集中治療室入室患者におけるインターロイキン -6 血中濃度の性差の検討

森田 泰正 平澤 博之 織田 成人 志賀 英敏
中西加寿也 松田 兼一 仲村 将高 横張 賢司

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学 (〒 260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1)

Key words: ① cytokine, ② IL-6, ③ gender difference

はじめに

以前より敗血症性ショックの約 2/3 は男性に発症しており、外傷や敗血症の予後は女性に比して男性で不良であることが知られているが、その理由として侵襲に対する反応性に男女間の相違があると報告されている¹⁾。近年侵襲に対するこのような反応性の性差の機序として、サイトカイン産生能の性差が考えられている²⁾。

当 ICU では 2000 年 4 月より化学発光酵素免疫測定 (chemiluminescent enzyme immunoassay, CLEIA) 法による interleukin-6 (IL-6) 迅速測定システムを導入し、患者の重症度評価や持続的血液濾過透析 (CHDF) をはじめとする高サイトカイン血症対策の開始や終了基準として利用している³⁾。今回、これらのデータを元に、侵襲に対する男女間の IL-6 血中濃度の違いについて比較検討を行った。

対象および方法

対象は 2000 年 4 月から 2001 年 12 月の期間、当 ICU に入室し IL-6 血中濃度迅速測定を行った 498 症例 (男性 330 例、女性 168 例) である。これらの症例において全体および、同程度の侵襲に対する反応性を比較するため、①心臓血管予定手術後群、②消化器予定手術後群、③severe SIRS (systemic inflammatory response syndrome) /sepsis 群、④septic shock 群の 4 群につき、それぞれ男女間で ICU 入室時の IL-6 血中濃度を比較検討した。なお、全身性炎症反応症候群 (SIRS)、severe SIRS/sepsis (SIRS または sepsis のうち、臓器不全・臓器低灌流あるいは低血圧を伴うもの)、septic shock の診断は 1992 年の ACCP/SCCM の定義に従った⁴⁾。IL-6 血中濃度は富士レビオ社製ヒト IL-6 測定用カートリッジ (Human IL-6 CLEIA Fujirebio®, 富士レ

ビオ, 東京) を用いた全自動化学発光酵素免疫測定システム (Lumipuls f®, 富士レビオ, 東京) により測定した。本法による測定値は従来の酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) との比較検討では $y = 2.33x - 1.07$ (x, y はそれぞれ CLEIA 法および ELISA 法による測定値), $r = 0.97$ と有意の相関を示すが、その値は ELISA 法で測定した従来の報告とかなり異なるため³⁾、本報告では上記の回帰式を用いて ELISA 法の測定値に換算して検討した。男女間の差の統計学的検討には Mann-Whitney の U-test を用いた。

結 果

Table 1 に結果を示す。男女間の IL-6 血中濃度には、全体およびいずれの subgroup においても統計学的有意差は認められなかった。Septic shock 群では、その他の群に比し、男性の中央値 $23,000 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、女性の中央値 $24,300 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ と男女ともに著明に高い値を示した。この群では IL-6 血中濃度が $1 \times 10^5 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ を超える異常高値例 4 例を認めた。Septic shock 群の救命率は男性で 36.4%、女性では 75.0% と女性に高い傾向がみられたが、症例数が少ないため、統計学的に有意な差は認められなかった。

考 察

サイトカイン産生能の性差に関しては現在、生命予後やその成因、遺伝子解析などさまざまな側面から研究が進められている⁵⁾。末梢血単球 LPS 刺激によるサイトカイン産生能の比較では、エストロゲンの関与が明らかにされており⁶⁾、さらにアンドロゲン単独およびエストロゲンとの併用により炎症性・抗炎症性サイトカインの産生能に差が生じるとの報告がある⁷⁾。また、性ホルモン刺激に対する免疫担

Gender difference in interleukin-6 (IL-6) blood levels in ICU patients

Yasumasa Morita, Hiroyuki Hirasawa, Shigeto Oda, Hidetoshi Shiga, Kazuya Nakanishi, Kennichi Matsuda, Masataka Nakamura, Kenji Yokohari

