

じん肺症における血中アディポネクチンと炎症性マーカーについての検討

五十嵐 毅¹⁾, 宇佐美郁治³⁾, 岸本 卓巳⁴⁾, 水橋 啓一⁵⁾
 大西 一男⁶⁾, 大塚 義紀¹⁾, 横山多佳子³⁾, 藤本 伸一⁷⁾
 坂本 浩一⁸⁾, 中野 郁夫¹⁾²⁾, 木村 清延¹⁾²⁾

¹⁾北海道中央労災病院内科

²⁾職業性呼吸器疾患研究センター

³⁾旭労災病院呼吸器内科

⁴⁾岡山労災病院内科

⁵⁾富山労災病院アスベスト疾患センター

⁶⁾神戸労災病院内科

⁷⁾岡山労災病院呼吸器内科

⁸⁾神戸労災病院呼吸器内科

(平成 25 年 10 月 16 日受付)

要旨：COPD では持続する慢性炎症が病態および合併症に関与していると考えられており，いくつかの炎症性マーカーと病態との関連が報告されている．特にアディポネクチンは抗炎症作用をもつサイトカインとして知られているが，呼吸器疾患における役割は明らかではない．

方法：232 名の症状の安定している管理 4 のじん肺患者を対象に，呼吸機能検査 (VC, FEV₁)，炎症性マーカー (アディポネクチン，高感度 CRP, IL-6, IL-8, フィブリノーゲン) を測定した．

結果：COPD の病期分類に準じて mild (%FEV₁ ≥ 80%)，moderate (50% ≤ %FEV₁ < 80%)，severe (%FEV₁ < 50%) 分類すると，高感度 CRP はそれぞれ 0.14 ± 0.03, 0.31 ± 0.05, 0.50 ± 0.10 と有意上昇していた．高感度 CRP が高値 (0.2mg/dl<) の群では IL-6, フィブリノーゲンは有意に上昇していたが，IL-8 は有意な相違は認められなかった．アディポネクチンと BMI は負の相関を認めた (r = -0.51, P < 0.01)．また FEV₁ とアディポネクチンは負の相関を認めた (r = -0.18 P < 0.01)．アディポネクチンと FEV₁ の相関は非喫煙者では認められなかった．

(日職災医誌, 62 : 184—188, 2014)

キーワード

じん肺, アディポネクチン, CRP

はじめに

じん肺は粉じんを吸入することによって生じる慢性進行性の疾患であるが，じん肺患者における呼吸困難の主因は肺気腫や閉塞性障害であり，この点において COPD との共通点が多い．COPD では持続する慢性炎症が COPD の病態の形成，および合併症に関与していると考えられており，我々もじん肺症において高感度 CRP がじん肺の病態にも関与していることを報告した¹⁾．一方，アディポネクチンは脂肪細胞から分泌される蛋白で抗炎症作用，抗動脈硬化作用をもつとされるが，人を対象とした呼吸器疾患における報告では，抗炎症作用や炎症促進

作用も認められ，対象となるグループによってさまざまな結果が得られており，いまだ関連は明らかになっていない²⁾．さらに，じん肺症における炎症性マーカー，特にアディポネクチンに関する検討はほとんどない．本研究はじん肺症におけるアディポネクチンの関連について，他の炎症性マーカーを含め検討した．

方 法

北海道中央労災病院，富山労災病院，旭労災病院，神戸労災病院，岡山労災病院に通院しているじん肺の中から，症状の安定している管理 4 の患者を対象に，じん肺定期検診における呼吸機能検査が施行でき，今回の検査

目的のための採血に同意を得られた患者を対象とした。通常の診療において、症状の安定しているじん肺患者に対し呼吸機能検査 (VC, FEV₁, FEV₁%) を行い、同時に高感度 CRP, IL-6, IL-8, フィブリノーゲン, アディポネクチンの採血を行った。IL-6, IL-8 は ELISA 法によってアディポネクチンはラテックス免疫比濁法により測定した。結果の数字は特に断りがないかぎり平均±標準誤差 (SE) で表記した。統計処理は stat view の分散分析にて行い P<0.05 以下を有意差ありと判定した。

結 果

①対象

呼吸機能、採血のデータがすべてそろっている者は 232 名ですべて男性であった。職歴を確認する事ができ

た職種の主な内訳は炭坑 188 名、炭坑以外の鉱山 12 名、窯業 29 名、その他 3 名であった。平均年齢 (±SD) は 76.7±6.9(歳), BMI 22.0±3.3, VC 2.69±0.68(L), %VC 83±19(%), FEV₁ 1.47±0.49(L), %FEV₁ 59±19(%), FEV₁% 55±15 (%) であった。

②高感度 CRP と FEV₁ (図 1)

管理 4 じん肺患者 COPD の病期分類に準じて mild (%FEV₁≥80%), moderate (50%≤%FEV₁<80%), severe (%FEV₁<50%) 分類すると、高感度 CRP はそれぞれ 0.14±0.03, 0.31±0.05, 0.50±0.10 と有意に FEV₁ が低下するほど高かった。

③高感度 CRP とほかのサイトカインとの関係 (図 2)

高感度 CRP を 0.2mg/dl 以上の高値群と 0.2mg/dl 未満の低値群に分けると、IL-6 では、高値群 6.47±0.61 (pg/ml) 低値群 3.90±0.41 (pg/ml) と有意に高感度 CRP が高い群で上昇していた (P<0.01)。同様に IL-8 では高値群 26.23±7.01 (pg/ml) 低値群 15.96±1.60 (pg/ml) であるが有意差は認められなかった (P=0.12)。フィブリノーゲンは高値群 345.3±7.3 (mg/dl) 低値群 294.7±5.6 (mg/dl) と有意に高感度 CRP が高い群で上昇していた (P<0.01)。

④アディポネクチンと BMI, 呼吸機能との関係 (図 3), 図 4

アディポネクチンと BMI は強い負の相関を認めた (r=-0.51, P<0.01)。また FEV₁ とアディポネクチンは弱い負の相関を認めた (r=-0.18P<0.01)。しかし FEV₁ と BMI は相関を認めなかった (r=0.08, P=0.48)

