

ウイルス性心筋炎に対する免疫グロブリン療法 ～母子感染看護の視点から～

高松奈美¹，塚田トキエ²，馬竹美穂³，今西信子⁴，美善郁代⁵，落合 宏⁴

¹ 富山医科薬科大学大学院医学系研究科看護学専攻修士課程医学部看護学科

² 富山医科薬科大学医学部看護学科母性看護学「講座臨床看護学（現 聖隷学園浜松衛生短期大学）」

³ 富山医科薬科大学附属病院看護部

⁴ 富山医科薬科大学医学部看護学科人間科学講座

⁵ 名古屋大学附属病院看護部

要 旨

ヒト免疫グロブリン（h-Ig）投与効果をマウスウイルス性心筋炎モデルで検討した。使用したh-Igの4ロットには、コクサッキーB3ウイルス（CB3V）に対する抗体は検出されたが、マウス脳心筋炎ウイルス（EMCV）に対する抗体は検出されなかった。感染マウスに4ロットを混合し毎日1回、1g/Kgを種々の期間投与した。CB3V感染マウスの場合、全2週、前半1週あるいは後半1週のいずれの投与群においても、生残率に有意な改善は得られなかったが、14日の心病理に有意な改善を認め、かつ心ウイルス量も検出限界以下であった。一方、EMCV感染マウスへの4週連続投与により、心病理と生残率の有意な改善に加え、血中の炎症性サイトカインレベルの低下が認められた。これらの結果から、本剤は、単に抗体によるウイルス中和作用のみならず抗炎症性サイトカイン作用を有し、心筋炎の進展を抑制していることが示唆された。免疫機能が未熟な小児を対象とした母子看護の視点、また種々の感染症に遭遇する機会の多い医療従事者として、このような薬剤の存在とその有用性を認識しておくことは重要と考えられた。

キーワード

ヒト免疫グロブリン，ウイルス性心筋炎，中和抗体，炎症性サイトカイン，母子看護

序

小児期，特に乳幼児期は感染症の罹患頻度が高く，またその種類も多彩である¹⁾。この時期に，細菌やウイルスによる初感染を受けやすい理由として，第一に，生後6ヶ月を過ぎた時期では，まだ自身の免疫機能が未熟であるうえに母親からの移行抗体の作用が減少すること，第二に外で遊ぶ機会が増えたり，保育園，幼稚園などの集団施設に通うことで，感染の機会が増すことが挙げられる¹⁾。小児科領域におけるウイルス感染症に限定

してみると，日常診療で遭遇する頻度が高いものとして，下痢症がある。次いで麻疹，風疹，水痘，単純疱疹，コクサッキーウイルス感染症等で代表される発疹を伴うウイルス感染症や無菌性髄膜炎があげられている²⁾。

コクサッキーウイルスは，ピコルナウイルス科に属する小型RNAウイルスであり，生物学的性状から，AとB型に大別され，さらに現在A型は23型，B型は6型と細かに分類されている³⁾。しかも，各型が，それぞれ独自の病原性を示し，結果として，小児期疾患として，ヘルパンギーナ，

発疹性口内炎，手足口病，急性リンパ節炎，発疹症等実に多彩な病像を呈する^{3,4)}。さらに，心筋炎，心膜炎，膵炎の原因としても注目されており，特に，心筋炎では，起炎ウイルスとして本ウイルスが最多であり，心移植の対象となっている拡張型心筋症の誘因の一つとされている⁵⁻⁸⁾。このように，コクサッキーウイルス感染症は，小児期にとどまらず成人期にわたってポピュラーで，かつ医学的に重要な疾患を含んでいる，コクサッキーウイルス感染予防のためのワクチンはまだ開発されていない現状と，免疫機能も未熟である小児を対象とする小児・母子看護の視点からみると決して無視できないものと考えられる。

免疫グロブリン (immunoglobulin: Ig) は，抗体として体液中に存在し，生体内において各種病原体に特異的に結合し，貪食細胞や補体と協力し，その活性を失わせたり排除に有効に作用し，生体防御に中心的役割を果たしている⁹⁾。従って，その欠如や不活化は易感染性や重篤化に直結する問題である。ヒト Ig (h-Ig) 製剤は，プールヒト血清よりエタノール沈殿法で精製した Ig 分画を凍結乾燥したものである。Ig には，生化学的性状により，5 種のサブクラス (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE) に分類されている⁹⁾。h-Ig の主要成分は IgG であるが，微量ながら他サブクラスも含む濃縮抗体製剤である。h-Ig は血液製剤の一つであり，血液介在性 HIV 感染の問題になったことから，その安全性には，格段の注意が払われており，細菌毒素 (TSST, エンドトキシン) や HIV, B/C 型肝炎ウイルスの遺伝子検査が予めなされている。また，ロット別に含有する抗体の力価を，細菌では MRSA, 腸球菌，ペニシリン耐性肺炎レンサ球菌，緑膿菌，百日咳菌，またウイルスでは麻疹，風疹，単純疱疹，サイトメガロ，水痘・带状疱疹，EB, HHV-6, アデノ (1, 3, 7, 11 型)，コクサッキー (A9, 10, 16, B3, 5 型)，エコー 71 型，RS, ヒトパルボ B19, インフルエンザ (A ソ連，香港型，B 型)，パラインフルエンザ (1-3 型) を対象に明示されている。平成 9 年度厚生省薬事工業生産動態統計によれば，h-Ig の生産量は，総医薬品生産の 3.7% を占め，この数字はほぼビタミン剤のそれと匹敵するものであった。受動

