

気道内インターロイキン8と顆粒球エラスターゼの慢性肺疾患発症への関与

(分担研究：新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究)

研究協力者：清水 浩

協同研究者：高崎二郎

要約：好中球の遊走および活性化因子であるインターロイキン8および好中球が放出する蛋白分解酵素の一つである顆粒球エラスターゼ濃度を慢性肺疾患児の気道吸引液で測定した。慢性肺疾患Ⅰ型、慢性肺疾患Ⅱ型、慢性肺疾患Ⅲ型、そして先行する子宮内感染症や呼吸窮迫症候群が認められない慢性肺疾患において、インターロイキン8と顆粒球エラスターゼの高値が気道内に証明された。インターロイキン8によって肺に集積した好中球が顆粒球エラスターゼ等の蛋白分解酵素を放出して、肺組織のコラーゲンやエラスチンを分解することが、慢性肺疾患における肺組織の破壊の一因と考えられた。

見出し語：慢性肺疾患、インターロイキン8、顆粒球エラスターゼ

緒言：インターロイキン8 (IL-8) は、好中球の遊走および活性化因子として注目されている。顆粒球エラスターゼは、好中球が放出する蛋白分解酵素の一つであり、肺組織のコラーゲンやエラスチンを分解することによって慢性肺疾患 (chronic lung disease: CLD) における肺組織の破壊の原因と考えられている。CLD児の気道吸引液のIL-8、および顆粒球エラスターゼの濃度を測定することによって、これらの炎症マーカーとCLD発症との関係について検討を行った。

研究方法：新生児慢性肺障害の診断基準およびCLDの病型分類は小川らの厚生省研究班の報告¹⁾に準じた。気道吸引液の低速遠心上清を検体として、酵素免疫法でIL-8と顆粒球エラスターゼ- α_1 プロテアーゼインヒビター複合体 (E- α_1 PI) を測定した。顆粒球エラスターゼの水解活性は、合成基質 N-methoxysuccinyl-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilide (Sigma) を用いて測定した。気道吸引液の検体ごとの回収率を標準化するため、得られた気道吸引液の濃度を分子に、免疫比濁法で測定したアルブミン (ALB) 濃度を分母として、対アルブミン比として検討を行った。

研究成績：1) CLDⅢ型についての検討：対象は出生体重1,500グラム未満、出生後24時間以内に人工換気を開始した症例であり、出生時の血清IgM値は平均122mg/dlであった。生後48時間以内に採取された気道吸引液のIL-8/ALBは、CLDを発症しなかった児や他の型のCLDを発症した児に比して、CLDⅢ型群において有意に高値を示した。E- α_1 PI/ALBも同様に有意な高値を示した。

2) CLDⅠ型およびCLDⅡ型についての検討：対象は出生体重1,500グラム未満で、出生時に呼吸窮迫症候群 (RDS) と診断され、出生後24時間以内に人工換気を開始した症例であり、全例に肺サーファクタント補充療法が行われた。後にCLDを発症した群と発症しなかった群の2群に分けてIL-8/ALBとE- α_1 PI/ALBの出生後の推移を比較すると、CLDを発症した群においてIL-8/ALBでは生後48時間から日齢10の間、またE- α_1 PI/ALBでは生後48時間から日齢5の間で有意な上昇が認められた。

生後48時間以内の平均投与酸素濃度は、CLDを発症した群と発症しなかった群の間で有意差を認めた (53% vs. 34%)。またこの平均投与酸素濃度とIL-8/ALB (生後48時間から日齢5) との間で有意な相関関係が証明された ($r=0.6$, $p<0.01$)。

