

## 第 45 回日本小児感染症学会教育講演

## 炎症性サイトカインから考える小児疾患の病態形成

横 田 俊 平\*

**要旨** 感染に対する生体反応は、まず炎症を惹起して感染一般に対し網羅的に対応し、次いで免疫反応により特異的対応を行いつつ免疫学的記憶を刻んで終息していく。炎症とは、外因子に対して生体のホメオスターシスを維持する生理的機能といえる。炎症は、臨床的には発熱、だるさ、食思不振、局所の発赤、熱感、腫脹、疼痛と捉えられ、検査値では CRP、アミロイド A の上昇に示されるが、すべて炎症性サイトカインで説明される。炎症性サイトカインは厳密な制御を受けてこの機能を発揮しているが、ときに過剰に産生されるために病態形成に至ることがあり、一方、炎症性サイトカイン産生メカニズムにかかわる蛋白、酵素の遺伝子変異により炎症が惹起できず、感染死する疾患も発見されている。過剰な炎症性サイトカインにより形成される疾患に対して、個々の先導的サイトカインに対するモノクローナル抗体の投与により、炎症全体を終息に導くことができるようになった。川崎病、全身型若年性特発性関節炎、そしてクリオピリン関連周期性発熱症候群がそれである。今後は、先導的サイトカイン産生のメカニズムを解明して、その阻害を図る治療法の樹立を望みたい。

## はじめに

「感染症」は、細菌やウイルスなどの病原体が個体に感染を起こし、それに対応して個体が生体反応を起こした総体を表現する用語である。病原体に対してはさまざまな抗菌薬や抗ウイルス薬が開発され、臨床に供せられてきた。ワクチンが開発され感染を未然に防ぐ対策も進められている。一方、個体の側では、一般には病原体を排除するシステム、すなわち炎症と免疫系が起動し、生体内に侵入した病原体は効率よく排除されている。この排除力が不十分であると、感染症が成立する。あるいは、炎症の機能が惹起できない疾患（先天性炎症不全症候群<sup>1)</sup>や免疫機能プロセスに欠陥

のある疾患（先天性免疫不全症候群<sup>2)</sup>）では、日和見感染症や病原体の過剰な増殖を阻止できずに感染死に至る。

病原体の感染に対する初期対応は、自然免疫の発動による I 型インターフェロン (IFN) と炎症性サイトカインに担われていることが近年明らかにされてきた<sup>3)</sup>。両者により炎症が生じるが、このような生体分子は生体のホメオスターシスを維持することが本来の機能であるために、極めて厳密な調節下にあるのが生物学の原則である。この調節機能が破綻すると過剰な炎症性サイトカイン状態が生じ、新たな病的状態に至る<sup>4)</sup>。若年性特発性関節炎、川崎病、さらには血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群など、また出血性発

**Key words** : 感染症, 炎症性サイトカイン, サイトカイン・ストーム

\* 横浜市立大学大学院医学研究科発生小児医療学  
〔〒 236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9〕

熱症候群などがそれである。

内分泌系が生体内の内的ホメオスタシスを維持する機能とすれば、炎症反応、引き続いて起こる免疫反応は、外的因子から生体のホメオスタシスを守り維持する機能といえる。最近開発された生物学的製剤は、川崎病や若年性特発性関節炎に対して著しい効果を示したが<sup>5,6)</sup>、いずれも炎症性サイトカインに対するモノクローナル抗体や特異受容体を製剤化したもので、炎症の理論が臨床に応用されて効果を示すと同時に、理論そのものの正当性を証明したものである。

この講演では、炎症性サイトカインからみた疾患の成り立ちについて検討を加える。

### I. 炎症性サイトカインによる炎症病態の形成

臨床的に炎症とは、全身的に発熱、だるさ、食思不振を呈し、局所的には発赤、熱感、腫脹、疼痛を呈する病的状態である。病理学的には、臓器を問わず細胞浸潤と組織の浮腫、慢性化すると組織破壊像と線維化の進行が加わった状態を指す。このような病態を形成する要因として、I型IFNと炎症性サイトカインがあげられ、その産生の分子メカニズムが明らかにされた<sup>7)</sup>。すなわち、樹状細胞とマクロファージは、活性化されるとこれらの活性蛋白を産生するが、その活性化因子にpathogen-associated molecular patterns (PAMPs, 細菌やウイルスなどの病原体)とdamage-associated molecular patterns (DAMPs, apoptosis/necrosisを起こした細胞の蛋白、酵素、核酸など)があり、これをリガンドとする受容体〔toll-like receptors (TLRs), MDA-5, RIG-Iなど〕が発見された。細胞内にシグナルが入ると、伝達機構を通じてinterferon-responsive factors (IRF)やnuclear factor- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B)などのDNA結合蛋白を活性化し、I型IFN、炎症性サイトカインの転写に至る。また、そのシグナルは同時にNLRP-3などの細胞内蛋白を活性化して細胞内に蛋白複合体を形成し(inflammasome)、一部の炎症性サイトカイン前駆体(pro-IL-1 $\beta$ , pro-IL-18)を活性蛋白に転換する酵素(caspase-1)を活性化して活性型サイトカインとして分泌する(IL-1 $\beta$ , IL-18)<sup>8)</sup>。すなわち、炎症反応とはI型IFNと炎症性サイトカ

インを産生し、外因子に対して生体のホメオスタシスを維持する機能である。このシステムを自然免疫と呼ぶ。

改めて考えてみると、炎症の臨床像、病理像は、誘導因子がPAMPsであれ、DAMPsであれ、同じであることに気づく。それは炎症を惹起するリガンドが何であれ、情報は生体内では共通の因子、I型IFNと炎症性サイトカインに転換され、それが炎症を引き起こすからである。