免疫として h-Ig 投与には，持続期間は短いが即効性という利点があることから，臨床の場で使用され，このような数字に反映されているものと思われる。一般的には，h-Ig は無 γ -グロブリン血症，重症筋無力症，突発性血小板減少症，種々手術前の大量点滴療法，あるいは病因不明である川崎病の急性期や重症感染症における補助療法 (抗生物質との併用) として適用されている¹⁰⁻¹³⁾。

このような背景の基に，今回マウスを用いコクサッキー B 3 ウイルス (CB3V) に加え，マウス脳心筋炎ウイルス (EMCV) 性心筋炎モデルへに投与を試み，その効果と作用機序の一端を考察したので報告する。

材料と方法

1. h-Ig

h-Ig 製剤 (ベニロン-1, 帝人) の 4 ロットを滅菌リン酸緩衝食塩水 (PBS) に溶解し，ロット別あるいは混合し適宜 PBS で希釈して用いた。

2. 細胞とウイルス

アフリカミドリザル腎由来 Vero 細胞を 6% 牛胎仔血清加 minimal essential medium (MEM) を用い 37°C で炭酸ガス培養器で単層になるまで培養し，ウイルス増殖と定量に用いた。ウイルスは，CB3V は Nancy 株 (マウス心筋炎惹起性) と EMCV は M 株を用いた^{14, 15)}。

3. ウイルスの定量と h-Ig の抗ウイルス抗体活性の測定

6 穴プレートを用い，単層を形成した細胞に，適宜希釈したウイルス含有液を接種し，室温 1 時間吸着させた。その後，1% メチルセルロース加 MEM を重曹し，細胞培養と同じ条件下で 48 時間培養した。倒立顕微鏡でブラック形成を確認後，メタノール・酢酸混合液 (3:1) で 30 分固定し，クリスタル紫で染色を行い，ブラック数を算定し，ブラック形成単位 (PFU) として表現した^{14, 15)}。

抗体活性の測定に際しては，種々濃度の h-Ig と適宜希釈したウイルス液を混合し，37°C，1 時間反応後，上記同様にブラック測定を行った。抗

体活性は、h-Ig 未処置ウイルス液を接種した対照ブラック数に対するの比 (%) として表現した。

4. CB3V 心筋炎マウスへの h-Ig 投与と効果判定
C3H/He マウス (雄, 3 週齢) 45 匹に, 1,000 PFU/0.1 ml の CB3V を腹腔内に接種し心筋炎モデルを作製した¹⁴⁾。ウイルス接種後, h-Ig (1 g/Kg/0.5ml/日) を, 下記 I ~ IV の実験群別を設定し, 1 日 1 回腹腔内投与した。

I 群 (対照群): 2 週間, 1 日 1 回, 0.5ml の PBS を腹腔内投与。

II 群 (全投与群): 2 週間, h-Ig を投与。

III 群 (前半投与群): 感染直後から 1 週間投与し, 後半 1 週間は PBS を投与。

IV 群 (後半投与群): ③群とは逆に前半 1 週間は PBS を投与し, 後半 1 週間は h-Ig 投与。

h-Ig 投与の効果判定は, 下記項目を指標にして判定した。

①生残率: 毎日マウスを観察し, 生残率を記録した。

②心病理 (壊死と細胞浸潤): 感染後 7 日目に, I と II 群から各 3 匹をエーテル麻酔下で屠殺し, 実験終了時には 4 群の生残マウス全てを同様に屠殺し心臓を摘出した。摘出に際し, 肉眼的に心筋壊死の程度を観察し, 0 (壊死無し) ~ 4 (広範囲壊死) の 4 段階にスコア化し, 半定量化した¹³⁾。摘出心臓は, 短軸に 2 分割し, 1 片を常法に従い, ヘマトキシリン・エオジン染色組織標本作製した。標本を鏡検し, 細胞浸潤の程度を, 0 (浸潤無し) ~ 4 (顕著な細胞浸潤) にスコア化した¹⁵⁾。一実験区に最低 3 匹を用い, スコアの平均値 ± SD を求め有意差を検討した。

