

喀痰中サイトカイン測定による慢性閉塞性肺 疾患患者の気道炎症に関する研究

奈良県立医科大学第2内科学教室

山本智生

A STUDY OF AIRWAY INFLAMMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ASSESSED BY SPUTUM LEVELS OF CYTOKINES

CHINARU YAMAMOTO

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received December 12, 1997

Abstract: To assess the characteristics of airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), I measured the sputum concentration of interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin-5 (IL-5), and RANTES, which are cytokines involved in the migration and activation of neutrophils and eosinophils. I also measured myeloperoxidase (MPO) as a parameter of neutrophil activity and eosinophil cationic protein (ECP) as a parameter of eosinophil activity. Spontaneous sputum samples were obtained from 33 patients with stable COPD and 30 patients with asthma. Induced sputum samples were obtained from 12 healthy controls.

The sputum concentrations of IL-8 and TNF α were significantly higher in the patients with COPD than in the patients with asthma ($p < 0.0001$, $p < 0.001$, respectively) or in the controls ($p < 0.0001$, $p < 0.001$, respectively). Concentrations of IL-5, RANTES, MPO and ECP were significantly higher in the patients with COPD than in the controls ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, respectively) but did not differ significantly between the patients with COPD and those with asthma. In the patients with COPD, the sputum concentration of IL-8 was significantly correlated with the concentration of TNF α ($r = 0.45$, $p < 0.01$), of MPO ($r = 0.55$, $p < 0.001$) and of ECP ($r = 0.53$, $p < 0.01$). The sputum concentration of IL-8 was negatively correlated with FEV₁/FVC ($r = -0.78$, $p < 0.0001$) in these patients. In conclusion, these results suggest the activation of both neutrophils and eosinophils in the airway of patients with COPD. It appears that IL-8 is mainly involved with this activation. The sputum concentration of IL-8 appears to be closely associated with the degree of airflow obstruction in patients with COPD and may serve as a marker in evaluating the severity of airway inflammation, which is a risk factor for COPD.

Index Terms

chronic obstructive pulmonary disease, airway inflammation, sputum, interleukin-8

緒 言

近年、気管支喘息が気道の慢性炎症性疾患と認識され、

気道炎症が気流閉塞や気道過敏性亢進をもたらすと考えられているが^{1,2)}、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の気道炎症の詳細な病態は明確でない。しかし COPD の主病態であ

る閉塞性換気障害の要因の一つとして気道壁の炎症病変が深く関与し³⁾, 気道炎症の程度はCOPD患者の予後とも関連するとされており^{4,5)}, COPDでも気道炎症の検討は臨床的にも重要な問題である。

気管支肺胞洗浄液や気管支生検組織を用いた検討では、気管支喘息の気道炎症は好酸球、COPDの気道炎症は好中球が重要な役割を果たしていると考えられている^{6,7)}。好中球の強い遊走、活性化作用をもつサイトカインであるinterleukin-8(IL-8)⁸⁾, 気道上皮細胞からも産生され⁹⁾, COPD患者気道へ好中球を遊走、活性化させるケモカインとして働いていることが推察される。

本研究では、気道局所の産物で非侵襲的に採取できるという有用性をもつ喀痰を検体として用い、上清中IL-8濃度を測定、同時に気道上皮細胞のIL-8発現に関与するtumor necrosis factor α (TNF α), 好酸球の遊走、活性化に関与するinterleukin-5(IL-5), RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted)も測定する。さらに好中球活性の指標としてのmyeloperoxidase(MPO)と好酸球活性の指標としてのeosinophil cationic protein(ECP)とを測定する。これらの値をCOPD患者、気管支喘息患者および健常者と比較してCOPDの気道炎症の特徴を検討し、また気道炎症の原因として重要な喫煙との関係、さらに呼吸機能との関係を検討し、新しい知見を得たので報告する。

対 象

奈良県立医科大学第2内科外来に通院中のCOPD患者33名(男性31名, 女性2名, 平均68.8 \pm 1.5歳), 気管支喘息患者30名(男性18名, 女性12名, 平均48.1 \pm 2.4歳)および健常者12名(男性9名, 女性3名, 平均43.1 \pm 5.3歳)を対象とした(Table 1)。COPDと気管支喘息との診断はAmerican Thoracic Societyの診断基準によった¹⁰⁾。COPDは労作時呼吸困難感があり、呼吸機能上、非可逆性の一秒率の低下(FEV₁% < 70)や残気率の上昇、肺拡散能の低下などから臨床的に診断した(Table 2)。気管支喘息は器質的心肺疾患によらない発作性喘鳴、反復する呼吸困難、可逆性気道閉塞の存在から診断した。

COPD患者は胸部X線と血液検査とで感染徴候を認めない安定期で、経口・吸入副腎皮質ステロイド薬の非投与例で、Current smoker 11名, Ex-smoker 22名(禁煙後平均8年)であった。喘息患者も非発作時の安定期で経口副腎皮質ステロイド薬非投与例であるが、19名は吸入副腎皮質ステロイド薬投与例(200~800 μ g/日)で、Current smoker 5名, Ex-smoker 7名, Nonsmoker 18

名であった。健常者はCurrent smoker 5名, Nonsmoker 7名であった。

全対象者に事前に本研究の説明を行い了承を得た。

方 法

1) 喀痰の採取

COPD患者と喘息患者とも、早朝起床時に少量喀出できる自排痰を検体とした。また健常者は3%高張食塩水を超音波ネブライザー(オムロン社製NE-U12)で20分間吸入して得られた誘発痰を検体とした。得られた喀痰量はCOPD患者は平均2.8 ml(1.5~5.4 ml), 喘息患者は平均2.5 ml(1.5~5.0 ml), 健常者は平均1.8 ml(1.3~3.2 ml)で、肉眼的に膿性喀痰はなく、全例粘液性、漿液性喀痰であった。

