

原 著

肺結核における血清サーファクタント
プロテイン-D (SP-D) の意義近藤 有好・桶谷 典弘・丸山 倫夫
田口 洋子・山口 義文・宮尾 浩美
真島 一郎・大野 みち子・和田 光一
土屋 俊晶

国立療養所西新潟中央病院呼吸器科

高橋 弘毅・阿部 庄作

札幌医科大学第三内科

SIGNIFICANCE OF SERUM SURFACTANT PROTEIN-D (SP-D) LEVEL
IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSISAriyoshi KONDO*, Norihiro OKETANI, Michio MARUYAMA,
Youko TAGUCHI, Yoshibumi YAMAGUCHI, Hiromi MIYAO,
Ichiro MASHIMA, Michiko OONO, Kouichi WADA,
Toshimasa TSUCHIYA, Hiroki TAKAHASHI and Shousaku ABE

Elevated levels of serum surfactant protein-D (SP-D) have been previously reported in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and pulmonary alveolar proteinosis. To determine whether the same change is seen in other pulmonary diseases, especially pulmonary tuberculosis (TB), we measured the serum SP-D levels in active pulmonary TB (smear and/or culture: positive), acute interstitial pneumonia (AIP), IPF, acute exacerbation of IPF, hypersensitivity pneumonitis (HP), pneumoconiosis, bronchiectasis, and bacterial pneumonia by an enzyme-linked immunosorbent assay using monoclonal antibodies to human lung SP-D, and compared them with those of healthy elderly subjects over 50 years of age.

The SP-D level in the healthy elderly subjects was 57.6 ± 38.4 ng/ml (mean \pm SD, $n=287$). The levels in patients with active pulmonary TB (140.6 ± 18.2 ng/ml, $n=49$), AIP ($1,021$ ng/ml, $n=1$), IPF (307.0 ± 180.7 ng/ml, $n=42$), acute exacerbation of IPF (817.7 ± 283.6 ng/ml, $n=3$), and HP (716.6 ± 548.8 ng/ml, $n=4$) were significantly higher than those in the healthy elderly controls ($p < 0.05$), whereas those of pneumoconiosis, bronchiectasis, and bacterial pneumonia, 121.9 ± 92.8 ng/ml ($n=8$), 93.9 ± 72.9 ng/ml ($n=11$), and 72.7 ± 3.4 ng/ml ($n=4$), respectively, showed no significant difference with the controls.

In active pulmonary TB, the percentage of patients whose serum SP-D levels were over

別刷り請求先:

近藤 有好

国立療養所西新潟中央病院呼吸器科
〒950-2085 新潟市真砂1-14-1* From the Department of Respiratory Medicine, National Sanatorium Nishi-Niigata-Chuo-Byoin, 1-14-1 Masago, Niigata-shi, Niigata 950-2085 Japan.
(Received 26 Jan. 1998 / Accepted 17 Jun. 1998)

134.6ng/ml (mean+2SD of healthy elderly controls) was 34.7%, and therefore we considered the serum SP-D level was not useful for the diagnosis of pulmonary TB. However, it was significantly higher in the patients with cavity formation than in those without ($p < 0.05$), and there was a significant positive correlation between the serum SP-D level and the number of tubercle bacilli in the sputum ($r = 0.416$, $p = 0.00165$), erythrocyte sedimentation rate at 1hr ($r = 0.489$, $p < 0.01$), and CRP level ($r = 0.383$, $p = 0.003$). These findings suggest that the serum SP-D level is a useful indicator of the disease activity in pulmonary TB.

Key words : Serum surfactant protein-D (SP-D), Active pulmonary tuberculosis, Healthy elderly subjects, Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)

キーワード : 血清サーファクタント・プロテイン-D, 肺結核, 中高年齢者, 特発性肺線維症

肺サーファクタントプロテイン-D (surfactant protein-D, SP-D) は肺表面活性物質の構成成分の1つであり, 生体内では主としてII型肺胞上皮細胞に存在する¹⁾²⁾。そして, II型肺胞上皮細胞に広範な異常をきたす特発性間質性肺炎や膠原病肺を始めとするびまん性間質性肺炎, 肺胞蛋白症などでは, 血清中のSP-D値が上昇し, 疾患の診断や活動度の指標として有用であるといわれる。私どもも, 主として特発性間質性肺炎について血清SP-D値を経時的に測定してきたが, その折り対照疾患の1つとして測定した肺結核においても, 高値を示す症例がみられた。そこで, 肺結核における血清SP-D値の意義について検討を試みた。