5. EMCV 心筋炎マウスへの h-Ig 投与と効果判定

C3H/He マウス (雄, 5 週齢) 72 匹に, 1,000 PFU/0.1ml の EMCV を腹腔内接種し, 心筋炎モデルを作製した¹⁵⁾。ウイルス接種後 2 週間は区切りとし, 前半を急性期 (実験 I), 後半を慢性期 (実験 II) とし, 各々 h-Ig 投与群と PBS 投与対照群に分けた。投与法は, 上記 CB3V モデルと同じとした。h-Ig 投与の効果判定は, 下記項目を指

標にして判定した。

①生残率: 毎日マウスを観察し, 生残率を記録した。

②心病理 (壊死と細胞浸潤): 感染後 7 日目と 14 日目に実験 I の各群 13 匹をエーテル麻酔下で屠殺し, 実験終了時 (28 日目) には実験 II の各群で生残した全マウスを同様に屠殺し, 壊死と細胞浸潤の程度を CB3V モデル同様に検索した。

③血中炎症性サイトカインレベル: 屠殺時採取した血清中の腫瘍壊死因子 (TNF)- α , インターロイキン (IL)-1 β , IL-6, インターフェロン (IFN)- γ および macrophage inflammatory protein (MIP)-2 を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で測定した。各血清で 3 穴を用いて測定し, 平均値 ± SD を求め有意差を検討した。

結 果

1. h-Ig 中の抗 CB3V 抗体および抗 EMCV 抗体の検出

図 1 に示したように, CB3V の場合, 4 ロット間で多少の差はあったが, 全てのロットが, 濃度依存的にブラック数を減少させ, 抗 CB3V 抗体の存在が確認された。一方, EMCV の場合, h-Ig のロットと濃度に拘らずブラック数は対照と変わらず, 抗 EMCV 抗体は検出されなかった。このことは, EMCV はマウスのみで感染し, ヒトには感染しないことを反映していると考えられた。

2. C3HV 心筋炎モデルに対する h-Ig 投与の効果

1) 生残率: 図 2 に示したように, 対照群 (I 群) では, 2 日目からマウスは死にはじめ, 最終的に 14 日目の生残率は 76.8% (13/17 匹) であった。いっぽう, IV 群では 93.4% (14/15 匹), II 群では 100% (13/13 匹), また III 群でも 100% (13/13 匹) の生残率が得られた。いずれの投与群も, 対照群の生残率に対して改善傾向は認められたが, Kaplan-Meier 法による統計学的検討では有意差は得られなかった。

2) 心病理所見と心ウイルス量: 表 1 に示した

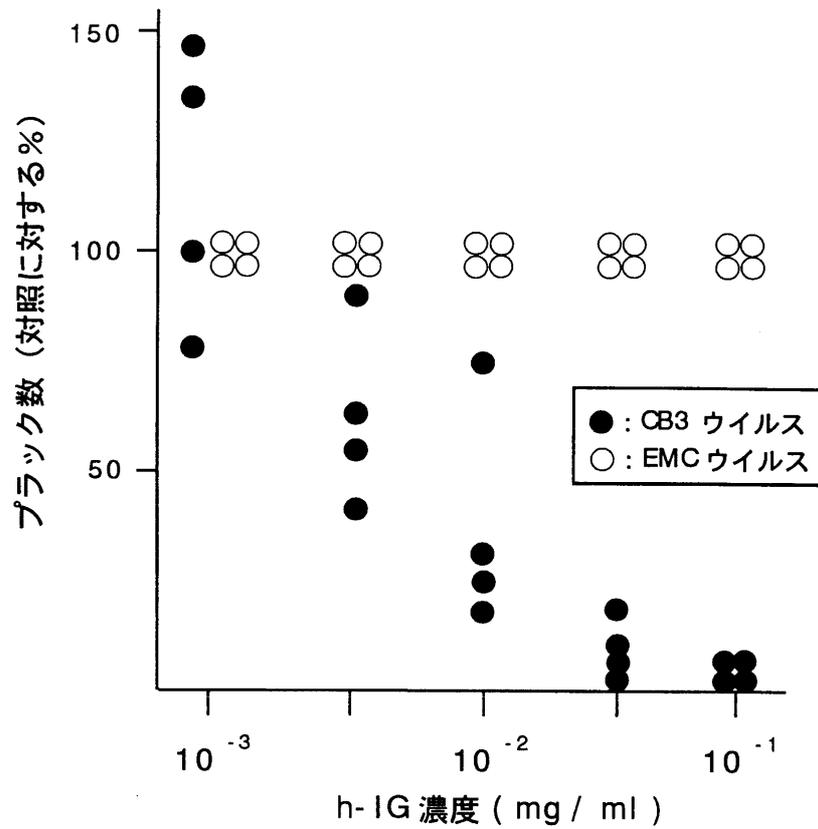


図1 h-IG (4ロット) の抗CB3およびEMCウィルス抗体活性 (プラック減少法による検討)

