

氏名(本籍)	内藤隆志(山梨県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第1,462号		
学位授与年月日	平成10年10月31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	結核性胸膜炎における胸水中サイトカインおよびリンパ球遊走因子に関する研究		
主査	筑波大学教授	医学博士	大塚藤男
副査	筑波大学教授	医学博士	中内啓光
副査	筑波大学教授	医学博士	中井利昭
副査	筑波大学助教授	医学博士	山根一秀

論文の内容の要旨

(目的)

世界的規模で見ると結核の患者数は必ずしも減少しておらず、またhuman immunodeficiency virus (HIV) 感染者の増加や多剤耐性菌出現の問題とあいまって、現在および将来にわたっての結核の重要性が指摘されている。結核の1病型である結核性胸膜炎では胸水中の結核菌の塗抹陽性率が低いため、悪性腫瘍に伴う胸膜炎など他の胸水性病変との迅速かつ簡潔な鑑別診断に大きな問題がある。現在、結核性胸膜炎の補助診断に胸水中の adenosine deaminase (ADA) 活性を測定しているが、ADA 活性は非結核性炎症性疾患や腫瘍性疾患でも上昇し、また免疫不全状態で上昇しない場合があつて、結核性胸膜炎の早期診断、鑑別診断における信頼性は必ずしも高くない。一方、結核性胸膜炎の病態には細胞性免疫が関与し、胸水中に種々のサイトカインが存在することが報告されている。本研究では結核性胸膜炎の補助診断の目的で、その病態と密接に結びついている可能性の高い胸水中の各種サイトカインを測定して診断上の意義を検討した。また、結核性胸膜炎の胸水中に増加するリンパ球、特に活性化Tリンパ球の集積機序が明らかになっていないので、病態解明の一助として胸水のリンパ球遊走活性を測定し、あわせて病変局所の可溶性接着分子を検討した。

(対象と方法)

結核性胸膜炎30例、悪性胸膜炎30例、細菌性胸膜炎25例、漏出性胸水18例から胸水を採取し、ADA 活性およびIL-1 β 、IL-2、IL-8、TNF- α 、INF- γ の濃度を測定した。ADA 活性はセロテックRNを用いたUVキレート法、サイトカイン濃度はenzyme linked immunosorbent assay (ELISA)法を用いて測定した。さらに、receiver operating characteristic (ROC) 曲線解析を用いて結核性胸膜炎の診断精度を検討した。

結核性胸膜炎11例、悪性胸膜炎10例、漏出性胸腹水8例について、胸水または腹水のリンパ球遊走活性をchemotaxis chamberを用いて測定した。抹消血リンパ球分画、phytohemagglutinin (PHA) 刺激リンパ球、Tリンパ球、non Tリンパ球を区別して測定した。結核性胸膜炎についてはcheckerboard assayをおこなって遊走動態を検討した。さらに、結核性胸膜炎19例、悪性胸膜炎10例、漏出性胸腹水10例で胸腹水中のsICAM-1とsE-selectinの可溶性接着分子濃度を測定した。

(結果と考察)

結核性胸膜炎胸水のINF- γ 濃度(795.0 \pm 666.4pg/ml)は悪性(5.9 \pm 5.7pg/ml)、細菌性(15.1 \pm 56.7pg/ml)、漏出性(4.3 \pm 4.5pg/ml)、胸水に比べ著しく高値を示した。INF- γ の診断精度は高く、IL-1 β 、IL-2、IL-8、TNF- α 、ADAよりも優れていた。結核性胸膜炎の早朝、簡便な診断法として利用できることを明らかにした。

一方、細菌性胸膜炎胸水のIL-1 β 濃度(265.2 \pm 379.2pg/ml)は結核、悪性、漏出性胸水に比べ高値であった。IL-8やTNF- α 濃度も結核性、細菌性胸水で上昇したが、鑑別診断的意義はなかった。

結核性胸膜炎胸水のリンパ球遊走活性(対対照液比 176.0 \pm 41.3%)は悪性胸膜炎胸水(115.1 \pm 53.8%)や漏出性胸腹水(87.1 \pm 16.1%)と比較し有意に高値であった。全例の結核性胸膜炎胸水にリンパ球遊走活性が認められ、主にTリンパ球に作用することを示した。またリンパ球遊走はchemotaxisのみならずchemokinesisによることが示唆された。結核性胸水中にリンパ球遊走因子が存在し、リンパ球集積に関与する可能性を示した。

結核性胸膜炎胸水(sICAM-1;458.7 \pm 101.7ng/ml, sE-selectin;27.5 \pm 14.1ng/ml),悪性胸膜炎胸水(sICAM-1;612.4 \pm 275.3ng/ml, sE-selectin;23.0 \pm 15.9ng/ml)の接着分子濃度は漏出性胸腹水(sICAM-1;132.6 \pm 72.7ng/ml, sE-selectin;8.9 \pm 7.2ng/ml)より高値であった。病変局所での血管内皮細胞あるいは他の炎症細胞上の接着分子の発現が亢進し、リンパ球集積に関与している可能性を考えた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は結核性胸膜炎の診断と病態の一部をサイトカインとリンパ球の動態の面から検討したものである。結核性胸膜炎、悪性胸膜炎、細菌性胸膜炎、漏出性胸水の胸水中の各種サイトカインを測定し、結核性胸膜炎でIFN- γ 濃度が著しく高いことを示した。この所見はIFN- γ の早期診断、鑑別診断上の有用性を明らかにし、今後、IFN- γ 測定が臨床的に広く使用されるべきことを示唆している点で意味深いものである。また、結核性胸膜炎の胸水中にリンパ球遊走因子が、またsICAM-1やsE-selectinなどの可溶性接着分子が高濃度に存在することを示して、病変局所へのTリンパ球集積機序の一部を説明する成果を得た。遊走因子を特定することなど今後なすべきことも多いが、結核性胸膜炎の診断に資する検査所見を見出した点、関連する病態の一部を説明する成果を得た点で評価できる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格があるものと認める。