

第5回

# 東京川崎病連絡会レポート

日時 平成11年12月4日(土) 会場 日本赤十字社医療センター

開会の辞 代表 日本赤十字社医療センター小児科 園部友良 先生

## 1. 報告と検討

座長 都立墨東病院小児科 関 一郎 先生

### 胸水を伴う重症心不全に陥った川崎病の1例

東京慈恵会医科大学青戸病院小児科 野中善治 先生  
(現：昭和大学病院小児科)

### 発症から4ヶ月後に急性心筋梗塞を発症しPTCA・PTCRで救命し得た川崎病1男児例

日本医科大学小児科 大久保隆志 先生

## 2. 教育講演

座長 帝京大学小児科 柳川幸重 先生

### 「川崎病急性期における内皮細胞障害と血管作動物質」

東邦大学第一小児科 佐地 勉 先生

〔報告と検討〕

〔症例提示〕

胸水を伴う重症心不全に陥った川崎病の1例

東京慈恵会医科大学青戸病院 小児科  
(現：昭和大学病院小児科)

野中善治先生



座長 関 一郎先生



野中 善治先生

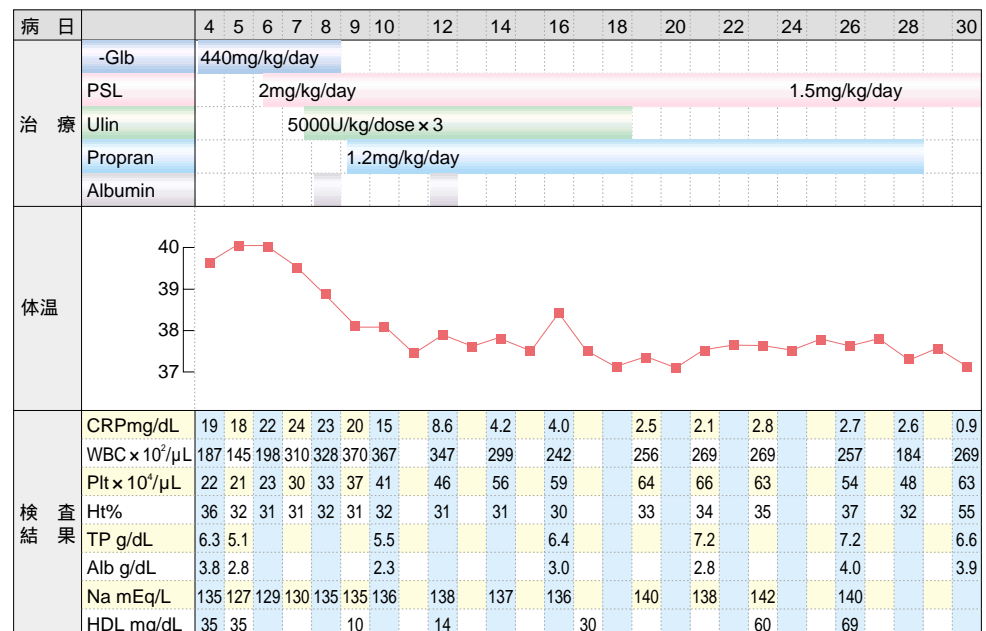
症例．4歳男児。典型例で第5病日に入院した。入院時、当院のスコア評価でハイリスク群に相当したため、入院日より免疫グロブリン400mg/kgを開始した。翌第6病日にも解熱なく、CRPも18mg/dLから22mg/dLまで悪化、HDLコレステロールも14mg/dLと超ハイリスク群と評価されたため、静注用プレドニゾン2mg/kgの併用を開始した。翌第7病日には、解熱傾向は認められたものの38台が持続し、CRPは24mg/dLとさらに悪化した。心音でギャロップ音を聴取し、胸部レントゲン写真で心拡大、胸水の貯留、心エコー上心嚢水貯留も認められたため、第7病日夕方から、ウリナスタチン5000単位/kg 1日3回併用を開始した。第8病日には一過性解熱を示すまでに改善したが、HDLコレステロールは10mg/dL、アルブミン値が2.1g/dLと著明に低下したため、静注用アルブミンの投与を行った。翌第9病日にはCRPも20mg/dLまで改善し、体温も38台までの解熱を見た。この頃から全身状態も改善傾向を示し、第11病日に解熱した。CRPの正常化は遅延したが、プレドニゾンは投与開始後6日目より経口投与に切り替え、CRPの改善に伴い漸減中止とした。経過中、心エコー上冠動脈合併なく退院できた。