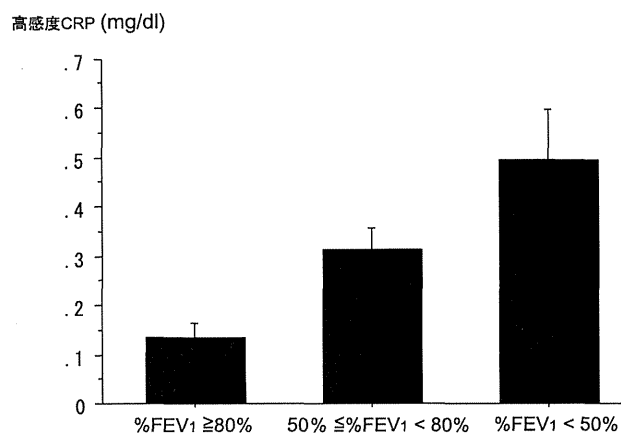


図 1 高感度 CRP と FEV₁

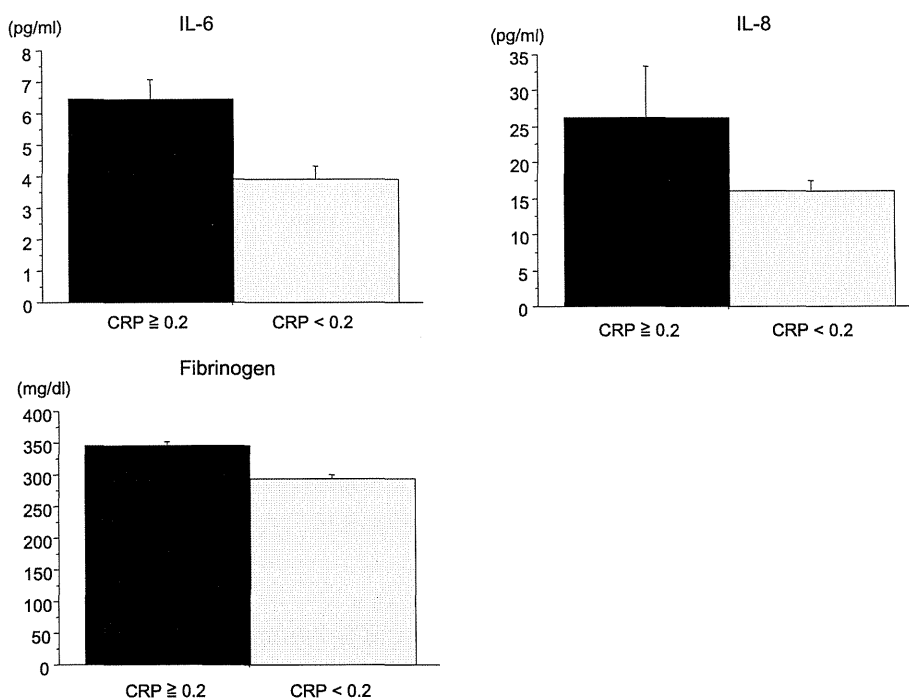


図 2 高感度 CRP と IL-6, IL-8, Fibrinogen の関係

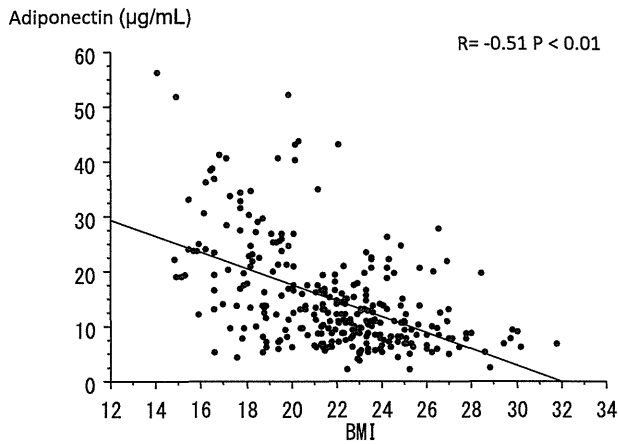
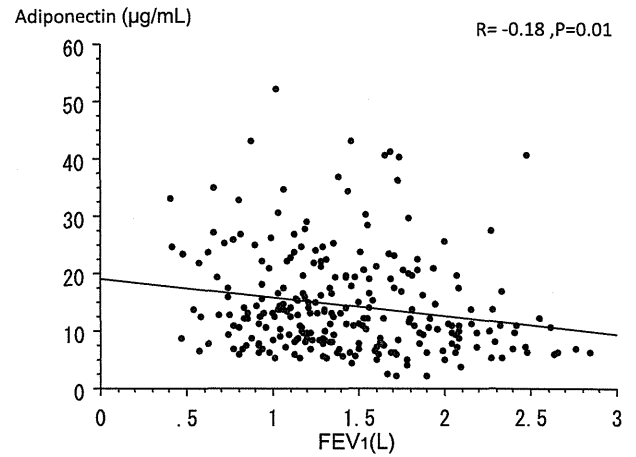
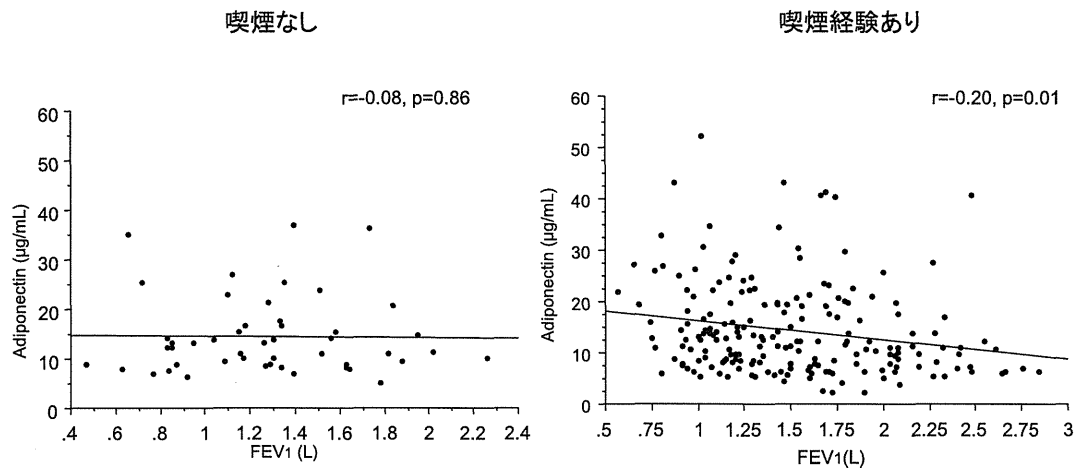


