

喀痰中好中球エラスターゼの測定—多施設共同研究—

谷 清彦¹⁾, 岩月 恵子²⁾, 植木 進一³⁾, 五十嵐 毅⁴⁾
三浦 元彦⁵⁾, 横山多佳子⁶⁾, 宇佐美郁治⁶⁾, 岸本 卓巳⁷⁾
木村 清延⁴⁾, 大塚 義紀⁴⁾

¹⁾北海道中央労災病院中央検査部

²⁾旭労災病院中央検査部

³⁾東北労災病院中央検査部

⁴⁾北海道中央労災病院内科

⁵⁾東北労災病院呼吸器内科

⁶⁾旭労災病院呼吸器内科

⁷⁾岡山清水会病院内科

(2024 年 12 月 12 日受付)

要旨：目的：じん肺に合併する続発性気管支炎の診断に必要な膿性痰の判定は、主治医の肉眼にて判定される。じん肺健康診断書判定時に客観的な指標がないため、客観的指標作成を目標に喀痰中好中球エラスターゼ（以下 NE）濃度の測定を行ってきた。今回は、喀痰中 NE 測定の普遍性を実証するために多施設での測定をおこない検討した。

方法：対象は、2023 年度から 2024 年度にかけて参加施設で書面にて同意の得られた患者（旭労災病院 151 名、東北労災病院 28 名、北海道中央労災病院令和 5 年度 303 名、2024 年度じん肺患者 60 名）。喀痰検体から 250μl から 4ml を採取して試験管に分注。一方は肉眼による Miller & Jones 分類に従い粘液痰（以下 M 痰）、膿性痰（以下 P 痰）に分類および細胞診に提出。もう一方の検体に 50mgN-アセチルシステインを添加し、1 昼夜寝かして NE 値を測定し、ROC 曲線による膿性痰のカットオフ値を算出した。2024 年度の北海道中央労災病院の測定値によるカットオフ値を中心に、各病院間のカットオフ値と比較検討を行った。

結果：2024 年度の北海道中央労災病院のじん肺患者 60 名における膿性痰を判定するカットオフ値は、1,195ng/ml で感度 80%、特異度 62% であった。また、旭労災病院の 151 検体の膿性痰カットオフ値は 1,167ng/ml で感度 70.5%、特異度 63.3% であり、東北労災病院のカットオフ値は、990 ng/ml で感度 87.5%、特異度 100% であった。3 病院の膿性痰の閾値が 1,100ng/ml 前後となった。軽症から重症じん肺が対象である 2024 年度の北海道中央労災病院のカットオフ値を用いて 2023 年度までに 3 病院で測定した 532 検体を検証した。感度 75.5%、特異度 57.4% であった。

結論：喀痰中 NE 測定は、目視の膿性痰の判定を傍証する客観的な指標となりうる。

(日職災医誌, 73: 36—40, 2025)

—キーワード—

じん肺, 続発性気管支炎, 膿性痰, 合併症

1. はじめに

じん肺に合併する続発性気管支炎の診断に必要な膿性痰の判定は、主治医の肉眼による判定で行われる。そのため、膿性痰の存在が必須とされるじん肺法における続発性気管支炎の判断において、主治医による主観的な検

査の記載しかじん肺健康診断書に判断材料がなく、従来から客観的な指標の開発が望まれてきた。

客観的な指標として、令和 3 年に植木らは、じん肺患者における膿性痰中の好中球エラスターゼ（以下 NE）値を測定し、膿性痰と粘液痰を鑑別する客観的指標となり得る可能性を報告した¹⁾。また、気管支拡張症を含む好中

球性肺疾患患者の痰中に NE は高濃度で見いだされ、さらに細菌感染量と好中球、さらに NE が相関することが報告されている²⁾。前回の植木らの報告は一施設での検討であるため、じん肺健康診断書に採り入れることができなかった。

