

原 著

陳旧性肺結核患者におけるアンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) のレベルの検討

—肺機能との関係について—

諸 富 康 行 ・ 井 上 謙 次 郎

国立療養所宮崎東病院

受付 昭和 63 年 5 月 12 日

A STUDY OF LEVEL OF SERUM ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYME IN PATIENTS WITH OLD AND INACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

—In Relation to Pulmonary Function (P_{O_2} , %VC, $FEV_{1.0}$, % $FEV_{1.0}$) —

Yasuyuki MOROTOMI* and Kenjiro INOUE

(Received for publication May 12, 1988)

In this report, the level of serum angiotensin I converting enzyme (ACE) was evaluated in patients with old and inactive pulmonary tuberculosis.

In patients with pulmonary functional impairment (P_{O_2} below 70 Torr, %VC below 62.1%), the level of ACE was significantly lower than that in patients with normal pulmonary function. A significant relationship existed between the level of serum ACE and P_{O_2} ($r=0.59$), %VC ($r=0.51$), $FEV_{1.0}$ ($r=0.53$), % $FEV_{1.0}$ ($r=0.57$). The serum ACE did not related to the other serum enzyme (CPK, LDH, GOT, GPT).

From these observation, it was suggested that the reduction of serum ACE in these patients with pulmonary functional impairment might be caused by the loss of pulmonary vascular beds and the arterial hypoxia. The level of serum ACE might be an indicator for the degree of pulmonary functional impairment.

Key word : Angiotensin I Converting Enzyme (ACE), Old Pulmonary Tuberculosis, Blood Gas (P_{O_2}), Pulmonary Function

キーワード : アンジオテンシン I 変換酵素 (ACE), 陳旧性肺結核, 動脈血酸素分圧 (P_{O_2}) 肺機能

緒 言

アンジオテンシン I 変換酵素 (angiotensin I converting enzyme 略して ACE) は、高血圧学のレニン・アンジオテンシン系の中での役割が注目されてい

た。しかし臨床的にはサルコイドーシスにおいて特異的に高値を示すことが報告されて以来¹⁾, 呼吸器疾患, すなわち慢性閉塞性呼吸器疾患 (COLD)¹⁾²⁾, 気管支喘息³⁾⁴⁾, 肺癌⁵⁾⁶⁾, 急性呼吸促進症候群 (ARDS)⁷⁾⁸⁾, 急性肺炎⁹⁾, 準呼吸不全¹⁰⁾ などについて検討されてき

* From the Miyazaki Higashi Byoin, National Sanatorium, Miyazaki 880 Japan.

た。

肺結核については活動期についての報告¹¹⁾¹²⁾はあるが、肺結核の活動期が加療によって陰性化し、陳旧化し、肺に硬化巣を形成し、胸膜炎による癒着、肺葉切除また胸廓成形術による外科的侵襲などによって、さまざまな病態を残し、準呼吸不全または呼吸不全におちいった陳旧性肺結核のACEのレベルを検討した研究は多くはない。今回、肉芽形成期の活動性排菌のある肺結核患者を対象に、陳旧性、非活動性肺結核患者のACEのレベルを検討し、さらに肺機能との関連について研究を行った。

対 象

対象は50歳以上の成人である。国立療養所宮崎東病院に入院また外来通院している患者である。

陳旧性肺結核の対象として、肺結核に罹患し、入院約1年以内で、咳、痰などの自覚症状があり、いまだに排菌があり、活動性のものを選んで、これをA群(9例)とした。

つぎに発症後1年以上を経過し、自覚症状もなく、排菌もなく、胸部X線上にも炎症所見もないものを陳旧性肺結核として選び、これをB群(29例)とした。選ぶにあたって呼吸困難のレベルをHugh-Jone分類II度までのものとした。肝機能、腎機能、心電図所見の正常範囲のものを選んだ。高血圧のあるもの、極度の貧血のあるものは除外した。

陳旧性肺結核のB群を動脈血酸素分圧(P_{O_2})のレベルで、呼吸不全群、準呼吸不全群を含めた4群に群別した。しかし、活動性の肺結核群のA群は P_{O_2} 80 Torr以上のものばかりであったので群別できなかった。