図3 BMIとアディポネクチンの関係

図4 FEV₁とアディポネクチンの関係図5 FEV₁とアディポネクチンの関係

⑤喫煙とアディポネクチンの関係 (図5)

今回の対象者で喫煙歴が確認できている者では現喫煙者は12名、過去喫煙者は170名、非喫煙者は50名であった。喫煙歴によるアディポネクチンの平均値はそれぞれ現喫煙者は 15.2 ± 2.51 (pg/ml)、過去喫煙者は 15.7 ± 0.60 (pg/ml)、非喫煙者は 15.0 ± 0.80 (pg/dl)と有意な違いは認められなかった。FEV₁とアディポネクチンの相関を非喫煙者、喫煙経験者(現喫煙者+過去喫煙者)に分けて検討すると、非喫煙者では相関は認められなかったが($r = -0.05$, $p = 0.86$)、喫煙経験者では有意な負の相関を認めた($r = -0.20$, $p = 0.01$)

考 察

今回の検討では、管理4のじん肺患者において%FEV₁の病期分類によって、高感度CRPが上昇すること、同時にIL-6、フィブリノーゲンなどの炎症性物質がCRPの上昇群において有意に増加していた。COPDでは持続する慢性炎症がCOPDの病態の形成、および合併症に関与していると考えられており、血中CRP、TNF α 、IL-6、フィ

ブリノーゲンなどの炎症性マーカーの濃度が上昇しており、これらとCOPDの病態との関係、心血管病変、体重減少、骨粗しょう症などのリスク上昇と関係しているとされている³⁾。

我々も以前、症状の安定している59名のじん肺患者において、高感度CRPの上昇している群で有意にSGRQスコアが高かったことを報告し、じん肺においてもCOPD同様、慢性炎症が病態に関与している可能性を示した¹⁾。今回の検討ではFEV₁の病期によってCRPが上昇していること、IL-6、フィブリノーゲンも高感度CRPが高い群で上昇していた。IL-6は肝臓に作用しCRPの産生を促すとされ、COPDの急性増悪や下肢の筋力低下と関連しているとの報告もある⁴⁾。

アディポネクチンは脂肪細胞から分泌されるホルモンで抗炎症作用、高動脈硬化作用をもつとされる。Metabolic syndromeにおいては、低アディポネクチン血症がインスリン抵抗性の上昇、動脈硬化に関与していることが指摘されている⁵⁾。しかし、肺におけるアディポネクチンの役割についてはまだ明らかでない部分が多い。

Tomoda らは 31 名の COPD の患者を対象に血中のアディポネクチンの濃度と BMI の関係を検討し、COPD 患者では対象に比べアディポネクチン濃度の上昇がみられ、また COPD 患者においても BMI の低下とアディポネクチンは相関関係にあることを報告している⁶⁾。今回の我々の結果はじん肺患者においても BMI の低下とアディポネクチンに相関関係があることを示した初めての報告である。

一方 COPD におけるアディポネクチンの役割についてはまだ明らかではない点が多い。マウスにおいてはアディポネクチン欠損マウスでは肺気腫類似の肺胞の拡張がみられ、これに対し抗炎症作用をもつアディポネクチンを投与することで可逆的に改善するとの報告がある⁷⁾。一方、Miller らはタバコに暴露されたアディポネクチン欠損マウスでは肺の炎症、肺胞の拡大がより少なく、アディポネクチンがタバコによる肺の炎症を促進している可能性を指摘している⁸⁾。人を対象にした研究では健康な若い男性においてアディポネクチンと肺機能は正の相関を示したとの報告や⁹⁾、COPD 患者において FEV₁ とアディポネクチンが負の相関を示したとの報告もある¹⁰⁾。今回の我々の検討では管理 4 のじん肺患者においてアディポネクチンと FEV₁ は有意の負の相関を示した。これを喫煙経験者、非喫煙者に分けて検討すると、喫煙経験者ではより強い負の相関を示し、非喫煙者においては相関がみられなかった。これらの結果はアディポネクチンがタバコによる肺の炎症を促進する可能性を指摘した Miller らの考えを臨床的に支持する結果であると考えられる。アディポネクチンが高い患者においてはよりタバコの影響を強くうけることにより肺機能の低下、気腫化が進行すると考えれば今回の結果のみならず、やせている人はアディポネクチンが高いために、タバコの影響をより強くうけるために気腫化が多いことが予想され、従来より言われていたやせ形の COPD 患者には肺気腫型が多い事実の説明のひとつと考えられるかもしれない。

今回の研究では、高感度 CRP、IL-6、フィブリノーゲン、アディポネクチンなどの炎症性マーカーがじん肺の病態と関係している可能性が示された。今後も、慢性炎症がじん肺の病態に関与している可能性について検討が

望まれる。

文 献

- 1) 五十嵐毅, 後藤 慶, 二川原真治: じん肺における高感度 CRP の検討. 日職災医誌 59: 284—287, 2011.
- 2) Pablo G, AKshay S: Adiponectin in pulmonary disease and critically ill patients. *Curr Med Chem* 19: 5493—5500, 2012.
- 3) Sin DD, Man SFP: Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol* 85: 141—147, 2007.
- 4) Yende S, Waterer GW, Telley EA, et al: Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 61: 10—16, 2006.
- 5) Kadowaki T, Yamauchi T, et al: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116: 1784—1792, 2006.
- 6) Tomoda K, Yoshikawa M, et al: Elevated Circulating Plasma Adiponectin in Underweight Patients With COPD. *CHEST* 132: 135—140, 2007.
- 7) Nakanishi K, Takeda Y, Tetsumoto S, et al: Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in adiponectin-null mice: implications for therapy. *Am Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183: 1164—1175, 2011.
- 8) Miller M, Pham A, Cho JY, et al: Adiponectin-deficient mice are protected against tobacco-induced inflammation and increased emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 299: 834—842, 2010.
- 9) Thyagarajan B, Jacobs DR Jr, Smith LJ, et al: Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: the CARDIA study. *Respir Res* 176: 2010.
- 10) Chan KH, Yeullg SC, Yao TJ, et al: Elevated plasma adiponectin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 14: 1193—1200, 2010.

