

学 位 論 文 題 名

老年者の感染症における血清 G-CSF 値

—とくに繰り返し感染について—

学位論文内容の要旨

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) は、顆粒球前駆細胞に対する造血因子として働くとともに成熟顆粒球の機能を亢進させる作用も持つ重要な因子である。G-CSFは感染時には、リポ多糖類やインターロイキン1 (IL-1)などの刺激を受けて単球/マクロファージ、血管内皮細胞、線維芽細胞などで産生される。しかし感染時の血清G-CSF濃度に関する報告はほとんどない。本研究では、老年感染症患者の急性期において血清G-CSF濃度の測定を行い、中でも特に繰り返し感染を起こす患者の感染急性期の血清G-CSF値の特徴及び他の臨床データとの関連について検討を行った。

対象と方法

感染症症状を呈して来院した48名の患者(65-101歳, 平均 $81.2 \pm \text{SD } 8.7$ 歳)において感染急性期の血清G-CSF濃度を調べた。患者のうち過去三ヶ月以内に同様の感染を起こしており、適切な治療を行ったにもかかわらず完治していないか、あるいは再び感染を起こしている者26名を‘繰り返し感染あり’, 残りの22名を‘繰り返し感染なし’とした。また‘繰り返し感染あり’とした26名中22名は今回の感染から完治したとは言い難かった。そこで、この“完治に至らず遷延化した状態”を“慢性期”と定義した。‘繰り返し感染あり’群では22名で感染急性期と“慢性期”との比較を行った。一方, ‘繰り返し感染なし’群では15名において感染急性期と治癒期との比較を行った。

32名の健常老年者(64-88歳, 74.9 ± 8.2 歳)において血清G-CSF値を測定しコン

コントロールとした。また、3名の健常老年者において、血清G-CSFの日内変動を調べた。

血清G-CSF濃度の測定には比色法および化学発光法を用いた定量的免疫酵素法(EIA)を用いた。前者は抗リコンビナント(r)G-CSF抗体を付着させた管に0.2mlの血清をいれ0.5mlの緩衝液を加えて室温で反応させたものにペルオキシダーゼでラベルしたrG-CSF抗体0.1mlを加えさらに2時間反応させた。洗浄後、1mlの抽出液を加え2時間反応させ492nmにおける吸光度を測定した。比色法の測定限界は30pg/mlであった。30pg/ml以下の症例ではさらに化学発光法による定量的免疫酵素法を用いて測定した。抗体の標識にはグルコースオキシダーゼを用いた。化学発光法を用いた定量的免疫酵素法の測定限界は0.5pg/mlであった。検討した症例で血清G-CSF値が1pg/ml未満の者はいなかった。感染症患者では、血清総蛋白、血清アルブミン(Alb)、コリンエステラーゼ(ChE)、末梢白血球数(WBC)、顆粒球数、C反応蛋白(CRP)の測定も行った。

結果

健常老年者における血清G-CSF濃度は 25.3 ± 19.7 pg/mlであった。健常老年者の血清G-CSF濃度と顆粒球数および年齢との間に相関はなかった。血清G-CSFの日内変動を観察した3例では、はっきりした変動傾向は指摘できなかった。

感染症急性期の血清G-CSF濃度は 571.9 ± 782.9 pg/mlで、健常老年者に比較して有意に上昇していた($p < 0.0001$)。急性期の血清G-CSF値と顆粒球数およびCRPに相関はなかった。‘繰り返し感染なし’群と‘繰り返し感染あり’群との比較では、‘繰り返し感染なし’群における急性期の血清G-CSF値の方が、有意($P < 0.001$)に高かった(1014.1 ± 927.4 pg/ml vs. 197.6 ± 369.0 pg/ml)。また血清Alb値も、‘繰り返し感染あり’群より有意に高かった($p < 0.005$)が、年齢、血清総蛋白、ChE、感染急性期のWBCおよび顆粒球数、CRPに有意差はなかった。‘繰り返し感染なし’群の急性期と治癒期の比較では、血清G-CSF値($p < 0.01$)、WBC($p < 0.0001$)、顆粒球数($p < 0.001$)、CRP($p < 0.001$)、体温($p < 0.001$)とも急性期の方が有意に上昇していた。一方、‘繰り返し感染あり’群の感染急性期と“慢性期”でも同様の比較をおこなったが、有意差を認めたのは顆粒球