**まとめ：**  
超ハイリスクで、プレドニゾンとウリナスタチンの早期併用開始が、効果をみたとされる症例であった。今後

このような例では、効果の良い点と投与完了が早く、万一の不応時に対応が早くできる点から、免疫グロブリン2g/kg/1日の投与が望ましいと思われた。またウリナスタチンの投与量の増量も考慮する必要があると思われた。我々は免疫グロブリン投与完了を待たず、投与中でも、解熱や炎症所見の改善のみられない例に対しては、プレドニン静注、それでもだめな例は、ウリナスタチンの併用を行ってきた。この3剤を併用した4例では、冠動脈病変の出現を見なかった。しかし免疫グロブリンとウリナスタチン併用では、2例に冠動脈病変を認めている。早期に健康保険で免疫グロブリン2g/kg/1日療法に適応拡大が望まれ、3剤併用でも反応が悪いときは、降圧剤などの薬剤追加も考慮する必要があると思われた。

(文責：東京慈恵会医科大学青戸病院小児科 野中善治)  
(現：昭和大学病院小児科)

図 免疫グロブリン、プレドニゾン、ウリナスタチン併用例の臨床経過



《質疑応答》

座長：先生の考えとしては、免疫グロブリン+プレドニン+ウリナスタチンの3者併用療法が、一番有望視できるということによろしいでしょうか。症例提示いただきましたが、まず治療方針に関して意見や質問ありませんか。

野中：免疫グロブリンはトータルで2g以上は使わないという方針でやっているわけではないのですが、たまたま追加したことがないのです。

園部(日赤医療センター)：免疫グロブリン不応例に対してプレドニン療法を行っても効かない例もあり、久留米の加藤先生のコントロール・スタディでも差がないですが、発表の症例との差はどのようにお考えでしょうか。

野中：追加したことがないので難しいのですが、免疫グロブリンとプレドニンを併用した例で、もっと免疫グロブリンを入れればよい結果が得られたのではないかという症例がたった1例あります。今年になって葛飾区周辺で流行がありまして、既に49例入院して、27例のうち2例で超早期に冠動脈病変が始まっていました。

野間(八王子小児病院)：冠動脈病変の出現は第7病日で、第5病日から5日間という第9病日になってしまいます。予防としての免疫グロブリンの投与を考えると、どうしても遅いきらいもあります。平成7年から遅い病日の患者さんを中心にとりあえず免疫グロブリン1g/kgを1回で始め、多くの症例で比較ができるようになり、明らかな有意差が判明しました。経験した症例を見ますと、免疫グロブリン400mg×5日間というのは、免疫グロブリンを生かし切れていない印象があります。

野中：免疫グロブリンを使用した145例だけみると、治療を始めて4日目までに熱が下がるが、第10病日までに熱が下がると、合併症は一過性を含めても3%弱です。やはり免疫グロブリン1g単位の投与を考えないと危険ではないかと思えます。

座長：免疫グロブリンの査定に関しては、症状詳細をしっかりと書いておけば、比較的認めていただけると

聞いています。こういう重症あるいは難治性の心不全を伴った症例をお持ちの方はいらっしゃいますか。

鈴木(東京通信病院)：胸水で呼吸困難を来たして、トロッカーで引いた例があります。そんなに重い心筋炎ではなく、胸膜の血管の反応性のための胸水だと思えます。それから全身浮腫になった例もありますが、冠動脈合併症も残さず、血管性のものだと思えます。

