

入院時検査所見

Peripheral blood:		Biochemistry:	
RBC	4.55 × 10 ⁶ /mm ³	TP	6.6 g/dl
Hb	13.9 g/dl	Alb	3.8 g/dl
Ht	40.8%	T.Bil	0.44 mg/dl
MCV	89.7	AST	24 IU/L
MCH	30.5	ALT	18 IU/L
MCHC	34.1	LDH	207 IU/L
WBC	9750/mm ³	ALP	379 IU/L
	Nt 53%	ChE	129 IU/L
	Ly 32%	CRP	0.58 mg/dl
	Mono 11%	T.chol	169 mg/dl
	Eos 4%	BUN	14 mg/dl
PLT	22.1 × 10 ⁶ /mm ³	Cre	0.89 mg/dl
		UA	5.9 mg/dl,
Tumor markers:		Na	141 mol/L
CEA	6.6 ng/ml,	K	4.3 mol/L
SCC	2.2 ng/ml	Cl	103 mol/L
CYFRA	4.3 ng/ml	Ca	8.7 mg/dl,
ProGRP	58.9 pg/ml		

表 6 入院時血液生化学検査

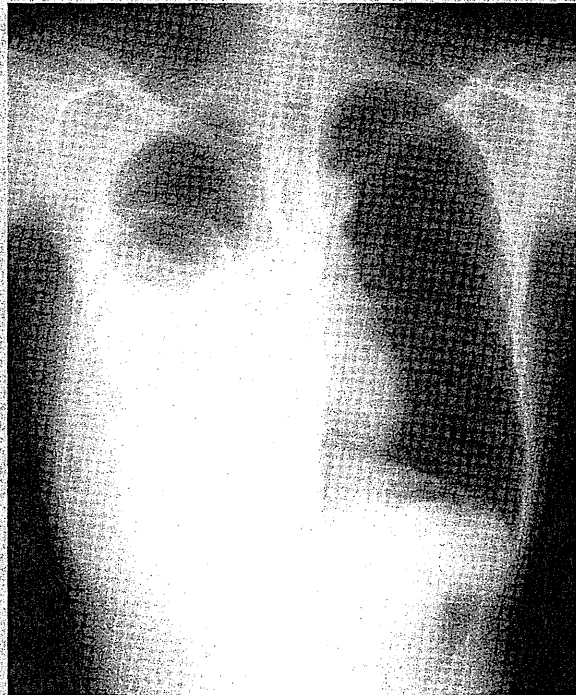


図16 入院時胸部X線
右に大量の胸水貯留を認める。

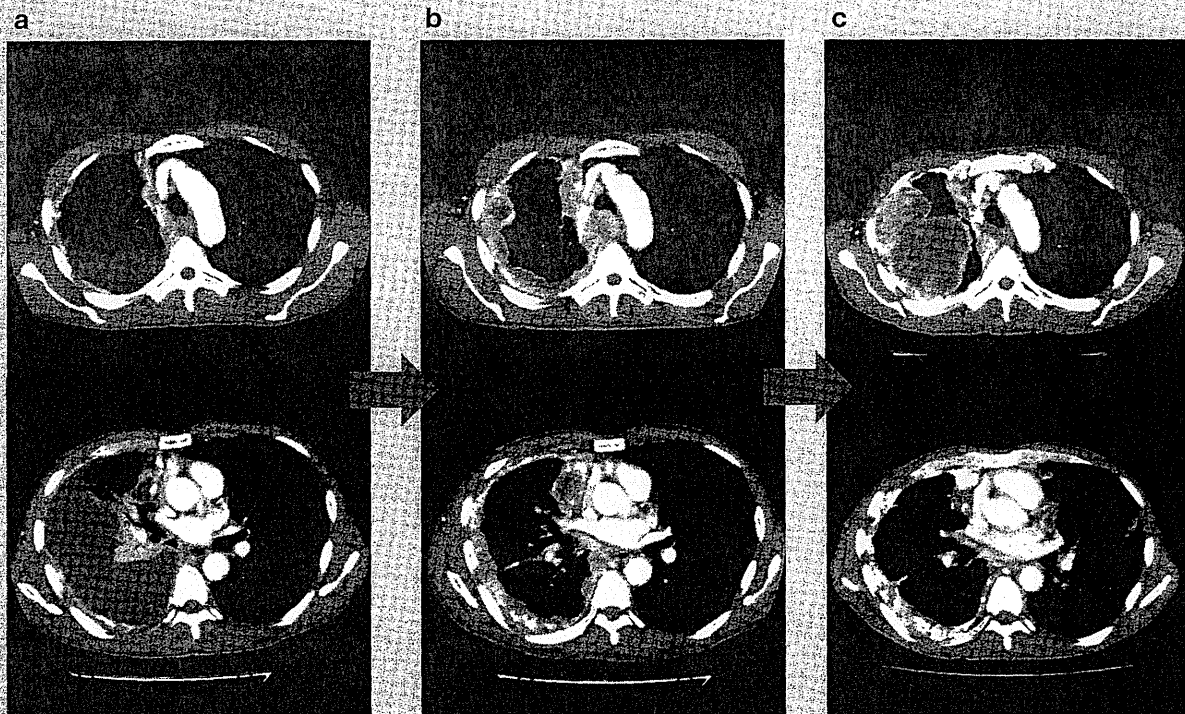


図17 入院時胸部CTとその後のCT

- a : 右側に胸水貯留と胸膜の不整な肥厚が認められ内部に石灰化が認められる。
- b : 初回化学療法後、不整胸膜は増悪し内部の石灰化も増強が認められる。
- c : 2次化学療法後、胸膜の腫瘤状の増殖が顕著となり内部の石灰化もさらに増強している。

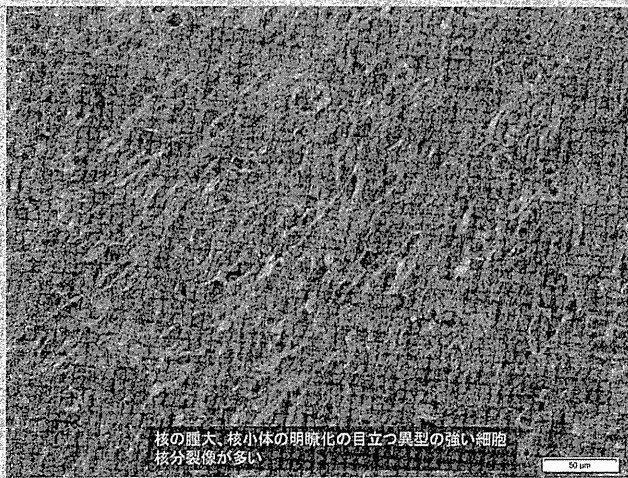


図18 胸膜生検HE像

異型性・多形性の強い紡錘形細胞が不規則に、あるいは storiform pattern や nodular pattern を呈しつつ増殖していた。細胞密度の高い部分が目立ち、核分裂像が多数みられる。