2) 喀痰上清の分離

採取した喀痰をPetri dishに移し、肉眼的に唾液混入のない部分1 mlを遠沈管に入れ、3 mlのphosphate buffer saline(PBS)を加えて、均一になるまで約1分間ミキサーで攪拌し、その後4°Cで5,000 g/分、20分間遠心し、上清を分離し-80°Cで凍結保存した。

3) 喀痰上清中IL-8濃度の測定

解凍した喀痰上清をPBSで10~50倍に希釈した後Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA)法(ヒトIL-8 ELISAキット; Toray Industries Inc, Tokyo, Japan)で喀痰上清中IL-8濃度を測定した。抗ヒトIL-8モノクローナル抗体を固着化した96穴マイクロプレートに各サンプル, horse radish peroxidase 標識抗ヒトIL-8モノクローナル抗体を順次反応させ、最後に反応で形成した複合体中の酵素活性を測定してIL-8活性を定

Table 1. Characteristics of the subjects

Group	n	Age(Years)	Sex(M/F)	FEV ₁ /FVC(%)
COPD	33	68.8 \pm 1.5, (53-85)	31/2	47.8 \pm 2.0, (28.5-69.8)
Asthma	30	48.1 \pm 2.4, (22-68)	18/12	73.9 \pm 1.5, (62.7-84.3)
Controls	12	43.1 \pm 5.3, (28-54)	9/3	Not done

Data are expressed as means \pm SEM, (range)

Table 2. Pulmonary function in patients with COPD

	mean \pm SEM	(min~max)
FEV ₁ (l)	1.11 \pm 0.11	(0.24~2.69)
FEV ₁ %	47.8 \pm 2.0	(28.5~69.8)
%RV	161 \pm 5.74	(101~222)
RV/TLC(l)	54.5 \pm 1.95	(36.3~78.4)
%DL _{co}	61.1 \pm 5.79	(12.2~109)
DL _{co} /VA(l)	2.05 \pm 0.22	(0.21~4.59)

量した。なお測定限界は3 pg/mlであった。

4) 喀痰上清中 TNF α , IL-5, RANTES 濃度の測定
いずれも ELISA 法(ヒト TNF α ELISA キット; Medgenix, Fledurus, Belgium, ヒト IL-5 ELISA キット・ヒト RANTES ELISA キット; R & D, Minneapolis, USA)で同様に測定した。測定限界は TNF α : 1.9 pg/ml, IL-5: 3 pg/ml, RANTES: 1.5 pg/ml であった。

5) 喀痰上清中 MPO, ECP 濃度の測定
好中球活性の指標として, MPO 濃度を ELISA 法(MPO-EIA キット; Bioxytech, Marne, France)で, 好酸球活性の指標として, ECP 濃度を Radioimmunoassay 法(ECP-RIA キット; Pharmacia, Uppsala, Sweden)で測定した。測定限界はそれぞれ 1.5 ng/ml, 2 ng/ml であった。

6) 呼吸機能検査
FUDAC 50(フクダ電子)で標準的方法で呼吸機能検査を施行した。

7) 統計的処理
測定値は平均 \pm 標準誤差で示し, 統計的解析は Mann-Whitney's U test, Spearman 順位相関を用い, $p < 0.05$ で有意差ありとした。

結 果

1) 喀痰上清中 IL-8 濃度
喀痰中 IL-8 濃度は, COPD 患者(21.0 \pm 1.8 ng/ml)は

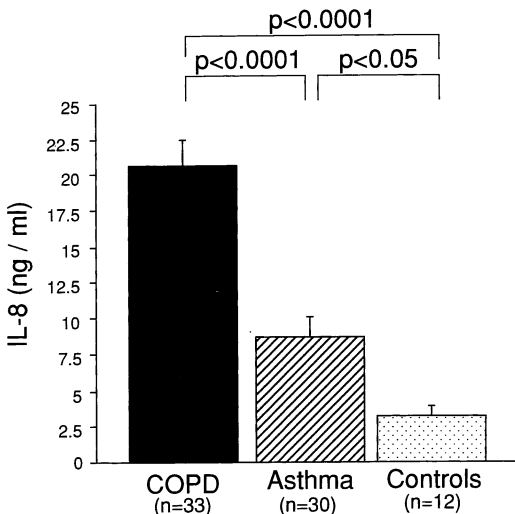


Fig. 1. The concentration of IL-8 in sputum in patients with COPD and asthma and healthy controls.

喘息患者(8.7 \pm 1.4 ng/ml)・健常者(3.3 \pm 0.7 ng/ml)より有意に高値であった($p < 0.0001$)。また喘息患者も健常者より有意に高値であった($p < 0.05$)(Fig. 1)。

2) 喀痰上清中 TNF α 濃度
喀痰中 TNF α 濃度は, COPD 患者(982.4 \pm 278.3 pg/

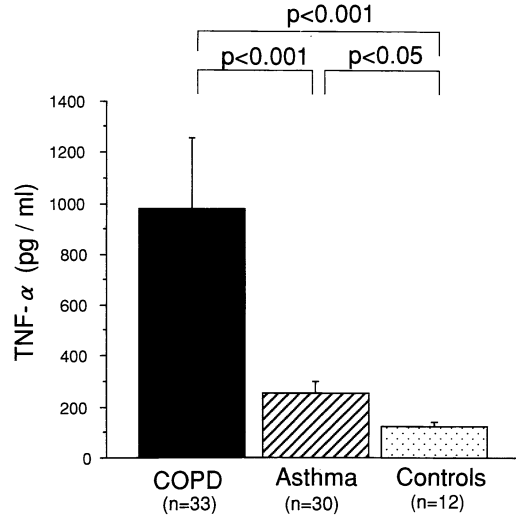


Fig. 2. The concentration of TNF α in sputum in patients with COPD and asthma and healthy controls.

