

## 第24回日本耳鼻咽喉科感染症研究会シンポジウム

## 慢性副鼻腔炎におけるマクロライド系抗生物質投与前後の鼻分泌液中サイトカインの動態

渡辺 徳武 吉田 和秀  
分藤 準一 茂木 五郎

大分医科大学耳鼻咽喉科学教室

## CYTOKINE LEVELS IN NASAL SECRETIONS OF CHRONIC PARANASAL SINUS INFECTION AFTER MACROLIDE ANTIBIOTICS

Noritake Watanabe, Kazuhide Yoshida, Junichi Bundo, Goro Mogi  
Department of Otolaryngology, Oita Medical University

In order to clarify influences of macrolides on the cytokine kinetics in the nasal secretion of chronic paranasal sinus infection (CS), we measured concentrations of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in nasal secretions and sera by the method of ELISA technique. Mean levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in nasal secretions of CS (n=45) were significantly higher than those levels of nasal allergy (NA) (n=21) and normal subjects (n=25) (P<0.05). However, IL-2 and IL-4 were not detectable in all of nasal secretions. After 4 weeks administration of roxithromycin (300mg/day) (n=22) and erythromycin (10mg/kg

of body weight/day) (n=14), the mean level of IL-8 in nasal secretions significantly decreased (P<0.05). After those therapies, IL-8 level in nasal secretions significantly decreased in patients with clinical improvement in comparison with those of patients without clinical improvement (P<0.05). These findings suggest that IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  are actively secreted into the nasal secretion and may play an important role in the pathogenesis of CS. Macrolide antibiotics may improve an imbalance of the cytokine network in nasal secretions perpetuating "a cycle of inflammation" in CS.

## はじめに

近年、弥漫性汎細気管支炎や慢性副鼻腔炎などの気道の慢性炎症に対するマクロライド系抗生物質の長期投与による臨床的な治療効果が明かにされ<sup>1-3)</sup>、その作用機序として好

中球に対する遊走抑制や炎症性サイトカイン産生抑制などの効果が注目されて来たが<sup>4-7)</sup>、未だ明かでない。慢性副鼻腔炎におけるマクロライド系抗生物質の作用機序を明かにすべく、鼻分泌液中炎症性サイトカインの治療前

後の動態を検討した。

**対象および実験方法**

a) 対象：慢性副鼻腔炎患者45例（男性26例・女性19例，平均年齢42歳；7～72歳）を対象とし，ハウス・ダスト鼻アレルギー患者21例（男性12例・女性9例，平均年齢21歳；6～38歳）および対照として鼻アレルギーや慢性副鼻腔炎のない健常者25例（男性17例・女性8例，平均年齢25歳；23～58歳）についても検討した。

b) サイトカイン濃度の測定；マクロライド系抗生物質の投与前後に鼻分泌液を吸引採取し，その重量測定後，0.05Mリン酸緩衝液（pH7.4）で5倍希釈した。振盪混和後に30000gで遠沈し，その上清を検体として用いた。同時に採取した末梢血から遠沈により分離した血清についても検討した。これら検体は測定まで-40℃で凍結保存した。

Interleukine (IL)-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 および tumor necrosis factor (TNF)-α 濃度は酵素抗体法で測定した。IL-1β, IL-2, IL-6 および TNF-α は

Enzyme Immunoassay Kit (Immunotech社) を，IL-4 は Quantikine Kit (R & D systems社) を，また，IL-8 は ELISA Kit (Toray-Fuji Bionics社) を用いて測定した。各々の測定キットの感度はIL-4, IL-6 およびIL-8 で 3 pg/ml, IL-1β および TNF-α で 5 pg/ml, IL-2 では 10 pg/mlであった。

c) マクロライド系抗生物質の投与方法と効果判定：1日当たり roxithromycin (RXM) 300mgを22例の，また，erythromycin (EM) 10mg/体重1kgを14例の慢性副鼻腔炎患者に4週間投与し，投与前後の鼻分泌液中サイトカイン濃度を比較検討した。また，臨床改善度を中村ら<sup>7)</sup>の方法に準じて自覚症状や他覚的所見，X線学的な評価から判定し，臨床改善度と鼻分泌液中サイトカイン濃度の変動を，著効および有効群とやや有効および不変群の2群に分けて検討した。