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University (1-8-1 Inohana, Chuuou-ku, Chiba 260-8677, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2002; 9: 425 ~ 426

Table 1 IL-6 blood levels on ICU admission

	Male		Female		
	IL-6 (pg·mL ⁻¹)	n Mean age ± SD	IL-6 (pg·mL ⁻¹)	n Mean age ± SD	P-value
All	300 (122 ~ 740)	330 57.1 ± 18.2	262 (88 ~ 635)	168 53.2 ± 19.5	0.846
Cardiovascular surgery	268 (214 ~ 418)	52 63.6 ± 15.0	280 (175 ~ 448)	33 57.9 ± 14.8	0.811
Gastrointestinal surgery	598 (294 ~ 877)	52 62.1 ± 14.6	461 (299 ~ 703)	10 60.2 ± 18.4	0.534
Severe SIRS /sepsis	835 (564 ~ 4,808)	22 54.0 ± 17.3	1,300 (532 ~ 5,093)	8 69.8 ± 12.1	0.879
Septic shock	23,000 (5,224 ~ 112,980)	11 63.1 ± 16.6	24,300 (9,594 ~ 408,319)	4 46.8 ± 22.1	0.846

P-value: male versus female by Mann-Whitney's U test.

Median (25 ~ 75%)

当細胞の種類による反応性の違い⁸⁾も報告されている。しかし、今回のわれわれの検討では、IL-6 血中濃度に性差は認められなかった。

今回 septic shock 群において、IL-6 血中濃度が 1×10^5 pg·mL⁻¹ 以上の異常高値を示す症例が4例認められており、これらの症例では性差よりも遺伝子多型 (polymorphism) などが関与する可能性が考えられた⁹⁾。特定の polymorphism が認められる場合、男性では多型を認める群で sepsis による死亡率が有意に高いが、女性では多型群と非多型群で死亡率に差は認められないとの報告もみられる¹⁰⁾。われわれが検討した異常高値例4例のうち男性3例中2例が死亡、女性1例は生存例であった。今後サイトカイン産生能に関する遺伝子解析などの検討も必要と考えられる。今回のわれわれの検討では侵襲に対するIL-6産生能には男女間に差は認められなかったが、症例数の偏りや侵襲が必ずしも同等でないなどの問題もあり、今後さらに症例を蓄積し、検討を重ねる必要があると思われる。

本論文の要旨は、第29回日本集中治療医学会学術大会(2002年、岡山)において発表した。

文 献

- 1) Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, et al. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. Intensive Care Med 2000; 26: 167-72.
- 2) Zellweger R, Wichmann MW, Ayala A, et al. Females in proestrus

state maintain splenic immune functions and tolerate sepsis better than males. Crit Care Med 1997; 25: 106-10.

- 3) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 他. Cytokine 血中濃度迅速測定. 救急医学 2001; 25: 847-53.
- 4) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74.
- 5) Diodato MD, Knoefel MW, Schwacha MG, et al. Gender differences in the inflammatory response and survival following haemorrhage and subsequent sepsis. Cytokine 2000; 14: 162-9.
- 6) Schwartz E, Schaefer C, Bode JC, et al. Influence of the menstrual cycle on the LPS-induced cytokine response of monocytes. Cytokine 2000; 12: 413-6.
- 7) Angele MK, Schwacha MG, Ayala A, et al. Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. Shock 2000; 14: 81-90.
- 8) Angele MK, Knoefel MW, Schwacha MG, et al. Sex steroids regulate pro- and anti-inflammatory cytokine release by macrophages after trauma-hemorrhage. Am J Physiol 1999; 277: C35-C42.
- 9) Schlueter B, Raufhake C, Erren M, et al. Effect of the interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis. Crit Care Med 2002; 30: 32-7.
- 10) Schroeder J, Kahlke V, Book M, et al. Gender differences in sepsis: genetically determined? Shock 2000; 14: 307-11.

受付日 2002 年 6 月 5 日

採択日 2002 年 8 月 7 日