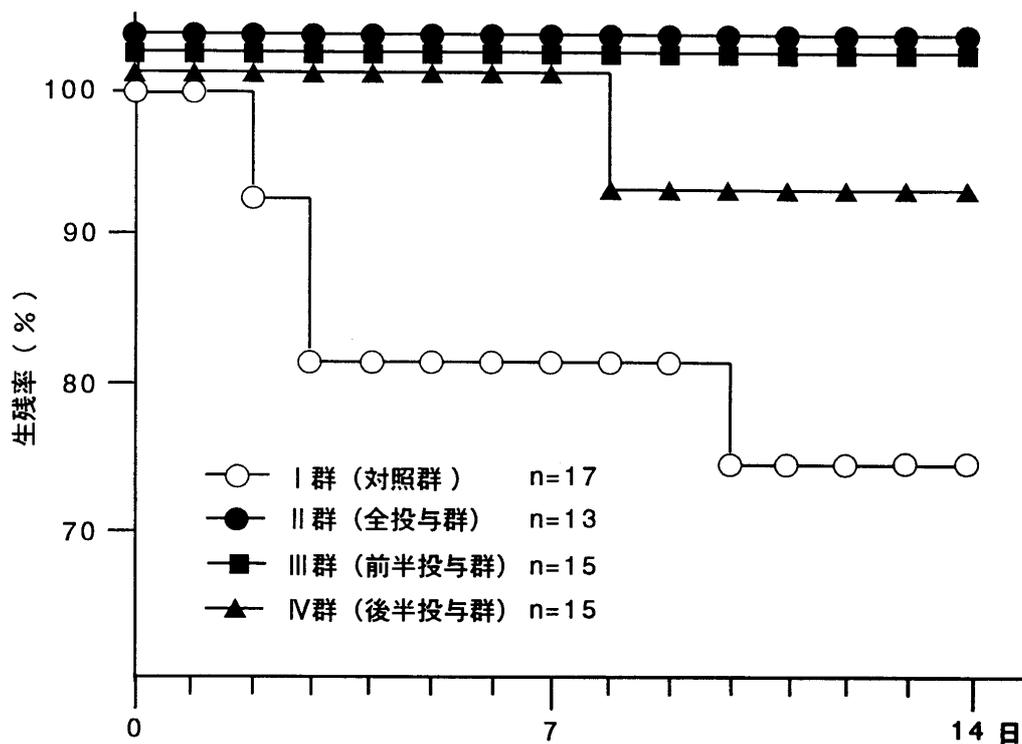


図2 h-IG 投与のCB3ウィルス感染マウスの生存率に及ぼす影響

表1 各CB3ウィルス感染実験群における心病理所見とウィルス

感染後 日数	実験群 (n)	心病理所見 (0~4)		
		肉眼所見 (壊死)	光学顕微鏡所見 (細胞浸潤)	ウィルス量 (Log ₁₀ PFU/g)
7	I (3)	3.00 ± 1.00	1.33 ± 0.58	7.6 ± 3.2
	II (3)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.0 ± 0.0
14	I (10)	2.67 ± 1.22	2.20 ± 1.36	4.3 ± 1.7
	II (5)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.0 ± 0.0
	III (15)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.0 ± 0.0
	IV (15)	1.31 ± 0.83	1.00 ± 0.96	0.0 ± 0.0

* : p<0.05, * : p<0.01 vs I群

ように、I群ではすでに7日目でかなりの程度の壊死(スコア3.00)と、細胞浸潤(スコア1.33)が認められた。壊死に関しては、14日目にスコアが2.67といくぶん改善していたが、細胞浸潤も、14日目はスコアが2.20とむしろ進行傾向が認められた。投与群をみると、II群ではいずれの時期でも壊死・細胞浸潤の両者とも認められなかった。III群では、14日目の観察では、群同様病理所見は観察されなかったが、IV群では軽度の心筋壊死(スコア1.31)と細胞浸潤(スコア1.00)が認められた。これらのスコアはII・III・IV群のいずれの群もI群に対し有意に低値であった。

心臓ウィルス量は、I群では、7日目に1g組織あたり、7.6Log₁₀PFUが検出され、また14日目にはウィルス量が減少したが、4.3Log₁₀PFUが検出された。一方、3投与群では、いずれの時期でも、ウィルス量は検出レベル以下であった。

3. EMCV心筋炎モデルに対するh-Ig投与の効果

1) 生残率: 図3に示したように、実験I未投与群は、7日目にマウスが死にはじめ、以後漸次60.0%(12/20匹)であった。この時期におけるh-Ig投与群の生残率は65.0%(13/20匹)で幾分改善が認められたが、両群に有意差は認められなかった。実験II群では、対照群においては急速な生残率の低下が観察され、最終的に28日目における生残率は43.8%(7/16匹)であった。これに対して、h-Ig投与群の生残率は87.5%(14/16匹)であり、対照群に対して有意な改善が認められた。