野中：それからアルブミンの補充については、一応3g/dLくらいまでは上げなければという方針です。

発症から4ヶ月後に急性心筋梗塞を発症し、PTCR・PTCAにて救命し得た川崎病1男児例

日本医科大学小児科

大久保隆志先生、深澤隆治先生、  
内木場庸子先生、小川俊一先生

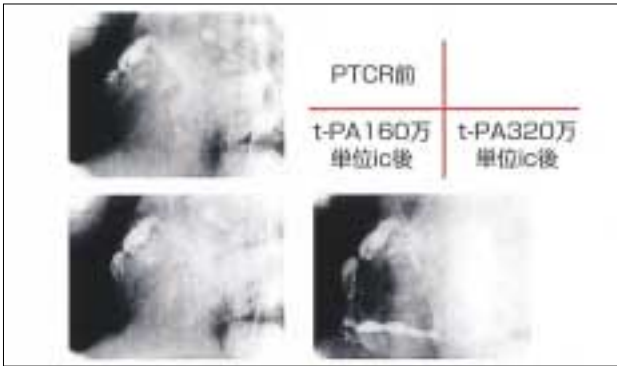
【症例】

10歳男児。発熱・咽頭痛を主訴に近医を受診、抗生剤を投与されるも症状の改善を認めず、第16病日に当科紹介入院した。入院時心エコー検査にて左右冠動脈の拡張を認め、臨床経過より川崎病と診断した。免疫グロブリン大量療法(400mg/kg×5日間)およびアスピリン療法にて治療を開始した。心エコー上左右冠動脈に径10mm以上の巨大冠動脈瘤の合併を認めたため、抗凝固療法としてワーファリンの併用も行った。川崎病発症より第120病日に冠動脈造影検査を施行、左冠動脈seg 5～6に径10×15mmの巨大冠動脈瘤を、右冠動脈ではseg 1～4の冠動脈全体が径15mm程度の巨大冠動脈瘤を形成しており、またseg 3にて90%の狭窄を認めた。同時に右冠動脈seg 2内に壁在血栓の存在を認めたためt-PA640万単位の点滴静注を行った。以降当科外来にて経過観察、トロンボテストは20～40%にて推移していた。川崎病発症より第139病日の早朝より悪心・嘔気が出現



大久保 隆志先生

図 1



した。同日当科外来受診時に胸痛発作とともにショック状態となり心電図上心室細動を呈した。直ちに心肺蘇生を行い、集中治療室へ搬送した。大動脈内バルーンパンピング挿入後に冠動脈造影検査を施行した。左冠動脈は前回検査と著変なかったが、右冠動脈は起始部 (seg 1) よりの完全閉塞を認めた。経過より血栓による右冠動脈完全閉塞に起因する急性心筋梗塞と診断し、直ちに経皮的冠血栓溶解療法を施行した。t-PA320万単位を右冠動脈内に注入することにより完全閉塞から脱して良く再灌流し (図 1) 心電図も洞調律に復した。またseg 3 に認められた冠動脈狭窄性病変に対し経皮的冠形成術を施行した。大動脈内バルーンパンピングは心筋梗塞発症後 4 日目にて離脱、またショックに起因する腎不全により持続血液透析を心筋梗塞後 12 日まで行ったが、以降離脱した。心筋シンチグラムにて後下壁に心筋灌流障害を認めしたが、左室駆出率 55% と心機能は比較的保持されており、心筋梗塞発症後第 80 病日にて退院となった。

#### 【考案】

冠動脈に巨大瘤の形成を伴った川崎病既往児では瘤内血栓に起因する急性心筋梗塞が問題となる。本例では心筋梗塞後早期の再灌流が重要であり、急性期血栓溶解療法ならびに catheter intervention は極めて有用であると思われた。

(文責：日本医科大学小児科 大久保隆志)