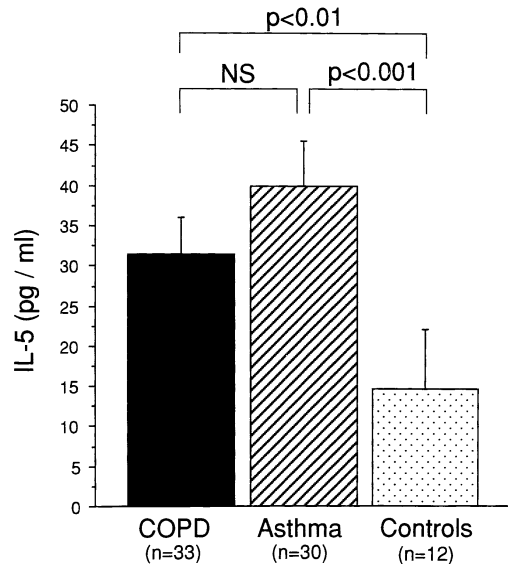


Fig. 3. The concentration of IL-5 in sputum in patients with COPD and asthma and healthy controls. NS=not significant

ml)は喘息患者(254.6±43.2 pg/ml)・健常者(123.6±16.3 pg/ml)より有意に高値であった(p<0.001). また喘息患者も健常者より有意に高値であった(p<0.05)(Fig. 2).

3) 喀痰上清中IL-5濃度

喀痰中IL-5濃度は, COPD患者(31.4±4.7 pg/ml), 喘息患者(40.0±5.6 pg/ml)は健常者(14.6±7.5 pg/ml)より有意に高値であった(p<0.01, p<0.001). しかしCOPD患者と喘息患者とでは有意差はなかった(Fig. 3).

4) 喀痰上清中RANTES濃度

喀痰中RANTES濃度は, COPD患者(56.7±18.2 pg/ml), 喘息患者(59.9±18.8 pg/ml)は健常者(5.0±3.4 pg/ml)より有意に高値であった(p<0.05, p<0.01). しかしCOPD患者と喘息患者とでは有意差はなかった(Fig. 4).

5) 喀痰上清中MPO濃度

喀痰中MPO濃度は, COPD患者(83.9±4.9 ng/ml), 喘息患者(83.3±8.7 ng/ml)は健常者(42.6±5.7 ng/ml)より有意に高値であった(p<0.0001, p<0.01). しかしCOPD患者と喘息患者とでは有意差はなかった(Fig. 5).

6) 喀痰上清中ECP濃度

喀痰中ECP濃度は, COPD患者(609.7±103.2 ng/

ml), 喘息患者(718.7±146.6 ng/ml)は健常者(69.5±24.2 ng/ml)より有意に高値であった(p<0.0001, p<0.001). しかしCOPD患者と喘息患者とでは有意差はなかった(Fig. 6).

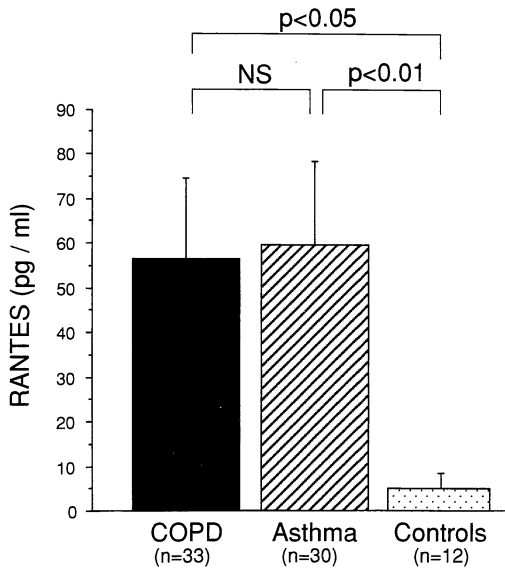


Fig. 4. The concentration of RANTES in sputum in patients with COPD and asthma and healthy controls. NS=not significant.

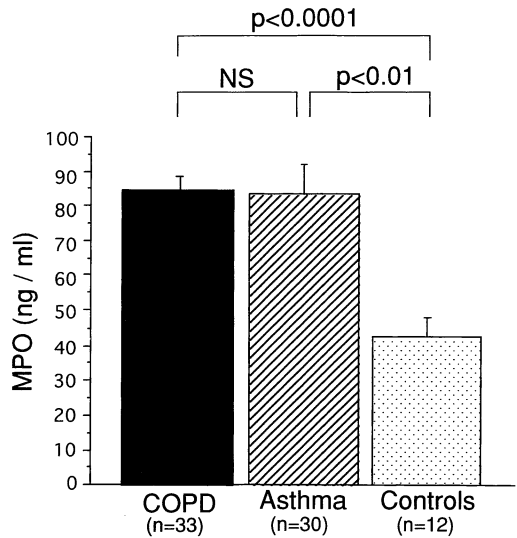


Fig. 5. The concentration of MPO in sputum in patients with COPD and asthma and healthy controls. NS=not significant.