2) 心病理: 対照群に対して、投与群においては感染後7日目の壊死以外は、7、14及び28日目のいずれの時期でも壊死と細胞浸潤の減少が有意に認められた。(表2)

3) 血中炎症性サイトカイン量の変化: 指標としたサイトカインのうち測定感度以下であった

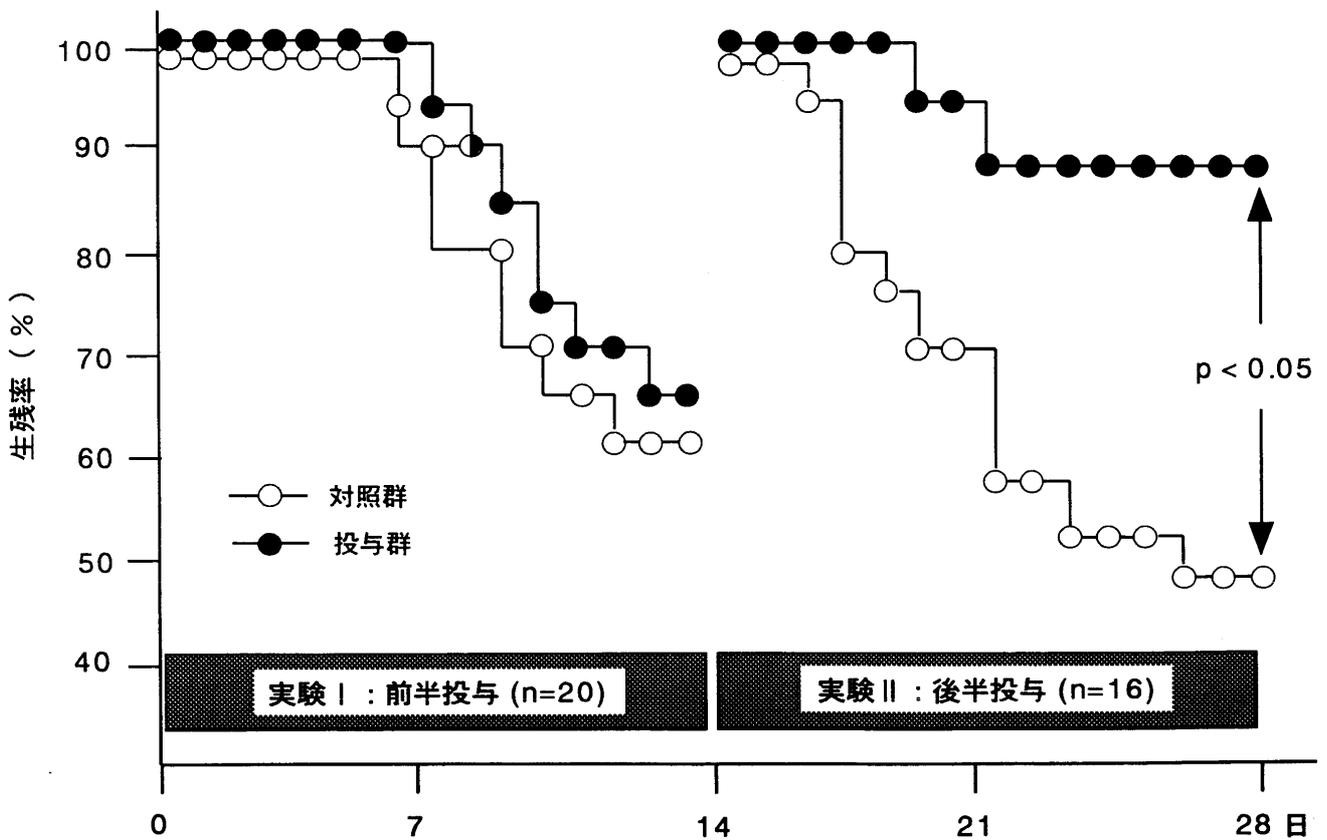


図3 h-IG投与のEMCウィルス感染マウスの生存率に及ぼす影響

表2 EMCウィルス感染マウスの心病理所見

	h-IG 投与	匹数	心病理所見 (0~4)	
			細胞浸潤	壊死
実験Ⅰ				
7日	-	13	1.7±0.8	1.1±0.9
	+	13	0.9±0.6 **	0.7±0.8
14日	-	12	2.3±1.2	2.6±1.1
	+	13	1.6±0.6 *	1.6±0.7 *
実験Ⅱ				
28日	-	7	2.9±0.9	3.1±0.9
	+	14	1.9±1.0 *	1.9±1.0 *

