

無症候性蛋白尿・血尿における尿中 インターロイキン8測定の意義

中里 優一* 斉藤 郁夫* 河邊 博史* 小野 恵子*
高山 昌子* 嵯峨実枝子* 関原 敏郎* 永野 志朗*

腎機能障害あるいは他の基礎疾患を伴わない蛋白尿あるいは尿潜血の病因診断は容易ではなく、その確定診断は多くの場合腎生検に依存している。この侵襲的検査の必要性を減らすために、以前より血液・尿中の物質を測定して腎炎の診断の補助にしようとする試みが数多くなされてきた。近年、多くの炎症性病変でリンパ球等により分泌される液性因子、いわゆるサイトカインが病巣局所で働いていることが次第に明らかとなってきた。腎炎においても同様であり、現在いろいろなサイトカインが腎糸球体あるいは間質で機能している証拠が集積しつつある。これらのサイトカインの分泌がその血液中または尿中濃度に反映されれば、その測定は腎炎の診断に役立つ可能性がある。

今回、我々は腎炎に関与するとされる多くのサイトカインのうちインターロイキン8 (IL-8) について、その尿中濃度測定が健康診断 (健診) で見られる無症候性の蛋白尿・血尿患者の診断に意義があるかという点について検討した。

対象と方法

健診時に検尿正常 (蛋白、潜血ともに陰性) で、以前の検尿異常あるいは腎炎の既往のない者 (男子27人、女子9人、合計36人) を正常対照群とし、蛋白尿 \geq ±または潜血 \geq ±のために検尿再検となり、再検時いずれかが+1以上の異常を示し、さらに病歴より尿路感染症が否定的なもの (男子32人、女子9人、合計41人) を検尿異常者として検討した。両対象者の間に年齢構成の差はなく、平均年齢 20.8 \pm 2.1 (SD) 歳 (18~29歳) であった。予備検討にて尿中 IL-8 は蓄尿にても新鮮尿と同様の値を示し、かなり安定なものと考えられ、新鮮尿より沈渣作成時に得られる遠心上清を凍結保存し、SRL社に依頼して高感度 ELISA 法 (測定限界: 5pg/ml) にて定量した。

成績

検尿所見に基づいて分類した尿中 IL-8 濃度の分布を図1に示す。合計77の尿検体について IL-8 濃度を測定したが、このうち測定限界 (5pg/ml) 以下であったものは9検体

* 慶應義塾大学保健管理センター

無症候性蛋白尿・血尿における尿中インターロイキン8測定の意義

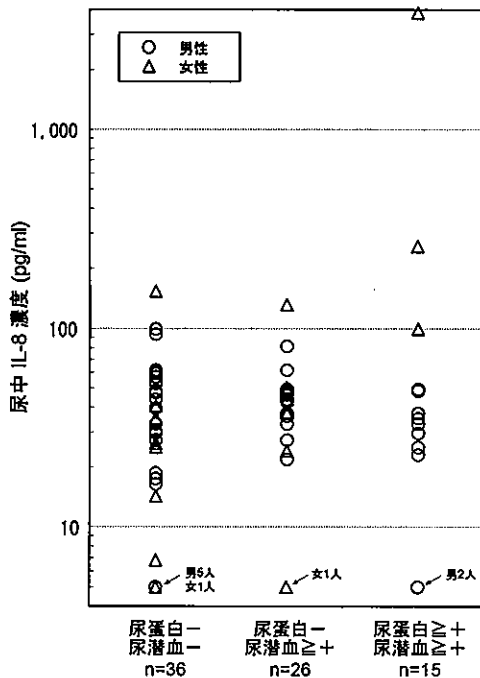


図1 尿所見別の尿中IL-8濃度分布。グラフ中最下段に、検出濃度以下の例とその内訳を示した。

のみであった。蛋白陰性・潜血陰性の正常対

照群 (n=36) では、濃度は5pg/ml以下より154pg/mlに分布し、中央値は26.4pg/ml、測定可能域の濃度の平均は42.6±30.7pg/ml (n=30)であった。検尿異常群の濃度分布には正常群と比べて、明瞭な違いが認められず、尿潜血単独陽性群 (n=26) では5pg/ml以下より132pg/mlに分布し、中央値は37.4pg/mlであり、また潜血、蛋白ともに陽性の群 (n=15) では5pg/ml以下より3850pg/mlに分布し、中央値は35.2pg/mlであった。全体として目立つ点は、高い尿中IL-8濃度が一部の女性でのみ見られたことである。そこで、図1のなかで高値を示した5人の女性について疾患との関連を検討した。最高値3850pg/mlを示したものは蛋白(1+)、潜血反応(3+)であったが、病歴、尿沈渣ともに特別の所見は見られず、一方、残りの4人中2人は軽度の白血球尿(10/HPF以下)、少数の細菌が見られ、無症候性の尿路感染の存在する可