対象と方法

1) 健常者 : 1994年並びに95年に新潟県下で行われた住民検診で, 胸部X線像が正常で, 肝腎機能に異常なく, 特別の疾患が認められない50歳以上の男女各々147

例, 140例を健常者の対照とした。また, これら健常者はTable 1に示すごとく2, 3の例外を除き, 可能な限り50代, 60代, 70代, 80代の各世代とも男女それぞれの喫煙者, 非喫煙者が10名となるよう配慮した。

2) 肺結核 : 1996年に国立療養所西新潟中央病院を受診した排菌陽性患者49例, 62検体を対象とした。臨床診断例は除外した。対象49例の性別, 年齢, 喫煙状況はそれぞれ男35例, 女14例, 男63.9±15.2歳, 女68.1±11.6歳 ($p = 0.5573$), 喫煙33例, 非喫煙16例 (既喫煙も含む)であった。後述するように50代以上の対照者では血清SP-D値に性差, 年齢差はみられず, 喫煙の影響も断定できなかったことから, 肺結核群と対照群のこれらの背景因子は無視しようと思われた。

3) 血清SP-D測定法 : 2種類のヒトSP-Dに対する monoclonal 抗体による高感度のSP-D測定キット (ヤマサ醤油株式会社)³⁾ を使用し, ELISA法によりヤマサ診断薬部免疫研究室で測定した。なお, 血清は測定

Table 1 Characteristics of the healthy elderly subjects examined in 1994 and 1995.

Year	Sex	Smoking history	Age (yr)				Total (n)
			50~59	60~69	70~79	≥80	
1994	Male	smokers	10	10	10	10	40
		nonsmokers	10	10	10	10	40
	Female	smokers	6	10	10	3	29
		nonsmokers	8	10	10	10	38
1995	Male	smokers	9	10	10	10	39
		nonsmokers	9	10	10	10	39
	Female	smokers	7	10	6	0	23
		nonsmokers	9	10	10	10	39
Total (n)			68	80	76	63	287

Table 2 Serum SP-D levels in the healthy elderly subjects examined in 1994 and 1995.

Group	Year	
	1994	1995
All subjects	59.4±41.3	55.8±35.1
Male	67.6±48.3 †	59.4±41.1
smokers	(76.4±61.4)	(72.0±44.7) *
nonsmokers	(58.8±28.1)	(46.7±33.1) *
Female	49.7±28.5 †	51.2±25.3
smokers	(45.5±27.2)	(52.2±28.8)
nonsmokers	(52.9±29.5)	(50.6±23.3)

Values are expressed as means ± SD (ng/ml).

† Significant difference between the males and females, $p=0.0147$

* Significant difference between the smokers and nonsmokers, $p=0.0007$

Table 3 Serum SP-D levels in the healthy elderly subjects and in patients with pulmonary diseases.

Group	n	SP-D (ng/ml)
Healthy elderly subjects	287	57.6± 38.4
IIP		
{acute (AIP)	1	1,021 }
acute exacerbation	3	817.7±283.6 * †
chronic (IPF)	42	307.0±180.7 * †
Hypersensitivity pneumonitis	4	716.6±548.8 * †
Pneumoconiosis	8	121.9± 92.8
Bronchiectasis	11	93.9± 72.9
Bacterial pneumonia	4	72.7± 3.4
Pulmonary tuberculosis	49	140.6±118.2 *

* $p<0.05$ vs. healthy elderly subjects

† $p<0.05$ vs. pulmonary tuberculosis (multi-comparison test)

n: number of patients

IIP: idiopathic interstitial pneumonia

時まで-30℃で保存した。

4) 統計解析: Wilcoxon test, Kruskal-Wallis test, 多重比較 (multiple comparison test) などを用いた。

