

女子尿道症候群症例での尿中インターロイキン 6, インターロイキン 8 の測定

大阪市立十三市民病院泌尿器科 (部長: 安本亮二)

安本 亮二, 河野 学

大阪市立住吉市民病院泌尿器科 (副部長: 千住将明)

千住 将明

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 岸本武利教授)

西阪 誠泰, 姜 宗憲, 岸本 武利

URINARY INTERLEUKIN-6 AND INTERLEUKIN-8 IN FEMALES WITH URETHRAL SYNDROME

Ryoji YASUMOTO and Manabu KAWANO

From the Department of Urology, Osaka Municipal Juso-Shimin Hospital

Masaaki SENJU

From the Department of Urology, Osaka Municipal Sumiyoshi-Shimin Hospital

Nobuyasu NISHISAKA, Munenori KYO and Taketoshi Kishimoto

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

Interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) are important mediators of an inflammatory response. We measured creatinine-collected urinary levels of IL-6 and IL-8 by an enzyme-linked immunosorbent assay in 21 women with urethritis syndrome as well as 20 age-matched healthy women. Urine samples were collected before treatment and after 7 or 14 days of oral administration of sparfloxacin (100 mg once daily). Urinary IL-6 level was elevated in a patient with urethritis syndrome (41.1 pg/mgCr), while urinary IL-8 levels were elevated in 8 (range 13.3 to 560 pg/mgCr). On the other hand, none of the healthy controls showed any detectable urinary level of IL-6 and IL-8. Of the 9 patients with elevated urinary IL-6 or IL-8, symptomatic improvement was obtained after chemotherapy in 8 and urinary interleukins became undetectable in 7. Urinary IL-6 and IL-8 seem to have some role in the induction of urinary symptoms.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 267-270, 1997)

Key words: Female urethral syndrome, Interleukin-6, Interleukin-8

緒 言

サイトカインは細菌や腫瘍に対する宿主反応のケミカルメディエーターとしての役割を持っている^{1,2)}。特にインターロイキン 6 (IL-6) は急性炎症のパラメーター、発熱因子、IgA 分泌細胞の増加などの作用を持っている¹⁾。一方、インターロイキン 8 (IL-8) はインターロイキン 1 (IL-1), TNF, IL-6 など誘導され、局所の白血球の浸潤を引き起こす白血球走化性因子として作用を有し²⁾、IL-6 とは少し発現時間において異なると考えられる。尿路感染症においても、このサイトカインは測定されるようになり³⁻⁷⁾、Tullus らは急性腎盂腎炎症例で尿中 IL-6, IL-8 を測定している⁶⁾。今回、女子尿道症候群⁸⁾での尿中 IL-6, IL-8 の同時測定を行いその発現頻度を調べ、さら

に抗菌剤での治療による自覚症状の変化と尿中 IL-6, IL-8 の変動について検討した。

対象ならびに方法

1995年10月より1996年3月までの間に、21例の女子尿道症候群症例の尿中 IL-6, IL-8 の測定を行った。治療前の中間尿の尿中白血球は陰性ないし強拡大で4個未満、尿中細菌培養陰性で、下腹部不快感や残尿感などの症状のみを訴えていた。また、既往歴として過去1年間に平均2回以上同様の症状を有していた。対照には年齢層が同じ女子症例20例の尿を用いた。IL-6, IL-8 の測定は ELISA 法にて行ない、インターロイキン間の検出率の違いを対照と比較するとともに、抗菌剤治療前後での変化について検討を加えた。IL-6, IL-8 それぞれの測定限界値は 25 pg/ml 未満、15

pg/ml 未満で、同時に測定した尿中クレアチニン値にて補正した。これら女子尿道症候群症例に対して、スパルフロキサシン 100 mg を7日ないし14日夕食後投与し、尿中白血球の消失と自覚症状の改善した場合を著効、尿中白血球の消失はないが自覚症状の改善の見られた場合を有効、尿中白血球数にかかわらず自覚症状の改善が見られない、あるいは逆に自覚症状の増悪を見た場合を無効とした。