数($p<0.05$)と体温($p<0.005$)のみであった。

考察

健康老年者32名における血清G-CSF濃度は1-95pg/mlでこのうち28名(87.5%)では40pg/ml以下であった。これはWatariらの、成人健康者の88%で血清G-CSF濃度は30pg/ml以下であるという報告とほぼ同様の結果であった。本研究の結果からは血清G-CSF濃度と年齢との相関はなく、加齢によるG-CSF産生能の低下は、はっきりしなかった。また血清G-CSF値は、末梢顆粒球数と相関を示さなかった。この原因としては、平常時の顆粒球数コントロールに必要なG-CSF濃度変化の幅が狭く、はっきりとした相関関係を得られなかったことが考えられる。

感染時における血清G-CSF濃度に関しては、まとまった報告はない。本研究の結果から、感染急性期に血清G-CSF値は明らかに上昇するが、その値には各症例間で差があることが示された。感染の病原体が一様でなく、また重症度にも差があることが血清G-CSF濃度に差がでる一因と思われる。また、血清G-CSFと顆粒球数との間に相関が得られなかった理由としては、感染症状発現期から採血までの時間が一定ではないために、血清G-CSFの上昇と顆粒球数増加反応との時間差や、顆粒球造血に対して負の調節作用を持つインターフェロン- α や可溶性レセプターなどの影響があると思われる。しかし最大の原因は、感染時のG-CSF産生細胞が常に多くのサイトカインに直接的、間接的に刺激を受け続けていることにあると考えている。

感染急性期の血清G-CSF値は、‘繰り返し感染なし’群の方が‘繰り返し感染あり’群より有意に高く、また他にこの2群間で有意差を認めたのは血清Alb値のみであった。感染時にG-CSFを産生する単球系の細胞は、感染刺激を繰り返し受けることにより、その反応が低下すると言われている。このような免疫系の不応答が‘繰り返し感染あり’群のG-CSF濃度が有意に低かった一因と考えられた。また栄養低下状態のみでも、IL-1やTNFの産生能が低下するとの報告があり、G-CSF産生の障害も引き起こされる可能性がある。一方、抗G-CSF抗体の出現の可能性も考慮しなくてはならない。本研究においては、抗G-CSF抗体の測定は試みていないが、感染急性期の血清G-CSF濃度の低い‘繰り返し感染あり’症例3

例においてrhG-CSF投与を行なったところ、G-CSFの血中濃度の上昇および末梢顆粒球数の増加が見られたことから、現時点において抗G-CSF抗体の関与は考え難い。

結論

健常老年者の血清G-CSF値は、年齢との相関を示さなかった。老年者感染症急性期の血清G-CSF値は、健常老年者より有意に上昇していた。血清G-CSF値と顆粒球数の相関は、健常老年者、感染急性期患者共になかった。感染急性期の血清G-CSF値は、‘繰り返し感染なし’群の方が‘繰り返し感染あり’群より有意に高かった。本研究の結果より老年者の場合、健常状態では特に問題がなくても繰り返し感染を起こす症例などで、G-CSFの産生に影響がでる可能性が示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 上 義 和

副 査 教 授 金 田 清 志

副 査 教 授 皆 川 知 紀

学 位 論 文 題 名

老年者の感染症における血清 G-CSF 値

－とくに繰り返し感染について－

研究目的

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) は、顆粒球前駆細胞に対する造血因子として働くとともに成熟顆粒球の機能を亢進させる作用も持つ重要な因子である。本研究では、老年感染症患者の急性期において血清G-CSF濃度の測定を行い、中でも特に繰り返し感染を起こす患者の感染急性期の血清G-CSF値の特徴及び他の臨床データとの関連について検討を行った。