### II. サイトカインと炎症の臨床像

炎症が炎症性サイトカインによる病態であるとすると、全身性の表現、発熱、だるさ、食思不振を炎症性サイトカインで説明できなければならない。Hardenらはラットを用いた研究で、微量のIL-1 $\beta$ とIL-6を注入すると有意な発熱が起こることを検出した<sup>9)</sup>。また、同様の実験系で、微量のIL-1 $\beta$ とIL-6の混合投与によりラットの運動量が落ち、食餌摂取量と体重の減少を観察した<sup>10)</sup>。他のサイトカインでは全身的症状を誘導できないので、炎症の全身的症状はIL-1 $\beta$ とIL-6の共働作用であると結論された。

ベッドサイドで炎症とその程度を把握するのに、CRPとアミロイドAが用いられる。2008年にYoshizakiらは肝細胞のprimary culture systemを用い、さまざまな炎症性サイトカインを培養液中に加えることでサイトカインの役割について検討を行った<sup>11)</sup>。その結果、肝細胞がCRPやアミロイドAを産生するには、IL-1 $\beta$ とIL-6の両者の添加が必要であることが明らかにされた。また、炎症が慢性化すると、鉄剤不応性の鉄欠乏性貧血を認めるが肝細胞をIL-6とともに培養すると、肝細胞は新たにヘプシジンの産生を始め、このヘプシジンは網内系からの鉄の遊離を抑制し、消化管からの鉄の吸収を抑制することが明らかにされ、両者が相まって鉄欠乏性貧血に至ることが明らかになった<sup>12)</sup>。

ヒポクラテスの時代以来、炎症の臨床的側面については詳細に記載されてきたが、その分子メカニズムが明らかにされたのはごく最近のことである。Beutler, Hoffmann, Steinmanの3名が自然免疫系の解明でノーベル医学・生理学賞を授与さ

れたのは、2011年のことであった。

### III. 炎症性サイトカインの機能とその調節

IL-1 $\beta$ とIL-6は共働して発熱、だるさ、食思不振などの症状を生む。IFN $\gamma$ は血管内皮細胞を活性化してHLA class I分子、接着因子の発現を誘導する。また、骨髄ではマクロファージを活性化して血球貪食を促し、結果として末梢の白血球減少、血小板減少、貧血へと導く<sup>13)</sup>。TNF $\alpha$ は受容体を介して細胞内でミトコンドリアに作用して透過性転換により細胞はapoptosisに至る<sup>14)</sup>。個々の炎症性サイトカインは、このようにそれぞれの機能をもつが、さらにそれぞれの組合せにより新たな機能を獲得する。発熱や食思不振などが好例であるが、現時点では詳しい研究は現れていない。また、血中をこれらのサイトカインが流れると、内皮細胞自体がサイトカイン産生細胞に変換して、さらに多種のサイトカインが血中を流れることになる<sup>15)</sup>。

炎症性サイトカインには上記のような機能が備わっているが、ホメオスターシスを保持するために個々のサイトカインは厳密な調節下にある。IL-1 $\beta$ を例にとってみると、いくつものIL-1 $\beta$ 抑制システムが準備されていて、現在わかっているだけでも4種類ある<sup>16)</sup>。①IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra)、②可溶性IL-1 receptor I (sIL-1-R I)、③IL-1 receptor II (IL-1-R II) (細胞内ドメインなし)、④可溶性IL-1 receptor II (sIL-1-R II)である。IL-1Raは、IL-1 $\beta$ と受容体を競合して過剰なIL-1 $\beta$ のシグナルを抑制する。sIL-1-R Iは、血中の受容体がIL-1 $\beta$ を補足して細胞結合型受容体との結合を阻止する。IL-1-R IIは膜結合型受容体であるものの細胞内ドメインを欠いており、IL-1 $\beta$ が結合してもシグナルが入らない。したがって、IL-1-R Iと競合的に機能することで、IL-1 $\beta$ の調節にあたっている。sIL-1-R IIは、sIL-1-R Iと同様に競合的にIL-1 $\beta$ 分子を補足する。TNF $\alpha$ にはTNFR-IとTNFR-IIとがあり<sup>17)</sup>、IL-6は可溶性IL-6受容体と膜結合型IL-6受容体とでは機能が異なるようである<sup>18)</sup>。

さらには、個々の炎症性サイトカインはIL-6のように体内の遠隔部位にも作用するものと、

IL-1 $\beta$ やTNF $\alpha$ のようにautocrine/paracrineに作用するものがある。この場合には、血中で測りとれなくとも炎症部位では十分機能しており、血中濃度があてにならないことを示している。クローン病では消化管の炎症局所にはTNF $\alpha$ の存在が証明されており、抗TNFモノクローナル抗体の臨床的効果は十分に認められるが、血中濃度は通常はゼロである。

### IV. 過剰な炎症性サイトカイン病態をベッドサイドで捉える

厳密な調節下にある炎症性サイトカインであるが、さまざまな理由でこの調節が破綻する場合がある。その結果、IFN $\gamma$ とTNF $\alpha$ が過剰になると血管内皮細胞は活性化状態から崩壊に至り、崩壊した内皮細胞の下層のコラーゲンが露出することによりvon Willebrand因子が結合し、それを介在させて多くの血小板が付着する<sup>19)</sup>。同時に、コラーゲンは凝固内因系を活性化させ、内皮細胞崩壊により放出された組織因子により凝固外因系も活性化され、破綻した内皮細胞領域を血小板とフィブリンが覆うことになる<sup>20)</sup>。フィブリンの形成はプラスミンを活性化させ、その結果、血中にはFDP-EとD-dimerが増加することになる。したがって、FDP-EやD-dimerの量は、破綻した血管内皮の面積を表すことになる。また過剰なIFN $\gamma$ により骨髄のマクロファージは一挙に活性化状態に至り、血小板数の減少、顆粒球の減少が進む<sup>21)</sup>。一方、過剰なTNF $\alpha$ はapoptosis/necrosisを推し進める要因となり、血中では逸脱酵素(AST/LDH)の上昇が生じる。ALTは肝細胞障害がない限り上昇はなく、筋の崩壊が起こればCKも上昇する。以上より、過剰な炎症性サイトカイン状態(これを一般には「サイトカイン・ストーム」と呼ぶ)の把握には、血小板数、白血球数の減少、FDP-E/D-dimerの上昇、AST/LDH/CKの上昇をモニターすることが必須であり、その結果をみて適時的な対応、ステロイド、シクロスポリン、血漿交換などを組合せて治療計画を立てる必要がある。なお、FDP-E/D-dimerの上昇を認めたならば、なにはともあれ、ヘパリン化をまず行ってから病態把握、治療計画の立案を行うことを励行すべき

