

# 川崎病急性期の尿中窒素化合物の動態 —冠動脈瘤との関連について—

飯塚忠史、大石 興、上村 茂、小池通夫

要約：川崎病における一酸化窒素産生動態を検討するため患児の尿中硝酸塩・亜硝酸塩濃度をビオプテリン・ネオプテリンとともに経時的に測定した。硝酸塩は第1週と第3週に高値をとる2峰性を示した。冠動脈瘤形成例でより高値をとり、一酸化窒素が病態に関連することが示唆された。川崎病における一酸化窒素の役割の解明は新しい治療法の開発につながり重要である。

見出し語：川崎病、冠動脈瘤、一酸化窒素、尿、ビオプテリン、ネオプテリン、硝酸塩、亜硝酸塩

【はじめに】大気汚染の原因にもなる一酸化窒素が血圧の調節、記憶の定着、免疫機構など幅広い作用をもち、体内では生命を保つのに欠かせない多彩な役割を果たしていることが最近明らかになった。一酸化窒素を単剤で誘導する因子としては現在インターフェロン・ガンマなどが知られている。

我々は川崎病におけるインターフェロン・ガンマの作用に着目して研究してきた。前回は患児体内で産生されたインターフェロン・ガンマを反映する尿中ネオプテリンが、冠病変と相関することを示した。ネオプテリンの最終産物であるビオプテリンが上皮細胞における一酸化窒素合成の律速補酵素である可能性が報告されている。そこで今回は一酸化窒素の体内での最終産物である硝酸および亜硝酸塩をネオプテリンとビオプテリンとともに測定した。

【対象と方法】対象は診断基準に従って診断された川崎病患児24名で、男女12名づつ、発症年齢は3か月から7歳（平均3歳1か月）であった。採尿は週2回以上行ない、合計245本の検体は測定まで-20°で凍結保存した。心エコー検査は週1～2回行ない、冠動脈瘤形成群は24名中6名で、2名の巨大瘤を含む。冠動脈正常群は

18名であった。全例にガンマ・グロブリンを使用した。コントロールとして、年齢をマッチさせた健常児25名の尿についても尿中硝酸および亜硝酸塩を測定した。

方法は硝酸および亜硝酸塩はGreenの方法に従い、グリース試薬を用いて測定し、クレアチニン濃度で補正した。ネオプテリン・ビオプテリンはFukushima およびNixonの方法で測定し、同様にクレアチニンで補正した。

【結果】コントロールの尿中硝酸塩濃度は $298 \pm 162 \text{mmol} / \text{mol Cr}$ で、平均+2SD以上、つまり622を異常高値

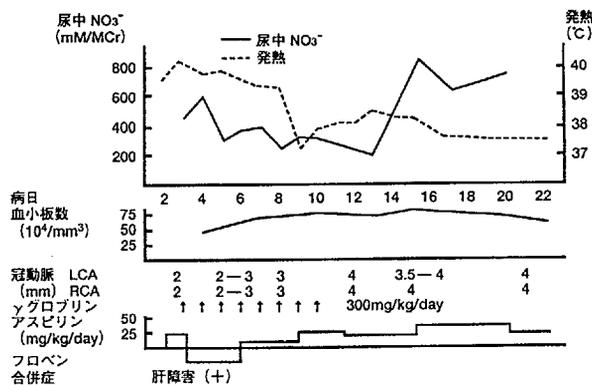


図1 9か月 男児 冠動脈瘤 (+)

とした。尿中亜硝酸塩濃度はコントロール群および川崎病児ともに80 $\mu$ M以下と低値であったので結果は硝酸塩のみについて示す。

まず生後9か月の男児で冠動脈瘤を認めた症例を示す(図1)。第3病日から治療開始されたが、発熱が持続し、ガンマ・グロブリンは300mg/kgを第3病日から第10病日まで8日間使用した。尿中硝酸塩は後半のピークの高い2峰性の変動を示した。尿中ネオプテリンは病初期に高くその後低下、ピオプテリンは有意な変動はなかった。