別刷請求先 〒068-0004 北海道岩見沢市四条東 16—5
北海道中央労災病院内科
五十嵐 毅

Reprint request:

Takeshi Igarashi

Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital, 4-Jo, East 16-5, Iwamizawa City, 068-0004, Japan

Adiponectin and Inflammation Markers Patients with Pneumoconiosis

Takeshi Igarashi¹⁾, Ikuji Usami³⁾, Takumi Kishimoto⁴⁾, Keiichi Mizuhashi⁵⁾, Kazuo Onishi⁶⁾, Yosinori Otuka¹⁾, Takako Yokoyama³⁾, Nobukazu Fujimoto⁷⁾, Koichi Sakamoto⁸⁾, Ikuo Nakano¹⁾²⁾ and Kiyonobu Kimura¹⁾²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

²⁾Clinical Research Center for Occupational Respiratory Diseases

³⁾Department of Respiratory Medicine, Asahi Rosai Hospital

⁴⁾Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital

⁵⁾Center of Asbestos Disease, Toyama Rosai Hospital

⁶⁾Department of Internal Medicine, Kobe Rosai Hospital

⁷⁾Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital

⁸⁾Department of Respiratory Medicine, Kobe Rosai Hospital

Persistent chronic inflammation is considered to be involved in the pathologic condition and complications of COPD, and the existence of relationships between several inflammation markers and the disease condition has been reported. Adiponectin, in particular, is known as a cytokine with anti-inflammatory effect, however, its role in respiratory disease is unknown.

Method: Respiratory function test parameters (VC, FEV₁) and inflammation markers (serum adiponectin, high-sensitivity CRP, IL-6, IL-8, fibrinogen) were measured in 232 patients with class 4 pneumoconiosis (according to Japan's Pneumoconiosis Control Classification) under stable conditions.

Results: In patients classified according to the disease stage as having mild (%FEV₁ ≥ 80%), moderate (50% ≤ % FEV₁ < 80%) and severe (%FEV₁ < 50%) COPD, the serum high-sensitivity CRP values were 0.14 ± 0.03, 0.31 ± 0.05 and 0.50 ± 0.10, respectively, showing a statistically significant increase with the severity of COPD. In the patient group with elevated high-sensitivity CRP (>0.2 mg/dl), the serum IL-6 and fibrinogen levels were also significantly increased, whereas no significant change of the serum IL-8 was observed. The serum adiponectin level was negatively correlated with the BMI (r = -0.51, P < 0.01) as well as the FEV₁ (r = -0.18 P < 0.01). No correlation between the serum levels of adiponectin and FEV₁ was observed in non-smokers.

(JJOMT, 62: 184—188, 2014)

原 著

じん肺における非結核性抗酸菌症の発生状況に関する研究

中野 郁夫¹⁾²⁾, 岸本 卓巳³⁾, 宇佐美郁治⁴⁾, 大西 一男⁵⁾
 水橋 啓一⁶⁾, 大塚 義紀¹⁾, 五十嵐 毅¹⁾, 藤本 伸一⁷⁾
 木村 清延¹⁾²⁾

¹⁾北海道中央労災病院内科

²⁾職業性呼吸器疾患研究センター

³⁾岡山労災病院内科

⁴⁾旭労災病院呼吸器科

⁵⁾神戸労災病院内科

⁶⁾富山労災病院アスベスト疾患センター

⁷⁾岡山労災病院呼吸器内科

(平成 25 年 7 月 12 日受付)

要旨：平成 20 年 1 月から 24 年 8 月までに北海道中央労災病院と岡山労災病院を受診したじん肺患者を対象に NTM 症に関する調査を行った。その結果、喀痰培養検査で 1 年間に 2 回以上同一菌種の NTM が検出された患者は 56 例であった。この中で NTM 症と診断されたのは 16 例で、その内訳は続発性気管支炎や続発性気管支拡張症などのじん肺合併症を有していたのが 10 例、じん肺管理 4 が 6 例であった。以上の成績より、じん肺患者ではじん肺合併症を有する例やじん肺の病状が進んだ例で NTM 症が多くみられた。じん肺に合併する NTM 症については、今後肺結核と同様にじん肺の合併症として労災認定することを検討する必要があると思われた。

(日職災医誌, 62 : 117—122, 2014)

—キーワード—

じん肺, 非結核性抗酸菌症, 続発性気管支炎

はじめに

現在我が国では、じん肺に肺がんや肺結核、続発性気胸などの 6 疾患が合併した場合、じん肺合併症として労災補償の対象となっている。これらの合併症のうち、以前は肺結核がじん肺の主要な合併症であったが、近年その発生数は次第に減少し、最近の我々の研究¹⁾では肺結核に代わって肺がんや続発性気胸が主な合併症となっている。一方、じん肺患者では喀痰細菌検査で非結核性抗酸菌（以下、NTM）がしばしば検出され、さらには続発性気管支炎や続発性気管支拡張症を有する患者では、喀痰から NTM が持続的に検出され、これらの合併症の原因菌となっていると思われる例がみられる。しかしながら、これまでじん肺患者における NTM 症の発生状況については十分に調査されていない。今回我々は、労働者健康福祉機構による労災疾病等 13 分野医学研究「粉じん等による呼吸器疾患」分野の第 2 期研究課題の一つとして、