成 績

1) 血清 SP-D 正常値: Table 2 に示すように、全例の平均値は1994年の健常者では59.4±41.3ng/ml (n=147), 95年では55.8±35.1ng/ml で両年に差はみられなかった。性別では1994年, 95年とも男性が高値を示し、前者では有意差がみられた ($p=0.0147$)。しかし、非喫煙者のみについてみると両者に差はなく、性差はないものと思われた。喫煙者と非喫煙者の比較では、男性では両年とも喫煙者が高値を示し、1995年では有意差がみられた ($p=0.0007$)。したがって、喫煙は血清 SP-D 値

に影響を及ぼす可能性があるかもしれないが、女性では差がみられず、今回の結果からは喫煙の影響は断定できなかった。また、各年代間では有意差は認められなかった。

以上の結果から、血清 SP-D の正常値は50歳以上では両年の平均値 57.6±38.5ng/ml (n=287), 正常上限 (cut off 値) は mean+2SD の134.6ng/ml と考えられた。

2) 呼吸器疾患と血清 SP-D 値: 測定した肺疾患の中では、特発性間質性肺炎の急性型、急性増悪、過敏性肺炎、特発性間質性肺炎の慢性型、肺結核などでは健常者より有意に高く ($p<0.05$)、塵肺症、気管支拡張症、細菌性肺炎などでは軽度の増加はみられたが、有意差はなかった (Table 3)。また、肺結核と特発性間質性肺炎や過敏性肺炎との間にも有意差がみられた ($p<0.05$)、

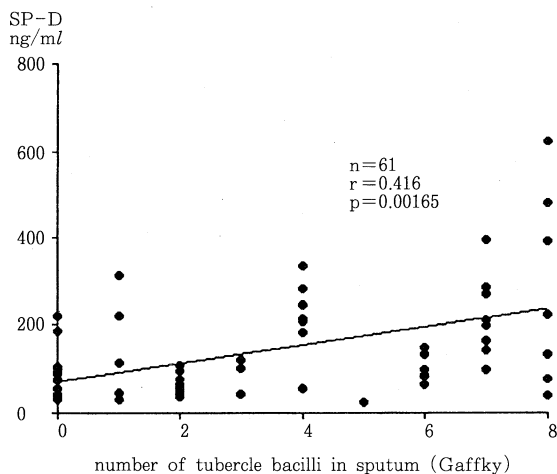


Fig. 1 Correlation between serum SP-D levels and the number of tubercle bacilli in sputum

Table 4 Correlation between serum SP-D levels and chest x-ray findings in patients with pulmonary tuberculosis.

Radiographic findings	n	SP-D (ng/ml)
Site of lesions		
r. lung	13	77.5 ± 40.1
l. lung	4	115.0 ± 50.6
b. lungs	42	161.5 ± 135.2
Type of basic lesions		
I †	2	508.4 ± 164.2
II §	28	157.0 ± 102.7
III	28	99.9 ± 86.8
IV	1	40.0
Extent of lesions		
1	10	88.0 ± 72.3
2	31	120.4 ± 66.7
3	18	202.1 ± 181.5

The radiographic findings of pulmonary tuberculosis were classified according to the classification of The Japanese Society for Tuberculosis.

† cavitory form, widespread

§ cavitory form

(multi-comparison test)

n: number of patients

p < 0.05
p < 0.05

肺結核と塵肺症、気管支拡張症、細菌性肺炎などとの間には有意差はなかった。

3) 肺結核と血清 SP-D 値: 排菌陽性患者49例の初回測定平均値は140.6 ± 118.2 ng/ml (27.1 ~ 624.5 ng/ml) で、健常者より有意に高値を示した (p < 0.05)。また、正常上限以上の増加を示した症例は49例中17例 (34.7%) で、200 ng/ml 以上の11例中2例が死亡した。

a) 喀痰中の結核菌排菌量 (Gaffky 号数) との関連:

入院時の Gaffky 号数と血清 SP-D 値との関連を Fig. 1 に示したが、両者には関連がみられ、排菌量の多いものほど血清 SP-D 値は高かった (n = 61, r = 0.416, p = 0.00165)。

b) 赤沈値との関連: 同一日に測定した赤沈1時間値と血清 SP-D 値との間には正の相関がみられた (n = 51, r = 0.489, p < 0.01)。