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 対非投与群

IL-1 β を除く4種で、h-Ig投与群においていずれの時期でも低下傾向を示した。特に7日目のTNF- α 、14日目のIL-6とMIP-2および28日目のMIP-2は未投与群に対し有意に減少していた(表3)。

考 察

コクサッキーウイルス感染症は、小児期のウイルス感染症としてポピュラーであり、かつその病象も多彩である¹⁻⁴⁾。本ウイルスに対するワクチンが開発されていない現状と、かつ免疫機能が未熟であり、母親からの移行抗体の効果が消失している時期にあたる小児を対象とする母子看護学の視点から無視できない感染症と考えられる。一方、h-Ig大量療法は、血小板輸血とともに突発性血小板減少性紫斑病における手術前の血小板減少の改善、重篤な出血に対する止血、早産の新たな危険因子の一つとして注目されている抗リン脂質抗体症候群における流産防止、自己免疫の関与する

種々の疾患以外にも血液疾患や腎疾患、神経疾患、川崎病などの病因が不明な疾患への適用も加わりその使用は広がりつつある¹⁰⁻¹³⁾。今回、このh-Igに着目し、CB3Vによるマウス心筋炎モデルとマウス固有の疾患であるEMCV心筋炎モデルを用い、h-Ig治療の投与効果を、含有抗体によるウイルス中和作用に加え、炎症性サイトカインへの作用を検討することを目的として研究を行なった。

サイトカインは、免疫担当細胞をはじめとする種々の細胞から産生される生理活性物質で、リンパ球から産生されるリンフォカインと、単球・マクロファージ系細胞から産生されるモノカインの総称であり、免疫系の調節作用、抗ウイルス作用、細胞増殖・分化誘導作用、炎症反応惹起作用など様々な生物学的作用を持つ¹⁶⁾。この中でも炎症反応惹起作用を有するものは炎症性サイトカインと呼ばれ、特に心筋炎の分野では、それらによって心筋細胞が機能的な障害を受けることが明らかになっており、心筋炎、心筋症及び心不全、急性心筋梗塞などの発症や病態とサイトカインの関連が

表3 EMCウイルス感染マウスの血中サイトカインに対するh-IG投与の影響

	h-IG 投与	TNF- α (ng/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IFN- γ (ng/ml)	MIP-2 (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)
実験Ⅰ						
7日	-	1.2 \pm 1.0 (n=5)	< 15.6 (n=5)	3.4 \pm 0.1 (n=6)		
	+	< 0.05 * (n=5)	< 15.6 (n=5)	1.4 \pm 0.5 (n=4)		
14日	-			3.9 \pm 1.1 (n=6)	558 \pm 165 (n=4)	119 \pm 42 (n=5)
	+			2.3 \pm 0.6 (n=4)	152 \pm 63 ** (n=5)	< 50 * (n=5)
実験Ⅱ						
28日	-			2.5 \pm 0.9 (n=6)	31 \pm 14 (n=4)	< 50 (n=3)
	+			1.5 \pm 0.5 (n=4)	8 \pm 5 * (n=5)	< 50 (n=5)

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 対非投与群

注目されている^{8, 17)}。さらに、今回使用した h-Ig を含め生物学的製剤の多くは、その応用性が未開拓な点も多々あるが、抗サイトカイン療法はかなり有望視されているものの一つであり、他剤との併用で大きく進展するとの可能性の指摘もある^{8, 17)}。

今回の CB3V モデルの対照群における心ウイルス量と病理所見の推移をみると、急性期（7日目頃）がウイルス量と心壊死のピークであり、細胞浸潤のそれはやや遅れてくることが観察された。これらから、このモデル心筋炎進展において、心臓におけるウイルス増殖が第一義的な役割を果たしているものと考えられた。h-Ig の投与により、有意に心病理所見が改善され、最終的には有意差は認められなかったものの生残率の改善にも結びつく結果が得られた。この要因として心ウイルス量と心病理の推移を併せて考えると、岸本が指摘するように⁸⁾、h-Ig 中に含有される抗体によるウイルス中和作用が、心臓におけるウイルス増殖の減少が心炎症反応の抑制をもたらしたことが強く示唆された。

一方、EMCV 感染モデルをみると、CB3V 感染モデルとは対照的に、感染後の日数経過に比例して心病理所見が進行していくことが観察された。h-Ig 投与効果をみると、I 群（急性期）投与では全く生残率に改善は認められなかった。このことは、心病理の進行は緩徐で、対照群においてもこの時期における死亡率が低いことが要因の一つであると考えられた。しかしながら h-Ig 投与の効果は、すでに心病理所見の改善をもたらした。最終的には後期投与群において有意な生残率改善へ結びついたものと考えられた。EMCV ウイルスは、マウスを固有宿主とし、ヒトには感染しない¹⁵⁾。従って、今回用いた h-Ig にもこのウイルスの抗体が存在しないことが確認された。炎症性サイトカインについてみると、心組織で、IL-1、IFN- γ 、TNF- α や IL-2 等種々の炎症性サイトカイン mRNA 発現がみられることが報告されている⁸⁾。今回の研究では血中炎症性サイトカインのレベルを測定したが、検出レベル以下であった IL-1 β を除き、他 4 種のサイトカインの血中レベルの低下が確認された。最近、過剰に生産された炎症性

