

ニューマクロライド長期投与中の 慢性副鼻腔炎患者における好中球接着分子の検討

榎本冬樹 市川銀一郎

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室

金 隆 澤

多摩南部地域病院耳鼻咽喉科

和田 明 博

江東病院耳鼻咽喉科

Study of the Effect of the New Macrolides on the Expression of Neutrophil Adhesion Molecules for Chronic Sinusitis Patients.

Fuyuki ENOMOTO, Ginichiro ICHIKAWA,
Department of Otolaryngology, Juntendou University

Yoong Tak KIM
Department of Otolaryngology, Tama South Hospital

Hiroshi WATANABE
Department of Otolaryngology, Etou Hospital

We examined the effect of the erythromycin on the expression of rat neutrophil adhesion molecules such as L-selectin and Mac-1 in otitis media with effusion in experimental rat models. Furthermore, we examined the effect of the new macrolides such as CAM or RXM the expression of human neutrophil adhesion molecules such as L-selectin and Mac-1 in peripheral blood in chronic sinusitis patients.

CAM and RXM down regulated L-selectin expression, and CAM inhibited up regulation of Mac-1 expression on peripheral blood neutrophils.

目 的

マクロライド剤の少量長期投与における作用機序の解明のために我々はラット中耳炎モデルを用いた研究を行ってきた。その結果、ラットにエリスロマイシンを投与したところ末梢血中

の好中球の接着分子であるLセレクトリン、Mac-1の発現量に変化していることをみいだした。エリスロマイシン非投与群と比較して好中球が接着し難い方向であること、すなわち、エリスロマイシンはラット中耳炎の炎症を和ら

げる作用を持つことが示唆された¹⁾.

そこで今回我々はマクロライド剤がヒトの好中球の接着分子に影響を与えているか調べる目的でクラリスロマイシン（以下CAM）ロキシスロマイシン（以下RXM）を内服している慢性副鼻腔炎患者の末梢血中の好中球接着分子をFACS スキャンを用いて検討した.

対象と方法

患者：クラリスロマイシン内服中の慢性副鼻腔炎患者 7名（男性4名，女性3名）15歳-45歳.CAMの投与量は400mgとした. 投与期間は4-6週間であった.

ロキシスロマイシン内服中の慢性副鼻腔炎患者4名（男性3名，女性1名）24歳-71歳.RXMの投与量は300mgであった. 投与期間は4-6週間であった.

未治療の慢性副鼻腔炎患者4名（男性2名，女性2名）21歳-45歳.

対照：健常成人5名（男性2名，女性3名），今回は大きな鼻茸のある患者は手術適応と考え検討から除外した.

末梢血をヘパリン採血後に 1×10^{-10} mol の IL-8, 1×10^{-8} mol の PMA にて刺激したそれぞれの

血液を溶血し，蛍光抗体標識の抗 L-セレクチン抗体（生化学工業），抗 Mac-1 抗体（ファルマシア）を加え FACS スキャンにて解析した. FACS スキャンは蛍光強度を測定し，無標識の自然発光を引いたものについて検討した.

結果は student-t 検定を行い 5%以下を有意差有りとした.

結 果

健常人と未治療の慢性副鼻腔炎患者のセレクチンの発現量には差が認められなかった. (Fig. 1)

L-セレクチンの IL-8, PMA 刺激における発現量の変化について検討した. 一般に，L-セレクチンは IL-8 等の刺激により発現量が低下する²⁾. 健常人の場合は IL-8, PMA 刺激とも著しく発現量が低下した. これに対して CAM 投与の慢性副鼻腔炎患者の場合は PMA 刺激は著しく発現量が低下したが IL-8 刺激の場合には発現量の変化は少ない結果となった. (Fig. 2)

この傾向は RXM 投与の慢性副鼻腔炎患者の L-セレクチンの発現にも認められた. (Fig. 3)

