織化学的に検索した結果，外膜，次いで内膜に多量の抗原分布を示す発色反応が観察され，また，これらに比し少量ではあるが中膜にも抗原の分布が認められた。外膜および内膜における抗原量については両群間に差が認められなかったものの，中膜での抗原分布はIgG治療群で落弱していた。

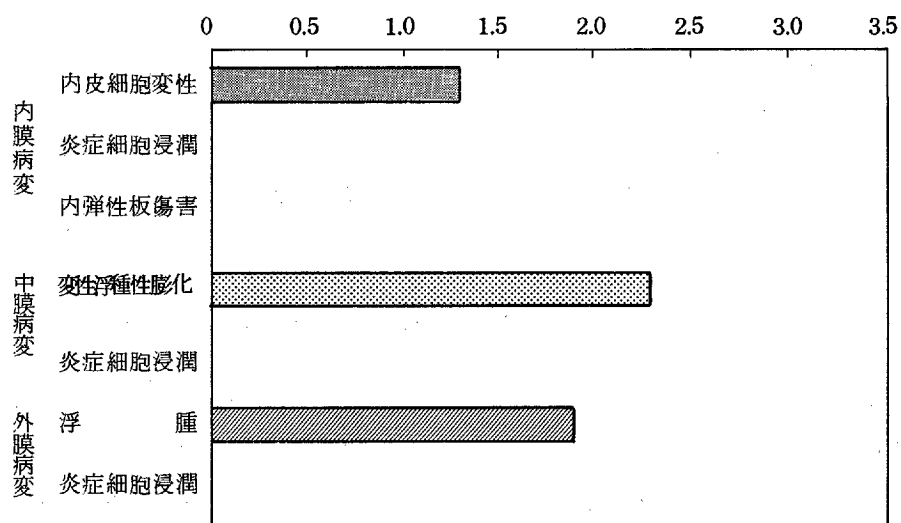
一方，抗体価，補体価， β -glucuronidase 活性の値の経時的変動，および分類別白血球数，血小板数の変動に関しては両群間に差が認められなかった。



Retention time(min)	成 分	含有率
16.428	IgGモノマー	98.5%*
14.031	IgGダイマー	0.8%
12.165	IgGポリマー	0.7%

* : ピーク面積より算出

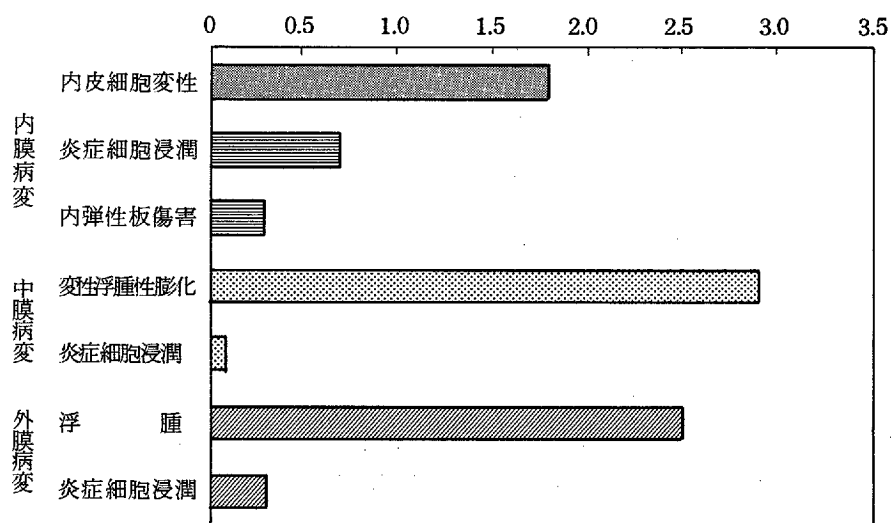
図1 大量投与に使用したウサギIgG



冠状動脈本幹起始部付近の平均的病変強度

(0 : 無し 1 : 微 2 : 軽 3 : 中 4 : 高)

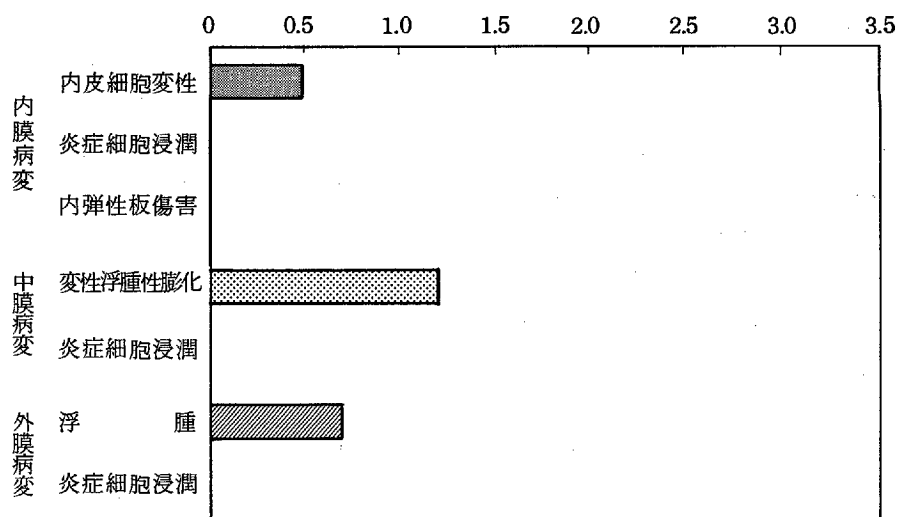
図2 対照群2日目



冠状動脈本幹起始部付近の平均病変強度

(0 : 無し 1 : 微 2 : 軽 3 : 中 4 : 高)