表 1 過剰な炎症性サイトカインによる疾患の病型分類

I型	inflammasome を構成する蛋白の遺伝子変異による炎症性疾患群	周期性発熱症候群 家族性地中海熱 TRAPS メバロン酸キナーゼ欠損症 CAPS
	Proteasome を構成する蛋白の遺伝子変異による疾患	中條-西村症候群 CANDLE 症候群
II型	leading cytokine を中核とする炎症性疾患群. または, 炎症性サイトカインの循環的相互作用	全身型若年性特発性関節炎 関節リウマチ 川崎病 クローン病
III型	多種多様な炎症性サイトカインの過剰症(サイトカイン・ストーム)	血球貪食症候群 (FHL, HLH) マクロファージ活性化症候群
IV型	ウイルス感染のため炎症性サイトカインの調節不全が誘導され血管内皮細胞・凝固線溶系が破綻	hemorrhagic shock syndrome Bunyavirus, Eboravirus, Hantavirus, Denguevirus

であろう。

## V. サイトカイン・ストームとさまざまな炎症病態

過剰な炎症性サイトカインによりさまざまな炎症病態が形成されることになるが、現時点で大きく4病型に分けられる(表1)。

I型: 周期性発熱症候群を中核とする自己炎症症候群<sup>22)</sup>。炎症にかかわる蛋白、酵素の遺伝子変異による疾患群が代表的である。周期性発熱症候群の多くは inflammasome を構成する蛋白の異常により生じるもので、IL-1 $\beta$ が“gain-of-function”の原理により過剰産生されるために生じる疾患群である。Proteasome の異常により形成される疾患として中條-西村症候群や Candle 症候群が知られている<sup>23)</sup>。

II型: 若年性特発性関節炎、関節リウマチ、川崎病などが含まれる。TNF $\alpha$ 阻害薬やIL-6阻害薬により全身炎症を終息させることができる。

III型: ウイルス関連血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、血球貪食リンパ組織球症、敗血症ショックなどが含まれる<sup>24)</sup>。サイトカイン・ストーム状態で、多種多様なサイトカインが過剰に全身を洗う疾患である。この場合、単一の抗サイトカイン療法は行われず、TNF $\alpha$ による細胞傷害(ミトコンドリア透過性転換)の阻止を狙っ

たシクロスポリン<sup>25)</sup>、凝固線溶系の破綻によるDIC/MOF 阻止のために抗凝固療法、異常活性化したマクロファージ・樹状細胞の沈静化にステロイド、過剰なサイトカイン除去に血漿交換療法などを適用する。

IV型: 熱帯地域で流行する出血性発熱症候群<sup>26)</sup>。エボラ出血熱、デング熱/デング・ショック、重症熱性血小板減少症候群などが含まれる。ウイルス感染を契機としてサイトカイン・ストームが生じた状態である。この型は、わが国での治療経験は少なく、詳細な検査値のフローが入手できないので、治療計画はいまだ樹立されていない。

## VI. 炎症性サイトカインが形成する疾患と抗サイトカイン治療

### 1. 全身型若年性特発性関節炎 (systemic-onset juvenile idiopathic arthritis : systemic JIA) と抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体療法

#### 1) 症状の特徴と検査所見のみかた

全身型若年性特発性関節炎は JIA の一型で、弛張熱、発熱に伴う発疹、関節炎が主要症状である。病勢の激しい例では肝脾腫、全身のリンパ節腫大、漿膜炎を伴うこともある。関節炎は、関節型 JIA とは異なり、肩関節、股関節などに生じることが

多く、長期罹患症例の関節破壊像の検討では、関節型 JIA は成人の関節リウマチと同様に関節裂隙の狭小化が特徴的に認められるが、全身型 JIA では著しい骨粗鬆症の進行、骨端核の未成長と変形が認められ、両者は異なる病態であることを示唆している。併発症として問題になるのは、マクロファージ活性化症候群であり、これは基本的に予後不良の病態である。

血液検査では、炎症指標である CRP やアミロイド A の高値、白血球数の増多（通常 15,000/ $\mu$ l 以上、左方移動はなく、成熟好中球が 70~90% を占める）、IL-6 や IL-18 の上昇、heme oxygenase (HO)-1 の上昇、フェリチン値の上昇などが疾患特異マーカーとして報告されており<sup>27)</sup>、これらの血清学的特徴に加えて FDG-PET により椎体骨、骨盤骨、大腿骨頭、上腕骨近位端など赤色髄に FDG の特異的な取り込みを認め、診断的意義が強調されている。なお、臨床的には感染症、他のリウマチ性疾患、白血病を含む悪性腫瘍などの除外が必須である。

診断は、臨床所見（発熱、皮疹、関節炎）、骨髄穿刺による悪性腫瘍の否定、血液検査では CRP、赤沈値など炎症マーカーの上昇、MMP-3 値により滑膜炎と軟骨破、HO-1、フェリチン、IL-18 など疾患特異項目の把握、NK 細胞活性など、画像検査では FDGF-PET の特有の所見を総合的に判断して診断を行う。

## 2) マクロファージ活性化症候群

全身型 JIA の経過中に、弛張熱が繫留熱になり、肝脾腫が増大し、重篤感がつることがある。血液検査で血小板数が急速に減少し、凝固線溶系の活性化、細胞破壊の進行を経て、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、多臓器不全 (MOF) にて予後不良となる。病態の臨床的解析が進み、多種の炎症性サイトカイン過剰症がその原因であることが判明している<sup>28)</sup>。

### 臨床像

マクロファージ活性化症候群は、全身型 JIA に併発する病態である。短い経過で進展するもの、一つの検査値、一時点の検査値で診断できるものではなく、経過に従って群として動いていく血液・尿検査値の変動に特徴がみられる。この検査