じん肺患者における NTM 症の発生状況について調査し、本疾患のじん肺における臨床上的重要性について検討した。

対象および方法

平成 20 年 1 月から 24 年 8 月までの間に北海道中央労災病院および岡山労災病院に診療あるいは検診のために受診したじん肺患者の中で、診療録より喀痰培養検査で同一菌種の NTM が 1 年間に 2 回以上検出されたじん肺患者（以下、NTM 陽性例）を検討対象とした。これらのじん肺患者の年齢、職業歴、じん肺胸部 X 線写真分類、じん肺管理区分、じん肺合併症の有無、検出された NTM の菌種等について調査した。さらに NTM 症と診断された例については、NTM 症に対する治療法や臨床経過等についても調査し、じん肺における NTM 症の発生状況について検討した。

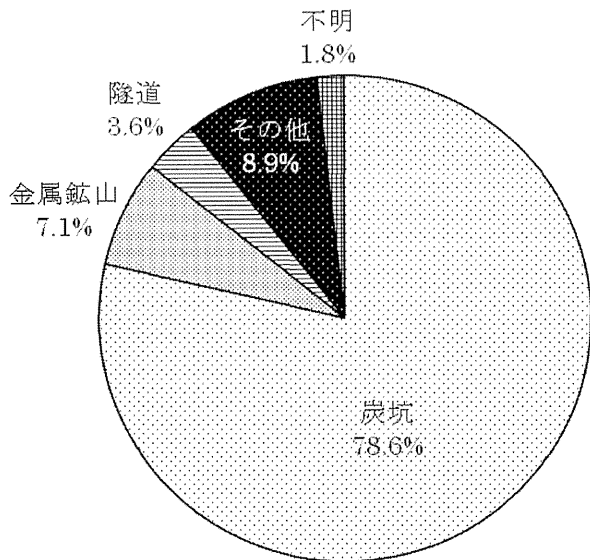


図1 NTM陽性例の職業歴

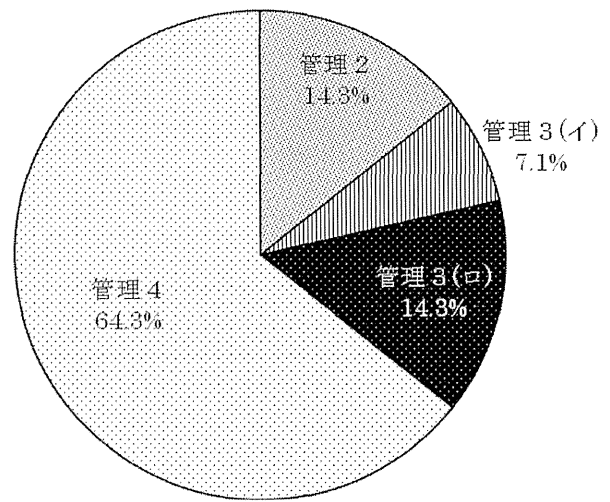


図3 NTM陽性例のじん肺管理区分

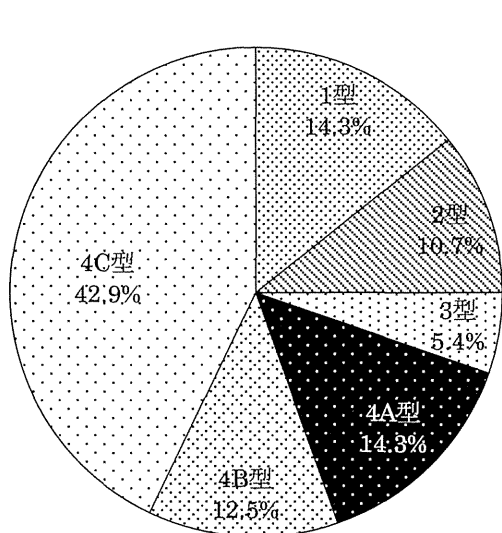


図2 NTM陽性例の胸部X線写真分類

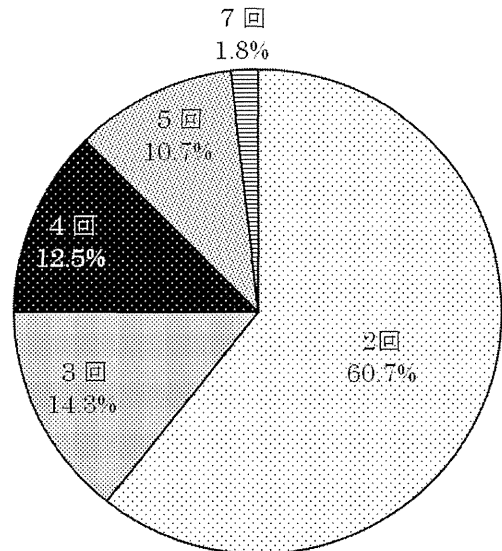


図4 NTMの検出回数

結果

じん肺患者の喀痰細菌検査でNTMが検出された例は北海道中央労災病院が52例、岡山労災病院が4例の計56例であり、全例男性患者であった。これらの2施設に診療又は検診のため受診しているじん肺患者数は1年間に約1,400例であり、そのじん肺管理区分の内訳は、北海道中央労災病院では管理2が250例、管理3が350例、管理4が450例、岡山労災病院では管理2、3が280例、管理4が50例であった。NTM陽性例56例の年齢は55~88歳、平均77.1歳であった。主な職業歴は炭坑44例(78.6%)、金属鉱山4例(7.1%)、ずい道2例(3.6%)、その他5例(8.9%)、不明1例(1.8%)であった(図1)。じん肺胸部X線写真分類は1型8例(14.3%)、2型6例(10.7%)、3型3例(5.4%)、4A型8例(14.3%)、4B型7例(12.5%)、4C型24例(42.9%)であった(図2)。

じん肺管理区分は管理2が8例(14.3%)、管理3(イ)が4例(7.1%)、管理3(口)が8例(14.3%)、管理4が36例(64.3%)であった(図3)。このうちじん肺合併症を有していたのが13例(23.2%)で、続発性気管支炎が9例(16.1%)、続発性気管支拡張症が3例(5.4%)、続発性気胸が1例(1.8%)であった。NTM陽性例のうち1年間にNTMが検出された回数は2回が34例(60.7%)、3回が8例(14.3%)、4回が7例(12.5%)、5回が6例(10.7%)、7回が1例(1.8%)であった(図4)。喀痰細菌検査で検出されたNTMの菌種はM.avium34例(60.7%)、M.gordonae12例(21.4%)、M.intracellulare3例(5.4%)、M.kansaii3例(5.4%)、M.aviumとM.gordonaeが別の時期にそれぞれ2回以上検出されたのが1例(1.8%)、その他3例(5.4%)であった(図5)。

