

川崎病における 2'-5' オリゴアデニル酸合成酵素活性

新潟大学医学部小児科学教室（主任：塚 薫教授）

小川直子

Serum Levels of 2'-5' Oligoadenylate Synthetase
Activities in Patients with Kawasaki Disease

Naoko OGAWA

Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kaoru SAKAI)

Serum levels of 2'-5' oligoadenylate (2-5A) synthetase activities have been measured in 27 patients with kawasaki disease (KD) and 20 age-matched healthy controls using 2-5A radioimmunoassay kit. All patients have been treated with aspirin 30mg/kg/day per os and intravenous γ -globulin 400mg/kg/day for 5days. Blood samples were obtained on ① acute phase (5~8 days after onset and before γ -glb. therapy), ② 5days after γ -glb. therapy (10~13 days after onset), ③ 12 days and ④ 19 days after γ -glb.

Serum 2-5A in acute phase of KD did not increase significantly in comparison with healthy controls and any other phases of KD. This result suggests that virus infections may not be related directly to the etiology of KD.

Key words: Kawasaki disease, 2'-5' oligoadenylate synthetase activity,
virus infection

川崎病, 2'-5' オリゴアデニル酸合成酵素活性, ウイルス感染症

はじめに

インターフェロン（以下 IFN）の抗ウイルス作用発現にはいくつかの酵素系が介在することが知られており、その1つに 2'-5' オリゴアデニル酸合成酵素（以下 2-5AS）がある。IFN によって誘導される 2-5AS 活性は、急性ウイルス感染初期に、原則としてウイルス非特異的に上昇することから、ウイルス感染の有無、あるいはウイルス感染症と細菌感染症の鑑別の指標として有用

であると考えられている¹⁾。

一方、川崎病の病因については、その疫学的分析から何らかの感染症が関与しているという意見が有力であるが²⁾、その病原微生物に関しては、ウイルス、細菌、その他諸説があり、いまだ確定されるには至っていない。

そこで筆者は、川崎病患者血清についてウイルス感染の指標として 2-5AS 活性を経時的に測定し、ウイルス感染の川崎病への関与について検討したので報告する。

Reprint requests to: Naoko Ogawa, D
Department of Pediatrics, Niigata
School of Medicine, Asahimachi-dori
1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部小児科学教室

小川直子

対象と方法

1988年3月から1990年5月にかけて新潟大学付属病院及び関連病院に入院した川崎病患者27例(男10人, 女17人)を対象とした。年齢分布は6ヶ月から8才で, 平均年齢は2才であった。川崎病の診断は厚生省川崎病研究班の1984年の診断の手引きに拠った。治療として全例にアスピリン 30 mg/kg/日投与, 及び 400 mg/kg/日連続5日間のガンマグロブリン大量療法が施行された。正常対照として年齢相応の, 過去2週間以内に感染症状を呈していない健康小児20人についても測定した。

2-5AS 活性の測定は栄研化学社製 2-5AS 活性測定キットを使用した。原理は血清中 2-5AS を poly I, poly C. アガロース(合成2本鎖 RNA)で活性化後, ATP を基質として添加し, 産生される 2-5A 量を ¹²⁵I 標識 2-5A をトレーサーとし, 2-5A 抗血清を B/F 分離剤としたラジオイムノアッセイ法で測定する。測定範囲は 10~810 pmol/dl である。

結果 (表 1 及び図 1)

① 川崎病急性期 (5~3 病日で有熱期間にあるもの),

表 1

項目	n	2-5A (M±SD)
C 対照	20	88.3±59.5
1 川崎病 急性期	25	77.6±60.9
2 γ gIb 投与 5 日目	18	79.2±70.0
3 " 12 日目	15	67.1±84.1
4 " 19 日目	7	72.8±27.5

(人) (pmol/dl)

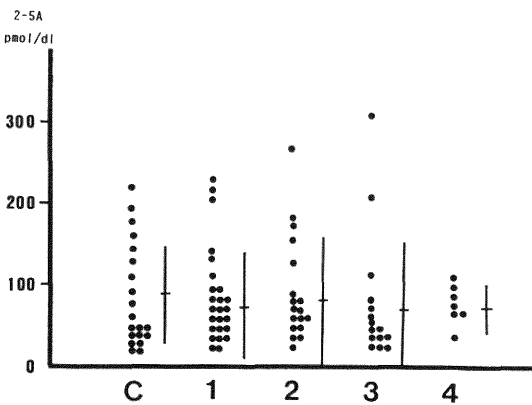


図 1 川崎病における血清 2-5A

② ガンマグロブリン投与 5 日目 (10~13 病日), ③ 12 日目 (17~20 病日), ④ 19 日目 (24~27 病日) に採血し, 血清 2-5A を測定した。測定結果を表 1 及び図 1 に示した。川崎病急性期血清 2-5A は正常対照と比べて有意な上昇はみられなかった。また, 経時的推移をみてもいずれの病日の比較でも有意な差は認められなかった。