値の変動は、ウイルス関連血球貪食症候群、家族性（遺伝性）血球貪食症候群の経過、敗血症ショックなどにみられるものにも共通している。これらの病態の背景には過剰な炎症性サイトカイン血症があり、結果として血球減少、内皮細胞障害と凝固線溶系活性化、細胞逸脱蛋白の上昇などが現れる。全身型 JIA からマクロファージ活性化症候群への移行を促す引き金因子は、ウイルス感染や薬剤などが報告されている。

血管の内皮傷害が進行し、その修復機転として凝固線溶系が活性化すると、凝固制御系（アンチトロンビン、活性化 protein C/protein S、トロンボモジュリンなど）の不全と相まって、血管内は凝固系優位に傾く。その結果、全身的に pre-DIC から DIC 状態へ移行し、PT/APTT 延長が認められ、出血傾向が認められるようになる。やがて腎不全（クレアチニンの上昇）、肝機能障害（ALT/総ビリルビン上昇）、腎障害（アミラーゼ上昇）が現出し、多臓器不全に至る。

## 3) 全身型若年性特発性関節炎の治療

全身型若年性特発性関節炎では、強い全身炎症に対して長期大量のステロイドの使用を余儀なくされ、肥満、成長障害、骨粗鬆症、椎体の圧迫骨折、大腿骨頭壊死、ステロイド性糖尿病などの副作用により、患児の生活は極めて制限されていた。

1990 年代に全身型 JIA は IL-6 が先導的サイトカインであることが報告され、発熱の 2 時間前には血中の IL-6 がピークに達し、IL-6 の下降に伴い解熱を認めることも明らかになった<sup>29)</sup>。わが国で開発された抗 IL-6 受容体・モノクローナル抗体 (tocilizumab) を、本症の患児に「治験外使用」にて適用し、著しい抗炎症効果を認めたことから第二相、第三相臨床試験を経て 2008 年、tocilizumab はわが国において世界に先駆けて承認されることとなった<sup>30)</sup>。

### (1) Tocilizumab 療法（抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体）

IL-6 は、可溶性 IL-6 受容体および細胞膜結合型 IL-6 受容体と複合体を形成し、この複合体が膜上の gp130 に結合して IL-6 機能を発揮する。したがって、tocilizumab は receptor antagonist のように受容体の IL-6 との結合部位をマスクし

て、IL-6 シグナルを遮断する<sup>31)</sup>。

Tocilizumab の抗炎症効果には著しいものがあり、活動性の全身型 JIA 患児に 8 mg/kg を投与した数時間後には解熱が得られ、だるさ、食思不振なども消失する。約 1 週間後には関節炎の改善を認め、この頃には CRP もほぼ正常化する。数カ月～数年にわたり 2 週間ごとの投与を繰り返すことで、JIA ACR 70 の改善率も約 90% に達する<sup>30)</sup>。すなわち、全身型 JIA では、全身炎症の先導的サイトカインは IL-6 であり、このことは抗 IL-6 受容体・モノクローナル抗体により IL-6 シグナルを遮断することで消炎に至ったことにより証明されたことになる。

## (2) Canakinumab 療法 (抗 IL-1 $\beta$ モノクローナル抗体)

IL-1 $\beta$  阻害薬として canakinumab が開発された<sup>32)</sup>。Canakinumab は IL-1 $\beta$  を標的としたヒト型 IgG モノクローナル抗体である。すでにアメリカ (FDA) とヨーロッパ (EMA) では、オーファンドラッグとして承認を受けている。最近、全身型 JIA に対しての臨床試験の結果が報告され、JIA ACR 70 が約 60% の症例で達成された<sup>33)</sup>。

全身型 JIA に対して tocilizumab と canakinumab が臨床試験を経て、その有用性が報告された。いずれも単一のサイトカイン、IL-6 または IL-1 $\beta$  のシグナルを遮断することで炎症を終息させたことになる。このことは、①全身型 JIA の全身炎症は双方が依存的に病態形成にかかわっている、②全身型 JIA には IL-6 が先導的サイトカインである例と、IL-1 $\beta$  が先導的サイトカインの場合とがあるが、臨床的なフェノタイプが極めて類似している、などが考えられる。実際に tocilizumab 治療中の症例で、全身炎症は抑制されているものの関節破壊が進行する例があること、canakinumab 療法により JIA ACR 70 を達成できるのは約 60% であることなどから、IL-6 がより病態形成にかかわっている症例と、IL-1 $\beta$  が優位である症例とがあることを推察させる。今後、tocilizumab, canakinumab それぞれで十分な効果が得られない例に対し switching によりどのような変化が認められるかを検討する必要がある。マクロファージ活性化症候群については、今後、網羅的

に炎症性サイトカインを遮断する方法を導入すること、例えば NF- $\kappa$ B 遮断薬の開発が課題であろう。

## 2. クリオピリン関連周期性発熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS) と抗 IL-1 $\beta$ モノクローナル抗体療法

### 1) 臨床症状と検査所見の変化

CAPS は、臨床的には周期性発熱とともにじん麻疹様皮疹、中枢神経炎症、関節症状を呈し、長期経過でアミロイドーシスなど持続的な炎症のためにさまざまな臨床症状を呈する。CAPS は、臨床症状の重篤度により家族性寒冷自己炎症症候群 (familial cold autoinflammatory syndrome : FCAS), Muckle-Wells 症候群 (MWS), 新生児発症多臓器炎症疾患 (neonatal-onset multisystem inflammatory disease : NOMID) の 3 症候群が含まれるが、いずれも CIASI 遺伝子の変異による疾患である<sup>34)</sup>。わが国では推定約 100 例の患者が存在するが、未診断例も多いと思われる。

FCAS はしばしば出生直後より発症し、95% は生後 6 カ月までに発症する。臨床症状はじん麻疹様皮疹が主体で、四肢に始まり体幹に広がる。発熱、関節痛、結膜炎、消化器症状、発汗、頭痛などを伴う。アミロイドーシスの併発は少なく、2～4% である。