**結 果**

a) 鼻分泌液および血清中のサイトカイン濃度：鼻分泌液および血清中のIL-1β, IL-

		IL-1β (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	IL-4
CS	NS	3724 <sup>a1</sup>	ND	ND
	(N=45)	(224- 61944)		
NA	Sera	ND	24	ND
	(N=14)		(8 - 72)	
NA	NS	114 <sup>a2</sup>	ND	ND
	(N=21)	(13 - 973)		
Control	Sera	ND	36	ND
	(N=12)		(7 -194)	
Control	NS	128 <sup>a3</sup>	ND	ND
	(N=25)	(18 - 916)		
Control	Sera	ND	100	ND
	(N=11)		(25 - 400)	

CS ;Chronic Paranasal Sinus Infection, NA; Nasal Allergy, NS; Nasal Secretions  
 ND; not detectable, ( ); Mean ± SD , a1> a2 & a3 (P< 0.001)

Table 1 Cytokine Levels in Nasal Secretions & Sera

		IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)
CS	NS	115 <sup>b1</sup>	104 $\times 10^3$ <sup>c1</sup>	591 <sup>d1</sup>
	(N=45) Sera	(15 - 869) ND	(8 $\times 10^3$ - 1274 $\times 10^3$ ) 7	(78 - 4487) 190
NA	NS	30 <sup>b2</sup>	4 $\times 10^3$ <sup>c2</sup>	139 <sup>d2</sup>
	(N=21) Sera	(5 - 166) ND	(1 $\times 10^3$ - 25 $\times 10^3$ ) 12	(36 - 1000) 272
Control	NS	19 <sup>b3</sup>	11 $\times 10^3$ <sup>c3</sup>	146 <sup>d3</sup>
	(N=25) Sera	(11 - 34) ND	(2 $\times 10^3$ - 62 $\times 10^3$ ) 6	(18 - 1096) 163
	(N=11)		(2 - 19)	(74 - 993) (31 - 851)

CS ;Chronic Paranasal Sinus Infection, NA; Nasal Allergy, NS; Nasal Secretions, ND; not detectable, ( ); Mean  $\pm$  SD , b1>b2 & b3(P<0.001), c1>c2 & c3(P<0.001), d1>d2 & d3(P<0.01)

Table 2 Cytokine Levels in Nasal Secretions & Sera

2, IL-4, IL-8 および TNF- $\alpha$  濃度は Table 1・2 の如くであった。健常者の鼻分泌液中 IL-1 $\beta$  は平均128 pg/ml, IL-6 は 19 pg/ml, IL-8 は11ng/ml および TNF- $\alpha$  は146 pg/ml であったが, IL-2 および IL-4 は検出されなかった。一方, 血清では IL-2 (100pg/ml), IL-8 (6 pg/ml) および TNF- $\alpha$  (163pg/ml) は検出されたが, IL-2, IL-6 および IL-4 は検出されなかった。健常者鼻分泌液中の IL-1 $\beta$ , IL-6 および IL-8 濃度は血清に比して, また血清中の IL-2 は鼻分泌液に比して有意に高値であった (P<0.05)。しかし, TNF- $\alpha$  濃度は鼻分泌液と血清との間に有意の差は認められなかった (P>0.05)。

一方, 慢性副鼻腔炎群の鼻分泌液中 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 および TNF- $\alpha$  濃度は鼻アレルギー群や対照群に比して有意に高値であったが (P<0.05), 鼻アレルギー群と対照群との間には有意の差は認められなかった (P>0.05)。慢性副鼻腔炎・鼻アレルギー群

の血清中には対照群と同様に IL-2, IL-8 および TNF- $\alpha$  は検出されたが, IL-1 $\beta$ , IL-4 および IL-6 は検出されなかった。血清中のこれらサイトカイン濃度は, 3 群間に有意の差は認められなかった (P>0.05)。

b) マクロライド系抗生物質投与前後の鼻分泌液中サイトカイン濃度の変動: 臨床改善度は, RXM 投与群 (22例) では著効18% (4例)・有効41% (9例) と有効以上の改善率は59%で, やや有効23% (5例), 不変18% (4例) であった。一方, EM 投与群 (14例) では, 著効14% (2例), 有効43% (6例), やや有効29% (4例), 不変14% (2例) と, 有効以上の改善率は57%で RXM 投与群との間に有意の差は認められなかった (P>0.05)。