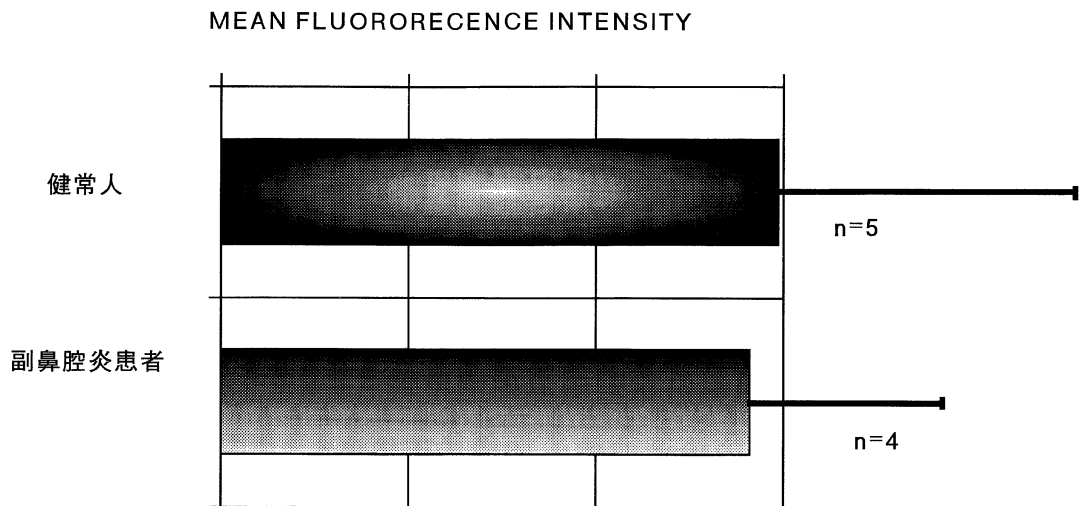


Fig.1 Expression of L-selectin on normal individuals, chronic sinusitis patients.

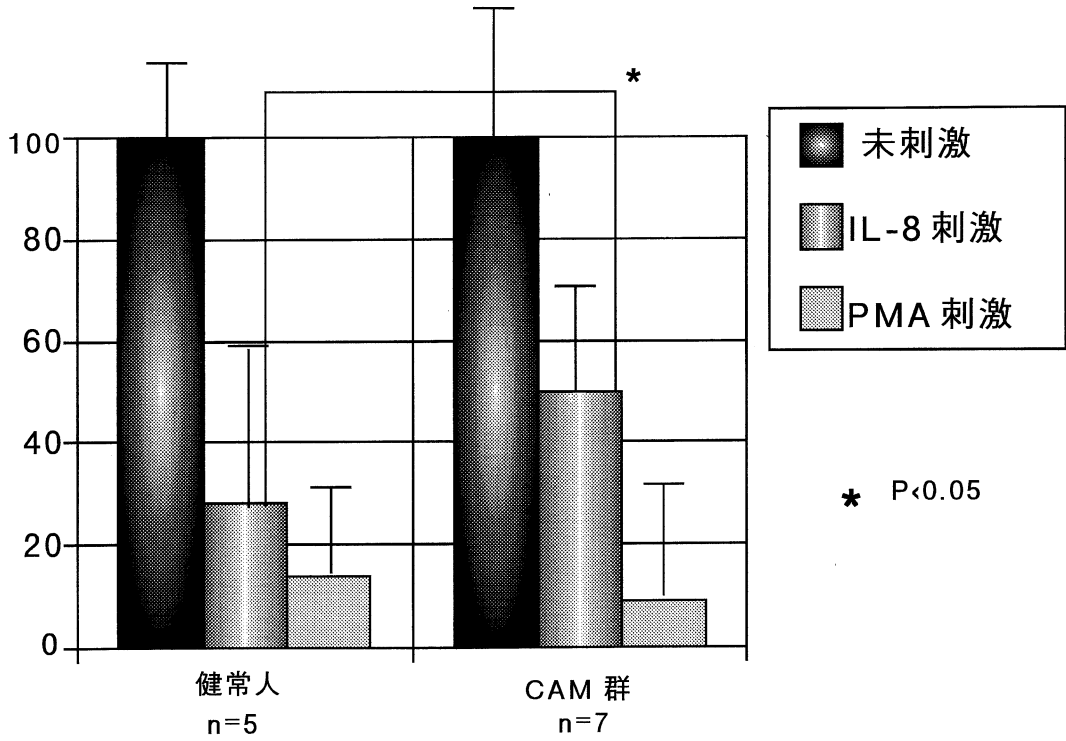


Fig.2 Effect of CAM on Expression of L-selectin.