検定にはノンパラメトリック paired t test や χ^2 -test にて行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

1. 臨床効果

スパルフロキサシン投与により、著効を示した症例が12例、有効が5例、無効が4例であった。

2. 尿中インターロイキンについて

投与前の IL-6 や IL-8 が測定しえた症例は女子尿道症候群21例中1例 (4.8%) に IL-6 が、21例中8例 (38.1%) に IL-8 が検出され、その値は 41.1 pg/mgCr, 13.3–560 pg/mgCr (平均 108.7 pg/mgCr) であった。なお、対照ではいずれも検出されず、推計学的検討では IL-8 との間に有意差を認めた (Table 1)。

このように IL-6 あるいは IL-8 が検出された9症例に対し、スパルフロキサシン投与し症状の改善度や所見の変化を調べたところ、インターロイキンが測定されなくなるとともに自覚症状の改善が7例 (著効3例、有効4例) に見られたが、インターロイキンが検出されている残り2名のうち、尿中白血球数が消失したが自覚症状の改善を見なかった症例が1例みられた (Fig. 1)。

考 察

健常人の尿中には IL-6 や IL-8 は自験例と同じように検出されない⁵⁻⁷⁾と述べられている。一方、尿中 IL-6 濃度が平均 34.8 ± 6.35 pg/ml⁹⁾ や尿中 IL-8 濃度が平均 126 pg/ml⁷⁾との報告もあるが、いずれも尿中クレアチニン値で補正がなされておらずその数値の評価に問題を残している。このうち IL-6 についてみるとその報告論文の尿中クレアチニン値を用いた補

Table 1. Detection and measurement of urinary IL-6 and IL-8 in females with urethral syndrome and healthy controls

	Interleukin-6	Interleukin-8
Females with urethral syndrome (n=21)	1 (4.8%)* 41.1 pg/mgCr	8 (38.1%) 13.3–560 pg/mgCr (mean 108.7 pg/mgCr)
Healthy control (n=20)	not detected	not detected

*: Number of Pts (%)

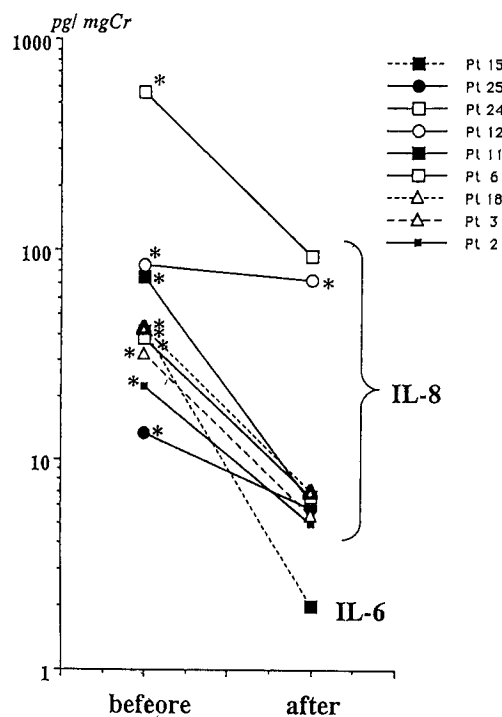


Fig. 1. Change in the urinary level of IL-6 and IL-8 before and after treatment

正值では 0.355 pg/mgCr となり健常人では尿中 IL-6 はほとんど検出されないと思われる。

さて、サイトカインは細菌や腫瘍に対する宿主反応のメディエーターとしての役割を担っていると考えられている^{1,2)}。特に、泌尿器科領域の炎症性病変におけるサイトカインの役割については、膀胱炎や腎盂腎炎³⁻⁸⁾、慢性非細菌性前立腺炎¹⁰⁾、膿精液症^{11,12)}、精巣上体炎^{13,14)}などを対象に広く研究がなされ、その関連性に注目がおかれている。