1) A群(P_{O_2} 80~100 Torr)

9例(男性8例, 女性1例, 平均年齢 66.7 ± 4 歳で、全例に排菌あり、胸部X線上にも炎症所見、自覚症状がある。

2) B-1群(正常肺機能群)(P_{O_2} 80~100 Torr)

8例(男性5例, 女性3例, 平均年齢 66.9 ± 4 歳で、1側または両肺にわずかな癒着硬化像を残す症例からなる。

3) B-2群(中間群)(P_{O_2} 70~79 Torr)

8例(男性6例, 女性2例, 平均年齢 68.1 ± 5 歳で、1側または両肺にせまい範囲の硬化巣をもつもの7例、肺気腫を合併しているもの1例からなる。

4) B-3群(準呼吸不全群)(P_{O_2} 60~69 Torr)

6例(男性5例, 女性1例, 平均年齢 66.2 ± 5 歳で、肺葉切除+胸廓成形術をうけたもの2例、人工気胸後胸膜癒着したもの1例、広汎な硬化巣をもつもの1例、肺気腫を合併したもの1例からなる。

5) B-4群(呼吸不全群)(P_{O_2} 50~59 Torr)

7例(男性5例, 女性2例, 平均年齢 69.7 ± 5 歳で、

広汎な硬化巣をもつもの2例、多発性のう胞をもつもの1例、肺気腫を合併したもの3例、粟粒結核後のもの1例からなり、これらの中には、時折呼吸困難の症状を示すものがみられた。

方 法

まず肺結核については、病歴、治療歴、胸部X線像、排菌状況(塗抹、培養)、赤沈、白血球数、CRP、発熱、咳などの自覚症状から、活動性、陳旧性(非活動性)を判定した。

肺機能検査にはChest社のDISCOM-21型を用いて施行した。項目としては%肺活量(%VC)、一秒量($FEV_{1.0}$)、一秒率(% $FEV_{1.0}$)をとりあげた。

血液ガスは食事や運動の影響をできるだけ避けて動脈血を採血し、測定した。

ACEは入院では、早朝安静時に、朝食前に静脈血を採血し、血中酵素を同時に測定した。外来では、来院後1時間以上坐位安静の上採血した。ACEの測定は、SRL(Special Reference Laboratory)に依頼し、radioimmunoassay法で測定した。血中酵素のLDH(乳酸脱水素酵素)、CPK(Creatine Phosphokinase)、GOT(Glutamate Oxaloacetate Transaminase)、GPT(Glutamate Pyruvate Transaminase)、は国立療養所宮崎東病院で測定した。

ACEのSRLの基準値は $8.3 \sim 21.4$ IU/L 37°C である。血中酵素の正常値はLDH $50 \sim 400$ IU/L、CPK $32 \sim 204$ IU/L、GOT $8 \sim 40$ IU/L、GPT $5 \sim 35$ IU/Lである。

統計の有意差の検定にはStudent's t-testを用いて、計測値はmean(平均値) \pm SE(標準誤差)で表示した。

結 果

(1) P_{O_2} と P_{CO_2} の実測値

P_{O_2} の実測値はA群は 88.6 ± 4.8 Torr, B-1群は 91.4 ± 3.8 , B-2群は 76.4 ± 1.1 , B-3群は 67.5 ± 0.8 , B-4群は 57.2 ± 1.5 であり、群別したために当然のごとくB群の各群間には有意差がみられた($P < 0.05$)。A群についてはB-1群とは有意差はなかったが、B-2群、B-3群、B-4群とは有意差がみられた($P < 0.05$)。表1に示す。

つぎに、 P_{CO_2} はA群は 36.4 ± 1.5 Torr, B-1群は 36.6 ± 1.1 , B-2群は 37.1 ± 2.0 , B-3群は 42.8 ± 0.8 , B-4群は 40.1 ± 3.1 であり、各群間には有意差はみられなかった。表1に示す。