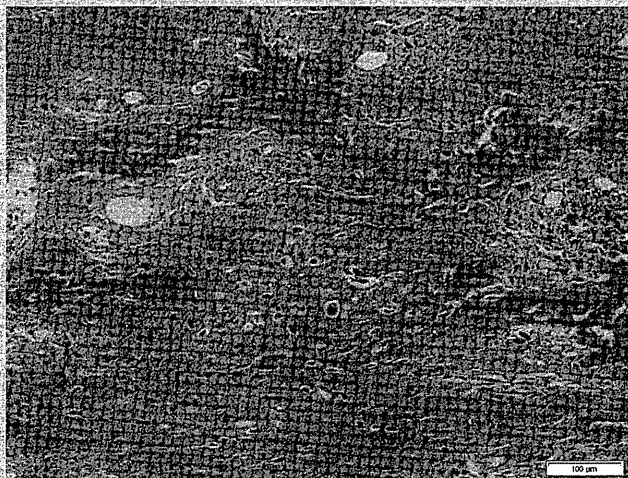


図19 胸膜生検HE像

一部で腫瘍細胞の軟骨や骨への分化を認められる。

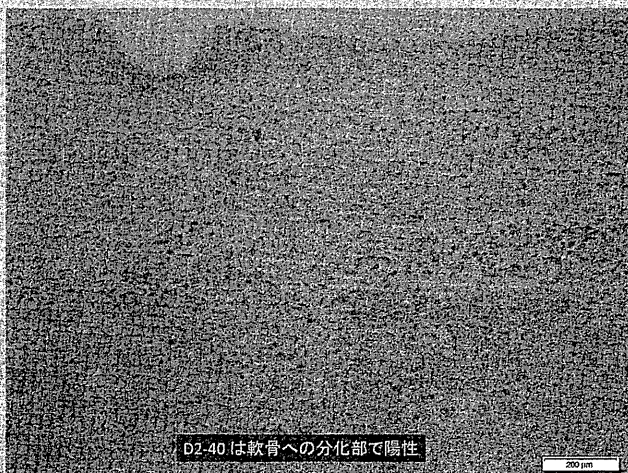


図20 胸膜生検免疫組織染色

D2-40は軟骨への分化部でも陽性を示した。

増補改訂2版

アスベスト関連疾患 日常診療ガイド

アスベスト関連疾患を見逃さないために

独立行政法人 労働者健康福祉機構 編

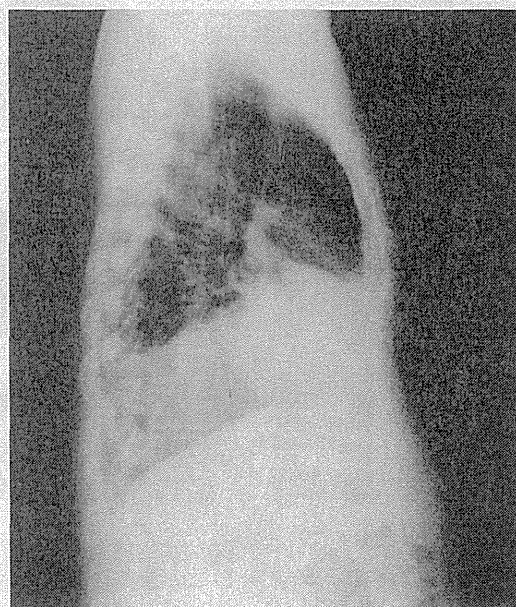
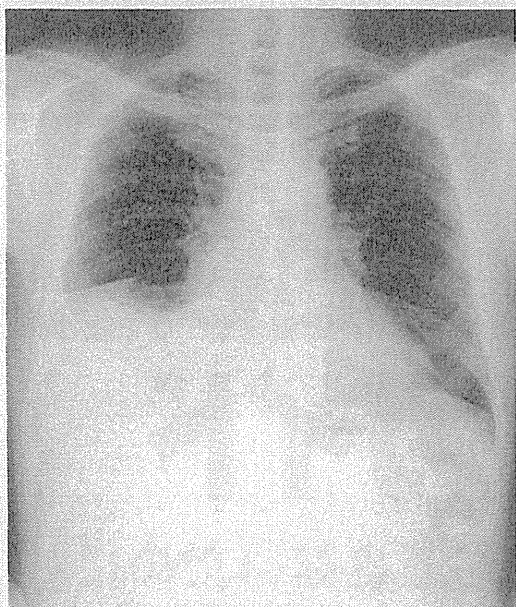
日本
医師会
推薦

A Guide to
Medical Diagnosis and
Treatment for
Asbestos-Related Diseases

労働調査会

教材用
CD-ROM付

写真23 症例1 初診時の胸部X線像



⑧ 症例1—悪性胸膜中皮腫と鑑別困難な症例（滑膜肉腫の症例）

- 症例：男性、60歳代
- 主訴：右背部痛
- 職業歴：元事務系社員でアスベストばく露歴はなし
- 喫煙歴：20本/日（約45年）
- 現病歴：1ヵ月持続する右背部痛を主訴に近医を受診した。そして、胸部CTにて右胸水、右胸腔内～右胸壁に腫瘍が指摘された。
- 胸部X線（写真23）：右胸水貯留が認められる。
- 胸部CT（写真24、42ページ）：右胸水、右胸腔内～右胸壁に腫瘍が認められる。
- 胸部MRI：右胸壁に充実性部分と嚢胞性部分を有する境界明瞭な腫瘍が認められ、腫瘍の大半は胸腔内に存在していることわかる。
- PET-CT：同腫瘍に一致してFDGの高集積が認められるが、腫瘍以外に明らかなFDG高集積は認められない。
- 臨床検査所見：胸水検査：TP 5.6 g/dℓ、Alb 3.5 g/dℓ、LDH：218 IU/ℓ、Glu：127 mg/dℓ
- 臨床経過：診断及び治療目的に胸壁合併腫瘍切除を行った。
- 病理組織：類円形～楕円形の核を有する小型の腫瘍細胞