このうち、1992年に Hedge が急性腎盂腎炎や無症候性細菌尿の女性症例での尿中 IL-6 測定を行い、その有用性を報告している^{4,5)}。一方、膀胱炎ではその粘膜下層に IL-6 が存在することが証明されており³⁾、間質性膀胱炎・健常人と細菌による膀胱炎との鑑別に尿中 IL-1 β は有用との報告もある¹⁵⁾。また Lotz⁹⁾ は間質性膀胱炎症例での尿中 IL-6 濃度と排尿時痛などの自覚症状との関連性を調べ、IL-6 の役割を強調している。このように、尿路感染症でのインターロイキンの役割については少しずつ注目されている。しかし、慢性膀胱炎を含め女子尿道症候群症例での尿中 IL-6 や IL-8 の役割の違いについて充分検討がなされていない。

今回、私たちはこれらインターロイキンが女子尿道症候群の尿中で測定されるか、されるなら検出率に違いがあるかなどについて調べた。その結果、女子尿道症候群症例では IL-6 の尿中検出率4.8%よりも IL-8 の尿中検出率の方が38.1%と高かった。Tullus ら⁶⁾の報告によると、腎盂腎炎の発熱がない小児の尿での

IL-6 や IL-8 の検出率はまったく検出されない健常人よりも高く、それぞれ15%, 42%であったと述べている。おそらくこれらの症例は慢性期に近い病態を示しており、急性期症例における尿中 IL-6 や IL-8 のもつ臨床的意義よりは重要でないかもしれないが、特に尿中 IL-8 は女子尿道症候群の病態になんらかの関係があるものと思われる。

治療効果での変化についてみると、いずれかのインターロイキンが検出された9症例に対する抗菌剤での治療により、尿中インターロイキンは正常化を示した。同様の変動を Tullus ら⁶⁾も報告しており、慢性症例での尿中インターロイキンの測定は炎症の活動性の指標になると思われた。おそらく女子尿道症候群の粘膜下層では、まず細菌感染による IL-1, IL-6 などの発現が起こり、それが慢性化すると IL-8 がこの炎症性サイトカインネットワークに関与してくるものと推察された。すなわち、女子尿道症候群の自覚症状である下腹部不快感や残尿感はこの局所インターロイキンが少なからず関与していると考えられた。しかし、女子尿道症候群の粘膜下の組織には多数の白血球や単球などがコロニーを形成している。現在、IL-8 やそのサブファミリーである gro には好中球コロニー刺激活性は認められていない¹⁶⁾。おそらく好中球コロニー刺激活性を示す G-CSF や GM-CSF なども粘膜局所で関与している可能性を否定できず今後検討する必要があると思われた。

さて、抗菌剤の投与による自覚症状の改善にいかなる機序が関係しているのかは不明である。泌尿器科領域ではないが、Ruef ら¹⁷⁾は気道局所粘膜細胞からの IL-6 および IL-8 の産生が IL-1 や好中球エラスターゼなどにより促進されるとの報告している。同様の炎症サイトカインネットワークが膀胱粘膜局所でも起こっているものと推察される。そして、投与した抗菌剤が未同定の尿中細菌の増殖を抑制し膀胱粘膜局所でのサイトカイン産生を抑制したり、IL-8 を抑制するとされている IL-10 などが産生されることにより¹⁸⁾、この炎症性サイトカインネットワークが正常化し、尿中 IL-6 や IL-8 値の正常化が起こるものと推察される。

結 語

21例の女子尿道症候群症例の尿中 IL-6, IL-8 の測定を行ない、インターロイキンの検出率の違いや抗菌剤治療前後での変化について推計学的検討を加えた。これら女子尿道症候群症例中1例(4.8%)に IL-6 を、8例(38.1%)に IL-8 が検出され、その値は 41.1 pg/mgCr, 13.3~560 pg/mgCr (平均 108.7 pg/mgCr) であった。さらに IL-6 や IL-8 が検出された9症例に対し、スバルフロキサシン 100 mg を服用さ

