

# 川崎病患児血清中の抗血管内皮細胞抗体

(分担研究：川崎病のサーベイランスに関する研究)

古庄巻史、黒田 隆

要約：川崎病患児25例の急性期および回復期のペア血清について抗血管内皮細胞抗体を間接蛍光抗体法により検索した。対照として健康小児8例および膠原病患者5例の血清を用いた。川崎病患児では25例中18例（72%）が急性期または回復期に弱陽性～陽性反応を示した。健康小児では8例中1例（13%）が弱陽性反応を示し、膠原病患者では5例中全例が陽性反応を示した。川崎病ではB細胞の polyclonal activation が認められるが、血管内皮細胞に対する自己抗体の存在が明らかとなり、川崎病の血管炎の発生機序に関与する可能性が示唆された。

見出し語：川崎病、自己抗体、抗血管内皮細胞抗体、間接蛍光抗体法、膠原病

## 〔目的〕

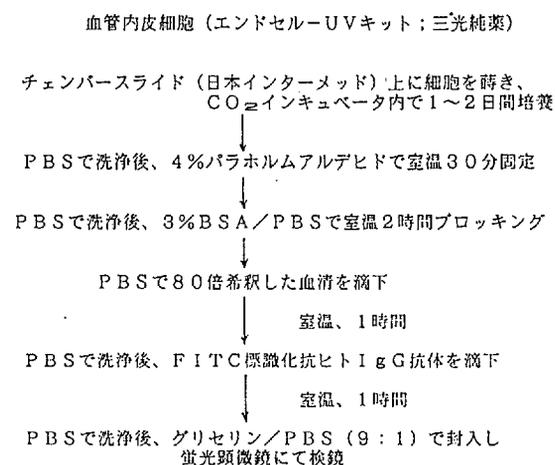
川崎病の急性期には著しい免疫系の亢進がみられる。すなわち免疫担当細胞より多くのサイトカインの分泌が亢進し、また一方では各種の抗原に対する抗体産生の増加にみられるように、B細胞の polyclonal activation が惹起される<sup>1)・2)</sup>。

川崎病の病像の特徴は全身の血管炎であるが、これらの免疫系の亢進状態と血管炎発生との関連を明らかにするために、川崎病患児の血清中に含まれる抗血管内皮細胞抗体の検索を行った。

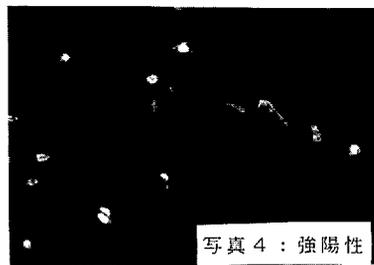
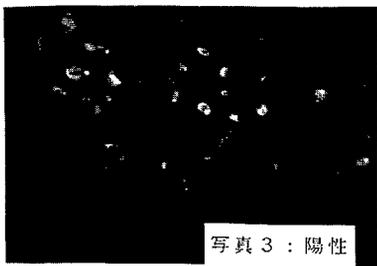
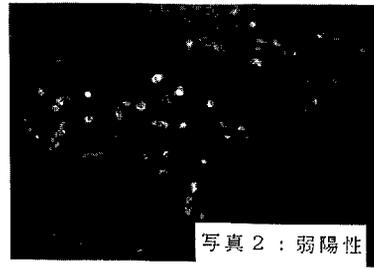
## 〔対象および方法〕

対象：川崎病患児25例（年齢は9ヶ月～9才0ヶ月；平均3才2ヶ月）を対象とした。発病1週間以内（急性期）および発病26～45日（回復期）に、おのおの2回採血し、血清を分離し、測定まで-40℃にて凍結保存した。なお患児25例中23例が病初期に $\gamma$ -グロブリン大量療法をうけており、2例はアスピリン内服治療のみを受けていた。対照として健康小児8例（年齢は8ヶ月～6才2ヶ月；平均2才8ヶ月）および膠原病の成人5例（年齢は22才～37才；平均26才）を選び、おのおの血清を使用した。

表1 抗血管内皮細胞抗体の測定方法（間接蛍光抗体法）



エンドセル-UVキット増殖培地  
改変MCD B131  
ウシ胎児血清（2%）  
上皮成長因子（EGF）（10 $\mu$ g/ml）  
ハイドロコチゾン（1 $\mu$ g/ml）  
ゲンタマイシン（50 $\mu$ g/ml）  
アンフォテリシン（0.25 $\mu$ g/ml）  
ウシ脳抽出液（0.4% v/v）



方法：臍帯血管内皮細胞（三光純薬）をエンドセルUVキット（三光純薬）増殖培地に培養し、LAB-TEKチエンバースライド（日本インターメッド）上にその細胞を蒔き、CO<sub>2</sub> インキュベーター内で1～2日間培養した。血管内皮細胞に対するIgG抗体の測定は表1に示したごとく行った。