胞が束状を呈して錯綜・増生し、腫瘍細胞はほぼ均一で多形性は見られないが、細胞分裂像が多いところで3個/HPF認められ、低分化の悪性腫瘍が示唆された（写真25、42ページ）。腫瘍の境界は比較的明瞭で、肋骨への浸潤は認められないが横隔膜への浸潤が認められた（写真26、42ページ）。

- 免疫組織染色：カルレチニン一部陽性、MNF116（サイトケラチン）陽性、AE1/AE3（サイトケラチン）陽性、Bcl-2 一部陽性、 α -SMA（smooth muscle actin）一部陽性、HHF-35（actin）弱陽性、CD99（MIC2）一部陽性、CD34、CD117（C-kit protein）、S-100蛋白、デスミンはいずれも陰性であった。MIB-1 indexは免疫染色の強染が認められた。

以上の結果を総合的に判断し悪性胸膜中皮腫と診断された。シスプラチン＋ペメトレキセドによる全身化学療法などが行われた。腫瘍は化学療法抵抗性で次第に胸膜播種病変が広がり、術後2年の経過で死亡された（写真27、42ページ）。

本例は滑膜肉腫に特徴的なSYT-SSX融合遺伝子から生じる融合タンパク質が検出されたため、最終的に滑膜肉腫と診断された。胸膜あるいは胸壁由来の肉腫成分を伴う悪性腫瘍においては滑膜肉腫を念頭に融合タンパク質の検出などを考慮する必要がある。（青江啓介）