サイトカインの生物活性中和が自己免疫疾患の治療に有効との報告がなされている^{8, 17)}。これらのことから、今回の EMCV のモデルにおける h-Ig 投与効果の要因として、炎症性サイトカインの抑制が考えられた。しかしながら、今回対象としたサイトカインにもそれぞれ特性があり、それらがどのように EMCV 心筋炎に関与しているのか、あるいは h-Ig がどのようにしてサイトカインの活性あるいは産生を抑制しているのかについて今後の研究課題として残された。

ウイルス性心筋炎の心筋障害機序は、①ウイルスによる直接的な障害、②T細胞の関与する免疫学的な機序、③炎症性サイトカインの関与と大きく分類される^{8, 17)}。今回の結果から、少なくとも CB3V 心筋モデルでは①の機構が、また EMCV 心筋モデルでは③の機構が大きな役割を果たしていることが示唆された。いずれにしても、h-Ig はこの両モデルにおいて治療効果を示し、抗ウイルス効果のみならず、抗炎症性サイトカイン抑制効果の両作用と幅広い効果があることが明かにされた。現在の h-Ig は、ロット別にウイルス抗体の存在とその力価が明示されており、安全面からも種々の病原微生物のチェックがなされている。大量投与時の副作用（出現頻度は低いが発熱、頭痛及び溶血など）に加え、血液成分製剤であることから生じる倫理的問題や経済性など適用にあたっては慎重かつ十分な配慮を念頭においておく必要がある¹³⁾。しかし、免疫機能が未熟な小児を対象とした母子看護学の視点からも、さらに CDC の医療従事者の感染予防に関するガイドライン¹⁸⁾にみられるように未知なる感染症に遭遇する機会もある医療従事者として、このような薬剤が存在していることを認識しておく必要があるものと考えられる。

結 論

CB3V 及び EMCV 感染マウスへの h-Ig 投与効果を検討し、以下の結果を得た。

1. 用いた 4 ロットの h-Ig には、抗 CB3V 抗体の存在は認められたが、抗 EMCV 抗体は認められなかった。

2. CB3V 感染マウスは、感染7日目に心ウイルス量と心壊死のピークがあり、それに伴い死亡率も上昇した。h-Ig 投与により、生残率に有意ではないが改善傾向が認められた。しかし、心ウイルス量、心病理所見は有意に改善された。
3. EMCV 感染マウスは、感染日数の経過に伴い心病理が進行し、生残率も低下した。前期 h-Ig 投与群には生残率の低下は認められなかったが、後期までの連続投与により、有意な生残率の改善が認められた。
4. EMCV 感染マウスの h-Ig 投与は、どの時期の投与群でも心病理所見に有意な改善が認められ、さらに血中炎症性サイトカインレベルの有意な低下が認められた。
5. これらのことから、h-Ig は抗体によるウイルス中和作用に加え、炎症性サイトカインの抑制作用を有し、其れが両心筋炎モデルの進展抑制に結びついたものと考えられた。
6. ウイルス感染症に罹患し易く、免疫機能の未熟な小児を対象とする母子看護の視点、また種々の感染症に遭遇する機会の多い医療従事者の視点からも、このような薬剤の存在は認識しておく必要があるものと考えられた。

謝 辞

本研究を行うにあたり、終始ご懇篤なるご指導を賜りました京都大学第三内科・岸本千晴先生および富山医科薬科大学医学部看護学科感染看護実験室の皆様にご心より感謝の意を表します。また、使用した薬剤を提供していただきました帝人の皆様に厚くお礼を申し上げます。