#### 《質疑応答》

座長：こういう巨大冠動脈瘤の治療というと、抗凝固療法と心筋梗塞を起こしたときの経皮的冠形成術・経皮的冠血栓溶解療法の問題があると思います。

経皮的冠形成術・経皮的冠血栓溶解療法に関して、どなたか質問、発言はありますか。

岩崎 (甲府市立病院)：トロンボテスト 40% ぐらいで推移していてこういう結果になったということですが、ワーファリンの抗血栓療法を 20% とか 10% にしていたら起こらなかったかもしれないと考えなければいけないと思います。抗血栓療法の基準をどのようにされていますか。また catheter intervention が変わってきて、ロータブレードとか、ステントとか、デバイスが大分出てきているので、どういう症例に対してどんな catheter intervention をやっていくかについての考え方をお教えいただきたい。

大久保：患児についても種々の理由で、40% にしましたが今回心筋梗塞を起したことを考えれば、20% 台にコントロールしていれば少し違った経緯になったかという反省はあります。狭窄が中心の病変であればデバイスの選択は幾つかあると思いますが、このような瘤内血栓などといったもので急速に閉塞してしまう症例に対して、経皮的冠形成術で拡張させることがどの程度有用なのか。これは大きな問題ではないかと考えています。

岩崎：トロンボテスト以外に幾つかの指標はあると思いますが、リスクが非常に高いと分かった患者さんに対しては、15~20% でやっていますが、心臓以外に頭蓋内出血を起こして亡くなった例を聞いたことがあります。それからこの症例は現段階では虚血の所見がないので、あまりいじりたくないというのが正直なところだと思いますが、小児科の領域でも、これから解決されなければいけない分野だと思っています。

小川 (日本医科大学)：まずトロンボテスト 40% は論外だと思います。私達も大体 10~20% でコントロールしているのですが、この患者さんは非常に変動があり、何とか乗り切れないかと思っていましたが、心筋梗塞になってしまったということです。それから冠動脈造影像でおわかりいただけるように、末梢血流が非常に悪く血流速度がかなり落ちてい

ます。今はドップラーワイヤーで測っていますが、この当時はやっていません。そうすると、後で佐地先生にお話しただけだと思いますが、内皮の問題が出てきて血栓ができやすい状態にあることは十分考えられます。それと同時に、この症例が教えてくれたのは、冠動脈造影が内皮の障害を加速する可能性があるのではないかということです。特にこういう症例の場合は、冠動脈造影後は気をつけたほうがよいと思っています。もう1つデバイスの問題ですが、呈示した症例は造影しますと全然造影剤が流れていきません。ですから狭いところを拡げても意味がないということで、このまま様子を見ようということでcatheter interventionはやっていません。適応があればどんどんやりたいと思っています。

岩崎：こういう時はこういうことをやるという、何か指標をお持ちですか。

小川：無症候性心筋虚血はJPIC (Japanese Pediatric Interventional Cardiology研究会) でまとめた30数例、私どもで15, 16例で、少ないので一概には言えないのですが、多発性にある場合や本当に限局した狭窄の病変にはいいと思います。あとは数年たって石灰化を伴ったものは、経皮的冠形成術はやらないほうがいいと思います。場合によっては新たな動脈瘤ができてしまうこともありますし、バルーンが破裂してしまったということもあり、やはり気をつけないとはいけません。発症して6ヵ月位までに治療をするととてもよいです。本当に虚血性病変があったのかというぐらいいきれになります。それから発症してこういう巨大冠動脈瘤を伴った例やそれに近いような場合は、その虚血の検査を2~3ヵ月に1回くらい、とにかく落ち着くまではやります。もう1点は巨大冠動脈瘤になってしまった場合で、経皮的冠形成術をやっても効果はありません。血行動態的に無理ですので、大動脈-冠動脈バイパス術に移行していきます。そんなところが私共のやり方です。