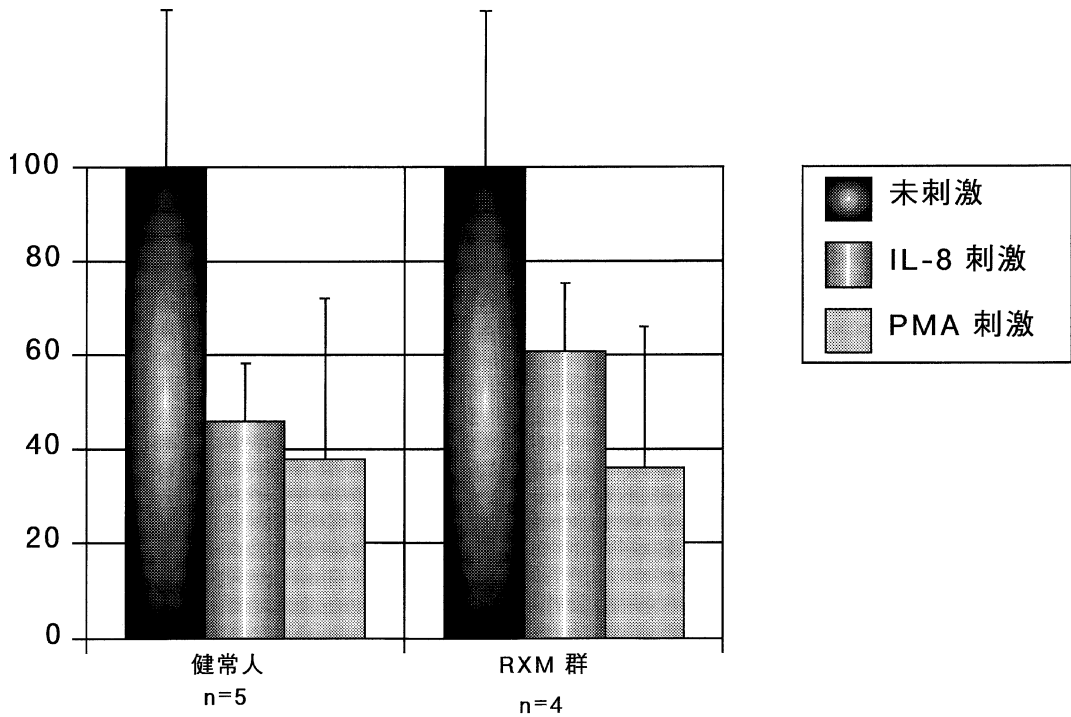


Fig.3 Effect of RXM on Expression of L-selectin.

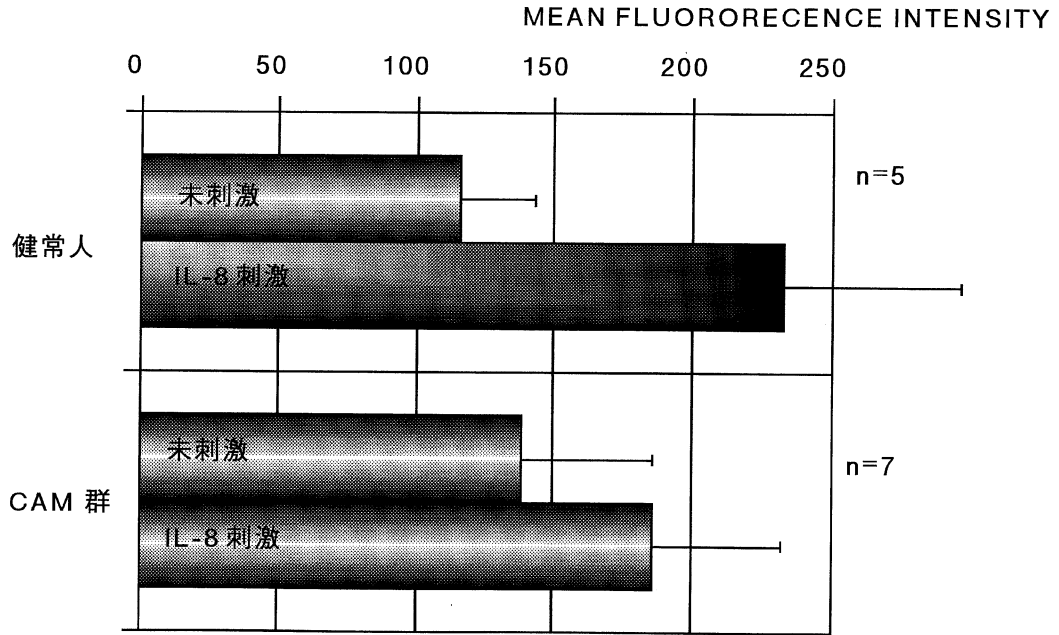


Fig.4 Effect of CAM on Expression of Mac-1.

