

慢性肺疾患発症機序に於ける気管支肺胞洗浄液 (BAL) に含まれる生化学的マーカーの予備的研究

(分担研究： 新生児の呼吸管理に関する研究)

多田啓也,* 中江信義*

要 約

17例のMV症例に於て、経時的なBAL液採取を行ない、その中に含まれる生化学的マーカー(顆粒球特異的elastase, α_1 -AT, α_2 -MG, fibronectin, albumin)を測定し、臨床的なCLDの有無と経時的な扁平上皮化生の重症度との関連性について検討した。

その結果、扁平上皮化生の重症度との平行関係は認められなかったが、CLD合併症例に於て、elastaseとfibronectinの高値を認め、CLD発症機序及びその病態解析にとって興味ある知見を得た。

見出し語： 慢性肺疾患、気管支肺胞洗浄液、生化学的マーカー

研究 方 法

対象：昭和63年5月より12月までに仙台赤十字病院周産期センターNICUに於て生直後より人工換気療法(MV)を施行した17例で、在胎週数 30.7 ± 5.5 週(24-41)、出生体重 $1,616 \pm 1,129$ g(580-4,020)であった。

気管支肺胞液(BAL)の採取：生後1週以内より抜管時まで、経時的に1週1回採取した。BALは生理的食塩水0.5mlを気管チューブ内に注入し、気管内吸引カテーテルにEDTA添加trapを接続して採取した。この操作を4回行ない、最後にカテーテルを0.5mlの生理的食塩水で洗浄吸引して回収し、1クールとした。BALは4℃に保存し次回吸引時に更に1クールの洗浄吸引を行ない、得られたBALを混和し、5,000rpm・10分間の遠心を行ない、上清を検体とした(回収率 $43.4 \pm 13.0\%$)。検体は-20℃に保存し、6ヶ月以内に測定した。

生化学的マーカーの測定：顆粒球特異的elastase(Merck, Immunoassay PMN elastase kit)とfibronectin(BTI, Human Fibronectin kit)は共にEIA法で、 α_1 -antitrypsin(α_1 -AT)と α_2 -macroglobulin(α_2 -MG)のproteinase inhibitorは免疫比濁法(Hoechst, N-抗血清 α_1 -AT, N-抗血清 α_2 -MG; Behring Nephrometer Analyser), albuminはラテックス凝集反応比濁法(栄研化学, LA-Alb kit; AIC, LA-2000)により測定した。

測定結果は $\mu\text{g}/\text{mg Alb}$.で表示した。

気管内吸引物(TA)の細胞学的検討：BAL採取と同時期に、昨年報告書の如く別途に採取し、Papanicolaou染色を行ない、Merritt等¹⁾の分類方法に従って行なった。

慢性肺疾患(CLD)の診断と分類：生後1ヶ月以降に於て、1)呼吸障害、2)酸素依存性を示

* 東北大学小児科

し、且つ、3) 胸部レ線上、Northway分類Ⅲ期以上、或は、透過度が増し気腫像と無気肺像が混在した不均等なaerationを示し、全体的に汚い、所謂、dirty looking appearance (DLA)を示すものとした。胸部レ線所見のみを有し臨床症状を伴わない不全型をDLA only群とした。

結 果

1) CLDの有無と各種生化学的マーカーとの関連性(表) : 17例の症例はretrospectiveな臨床的判定によりCLD(-)群7例、DLA only群4例、CLD(+群6例に分けられた。elastase値はCLD(+群で高値を示す傾向が認められたが、バラつきが大きく、有意差は存在しなかった。

proteinase inhibitorの α_1 -ATと α_2 -MGについても3群間で差は認められなかった。

elastase/ $2\alpha_1$ -AT比はCLD(-)群 0.07 ± 0.05 、DLA only群 0.12 ± 0.12 、CLD(+群 0.20 ± 0.19 と有意差はなかったが、増加傾向を認めた。fibronectinはDLA only群が最大値を示し、DLA only群、CLD(+群共にCLD(-)群に比して高値を示した。

2) 経時的なelastase値と細胞学的分類との関連性(図) : 扁平上皮化生の重症度とelastase値との間に明らかな相関は認められなかった。しかし、経時的に追及し得たCLD(+群症例については、扁平上皮化生の重症度の進行に遅れてelastase値が上昇する傾向が認められた。その傾向は扁平上皮化生が持続する間(Class II, III)は存在し、治癒過程に入り、扁平上皮化生の消失(Class I)に伴い低下する傾向が認められた。