参考文献

- 1) 千葉峻三：小児感染症の特徴。図説臨床小児科講座13巻感染症), 小林 登監修, pp2-5, メジカルビュー社, 東京, 1982.
- 2) 相楽祐子：腸管感染症総論。NEW MOOK 小児科4 - 小児の感染症と化学療法 (第2版), 馬場一雄・赤塚順一監修, pp83-84, 金原出版, 東京, 1994.
- 3) 中村喜代人：ピコルナウイルス科, 医科ウイルス学, 大里外誉郎監修, pp369-378, 南江堂, 東京, 1992.
- 4) 勝島矩子：手足口病。図説臨床小児科講座13巻感染症), 小林登監修, pp216-226, メジカルビュー社, 東京, 1982.
- 5) 松森 昭：突発性心筋症, 心筋炎。疾患・症状別今日の医療と看護 - ナース・看護学生に贈る専門医からのメッセージ, 水島 裕監修, pp181-184, 南江堂, 東京, 1997.
- 6) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology: Task force on the definition and classification of cardio-myopathies. *Circulation* 93: 841-842, 1996.
- 7) Woodruff JF: Viral myocarditis; a review. *Am J Pathol* 101: 427-484, 1980.
- 8) 岸本千晴：心筋炎におけるサイトカインの挙動。医学のあゆみ 177: 435-438, 1996.
- 9) 谷内 昭：免疫グロブリンの構造と機能。医科免疫学 (第3版), 菊池浩吉編, pp101-118, 南江堂, 東京, 1993.
- 10) Wolf HM, Eibl MM: Immuno-modulatory effect of immuno-globulins. *Clin Exp Rheumatol* 14(Suppl.15): S17-25, 1996.
- 11) Rosen FS: Putative mechanisms of the effect of intravenous γ -globulin. *Clin. Immunopathol* 67: S41-43, 1993.
- 12) Spinnsto JA, Clark AL, Pierangeli SS, Harris EN: Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 172: 690-694, 1995.
- 13) 立石睦人：免疫グロブリン大量点滴療法。臨床成人病, 29: 857-861, 1999.
- 14) Kishimoto C, Kuroki Y, Kurokawa M, Ochiai H: Lymphokine activated killer cells in murine coxsackievirus B3 myocarditis. *Basic Res Cardiol* 92: 402-409, 1997.
- 15) Kishimoto C, Takada H, Hiraoka Y, Kurokawa M, Ochiai H: Effects of levamisole, an immunomodulator, upon murine encephalo-

- myocarditis viurs myocarditis.Herat Vessels
12:67-73, 1997.
- 16) 今西二郎：感染症におけるサイトカインの役割. 感染症とサイトカイン, 今西二郎・笹田昌孝編, pp11-20, 医薬ジャーナル社, 東京, 1998.
- 17) 松森 昭：ウイルス性心筋炎とサイトカイン.
感染症とサイトカイン, 今西二郎・笹田昌孝編, pp91-102, 医薬ジャーナル社, 東京, 1998.
- 18) Centers for Disease Control and Prevention :Guidline for infection control in health-care personnel, Infect Control Hosp Epidemiol 19: 407-463, 1998.

Immunoglobulin Therapy for the Virus-Induced Myocarditis in Mice — From the Aspects of Pediatric/Obstetric Nursing —

Nami TAKAMATSU¹, Tokie TSUKADA², Miho UMATAKE³,
Nobuko IMANISHI⁴, Ikuyo SANZEN⁵, and Hiroshi OCHIAI⁴

¹ Graduate School of Nursing, Toyama Medical and Pharmaceutical University

² Department of Obstetric Nursing, Toyama Medical and Pharmaceutical University

³ Division of Nursing, Toyama Medical and Pharmaceutical University Hospital

⁴ Department of Human Science, Toyama Medical and Pharmaceutical University

⁵ Division of Nursing, Nagoya University

Abstract

In the infancy, infectious diseases are the most popular and some of them are fatal because of the abolishment of maternal antibody-mediated defense mechanisms in addition to immature immune system. In light of these facts, we investigated therapeutic effect of the administration of human immunoglobulin (h-Ig) on the coxsackie B3 virus (CB3V) or encephalomyocarditis virus (EMCV)-induced myocarditis in mice from the aspects of pediatric/obstetric nursing. Anti-CB3V antibody could be detected in all four lots of h-Ig preparations used in this study, whereas anti-EMCV antibody could not. When h-Ig was administered into infected mice with CB3V by intraperitoneal injection daily once at a dose of 1g/Kg/day for two weeks, or either for the first or the subsequent one week, the survival rates of these treated groups were slightly improved compared with that of untreated control group. However, the cardiac pathology was significantly improved in either treated group, accompanied with the undetectable levels of virus titers in cardiac tissues. In the case of EMCV-infected mice, four-week administration of h-Ig could induce significant improvement in both survival rate and cardiac pathology compared with those of control group in spite of the lack of anti-EMCV antibody. At the same time, serum levels of inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor, interleukin-6 and macrophage inflammatory protein-2 became considerably lower in the treated group than the control group. These data suggest that h-Ig has potential to exhibit the therapeutic effect on the virus-induced myocarditis through not only virus-neutralizing antibody but also anti-inflammatory cytokine activity. Thus, it is noteworthy that h-Ig is a useful tool for intervention therapy in various infectious diseases in pediatric/obstetric nursing, and for infection control of health care personnel who are exposed to various infectious agents at high risk.

Key words

human immunoglobulin, virus-induced myocarditis, neutralizing antibody,
inflammatory cytokine, pediatric/obstetric nursing.