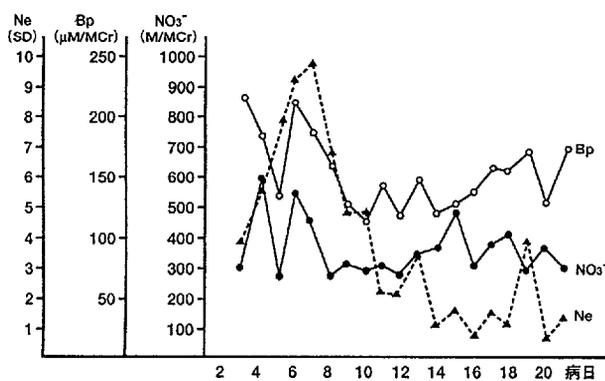


図2 病日による尿中 Ne, Bp, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> の変動

Ne:ネオプテリン Bp:ピオプテリン NO<sub>3</sub><sup>-</sup>:硝酸塩  
\*Neは年齢により規準値が異なるため、各年齢の規準値に対する標準偏差で示した。

次に全24例の病日による変動を平均値で示す(図2)。硝酸塩は2峰性の変動を示した。ネオプテリンは病初期に高く、ピオプテリンは全体に有意な変動はなかった。

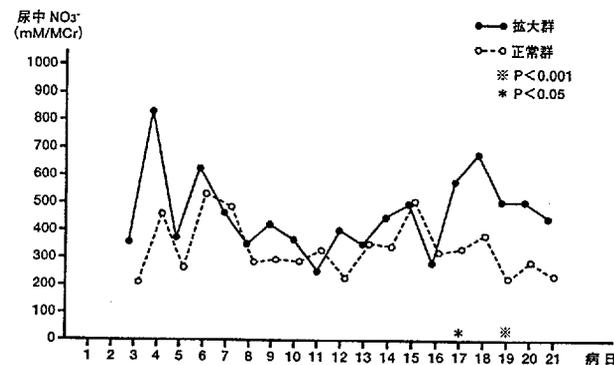


図3 病日による冠動脈瘤群・正常群の尿中 NO<sub>3</sub><sup>-</sup> の変動

冠動脈瘤群と冠動脈正常群に分けて病日によって尿中硝酸塩濃度を比較すると(図3)、共に2峰性を示したが、17病日以降で瘤形成群が高い傾向を示した。

【考察】我々は前回川崎病児の尿中ネオプテリンが第

8病日までに最高値を取り、それが冠動脈病変と関連することを示し、川崎病におけるインターフェロン・ガンマの働きの重要性を示した。今回はインターフェロン・ガンマによって誘導される一酸化窒素の産生を検討し、川崎病児では急性期と回復期に異常高値をとる2峰性であることを示した。発病第1週のピークはネオプテリンのピークと一致しインターフェロン・ガンマによって誘導されたことが推測される。しかし第3週のピークはネオプテリンと一致せず、別の機序が考えられた。また2峰性となった原因としてガンマ・グロブリン療法の影響も考えられた。

川崎病において一酸化窒素が病態に関与している可能性を示したのはこの報告が初めてである。一酸化窒素の多彩な作用には冠動脈拡大を生じ得る血管弛緩作用のほか、血小板粘着・凝集抑制や好中球の血管への付着抑制のような抗炎症作用がある。それ故川崎病における一酸化窒素産生の動態とその作用の研究は治療へつながる重要性を持つ。

- 【まとめ】
1. 川崎病児の尿中硝酸塩・亜硝酸塩を測定し、臨床経過と併せ検討した。
  2. 尿中硝酸塩は発病第1週と第3週に異常高値をとる2峰性を示した。
  3. 冠動脈瘤形成の有無で2群に分けると、瘤形成群は正常群よりも第3週の尿中硝酸塩濃度が有意に高かった。
  4. 尿中亜硝酸塩は低値であった。



## 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:川崎病における一酸化窒素産生動態を検討するため患児の尿中硝酸塩・亜硝酸塩濃度をビオプテリン・ネオプテリンとともに経時的に測定した。硝酸塩は第1週と第3週に高値をとる2峰性を示した。冠動脈瘤形成例でより高値をとり、一酸化窒素が病態に関連することが示唆された。川崎病における一酸化窒素の役割の解明は新しい治療法の開発につながり重要である。