園部：トロンボテスト、ワーファリンの件で、25%以下

にしても閉塞した例が2例出ています。ワーファリンとアスピリンとパナルジンを併用して閉塞した例や心筋梗塞を起こしている例もあり、ワーファリンは限界を感じているということを追加します。私共も冠動脈造影検査した翌日に心筋梗塞を起こして、またt-PAを入れたという例もありますので、冠動脈造影はいろいろ悪さをする可能性があると感じています。

秋元(順天堂大学): 発症後4ヵ月で最初の冠動脈造影検査を行ったとってましたが、早い時期にやるのは、血栓をできやすくして良くないということですか。巨大冠動脈瘤の患者さんにどの時点で冠動脈造影検査をおやりでしょうか。

大久保: その時期は非常に難しいと思います。冠動脈造影検査をしないでどこまで診るか。いつまで、どういう形まで放っておいていいのか。他の検査で虚血のサインが出ていないからいいのかと言われると、そうでもないと思います。ある程度病態が落ち着いて2~3ヵ月過ぎていれば行うということになるのかなと思ってはおります。

園部: どこまで病変がおよんでいるかは後からでは分らないので巨大冠動脈瘤は発症3ヵ月前後で一貫しています。

鈴木: 循環器病センターではできるだけ早く、1ヵ月以内に冠動脈造影検査をやってから帰すというのが基本でした。6ヵ月以内の心筋梗塞が一番多いですから出来るだけ早く評価し、後は間隔を開けられるものなら開けたいと考えています。

座長: なるべく早くというのが一般的なようです。

秋元: 順天堂大学では、一度冠動脈造影検査をやってから退院という方針です。石灰化がたくさんあるようなものは行わないとか、狭窄の程度でこのぐらいいなったらやるとか、何か具体的に決めていることがありますか。

大久保: 冠動脈造影像の狭窄の程度だけというのはある程度の限界があると思います。心筋灌流が低下しているような症例は、ほかの所見でも虚血が確認されますので、積極的に行うべきではないでしょうか。

秋元：t-PAの使い方ですが、どの位使っているのですか。

大久保：呈示した症例は320万単位を30kgの患児に使いました。

秋元：10万単位/kg位ですか。

大久保：そうです。160万単位を最初に使い、溶け始めた時にもう160万単位を追加しました。

座長：もう2つ触れたいと思います。特に抗凝固療法では、10%に近いぐらい抑えたほうが良いという意見がありました。それ以外の意見はありますか。もう一つ、デバイスの使い方の基準をお持ちの方発言ください。

菌部：spasmという考えでCa拮抗剤に関してご意見をお持ちですか。

大久保：もともと狭窄性病変の合併もあったので、ニトロールスプレーを本人に持たせていまして、4～5回使っていました。

菌部：心筋梗塞を起こすのはやはり未明に多く、spasmは1例も証明されていませんが、ニトロールの使用はいいのではないかと考えてます。

松坂(東邦大学)：spasmだけでなく血圧のコントロールの意味で、Ca拮抗剤を使っています。あまり早期に冠動脈造影検査はやらないで、ワーファリン、アスピリンなどで粘るだけ粘って、1年後位が多いと思います。Ca拮抗剤に関しては、冠動脈瘤が認められる症例は原則的に退院後の状態が安定した時点で、少量から使ってコントロールしています。

座長：今の巨大冠動脈瘤の冠動脈造影検査の時期に関しては、臨床的にはいろいろあると思います。病理の立場から巨大冠動脈瘤の血管のダメージの程度から冠動脈造影検査をやる時期はどうか。

高橋(東邦大学大橋病院)：巨大冠動脈瘤が退縮していくのはあまりありません。拡張は拡張のまま帯状の石灰化がみられます。ただ冠動脈瘤の前後は内膜肥厚による狭窄がしばしば見られます。まだその後も進んでいく増殖の形態だと思います。亡くなるのは3ヵ月、6ヵ月ぐらいが多いのでその前ではないかと思えます。