表1 腎炎の可能性の高い6例

性	尿蛋白	尿潜血	尿沈渣	尿中IL-8濃度(pg/ml)	病歴
女	-	+	赤血球8/HPF, 顆粒円柱(+)	50.6	なし
女	-	4+	赤血球多数, 硝子円柱(+)	37.4	生検にてIgA腎症
男	-	+	赤血球25/HPF, 白血球4/HFP	27.5	以前に顆粒円柱多数
男	-	3+	赤血球100/HPF, 顆粒円柱(+), 赤血球円柱(+)	33.0	5歳より血尿
男	+	3+	赤血球9/HPF, 顆粒円柱(+)	48.4	生検にて巣状腎炎
男	2+	3+	赤血球15/HPF	48.4	以前に顆粒円柱多数

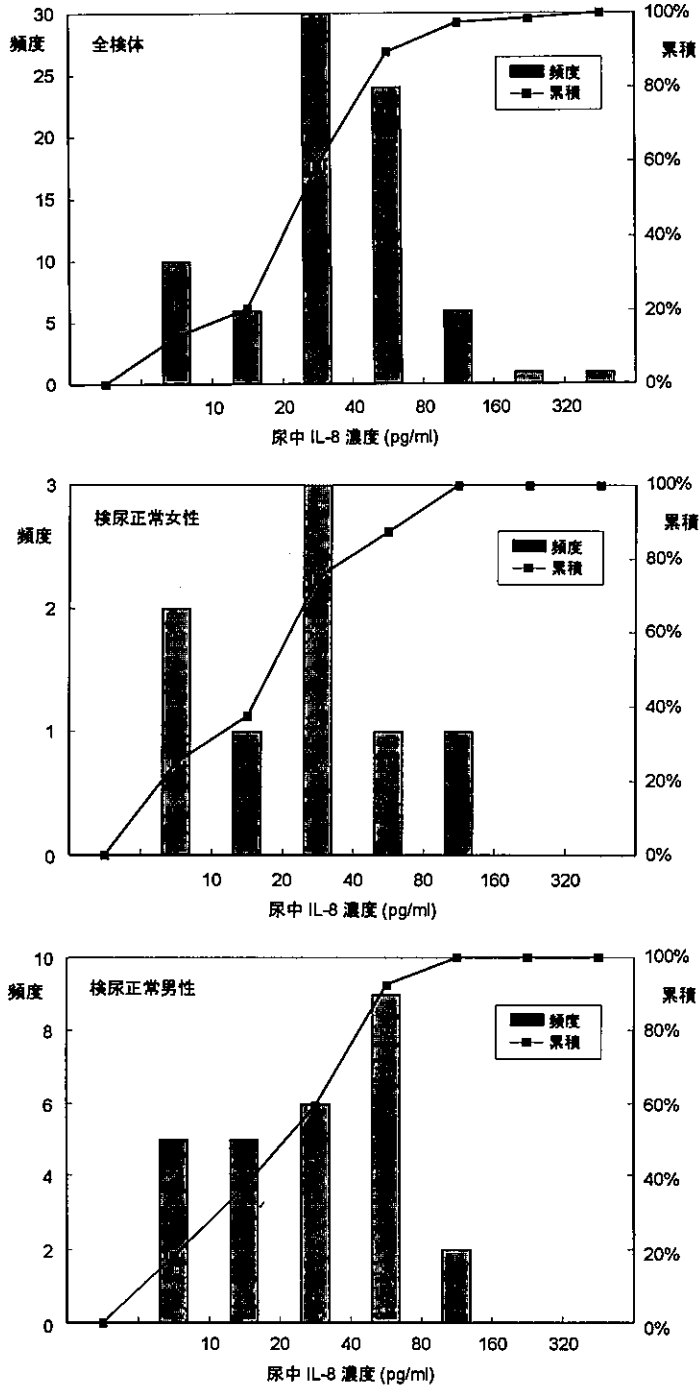


図 2 尿中 IL-8 濃度の度数分布と累積曲線

無症候性蛋白尿・血尿における尿中インターロイキン8測定の意義

能性が考えられた。検尿異常者の中には、病歴・尿所見より特に腎炎の可能性の高い例が6例含まれ、これを表1に示したが、これらの中で尿中IL-8が100pg/ml以上の高値を示すものは見られなかった。