3) 先行する子宮内感染症やRDSが認められないCLDについての検討：呼吸不全や頻回の無呼吸発作のために、生後24時間以内より日齢28日以後まで人工換気療法を必要とした症例について、日齢1から28日の間のIL-8、E- α_1 PIおよび顆粒球エラスターゼ活性の濃度曲線下面積 (area under the curve: AUC₁₋₂₈) をCLDを発症した群と発症しなかった群の2群に分けて比較した。IL-8濃度は、CLDを発症した群と発症しなかった群においてそれぞれ5,527 ng·day/mg ALBと2,798 ng·day/mg ALBであり、CLD群において有意な高値が認められた。E- α_1 PI濃度 (488 vs. 122 μ mg·day/mg ALB)、顆粒球エラスターゼ活性 (289 vs. 29 μ mg·day/mg ALB) も同様にCLD群において有意な高値が認められた。

考察：IL-8は好中球遊走因子であると同時に、好中球からのエラス

ターゼをはじめとする各種の酵素やO₂放出の刺激因子である。肺におけるIL-8産生細胞は肺胞マクロファージ、気道上皮、好中球、線維芽細胞などが知られている。各種菌体成分や緑膿菌の培養上清、oxidant stressがIL-8産生刺激因子となりうるものがin vitroの実験系で証明されているが、CLDを発症する児においてはIL-8が気道内に増加していることが示され、子宮内感染症や高濃度酸素投与などの種々の要因で気道内のIL-8濃度が上昇している例においてCLDが発症する可能性が高いことが示された。

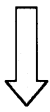
気道内で証明された顆粒球エラスターゼの増加は、IL-8によって遊走された好中球から放出されたものと考えられるが、気道吸引液のIL-8が実際に好中球を遊走するかについてin vitroの実験系での証明が必要である。またCLDの気道で増加しているIL-8の産生細胞を同定することも、CLDの発症機序をさらに解明していくために必要である。また気道吸引液の検体ごとの回収率を標準化するため、得られた気道吸引液の濃度をアルブミン比として検討を行ったが、CLDでは気道内のアルブミン濃度が変動する可能性があるため、より正確な検討を行うため、別のdenominator (尿素など) の導入を検討中である。

近年、ウサギを用いた肺の虚血再灌流の実験系を用いて、抗IL-8モノクローナル抗体を静注することによって、肺への好中球集積と肺障害が阻止されることが証明された²⁾。今回CLD病型に共通して気道内のIL-8と顆粒球エラスターゼの高値が証明されたことから、肺におけるIL-8の産生を抑制する、または既に産生されたIL-8を中和することができれば、CLDの発症を予防することができる可能性を示唆している。

結論：CLDの各病型において気道吸引液のIL-8および顆粒球エラスターゼの高値が証明された。IL-8によって肺に集積した好中球が顆粒球エラスターゼ等の蛋白分解酵素を放出して、肺組織のコラーゲンやエラスチンを分解することが、CLDにおける肺組織の破壊の一因と考えられた。

参考文献：

- 1) 小川雄之亮、江口秀史、大野 勉、他：1990年出生児における慢性肺疾患の疫学調査。平成3年度厚生省心身障害研究「新生児・乳児期の生活管理のあり方に関する総合的研究 (主任研究者：小川雄之亮)」班報告書、6-16, 1992。
- 2) Sekido N., Mukaida N., Harada A. et al. Prevention of lung reperfusion injury in rabbits by a monoclonal antibody against interleukin-8. Nature 365: 654-657, 1993。



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:好中球の遊走および活性化因子であるインターロイキン 8 および好中球が放出する蛋白分解酵素の一つである顆粒球エラスターゼ濃度を慢性肺疾患児の気道吸引液で測定した。慢性肺疾患Ⅰ型,慢性肺疾患Ⅱ型,慢性肺疾患Ⅲ型,そして先行する子宮内感染症や呼吸窮迫症候群が認められない慢性肺疾患において,インターロイキン 8 と顆粒球エラスターゼの高値が気道内に証明された。インターロイキン 8 によって肺に集積した好中球が顆粒球エラスターゼ等の蛋白分解酵素を放出して,肺組織のコラーゲンやエラスチンを分解することが,慢性肺疾患における肺組織の破壊の一因と考えられた。