せ自覚症状の改善を調べたところ、インターロイキンは測定されなくなり7症例では自覚症状の改善が見られた。残り2名にインターロイキンが検出されたが、うち1症例に症状の改善が見られた。以上の結果より、女子尿道症候群症例では尿中 IL-8 は健常人対照に比べその検出頻度が高く、その値も高値であること、治療により IL-8 が検出されなくなるとともに自覚症状が消失したことなどより女子尿道症候群の病態に少なからず関与していると思われた。

文 献

- 1) 向田直史: 炎症反応と炎症性サイトカイン 日臨 50: 1724-1729, 1992
- 2) 岡本秀一, 野村英城, 松島綱治: インターロイキン-8. 日臨 50: 1816-1820, 1992
- 3) Man P, Kooten C, Aarden L, et al.: Interleukin-6 induced at mucosal surfaces by gram-negative bacterial infection. Infect Immun 57: 3383-3388, 1989
- 4) Hedge S, Andurson P, Linden-Janson G, et al.: Enterleukin-6 response to deliberate colonization of the human urinary tract with gram-negative bacteria. Infect Immun 59: 421-427, 1991
- 5) Hedges S, Stenqvist K, Linden-Janson G, et al.: Comparison of urine and serum concentrations of interleukin-6 in women with acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria. J Infect Dis 166: 653-656, 1992
- 6) Tullus K, Fituri O, Burman LG, et al.: Interleukin-6 and interleukin-8 in the urine of children with acute pyelonephritis. Pediatr Nephrol 8: 280-284, 1994
- 7) Jacobson SH, Hylander B, Wretling B, et al.: 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
- 8) Messing EM: Urethral syndrome. interstitial cystitis and related syndromes. In: Campbell's Urology, edited by Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, et al. 5th ed., pp. 1087-1092, Saunders, Philadelphia, 1986
- 9) Lotz M, Villiger P, Hugli T, et al.: Interleukin-6 and interstitial cystitis. J Urol 152: 869-873, 1994
- 10) 安本亮二, 河野 学, 辻野 孝, ほか: 慢性非細菌性前立腺炎症例における精液中サイトカイン(IL-1 β , IL-6, TNF- α)とスバルフロキサシン治療での変動について. 泌尿紀要 41: 771-774, 1995
- 11) Hussenet F, Dousset B, Cordonnier JL, et al.: Tumor necrosis factor alpha and interleukin 2 in normal and infected human seminal fluid. Hum Reprod 8: 409-411, 1993
- 12) Shimoya K, Matsuzaki N, Tsutsui T, et al.:

- Detection of interleukin-8 (IL-8) in seminal plasma and elevated IL-8 in seminal plasma of infertile patients with leukospermia. *Fertil Steril* **59**: 885-888, 1993
- 13) Comhaire F, Bosmans E, Ombelet W, et al.: Cytokines in semen of normal men and of patients with andrological diseases. *Am J Reprod Immunol* **31**: 99-103, 1994
- 14) Tanaka K, Fujisawa M, Arakawa S, et al.: Local expression of cytokine messenger RNA in rat model of *Escherichia coli* epididymitis. *J Urol* **154**: 2179-2184, 1995
- 15) Martins SM, Darlin DJ, Lad PM, et al.: Interleukin-1b: clinically relevant urinary marker. *J Urol* **151**: 1198-1201, 1994
- 16) Oppenheim JJ: Properties of novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family. *Annu Rev Immunol* **9**: 617-648, 1991
- 17) Ruef C, Jefferson DM, Schlegel-Haueter SE, et al.: Regulation of cytokine secretion by cystic fibrosis airway epithelium cells. *Eur Respir J* **6**: 1429-1436, 1993
- 18) Malefyt R: Interleukin 10 (IL-10) inhibit cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* **174**: 1209-1220, 1991

(Received on October 22, 1996)

(Accepted on February 20, 1997)

(迅速掲載)