

川崎病患児末梢血単球(M ϕ /M)のサイトカイン (TNF, IL-1 β)産生能について -免疫グロブリン投与の影響-

鈴木啓之, 小池通夫

要約: 川崎病患児8例の末梢血単球を用いて, *in vitro* 無刺激下でTNFとIL-1 β の産生能を免疫グロブリン(以下Ig)投与前後および冠動脈病変の有無との関連で検討した。TNF産生は, Ig投与前値は様々であったが, Ig投与後2~3週でやや増加の傾向を認めた。IL-1 β 産生は, Ig投与前に2例軽度の上昇を認め, Ig投与後に5例増加をみた。両者の産生能の変化と冠動脈病変との関連性は認めなかった。我々が以前報告したTNFの血清中の動態と末梢血単球の動態が異なることから, さらに検討したい。

見出し語: 川崎病, マクロファージ/単球系

TNF, IL-1 β , 免疫グロブリン

【目的と対象・方法】

われわれはこれまでTumor Necrosis Factor (以下TNF)とネオプテリンの動態を検討し, 川崎病急性期にはマクロファージ/単球系が活性化された状態にあること, また血清中TNFは免疫グロブリン大量投与後に上昇することを報告してきた^{1, 2)}。今回は, 川崎病患児の末梢血単球(M ϕ /M)を分離し, *in vitro*で無刺激下に培養し, 上清中に遊離されるTNFとIL-1 β の産生能を免疫グロブリン投与前後での変化と冠動脈病変との関連で検討した。対象は1989年1月から6月までに入院した診断基準を満たす川崎病8例で(男5例, 女3例, 年齢は5カ月~6歳7カ月, 平均1歳6カ月)

である。8例すべてアスピリンと免疫グロブリン併用で, 免疫グロブリン総投与量は1,000~1,700(平均1,300)mg/Kgであった。冠動脈病変は両側8mm以上の巨大冠動脈瘤1例, 一過性拡大2例を認めたが, 残り5例は異常を認めなかった。患児からヘパリン加末梢血を採取後Ficoll-Paqueで密度勾配遠心, 白血球層を分離し, 2回洗浄, Corning社製16mm Cellwellに白血球を 5×10^6 /dish加え, 1%アルブミンを含むRPMI 1640を培養液とし37°C, 5%CO₂下で45分培養し付着細胞を単球(M ϕ /M)とした。さらに3回洗浄後, 上と同じ条件で培養を開始した。24時間後に培養液

和歌山県立医科大学小児科

Department of Pediatrics, Wakayama Medical College

を採取し、TNF、IL-1 β の産生量を測定した。なお、検体は測定まで-90℃で凍結保存した。最後に付着細胞数をカウントしたが、平均2~3 $\times 10^5$ /dishであった。TNFは旭化成から分与されたモノクローナル抗体を用いたELISA法で、またIL-1 β はCISTRON社の(¹²⁵I)RIAキットで測定した。

【結果】

1. TNF産生能(図1)：川崎病児末梢血単球(M ϕ /M)がin vitroで産生するTNF量を示した。なお、横軸は免疫グロブリン投与開始時期に揃えた。一定した傾向は認められないが少し詳細にみると、投与前値の高い3例は免疫グロブリン投与直後に減少しその後横ばいで、一方、前値の低い5例は上昇を示し投与2~3週後の回復期には全体にわずかに増加という範囲で収まった。巨大冠動脈瘤例の免疫グロブリン投与前値はTNF産生陰性で、一過性拡大2例は前値が高い群にあり一定傾向は認めなかった。
2. IL-1 β 産生能(図2)：IL-1 β についても同様に検討した。何れも測定感度ぎりぎりのところで正確な評価は難しいが前値は低く、免疫グロブリン投与後2~3週のところでIL-1 β 産生はごくわずかではあるが増加する傾向を認めた。IL-1 β 産生能でも冠動脈病変との関連は認められなかった。

【考案】

前報¹⁾の通り今回の対象でもやはり血清中TNFの前値は低く免疫グロブリン投与後増加するという傾向が認められた。その同じ患児の末梢血M ϕ /Mを採取し、24時間培養後上清中に遊離されるサイトカインを測定した。TNFは一定の傾向を認めず、またIL-1 β は、測定感度ぎりぎりであったが免疫グロブリン投与後にごくわずかに上昇する傾向を認めたに過ぎなかった。またいずれも冠動脈病変に関し一定傾向は認めなかった。従って血清中TNFと末梢血M ϕ /M系のTNF産生能とは一致しなかった。免疫グロブリン静注後に出現する血清中TNF増加の機序は、もうすこし複雑なものと考えられた。今回は行い得なかった正常対照の検討も含め今後さらに川崎病の病態について追求したい。