c) 血清 CRP 値との関連: 同様に血清 CRP 値との

間にも正の相関を認めた ($n=52$, $r=0.383$, $p=0.003$)。

d) 血清 LDH 値との関連: 血清 LDH 値との間にも正の相関がみられた ($n=56$, $r=0.404$, $p=0.001$)。

e) 胸部 X 線所見との関連: 血清 SP-D の測定とほぼ同一日に撮影した胸部単純正面像と肺 CT 像を参考に、肺結核の病型分類 (学会分類) と血清 SP-D 値との関連をみた。その結果は Table 4 に示すように、空洞の有無で示される病型とは関連があり、有空洞例では血清 SP-D 値は有意に高値を示した ($p<0.05$)。また、陰影が両側にみられるものや拡がりが多いものほど、血清 SP-D 値は高値を示す傾向がみられた。

f) その他の検査値との関連: 白血球数やその分画, GOT, GPT, BUN, Creatine, 蛋白分画などとは関連はみられなかった。

(注: a) ~ f) までの各検査所見と血清 SP-D 値との関連の検討では、これらが治療に伴って変化するので、経時的に複数回測定した成績も含めて検討した。)

考 案

肺サーファクタントは II 型肺胞上皮細胞で産生されるリン脂質・蛋白質複合体であり、SP-A, B, C, D の 4 種のアポ蛋白 (surfactant protein, SP) を含むといわれる。この中で、SP-D は SP-A と同様に親水性で、特発性間質性肺炎や肺胞蛋白症などでは血清中に特異的に増加するので、これらの疾患のマーカーとして開発が進められている⁴⁾⁵⁾。私どもも、特発性間質性肺炎で経時的に血清 SP-D 値を測定し、これが本症の活動性を反映する良好なマーカーであることを報告したが⁶⁾⁷⁾、対照疾患として測定した肺結核においても、健常人と比較し有意の増加が認められた ($p<0.05$)。

肺結核における血清 SP-D 値の報告は現在までに本田ら⁴⁾⁵⁾の報告をみるのみであるが、彼らは肺結核 19 例について血清 SP-D 値を測定し、健常成人との間に有意差はなかったと述べている。私どもの成績と異なる理由は不明であるが、本田らの症例の中にも cut off 値を上回るものが 26% 程度にみられ、血清 SP-D 値の上昇を示す症例も認められている。背景因子が不明であるので論じえないが、恐らく症例数や重症度など症例の背景因子の差によるものではなかろうか。

血清 SP-D 値が cut off 値 (mean+2SD) を上回るいわゆる疾患陽性率は、私どもの肺結核症例では 34.7% であった。陽性率が 86.2%⁴⁾⁵⁾で、疾患それ自身の診断に有用であると思われる特発性間質性肺炎と比較すれば低値であり、その意味では血清 SP-D 値は結核の診断には役立たない。しかし、喀痰中結核菌の排菌量や赤沈, CRP 値などと相関し、有空洞例では非空洞例に比較し有意に高値を示したことなどは、血清 SP-D 値が

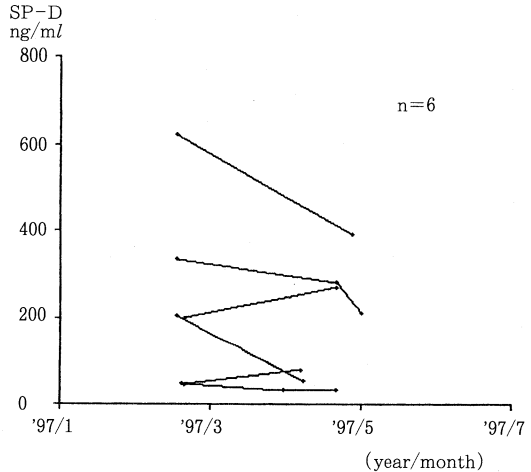


Fig. 2 Chronological changes in serum SP-D levels after antituberculous therapy

結核の重症度や活動性と関連していることを示唆している。また、Fig. 2 に示すように、治療開始後経時的に血清 SP-D 値を測定し、排菌が停止あるいは減少した 6 例中 4 例で血清 SP-D 値の低下が認められたことも、これを支持していると思われる。肺結核の活動性の指標には、自覚症状、喀痰の塗抹あるいは培養所見、胸部 X 線所見、空洞形成、治療に対する反応性などがあり⁸⁾、中でも喀痰中の排菌状態や胸部 X 線所見が重要であることは言うまでもないが、喀痰採取不能な症例もあるし、胸部 X 線所見が必ずしも指標とならない場合もある。このような症例では、血清 SP-D 値の測定が経過の判定に役立つ可能性があると思われる。