これらの症例のうち米国胸部学会(ATS)の2007年NTM症診断基準⁷⁾によりNTM症と診断されたものが

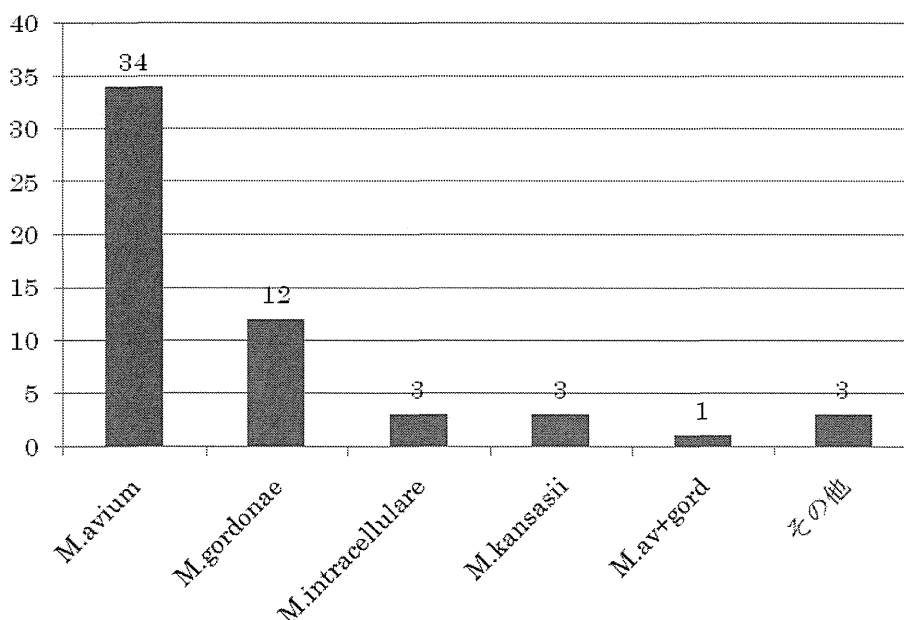


図5 菌種別のNTM陽性例数

表1 NTM症14例の基礎データ

年齢	XP分類	管理区分	職業歴	じん肺合併症	経過	NTM菌種	化学療法
79	1型	管理2	窯業	続発性気管支炎	改善	M.chelonae	なし
74	2型	管理3イ	炭坑	続発性気管支炎	変化なし	M.avium	実施
80	2型	管理3イ	溶接	続発性気管支炎	改善	M.avium	なし
74	3型	管理3ロ	石材加工	続発性気管支炎	改善	M.peregrinum	なし
77	3型	管理3ロ	炭坑	続発性気管支炎	変化なし	M.avium	なし
79	3型	管理3ロ	炭坑	続発性気管支炎	変化なし	M.avium	実施
71	4A型	管理3ロ	金属鉱山	続発性気管支炎	改善	M.kansasii	実施
78	4B型	管理3ロ	炭坑	続発性気管支炎	悪化	M.kansasii	実施
75	4B型	管理3ロ	炭坑	続発性気管支拡張症	変化なし	M.avium	実施
84	4A型	管理4	炭坑	続発性気管支拡張症	変化なし	M.avium	なし
71	1型	管理2	金属加工	なし	変化なし	M.avium	なし
79	4B型	管理4	炭坑	なし	変化なし	M.avium	実施
76	4C型	管理4	炭坑	なし	変化なし	M.kansasii	なし
79	4C型	管理4	炭坑	なし	変化なし	M.intracellulare	実施
81	4C型	管理4	炭坑	なし	悪化	M.avium	なし
83	4C型	管理4	炭坑	なし	悪化	M.avium	実施

16例(28.6%)、診断基準に合致しなかったものが39例(69.6%)、不明1例(1.8%)であった。NTM症と診断された16例についてみると(表1)、年齢は71歳から84歳、平均77.5歳であり、職業歴は炭坑11例(68.8%)、溶接1例(6.3%)、金属鉱山1例(6.3%)、窯業1例(6.3%)、石材加工1例(6.3%)、金属加工1例(6.3%)であった。胸部X線写真分類は1型2例(12.5%)、2型2例(12.5%)、3型3例(18.8%)、4型9例(56.3%)であり、じん肺管理区分は管理2が2例(12.5%)、管理3(イ)が2例(12.5%)、管理3(ロ)が6例(37.5%)、管理4が6例(37.5%)であった。NTM症16例のうち10例(62.5%)はじん肺合併症を有しており、続発性気管支炎が8例、続発性気管支拡張症が2例であった。また、じん肺合併症を有しないNTM症6例のうち5例はじん肺

管理4の患者であり、1例が管理2の患者であった。NTM症の患者に検出された菌種は、M.avium10例(62.5%)、M.kansasii3例(18.8%)、M.intracellulare1例(6.3%)、その他2例(12.5%)であった。また化学療法は8例(50.0%)に実施されていたが、使用された抗菌薬はCAM4例、RFP5例、EB4例、INH2例、SM1例であり、その他に続発性気管支拡張症の1例にEMが使用されていた。

NTM陽性例56例の過去1年間の臨床経過は、胸部画像所見や臨床症状に変化がみられなかったものが47例(83.9%)、改善したものが6例(10.7%)、悪化したものが3例(5.4%)であった。このうち悪化した3例は全てNTM症と診断されていた症例であり、管理4が2例、管理3(ロ)で続発性気管支炎を合併していたのが1例で