MWS は中等度の重症度であり、発症年齢は比較的高く青年期の発症が多い。突然の発熱で始まり、皮疹、関節炎・痛、筋痛、頭痛、結膜炎、上強膜炎、ブドウ膜炎などを伴う。発熱発作はほぼ 3 日間持続する。50～70% は聴覚神経の障害による難聴、聴覚損失に至る。アミロイドーシスへの進展は約 25% である。CIASI 遺伝子の変異が検出されるのは、65～75% である。

NOMID は CAPS のなかでは最も重篤な症候群である。発症は出生と同時に、出生後数週間のうちである。毎日のように発熱とじん麻疹様皮疹が現れる。慢性無菌性髄膜炎により易刺激性、嘔吐、頭痛を繰り返す。成長するにつれ神経障害は進行し、水頭症、発達障害、知的障害、聴覚障害が進行する。眼科的所見は結膜炎、ブドウ膜炎、視神経乳頭炎を認め、視覚障害に至る。骨・軟骨の発

育異常により、2歳頃までに著しい関節障害が進行する。関節は変形して疼痛も加わり歩行不能となる。CAPSの3症候群のうちNOMIDは予後が最も悪く、約20%は20歳までに死亡し、他はアミロイドーシスに進展する。この遺伝子の変異が検出されるのは50~60%程度である。

## 2) CIAS-1 遺伝子の変異と IL-1 $\beta$ により形成される病態

CAPSは、細胞内センサーの一つであるNLRP3のcryopyrin蛋白(CIAS1遺伝子)に変異を生じた疾患である<sup>34)</sup>。

NLRP3蛋白はPAMPsやDAPMsの刺激を受けるとinflammasomeを形成する。一方で、Toll-like receptorから入った刺激はIL-1 $\beta$ 、IL-18の前駆体であるpro-IL-1 $\beta$ とpro-IL-18を産生するが、inflammasome上で活性化されたcasapase-1はこのpro-IL-1 $\beta$ とpro-IL-18を分泌型のIL-1 $\beta$ とIL-18に転換する。細胞外に分泌されたIL-1 $\beta$ は、IL-1レセプターに結合して炎症を惹起することになる<sup>35)</sup>。遺伝子変異によるNLRP3蛋白の変化は、inflammasomeを常に活性化した状態に保ち、IL-1 $\beta$ 、IL-18を産生・分泌することになる。CAPSはこのように過剰なIL-1 $\beta$ により炎症病態が形成される疾患である。

しかし、FCAS、MWS、NOMIDはいずれもCIAS1遺伝子の変異による疾患であるが、なぜ重症度に差が生じるのかについては依然解明されていない。また、NOMIDにおける慢性髄膜炎は、その他の中枢神経症状の基盤をなす病態であるが、なぜ慢性髄膜炎を生じるのかについての検討はこれまで行われていない。Canakinumabの投与開始年齢により諸症状に対する効果はさまざまであると思われるが、今後の検討に委ねられている。

## 3) Canakinumab 療法 (IL-1 $\beta$ 阻害療法)

わが国におけるCAPSに対するcanakinumabの臨床試験の結果、canakinumab初回投与後4週間以内および24週間以内に完全寛解に至った割合はそれぞれ89.5%、94.7%と著しい効果を得た。特に皮膚症状、頭痛、結膜炎、疲労感などの改善は極めて著しかった。中枢神経系障害の寛解は投与開始8日までに33.3%に認められ、最終受診時には75.0%に達した。また全例で、初回投与後14

日以内にCRP、血清アミロイドAの低下をみた<sup>36)</sup>。

CAPSにおいては、過剰なIL-1 $\beta$ を抗IL-1 $\beta$ モノクローナル抗体により阻止することで全身炎症の消褪を得たことから、先導的サイトカインはIL-1 $\beta$ であることを証明したことになる。CAPSの諸症状は過剰なIL-1 $\beta$ により生じていたと考えられ、今後は関節症にかかわるIL-1 $\beta$ の役割、すなわち成長軟骨板とIL-1 $\beta$ 、関節滑膜においても過剰なIL-1 $\beta$ 産生が行われているかなどについての研究が進められるべきであろう。また、慢性髄膜炎のメカニズムとしてmicrogliaもCIAS-1遺伝子の変異があるのか、microgliaが過剰なIL-1 $\beta$ の産生を行っており、そのことが慢性髄膜炎を形成していないかなど、検討されるべき課題は多い。

## 3. 川崎病と抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体療法

### 1) 症状の特徴と検査所見のみかた

川崎病は約2週間の経過で終息する急性炎症性疾患である。臨床症状は、持続する発熱、皮疹、手足末端の硬性浮腫、眼球充血、頸部リンパ節の腫大、口唇発赤と亀裂・出血、莓舌、BCG接種痕の発赤・潰瘍化などが経過を追って重層的に出現し、臨床像が完成する。一つひとつの症状の病態的な根拠は明らかで、発熱、皮疹は炎症性サイトカイン(IL-6+IL-1 $\beta$ )による反応であり、眼球充血(眼球表面の血管の怒張)は血管炎の表現であり、手足の硬性浮腫は中型血管の内皮細胞機能破綻による血漿成分の血管外漏出の結果である<sup>37)</sup>。また、BCG接種痕は、起炎因子とBCG菌との抗原交差性による遅延型過敏反応の結果である<sup>38)</sup>。発病約11~13日後には皮膚・爪境界域から膜様落屑が始まり、この所見をもって診断が確定する。経過中、全身の血管炎の結果として発症10日以降に冠動脈病変が進行するが、炎症の激しい例では発症7日頃より冠動脈変化を生じる例もある。

経過中の血液検査所見も特有の経過をとる。白血球数は10,000~15,000/ $\mu$ l以上になり、好中球が70%以上、しばしば80~90%に達する。左方移動は認めず、過分葉を呈する分葉核好中球が好中球分画のほとんどを占める。このような好中球

