

S III-4 Acute lung injury (ALI)と Macrophage migration inhibitory factor (MIF): Corticosteroidとの関連から

自治医科大学呼吸器内科

石井芳樹

ステロイドは, *in vitro*で著明にサイトカイン産生や接着分子発現を抑制し, *in vivo*においても急性肺損傷動物モデルではマウスLPS気道投与による好中球依存性肺損傷を著明に抑制し得る強力な抗炎症薬である。しかしながら, 臨床では, ARDSに対する急性期のステロイド使用の効果は否定的なものが多い。もちろん臨床使用では, 常にpost-insultとなるため動物実験と同様な効果は期待し得ないが, 臨床の場合insultが単回でなく持続することも考慮すればもう少し効果がみられてもいいのではないかと考えられる。ステロイドが十分に効果を示さない理由として, 投与量, 投与時期の問題のほかに炎症性サイトカインによる受容体の減少, AP-1など転写因子による受容体の拮抗などが挙げられるが, Macrophage migration inhibitory factor (MIF)によるステロイドの作用の拮抗も一因として考えられる。

MIFは, エンドトキシン投与などのストレスに対して下垂体から放出されるとともに, 炎症局所において産生放出され, マクロファージからのTNF α 産生を刺激したり, IFN γ と共同でNOの産生を誘導するなど局所でマクロファージを刺激し炎症を増強させているpro-inflammatory cytokineである。また, MIFは, ステロイドの作用をcounter regulateする作用を持つ。動物モデルにおいてMIF投与によってLPSによるエンドトキシン血症は増強され, 逆にMIF抗体によってエンドトキシン血症による死亡が防止しうる。また, MIFの投与はステロイドのエンドトキシン血症による死亡の抑制効果を減弱させてしまう。

臨床的検討では, ARDS症例の気管支肺胞洗浄液中にMIFが増加していることが報告さ

れており、ARDSの病態において重要な役割を演じていると考えられる。

MIFは, 肺では, マクロファージのほか気道上皮細胞から産生される。LPS刺激によるヒト培養気道上皮細胞におけるMIFの産生様式を検討したところ, MIFmRNAの発現は, 3時間後には有意な増加が見られなかつたが, 6時間後より増加し12時間後にプラトーに達した。また, LPS刺激12時間後のMIFmRNA発現は, LPS 1ng/mlから増加し10ng/mlでピークとなり, それ以上のLPSの増加ではむしろ発現は減弱し, ベル型反応を示した。また、気道において産生されたMIFの役割を知るため肺胞マクロファージからのサイトカイン産生に及ぼす作用を検討した。ヒトマクロファージをLPS (100ng/ml)で18時間刺激すると培養上清中のIL-8濃度は著明に増加したが、デキサメサゾン(10-7M)を同時に添加しておくとIL-8産生は著明に抑制された。しかし、デキサメサゾンとともにMIF(40ng/ml)を添加しておくとデキサメサゾンによる抑制効果は全く見られなくなった。MIF単独では、IL-8産生に影響を及ぼさず、また、MIFによってLPSの作用も増強されなかつた。この結果から, MIFは直接的な向炎症作用は乏しいものの, 内因性あるいは外因性のステロイドの効果をcounter-regulateして炎症の進展を制御している可能性が示唆された。

これらのことから、ステロイド抵抗性が生じる原因の一部は、MIF発現による可能性があり、MIF抗体などを用いることでMIFの作用を阻害すればステロイドの抗炎症作用や抗免疫作用を増強し、有効なステロイド療法がはかれる可能性があるものと考えられる。