肺疾患ではなぜ血清 SP-D 値が上昇し、疾患によって差があるのか。この問題については、未だ未解決である。血清 SP-D の産生母体である II 型肺胞上皮細胞や Clara 細胞の刺激のされ方 (疾患の質) やその反応性、病巣の拡がり、blood barrier の透過性などいろいろの因子が関連するものと思われる。びまん性肺疾患で測定した私どもの経験では、例えば特発性間質性肺炎と膠原病肺では血清 SP-D 値で両者を鑑別することは困難であった。しかし、肺結核とは明らかな差がみられ、有意に高値を示した。疾患の質が異なるため、拡がりや重症度を一致させて比較することはできないが、肺結核と特発性間質性肺炎や膠原病肺とは血清 SP-D の増加で疾患の質的な差があるように思われる。これに対して、肺結核と気管支拡張症、細菌性肺炎との間には有意差はなかった。これらの疾患でも活動度に応じて SP-D 値は増減すると思われる。したがって、血清 SP-D は肺

結核に特異的なマーカーとはいえないが、活動性の有用な指標の1つにはなり得ると考えられる。

結 語

健常中高齢者287例、排菌陽性の肺結核49例(62検体)、並びに2, 3の肺疾患について血清SP-D値を測定し、以下の成績を得た。

1) 健常中高齢者における血清SP-D値は $57.6 \pm 38.4 \text{ ng/ml}$ 、正常上限(cut off値)は 134.6 ng/ml であった。

2) 肺結核49例の血清SP-D値は $140.6 \pm 118.2 \text{ ng/ml}$ で、健常中高齢者より有意に高値を示した($p < 0.05$)。しかし、特発性間質性肺炎や過敏性肺炎よりは低値であった($p < 0.05$)。

3) 肺結核における血清SP-D値の陽性率は34.7%で、肺結核の診断には役立たないが、有空洞例で有意に高く、喀痰中の排菌量や赤沈値、CRP値と相関するなど、肺結核の活動性や重症度の指標になり得ると考えられた。

(終わりに臨み、御指導戴いた札幌医科大学学生化学第一講座 秋野豊明教授ならびに血清SP-Dの測定に御協力戴いた、ヤマサ醤油株式会社診断薬部免疫研究室に深謝致します。)

文 献

- 1) Voorhout WF, Veenendaal T, Kuroki Y, et al.: Immunocytochemical localization of surfactant protein D (SP-D) in type II cells, Clara cells, and alveolar macrophages of

rat lung. *J Histochem Cytochem.* 1992; 40: 1589-1597.

- 2) Johansson J, Curstedt T, Robertson B: The proteins of the surfactant system. *Eur Respir J.* 1994; 7: 372-391.
- 3) 永江尚人, 黒木由夫, 長田篤雄, 他: 肺サーファクタント蛋白質D (SP-D)の血清濃度測定キットの開発. *医学と薬学.* 1996; 36: 803-808.
- 4) 本田泰人, 高橋弘毅, 阿部庄作, 他: 肺疾患の診断における肺サーファクタント蛋白質D (SP-D)血清濃度測定キット「ヤマサ」の有用性. *医学と薬学.* 1996; 36: 809-815.
- 5) 本田泰人: サーファクタント蛋白質の動態とその意義—SP-A, SP-Dを中心に—. *日胸疾会誌.* 1996; 34 (増刊号): 181-185.
- 6) 近藤有好, 石塚 修, 真島一郎, 他: 血清サーファクタントプロテイン-D (SP-D)の正常値と特発性間質性肺炎(IIP)に於ける意義. 厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班 平成7年度研究報告書. 1996; p. 85-89.
- 7) 近藤有好, 石塚康夫, 宮尾浩美, 他: 特発性間質性肺炎における血清 surfactant protein-D (SP-D)の意義. *日胸疾会誌.* 1997; 35 (増刊号): 175.
- 8) Rossman MD and Mayoock RL: Pulmonary tuberculosis. In *Tuberculosis: Clinical Management and New Challenges.* ed. by Rossman MD and MacGregor RR, McGRAW-HILL INC, New York, 1995.