分画の特徴は、高安病や結節性多発動脈炎など他の全身性血管炎でしばしばみられ、川崎病においても感染症ではなく血管炎を示唆している。FDP-E は 200~500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  程度には上昇し（正常値 < 60  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）、血管内皮細胞の破綻を示している。FDP や D-ダイマーの値は血管内皮の破壊範囲の面積を表すが<sup>39)</sup>、恐らくは川崎病の血管炎部位が中型血管に比較的限局されているために FDP も D-ダイマーも著増することはないであろう。病日が進むにつれアルブミンが低下し、しばしば 2 g/dl 以下となるが、手足末端の硬性浮腫の進行に一致する。CRP、血清アミロイド A の上昇は血中の IL-1 $\beta$  と IL-6 の上昇を反映しており、LDH 300~500 IU/l 程度の上昇は過成熟した好中球の崩壊、内皮細胞の破壊、その他の臓器・細胞障害を示している。

## 2) 川崎病の治療

川崎病の治療は時代ごとに変遷をたどっているが、1991 年に Newburger らが示した大量  $\gamma$  グロブリン (IVGG) 療法が現在では第一選択となっている<sup>40)</sup>。IVGG は過剰な炎症性サイトカインを均衡のとれたものに調節する役割を担っていると考えられる。しかし、依然として冠動脈病変を併発する例は多く、IVGG 追加療法を行っても 5~10% の例で冠動脈障害を残す。このため、IVGG 不応例に対してメチルプレドニゾロンパルス療法を含むステロイド療法が報告されているが<sup>41)</sup>、meta-analysis によるとその効果は疑問である<sup>42)</sup>。その他、活性化された好中球からのエラスターゼ放出を阻害し、エラスターゼ活性を抑制するウリナスタチン療法<sup>43)</sup>などが報告されているが、これも補完的治療としては有用であるが、病態に即した治療法とは言い難い。

## 3) 血漿交換療法

川崎病の炎症病態が、炎症性サイトカインが中心となり形成されていくのであれば、治療戦略的にはそのサイトカインを網羅的に除去し、あるいは種々のサイトカインのうち先導的なものを特異的に除去する方法が理に適っている。前者が血漿交換療法であり、後者が生物学的製剤による抗サイトカイン・モノクローナル抗体療法である。

IVGG 追加療法後に発熱や臨床症状が持続し、

IVGG 追加療法実施後 24 時間以内に 38°C 以上の再発熱を認めた例は、約 70% の確率で冠動脈障害を生じる<sup>44)</sup>。しかし、当科での血漿交換を行った 119 例の解析から、血漿交換療法を発症後冠動脈瘤が形成される前に実施すれば、ほとんどの例で冠動脈変化は起こさずに経過するが、すでに巨大冠動脈瘤を形成してしまった例には効果は乏しいことが判明した。

## 4) Infliximab 療法 (TNF $\alpha$ 阻害療法)

Infliximab はヒトとマウスのキメラ型モノクローナル抗体で、TNF- $\alpha$  に直接結合してその機能を阻害する。TNF- $\alpha$  の生物学的機能は、① IL-1 $\beta$  や IL-6 などの他の炎症性サイトカインを誘導する、② 血管内皮細胞に働いて血管透過性を増強し、血流より組織へ白血球の遊走を促す、③ 内皮細胞表面に E-selectin などの接着因子の発現を促し、その放出を増強する、④ 細胞膜上の TNF $\alpha$  受容体に結合し、ミトコンドリア透過性転換機能により細胞を apoptosis に導く、⑤ 網内系においてフェリチンの産生を促す、⑥ lipoprotein lipase 活性を阻害し、脂質代謝に影響を与える、などが知られている。また、ヒトにおいて infliximab の投与は関節リウマチ、関節型若年性特発性関節炎の滑膜炎を終息に向かわせることから、これらの疾患とクローン病、強直性脊椎炎、乾癬、潰瘍性大腸炎などの慢性炎症性疾患の治療薬としての適用が承認されている。

Burns らの報告によると、川崎病の IVGG 不応例に対して infliximab を用いた 16 例では<sup>45)</sup>、発症後 11 日以内に infliximab を投与された例は冠動脈変化はなく、一方、冠動脈変化をきたした例は発症 11 日以降に infliximab を投与されており、早期投与の重要性が強調された。その後の前方視的臨床試験でも infliximab の著しい効果を確認した。

そこで当科では、IVGG 追加療法に不応の川崎病 76 例を対象に infliximab の open-label 臨床試験を実施した<sup>46)</sup>。この臨床試験の特徴は、2 回の IVGG 療法に不応で、かつ infliximab 不応例には血漿交換療法を救済的治療として加えるところにあった。その結果、難治例も含めて発症後 10 日以内に IVGG→infliximab→血漿交換療法という、

順序立った治療方式を開始し、完結することにより川崎病の冠動脈障害をほぼ完全に防止することが可能になった。また、infiximab はモノクローナル抗体であり、体内で標的となるのは TNF $\alpha$  分子のみである。したがって、川崎病における複雑な炎症病態は、TNF $\alpha$  を先導的サイトカインとして進行していることが判明した。

以上より、川崎病では、急性炎症にかかわる炎症性サイトカインを網羅的に（血漿交換療法）、あるいは先導的サイトカインを血中から除去する（infiximab）ことにより、炎症を終息に導くことができた。したがって、川崎病は、炎症性サイトカインの急速な過剰状態により形成されている病態であることが改めて明らかになった。自然免疫系の活性化を促す要因が本来の「川崎病の原因」であるが、現時点ではその原因は不明である。炎症の引き金は PAMPs または DAMPs の 2 つである。細菌感染が起こり、PAMPs として炎症が惹起されると同時に、その菌体構成蛋白、HSP-65<sup>47)</sup>、HMGB-1、S100 などの DAMPs が別ルートで炎症の引き金となり、さらに炎症性サイトカイン産生の制御機能の異常がかかわり、全体として炎症性サイトカインの過剰状態が現出すると考えている。