あった。NTM 症やじん肺合併症がみられない例では、過去1年間の臨床経過に変化がなく、NTM がじん肺の病状に影響を及ぼしている様子はみられなかった。

考 察

NTM は土や水などの自然界に広く生息し、感染は自然環境から生じる。結核菌とは違ってヒトからヒトへの感染はなく、肺 NTM 症の8割は *M. avium complex* によると云われている²⁾。またじん肺では結核や非結核性抗酸菌による感染が起こりやすいことも報告されている³⁾。わが国では NTM 症の患者数や死亡者数も次第に増加しており、年間の発生数は約 8,000 人で罹患率は 10 万人あたり 6.3 人⁴⁾、死亡者数は 2007 年には 912 人と報告されている⁵⁾。じん肺に関しては、昭和 60 年頃までは肺結核が主要な合併症であった⁶⁾が、その後次第に結核患者数は減少し、最近我々が行った労災病院群における調査¹⁾では、代わって続発性気胸と肺がんが合併症全体の 8 割を占めるようになっていく。じん肺患者を診療していると、しばしば喀痰細菌検査で NTM が検出される。また、じん肺合併症である続発性気管支炎患者ではその原因菌の一つとして NTM が関与していると思われる例もみられるが、じん肺における NTM の重要性についてはこれまで十分に検討されていない。今回我々は、労働者健康福祉機構による 13 疾病医学研究「粉じん等による呼吸器疾患」分野の研究課題として、じん肺における NTM 症の発生状況について検討した。

今回の調査では米国胸部学会の NTM 症診断基準 (2007 年)⁷⁾を参考に、喀痰培養検査で 1 年間に 2 回以上同一菌種の NTM が検出されるじん肺患者を検討対象としたが、その基準に合致する患者は 56 例であった。この NTM 陽性例の内訳をみると、管理 2 が 8 例 (14.3%) であるのに対し管理 4 は 36 例 (64.3%) であり、またじん肺合併症を有していたものが 13 例 (23.2%) みられた。この中には管理 4 でじん肺合併症を有していた例が 1 例含まれるが、管理 4 とじん肺合併症を持つ患者の合計は 48 例で全体の 85.7% を占めていた。また管理 4 患者だけをみると、NTM 陽性例は 2 施設を受診していた管理 4 患者の約 7.2% (36/500) であった。以上の成績から、NTM が検出される患者はじん肺の病状が進んだ患者や、じん肺の合併症を持った患者に多い傾向があるようにみえる。しかしながらじん肺管理健診は年に 1 回の受診であり、年に 2 回以上喀痰細菌検査を受ける機会があるのは、主に管理 4 又はじん肺合併症のため労災補償を受けている患者か、すでに NTM 症と診断されている患者である。従って今回の調査では、管理 2 や管理 3 のじん肺患者の中で NTM が検出される患者が見逃されている可能性も否定できず、NTM が検出される患者の傾向について明確な結論を得るためにはさらに詳細な検討が必要と思われる。

一方 NTM 症に関しては、じん肺健診で胸部 X 線写真と胸部 CT 検査を実施し、さらに自覚症状についても問診しているため、NTM 症を合併している患者は年 1 回のじん肺健診でほぼ発見できているのではないかと考えられる。今回の調査で NTM 症と診断された 16 例は、2 施設を受診していたじん肺患者全体の 1.1% (16/1,400) であった。これまで NTM 症の罹患率は人口 10 万あたり 6.3 人とされている⁴⁾が、この数値と比較してじん肺患者では NTM 症の罹患率は高いと考えられる。特に今回の検討では、NTM 症 16 例のうち 10 例 (62.5%) は続発性気管支炎などのじん肺合併症を有しており、NTM 症と続発性気管支炎との密接な関連性が疑われた。またじん肺合併症を持たない 6 例をみると、そのうち 5 例はじん肺管理 4 の患者であり、NTM 症全体をみてもじん肺の病状が進んだ管理 3 (口) と管理 4 の患者が 12 例で NTM 症患者全体の 75% を占めていた。またじん肺胸部 X 線写真分類についてみると、今回の検討では 2 施設を受診していたじん肺患者の X 線写真分類の詳細は不明であるが、管理区分から推定すると X 線写真分類の 1 型である管理 2 の患者は約 350~400 例 (25~29%) と考えられる。それに対して NTM 症と診断された 16 例の中で X 線写真分類が 1 型の患者はわずかに 2 例 (12.5%) と少なく、4 型は 9 例と過半数を占めていた。以上の成績から、じん肺患者においてはじん肺合併症を有する例やじん肺が進んだ患者に NTM 症が多い傾向があると考えられた。

これまでじん肺患者に NTM 症が合併した例についてはいくつかの症例報告⁸⁾⁹⁾がある。水橋ら¹⁰⁾は溶接作業従事者に発症した NTM 症の 2 例について報告し、NTM 症と鉄粉じんとの関連性に注目しているが、今回の我々の検討では NTM 症患者の大半は炭坑夫であり、溶接工は 1 例のみであった。また岸本ら¹¹⁾はじん肺に合併した続発性気管支炎患者 82 例について検討した結果、そのうち 12 例 (14.6%) が NTM 症であり、続発性気管支炎では NTM の関与が重要であると報告している。今回の我々の検討でも、前述の通り NTM 症 16 例のうち 10 例 (62.5%) は続発性気管支炎などのじん肺合併症を有している患者であった。また、今回の調査期間中に北海道中央労災病院で療養中のじん肺合併症患者が 12 例 (続発性気管支炎 10 例、続発性気管支拡張症 2 例) みられたが、そのうち 4 例 (33.3%) は NTM 症を合併しており、これらの成績からも NTM 症とこれらのじん肺合併症の間には密接な関連性があると考えられた。続発性気管支炎はじん肺患者に 3 カ月以上毎日のように咳や膿性痰が持続する場合にじん肺合併症として労災補償の対象になるが、NTM 症はその発症原因の一つとなっている可能性も考えられる。現在我々はこの研究と平行して、じん肺における続発性気管支炎患者の病状や臨床経過についても調査を進めており、NTM 症との関連性についてもさ