鼻分泌液中 IL-1 $\beta$ , IL-8 および TNF- $\alpha$  濃度は RXM および EM 投与後には投与前に比して低下していたが, これらサイトカイン濃度の変動は IL-8 のみ有意であった (RXM ; P<0.05, EM ; P<0.01) (Fig. 1)。また, RXM および EM 投与ともに, 著効・

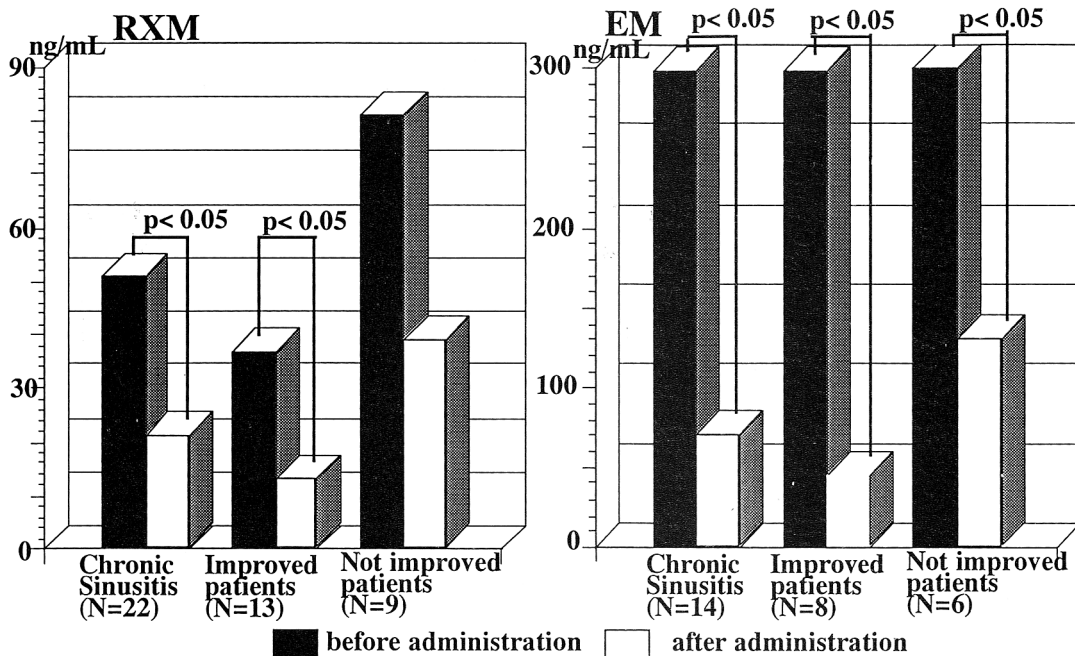


Fig. 1 IL-8 Levels in Nasal Secretions of Chronic Sinusitis before and after RXM & EM Administration

有効群では投与前後のIL-8濃度低下は有意であったが ( $P < 0.05$ ), RXM投与後のやや有効・不変群では有意の差は認められなかった ( $P > 0.05$ ).

考 察

鼻分泌液中IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8およびTNF- $\alpha$ 濃度は血清に比して有意に高値であることから, これら炎症性サイトカインが鼻分泌液中に活発に分泌され, 鼻粘膜表面で生体の恒常性維持に重要な役割を担っていることが推測される. また, 慢性副鼻腔炎患者の鼻分泌液中炎症性サイトカイン濃度が健常者や鼻アレルギー患者に比して有意に高値であることは, これら鼻分泌液中の炎症性サイトカインが慢性副鼻腔炎の病態形成に重要な役割を担っていることを示唆している.