(2) P_{O_2} のレベルによる群の肺機能

1) %VC

%VCはA群は 84.4 ± 5.0 %, B-1群は 90.9 ± 4.2 , B-2群は 63.3 ± 1.7 , B-3群は 55.7 ± 1.9 , B-4群

表1 肺結核患者の血液ガスと肺機能

n=38

	PO ₂ (Torr)	Pco ₂ (Torr)	%VC (%)	FEV _{1.0} (l)	%FEV _{1.0} (%)	
A群 (n=9) (活動性、排菌性)	88.6 ±4.8	36.4 ±1.5	84.4 ±5.0	1.7 ±0.6	70.4 ±5.0	
B群 非活動性 陳旧性	B-1群 (n=8)	91.4 ±3.8	36.6 ±1.1	90.9 ±4.2	1.8 ±0.7	69.8 ±1.7
	B-2群 (n=8)	76.4 ±1.1	37.1 ±2.0	63.3 ±1.7	1.2 ±0.6	62.8 ±4.0
	B-3群 (n=6)	67.5 ±0.8	42.8 ±0.8	55.7 ±1.9	0.8 ±0.4	54.5 ±5.3
	B-4群 (n=7)	57.2 ±1.5	40.1 ±3.1	62.1 ±3.3	0.8 ±0.3	48.0 ±3.5

値は平均値±標準誤差

* P < 0.05

B-1群 (PO₂80~100 Torr), B-3群 (PaO₂60~69 Torr 準呼吸不全群)

B-2群 (PO₂70~79 Torr), B-4群 (PaO₂50~59 Torr 呼吸不全群)

表2 肺結核患者のACEと血中酵素

n=38

	ACE (IU/L37°C)	CPK (IU/L)	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	
A群 (n=9) (活動性、排菌性)	13.2 ±1.0	48.0 ±10.0	326.6 ±54.0	21.1 ±3.3	15.3 ±0.8	
B群 非活動性 陳旧性	B-1群 (n=8)	15.9 ±1.3	67.1 ±9.7	402.9 ±45.1	25.0 ±3.3	10.3 ±1.5
	B-2群 (n=8)	13.6 ±1.3	75.4 ±15.0	465.3 ±100.5	19.3 ±1.6	16.3 ±0.2
	B-3群 (n=6)	10.6 ±0.9	76.7 ±10.5	349.7 ±24.5	25.1 ±2.3	11.8 ±2.0
	B-4群 (n=7)	10.3 ±0.4	85.7 ±10.2	414.7 ±53.9	26.0 ±3.1	18.9 ±2.3

値は平均値±標準誤差

* P < 0.05

62.1±3.3であり、B-2、B-3、B-4群はA群、B-1群より有意に低値であり (P<0.05)、B-2、B-3、B-4の各群間には有意差はなかった。表1に示す。

2) FEV_{1.0}

FEV_{1.0}はA群は1.7±0.6l、B-1群は1.8±0.7、B-2群は1.2±0.6、B-3群は0.8±0.4、B-4群は0.8±0.3であった。B-3、B-4群はA群、B-1、B-2群より有意に低値であり (P<0.05)、B-3、B-4の2群には有意差はなかった。表1に示す。

3) %FEV_{1.0}

%FEV_{1.0}はA群は70.4±5.0%、B-1群は69.8±1.7、B-2群62.8±4.0、B-3群は54.5±5.3、B-4群は48.0±3.5であった。B-3、B-4群はA群、B-1、B-2群より有意に低値であり (P<0.05)、B-3、B-4