対象と方法

48名の感染症患者(65-101歳, 平均 $81.2 \pm \text{SD } 8.7$ 歳)において感染急性期の血清G-CSF濃度を調べた。患者のうち過去三ヶ月以内に同様の感染を起こしており、適切な治療を行ったにもかかわらず完治していないか、あるいは再び感染を起こしている者26名を‘繰り返し感染あり’, 残りの22名を‘繰り返し感染なし’とした。また‘繰り返し感染あり’とした26名中22名は今回の感染から完治したとは言いがたかった。この“完治に至らず遷延化した状態”を“慢性期”と定義した。‘繰り返し感染あり’群では22名で感染急性期と“慢性期”との比較を行った。一方, ‘繰り返し感染なし’群では15名において感染急性期と治癒期との比較を行った。

32名の健常老年者(64-88歳, 74.9 ± 8.2 歳)において血清G-CSF値を測定しコントロールとした。また, 3名の健常老年者において, 血清G-CSFの日内変動を調べた。

血清G-CSF濃度の測定には比色法および化学発光法を用いた定量的免疫酵素法を用いた。比色法の測定限界は30pg/mlであった。30pg/ml以下の症例ではさらに化学発光法による定量的免疫酵素法を用いて測定した。化学発光法を用いた免疫酵素法の測定限界は0.5pg/mlであった。検討した症例で血清G-CSF値が1pg/ml未満の者はいなかった。感染症患者では、血清総蛋白、血清アルブミン(Alb)、コリンエステラーゼ、末梢白血球数(WBC)、顆粒球数、C反応蛋白(CRP)の測定も行った。

結果

健常老年者における血清G-CSF濃度は 25.3 ± 19.7 pg/mlであった。健常老年者の血清G-CSF濃度と顆粒球数および年齢との間に相関はなかった。血清G-CSFの日内変動を観察した3例では、はっきりした変動傾向は指摘できなかった。

感染症急性期の血清G-CSF濃度は 571.9 ± 782.9 pg/mlで、健常老年者に比較して有意に上昇していた($p < 0.0001$)。急性期の血清G-CSF値と顆粒球数およびCRPに相関はなかった。‘繰り返し感染なし’群と‘繰り返し感染あり’群との比較では、‘繰り返し感染なし’群における急性期の血清G-CSF値の方が、有意($P < 0.001$)に高かった(1014.1 ± 927.4 pg/ml vs. 197.6 ± 369.0 pg/ml)。また血清Alb値も、‘繰り返し感染あり’群より有意に高かった($p < 0.005$)が、体温以外の他の検査項目に有意差はなかった。‘繰り返し感染なし’群の急性期と治癒期の比較では、血清G-CSF値、WBC、顆粒球数、CRP、体温とも急性期の方が有意に上昇していた。一方、‘繰り返し感染あり’群の感染急性期と“慢性期”でも同様の比較をおこなったが、有意差を認めたのは顆粒球数と体温のみであった。

考察および結語

健常老年者における血清G-CSF濃度の加齢による変化は明かではなかった。また血清G-CSF濃度と末梢顆粒球数の相関はなかった。これは恒常時必要なG-CSF濃度が低いため、変化を捉えられていないためとも考えられる。本研究の結果から、感染急性期に血清G-CSF値は明らかに上昇することが示された。しかしその値には各症例間で差があるのは、感染の病原体や重症度が一様でないためと思われる。また、血清G-CSFと顆粒球数との間に相関が得られなかった理由としては、血清G-CSFの上昇と顆粒球数増加反応との時間差や、顆粒球造血に対する負の調節作用の影響、さらに大きな原因としてはG-CSF産生細胞に対する多くの

サイトカインの関与があると言えよう。

‘繰り返し感染なし’群と‘繰り返し感染あり’群の比較では感染急性期の血清G-CSF値は、‘繰り返し感染なし’群の方が‘あり’群より有意に高く、また他にこの2群間で有意差を認めたのは血清Alb値と体温のみであった。感染時にG-CSFを産生する単球系の細胞は、感染刺激を繰り返し受けることにより、その反応が低下すると言われている。このような免疫系の不応答が‘繰り返し感染あり’群のG-CSF濃度が低値を示した原因と考えられた。

感染急性期の血清G-CSF濃度の測定は感染に対する生体の反応をみる上で有用と考えられた。特に予後の悪い老年者などの感染症でrhG-CSF投与を含めた適切な治療法を選択していく上でも血清G-CSF濃度の測定は重要になると考えられた。

以上より本研究は博士（医学）の学位論文として妥当なものと判断される。