そこで今回 3 施設で NE 測定をおこない、喀痰中 NE 測定検査に普遍性があるかどうかの検討をおこなった。

II. 対象および方法

1. 対象

2023 年から 2024 年にかけて東北労災病院 28 名 (男性 25 名, 女性 3 名, 平均年齢 76.2 ± 12 (SD) 歳), 旭労災病院 151 名 (男性 138 名, 女性 13 名 平均年齢 81.8 ± 6.6 歳), 北海道中央労災病院 (2023 年 303 名 (男性 294 名, 女性 9 名, 一般患者 10 名, じん肺患者 293 名 平均年齢 78.4 ± 8.6 歳), 2024 年 60 名 (男性 59 名, 女性 1 名のじん肺患者 平均年齢 81.2 ± 7.4 歳)) に通院中の患者本人に説明書ならびに書面を用いて承諾書を取り検体を使用した。患者本人に対して説明書を用いて説明し, 承諾書を書面にて得ている。2024 年度の北海道中央労災病院の対象者 60 名の内訳は, レントゲン分類 PR0 18 名, PR1 10 名, PR2 2 名, PR3 0 名, PR4A 10 名, PR4B 3 名, PR4C 17 名。管理区分では, 管理 1 18 名, 管理 2 10 名, 管理 3 7 名, 管理 25 名。本研究は, 「研究倫理指針 (令和 3 年 4 月 16 日)」を遵守して行っている。また, この研究は労働者健康安全機構医学研究倫理審査会ならびに各労災病院の倫理委員会にて承認を得ている。

2. 方法

喀痰中 $250\mu\text{L}$ から 4mL を採取して試験管に分注, 残った喀痰は細胞診検査部門にて Miller&Jones 分類をおこない M 痰 (粘液痰) と P 痰 (膿性痰) の判定を行った。分注した喀痰に 50mgN -アセチルシステインを添加して混和したのち一昼夜放置。その後, エラスターゼ値を測定した。2024 年度の北海道中央労災病院における測定に対しては, 多核白血球を測定することがないため N-アセチルシステインとの反応時間を 1 昼夜に限定してエラスターゼ値を測定した。

判定基準を求めるために, ROC 曲線にて解析した (SPSS advanced statistics package ver 24.0 を使用)。2023 年度と 2024 年度の北海道中央労災病院のデータとの比較には, one-way ANOVA 解析を行い, $p < 0.05$ を有意とした。

2024 年度に北海道中央労災病院にて測定した NE 値は, 2023 年まで行っていた喀痰中の好中球数の測定をやめて, NE 測定に専念したため N-アセチルシステインとの反応時間が割合均一となり, 安定した測定値になりこれを基準として各病院でのカットオフ値と比較検討した。

III. 結 果

2024 年度に北海道中央労災病院にて採取した喀痰の NE 値は, M 痰で $1,611 \pm 310$ (SE) ng/ml , P 痰は $6,330 \pm 170\text{ng/ml}$ であった。ROC 曲線にて算出した結果は, 図 1-a に示す。面積は 739 であり良好な結果を示す。カットオフ値は $1,195\text{ng/ml}$ であり, 感度は 80%, 特異度は 62.2% であった。

旭労災病院のデータでは, M 痰の NE 値は $2,829 \pm 597$ ng/ml , P 痰の NE 値は $4,030 \pm 718\text{ng/ml}$ であった。ROC 曲線にて算出したカットオフ値は, $1,167.6\text{ng/ml}$ で, 感度 70.5%, 特異度 63.3% であった (図 1-b)。東北労災病院の膿性痰を判定する ROC 曲線を図 1-c に示す。いずれも $1,100\text{ng/ml}$ 前後に収斂してきている。

2023 年度に測定した北海道中央労災病院の ROC 曲線を示す (図 1-d)。カットオフ値が $4,410\text{ng/ml}$ と高く, 面積は 735 と高いが感度 61.8%, 特異度 79.4% であった。

新たに測定した 2024 年度の北海道中央労災病院のデータと 2023 年度までの同院のデータの P 痰および M 痰どうしを比較した (表 1)。その結果, M 痰どうし, P 痰どうしいずれも P 値が 0.125, 0.907 と有意差はなく, 同一の母集団を見ているものと考えた。

最後に今回求めた²⁴ 北海道中央労災病院のカットオフ値をもとに各病院の P 痰, M 痰を診断できるかを検討した (表 2)。旭労災のデータ以外の病院群でのデータでは, それぞれ 78 から 87% の感度を示し, すべてのデータでも 73.5% の感度が得られた。