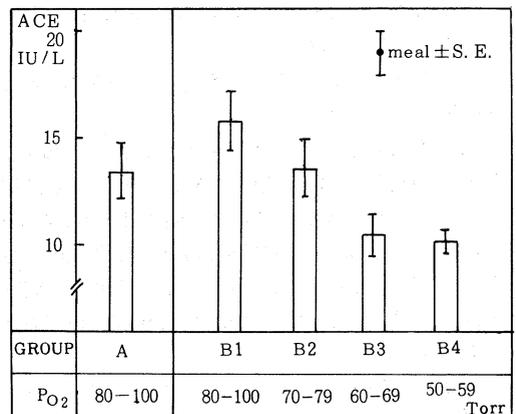


図1 肺結核患者のACEレベル

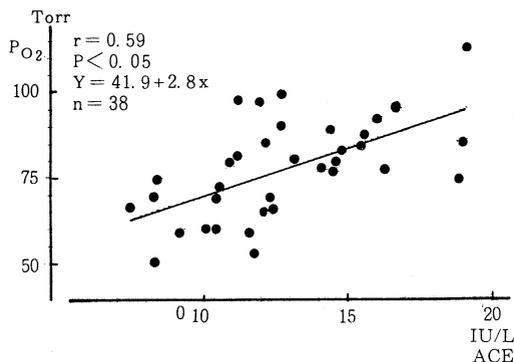
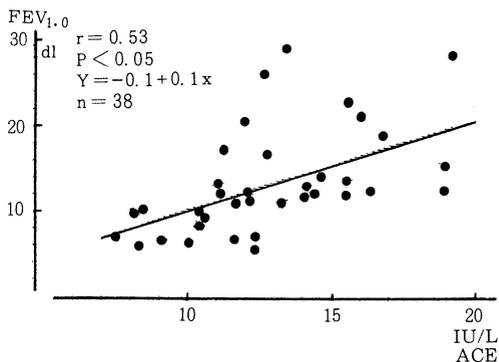
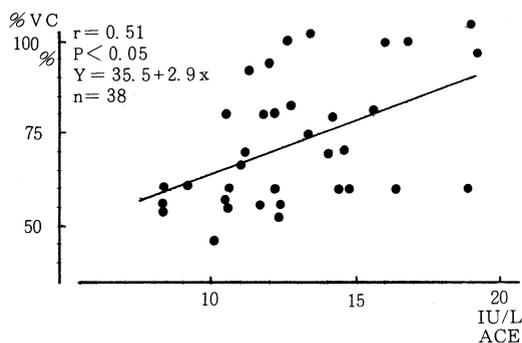
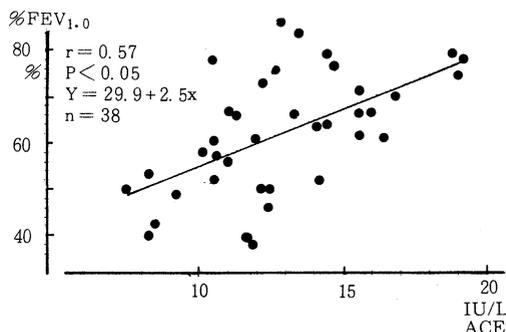
図2 ACEと PO_2 との関係図4 ACEと $FEV_{1.0}$ との関係

図3 ACEと%VCとの関係

図5 ACEと% $FEV_{1.0}$ との関係

群の2群には有意差はなかった。表1に示す。

(3) ACEのレベル

表2, 図1に示すようにACEのレベルはA群は 13.2 ± 1.0 IU/L 37°C , B-1群は 15.9 ± 1.3 , B-2群は 13.6 ± 1.3 , B-3群は 10.6 ± 0.9 , B-4群は 10.3 ± 0.4 であり, A群, B-1, B-2群の3群に比べてB-3, B-4群は有意に低値であった ($P < 0.05$)。それぞれのB-3, B-4群の間には有意差はなく, A群, B-1, B-2群の3群の間にも有意差はなかった。

(4) ACEと PO_2 , %VC, $FEV_{1.0}$, % $FEV_{1.0}$ との相関関係

ACEと PO_2 (図2), %VC (図3), $FEV_{1.0}$ (図4), % $FEV_{1.0}$ (図5)の相互関係をA群とB群の全38例についてみると, ACEと PO_2 の間には $r = 0.59$ ($P < 0.05$), ACEと%VCの間には $r = 0.51$ ($P < 0.05$), ACEと $FEV_{1.0}$ の間には $r = 0.53$ ($P < 0.05$), ACEと% $FEV_{1.0}$ の間には $r = 0.57$ ($P < 0.05$)の正のよい相関がみられた。

