

## じん肺症における高感度 CRP の検討

五十嵐 毅, 後藤 慶, 二川原真治, 二川原英治  
竹内 裕, 庄司 哲明, 佐藤 利佳, 森岡 崇  
大塚 義紀, 板橋 孝一, 中野 郁夫, 木村 清延

北海道中央労災病院内科

(平成 23 年 3 月 25 日受付)

**要旨**：安定期の COPD 患者では血中の高感度 CRP が上昇しており，慢性炎症におけるマーカーとして病態との関連が注目されている。一方，じん肺に関して高感度 CRP について検討した報告はほとんどなく，じん肺症における高感度 CRP の意義について検討した。

**方法**：2008 年に北海道中央労災病院に通院中の管理 4 のじん肺患者で症状の安定している 59 名を対象とした。高感度 CRP 採血後 2 週間以内に，呼吸機能検査 (VC, FEV<sub>1</sub>)，呼吸困難度，SGRQ の調査，6 分間歩行距離の測定を行った。

**結果**：平均の高感度 CRP 値は  $0.26 \pm 0.45$  mg/dl であった。高感度 CRP の値を 0.20 mg/dl 未満の群 (A 群) と 0.20 mg/dl 以上の群 (B 群) に分けると A 群は 37 名，B 群は 22 名だった。肺活量は A 群で  $2.84 \pm 0.11$  (L)，B 群で  $2.61 \pm 0.12$  (L) ( $p=0.18$ )，1 秒量は A 群で  $1.42 \pm 0.09$  (L)，B 群で  $1.34 \pm 0.10$  (L) ( $p=0.56$ ) であり呼吸機能検査では有意差を認めなかった。6 分間歩行距離では A 群は平均  $313 \pm 80$  (m)，B 群は  $271 \pm 82$  (m) ( $p=0.07$ ) と A 群で長い傾向を認めた。総 SGRQ スコアは A 群は  $53 \pm 2$ ，B 群では  $63 \pm 3$  ( $p<0.01$ ) であり B 群の方が高かった。

**結論**：じん肺患者において，高感度 CRP の上昇は，6 分間歩行距離の低下，SGRQ スコアの上昇と関係しており，呼吸機能とは独立して病態と関連するマーカーと思われた。

(日職災医誌，59：284—287，2011)

## —キーワード—

CRP, じん肺

## はじめに

C 反応性蛋白 (CRP) は細菌感染など急性炎症を表す炎症性マーカーとして知られているが，近年，高感度 CRP 測定による低濃度の CRP の臨床的意義が注目されている。例えば動脈硬化において高感度 CRP は動脈壁に生じている慢性炎症を反映しているとされ，CRP 上昇が心血管イベント発症率の上昇に関与することが示されている<sup>1)</sup>。一方最近では，慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を慢性の全身性炎症性疾患と考えるようになり<sup>2)</sup>，高感度 CRP との関連が注目されている。じん肺症は慢性進行性の肺疾患であり，COPD との類似点も多く，この点で高感度 CRP との関連が注目されるが，これまでじん肺症において高感度 CRP の意義について検討した報告はほとんどない。今回我々は症状の安定した当院通院中のじん肺症において高感度 CRP を測定しその病態との関連について検討した。

## 対象と方法

2008 年に北海道中央労災病院に通院中の管理 4 のじん肺患者で症状の安定している 59 名を対象とした。対象者は 2 週間以内に採血，呼吸機能検査 (VC, FEV<sub>1</sub>)，呼吸困難度，George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) の調査，6 分間歩行距離の測定を行った。また，この 2 週間の間状態が安定していることを確認した。呼吸機能検査，6 分間歩行距離は別々の検査技師によって行われ，呼吸機能は 3 回行い最もよい値を採用した。QOL の評価として SGRQ を調査した。SGRQ は原則として自己記入してもらいが，医師とは別の補助者により記入のサポートを行い全項目の記入を確認した。対象としたじん肺患者の平均年齢は  $75.6 \pm 6.8$  歳 (SD) であった。呼吸機能検査を行った者は 50 名でその平均値は VC  $2.75 \pm 0.58$  (L)，FVC  $2.68 \pm 0.59$  (L)，FEV<sub>1</sub>%  $52 \pm 15$  (%) であった。職業は全員が炭坑または金属鉱山であった。胸部写真では