座長：ありがとうございました。症例検討を終わります。

(質疑応答文責：都立墨東病院小児科 関 一郎)

【教育講演】……………

急性期川崎病の血管壁で何が起きているか

- 血管作動物質とサイトカインから内皮細胞を守る戦略 -

東邦大学第一小児科 佐地 勉先生

1. 血管炎とVaso Vasorum

血管炎の原因は、内腔からの障害とvaso vasorumの両方から攻撃を受ける可能性があることを始めに申し上げたい。特に動脈硬化については、以前からvaso vasorumの影響が考えられてきた。内皮細胞の主な機能は、1) バリアー、2) 凝固と線溶、3) 血管の緊張、4) 平滑筋細胞との相互作用である。内皮細胞表面には各々の特異なreceptorがあり、血中である物質が上昇していても、receptorが少なれば内皮細胞にとりこまれないため、機能障害をおこさない場合も考えられる。

2. 血管作動物質

血管の収縮・弛緩ではEndothelin、Vasopressin、Thromboxane B<sub>2</sub>、Prostaglandin F<sub>2</sub>、Platelet-Derived Growth Factor(PDGF)、Angiotensinなどが収縮に関わっている。一方、Carcitonin Gene Related Peptide(CGRP)、Adrenomedulin、Bradykinin、human Atrial Natriuretic Polypeptides(hANP)、Prostaglandin I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)などは弛緩に関与している。川崎病の急性期の血管では、あまり冠動脈の収縮・拡張ということに関して異常が起っていないと考えられる。これらの担当細胞として顆粒球、リンパ球、マクロファージの相互作用で、Growth factor/Cytokineがautocrine、paracrine的に内皮細胞に影響を与えていると思われる。

①NOとRadical

川崎病では、急性期にNO<sub>x</sub>が非常に高く免疫グロブリン療法後低下する。主にマクロファージのiNOS発現が高まり、NOを過剰に産生し組織障害に働く。NO<sub>x</sub>は川崎病冠動脈拡張例で有意に高く、high-riskの症例でも有意に高い。NOにはラジカルとしての作用があり、酸素と結合したperoxynitrateは組織障害作用が強い。リスクの高い症例、冠動脈異常症例は敗血症に比べればずっと低い。NO<sub>x</sub>が過剰に産生されている(表1)。生検組織の染色でも



座長 柳川 幸重先生



佐地 勉先生

iNOSが染色される。iNOSは血管周囲のマクロファージに強く見られ、サイトカイン、Toxic Shock Syndrome Toxin-1(TSST-1)でも強く誘導される。川崎病にウリナスタチンを投与した場合明らかに、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>が低下するというデータが得られている。川崎病では白血球からのラジカルの産生が亢進している。そしてSuper Oxide Dismatase(SOD)が治療に有効であり、川崎病急性期にはNOを含めて何らかのラジカルが関与して内皮細胞異常を来している可能性がある。ラジカルを抑える治療も考えていかなければいけない。

②**エンドセリン**にはETa、ETb、ETcのレセプターがあって、ETaが収縮、ETbが拡張作用を示す。川崎病急性期のエンドセリンは正常の1.5 - 2.0位から非常に高く3.5倍前後と上昇しており、内皮細胞の機能障害を表す指標としては非常に敏感である。遠隔期ではほぼ正常と同じ程度まで低下する。

③**接着因子**に関しては、急性期に増加している。E-Selectin、Selectin family、Ig super familyのInter Cellular Adhesion Molecule-1(ICAM-1)なども血中で増加している。皮膚生検でも内皮細胞上にこういった蛋白が出ており、急性期には接着因子が増えている(表2)。HLA-DRは、やはり急性期の血管周囲でマクロファージとか、小

リンパ球、内皮細胞も陽性に染まっている。川崎病の皮膚の生検所見は、多形漫出性紅斑に類似した所見で、本当の血管炎ではないが、ICAM-1、Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule-1(ELAM-1)が高率に染色される。