IV. 考 察

今回 N-アセチルシステインとの反応時間を均一にして新たに北海道中央労災病院で 60 名のじん肺患者で喀痰中 NE を測定した。その結果, $1,195\text{ng/ml}$ のカットオフ値を得た。このカットオフ値にて, 感度 80%, 特異度 62.2% と良好な結果が得られた。また同値を用いて, 今まで提出された喀痰 542 検体について検証すると全体で P 痰の 75.5%, 旭労災病院の P 痰の 68.9%, 東北労災病院の P 痰については 87.5%, 2023 年の北海道中央労災病院の P 痰についても 78.2% の感度で拾い上げることができた。最初の植木らの報告¹⁾では, $1,625\text{ng/ml}$ がカットオフ値であったこと, また表 1 に挙げるように 3 病院でのカットオフ値が $1,100\text{ng/ml}$ 前後に収斂していた。さらに今回のカットオフ値 $1,195\text{ng/ml}$ を用いて, 前年度までに測定した 542 例の喀痰の Miller&Jones 分類された痰を検証し, P 痰の感度として 70% から 80% を拾い上げることができた。このことは, このカットオフ値が, 目視の P 痰の傍証となりうることを示す。

前回の報告書にある北海道中央労災病院のカットオフ値と今回新たに算出したカットオフ値の違いについて検討した (表 2)。前回の報告では, 多核球の測定を行た

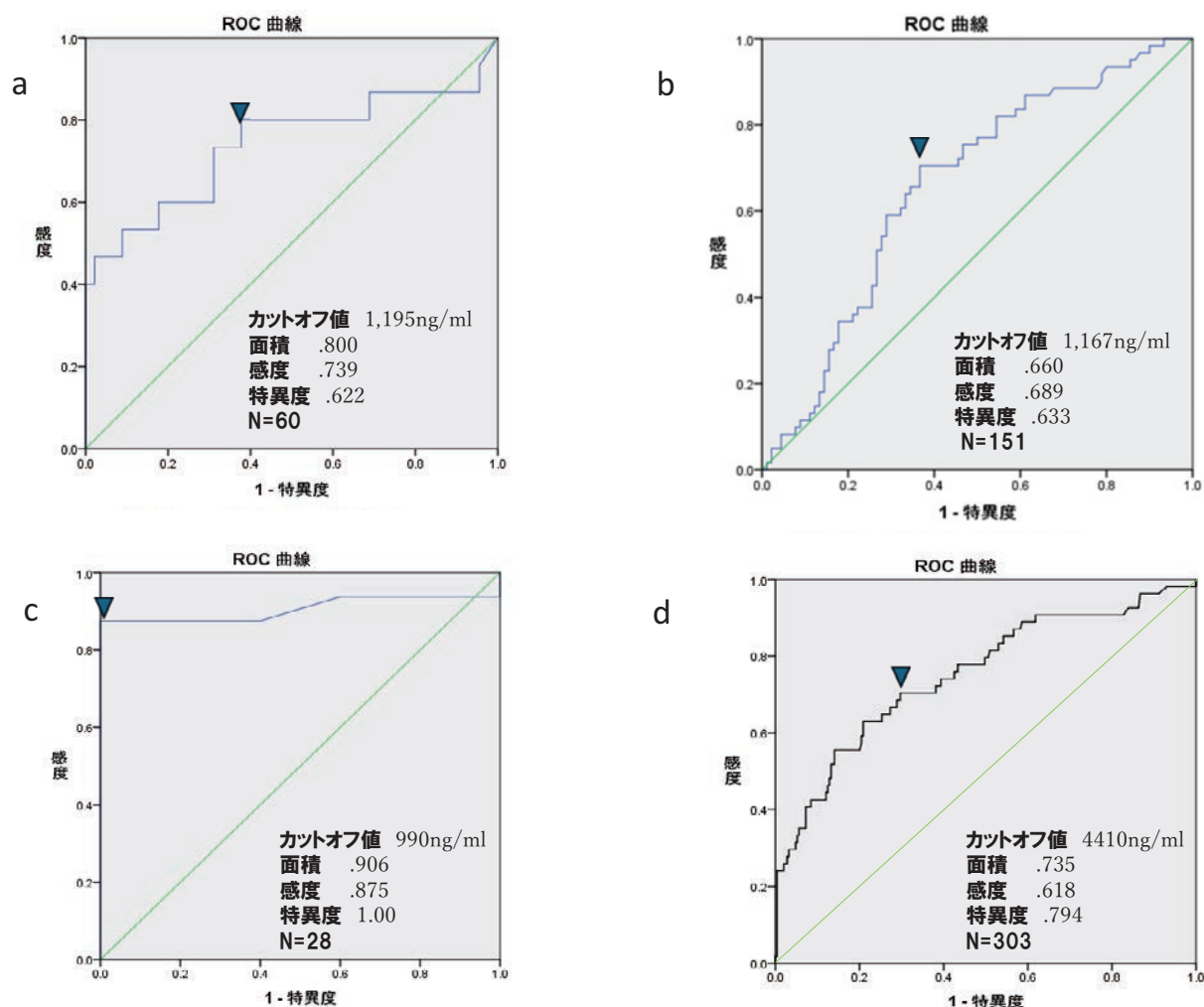


図 1

- a エラスターゼ測定 ROC 曲線 (24 北海道中央労災病院)
b エラスターゼ測定 ROC 曲線 (旭労災病院)
c エラスターゼ測定 ROC 曲線 (東北労災病院)
d エラスターゼ測定 ROC 曲線 (23 北海道中央労災病院)

表 1 北海道中央労災病院 新旧喀痰データの検討

	2023 年度	2024 年度	p
M 痰			
n	241	45	0.125
エラスターゼ	2,328 ± 193	1,611 ± 310	
P 痰			
n	48	15	0.907
エラスターゼ	7,866 ± 958	6,330 ± 1,702	

P 痰：膿性痰，M 痰：粘液痰

平均値 ± SE 単位 ng/ml

め、喀痰を十分に溶解させる必要があり、N-アセチルシステインを添加し、数日間かけて喀痰を完全に溶解させた後に測定を行うこともあった。一方、今回の測定では多核球の計測を行わなかったため、喀痰の溶解にかかる時間や経時的な変化の影響を割合均一にすることができ、測定結果がより安定したと考えられた。また、旭労

