

川崎病急性期患児末梢血単球のTNF- α 、IL-1 β 産生能について — in vitroでの免疫グロブリン添加の影響 —

鈴木啓之, 南 頼彰, 上村 茂, 小池通夫

要約：川崎病患児15例の免疫グロブリン大量療法(IVIG)前後の末梢血単球を用いて, in vitroで免疫グロブリン(Ig)添加がTNF- α 、IL-1 β 産生に及ぼす影響を検討した。結果はIg添加で, TNF- α 、IL-1 β は何れの場合でも産生が増加した。TNF- α ではIVIG前の方が影響が顕著であった。また, Ig添加の効果は, TNF- α 、IL-1 β 産生の何れも添加後6~12時間の早期から明瞭に認められた。臨床上のIVIGの効果と炎症性サイトカインの中心であるTNF- α やIL-1 β の動態との関連性についてさらに検討したい。

見出し語：川崎病, マクロファージ/単球, TNF- α , IL-1 β , 免疫グロブリン

【目的と対象・方法】

以前に川崎病急性期のIVIG後に血清中TNF- α が増加することを報告した¹⁾。今回は, これをさらに追及する目的で, in vitro下の末梢血単球のTNF- α 、IL-1 β 産生に対する添加免疫グロブリン(Ig)の影響を検討した。対象は, 1989年11月~1990年5月までに入院した川崎病診断基準を満たす15例, 年齢は3か月~6歳7か月(平均2歳4か月), 男女比7:8であった。治療は, アスピリン単独が1例で, アスピリンとIg併用例が14例であった。Igの総投与量は, 700~2,000mg/kg(平均1,400mg/kg)であった。冠動脈病変は, 一過性拡大が2例, 動脈瘤2例, 異常なし11

例である。患児から, ヘパリン加末梢血を採取し, Ficoll-Paque密度勾配遠心で白血球層を分離し, Corning社製16mm cell wellに白血球を 3×10^6 /dish加え, 1%アルブミンを含むRPMI 1640を培養液として, 37℃, 5%CO₂下45分間培養し, 付着細胞を単球とした。洗浄後, ①無刺激下(培養液のみ), ②Organon Teknika社製Ig(intact型)を10mg/ml添加の2つを用意し培養を開始した。その後3, 6, 12, 24時間後に培養上清の一部を採取, 測定まで-90℃で保存した。なお, TNF- α 測定は旭化成から分与された抗TNF抗体(一次, 二次)を用いELISA法で行い, IL-1 β は大塚製薬製ELISA法キットを用いた。

和歌山県立医科大学小児科; Department of Pediatrics, Wakayama Medical College

患児の末梢血単球のTNF- α 、IL-1 β 産生能は、入院直後とIVIG後の2回について比較検討した。結果はmean \pm SEで示した。統計処理はstudent (unpaired) t-testによった。

【結果】

患児末梢血単球のTNF- α 産生(図1)を示す。左はIVIG前(入院時)、右はIVIG後でそれぞれIg添加と無刺激下とを示した。何れの場合もIg添加でTNF- α 産生は増加したが、特にIVIG前で著しく、6時間の培養後TNF産生は急増した。IVIG前の12時間(P<0.05)、24時間(P<0.01)、またIVIG後の24時間(P<0.05)に無刺激群に比し有意差を認めた。IL-1 β 産生(図2)は、IVIG前後共にもIg添加で培養早期から急増し、何れも培養開始後6時間以降に有意差を認めた。IL-1 β の場合、IVIG前に無刺激下でもかなり産生上昇が見られた。TNF- α 、IL-1 β 産生能と冠動脈異常とは関連を認めなかった。

【考案】

川崎病急性期ではM ϕ /M系が活性化されていることはほぼ確実であるが、川崎病の血管炎との関連にはまだ不明な点が多い。我々は、従来からIVIG後に川崎病では血清中TNF- α が上昇するという報告を行い¹⁾、その機序を検討してきた。今回は、IgのM ϕ /Mに対する影響をin vitroでIgを添加し検討した。IVIGの前後何れもIg添加で、TNF- α 、IL-1 β は6~12時間で増産された。特にTNF- α ではIVIGを行う前の方が後より顕著であった。