④**Growth Factor**としてのVascular Endthelial Growth Factor(VEGF)、PDGF、Transforming Growth Factor-(TGF-)は急性期に増加する。PDGFはマクロファージから産生され、血管周囲のマクロファージ様の細胞で(PDGF-BB)蛋白が発現し、血中のPDGFも増えている。

PDGFは動脈硬化、肺繊維症、糖尿病腎症、溶血性尿毒症候群、リウマチ性関節炎、皮膚筋炎などでも強く出る。このPDGFのantagonistはヘパリンであり、実験的には平滑筋の増殖を抑える一方、内皮細胞の増殖を補助する。これは今後の治療上のトピックスになるのではないかとと思われる。

⑤**プロスタノイド**では、やはり血管拡張性のPGI<sub>2</sub>は減少している。それに反して血管収縮性のトロンボキサン(TXA<sub>2</sub>、B<sub>2</sub>)、D<sub>2</sub>、F<sub>2</sub>などが増えている。どちらかという血管収縮に作用しているということが解る。その他にもLTD<sub>4</sub>、C<sub>4</sub>、B<sub>4</sub>、E<sub>4</sub>などといったアレルギーに関与するロイコトリエンも増加しており、喘鳴を起したり、気管支炎を起したりする症例で増えているのではないかと考えられる(表3)

PGI<sub>2</sub>は免疫グロブリン療法だけで、投与後数日後にはその産生が戻ってくる。つまり内皮細胞機能が元へ戻ると考えられる。免疫グロブリン療法の投与に関してはPGI<sub>2</sub>の産生系にも良い影響を及ぼしているということが言える。TXB<sub>2</sub>は免疫グロブリン療法によって低下し、免疫グ

表1 Nitric Oxide Product (NOx-) in Kwasaki Disease

nitrite(NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> ) / nitrate(NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 急性期 血中NO<sub>3</sub><sup>-</sup>上昇、NO<sub>2</sub><sup>-</sup>感度以下</li> <li>● 冠動脈拡張例で有意に高値</li> <li>● high risk で有意に高値</li> <li>● 尿中NOx 急性期、3週目に上昇、Bp / Np上昇</li> </ul>
飯塚忠史、厚生省報告書、平成6,75、1995 梅沢哲朗、佐地 勉、日小循誌、11 : 471、1995 上砂光裕、日小循環、11 : 481、1995 佐地 勉、日小会誌、100 : 571、1996 松尾 敏、Prog.Med、17 : 159、1997 塚原宏一、日小腎会誌、11.79、1998

表2 Adhesion molecules in Kwasaki Disease

急性期に増加	有意差なし
Mac-1(好中球膜上) sICAM-1 sL-selectin(回復期) sE-selectin sP-selectin ICAM-1 ELAM 皮膚生検ECで陽性	LFA-1(好中球膜上) sVCAM-1 L-selectin(血小板表面上)
小沢安文、佐地 勉他、動脈硬化、20 : 865、1992 村田卓士他、Prog Med、18 : 1588、1998 竹下誠一郎他、日小誌、101 : 257、1997 中谷圭吾他、日小誌、103 : 343、1999	

表3 Prostanoids in Kawasaki Disease

increased	decreased
TXA <sub>2</sub> ↑TXB <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> ↑PGF <sub>2</sub> , LTB <sub>4</sub> ↓LTC <sub>4</sub> ↓LTD <sub>4</sub> ↓LTE <sub>4</sub>	PGI <sub>2</sub> ( 6k-PGF <sub>1-α</sub> )
稲毛康司他、日児会誌、87：2000、1983 李 次男、アレルギー、34：147、1985 笹井敬子、アレルギー、36：1086、1987 浜崎雄平他、アレルギー、39：354、1990 浅田恵子、日児会誌、96：2461、1992	

