



Title	Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) attenuates inflammatory responses in septic patients with neutropenia
Author(s)	石川, 和男
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43068
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	いし かわ かず お 石 川 和 男
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 9 5 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 11 年 9 月 30 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	Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) attenuates inflammatory responses in septic patients with neutropenia. (好中球減少をともなう敗血症患者に対する rhG-CSF の臨床的効果の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 杉 本 壽 (副査) 教 授 長 田 重 一 教 授 吉 矢 生 人

論 文 内 容 の 要 旨

(目的)

近年、granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) は単なる好中球造血因子ではなく、急性炎症反応に対する重要な modulator であると認識されるようになってきた。また、endotoxin で刺激された単球の TNF- α の産生を抑制するなど、好中球のみならず単球やリンパ球に対しても cytokine の産生などを調整し、炎症反応を抑え感染を改善する作用があることが明らかとなりつつある。われわれは外傷や敗血症症例において血中 G-CSF 濃度が上昇し、核左方移動をともなう好中球数の増加や好中球貪食・殺菌能の維持など、生体防御のための白血球動態の調整に G-CSF が重要な役割を果たしていることを報告してきた。しかし、敗血症のなかには好中球減少を伴い感染症が重篤化する場合がある。このような症例の予後は不良であり、現段階では有効な治療法はない。動物実験の敗血症モデルに G-CSF を投与すると、組織障害を来たすことなく死亡率が改善されることが報告されているが、臨床例での G-CSF 投与の効果についてはほとんど検討されていない。本研究の目的は好中球減少をともなう敗血症症例に G-CSF を投与し、その治療効果を検討することである。

(方法ならびに結果)

対象は1995年から1997年までに大阪大学医学部附属病院特殊救急部に収容された敗血症患者で、白血球数 $5000/\text{mm}^3$ 未満かつ血清 C-reactive protein (CRP) 濃度が 10 mg/dL 以上を満たした20例 (G群) と1993年から1994年に同じ条件を満たした14例 (N群) である。敗血症の診断には米国胸部疾患学会と集中治療学会の合同委員会 (ACCP/SCCM) で定められた診断基準を用いた。G群には rhG-CSF (Lenograstim) $2 \mu\text{g/kg}$ を1日1回連続5日間皮下注射したが、N群には rhG-CSF は投与されていない。末梢血好中球数、血清 CRP 濃度、respiratory index (RI)、APACHE II score、Goris の MOF index の変化を2群間で比較した。また、G群では G-CSF 投与による骨髓反応や好中球機能、および炎症性サイトカインに対する効果を見るため骨髓有核細胞数、好中球貪食ならびに殺菌能、血中 interleukin-6 (IL-6)、IL-8 濃度を投与前後で評価した。さらに、好中球の関与した組織障害の指標である血中顆粒球エラスターゼ濃度を G-CSF 投与の前後で比較した。

2群間には性別、年齢、基礎疾患などに有意差はなく、rhG-CSF投与前の好中球数、CRP、RI、APACHE II score、GorisのMOF indexともに有意差はなかった。好中球数は5日間でG群では $17,151 \pm 2,468/\text{mm}^3$ へ増加し、N群でも $7,324 \pm 910/\text{mm}^3$ と増加したが、両者の間には有意差が認められた。炎症反応の指標であるCRPはG群では $17.2 \pm 1.7 \text{ mg/dL}$ から $9.4 \pm 1.1 \text{ mg/dL}$ へと有意に減少したが、N群では $17.4 \pm 8.2 \text{ mg/dL}$ から $15.0 \pm 1.5 \text{ mg/dL}$ と5日間で有意な変化はなかった。呼吸障害の指標であるRIはG群では 0.82 ± 0.18 から 0.57 ± 0.13 と有意な変化はなく、全身状態の安定化につれ改善し、呼吸障害を来した症例はなかった。重症度の生理的指標であるAPACHE II scoreならびに臓器障害の指標であるGorisのMOF indexはG群でそれぞれ 17.4 ± 1.5 から 10.5 ± 1.1 、 5.0 ± 0.6 から 3.3 ± 0.5 へと有意に改善したが、N群では両者とも5日間で改善は見られなかった。投与5日後の敗血症からの離脱はG-CSF投与群で12例60%に達したが、非投与群では4例29%にとどまった。

G-CSF投与前後では、骨髓有核細胞数はG-CSF投与前に有意な低下がみられていたが、投与後有意に増加した。好中球機能も貪食能が正常から正常より高値に、殺菌能が低値から正常へそれぞれ有意に改善した。また、IL-6、IL-8の血中濃度も著しく低下した。顆粒球エラスターゼに変化はなかった。

(総括)

好中球減少を伴う重症感染症に対するG-CSF投与の効果として、次のことが明らかとなった。好中球数の増加のみならず、骨髓機能、および貪食・殺菌能などの好中球機能も改善した。CRP値、APACHE II scoreは有意に低下し、炎症反応の改善がみられた。顆粒球エラスターゼ値は変化なく、respiratory indexやGorisのMOF indexはむしろ改善し、臓器障害の増悪はみられなかった。

以上のことより、G-CSF投与は組織障害を引き起こすことなく生体防御能を高めることが確認され、特に好中球減少をとともう敗血症に対する新しい治療法になりうることが示された。

論文審査の結果の要旨

近年、Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)は単なる好中球増殖因子ではなく、急性炎症反応に対する重要なmodulatorであると認識されるようになってきている。その観点から、本研究は好中球減少をとともう重症の敗血症症例にG-CSFを投与し、治療効果を検討したものである。G-CSF投与後、好中球数の増加のみならず、骨髓機能、および貪食・殺菌能などの好中球機能も改善した。また、CRP値、APACHE II scoreは有意に低下し、IL-6、IL-8などの炎症性cytokineの濃度が低下し、炎症反応の改善がみられた。しかもrespiratory indexやGorisのMOF indexは悪化せず、顆粒球エラスターゼ値も変化なく、臓器障害の増悪はみられなかった。

本研究によってG-CSF投与によって組織障害を引き起こすことなく生体防御能が高まることが確認された。以上の研究は好中球減少をとともう敗血症の治療に大きく寄与するものと考えられる。したがって、本論文は学位の授与に値するものと認める。