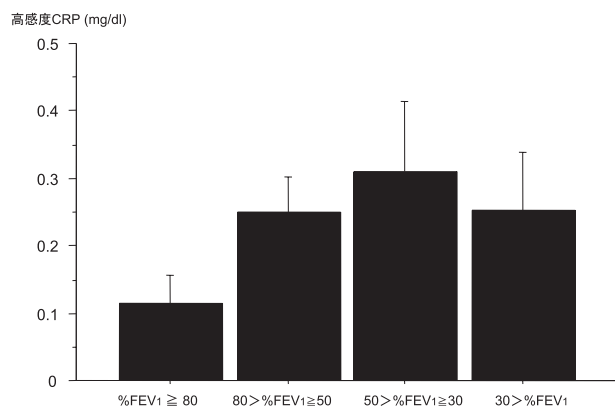
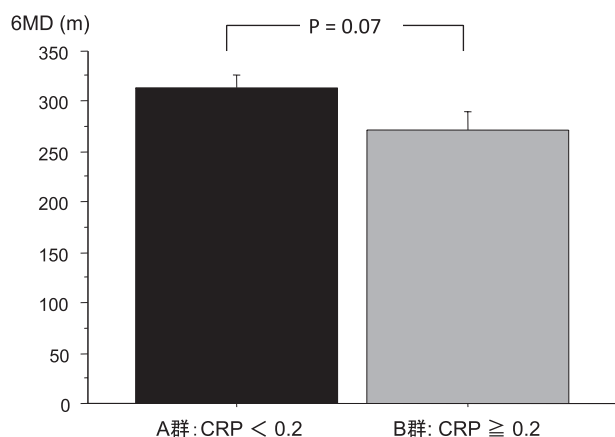
図1 %FEV<sub>1</sub>と高感度CRP

図2 6分間歩行距離と高感度CRP

塊状影をもつ4Cに相当するものが40名、小陰影が10名、4Aが7人、4Bが4人であった。

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。統計処理は各群との比較はt検定、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

じん肺管理4の患者59名の平均のCRP値は0.26±0.45mg/dlであった。冠動脈疾患において提案されている相対危険度が上昇するとされる高感度CRPのカットオフ値である0.20mg/dlを基準に<sup>3)</sup>、対象を0.20mg/dl未満の群(A群)と0.20mg/dl以上の群(B群)に分けるとA群は37名、B群は22名だった。呼吸機能検査で見ると肺活量はA群で2.84±0.11(L)、B群で2.61±0.12(L)(p=0.18)、1秒量はA群で1.42±0.09(L)、B群で1.34±0.10(L)(p=0.56)、1秒率ではA群で51±2(%)、B群で54±4(%) (p=0.47)であり呼吸機能検査では有意差を認めなかった。%一秒量によるCOPDの病期分類に準じて、CRPを比較すると(図1)%FEV<sub>1</sub>≥80%が6名でCRPの平均値は0.11±0.04mg/dl、80%>%FEV<sub>1</sub>≥50%が22名で0.25±0.05mg/dl、50%>%FEV<sub>1</sub>≥30%が16名で0.31±0.11mg/dl、30%>%FEV<sub>1</sub>は6名で