(5) ACEと血中酵素 (CPK, LDH, GOT, GPT)との関係

表2に示すように, CPKはA群は 48.0 ± 10.0 IU/L,

B-1群は 67.1 ± 9.7 , B-2群は 75.4 ± 15.0 , B-3群は 76.7 ± 10.5 , B-4群は 85.7 ± 10.2 であり, 各群間には有意差はなかった。LDHもA群は 326.6 ± 54.0 IU/L, B-1群は 402.9 ± 45.1 , B-2群は 465.3 ± 100.5 , B-3群 349.7 ± 24.5 , B-4群は 414.7 ± 53.9 であり, 各群間には有意差はなかった。

GOTはA群は 21.1 ± 3.3 IU/L, B-1群は 25.0 ± 3.3 , B-2群は 19.3 ± 1.6 , B-3群は 25.1 ± 2.3 , B-4群は 26.0 ± 3.1 であり, 各群間に有意差はなかった。GPTはA群は 15.3 ± 0.8 IU/L, B-1群は 10.3 ± 1.5 , B-2群 16.3 ± 0.2 , B-3群は 11.8 ± 2.0 , B-4群 18.9 ± 2.3 であり, 各群間に有意差はなかった。ACEとこれら血中酵素とはとくに関係はみられなかった。

考案

ACEは不活性型のアンジオテンシンIを活性型のアンジオテンシンIIに変換する酵素であり, また同時につよい降圧作用をもつブラディキニンの不活性化にも働く。ACEは主として肺血管内皮細胞の細胞膜に存在するといわれており, これらの変換作用は肺循環中に行われるといわれている。その他の臓器にも見出されているが,

血清中のACEと同じくその意義、役割は明確にされていない。

これまで、肺でつよい活性が認められることから、種々の呼吸器疾患との関係が想定されてきた。ACEの呼吸器疾患での臨床的意義が明らかになったのは、1975年にLieberman¹⁾が肺気腫などの肺の血管床の減少していると思われる呼吸器疾患について研究を重ねていく過程で、未治療の肺サルコイドーシス患者において健常者に比べて高値を示すことを報告してからである。

肺結核におけるACEは明らかな高値を示さないという報告¹²⁾や、国府ら¹¹⁾の重症肺結核症では正常者と有意の差を認めなかったという報告がある。私たちの研究でも、正常肺機能者では、活動性と陳旧性との間では差はみられなかった。

私たちは慢性呼吸器疾患¹⁾や気管支喘息¹⁰⁾¹¹⁾でACEは低値を示すという報告から、陳旧性肺結核患者の呼吸不全、準呼吸不全についてのACEのレベルの検討を試みた。その結果、正常肺機能者よりも有意に低値であることがわかった。その低値の機序の解明に肺機能と血液ガス(P_O₂, P_{CO}₂)とACEとの関係を検討し、ACEとP_O₂との間にr=0.59の正の相関があり、ついでACEと%VCとの間にr=0.51、ACEとFEV_{1.0}との間にr=0.53、ACEと%FEV_{1.0}との間にr=0.57のよわい正の相関を認めた。

しかし国府ら¹¹⁾は呼吸器疾患の種類に関係なく、ACEと%VCの間にはまったく相関を認めなかったといい、一方ACEとP_O₂の間については、Mueら³⁾は気管支喘息と慢性呼吸器疾患の一部で有意の正の相関を認めている。私たちの結果から、ACEの低値の機序に肺血管床減少という量的変化と肺血管内皮障害という質的变化の両面が考えられ、前者は%VCの低下、後者にはP_O₂、FEV_{1.0}、%FEV_{1.0}が反映しているように思われる。これまでこれら低値の機序に、一部にACEの阻害物質の関与も考えられているが¹²⁾、肺気腫、肺癌のように肺実質そのものの消失または肺血管床の障害が考えられる場合は、すでにACEの低値が報告されており^{13)~15)}、血管内皮障害については、成人型呼吸促迫症候群での低値が、その障害によるのであろうと想定されている⁷⁾⁸⁾。

私たちの研究で、低値を示した群は、広汎な硬化巣、外科的侵襲などによる血管床の消失とともに、P_O₂の低値という呼吸不全、準呼吸不全によるalveolar hypoxiaの関与も十分に想定された。

