

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 の分散分析を行い 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

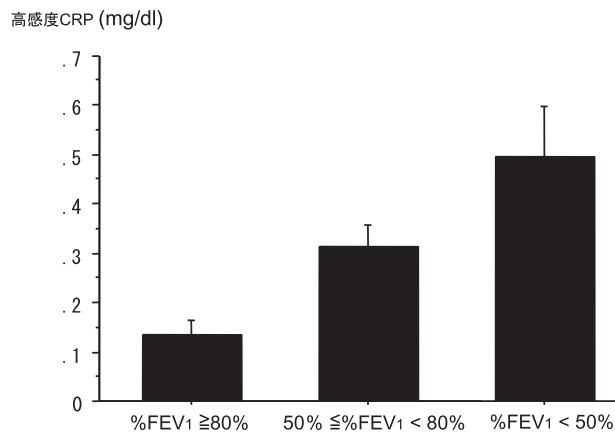


図1 高感度 CRP と FEV₁

た職種の内訳は炭坑 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 = -0.18, P<0.01)。しかし FEV₁ と BMI は相関を認めなかった (r = 0.08, P = 0.48)

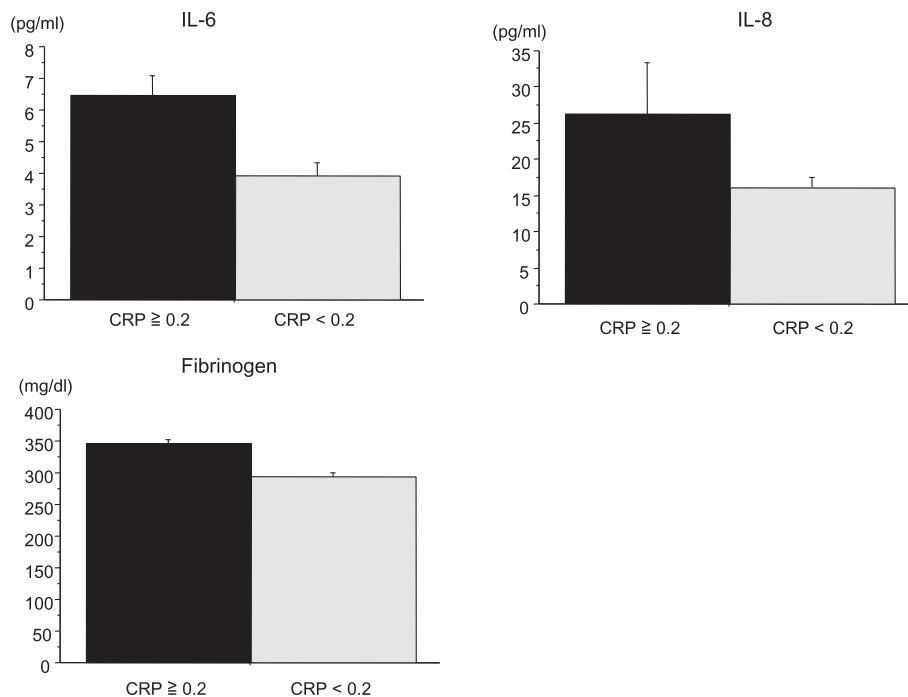


図2 高感度 CRP と IL-6, IL-8, Fibrinogen の関係

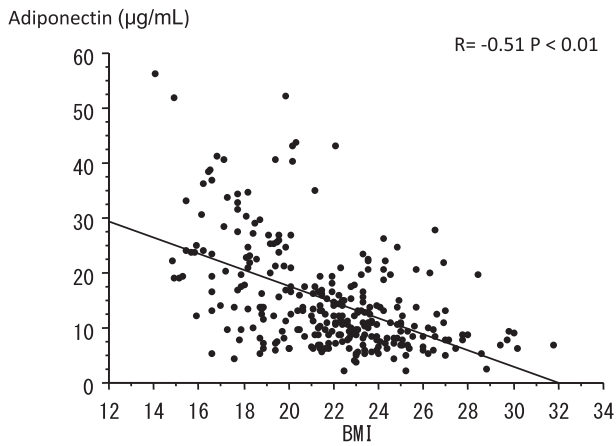
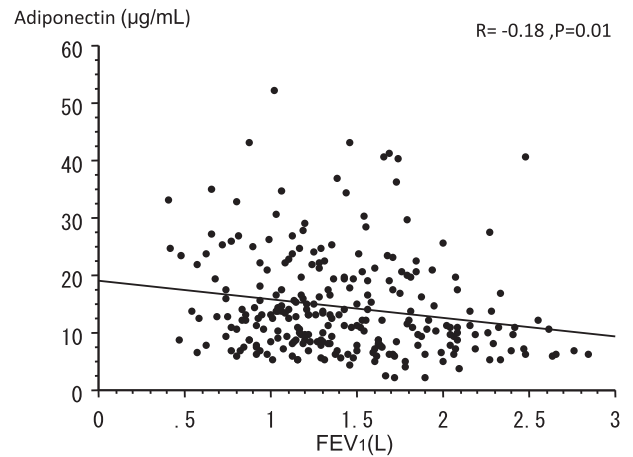
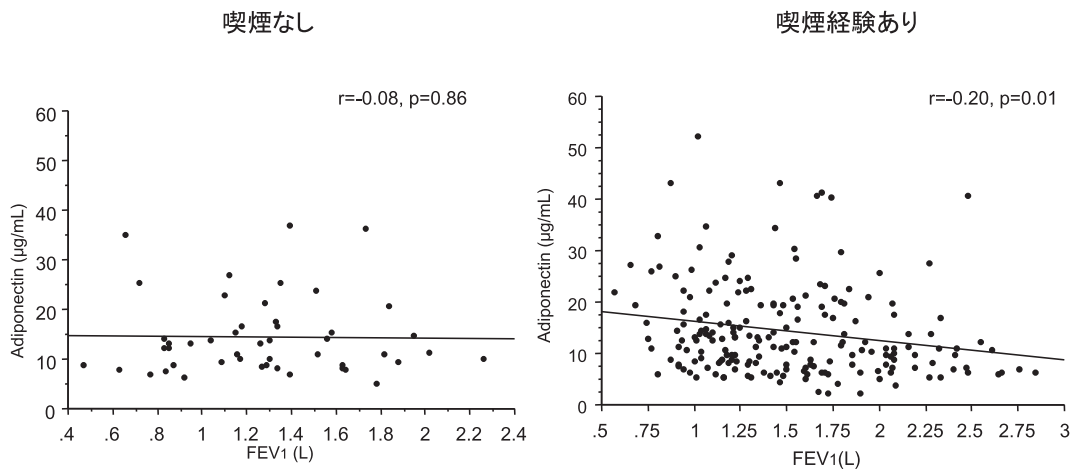


図3 BMIとアディポネクチンの関係

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³⁾。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)