らに症例を増やして検討する予定である。わが国では、毎年新たに労災認定を受けるじん肺合併症の中では続発性気管支炎が最も数が多い。しかしながら我々の調査¹⁾では、平成20年度から22年度までの3年間に全国で発生したじん肺合併症の中で続発性気管支炎の占める比率は76.1%と高値であったが、これに対して労災病院群における続発性気管支炎の比率はわずかに9.8%と著しい乖離がみられた。これまで我々は、続発性気管支炎の労災認定制度には大きな問題点があることを繰り返し報告してきた^{12)~14)}。そのため、現在全国で続発性気管支炎として労災認定されている症例の中には、本来の診断基準に合致しない症例が多く含まれている可能性が有り、その病状の実態も不明である。このような現状のため、わが国においてじん肺合併症である続発性気管支炎にどの程度NTM症が関与しているか正確に調査することは不可能であるが、今回の我々の成績からみて、続発性気管支炎の診断基準に基づいて正しく診断されている症例では、NTMが関与している例が少なくないものと推測される。NTM症は一度発病すると治療に長期間を要し、治療が困難な例も少なくない。従って、今後NTM症も肺結核と同様にじん肺合併症の1つとして労災補償の対象とする事を検討すべきではないかと考えられる。

おわりに

じん肺におけるNTM症の発生状況について検討した。その結果、NTM症は続発性気管支炎などのじん肺合併症を有している例やじん肺の病状が進んでいる例で多くみられることがわかった。今後肺結核と同様に、NTM症もじん肺合併症として労災認定することを検討すべきと考えられる。また続発性気管支炎については、最近では新規の労災認定患者が次第に減少して来てはいるが、本疾患に対する労災認定の審査方法に問題があるため、今後NTM症との関連性をみるためには、正しく診断された症例を用いてさらに詳細な検討が必要である。

文 献

- 1) 中野郁夫, 宇佐美都治, 岸本卓巳, 他: 労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について. 日職災医誌 61 (4):

- 2013 (投稿中).
 2) 鈴木克洋, 坂谷光則: 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療の進歩. 呼吸 28: 1163—1170, 2009.
 3) Bailey WC, Brown M, Buechner HA, et al: Silico-mycobacterial disease in sandblasters. Am Rev Respir Dis 110: 115—125, 1974.
 4) 坂谷光則, 倉島篤行, 佐藤滋樹, 他: 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療. 呼吸 24: 106—117, 2005.
 5) 森元耕三, 岩井和郎, 大森正子, 他: 日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析. 結核 86: 547—552, 2011.
 6) 相澤好治, 千代谷慶三, 川城丈夫, 他: じん肺管理区分実態調査報告. 日本災害医学会誌 36: 335—346, 1988.
 7) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Disease. AM J Resp Crit Care Med 175: 367—416, 2007.
 8) 山本泰弘, 米田尚弘, 友田恒一, 他: 珪肺症合併非定型抗酸菌症の1剖検例. 日胸 53: 525—529, 1994.
 9) 岸本卓巳, 山口和男, 土井謙司, 他: 石綿肺を伴う溶接工肺に発症した非定型非抗酸菌 (*M.kansasii*) 症の1例. 日胸 50: 768—772, 1991.
 10) 水橋啓一, 白石浩一, 高枝正芳, 他: 溶接作業従事者に発症した肺非定型抗酸菌症の2例. 日内会誌 91: 1317—1319, 2002.
 11) 岸本卓巳, 玄馬顕一, 西 英行: じん肺合併続発性気管支炎における非定型抗酸菌の役割に関する検討. 日職災医誌 51: 319—323, 2003.
 12) 木村清延, 内田善一, 高田貢子, 他: じん肺症における労災認定の諸問題—続発性気管支炎について—. 日職災医誌 54: 246—251, 2006.
 13) 木村清延, 中野郁夫, 内田善一, 他: じん肺合併症の続発性気管支炎に関する研究. 日職災医誌 55: 136—140, 2007.
 14) 中野郁夫, 大塚義紀, 森岡 崇, 他: じん肺合併症「続発性気管支炎」に対する鑑別診断について. 日職災医誌 57: 246—250, 2009.

別刷請求先 〒068-0004 北海道岩見沢市4条東16-5
 北海道中央労災病院
 中野 郁夫

Reprint request:

Ikuo Nakano
 Department of Internal Medicine and Department of Clinical Laboratory, Hokkaido Chuo Rosai Hospital, 4-Jo, East 16-5, Iwamizawa City, 068-0004, Japan

An Investigation of Nontuberculous Mycobacteriosis in Pneumoconiosis

Ikuo Nakano^{1,2)}, Takumi Kishimoto³⁾, Ikuji Usami⁴⁾, Kazuo Onishi⁵⁾, Keiichi Mizuhashi⁶⁾, Yoshinori Otsuka¹⁾, Takeshi Igarashi¹⁾, Nobukazu Fujimoto⁷⁾ and Kiyonobu Kimura^{1,2)}

¹⁾Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

²⁾Clinical Research Center for Occupational Respiratory Diseases

³⁾Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital

⁴⁾Department of Respiratory Medicine, Asahi Rosai Hospital

⁵⁾Department of Internal Medicine, Kobe Rosai Hospital

⁶⁾Center of Asbestos Disease, Toyama Rosai Hospital

⁷⁾Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital

We investigated about 1,400 patients with pneumoconiosis who were visiting Hokkaido Chuo Rosai Hospital and Okayama Rosai Hospital from 2008 to 2012. Nontuberculous mycobacterium were detected in 56 cases from at least two separate expectorated sputum samples. Fifteen cases fulfilled the criteria for diagnosing nontuberculous mycobacterial lung disease by the American Thoracic Society (ATS) guidelines in 2007. The age of these 16 cases ranged from 55 to 88 years with an average age of 77 years. The occupational histories were 11 coalminers, 1 arc welder, 1 fire-proof brick-maker and others. Eight out of 16 cases had complications of pneumoconiosis (6 secondary bronchitis, 2 secondary bronchiectasis) and 6 cases were classified as supervision 4. These data suggested that the prevalence of nontuberculous mycobacteriosis might be high in pneumoconiotics with secondary bronchitis or advanced stage of pneumoconiosis.

(JJOMT, 62: 117—122, 2014)

創薬基盤推進研究事業

悪性中皮腫のヒト化CD26抗体療法の確立及び化学療法剤の
有効性評価に有用な新規疾患関連バイオマーカーの開発

平成26年度 総括・分担研究報告書

平成27年3月31日発行

発行：研究代表者 森本 幾夫

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

順天堂大学大学院医学研究科 免疫病・がん先端治療学講座

TEL : 03-3868-2310