## VII. 炎症と小児疾患～今後の研究への期待

炎症は、炎症性サイトカインにより生じる。炎症性サイトカインは、本来は生体防御機能を担っているが、サイトカイン・ストーム状態では、病態形成にかかわることがある。その代表的な疾患が川崎病、全身型 JIA、CAPS である。これらの疾患では、もちろん種々の炎症性サイトカインの産生があり、相互に産生を誘導する仕組みも判明しているが、実際には疾患に特有な「先導的サイトカイン」があり、そのサイトカインを阻害することで、炎症を終息に持ち込むことができることを、今回、急性炎症性疾患である川崎病、IL-6 の過剰が病態形成にかかわっている全身型 JIA、単一の遺伝子変異により IL-1 $\beta$  過剰症となる CAPS を、過剰なサイトカインが病態を形成する疾患のモデルとして俯瞰してきた。いずれも先導的サイトカインをモノクローナル抗体で阻害することによ

り、炎症の鎮静化をみた。

しかし、一方で、関節リウマチなど極めて複雑な慢性経過をとる炎症病態も存在する。関節リウマチの関節炎は TNF- $\alpha$  阻害薬も、IL-6 阻害薬も、また IL-1 $\beta$  阻害薬も一定の効果を認める。ここから推察される病態は、それぞれの炎症性サイトカインが相互に働きかけて形成される炎症病態で、種々の炎症性サイトカインが相互に高め合い、悪循環 vicious cycle を形成する。したがって、TNF $\alpha$  阻害薬も、IL-6 阻害薬、IL-1 $\beta$  阻害薬も、この悪循環を断ち炎症は終息に向かう。

ところで、川崎病、全身型 JIA、CAPS に対する炎症性サイトカイン阻害療法を通じて、生物学的には炎症性サイトカインが病態形成に直接かかわる疾患が存在することが明らかになった。これらの疾患を「自己免疫疾患」に対して「自己炎症疾患」と呼ぶことを提案したい（表 2）。両者は、担当細胞（樹状細胞/マクロファージ 対 リンパ球）、刺激因子（PAMPs/DAMPs 対 抗原）、受容体（TLR/NOD/MDA5/RIG-I 対 TCR）、遺伝子産物（I 型 IFN/炎症性サイトカイン 対 自己抗体）など、さまざまな点で異なる。なお、自己免疫疾患においても自然免疫系（炎症）が、適応免疫の作働前に重要な役割を果たしているとの報告が相次いでいる。炎症という病態形成には、疾患感受性という遺伝的背景に加えて、シグナル伝達に必須の分子の polymorphism がかかわっているという最近の考え方がある。自己免疫疾患についても、炎症を基盤に生じていることが報告されつつある。

生物学的製剤による炎症性サイトカイン阻害療法は、原理的には産生され放出された個々のサイトカインを中和する方法であり、対症療法の一つにすぎない。自然免疫系のメカニズムのなかには、個々のサイトカインの発現量や発現順序、その制御システムが存在するはずで、最終的にはその制御システムを調節する技術が確立されれば疾患管理もさらに容易になると思われる。炎症は小児期のほとんどの疾患、すなわち感染症、アレルギー性疾患、リウマチ性疾患、低出生体重児の出生などにかかわる病態である。今後この分野の研究の進歩を期待したい。

表 2 自己炎症性疾患と自己免疫性疾患の相違点

	自己炎症疾患	自己免疫疾患
疾患原理	自然免疫系の調節不全	適応免疫系の諸段階の変異
担当細胞	樹状細胞 単球・マクロファージ 好中球	CD4 <sup>+</sup> T 細胞→Th1, Th2, Th17, Treg CD8 <sup>+</sup> T 細胞→組織・細胞障害 マクロファージ, B 細胞
活性化刺激	DAMPs, PAMPs	抗原
受容体	TLR/MDA5/RIG-I/NLR	TCR
反応特異性	網羅的・パターン認識	MHC-restricted・抗原特異的認識
遺伝子産物	I 型 IFN/炎症性サイトカイン	抗体 (自己抗体)
遺伝子変異 代表的疾患	先天性自然免疫不全症 自己炎症症候群 周期性発熱症候群 慢性再発性多巣性骨髄炎 全身型若年性特発性関節炎 川崎病, ペーチェット病など	先天性免疫不全症 自己免疫疾患 全身性エリテマトーデス 若年性皮膚筋炎 シェーグレン症候群 全身性皮膚硬化症など
治療	抗炎症療法 (ステロイド少量) サイトカイン除去療法 (PE) サイトカイン遮断療法 (生物学的製剤)	免疫抑制療法 (ステロイド大量) 自己抗体除去 (PE) T 細胞・B 細胞標的療法 免疫抑制剤治療

謝辞：数々の新薬の臨床試験を進めてくださった横浜市立大学小児科の諸氏，臨床試験にともに参加いただいた施設の小児科医に深謝いたします。

## 文 献

- Picard C, Casanova J-L, Puel A : Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or Ikb $\alpha$  deficiency. Clin Microbiol Rev 24 : 490-497, 2011
- Conley ME, Notarangelo LD, Casanova J-L : Definition of primary immunodeficiency in 2011 : a “trialogue” among friends. Ann NY Acad Sci 1238 : 1-6, 2011
- Takeuchi O, Akira S : Pattern recognition receptors and inflammation. Cell 140 : 805-820, 2010
- Szyper-Kravitz M : The hemophagocytic syndrome/macrophage activation syndrome : a final common pathway of a cytokine storm. Isr Med Assoc J 11 : 633-634, 2009
- Burns JC, Song Y, Bujold M, et al : Immune-modulation in Kawasaki disease patients treated with infliximab and intravenous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 174 : 337-344, 2013
- Kahn PJ : Juvenile idiopathic arthritis : what the clinician needs to know. Bull Hosp Jt Dis 71 : 194-199, 2013
- Pedra JHF, Cassel SL, Sutterwala FS : Sensing pathogens and danger signals by the inflammasome. Curr Opin Immunol 21 : 10-16, 2009
- Wiley JS, Sluyter R, Gu BJ, et al : The human P2X7 receptor and its role in innate immunity. Tissue Antigens 78 : 321-332, 2011
- Harden LM, du Plessis I, Poole S, et al : Interleukin-6 and leptin mediate lipopolysaccharide-induced fever and sickness behavior. Physiol Behav 89 : 146-155, 2006
- Harden LM, du Plessis I, Poole S, et al : Interleukin (IL)-6 and IL-1 beta act synergistically within the brain to induce sickness behavior and fever in rats. Brain Behav Immun 22 : 838-849, 2008
- Yoshizaki K : Pathogenic role of IL-6 combined with THF-alpha or IL-1 in the induction of acute phase proteins SAA and CRP in chronic inflammatory diseases. Adv Exp Med Biol 691 : 141-150, 2011
- Ganz T, Nemeth E : Iron sequestration and anemia of inflammation. Semin Hemotol 46 : 387-

