

氏名(本籍)	吉川 かおり (滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 582 号
学位授与日付	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Urinary leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 excretion in children with bronchial asthma
審査委員	(主査) 教授 近藤 直実 (副査) 教授 高見 剛 教授 岡野 幸雄

論文内容の要旨

アラキドン酸代謝産物であるcysteinyl leukotrienes (CysLTs), thromboxane A2 (TXA2)は気管支平滑筋収縮作用, 白血球遊走促進作用, 好中球やマクロファージの活性化作用等を持つ脂質メディエーターである。これらは構造的に不安定であり, 速やかに代謝され最終的にleukotriene E4 (LTE4) および11-dehydro-thromboxane B2 (11DTXB2) となり尿中に排泄される。CysLTs, TXA2は気管支喘息の病態に関連があると報告されており, これらの産生量の指標として尿中LTE4および11DTXB2の排泄量がしばしば用いられている。成人の気管支喘息患者を対象とした報告が多く, 小児気管支喘息における検討はほとんどみられない。そこで, 小児気管支喘息の病態を理解するために, これらのメディエーターの関連を明らかにすることが重要と考えられた。

1. 研究方法

- 29人の気管支喘息患者(年齢: 1-15歳, 平均7歳)および9人のコントロール(年齢: 1-15歳, 平均8歳)を対象とした。
- 気管支喘息患者の喘息発作時・非発作時に尿サンプルを採取した。また, 同意の得られた9人の喘息患者については症状改善時にも尿サンプルを採取した。非発作時を通常の喘息コントロール薬の有無を問わず無症状である状態と定義し, 発作時とは咳や喘鳴, 呼吸苦が日中・夜間繰り返し出現し, 通常の喘息コントロール薬に加えて, 治療を必要とする状態を意味する。症状改善時とは, 発作時治療を施行し症状が軽快した治療2日目のことである。
- 尿中LTE4は高速液体クロマトグラフィー(HPLC), C18逆相カラムを用いて分画分取し, 精製後enzyme-immunoassay法(Leukotriene C4/D4/E4 enzyme-immunoassay system)にて測定した。尿中11DTXB2はoctadecylsilyl silica (ODS) パウダーを用いて吸着抽出し, シリカミニカラムで精製後radioimmunoassay法(11-Dehydrothromboxane B2[¹²⁵I]RIA kit)にて測定した。それぞれ尿中クレアチニン値を測定し, クレアチニン補正を行った。
- 測定した尿中LTE4と11DTXB2排泄量を, ①気管支喘息患者の非発作時とコントロール, ②喘息患者の発作時と非発作時, ③性別, 年齢, 血清IgE値, 好酸球数および喘息の重症度との関連についてそれぞれ比較検討した。さらに, 症状改善時を含めた同一喘息患者におけるLTE4と11DTXB2排泄量の経時的変化について検討した。
- 尿中LTE4と11DTXB2排泄量の間に関連の有無, および非発作時, 発作時の変化率の関連の有無について検討した。
- 統計解析は, Mann-Whitney' s unpaired U-testおよびWilcoxon' s paired testを用いた。

2. 研究結果

- 1) 気管支喘息患者は、非発作時において尿中LTE4および11DTXB2排泄量が、コントロールに比し有意に高値を示した。
- 2) 気管支喘息患者の発作時・非発作時の比較検討では、尿中LTE4排泄量は発作時において、非発作時に比して有意に高値を示した。尿中11DTXB2排泄量は発作の有無による有意差は認めなかった。
- 3) 気管支喘息患者の発作時、非発作時および症状改善時の経過については、尿中LTE4排泄量は発作により増加し、治療により症状が改善すると減少する傾向を認めた。尿中11DTXB2排泄量は発作により増加する傾向は認めしたが、症状改善時も排泄増加が持続する症例が存在した。
- 4) 気管支喘息患者の発作時および非発作時それぞれについて、尿中LTE4および11DTXB2の値に相関を認めなかった。非発作時から発作時の変化率についても相関を認めなかった。
- 5) 性別、年齢、血清IgE値、好酸球数および重症度と尿中LTE4および11DTXB2の排泄量は、それぞれ相関を示さなかった。気管支喘息の重症度と尿中LTE4についても明らかな相関は認めなかったが、尿中LTE4排泄量が高値を示した患者は中等症持続型から重症持続型に分類された。

3. 考察

小児の気管支喘息患者の非発作時尿中LTE4排泄量はコントロールより明らかに高値を示した。さらに、今までに報告されている成人喘息やaspirin-induced asthma (AIA)患者における研究と同様に、喘息発作に伴う尿中LTE4の排泄量は増加していた。尿中11DTXB2排泄量もまたコントロールに比べ喘息患者で高値を示した。しかしながら、発作時と非発作時の比較では有意な排泄増加は認めなかった。従って、小児の気管支喘息では尿中LTE4および11DTXB2排泄量の両方がコントロールに比べ高値であり、発作時には、尿中LTE4は非発作時に比べさらに高値となることが明らかとなった。これらの検討からCysLTs, TXA2は気管支喘息の病態において重要な役割をもつことが示された。

9人の喘息患者における個々の尿中LTE4および11DTXB2排泄量を非発作時、発作時、症状改善時の経過観察したところ、尿中LTE4排泄量は発作時に増加し、症状改善時には減少する傾向を示し、尿中11DTXB2排泄量は発作時に増加傾向を示し、症状改善時でも排泄増加を維持する症例を認めた。尿中LTE4および11DTXB2排泄量の関連を検討したところ、喘息患者の非発作時、発作時とコントロールそれぞれにおいて、2つのメディエーターの間に相関は認められなかった。喘息患者の尿中LTE4および11DTXB2排泄量の発作による変化率(%)についても明らかな相関は認められなかった。過去の報告においても尿中LTE4および11DTXB2排泄量の相関は認められていない。さらに、喘息発作による排泄の経過が異なることから、アラキドン酸カスケード内の5-lipoxygenase系およびcyclooxygenase系の代謝経路において不均衡が存在する可能性が示唆された。

これらの結果から、尿中LTE4と11DTXB2排泄量を測定することは小児気管支喘息患者の個々の病態を理解するために有用であると思われる。

論文審査の結果の要旨

申請者 吉川かおりは、小児気管支喘息における尿中leukotriene E4 (LTE4) および11-dehydrothromboxane B2 (11DTXB2) 排泄量と病態との関連について検討した。気管支喘息患者の尿中LTE4および11DTXB2排泄量は共にコントロールに比べ高値であり、喘息発作により尿中LTE4はさらに高値となることが明らかとなった。この成果は小児病態学並びにアレルギー学の進歩・発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Urinary leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 excretion in children with bronchial asthma
Allergy International 53 (2004), in press