写真24 症例1 初診時の胸部CT像

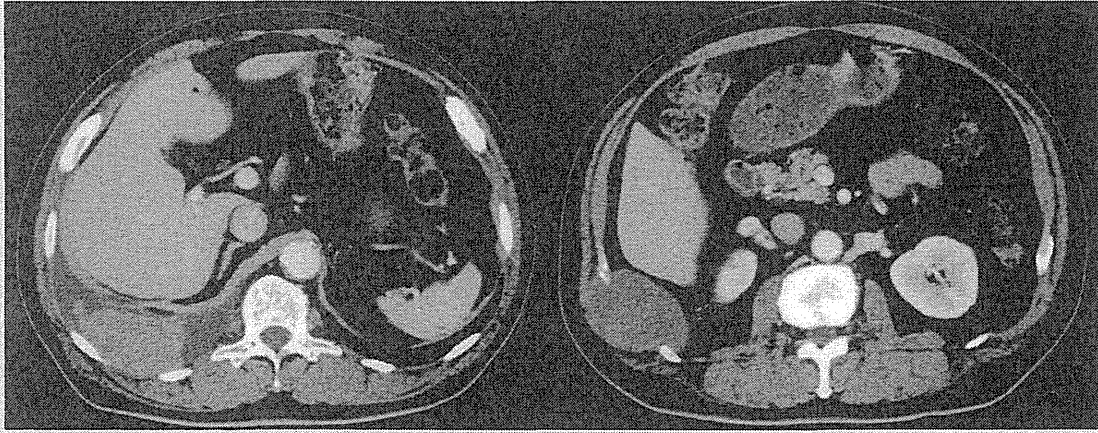


写真25 症例1の組織所見
浮腫状でstoriform patternを呈する部分。

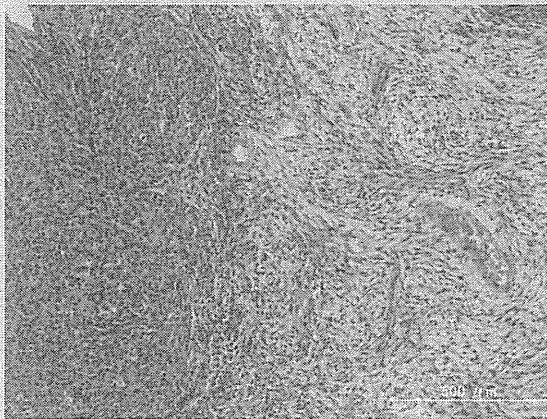
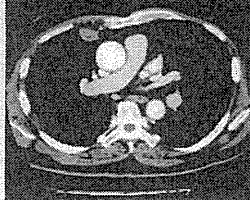
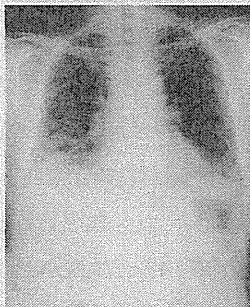


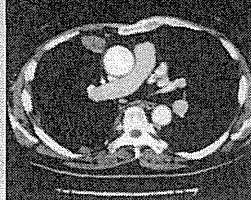
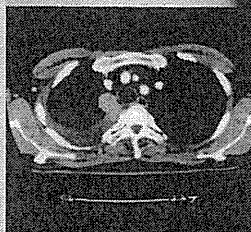
写真26 症例1の摘出標本写真
乳白色充実性で多結節状、所々に出血巣、壊死はないが、変性あり。



写真27 症例1の術後2年間の経過
10ヵ月後



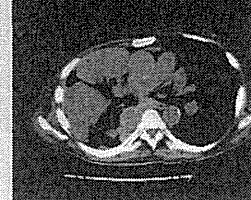
16ヵ月後



19ヵ月後



22ヵ月後



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な原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く平均±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

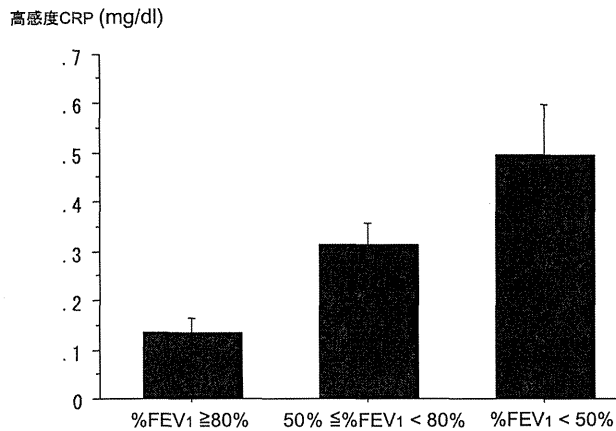


図1 高感度 CRP と FEV₁

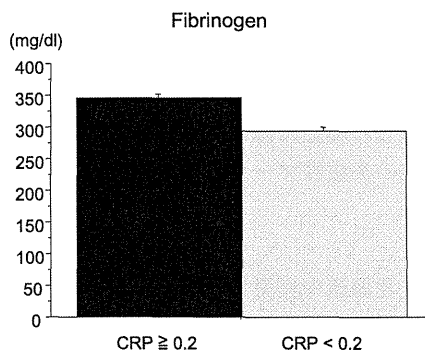
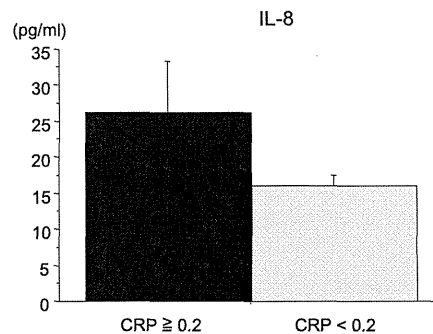
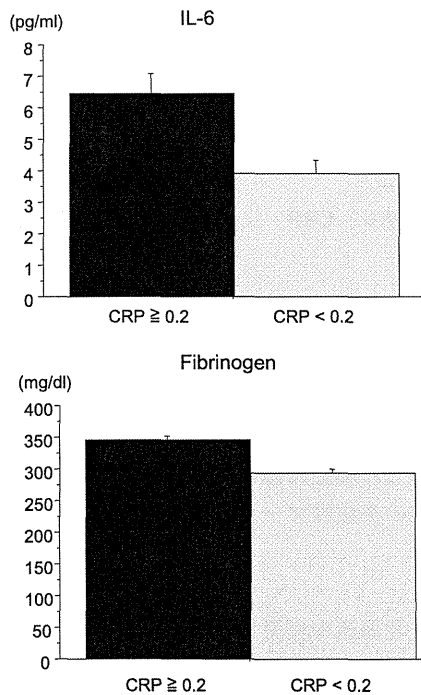