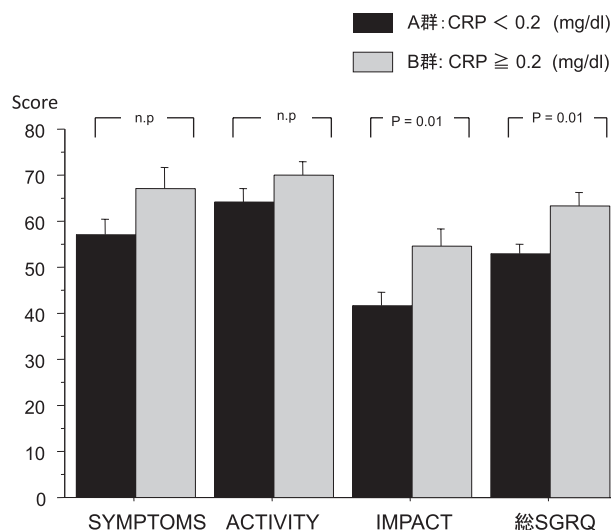


図3 SGRQと高感度CRP

0.25±0.09mg/dl、であった。各群での有意差は認められなかった。6分間歩行距離からみると、A群は34名で平均313±80(m)、B群は20名で271±82(m)(p=0.07)とA群で長い傾向を認めた(図2)。SGRQとの関係を図3に示す。総SGRQスコアはA群37名で53±2、B群22名で63±3(p<0.01)であり、IMPACTと総SGRQにて有意にB群の方がSGRQスコアが高かった。

## 考 察

今回の研究では、症状の安定している管理4のじん肺患者59名において高感度CRPを測定し平均値が0.26mg/dlであり、0.20mg/dlを超えている者は22名(37%)であった。高感度CRPと呼吸機能および1秒量でみた病期分類との関係は見られなかったが、6分間歩行距離では高感度CRPが高い群で歩行距離が小さい傾向が見られた。またSGRQスコアは高感度CRPが高い群が有意に高かった。

持続的な慢性炎症と関係する微量CRPの上昇は、呼吸器疾患では、特にCOPDにおける慢性の炎症が注目されており、高感度CRPとCOPDの病態に関連する研究が報告されている。Ganらは最初に安定期のCOPDにおいて高感度CRPが上昇しておりその重要性を報告した<sup>4)</sup>。さらに急性増悪期においては、さらに上昇することが報告されている<sup>5)</sup>。Mannらは高感度CRPの上昇は1秒量の低下の速度と関係しているとも報告している<sup>6)</sup>。Pintoらは88人のCOPD患者において高感度CRPについて検討し喫煙とは独立して高感度CRPの上昇が見られることを示している。ここでは高感度CRPの上昇は呼吸機能(FEV<sub>1</sub>)とは関係が見られず、6分間歩行距離の低下やBMIの増加と関係すると報告している<sup>7)</sup>。Yendeらは高感度CRPやTNF-αは筋力の低下と関係を示し<sup>8)</sup>、高感度CRPの上昇が有意にSGRQスコアの高値と関連

していたことを報告している。さらに最近では高感度CRPがCOPD患者の予後にも関係しているとしているとの報告もある<sup>9)</sup>。

じん肺症において高感度CRPについての検討はほとんどみられないが、臨床的にも以前からCummins<sup>10)</sup>がじん肺において患者を最も苦しめているのは呼吸困難であり線維増殖性のみを重視する考え方を批判し、炭坑夫における肺気腫を呼吸困難や機能障害の主因と考え報告している。じん肺症は慢性進行性の病気であり、粉塵の量と肺気腫との相関<sup>11)</sup>や、炭坑夫<sup>12)</sup>や炭粉を吸入させた動物<sup>13)</sup>のBALでは好中球の増加、好中球エラスターゼが増加していることを報告している。また重症のじん肺において血中のTNF- $\alpha$ が高値であることも報告されている<sup>14)</sup>。従ってCOPD同様じん肺症においても、進行性の慢性炎症が関与している可能性が推測され、今回の結果は、血中の高感度CRPがじん肺の慢性炎症を表現するマーカーとしての意義があることを示している。

今回の研究では、高感度CRPと呼吸機能、%1秒率でみた病期とは有意な結果は認められなかった。これは単に対象が小規模なものであるためかもしれない。しかし、高感度CRPの上昇は非特異的であることから、肥満や、動脈硬化などからの高感度CRPの影響も考えられ、いくつかのグループにわけて検討する必要があると思われる。しかし、それでもじん肺の運動耐容能やHealth-related quality of life (HRQL)に高感度CRPが関与したことは、呼吸機能の低下とは独立して慢性炎症がじん肺の病態に関与している可能性と考えられることから、今後、さらにじん肺症における慢性炎症について検討をしていく必要がある。

#### 文 献

- 1) Sellmayer A, Limmert T, et al: High sensitive C-reactive protein in cardiovascular risk assessment. *Int Angiol* 22: 15—23, 2003.
- 2) Barnes PJ, et al: Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 33: 1165—1185, 2009.
- 3) Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein potential adjunct for global risk assessment in the primary preven-