考 察

CLDの病理組織は気管円柱上皮細胞の扁平上皮化生、気腫、及び、線維化で特長づけられる。その発症機序に於て気道系への好中球のinflux²⁾とそれに伴う好中球由来のelastaseの上昇とその

inhibitorとの不均衡³⁾が、そして、線維化の示標として、macrophage由来のfibronectinの関与⁴⁾が注目されている。

今回の私達の研究に於て、BAL中に含まれるelastaseがCLD(+群で高値傾向を示したこと、elastaseと α_1 -proteinase inhibitorの不均衡を示す指標としてのelastase/ $2\alpha_1$ -AT比がCLD(-)群<DLA only群<CLD(+群と高まる傾向が認められたこと、更に、fibronectinがDLA only群とCLD(+群で有意に高値を示した事は、CLD発症機序との関わりに於て、又、CLD(+群とDLA only群との違いを説明する所見として示唆に富むものと思われた。

扁平上皮化生の重症度の進行と顆粒球特異的elastase活性の間に平行関係が認められず、むしろ、elastase活性の上昇が扁平上皮化生の重症度の進行に遅れて認められたことは、従来のMerritt等³⁾の報告と異なっており、CLDの病態生理を理解する上で興味深く思われた。

最後に、洗浄吸引操作により状態悪化を来す為、呼吸状態の悪いCLD(+群に於て、病態解明に必要な生後早期の検体採取が行なわれた症例が少なく、充分な解析がなされていない。今後、気管支肺泡洗浄方法の緩和を計り、更に症例を重ねて検討を加えたい。

文 献

- 1) Merritt TA, et al. J. Pediatr., 98: 949-950, 1981.
- 2) Ogden BE, et al. Chest, 83 (Suppl.): 31-33, 1983.
- 3) Merritt TA, et al. J. Clin. Invest., 72: 656-666, 1983.
- 4) Gerdes JS, et al. J. Pediatr., 108: 601-606, 1986.

表1.

Biochemical Markers in Bronchoalveolar Lavage (BAL) Fluid from Neonates

		CLD (-) <N=7>	DLA only <N=4>	CLD (+) <N=6>
Elastase	($\mu\text{g}/\text{mg Alb.}$)	6.9 ± 5.2	4.7 ± 3.6	16.8 ± 16.1
Proteinase Inhibitors				
α_1 -AT	($\mu\text{g}/\text{mg Alb.}$)	53.5 ± 10.8	35.6 ± 21.7	64.2 ± 50.2
α_2 -MG	($\mu\text{g}/\text{mg Alb.}$)	53.8 ± 20.0	74.4 ± 37.7	53.1 ± 30.6
Fibronectin	($\mu\text{g}/\text{mg Alb.}$)	6.6 ± 3.0	$20.4 \pm 10.4^*$	$14.5 \pm 6.0^*$
Albumin	(mg/dl)	43.7 ± 35.4	30.0 ± 18.5	39.2 ± 28.5

α_1 -AT: α_1 -Antitrypsin α_2 -MG: α_2 -Macroglobulin
*statistically significant ($P < 0.05$) vs. CLD (-) group

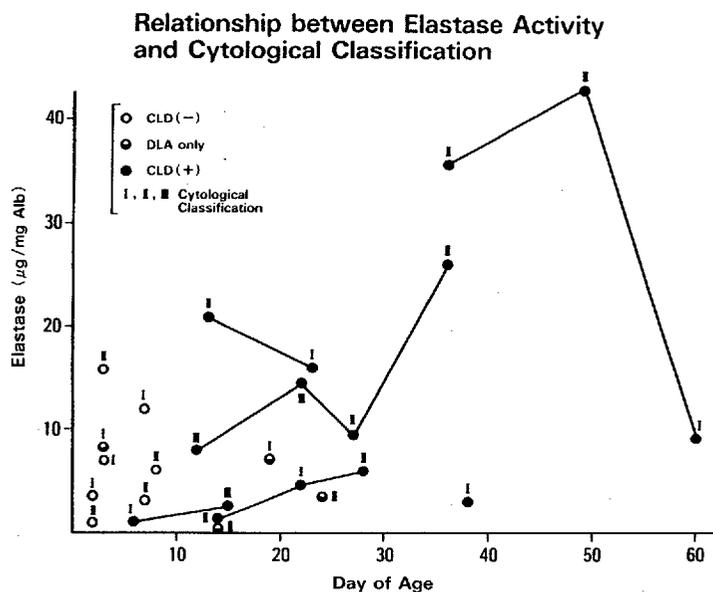


图1.



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 17 例の MV 症例に於て、経時的な BAL 液採取を行ない、その中に含まれる生化学的マーカー(顆粒球特異的 elastase, 1-AT, 2-MG, fibronectin, albumin)を測定し、臨床的な CLD の有無と経時的な扁平上皮化成の重症度との関連性について検討した。

その結果扁平上皮化成の重症度との平行関係は認められなかったが、CLD 合併症例に於て、elastase と fibronectin の高値を認め、CLD 発症機序及びその病態解析にとって興味ある知見を得た。