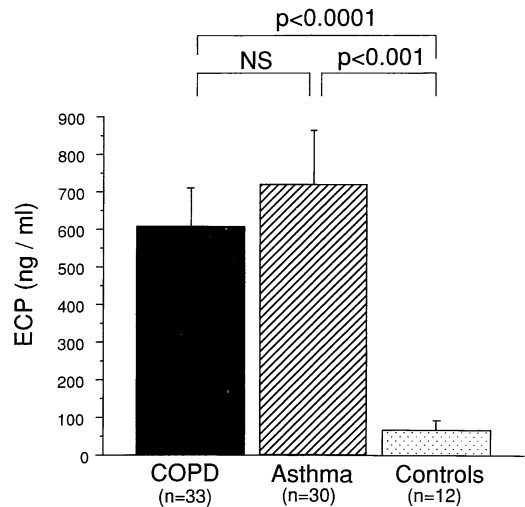


Fig. 6. The concentration of ECP in sputum in patients with COPD and asthma and healthy controls. NS=not significant.

7) 喀痰中サイトカイン値と喀痰中MPO値, 喀痰中ECP値との関係

COPD患者では喀痰中IL-8はMPO($r=0.55$, $p<0.001$), ECP($r=0.53$, $p<0.01$)と有意に相関した(Fig. 7)(Fig. 8). 他のサイトカインはMPO, ECPとの相関は認めなかった. 喘息患者では相関はみられなかった.

8) 喀痰中サイトカイン相互間の関係

COPD患者と喘息患者との喀痰中IL-8値は喀痰中TNF α 値と有意な相関関係を認めた($r=0.45$, $p<0.01$, $r=0.59$, $p<0.01$)(Fig. 9). 他のサイトカイン間には有意な相関関係はみられなかった.

9) 喀痰中サイトカイン値と喫煙習慣との関係 (Table 3)

Table 3. Sputum concentration of IL-8 according to smoking habits in patients with COPD and asthma and healthy controls

	n	IL-8(ng/ml)
COPD		
Current smoker	11	18.8 \pm 3.1
Ex-smoker	22	23.3 \pm 2.1
Asthma		
Current smoker	5	13.1 \pm 2.8*
Ex-smoker	7	12.4 \pm 3.3*
Nonsmoker	18	5.3 \pm 1.0
Controls		
Current smoker	5	4.5 \pm 1.3
Nonsmoker	7	2.8 \pm 0.7

* $p<0.05$ vs Nonsmokers in the patients with asthma

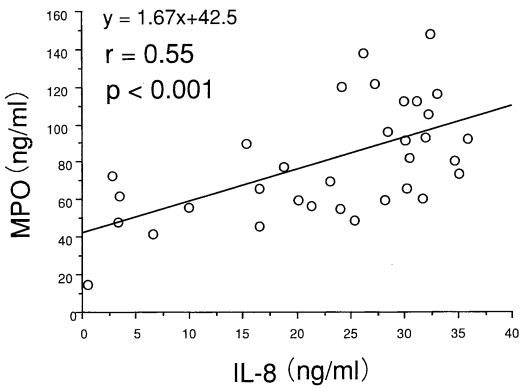


Fig. 7. Correlation between sputum IL-8 concentration and sputum MPO concentration in patients with COPD.

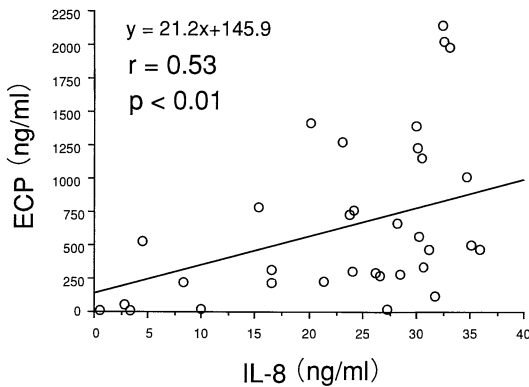


Fig. 8. Correlation between sputum IL-8 concentration and sputum ECP concentration in patients with COPD.

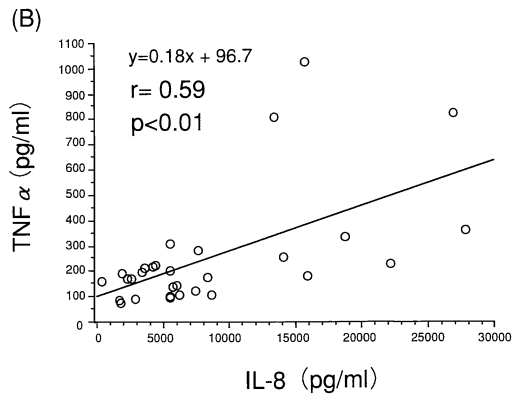
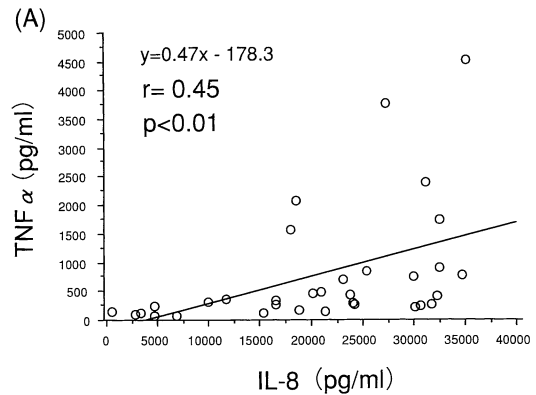


Fig. 9. Correlation between sputum IL-8 concentration and sputum TNF α concentration in patients with COPD(A), in patients with asthma(B).