図2 高感度 CRP と IL-6, IL-8, Fibrinogen の関係

た職種的主要内訳は炭坑 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)

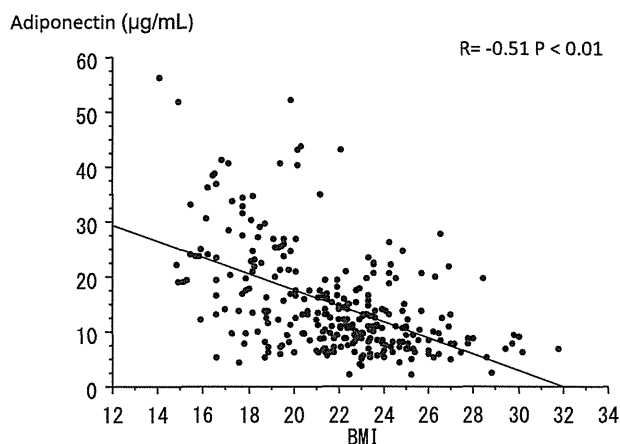
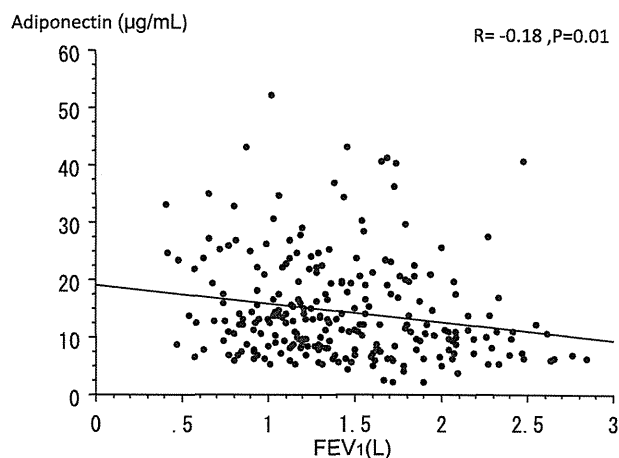
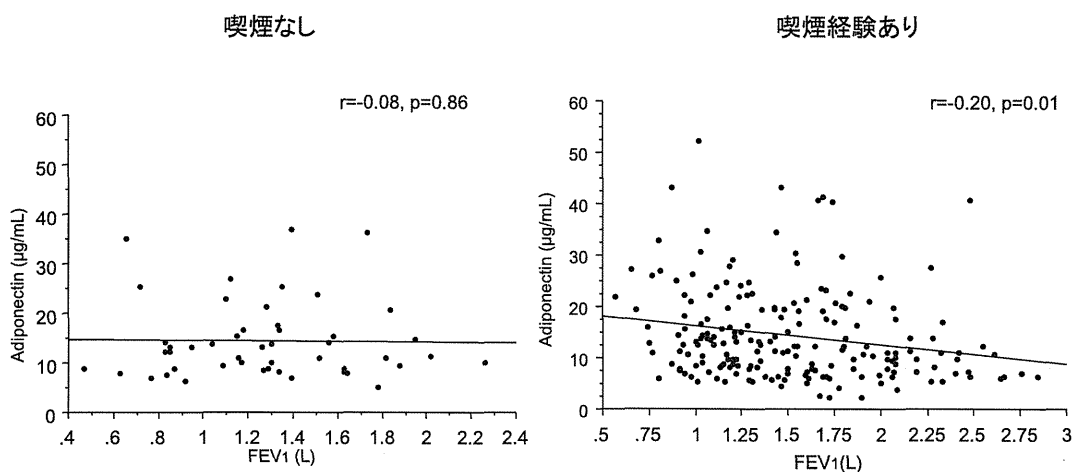


図3 BMIとアディポネクチンの関係

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)