災病院の検体処理については、複数技師による測定がなされていることにより、データに若干のばらつきがでたと思われる。前処理工程の時間を明確に設定し、溶解時間を統一することや測定技師を一定にすることなど同一条件で測定することが精度の向上に寄与と考えられる。データでは示していないが、北海道中央労災病院の対象群は他病院の対象が軽症のじん肺が多いのに比較し、軽症から管理 4 の重症のじん肺まで幅広く含まれていることでじん肺診療に適正なカットオフ値を示している可能性がある。石綿小体測定のように、地域で公認の測定センターを設けての喀痰中好中球エラスターゼ値測定を行うことで信頼の得られたデータ測定ができると考える。

V. 結 論

新たに 60 名での喀痰中好中球エラスターゼ値のカッ

表2 2024 年道央労災のカットオフ値をもとにした既データの判定結果

病院名	痰の分類	検体数	カットオフ値 1,195ng/ml	
			閾値による判定 (%)	感度 (%) / 特異度 (%)
旭労災病院	P 痰	61	42 (68.9)	68.9/63.3
	M 痰	90	33 (36.7)	
東北労災病院	P 痰	16	14 (87.5)	87.5/100
	M 痰	12	0 (0.0)	
'23 道央労災	P 痰	55	43 (78.2)	78.2/54.0
	M 痰	248	114 (46.0)	
'24 道央労災	P 痰	15	12 (80.0)	80.0/62.2
	M 痰	45	17 (37.8)	
計	P 痰	147	111 (75.5)	75.5/58.5
	M 痰	395	164 (41.5)	

P 痰：膿性痰，M 痰：粘液痰 道央労災：北海道中央労災病院

トオフ値 1,195ng/ml を提示した。前年度に測定した 542 喀痰に対しても検証し、全体で感度 75.5%，特異度 58.5% を得ており、膿性痰の客観的指標となり Miller&Jones 分類の傍証となりうると考えた。

研究資金：令和 4 年度労災疾病臨床研究事業「じん肺健康診断とじん肺管理区分決定の適切な実施に関する研究：芦澤 和人 研究代表」費補助金による

〔COI 開示〕本論文に関して開示すべき COI 状態はない

文 献

1) 植木進一，河村義雄，猪又崇志，他：じん肺患者における

膿性痰中の好中球エラスターゼ測定についての検討．日職
災医誌 69（5）：231—237, 2021.