TNF- α やIL-1 β は、炎症の中心的メディエータであり、これらが川崎病の血管炎の重症度に直接関与するという報告も見られる^{2), 3)}。

IVIG後に初めて患児血清中にこれらが増加するという事実は、Ig大量療法後数日内に炎症が治まってくるという川崎病での臨床的経験と矛盾しているかに見える。しかし、今回のin vitroでのIg添加によって末梢血単球のTNF- α 、IL-1 β 産生が増加し、特にIVIG前の方がその傾向が著しいという結果は川崎病発症早期の活性化M ϕ /M系のサイトカインネットワークの複雑さを示唆するものである。

【文献】

1. 鈴木啓之, 小池通夫: 厚生省心身障害研究下に関する研究, 昭和63年度研究報告書 p. 20
2. Leung D. Y. M. et al: Lancet, Dec. 2 1298~1302, 1989
3. Furukawa S et al: Clin. Immunol. Immunopathol. 48; 247~251, 1988

図1. IVIG前後のTNF産生に対する免疫グロブリン(Ig)の影響
 — 無刺激下との比較 —

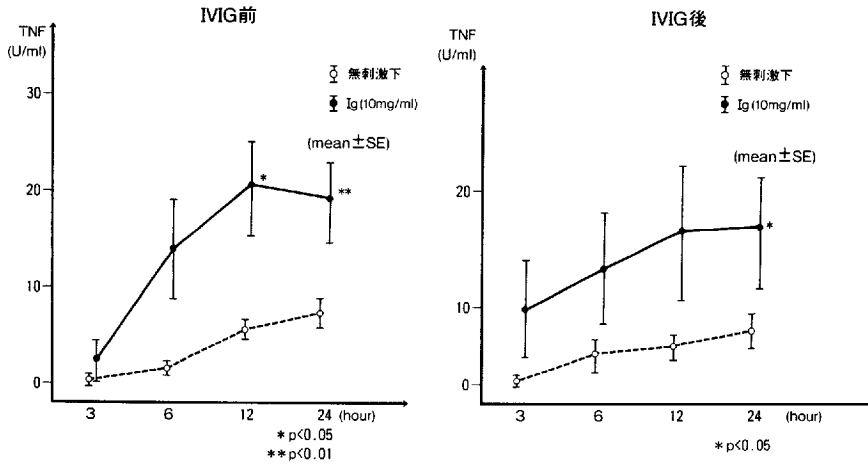
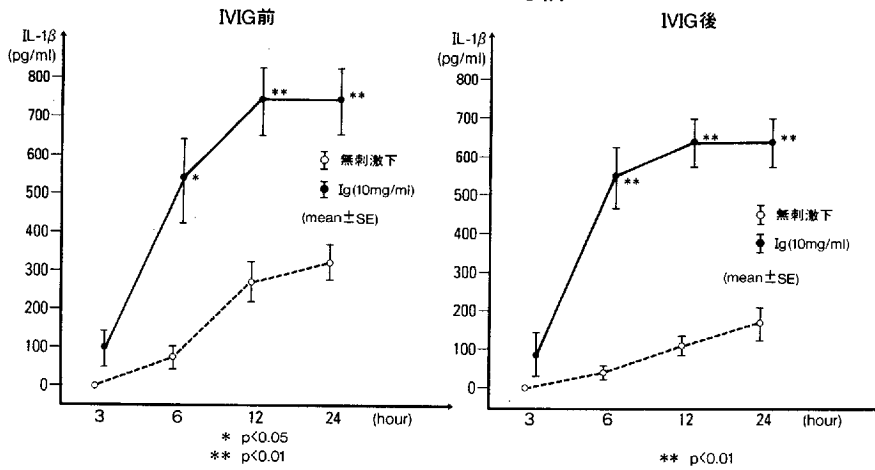


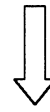
図2. IVIG前後のIL-1 β 産生に対する免疫グロブリン(Ig)の影響
 — 無刺激下との比較 —





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 15 例の免疫グロブリン大量療法 (IVIIG) 前後の末梢血単球を用いて, in vitro で免疫グロブリン(Ig)添加が TNF- α , IL-1 β 産生に及ぼす影響を検討した。結果は Ig 添加で, TNF- α , IL-1 β は何れの場合でも産生が増加した。TNF- α では IVIIG 前の方が影響が顕著であった。また, Ig 添加の効果は, TNF- α , IL-1 β 産生の何れも添加後 6~12 時間の早期から明瞭に認めた。臨床上の IVIIG の効果と炎症性サイトカインの中心である TNF- α や IL-1 β の動態との関連性についてさらに検討したい。