

吉岡寿麻子 論文内容の要旨

主論文

High-BAL fluid concentrations of RANTES in nonspecific interstitial pneumonia compared with usual interstitial pneumonia

(UIP と比較して、NSIP では BAL 液中の RANTES 濃度が高い)

Sumako Yoshioka, Hiroshi Mukae, Kanako Sugiyama, Tomoyuki Kakugawa, Noriho Sakamoto, Seiko Nakayama, Koh Abe, Takeshi Fujii, Jun-ichi Kadota, Shigeru Kohno.

Respiratory Medicine, 2004 Vol. 98 (10), pp.945-951

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻

(指導教授:河野 茂教授)

緒言

特発性間質性肺炎は7つの疾患に分類されているが、その中で usual interstitial pneumonia (UIP)と nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)は重要な疾患である。NSIP は組織学的、時間的に一様な間質の炎症、線維化を認めることで、UIP と区別される。UIP と比較し、NSIP では予後やステロイド、免疫抑制剤に対する反応性が善いため、NSIP と UIP の鑑別を臨床的に行うことは重要である。NSIP では UIP と比較し、BAL 液中の CD8 陽性の相対的リンパ球増加が認められ、BAL 液中の IL-6 がリンパ球と相関していることが報告されている。これらより、NSIP が UIP と異なった病態を持つことが推測されるが、いまだ詳細な説明はなされていない。monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)、macrophage inflammatory protein 1 alpha (MIP1- α)、regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES)などの CC ケモカインが、肺の中での接着分子の発現や炎症細胞の遊走に関連していることが知られている。我々はこれらのケモカインがNSIP においても肺の炎症細胞の遊走に関わっているのではないかと考えた。そこで、NSIP、UIP、サルコイドーシス(以下サ症)の患者の気管支肺胞洗浄(BAL)液中 RANTES、MCP-1、MIP1- α を測定し、これらの疾患におけるケモカインの関与を評価した。

対象と方法

対象は20人の UIP 患者、15 人の NSIP 患者、22 人の肺サ症患者と 12 人の健常者である。UIP と NSIP の診断は全例外科的肺生検により病理学的に確認された。肺サ症の診断はその臨床像と肺生検からの非乾酪性類上皮肉芽腫の所見から診断された。

BAL は末梢に陰影がある亜区域枝に、気管支鏡を用いて 50ml の体温程度に温めた生理食塩水を注入し、回収する手技を 3 回繰り返す、生理食塩水計 150ml を用いた。回収された液を遠心し、その上清(BAL 液)を-80℃で測定まで保存した。その後 BAL 液を濃縮し、ELISA キットを用いて RANTES、MIP1- α 、MCP-1 を測定した。

結果

BAL 液中の細胞数は UIP、NSIP、サ症で健常者より有意に増加していた。UIP では%肺胞マクロファージが NSIP やサ症に比べ有意に増加していた。NSIP とサ症では%リンパ球が UIP や健常者に比べ有意に増加していた。UIP の%好中球や%好酸球はサ症や健常者に比べ有意に増加していた。CD4/8 比はサ症において最も増加していた。

BAL 液中 RANTES 濃度は NSIP で有意に増加していた。MCP-1 は NSIP と UIP で、サ症や健常者と比較し増加していた。MIP1- α ではグループ間で差は見られなかった。

NSIP では RANTES と CD4/8 比、%CD8 との間に相関を認めた。サ症では MCP-1 と%リンパ球、好酸球数との間に相関を認め、MIP1- α はリンパ球数や好中球数や%、好酸球数との関連を認めた。RANTES 濃度は、サ症の%好中球と相関した。UIP ではケモカインと BAL 液細胞との相関を認めなかった。しかし、UIP では RANTES と%VC、FEV1.0%、%DLCO との相関を認めた。加えて、MCP-1 と%VC、FEV1.0%、PaO₂ との相関を認めた。サ症では、%VC と RANTES、MCP-1、MIP1- α の相関を認めた。しかし、NSIP ではケモカインと呼吸機能間には相関を認めなかった。

考察

好酸球やリンパ球の集積をおこす RANTES は、間質性肺炎において、肺への炎症細胞流入へ関与すると考えられている。本実験では NSIP の BAL 液中 RANTES は UIP やサ症と比較し、有意に増加していた。これより、RANTES が NSIP の炎症細胞

の流入を調整している可能性が示唆される。サ症では、RANTES mRNA と%CD4 リンパ球と実数との相関、RANTES と CD4/8 比の相関が報告されており、RANTES が NSIP において CD4 細胞の動員に関与している可能性が示唆されたが、本実験では、サ症、NSIP ともリンパ球や CD4 陽性細胞の%や実数が BAL 液中の RANTES 値と相関していなかった。

間質性肺炎において、MCP-1 も単球、肺胞マクロファージが関与する炎症過程に重要な因子である。本実験では、サ症や健常者より UIP での MCP-1 が上昇し、UIP での BAL 液中 MCP-1 は%VC、FEV1.0%、PaO₂ と相関していた。これらより、MCP-1 が UIP の病態において、重要な役割を持つ可能性があることが示唆された。サ症では、健常者と大きな差は認めなかったが、BAL 液中の MCP-1 は%リンパ球や好酸球数、%VC と相関した。以上より、サ症の病態においても、重要な役割を果たしている可能性があることを示唆している。NSIP において、MCP-1 は健常者やサ症と比較して著明に高かったが、MCP-1 と BAL 液細胞、呼吸機能との相関は認められなかった。

MIP1- α は UIP、サ症で BAL 液中に増加すること、ブレオマイシン処理マウスの実験で肺内に発現し、白血球の集積と活性化を促進し、線維化へと導くこと、CD8 リンパ球の走化性を優先的に調整することが報告されている。これらより、MIP1- α は NSIP のリンパ球、特に CD8 細胞の動員に関わるのではないかと仮定した。しかし、本実験では疾患間の MIP1- α に有意な差は認めず、MIP1- α はこれらの疾患において、肺内への炎症細胞動員には関与していないことが示唆された。しかし、サ症の MIP1- α はBAL 液中リンパ球数と%VC との相関を認めた。

結論として、NSIP において、著明な BAL 液中の RANTES と MCP-1 の上昇が認められたが、臨床データとの関連を意味づけることは出来なかった。これらの結果より、NSIP の肺内には異常な様々なケモカイン、サイトカイン産生亢進状態があるが、IL-6 等の他の主要な化学伝達物質が NSIP の病態においてより重要な役割を果たしている可能性がある。