【文献】

1. 鈴木啓之, 小池通夫：川崎病の血清中TNF(tumor necrosis factor)の動態と意義について。厚生省心身障害研究, 川崎病に関する研究, 昭和63年度研究報告書 p.20
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

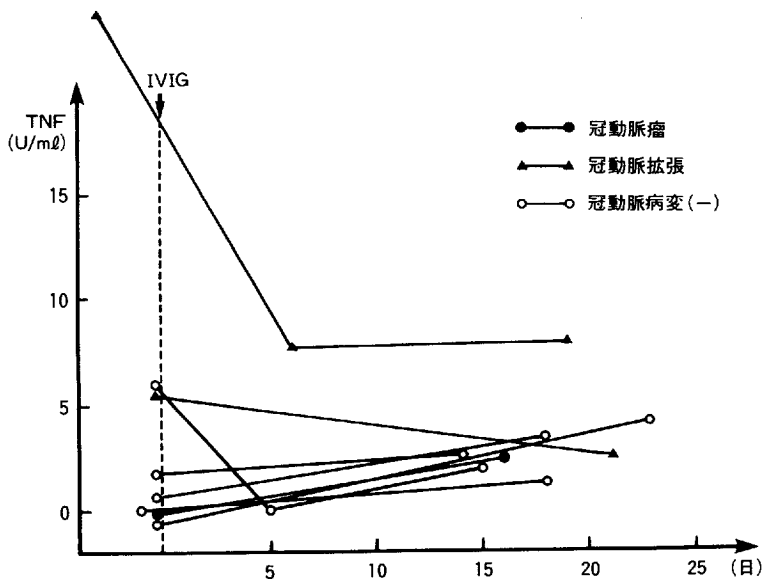
Abstract

Spontaneous Tumor Necrosis Factor(TNF) and Interleukin-1 β (IL-1 β) production in Kawasaki Disease

- The effect of intravenous immunoglobulin administration -

Hiroyuki Suzuki, Michio Koike

We investigated the spontaneous production of TNF and IL-1 β by peripheral blood macrophages/monocytes from eight patients before and after the intravenous immunoglobulin administration(IVIG), and examined the relation with coronary artery involvements and the changes of the production in these two cytokines. Various levels of spontaneous TNF production was measured in patients studied before IVIG but these levels tended to increase after IVIG. Spontaneous IL-1 β production was slightly elevated in two patients before IVIG and in five patients after IVIG. There was no relationship with coronary artery involvements and the changes of these two cytokines.



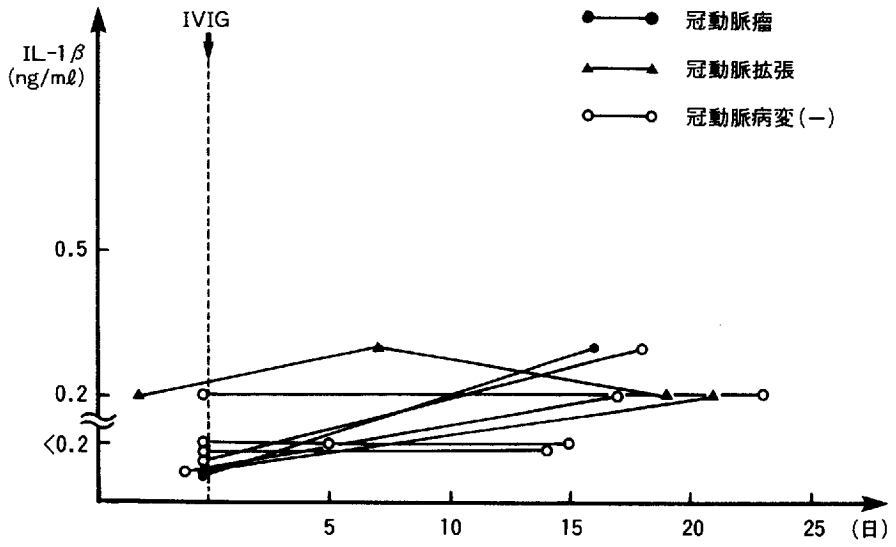


図 2.



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:川崎病患児 8 例の末梢血単球を用いて, *in vitro* 無刺激下で TNF と IL-1 の産生能を免疫グロブリン(以下 1g)投与前後および冠動脈病変の有無との関連で検討した。TNF 産生は, Ig 投与前値は様々であったが, Ig 投与後 2~3 週でやや増加の傾向を認めた。IL-1 産生は, Ig 投与前に 2 例軽度の上昇を認め, Ig 投与後に 5 例増加をみた。両者の産生能の変化と冠動脈病変との関連性は認めなかった。我々が以前報告した TNF の血清中の動態と末梢血単球の動態が異なることから, さらに検討したい。