ACEは、サルコイドーシスのような特定疾患の診断ばかりでなく、肺結核症をはじめ、呼吸不全、準呼吸不全など肺機能の重症度、予後の目安になるものと思われる。疾患のこまかい臨床評価ができる点でACEの測定は有用と思われる。

結 論

陳旧性肺結核の患者29例と活動性肺結核患者9例、計38例について、アンジオテンシンI変換酵素(ACE)のレベルを検討し、その機序について肺機能(P_O₂, %VC, FEV_{1.0}, %FEV_{1.0})との関係からの検討を行った。

1) 陳旧性肺結核のP_O₂ 69.9 Torr, %VC 62.1%以下の呼吸不全、準呼吸不全の低肺機能患者では正常肺機能者に比べてACEのレベルは有意に低値であった。

2) 活動性肺結核の場合はACEのレベルは正常肺機能者と同じレベルであった。

3) ACEと肺機能との相関関係を見ると、P_O₂とはr=0.59, %VCとはr=0.51, FEV_{1.0}はr=0.53, %FEV_{1.0}はr=0.57のよわい正の相関が認められた(P<0.05)。

4) 陳旧性肺結核の低肺機能患者でのACEの低値の機序に、以上の結果から肺の血管床の消失とalveolar hypoxiaの関与が想定された。

5) ACEは同時に測定した血中酵素(CPK, LDH, GOT, GPT)とは有意の関係はなかった。

6) ACEは陳旧性肺結核における肺機能の重症度の評価に有用かもしれない。

(本研究の一部は第43回国立病院国立療養所総合医学会総会で発表の予定である。)

文 献

- 1) Lieberman, J. : Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis, *Amer J Med*, 59 : 365, 1975.
- 2) Mue, S. et al. : The relationship between the arterial level of angiotensin-converting enzymes and arterial gas tension in bronchial asthma, *Ann Allerg*, 43 : 179, 1979.
- 3) Mue, S. et al. : Serum angiotensin converting enzyme level in bronchial asthma, *Ann Allerg*, 40 : 51, 1978.
- 4) Takahashi, M. et al. : Serum angiotensin converting enzyme activity in human bronchial asthma, *Tohoku J exp Med*, 121 : 195, 1977.
- 5) Ashutosh, K., Keighley, J. F. H. : Diagnostic values of serum angiotensin converting enzyme activity in lung disease, *Thorax*, 31 : 552, 1976.
- 6) 丸山宗治他 : 肺癌における血清アンジオテンシン変換酵素活性の検討, *日胸*, 40 : 207, 1986.

- 7) Bedrossian, C. W. M. et al. : Decreased angiotensin-converting enzyme in the adult respiratory syndrome, Amer J Clin Path, 70 : 244, 1980.
- 8) Stepting, H. et al. : Angiotensin-converting enzyme bei adult respiratory distress syndrome, Schweiz med Wochenschr, 115 : 202, 1985.
- 9) 水城まさみ他 : 肺炎患者における血清 ACE 活性値の変動について, 日胸疾会誌, 20 : 798, 1982.
- 10) 諸富康行他 : 準呼吸不全患者における臨床的研究 (第二報)—アンジオテンシン I 変換酵素について—, 医療, 42 : 1988, (投稿中)
- 11) 国府達郎他 : 種々の肺疾患患者における血清アンジオテンシン I 変換酵素活性の検討, 日胸疾会誌, 16 : 836, 1978.
- 12) 四元秀毅 : 呼吸器疾患における血清 ACE 活性の測定, 医学のあゆみ, 139 : 168, 1986.
- 13) 上田英之助 : アンジオテンシン変換酵素と呼吸器疾患, 医学のあゆみ, 136 : 912, 1986.
- 14) 伊藤正己 : 呼吸器疾患の酵素学的検査, 医学のあゆみ, 138 : 805, 1986.
- 15) 中村雄二他 : 臨床面における血清アンジオテンシン変換酵素活性測定の意義, 医学のあゆみ, 132 : 469, 1985.