2) 三上正志：慢性気道疾患の喀痰における好中球エラス
ターゼの意義とエリスロマイシンの作用機序に関する研
究．日胸疾会誌 29：72—83, 1991.

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
大塚 義紀

Reprint request:
Yoshinori Ohtsuka
Hokkaido Chuo Rosai Hospital, 16-5, Iwamizawa, Hokkaido,
068-0004, Japan

Measurement of Neutrophil Elastase in Sputum—Multi-facility Joint Study—

Kiyohiko Tani¹⁾, Keiko Iwatsuki²⁾, Shinichi Ueki³⁾, Tateshi Igarashi⁴⁾, Motohiko Miura⁵⁾, Takako Yokoyama⁶⁾, Ikuji Usami⁶⁾, Takumi Kishimoto⁷⁾, Kiyonobu Kimura⁴⁾ and Yoshinori Ohtsuka⁴⁾

¹⁾Central Laboratory Department, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

²⁾Central Laboratory Department, Asahi Rosai Hospital

³⁾Central Laboratory Department, Tohoku Rosai Hospital

⁴⁾Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

⁵⁾Department of Respiratory Medicine, Tohoku Rosai Hospital

⁶⁾Department of Respiratory Medicine, Asahi Rosai Hospital

⁷⁾Okayama Seisukai Hospital

Objective: The determination of purulent sputum (p sputum) is necessary for the diagnosis of secondary bronchitis to the pneumoconiosis is determined by the naked eye of the attending physician. There are no objective indicators at the time of evaluating the certificates of the health examination. To set the objective indicator, we measured the concentration of neutrophil elastase (NE) in sputum. This study of NE measurement was carried out in multiple facilities to demonstrate its universality of NE.

Method: The subjects were recruited with written consents at participating facilities from fiscal year 2023 to fiscal 2024 (151 people from Asahi Rosai Hospital, 28 people from Tohoku Rosai Hospital, 303 people from Hokkaido Chuo Rosai Hospital in FY2023, 60 people in 2024). Take 250 μ L to 4 ml from the sputum sample and dispense it into a test tube. According to the Miller & Jones classification by the naked eye, the rest of sample was classified into mucous sputum (M sputum) and purulent sputum (P sputum) and submitted to cytology. Fifty mg N-acetyl cysteine was added to the dispensed sample and the NE value was measured by 1 day and night incubation period. The cut-off value of P sputum was analyzed by the ROC curve. We compared each hospital by focusing on the cut-off value, sensitivity, and specificity based on the measured values of Hokkaido Chuo Rosai Hospital in fiscal 2024.

Results: The cut-off value for determining P sputum in 60 patients at Hokkaido Chuo Rosai Hospital in fiscal 2024 was 1,195 ng/ml, with 80% sensitivity and 62% specificity. In addition, in the 151 samples of Asahi Rosai Hospital, the cut-off value of P sputum was 1,167 ng/ml, with a sensitivity of 70.5% and a specificity of 63.3%. The cut-off value of the Tohoku Rosai Hospital was 90 ng/ml, with a sensitivity of 87.5% and a specificity of 100%. The thresholds of P sputum in 3 hospitals were around 1,100 ng/ml and almost uniform. Using the cut-off value of Hokkaido Chuo Rosai Hospital in fiscal 2024, 532 measured samples at 3 hospitals in fiscal 2023 were examined, and the sensitivity was 75.5% and the specificity was 57.4%. **Conclusion:** NE measurement of sputum can give objective support to judgment of P sputum.

(JJOMT, 73: 36—40, 2025)

—Key words—

pneumoconiosis, secondary bronchitis, purulent sputum, complications