The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	急性炎症における Interleukin-6 の分泌動態とその意義
Author(s)	大里, 浩樹
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38539
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名　大里浩樹（おおざと ひろき）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　11163　号

学位授与年月日　平成6年3月15日

学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当

学位論文名　**急性炎症における Interleukin-6 の分泌動態とその意義**

論文審査委員　（主査）
教　授　森　武貞

（副査）
教　授　岸本　忠三　　教　授　鎌田　武信

論文内容の要旨

【目的】

Interleukin 6（IL-6）は，C-reactive protein（CRP）をはじめとする急性相蛋白を誘導する肝細胞刺激作用，繊維芽細胞・骨髄細胞の増殖，BおよびTリンパ細胞分化誘導など多機能を有し，急性炎症に対する生体防御に強く関わっている可能性が示唆される。熱傷，慢性関節リウマチ，interferon 投与例，癌性腹膜炎など炎症を伴う臨床例において，血中，滲出液中で IL-6 レベルが上昇することが報告されている。著者は，急性炎症により誘導される血中 IL-6 の動態および，血中 IL-6 の上昇と生体に加えられた侵襲との相関関係，IL-6 産生部位について臨床症例と実験動物を用い検討した。

【方法】

1）症例：当科で外科手術を受けた71例について検討を行った。正常肝機能を有する例，肝機能異常を示す6例について，術前，術後1，3，6，9，12，18，24，36，48，72時間後の血中 IL-6，CRP（SIL-6，SCRP）を測定した。残る49例は，SIL-6，SCRP の術前値，および術後24時間目の SIL-6，48時間目の SCRP の測定を行った。IL-6 依存性増殖を示す MH60 を用い，IL-6 活性を測定した。CRP は，NA-Latex 法により測定した。術後24時間の SIL-6 の上昇（ΔSIL-6）と術後48時間の SCRP の上昇（ΔSCRP）の相関，および，ΔSIL-6，ΔSCRP と手術侵襲の指標とされている手術時間（OT）と術中出血量（BL）との相関を検討した。

2）ラット熱傷モデル：ネンブタール麻酔下に WS ラットの背部または下肢を100℃の熱湯に10秒間浸し，3度熱傷を作成した。熱傷前，後1，3，6，9，12，18，24時間の SIL-6 を測定した（n＝6）。種々の熱傷面積を持つラット（n＝18）の受傷後6時間の DSIL-6 と％熱傷面積の相関関係を調べた。熱傷皮膚と健側の皮膚，肝，腹腔リン節，脾（2㎟×3）を熱傷受傷前，後，〈15，120，240分に採取，細片化し，6時間の組織培養を RPMI-1640 2ml で行ない，培養液中の IL-6 活性を測定した。熱傷を右後足に与え，患側大腿静脈血，大動脈血を15分以内に採取した。対象として，正常ラットの大腿静脈血を使用した。1.0×10^5 の同系ラットの脾細胞を熱傷ラットより得た血漿を10％含んだ0.2ml の RPMI 中で6時間培養し，培養液中の IL-6 活性を熱傷ラットの大腿静脈血，大動脈血および正常ラットの大腿静脈血で比較した。

【結果】

1）急性炎症後の SIL-6 の動態：12例の手術症例は，術後一定の SIL-6 及び SCRP の変化を示した。すなわち，SIL-6

は，術後3時間より有意な上昇を示し，術後24時間目に最高値に達し，術後48時間までに術前値に復した。SCRPは，術後12時間で有意に上昇し，術後48－72時間でピークに達した。熱傷ラットの実験においても，熱傷面積の大小に関わらず一定の変動を示した。受傷後3時間でSIL-6の有意な上昇が認められ，その値は6時間でピークに達し，12時間で前値に復した。

2）ΔSIL-6とΔSCRPの相関：肝機能正常例（Group Ⅰ，n＝53）では，ΔSIL-6とΔSCRPは有意の相関を示した（r＝0.623，p〈0.01）。肝硬変症例（Group Ⅱ，n＝18）では，両者の相関は認められなかった（r＝0.413，NS）。

3）ΔSIL-6，ΔSCRPと生体に加えられた侵襲量との相関：ΔSIL-6，ΔSCRPとOT，BLとの相関をGroup Ⅰ，Ⅱにおいて検討した。ΔSIL-6は，両群においてOT，BLと有意な相関関係を示したが（［Group Ⅰ］vs OT，r＝0.497，p〈0.01，vs BL，r＝0.538，p〈0.01，［Group Ⅱ］vs OT，r＝0.424，p〈0.01，vs BL，r＝0.564，p〈0.01），ΔSCRPでは，OT，BLとの相関は認められなかった。熱傷ラットの実験においても，熱傷後6時間のΔSIL-6と％熱傷面積は有意な相関関係を示した（r＝0.729，p〈0.01，n＝18）。

4）局所及び全身性のIL-6産生：熱傷皮膚組織の培養では，いずれのタイミングで採取された皮膚からのIL-6産生は認められなかった。一方，健側の皮膚，肝，腹腔リンパ節，脾の培養では，熱傷後15分以内に採取されたすべての臓器から，前値に比較して有意に高いIL-6活性を認めた。

5）全身性にIL-6産生を誘導する液性因子の可能性：正常ラットより得た血漿は，脾細胞のIL-6産生を誘導しなかった（0.12±0.12 u／ml，n＝3）が，熱傷ラットより得た患側大腿静脈血漿は，動脈血血漿（0.26±0.11 u／ml，n＝3）に比較し，有意に脾細胞からのIL-6産生を亢進させた（0.71±0.19 u／ml，n＝3，p〈0.01）。

【総括】

IL-6は，生体に加えられた侵襲により早期に誘導され，肝細胞刺激因子として生体内において機能していることが示された。その血中動態は侵襲の程度，種類，肝機能に左右されず一定のパターンを示す。また，産生されるIL-6量は，生体に加えれた侵襲の程度に応じて分泌されると考えられた。熱傷ラットの実験により，内因性IL-6の産生は，受傷部より還流される液性因子により早期に全身性に誘導されることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は，実験動物の熱傷モデルおよび手術症例を用いて，末梢血中IL-6値の変動量が外科的侵襲の程度と相関するかどうかを検討したものである。動物実験，臨床症例ともに末梢血中IL-6値は侵襲開始後一定時間後にピークをもつ時間的変動を示し，この変化量は，動物実験では熱傷面積と，手術症例では手術時間，術中出血量と相関した。さらに，動物実験において，IL-6は熱傷局所より漏出する液性因子により全身的に速やかに産生が誘導されることが示された。

これらの実験結果は，末梢血中IL-6値のモニタリングが外科的侵襲量を客観的に評価する有用な臨床的手段であることを示すものであり，学位に値するものと考える。