Table 4. Relationship between sputum parameters and pulmonary function in patients with COPD

	IL-8		TNF- α		IL-5		RANTES		MPO		ECP	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
%VC	-0.31	NS	0.04	NS	-0.06	NS	0.13	NS	0.16	NS	0.15	NS
FEV ₁ %	-0.78	<0.0001	-0.25	NS	-0.07	NS	-0.03	NS	0.16	NS	0.26	NS
%RV	0.42	<0.05	0.02	NS	0.19	NS	0.13	NS	0.03	NS	0.12	NS
%TLC	0.06	NS	0.04	NS	0.08	NS	0.18	NS	0.06	NS	0.08	NS
%RV/TLC	0.63	<0.001	0.17	NS	0.14	NS	-0.10	NS	0.16	NS	0.41	NS
%DL _{co}	-0.24	NS	0.23	NS	0.10	NS	0.26	NS	0.17	NS	0.27	NS
%DL _{co} /VA	0.26	NS	0.28	NS	0.11	NS	0.27	NS	0.21	NS	0.18	NS

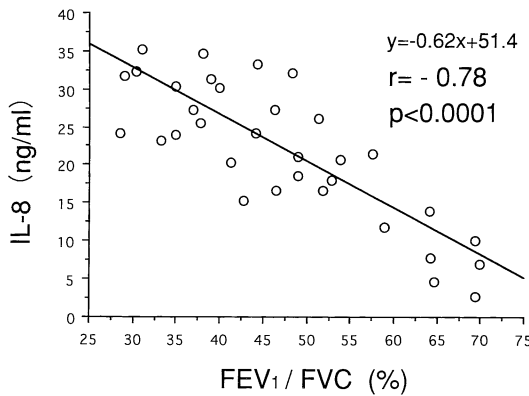


Fig. 10. Relationship between sputum IL-8 concentration and FEV₁/FVC in patients with COPD.

COPD 患者の喀痰中 IL-8 値は Current smoker と Ex-smoker とで有意差を認めず、健常者でも喫煙の有無で喀痰中 IL-8 値に有意差は認めなかった。しかし喘息患者では喫煙者の喀痰中 IL-8 値は有意に高かった (p < 0.05)。他のサイトカインや MPO, ECP には喫煙との関連は認めなかった。

10) COPD 患者の喀痰中サイトカイン値と呼吸機能との関係 (Table 4)

喀痰中 IL-8 濃度は FEV₁% と有意に負の相関を認めた (r = -0.78, p < 0.0001) (Fig. 10)。また喀痰中 IL-8 濃度は %RV, %RV/TLC とも有意に正の相関を認めたが (r = 0.42, p < 0.05, r = 0.63, p < 0.001), %VC や %DL_{co} との関連はなかった。他のサイトカインや MPO, ECP はいずれの測定値とも関連は認めなかった。

考 察

COPD の特徴である非可逆性の末梢気道閉塞の主な原因の一つは、現在では気道壁の炎症性病変と考えられている^{3,12}。すなわち慢性的な気道炎症で気道内へ粘液性

分泌物が過剰に貯留され、さらに気道壁の肥厚で内腔の狭小化が気流閉塞をもたらすとされる。気管支喘息の主要な病態として気道炎症は、広く認識されているが¹³、COPD の気道炎症の研究は少ない。近年、COPD 患者に吸入副腎皮質ステロイド薬が有効であるとの報告^{14,15}や、COPD 患者では気道過敏性の低い方が予後がよいという報告⁹、気流閉塞の可逆性は予後に密接に関連するという報告⁹があり、COPD でも気道炎症を検討することは臨床的に意義深いと考えられている^{16,17}。

気道炎症の病態を検討する方法は、一般に気管支鏡を用いた気管支肺胞洗浄液や気管支生検組織が用いられている。しかしこれらの方法は侵襲的であるため、重症患者や高齢者では困難で、このことが喘息に比べて COPD で気道炎症の詳細が知られていない理由の一つとされている¹⁸。これに対し、喀痰による方法は非侵襲的で繰り返し検査ができるので有用性が認められている¹¹。また気道の評価は気管支肺胞洗浄液よりも喀痰の方が有用とする意見もある^{19,20}。近年、高張食塩水吸入による誘発痰を用いた検討が行われ有用な方法であるが^{21,22}、COPD や喘息患者には安全性の問題が未確立である²³。そこで本研究では早朝、起床時の自排痰を検体とする。COPD 患者、喘息患者ともほとんど喀痰の自覚がなくても、早朝起床時には少量の自排痰を認める。早朝自排痰は夜間に末梢から中枢気道へ運ばれているので、広範囲の気道を反映すると考えられ、また採痰の安全性、簡易性に優れている。しかし自排痰では喀痰中の細胞の変性が大きく、好中球や好酸球の正確な計測は困難である²⁴。そこで本研究では好中球活性の指標を好中球の顆粒蛋白で好中球が活性化されると放出される MPO、好酸球活性の指標を好酸球の顆粒蛋白で好酸球が活性化されると放出される ECP を測定することで、炎症細胞の関与をより客観的に評価することを可能にしている^{25,26}。