〔結果〕

蛍光顕微鏡に写された標本の蛍光光度によって写真1～4に示したごとく陰性-、弱陽性÷、陽性+、強陽性++の4段階に分け評価した（表2）。

川崎病患児血清においては急性期から回復期にかけて変化のみられないもの、陰性から陽性化するもの、陽性から陰性化するものなど多くのパターンに分類されたが、急性期または回復期のいずれか、または両期とも弱陽性～陽性となったものは25例中18例（72%）であった。アスピリン療法をうけた2例中1例は急性期、回復期ともに陰性であったが、他の1例は急性期陰性から回復期に弱陽性となった。25例中3例に、発病1ヶ月の時点で冠動脈瘤が認められたが、3例中2例は経過中に抗体陽性を示し、1例は陰性のままであった。

対照とした健康小児血清では8例中1例（13%）で弱

表2 抗血管内皮細胞抗体の検索結果

1) 川崎病患児血清

(急性期)	(回復期)	症例数	18 / 25 (72%)
-	-	7	
-	÷	5	
-	+	1	
÷	-	1	
÷	÷	6	
÷	+	4	
+	÷	1	

2) 膠原病患者血清

+～++	5 (100%)
-	0

3) 健康児血清

÷	1 (13%)
-	7

陽性となった。また膠原病の成人例では5例全例で陽性また強陽性を示した。

[考察]

川崎病の免疫学的特徴は、1) B細胞の polyclonal activation、2)免疫担当細胞の著しい活性化、に大別される。1)について我々は過去、川崎病患児における各種抗原に対する特異 IgG 抗体の推移について検討し、*Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Dermatophagoides pteronyssinus* などに対する抗体がいずれも川崎病の経過中に有意に増加することを明らかにした<sup>4)</sup>。2)についてはマクロファージやT細胞より放出される IL-1、TNF- $\alpha$ 、IL-2R、IL-6、IFN- $\gamma$ などのサイトカインが本症の急性期に著しく増加していることから明らかである<sup>2)</sup>。一方、Leugら<sup>1)</sup>はこれらサイトカインの作用により血管内皮細胞表面に ICAM-1などの接着因子が表現され、その新しい抗原に対する自己抗体が川崎病の初期に産生され、それが血管炎を惹起する原因となると述べている。

今回の我々の結果をみると、川崎病患児がその経過中に25例中18例(72%)にまで血管内皮細胞に対する抗体を有していることが明らかとなった。自己免疫疾患である膠原病患者5例中全例に抗血管内皮細胞抗体が証明(対照の健康小児では13%のみ陽性)されたことを考慮すると、川崎病においても、その経過中にB細胞の polyclonal activation という免疫系の活性化のもとで血管内皮細胞に対する自己抗体を産生している可能性がある。この実験系において使用した血管内皮細胞は intact なヒト臍帯血管よりのものであり、当然のことながら上記のサイトカインの影響は受けていない。従って Leugら<sup>1)</sup>の言うごとく必ずしも ICAM-1などの接着因子などが血管内皮細胞表面に発現しなくても、産生された自己抗体によって血管炎が惹起されてもよいと考える。

$\gamma$ -グロブリン大量投与が本症の冠動脈障害の発生を予防する有効な治療法<sup>3)</sup>であるが、その作用機序はまだ必ずしも明らかでない。抗血管内皮細胞抗体の存在が明らかになったことから、大量に注入された intact の  $\gamma$ -グロブリンが血管内皮細胞上において、これら抗血管内皮細胞抗体と競合して、抗体が内皮細胞に結合するのを阻止している可能性がある。

文 献

- 1) Leug DYM. et al : Lancet ii : 1298-1302,1989
- 2) Furukawa S. et al : Clin Immunol. Immunopathol. 48 : 247-251,1988
- 3) Furusho K. et al : Lancet ii : 1055-1058,1984
- 4) 古庄巻史ほか : MCLS の病因並びに病態解明に関する総合研究、昭和59-61年文部省川崎病研究班報告書、P39-42,1987



## 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 25 例の急性期および回復期のペア血清について抗血管内皮細胞抗体を間接蛍光抗体法により検索した。対照として健康小児 8 例および膠原病患者 5 例の血清を用いた。川崎病患児では 25 例中 18 例(72%)が急性期または回復期に弱陽性～陽性反応を示した。健康小児では 8 例中 1 例(13%)が弱陽性反応を示し、膠原病患者では 5 例中全例が陽性反応を示した。川崎病では B 細胞の polyclonal activation が認められるが、血管内皮細胞に対する自己抗体の存在が明らかとなり、川崎病の血管炎の発生機序に關与する可能性が示唆された。