考 察

川崎病の病因に関してはこれまで数多くの説が提唱されてきたが, 最近の本邦の流行についての疫学的分析より何らかの感染症が関与しているという意見が有力である²⁾。しかしその病原微生物に関してはウイルス, 細菌, その他諸説があり, いまだ確定されるには至っていない。ウイルス病因説としてはこれまでロタウイルス, RS ウイルス, Epstein-Barr (EB) ウイルス, レトロウイルスなどが次々に候補にあげられてきた。

EB ウイルスに関しては, 1981 年岩永ら³⁾が川崎病患者においては EB ウイルス抗体価が有意に低下していることを報告し, その後複数の研究者が同様の傾向を報告している。その後菊田ら⁵⁾は検査方法の感度を上げることにより, 従来の方法では陰性とされていた検体でも川崎病患者では EB ウイルスに対して非常に弱い初感染の抗体反応を示すことを報告し, EB ウイルスの病因説が示唆された。しかし, 末梢血リンパ球内 EB ウイルス陽性細胞や EB ウイルスの DNA の検索からはそれを裏付ける結果は得られておらず, 川崎病でみられる EB ウイルス抗体反応の特異な像と川崎病発病との関連性は明らかではない。

レトロウイルス説は 1986 年米国の複数の施設から相次いで発表された。Shulman ら⁵⁾は川崎病患者の末梢血単核球を分離培養し, その培養上清に DNA 逆転写酵素の有意な上昇を認めたと報告した。さらに Burns ら⁶⁾は, レトロウイルス様の粒子も電顕により認めたと報告した。しかし, その後の複数施設での追試では再現性に乏しく, レトロウイルス説を支持する成績は得られていない。

ウイルス感染時, IFN が産生され, 2-5AS が活性化される。2-5AS はウイルス由来の 2 本鎖 RNA の存在下で 2'-5' オリゴアデニル酸 (2-5A) を合成する。2-5A は RNA 分解酵素活性化作用をもち, ウイルスの mRNA を分解することによって蛋白合成を阻害し, ウイルスの増殖を抑制すると考えられている。IFN によって誘導される 2-5AS 活性は急性ウイルス感染初期に, 原則としてウイルス非特異的に上昇することから, ウイ

ルス感染症の有無,あるいはウイルス感染症と細菌感染症の鑑別の指標として有用であると考えられている²⁾。実際,麻疹,水痘,ムンプス,インフルエンザなど様々なウイルス感染症について血清 2-5AS 活性が測定され,急性期に著明な上昇がみられると報告されている⁷⁾⁻⁹⁾。筆者の成績でも EB ウイルス, サイトメガロウイルス感染症やその大部分がウイルス感染症と考えられる気管支炎,肺炎,髄膜炎などの急性期の血清 2-5A は多くが 400 pmol/dl 以上を示す結果を得ている。

今回,筆者は川崎病患者血清 2-5A を測定し,急性期,回復期共に対照と比べ,有意な上昇はみられなかった。各種ウイルス感染症における 2-5AS 活性の経時的変化をみた報告では,発病時既に高く,5日から2週間で正常に復するとされており⁷⁾⁸⁾,川崎病の病因として,ウイルス感染後1~2週間以上の間隔をあけて免疫学的な機序により発症する可能性は否定できないが,直接的なウイルス感染は否定的であると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 今西二郎: 特集: サイトカイン. 日本臨床, **46**(5): 1062~1068, 1988.
- 2) 川崎富作, 重松逸造, 浜島義博: 川崎病. 南江堂: 286~292, 1988.
- 3) Iwanaga, M., Takeda, K. and Osato, T.: Kawasaki disease and Epstein-Barr virus. *Lancet*, **I**: 938~939, 1981.
- 4) Kikuta, H., Mizuno, F. and Osato, T.: Kawasaki disease and unusual primary infection with Epstein-Barr virus. *Pediatrics*, **73**: 413~414, 1984.
- 5) Schulman, S.T. and Rowley, A.H.: Does Kawasaki diseases have a retroviral aetiology? *Lancet*, **II**: 545~546, 1986.
- 6) Burns, J.C., Geha, R.S. and Schlnneberger, F.E.: polymerase activity in lymphocyte culture supernatants from patients with Kawasaki diseases. *Nature*, **323**: 814~816, 1986.
- 7) 杉野礼俊, 出沢 亨, 篠原邦一: ウイルス感染症と(2'-5')オリゴアデニル酸合成酵素活性. 医学のあゆみ, **124**(11): 967~970, 1983.
- 8) 武藤茂生: 2'-5' Oligoadenylate Synthetase Activity 第2報 小児ウイルス感染症の早期診断への応用. 日児誌, **90**(5): 1127~1132, 1986.
- 9) 八森 啓, 金田一孝, 南谷幹夫: 2-5A 酵素活性値の臨床的意義について—各種感染症における2-5A 酵素活性の比較. 医学と薬学, **15**(3): 955~958, 1986.

(平成3年4月24日受付)