図3 対照群7日目

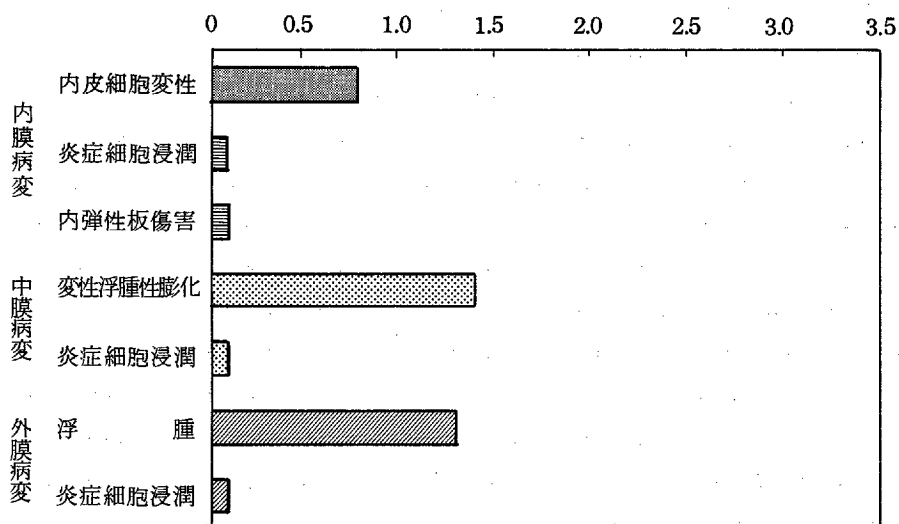


冠状動脈本幹起始部付近の平均的病変強度

(0:無し 1:微 2:軽 3:中 4:高)

図4 大量IgG投与群2日目

対照群と比較して病変の軽減をみる。



冠状動脈本幹起始部付近の平均病変強度

(0:無し 1:微 2:軽 3:中 4:高)

図5 大量IgG投与群7日目

対照群と比較して病変の軽減をみる。

考察 川崎病急性期初期には一過性の冠状動脈拡大現象が見られることが知られており、今回のエコー観察で認められた内径拡大性変化はこれと共通した一面を持つものと思われる。このエコー上の内径拡大性変化は病理組織所見上の中膜変性浮腫性膨化に対応し、その原因の一つとして中膜への免疫複合体の浸透が考えられる。中膜での抗原分布が少なかったIgG治療群において中膜変性浮腫性膨化が軽減されていた実験結果はこのことを支持するものと思われる。

一般に中膜の無血管層には免疫複合体などが浸透しがたいことが知られている。今回認められた内弾性板障害とその直下の中膜における抗原の存在は外膜から中膜への抗原浸透とともに内弾性板障害部位を経由する内膜から中膜への免疫複合体の

浸透経路を想定させ、これが中膜変性浮腫性膨化の一因かとも思われる。同種IgG治療群では内弾性板障害および中膜変性浮腫性膨化が軽減されていたが、このことはIgGがこれら障害の原因と考えられるアレルギーⅢ型反応を抑制することにより内弾性板障害、免疫複合体の浸透、中膜変性浮腫性膨化などを軽減したことを示唆するものと思われた。

文 献

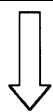
1. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. Lancet 2: 1055-1058, 1984

Abstract

The effect of high-dose rabbit gammaglobulin for the coronary arteritis in animal model of Kawasaki disease induced in the weanling rabbits by the administration of the horse serum

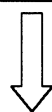
Onouchi Z,¹ Tamiya H,² Ikuta K,³ Nagamatsu K.³

Two dimensional echocardiography proved that high-dose rabbit gammaglobulin took prophylactic effect on the dilatation of the main coronary arteries in the weanling rabbits induced coronary arteritis by serum sickness throughout the acute stage. The light and electron microscopic observations also revealed this therapy reduced inflammatory cell infiltration throughout the coronary wall, degenerative swelling of smooth muscle cells in the media, and destruction of the internal elastic membrane. Although no difference on the density of the antigen (horse serum) in the intima and adventitia, it reduced in the media of the treated rabbits. Transient dilatation of the coronary artery frequently observed in Kawasaki disease seems to be similar to those in serum sickness in pathogenesis. Furthermore, degenerative swelling of smooth muscle cells in the media seems to respond with invasion of the immune complexes. The effect of high-dose gammaglobulin may inhibit type Ⅲ allergic reaction.



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



研究目的 川崎病に対するガンマグロブリン大量療法の有効性が報告されているがその機作はいまだ不明である。そこで我々は心冠状動脈系に多彩な動脈炎が発生することで知られている血清病モデルでの心冠状動脈病変の発現に対し,同種 1gG の静脈内大量投与を行い,断層心エコーによる経時的観察および血液学的検査を行うとともに,摘出した心病変の病理形態学的変化について検討したので報告する。