

氏名・(本籍)	久永智子(鹿児島県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第271号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成10年3月24日
学位論文題目	慢性心不全患者における血漿インターロイキン-6濃度測定の意義とその上昇を規定する因子についての検討

審査委員	主査 教授	戸田 昇
	副査 教授	森 渥 視
	副査 教授	木之下 正彦

## 論文内容の要旨

### 【目的】

近年、心不全における病態の進行にサイトカインが関与している可能性が指摘されている。心不全患者において血漿インターロイキン-6 (IL-6) 濃度が上昇することが報告されているが、その産生部位や産生刺激因子は不明である。そこで本研究では、生体内の末梢血管床においてIL-6が産生されているか否かを、動静脈間のIL-6濃度差を測定することにより検討した。また、分泌促進因子や、治療に伴う血漿IL-6の変化を調べることにより、IL-6の心不全における病態生理学的意義について検討した。

### 【方法】

対象は80名の心不全患者(男性60名、女性20名、平均59歳)で、心臓カテーテル検査施行時に大腿動脈・大腿静脈より採血し、血漿中の神経体液性因子・IL-6濃度・腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )濃度と血行動態指標を測定した。血漿IL-6濃度・TNF $\alpha$ 濃度は動静脈間と心不全重症度で比較検討した。IL-6の産生刺激因子については神経体液性因子、血行動態指標、治療薬、年齢、など21因子について多変量解析を行い検討した。また、 $\beta$ 遮断薬療法を受けた症例と、心不全増悪時に交感神経作動薬を投与した症例について投薬前後のIL-6濃度について調べた。

### 【結果】

血漿IL-6濃度は大腿動脈血中、大腿静脈血中共に、心不全重症度に伴い上昇した。血漿TNF $\alpha$ 濃度も心不全重症度に伴い上昇した。大腿静脈中IL-6濃度は大腿動脈中IL-6濃度より、正常者群・軽症・重症心不全患者群全ての群において、有意に高値であった(正常群動脈 vs. 静脈;  $1.0 \pm 0.16$  vs.  $1.15 \pm 0.17$  pg/ml,  $p < 0.01$ 、軽症群動脈 vs. 静脈;  $2.58 \pm 0.23$  vs.  $2.90 \pm 0.27$  pg/ml,  $p < 0.01$ 、重症群動脈 vs. 静脈;  $12.26 \pm 2.7$  vs.  $14.12 \pm 4.53$  pg/ml,  $p < 0.01$ )。TNF $\alpha$ 濃度は動静脈間での差を認めなかった。動静脈間でのIL-6 spilloverは心不全重症度に伴い上昇した(正常群;  $0.43 \pm 0.1$  ng/min、軽症群;  $0.92 \pm 0.45$  ng/min、重症群;  $10.1 \pm 4.3$  ng/min)。同時に測定したなかで血漿IL-6濃度は、単相関において心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 濃度、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度、エンドセリン (ET) -1濃度、エピネフリン (E) 濃度、ノルエピネフリン (NE) 濃度、アンギオテンシン II濃度、心拍数、肺動脈楔入圧と正の相関を示し、左室駆出率、body mass indexとは負の相関を認めた。多変量解析の結果、NE濃度、E濃度、 $\beta$ 遮断薬の3因子が独立した規定因子であった。動静脈間IL-6濃度差よりもとめたIL-6産生量については、NE、ANPが独立した規定因子であった。交感神経作動薬を用いた4症例については、ドーパミン投与( $3 \pm 1$   $\mu$ g/kg/hr、 $24 \pm 3$ 時間)全例において、投与直前より投与後でIL-6濃度が平均166.7%増加した。 $\beta$ 遮断薬を投与し経過を追えた9例に関しては、NYHA分類による心不全症状の改善に伴いANP、BNP、NEが有意に減少し、心エコー図による左室駆出率は有意に増加した。このとき静脈血中IL-6濃度も有意に減少した。

## 【考 察】

正常者・心不全患者の両方で、IL-6濃度が大腿動脈・静脈間で増加していたことは、IL-6の分泌源が一部末梢血管床である可能性を示唆している。培養大動脈内皮細胞においてIL-6の分泌が認められるとの報告はこれを支持しているといえる。また血漿IL-6濃度がNE、E濃度との間に比較的強い正の相関関係を認め、交感神経刺激薬投与により血漿IL-6濃度が増加し、 $\beta$ 遮断薬投与により血漿IL-6濃度が減少したことより、生体内でもカテコールアミンにより細胞内cAMPの増加を介して、IL-6が増加する可能性が考えられた。さらに、心不全で増加したIL-6は誘導型NO合成酵素を増加させて心筋収縮力を低下させる可能性がある。実際、IL-6高値の患者では左室駆出率が低下しており、ACE阻害薬、 $\beta$ 遮断薬治療などによりIL-6濃度の低下に伴い駆出率が改善することより、今後は、IL-6濃度の心不全患者の予後の指標としての可能性と、ACE阻害薬や $\beta$ 遮断薬による治療効果の指標としての可能性について検討していく必要があると考えられる。

## 【結 論】

心不全患者血漿中において増加するIL-6は末梢血管床で一部分泌されており、交感神経刺激により産生を促進されている可能性がある。また、心不全の悪化に伴い増加し、治療により減少することより、血漿IL-6は心不全の病態生理に関与している可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

interleukin-6 (IL-6) 過剰発現マウスにおける心筋肥大や下肢萎縮のこれまでの報告より、心不全の病態生理におけるIL-6の関与に注目した。そこで本研究では、軽症および重症心不全患者と健康者の大腿動脈・大腿静脈血漿中のIL-6濃度、各種神経体液性因子および血行動態指標を比較し、心不全病態へのIL-6の関与の可能性について検討した。

以下にその結果を示す。

- (1) 血漿IL-6は重症心不全において高値を示した。
- (2) 正常者と心不全患者の両方で大腿動脈に比べ大腿静脈血中のIL-6濃度の増加を認めた。このことは、末梢血管床におけるIL-6の産生を示唆している。
- (3) IL-6濃度と神経体液性因子・血行動態指標との多変量解析において、IL-6分泌への交感神経の関与が示唆された。

これらの研究は、IL-6の産生部位を一部明らかにし、心不全患者におけるIL-6と交感神経緊張の関係を示すことで、心不全の病態生理に関与する新しい因子の可能性を提示したものである。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。