サイトカインは免疫応答や炎症の発生に関与する蛋白で、炎症細胞の誘導や、更なるサイトカイン産生刺激作用を介して、気道炎症での重要なメディエーターとして

働いていると考えられる。IL-8は、気道上皮細胞から産生され²⁷⁾、気道への好中球遊走、活性化作用や、Tリンパ球遊走作用を持つとされている²⁸⁾。TNF α は主に単核貪食細胞から産生され多様な作用を有するが²⁹⁾、気道上皮細胞に作用してIL-8の産生を促進するとされている³⁰⁾。今回の検討でも喀痰中のIL-8とTNF α とはCOPD患者、喘息患者とも有意に相関を示している。本研究ではCOPD患者の喀痰中に、喘息患者、健常者と比べてより高濃度のIL-8とTNF α との存在を認めている。喀痰中IL-8濃度の測定は、Richman-Eisenstatら³¹⁾が嚢胞線維症や気管支拡張症患者の喀痰中IL-8濃度は健常人より高値で、IL-8はこれらの患者の気道へ好中球を遊走させる因子であると報告している。またDeanら³²⁾は子供の嚢胞線維症患者の喀痰中IL-8濃度は高値で、臨床状態と関連するとしている。しかし、これらの報告の対象疾患は感染が関与する膿性喀痰を特徴としているが、本研究では喀痰が少ないCOPD患者の肉眼的に非膿性喀痰でも高濃度のIL-8を検出でき、喘息患者の喀痰中IL-8濃度も健常者より高値であったので、IL-8はこれらの疾患で感染とは異なる病態としての気道炎症に深く関与することを示唆する。また本研究でCOPD患者では喀痰中のIL-8とMPOやECPとが有意に正相関することを示したが、これはIL-8が好中球のみならず好酸球をも遊走、活性化させるという近年のin vitroの報告³³⁾を支持するものである。さらに本研究では主に好酸球の遊走、活性化に関与するサイトカインで、喘息患者でのアレルギー性炎症には重要な働きが報告^{34,35)}されているIL-5とRANTESとを喀痰中から測定した結果、COPD患者でもこれらのサイトカインの関与を示唆する成績を得ている。

これまでの気管支洗浄液や気管支生検を用いた検討では喘息では好酸球、COPDでは好中球が気道炎症の中心的役割を果たすとする考えが主流である^{6,7)}。今回の検討でCOPD患者の喀痰中ECPは喘息患者と同程度に健常者より高濃度であったことは、COPDの気道でも喘息と同様に好酸球は活性化され脱顆粒し、顆粒蛋白が気道傷害に働いていると考えられる。COPDの増悪期には好酸球が気道生検組織や喀痰で増加していることが報告³⁶⁾されているが、本研究では安定期でも好酸球は活性化され炎症に関与していることを見いだしている。これは前述のIL-5、RANTESの結果からみても、従来考えられていた以上に好酸球がCOPDの気道炎症に重要な役割を果たしていることを示している。喀痰中MPOが喘息患者でも高値であったことは喘息の気道炎症でも好中球の活性化の関与を示唆している。すなわちCOPDと喘息と

の気道ではともに好中球と好酸球との遊走、活性化があり、好中球性炎症、好酸球性炎症という面からみれば、COPDと喘息とで差がないと考えられ、この結果はLindenら³⁷⁾の気管支洗浄液での報告と一致している。しかしIL-8とTNF α とに有意差を認めた事は、これらのサイトカインが好中球などの炎症細胞の遊走、活性化作用以外でも気道炎症に関与し、この程度の差がCOPDと喘息との病態の違いである気道閉塞の慢性化などに関与している可能性も考えられる。

気道炎症の要因として喫煙が重要とされている³⁸⁾。喫煙者の気管支肺胞洗浄液や喀痰中に好中球が増加しているとの報告³⁹⁾や、健常喫煙者の誘発痰のIL-8は非喫煙者より高値という報告⁴⁰⁾があるが、健常喫煙者と非喫煙者との気管支肺胞洗浄液中のIL-8濃度に有意差はないとの報告⁴¹⁾もある。今回の検討では喘息患者でIL-8が喫煙の有無で有意差を認めたので、喫煙が喀痰中IL-8増加の原因となり、気道炎症を増悪させる可能性が考えられる。しかし今回の検討ではCOPD患者と喘息患者ともCurrent-smokerとEx-smokerとでは有意差を認めなかったため禁煙が炎症の程度を変えない可能性が示唆される。

今回の検討で特筆すべき知見はCOPD患者の喀痰中IL-8濃度と一秒率とに有意に強い逆相関関係を見いだしたことである。すなわち慢性的な気道閉塞の強い患者ほど喀痰中IL-8が高値であり、このことはCOPDの気道局所のIL-8は病態の主体である閉塞性障害の程度と密接に関連することを示している。COPDの気道炎症は中枢気道から末梢気道までの広い領域に生じ、疾患の特徴である気流閉塞の主体は、気道の炎症性病変によるとされ³⁾、細径ファイバースコープでCOPD患者の末梢気道を観察し、終末細気管支の狭窄閉塞、粘調性分泌物の貯留を確認した報告⁴²⁾もある。すなわち喫煙などが原因でCOPD患者の気道上皮細胞ではIL-8が高濃度に産生され、IL-8で好中球や好酸球が気道に遊走され、特に好中球は好中球エラストラーゼなどを放出し、好中球エラストラーゼやTNF- α は気道上皮細胞にIL-8の遺伝子を発現させ^{10,43)}、再びIL-8を分泌させるという炎症サイクルが働き、粘液性分泌物の過剰産生、気道壁の肥厚による内腔の狭小化を来して^{44,45)}、気流閉塞をもたらし一秒率の低下と関連すると考えられる。