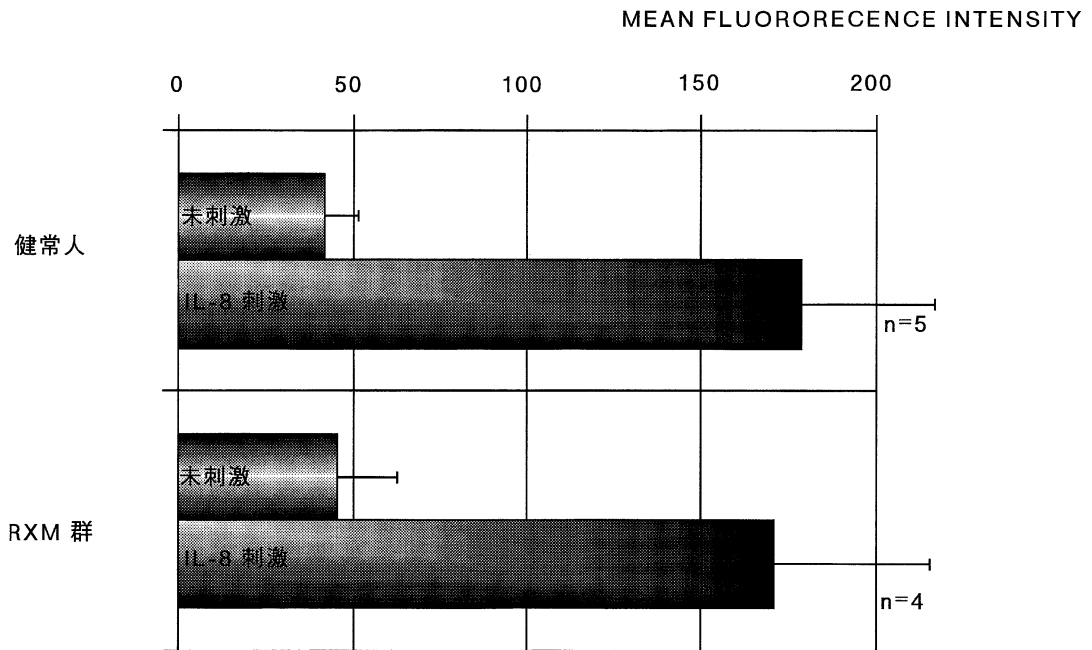


Fig.5 Effect of RXM on Expression of Mac-1.

次に, Mac-1 について検討した. 健常人と未治療の慢性副鼻腔炎患者の Mac-1 の発現量には差が認められなかった. Mac-1 は IL-8 刺激により発現量が増加し, 好中球をより強く接着させる作用がある²⁾. 健常人の Mac-1 の発現量は IL-8 刺激により約 2 倍の蛍光強度を発するが, CAM 投与の慢性副鼻腔炎患者の Mac-1 の発現量は IL-8 刺激によっても 1.3 倍にしか増強されなかった. (Fig. 4) また, RXM 投与の慢性副鼻腔炎患者の Mac-1 の発現量は CAM の場合と異なり, 正常人と差が認められなかった. (Fig. 5)

考 察

L セレクチンは EM や, CAM によって健常人と比較して発現量が少なくなっていることから, 好中球の接着の初期段階であるローリングが起りにくくなっていることが示唆された.

Mac-1 は IL-8 によって発現量が増加するのだが, この変化が EM, CAM によって抑制されていることがわかった. このことは好中球接着の第二段階であるストロングアドヒージョンが起りにくくなっていることを示唆している. 従って CAM は L-セレクチン, Mac-1 に影響を与え, 好中球の局所への浸潤を起こしにくくし, 炎症を和らげる効果をもつと考えられる. しかも, PMA といった強い刺激に対しては健常人

の好中球とほぼ同様な変化をしていると思われる. CAM と RXM の Mac-1 の発現量の差についてはマクロライド剤の作用点がセレクチンにあり, Mac-1 の変化は 2 次的なものの可能性もあると思われるが, 今後更に検討を加える必要があると思われる.

未治療の慢性副鼻腔炎患者の接着分子 L-セレクチン, Mac-1 の発現は健常人と差が認められなかった. DPB においては末梢血の Mac-1 が高値を示しているとの報告がある³⁾. これは慢性副鼻腔炎と DPB における炎症巣への血流の差によるものと思われるが詳細は今後とも検討を加える必要があると思われる.

参 考 文 献

- 1) 榎本冬樹, 市川銀一郎, 長岡 功, 山下辰久: 実験的中耳炎に対するエリスロマイシンの作用機序の検討. 日耳鼻 99: 1126-1135. 1996.
- 2) Rosales C, Rudy LJ: Signal transduction by cell adhesion receptors in Leukocytes. J Leukocyte Biol 57: 89-198, 1995.
- 3) 門田淳一, 河野 茂, 原 耕平: DPB における炎症細胞とサイトカイン-マクロライド療法前後における検討. Therapeutic Res 15: 4693-4695, 1994.

質 疑 応 答

質問 竹中 洋 (大阪医大)

1. 同一症例で時間経過をおったものがあるか.
2. 薬物投与量の関係についてどう思われますか.
3. 副鼻腔炎で IL-8 はどこの何がつくると思われるか.

応答 榎本冬樹 (順天堂大)

1. 同一患者でマクロライド投与前後の変化をみた例はありません.
2. 動物実験では影響が認められているので人

体でも影響があるのではと思われる.

3. IL-8 は滲出好中球ないしは, 上皮よりの産生が考えられます.

連絡先: 榎本冬樹

〒113-0033 東京都文京区本郷2丁目1-1
順天堂大学医学部耳鼻咽喉科
学教室

TEL 03-3813-3111 FAX 03-5689-0547