

氏名(本籍)	佐藤幸夫(茨城県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第1,522号		
学位授与年月日	平成11年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
学位論文題目	Pulmonary sequestration of polymorphonuclear leukocytes released from the bone marrow in bacteremic infection (菌血症性感染における多形核白血球の骨髄よりの放出と肺への集積)		
主査	筑波大学教授	医学博士	林英生
副査	筑波大学教授	医学博士	豊岡秀訓
副査	筑波大学助教授	医学博士	大塚盛男
副査	筑波大学講師	医学博士	二宮治彦

## 論文の内容の要旨

### (目的)

多形核白血球は菌血症性感染の急性肺障害において重要な役割を果たす。多形核白血球は骨髄から血中に放出され、肺へ動員されるが、骨髄から新たに放出された多形核白血球(以下、新白血球)は血中の成熟した多形核白血球(以下、旧白血球)に比べて、形態的・機能的に異なる。肺障害に重要な役割を果たすのは主として新白血球であろうと推測される。肺炎球菌による肺炎では新白血球が骨髄から大量に血中に放出され肺へ集積することが観察されているが、著者らは菌血症性肺炎の場合にも肺へ新白血球が集積することを報告している。肺循環における多形核白血球の動員のメカニズムは、体循環のメカニズムと異なっていると推察され、初期感染巣が体循環に存在する菌血症性感染においては新白血球の集積メカニズムとは異なると考えられる。本研究はこの点に着目し、局所性および菌血症性皮下感染において新白血球の骨髄からの放出、肺への集積、組織浸潤などについて解析した。

### (材料及び方法)

Net Zealand white rabbitsに肺炎球菌による菌血症性皮下感染モデル系を作成し、皮下感染グループ、菌血症グループ、菌血症性皮下感染グループの3つのグループについて多形核白血球の動態をしらべた。

Thymidine analogueで5-bromo-2U-deoxyuridine (BrdU)を静注し骨髄において分裂増殖の過程にある多形核白血球(以下BrdUで標識された多形核白血球を新白血球と呼ぶ)を標識した。BrdUを静注後20時間に腹部皮下に肺炎球菌を静注し菌血症を作成(皮下感染、菌血症皮下感染グループ)した。総白血球菌を静注し菌血症を作成(菌血症、菌血症性皮下感染グループ)した。総白血球数、多形核白血球(すでに末梢へ放出されている既存の多形核白血球、以下旧白血球と呼ぶ)数は経時的に測定し、また免疫組織化学染色により新白血球を検出し骨髄からの放出を評価した。肺組織標本では免疫組織化学染色を行い、新、旧白血球の肺微小血管への集積の度合いを測定した。皮下感染単組織は免疫組織化学染色を行い、全白血球数、新、旧白血球の組織浸潤を測定した。

### (結果)

菌血症性皮下感染グループにおいてのみ菌血症後に末梢白血球の総数が有意に減少した。新白血球の血中への放出は菌血症性皮下感染グループ、皮下感染グループで有意に増加し、菌血症性皮下感染グループの値は他のグループに比してより高値であり、より多くの多形核白血球が骨髄から放出されたことが示唆された。菌血症性

皮下感染グループにおける新、旧白血球の肺への集積数は他のグループに比して有意に多く、菌血症後に末梢白血球数が有意に減少したのは肺への集積が原因と考えられた。皮下感染巣への多形核白血球の浸潤は菌血症性皮下感染および皮下感染グループにおいてほぼ同程度であり、新、旧白血球の割合も同じ程度であった。

すべてのグループにおいて肺微小血管における新白血球の集積数は、血中の分布割合に比し有意に高く、皮下感染グループでは皮下感染巣に新白血球集積は血中に比し有意に低値であった。これは新たに骨髓から放出された多形核白血球は肺に集積しやすく、末梢血に既存していた多形核白血球の集積とあいまって多形核白血球が活性化され、サイトカイン、起炎症性物質などを過剰に放出し肺組織の障害をおこすことが示唆された。

(考察)

菌血症性感染における末梢白血球数の減少は多形核白血球が一定の組織へ集積することにより起こる。本実験では菌血症性皮下感染においてのみ末梢血の白血球が減少したが、血中のBrdUで標識された多形核白血球(新白血球)は逆に増加していた。このことは旧白血球は新白血球より速い速度で組織へ集積したことを示すであろう。菌血症性皮下感染グループにおける肺への多形核白血球集積もこのことを裏付けている。

菌血症を伴わない局所性皮下感染のみでも多形核白血球の肺への集積は増加した。このことは局所性肺炎、虚血再循環による障害、熱傷等でも見られる現象である。局所の炎症巣から放出される炎症性伝達物質およびサイトカインが、骨髓からの多形核白血球の放出を増加させ、血中の多形核白血球に何らかの情報を与え、おそらくは多形核白血球と内皮細胞間の接着分子を変化させることにより、多形核白血球の集積がおこるものと考えられる。新白血球は旧白血球に比して、組織への集積が遅い。皮下感染組織での新白血球の割合が血中に比し低かったことは、新たに放出された多形核白血球は組織への集積が遅いことを示している。この微小血管に集積しやすく組織への浸潤が遅い新たに放出された多形核白血球は、より微小血管内皮を障害する機会が多いと考えられる。

菌血症性感染における多形核白血球による肺障害は、多形核白血球の成熟度ないしその機能分化の程度が重要であるらしい。肺に集積しやすく、組織への浸潤が遅い比較的幼若な多形核白血球は菌血症性感染における急性肺障害に重要な役割を果たすことが強く示唆された。

## 審査の結果の要旨

著者は局所巣感染をとまなう菌血症においては、多形核白血球、とくに骨髓から新たに放出された多形核白血球が肺へ集積することが、肺の組織障害の原因であることをしめすために、ウサギの肺炎球菌をモデルとして、一連の実験研究を行っている。本論文はその一連の論文の中で、著者が筆頭である一編であり、皮下感染巣のある菌血症においても、骨髓より新たに放出された多形核白血球の集積が肺組織の障害に大きな役割をはたしていることを示している。局所巣をもつ菌血症においては多形核白血球の動態が肺の組織障害に大きく関与していることを示した意義ある論文である。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。