検尿正常者・異常者を含めた全例、検尿正常の女性例と男性例について、それぞれのIL-8濃度のヒストグラムと累積曲線を図2に示した。各群間でその分布に差が認められず、また、図には示していないが、蛋白尿・潜血反応の程度とIL-8濃度の間にも相関は認められなかった。

考 察

IL-8は単球、リンパ球、その他多くの非血液細胞からもIL-1/TNFや増殖因子、免疫複合体等の刺激下で分泌される好中球遊走促進因子である。IL-8は炎症巣での好中球遊走浸潤に働いていると想定されているが、現在ではこのほか炎症に関連する様々な作用、例えば好中球の活性酸素、LTB₄、5-HETE産生等を促進することが知られている。腎炎に関しては、その糸球体内での存在がIgA腎症の一部等で示されており¹⁾、また微小変化群の患者では、再発時に末梢血単核球のIL-8 mRNA量、血清IL-8濃度が増加していることが報告されている²⁾。尿中IL-8については、Wadaらがループス腎炎、IgA腎症を含む種々の腎炎患者の一部で尿中分泌が増加することを観察しているが、健常者の尿中IL-8はすべて検出限界以下と報告しており³⁾、無症候性の蛋白尿・血尿での検討はない。

我々はより高感度の測定が腎炎の早期診断

に役立つことを期待し、蛋白尿等が軽度で臨床的に腎炎と診断し難い症例を含む検尿異常者について、尿中IL-8測定を行った。その結果、以前の報告では検出できなかった正常対照者の尿検体についても、そのほとんどでIL-8を測定し得た。しかし、得られた値と検尿所見との明瞭な相関は得られなかった。一部の検体で100pg/ml以上の高値が見られ注目されるが、これらはほぼ全例が女性であり、腎炎以外の尿路感染症などの関連がより疑われた。尿路感染症で尿中IL-8濃度が増加することは、Jacobsonら⁴⁾によりすでに報告されている。

いずれにしても、これら特に測定値が高い少数の者を除くと、検尿所見との明らかな関係は認められず、無症候性の検尿異常者に対しては、尿中IL-8測定の有用性は少ないものと考えられた。以前の研究でも、ループス腎炎、IgA腎症での尿中濃度増加は活動性の高い時期や急性増悪期に多く観察されており、潜行性の腎炎では有意の上昇が起きないものと考えられた。

総 括

平均年齢21歳の学生において尿中IL-8濃度を測定した。高感度ELISAの使用により、腎炎の既往のない検尿正常者でも8割以上で測定可能であり、その平均値は42.6±30.7pg/mlであった。検尿異常者と正常者の間でIL-8濃度分布に差異は見られなかったが、女性の一部で100pg/ml以上の高値を示す例が認められた。尿中IL-8濃度の測定は、無症候性の検尿異常者の診断には有用でない

と考えられた。

文 献

- 1) Yoshioka, K., Takemura, T., Murakami, K., Okada, M., Yagi, K., Miyazato, H., Matsushima, K. and Maki, S.: In situ expression of cytokines in IgA nephritis. *Kidney Int.*, 44: 825-833, 1993
- 2) Garin, E. H., Blanchard, D. K., Matsushima, K. and Djeu, J. Y.: IL-8 production by peripheral blood mononuclear cells in nephritis patients. *Kidney Int.*, 45: 1311-1317, 1994
- 3) Wada, T., Yokoyama, H., Tomosugi, N., Hisada, Y., Ohta, S., Naito, T., Kobayashi, K., Mukaida, N. and Matsushima, K.: Detection of urinary interleukin-8 in glomerular diseases. *Kidney Int.*, 46: 455-460, 1994
- 4) Jacobson, S. H., Hylander, B., Wretling, B. and Brauner, A.: Interleukin-6 and interleukin-8 in serum and urine in patients with acute pyelonephritis in relation to bacterial-virulence-associated traits and renal function. *Nephron*, 67: 172-179, 1994