- tion of cardiovascular disease. *Circulation* 103: 1813—1818, 2001.
- 4) Gan WQ, Man SF, et al: Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis. *Thorax* 59: 574—580, 2004.
- 5) Hurst JR, Donaldson GC, et al: Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 867—874, 2006.
- 6) Man SF, Connett JE: C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 61: 849—853, 2006.
- 7) Pinto-Plata VM, Mullerova H, et al: C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 61: 23—28, 2006.
- 8) Yende S, Waterer GW, et al: Inflammatory markers are associated with ventilator limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 61: 10—16, 2006.
- 9) Dahl M, Vestibo J, et al: C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 250—255, 2007.
- 10) Cummins SL: Emphysema as a factor in the dyspnea of pneumoconiotic coal miners. *J Industr Hyg Tox* 20 (1): 1, 1938.
- 11) Leigh J, Driscoll TR, Cole BD, et al: Quantitative relation between emphysema and lung mineral content in coal workers. *Occup Environ Med* 51: 400—407, 1994.
- 12) Rom WN: Basic mechanisms leading to focal emphysema in coal workers' pneumoconiosis. *Environ Res* 53: 16—28, 1990.
- 13) Rom WN: Relationship of inflammatory cell cytokines to disease severity in individuals with occupational inorganic dust exposure. *Am J Ind Med* 19: 15—27, 1991.
- 14) Kim KA, Lim Y, et al: Potential biomarker of coal workers' pneumoconiosis. *Toxicol Lett* 108: 297—302, 1999.

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, 16-5, 4jo-east, Iwamizawa, Hokkaido, 068-0004, Japan

### C-reactive Protein in Patients with Pneumoconiosis

Takeshi Igarashi, Kei Goto, Shinji Nigawara, Eiji Nigawara, Yutaka Takeuchi,  
Tetsuaki Shouji, Rika Sato, Takashi Morioka, Yoshinori Ohtsuka,  
Kouichi Itabashi, Ikuo Nakano and Kiyonobu Kimura  
Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

Patients with stable COPD have elevated levels of high-sensitivity CRP. CRP's association with the condition has garnered attention because of its ability to serve as a marker of chronic inflammation. This study examined the significance of high-sensitivity CRP levels in pneumoconiosis.

Methods: Subjects were 59 patients with Class 4 Pneumoconiosis (per Japan's Pneumoconiosis Control Classification) who were visiting Hokkaido Chuo Rosai Hospital in 2008 and who had stable symptoms. Within 2 weeks of blood sampling to obtain CRP levels, pulmonary function tests (VC and FEV<sub>1</sub>) were performed, the patient's degree of respiratory distress was assessed, the patient was administered the SGRQ, and the patient's 6-minute walking distance was measured.

Results: Mean CRP levels were  $0.26 \pm 0.45$  mg/dl. Subjects were divided into 2 groups, one with CRP levels below 0.20 mg/dl (Group A) and one with CRP levels of 0.20 mg/dl and above (Group B). Group A consisted of 37 patients and Group B consisted of 22. Group A had a VC of  $2.84 \pm 0.11$  (L) and Group B had a VC of  $2.61 \pm 0.12$  (L) ( $p = 0.18$ ); Group A had an FEV<sub>1</sub> of  $1.42 \pm 0.09$  (L) and Group B had an FEV<sub>1</sub> of  $1.34 \pm 0.10$  (L) ( $p = 0.56$ ). Significant differences in pulmonary function test results for the two groups were not noted. Group A had a mean 6-minute walking distance of  $313 \pm 80$  (m) and Group B had a mean 6-minute walking distance of  $271 \pm 82$  (m) ( $p = 0.07$ ); Group A tended to be able to walk a longer distance in the time given. Group A had a total SGQR score of  $53 \pm 2$  and Group B had a total SGQR score of  $63 \pm 3$  ( $p < 0.01$ ); Group B had a higher SGQR score.

Conclusion: In patients with pneumoconiosis, elevated CRP levels were associated with a shorter 6-minute walking distance and a higher SGRQ score. CRP levels are thought to be a marker for the condition and are independent of pulmonary function.

(JJOMT, 59: 284—287, 2011)