IL-1 $\beta$ は, 好中球やリンパ球の走化活性や, ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1), VICAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) やELAM-1

(endothelial leukocyte adhesion molecule-1)などの接着因子の血管内皮細胞での発現を誘導し, 炎症局所への好中球やマクロファージの浸潤を促進する. マクロファージから産生されるTNF- $\alpha$ もIL-1類似の作用を持ち, 炎症反応の形成に関与する. 一方, IL-6はIL-1やTNF- $\alpha$ などの刺激によりマクロファージなど種々の細胞から産生されるが, その一方ではIL-1やTNF- $\alpha$ の産生を抑制し, 他の炎症性サイトカインと相互に作用して炎症反応を調節する<sup>8)</sup>. また, IL-8はIL-1やTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインの刺激により種々の細胞から産生され<sup>9)</sup>, 好中球走化活性を促進する. 最近, Ruefら<sup>9)</sup>はIL-1 $\beta$ や好中球エラストターゼが気道上皮細胞のIL-6およびIL-8の産生を促進することを明らかにした. 即ち, IL-8は他の好中球走化因子と共に好中球の局所への浸潤を惹起するが, 気道局所へ浸潤した好中球から遊離されるエラストターゼは更に気道上皮細

胞からのIL-8の遊離を刺激する。この様にして“炎症輪 (a cycle of inflammation)”が形成されると共に遷延化すると推測される。鼻副鼻腔粘膜においても感染などの刺激によってマクロファージやリンパ球から種々のサイトカイン産生が誘導され、これら炎症性サイトカインは好中球などの炎症細胞を鼻粘膜局所へ誘導する。一方、好中球などの浸潤細胞から遊離されるエステラーゼなどは更に鼻粘膜上皮細胞からの炎症性サイトカイン産生を惹起し、この様にして鼻粘膜における“炎症輪”の悪循環が慢性副鼻腔炎の病態を形成していると推測される。また、マクロライド系抗生物質の投与により鼻分泌液中のIL-8は有意に低下し、また臨床改善度の良いものほどその低下は著明である。鼻分泌液中に存在する炎症性サイトカインの起源は明らかでないが、この事から、マクロライド系抗生物質は慢性副鼻腔炎におけるサイトカイン・ネットワークの悪循環は正に作用する可能性が推測される。

#### 参 考 文 献

- 1) 山本正彦 : DPB に対するエリスロマイシンの治療効果—二重盲検による検討—。厚生省特定疾患調査研究班 平成2年度研究報告書, p18-20, 1990.
- 2) 菊池 茂, 洲崎春海, 青木彰彦, 他 : 副鼻腔炎とエリスロマイシン少量長期投与。耳鼻臨床 84 : 41-47, 1991.
- 3) 羽柴基之, 宮本直哉, 木村利男, 他 : 慢性副鼻腔炎に対するエリスロマイシン誘導体 (クラリスロマイシン) の効果。日鼻誌 32 : 269-280, 1993.
- 4) Ichikawa Y, Ninomiya H, Koga H, et al : Erythromycin reduces neutrophil and neutrophil-derived elastolytic-like activity in the lower respiratory tract of bronchiolitis patients. Am Rev Respir Dis 146 : 196-203, 1992.
- 5) Anderson R : Erythromycin and Roxithromycin potentiate human neutrophil locomotion in vitro by inhibition of leukoattractant activated superoxide generation and autooxidation. J Infect Dis 159 : 966-973, 1989.
- 6) Takeshita K, Yamagishi I, Harada M, et al : immunological and anti-inflammatory effects of clarithromycin; inhibition of interleukin 1 production of murine peritoneal macrophage. Drug Exptl Clin Res 15 : 527-533, 1989.
- 7) 中村英生, 星野徹也, 岩崎恵美子, 他 : Roxithromycin 少量長期投与の慢性副鼻腔炎に対する臨床効果と血中好中球機能への影響。耳展 36 (6) : 803-814, 1993.
- 8) Schindler R, Mancilla J, Endres S, et al : Correlations and interactins in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cell : IL-6 supresses IL-1 and TNF. Blood 75 : 40-47, 1990.
- 9) Ruef C, Jefferson DM, Schlegel-Haueter SE, Suter S : Regulation of cytokine secretion by cystic fibrosis airway epithelium cells. Eur Respir J 6 : 1429-1436, 1993.