- 393, 2009
- 13) Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, et al : An animal model of hemophagocytic lymphocytosis (HLH) : CD8+ T cells and IFN $\gamma$  are essential for the disorder. *Blood* 104 : 735-743, 2004
  - 14) Tafani M, Schneider TG, Pastorino GJ, et al : Cytochrome c-dependent activation of caspase-3 by tumor necrosis factor required induction of the mitochondrial permeability transition. *Am J Pathol* 156 : 2111-2121, 2000
  - 15) Levi M, ten Cate H, van der Poll T : Endothelium : interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 30 : S220-S224, 2002
  - 16) Arend WP : Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol* 54 : 167-227, 1993
  - 17) Naudé PJ, den Boer JA, Luiten PG, et al : Tumor necrosis factor receptor cross-talk. *FEBS J* 278 : 888-898, 2011
  - 18) Galun E, Rose-John S : The regenerative activity of interleukin-6. *Methods Mol Biol* 982 : 59-77, 2013
  - 19) Löwenberg EC, Meijers JCM, Levi M : Platelet-vessel wall interaction in health and disease. *Neth J Med* 68 : 242-251, 2010
  - 20) Costa E, Rocha S, Rocha-Pereira P, et al : Cross-talk between inflammation, coagulation/fibrinolysis and vascular access in hemodialysis patients. *J Vasc Access* 9 : 248-253, 2008
  - 21) Zoller EE, Lykens JE, Terrell CE, et al : Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. *J Exp Med* 208 : 1203-1214, 2011
  - 22) Caso F, Rigante D, Vitale A, et al : Monogenic autoinflammatory syndromes : state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol* 2013 : 513782, 2013 doi : 10.1155/2013/513782.
  - 23) Arima K, Kinoshita A, Mishima H, et al : Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakaji-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 108 : 14914-14919, 2011
  - 24) Grom AA : Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphocytosis : the same entities? *Curr Opin Rheumatol* 15 : 587-590, 2003
  - 25) Bradham CA, Qian T, Streetz K, et al : The mitochondrial permeability transition is required for tumor necrosis alpha-mediated apoptosis and cytochrome c release. *Mol Cell Biol* 18 : 6353-6364, 1998
  - 26) Aleksandrowitz P, Wolf K, Falzarano D, et al : Viral haemorrhagic fever and vascular alterations. *Hämostaseologie* 28 : 77-84, 2008
  - 27) Takahashi A, Mori M, Naruto T, et al : The role of heme oxygenase-1 in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 19 : 302-308, 2009
  - 28) Castillo L, Carcillo J : Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med* 10 : 387-392, 2009
  - 29) De Benedetti F, Massa A, Robbioni P, et al : Correlation of interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in patients with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 52 : 687-693, 2005
  - 30) Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al : Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis : a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 371 : 998-1006, 2008
  - 31) Hirota H, Yoshida K, Kishimoto T, et al : Continuous activation of gp130, a signal-transducing receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 4862-4866, 1995
  - 32) Dhimolea E : Canakinumab. *MAB* 2 : 3-13, 2010
  - 33) Ruperto N, Brunner HI, Quarter P, et al : Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 367 : 2396-2406, 2012
  - 34) Yu JR, Leslie KS : Cryopyrin-associated periodic syndrome : an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep* 11 : 12-20, 2011
  - 35) Goldbach-Mansky R : Immunology in clinic review series ; focus on autoinflammatory diseases : update on monogenic autoinflammatory diseases

- es : the role of interleukin (IL)-1 and an emerging role for cytokines beyond IL-1. *Clin Exp Immunol* 167 (3) : 391-404, 2012
- 36) Imagawa T, Nishikomori R, Tanaka H, et al : Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol* 31 : 302-309, 2013
- 37) Takahashi K, Ohraseki T, Yokouchi Y, et al : Kawasaki disease as a systemic vasculitis in childhood. *Ann Vasc dis* 3 : 173-181, 2010
- 38) Weinstein M : Inflammation at a previous inoculation site : an unusual presentation of Kawasaki disease. *CMAJ* 174 (4) : 459-460, 2006
- 39) Levi M : The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hämostaseologie* 30 : 10-16, 2010
- 40) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al : A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 324 : 1633-1639, 1991
- 41) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al : Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 356 : 663-675, 2007
- 42) Reindel R, Shulman ST : Paediatric rheumatology : Corticosteroids as primary therapy in Kawasaki disease. *Nat Rev Rheumatol* 8 : 373-374, 2012
- 43) Kanai T, Ishiwata T, Kobayashi T, et al : Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease : a retrospective study. *Circulation* 124 : 2822-2828, 2011
- 44) Mori M, Imagawa T, Yasui K, et al : Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *J Padiatr* 137 : 177-180, 2000
- 45) Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al : Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Padiatr* 146 : 662-667, 2005
- 46) Mori M, Imagawa T, Hara R, et al : Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy : report of an open-label case series. *J Rheumatol* 39 : 864-867, 2012
- 47) Yokota S, Tsubaki K, Kuriyama T, et al : Presence in Kawasaki disease of antibodies to Mycobacterial heat-shock protein HSP65 and autoantibodies to epitopes of human HSP65 cognate antigen. *Clin Immunol Immunopathol* 67 : 163-170, 2003

\* \* \*