気道炎症はCOPDや喘息の治療や予後に関わる重要な問題であるため、客観的な評価方法が求められる。本研究で示した喀痰中サイトカイン測定や、著者ら⁴⁶⁾が報告した呼気分析は非侵襲的な方法で安全性、簡易性に優れている。とりわけ本研究で示した喀痰中IL-8濃度の

測定は、COPD 患者の危険因子である気道炎症の有用な指標となる可能性が考えられる。

結 語

COPD の気道炎症を検討する目的で、COPD 患者の喀痰中のサイトカイン(IL-8, TNF α , IL-5, RANTES), 好中球の顆粒蛋白 MPO および好酸球の顆粒蛋白 ECP を測定し、喘息患者や健常者と比較検討した。

1. COPD 患者の喀痰中 IL-8, TNF α は喘息患者、健常者より有意に高値で、これらのサイトカインが COPD の気道炎症に密接に関与している可能性を新たに示した。

2. 喀痰中 IL-5, RANTES, MPO および ECP は COPD 患者、喘息患者とも健常者より有意に高値で、両疾患間に有意差を認めなかった。これらのことから COPD の気道炎症は喘息と同様、好中球に加えて好酸球の関与を明らかにした。

3. COPD 患者の喀痰中 IL-8 と喀痰中 TNF α , MPO, ECP とに有意に正の相関関係を示したが、これらは IL-8 の *in vitro* での作用を支持するもので、COPD の気道炎症に IL-8 を中心とする炎症サイクルの存在を明らかにした。

4. 喀痰中 IL-8 と喫煙習慣との関係は、喘息患者では喫煙者で有意に高値であったが、COPD 患者では Current smoker と Ex-smoker とで差を認めないことを示した。

5. COPD 患者の喀痰中 IL-8 濃度と一秒率とに有意に強い負の相関を認めたので、IL-8 は病態の主体である閉塞性障害と密接に関連していることを新たに示した。

以上の結果から、非侵襲的な喀痰中サイトカイン測定は気道炎症の評価に有用で、COPD の気道炎症には IL-8 と TNF- α とが密接に関与し、好中球に加えて好酸球も関与することを新たに見いだした。さらに COPD 患者の喀痰中 IL-8 濃度は閉塞性障害の程度と密接に関連し、COPD 患者の危険因子である気道炎症の有用な指標となる可能性を示唆する新しい知見を得た。

なお本論文の要旨は第 35 回日本胸部疾患学会総会(1995 年 5 月名古屋)、第 36 回日本胸部疾患学会総会(1996 年 4 月宇都宮)、1996 年度アメリカ胸部疾患学会(1996 年 5 月ニューオーリンズ)、第 94 回日本内科学会総会(1997 年 5 月大阪)で発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました第 2 内科学教室成田亘啓教授に心から感謝の意を表しますとともに、御校閲、御助言を賜りました第 1 内科学教室土肥和紘教授ならびに病態検査学教室中野 博教授に深

謝申し上げます。また直接に御指導、御教示いただきました第二内科学教室米田尚弘講師に感謝いたします。さらに本研究に御協力いただいた第 2 内科学教室諸兄に感謝致します。

文 献

- 1) Barnes, P. J. : J. Allergy. Clin. Immunol. 83 : 1013, 1989.
- 2) Djukanovic, R., Roche, W. R., Wilson, J. W., Beasley, C. R. W., Twentymen, O. P., Howarth, P. H. and Holgate, S. T. : Am. Rev. Respir. Dis. 142 : 434, 1990.
- 3) Hogg, J. C., Macklem, P. T. and Thurlbeck, W. M. : N. Engl. J. Med. 278 : 1355, 1968.
- 4) Burrows, B., Bloom, J. W., Traver, G. A. and Cline, M. G. : N. Engl. J. Med. 317 : 1309, 1987.
- 5) Postma, D. S., Wempe, J. B., Renkema, T. E. J., van der MARK, T. W. and Koeter, G. H. : Am. Rev. Respir. Dis. 143 : 1458, 1991.
- 6) Bousquet, J., Chanez, P., Lacoste, J. Y., Barneon, G., Ghavanian, N., Enander, I., Venge, P., Ahlstedt, S., Simony-Lafontaine, J., Godard, P. and Michel, F. B. : N. Engl. J. Med. 323 : 1033, 1990.
- 7) Lacoste, J. Y., Bousquet, J., Chanez, P., Vyve, T. V., Simony-Lafontaine, J., Lequeu, N., Vic, P., Enander, I., Godard, P. and Michel, F. B. : J. Allergy, Clin. Immunol. 92 : 537, 1993.
- 8) Bagglioni, M., Walz, A. and Kunkel, S. L. : J. Clin. Invest. 84 : 1045, 1989.
- 9) Nakamura, H., Yoshimura, K., Jaffe, H. A. and Crystal, R. G. : J. Biol. Chem. 266 : 19611, 1991.
- 10) American Thoracic Society. : Am. Rev. Respir. Dis. 136 : 225, 1987.
- 11) Gibson, P. G., Girgis-Gabardo, A., Morris, M. M., Mattoli, S., Kay, J. M., Dolovich, J., Denburg, J. and Hargreave, F. E. : Thorax. 44 : 693, 1989.
- 12) Thurlbeck, W. M. : Chronic obstructive pulmonary disease. W. B. Saunders, Philadelphia, p 3, 1991.
- 13) Snapper, J. R. : Am. Rev. Respir. Dis. 141 : 531, 1990.
- 14) Weir, D. C. and Burge, P. S. : Thorax. 48 : 309, 1993.