ロブリン療法だけでPG代謝系を正常に戻す作用がある。

⑥Thrombomodulin (thm) は増加すると線溶低下、凝固亢進と考えられる。内皮細胞で産生されるが、急性期川崎病では増加し線溶が低下している。特に冠動脈後遺症症例では冠静脈内で増加し、遠隔期でも29%の症例でThmが増加しているという。これも内皮細胞の機能を反映する物質と考えてもよい。

⑦Matrixでは平滑筋、一部は内皮細胞からmatrix metalloproteinase(MMP)、Tissue Inhibitor of Metalloproteinase(TIMP)、laminin、fibronectin、collagenなどが産生される。血清中のlamininは白血球などによって産生が高まるが、lamininは、平滑筋と内皮細胞の間にある基底膜の裏打ち蛋白で基底膜を支える間質の重要な蛋白である。他では動脈硬化とか、狭心症、糖尿病で増加していることが言われているが、川崎病の急性期では非常に高く、特に白血球、好中球、CRPの高い症例と非常に良い相関があり、重症の疾患ほどlamininの血中濃度が高かった(東邦大学:松裏ら) これらも血管障害の1つの指標になる可能性がある。

MMPはプロテアーゼの1つで、血管壁の蛋白を破壊し、臨床的には癌転移、動脈硬化で話題になっている。プロテアーゼの18種類の1つがMMPであり、そのMMPを抑制するのがTIMPである。MMPとTIMPのバランス関係で、癌の転移が起こってくる。MMPが活性化されるのは、活性酸素、サイトカイン、特にスーパー抗原でMMPとTIMPの産生が高

まる。ウリナスタチンがプロテアーゼを抑えるという発表(防衛医大:竹下ら)もある。正常範囲との意見(千葉大学:安川ら)もあるが、我々の結果では免疫グロブリン療法を使うとMMPが逆に上がってくる症例があった。逆にMMPを抑えるインヒビターのTIMPは免疫グロブリン療法を使うことによって逆に下がる症例がある。

### 3. 免疫グロブリン治療の有効性と無効性

今年のNew Engl J Med, 340:227-1999の免疫グロブリン療法と内皮細胞の関係の論文は非常に興味があった。まず、著者の血中Igはpicnosisにより内皮細胞に取り込まれるが、一部はFc receptor of the neonate(FcRn)という保護的蛋白と結合し、lysosomeによる代謝を受けずにいずれ再び内皮細胞外に出て循環し血中で保たれている。内皮細胞内の遊離型のIgはlysosomeでcatabolismされる。内皮細胞は体の中で最もIgがcatabolismされる場所であるがFcRnはIgの保護的蛋白であることが判明している。例えばautoimmune vasculitisで病的Igが増えた場合に免疫グロブリン療法を行うと、免疫グロブリンが病的Igと競合してFcRnに付着するため、病的Igは遊離の形となりlysosomeによりcatabolismを受けることになる。しかし免疫グロブリン療法を数日間で中止してもまだ異常なIgが増加している場合は、また内皮細胞中でFcRnに結合してしまいcatabolismから保護されてしまう。

免疫グロブリン療法を何回も投与する必要がないようにするには、内皮細胞内のFcRnに対するmonoclonal抗体を投与しFcRnを飽和してしまえば、病的Igがさらにcatabolismされる。つまりtargeted strategyとして、内皮細胞内FcRnのmonoclonal抗体を作成すればいい。もう一つ、ステロイドホルモンはこのFcRnをdown regulateする作用もあることが解っており、病的Igのcatabolismには好都合であるというのがこの論文である。川崎病でこのFcRnの動態が検索されれば、免疫グロブリン療法の適応にも貴重な情報が得られるものと思われる。

(文責：東邦大学第一小児科 佐地 勉)

かけがえのない「いのち」、守り続けたい。そして、人々の健やかさに貢献——。

日本製薬株式会社は、人々の健やかさに貢献する企業として、一段の努力と研究を重ねユーザーの信頼に応えていきます。

日本製薬株式会社  
東京都千代田区東神田一丁目9番8号  
TEL 03-3864-8411