- 15) Dompeling, E., van Schayck, C. P., Moléna, J., Folgering, H., van Grunsven, P. M. and van Weel, C. : *Eur. Respir. J.* 5 : 945, 1992.
- 16) Gross, N. J. : *Chest.* 107 : 210 S, 1995.
- 17) 木田厚瑞 : 呼吸. 13 : 1212, 1994.
- 18) Keatings, V. M. and Barnes, P. J. : *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 155 : 449, 1997.
- 19) 長岡 滋 : *Therapeutic Research.* 12 : 3233, 1991.
- 20) Beasley, R., Roche, W. R., Roberts, J. A. and Holgate, S. T. : *Am. Rev. Respir. Dis.* 139 : 806, 1989.
- 21) Pin, I., Gibson, P. G., Kolendwicz, R., Girgis-Gabardo, A., Denburg, J. A., Hargreave, F. E. and Dolovich, J. : *Thorax.* 47 : 25, 1992.
- 22) Pavord, I. D., Pizzichini, M. M. M., Pizzichini, E. and Hargreave, F. E. : *Thorax.* 52 : 498, 1997.
- 23) Fahy, J. V., Wong, H., Liu, J. and Boushey, H. A. : *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 152 : 53, 1995.
- 24) 辻浦寧枝子, 藤村政樹, 坂東琢磨, 日置詩子, 阿保未来, 松田 保 : 気管支学. 17 : 132, 1995.
- 25) Schmekel, B., Karlsson, S. E., Linden, M., Sundstrom, C., Tegner, H. and Venge, P. : *Inflammation.* 14 : 447, 1990.
- 26) Venge, P., Hakansson, L. and Peterson, C. G. : *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* 82 : 333, 1987.
- 27) Nakamura, H., Yoshimura, K., Jaffe, H. A. and Crystal, R. G. : *J. Biol. Chem.* 266 : 19611, 1991.
- 28) Larsen, C. G., Anderson, A. O., Appella, E., Oppenheim, J. J. and Matsushima, K. : *Science.* 243 : 1464, 1989
- 29) Grosset, P., Tsicopoulos, A., Wallaert, B., Vannimenus, C., Joseph, M., Tonnel, A. B. and Capron, A. : *J. Allergy. Clin. Immunol.* 88 : 561, 1991.
- 30) Kwon, O. J., Au, B. T., Collins, P. D., Adecock, I. M., Mak, J. C., Robbins, R. R., Chung, K. F. and Barnes, P. J. : *Am. J. Physiol.* 267 : L 398, 1994.
- 31) Richman-Eisenstat, J. B. Y., Jorens, P. G., Hebert, C. A., Ueki, I. and Nadel, J. Y. : *Am. J. Physiol.* 264 : L 413, 1993.
- 32) Dean, T. P., Dai, Y., Shute, J. K., Church, M. K. and Warner, J. O. : *Pediatric. Res.* 34 : 159, 1993.
- 33) Shute, J. : *Clin. Exp. Allergy.* 24 : 203, 1994.
- 34) Sur, S., Gleich, G. J., Swanson, M. C., Bartemes, K. R. and Broide, D. H. : *J. Allergy. Clin. Immunol.* 96 : 661, 1995.
- 35) Ebisawa, M., Yamada, T., Bicker, C., Klunk, D., Schleimer, R. P. : *J. Immunol.* 153 : 2153, 1994.
- 36) Saetta, M., Di Stefano, A., Maestrelli, P., Turato, G., Ruggeiri, M. P., Roggeri, A., Calcagni, P., Mapp, C. E., Ciaccia, A. and Fabbri, L. M. : *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 150 : 1646, 1994.
- 37) Linden, M., Rasmussen, J. B., Piitulainen, E., Tunek, A., Larson, M., Tegner, H., Venge, P., Laitinen, L. A. and Brattsand, B. : *Am. Rev. Respir. Dis.* 148 : 1226, 1993.
- 38) Aguayo, S. M. : *Am. Rev. Respir. Dis.* 149 : 1692, 1994.
- 39) Bosken, C. H., Hards, J., Gatter, K. and Hogg, J. C. : *Am. Rev. Respir. Dis.* 145 : 911, 1992.
- 40) Keatings, V. M., Collins, P. D., Scott, D. M. and Barnes, P. J. : *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 153 : 530, 1996.
- 41) Kimberly, A. M., Jeffery, E. E., Kenny, N., Eugene, R. B. and Jeffrey, D. H. : *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 150 : 696, 1994.
- 42) 峯村和成, 市瀬裕一, 堀江 忍, 外山圭助 : 気管支学. 17 : 409, 1995.
- 43) Nakamura, H., Yoshimura, K., McElvaney, N. J. and Crystal, R. G. : *J. Clin. Invest.* 89 : 1478, 1992.
- 44) Suzanne, L. O. and Ann, J. W. : *Am. Rev. Respir. Dis.* 145 : 922, 1992.
- 45) Kimura, K., Inoue, H., Ichinose, M., Miura, M., Katsumata, U., Takahashi, T. and Takishima, T. : *Am. Rev. Respir. Dis.* 146 : 1301, 1992.
- 46) 山本智生, 米田尚弘, 吉川雅則, 夫 彰啓, 徳山猛, 岡本行功, 前田光一, 塚口勝彦, 国松幹和, 成田亘啓 : 日胸. 55 : 933, 1996.