

---

原 著

---

血清 Surfactant protein A, 血清 Soluble intercellular adhesion molecule-1 測定による石綿肺の病態に関する研究

奈良県立医科大学第2内科学教室

岡 本 行 功

A STUDY OF THE PATHOGENESIS IN PULMONARY ASBESTOSIS ASSESSED  
BY SERUM SURFACTANT PROTEIN A AND SERUM SOLUBLE  
INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1

YUKINORI OKAMOTO

*Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received July 28, 2000

*Abstract:* Surfactant protein A (SP-A) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) were recently reported to be associated with fibrotic changes in pulmonary diseases. Inhaled asbestos induces pulmonary fibrosis leading to asbestosis. To evaluate the possible roles for the development of asbestosis, the serum levels of SP-A and sICAM-1 were measured and compared among workers exposed to asbestos (29 patients with asbestosis (PWAs), 50 asbestos-exposed workers without asbestosis (AEWs)), and 51 healthy controls (HCs). The mean serum levels of SP-A were significantly higher in PWAs ( $53.2 \pm 33.4$  ng/ml) and AEWs ( $45.1 \pm 30.2$  ng/ml) than that in HCs ( $28.8 \pm 10.6$  ng/ml). The mean serum levels of SP-A in smoking population of AEWs and HCs were significantly higher than those in non-smoking AEWs and HCs. The mean serum levels of SP-A in smokers were significantly higher in PWAs and AEWs than in HCs. The mean serum levels of SP-A in non-smokers were significantly higher in PWAs than in HCs. The mean serum levels of sICAM-1 were significantly higher in PWAs ( $270.2 \pm 114.8$  ng/ml) and AEWs ( $250.7 \pm 80.5$  ng/ml) than in HCs ( $152.2 \pm 49.9$  ng/ml). The mean serum levels of sICAM-1 in AEWs were significantly higher in smokers than in non-smokers. The mean serum levels of sICAM-1 in smokers were significantly higher in PWAs and AEWs than in HCs. The mean serum levels of sICAM-1 in non-smokers were significantly higher in PWAs and AEWs than in HCs. The serum levels of SP-A were significantly correlated with the serum levels of sICAM-1 in PWAs and AEWs. In conclusion, the present study suggests that asbestos exposure is independently related to the elevation of serum levels of both SP-A and sICAM-1 and that this elevation is associated with the development of asbestosis. SP-A and sICAM-1 can be useful markers in detecting early asbestos-related disorders.

(奈医誌. J. Nara Med. Ass. 51, 257~268, 2000)

---

**Key words :** asbestos exposure, surfactant protein A, soluble intercellular adhesion molecule-1, smoking, pulmonary asbestosis

## 緒 言

Intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)は接着分子でありながら免疫グロブリンスーパーファミリーに属する糖タンパク質の一つであり、炎症部位への炎症細胞浸潤や免疫応答に重要な役割を果している<sup>1)</sup>。近年、接着分子には可溶型 ICAM-1(soluble ICAM-1, sICAM-1)の存在が明らかにされ、特発性肺線維症などの呼吸器疾患患者の血清中での上昇が報告されている<sup>2-4)</sup>。

一方、肺サーファクタントは、肺胞の虚脱を防止する界面活性作用を有する物質で、大部分は脂質からなり、一部に Surfactant protein A(SP-A)を主とする蛋白成分を有している。SP-Aは、主にII型肺胞上皮細胞で合成されており、特異アポ蛋白として肺サーファクタントの働きの補助と代謝の調節を行っている<sup>5)</sup>。最近 SP-A の微量検出技術の発展に伴い、血清中にも微量検出されることが報告され、特発性間質性肺炎等の間質性肺疾患で血清 SP-A が上昇し、間質性肺炎の活動性を示す指標となる可能性が示されている<sup>6-8)</sup>。

石綿繊維の吸入が肺の線維化を起こし、石綿肺に至ることはよく知られている<sup>9)</sup>。当科では以前から石綿肺の病態の疫学的、免疫学的研究を続けている<sup>10-13)</sup>。しかし、その進展の病態や機序の詳細は現在も明確にはされていない。

そこで著者は、石綿肺進展の病態を検討するために血管内皮細胞などに発現、分離される sICAM-1 と II型肺胞上皮細胞から分泌される SP-A とに注目し、本研究を行なった。すなわち、石綿肺での血清 sICAM-1 と血清 SP-A を測定し、臨床成績との関係を検討して石綿肺病態解析における有用性を検討するとともに、肺野病変のない石綿曝露者での血清 sICAM-1 と血清 SP-A を測定し石綿肺の線維化病変の早期診断の指標としての有用性を検討したので報告する。

## 対 象

対象は某石綿工場で石綿曝露業務に従事しているまたは過去にしていた明らかな石綿曝露歴を有し、肺癌や悪性中皮腫などの合併のない 79 例(男性 70 例、女性 9 例)である。このうち胸部レントゲン上明らかな石綿肺所見を有するもの、即ち International Labour Office(ILO) 1980 International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis の肺野病変 1 型以上で胸部レントゲン上明らかな石綿肺所見があるものを石綿肺群、胸部レントゲン上陰影が明らかでないものを石綿曝露群とした。上記の対象者を石綿肺群 29 例(男性 23 例、女性 6 例、喫煙者 17 例、非喫煙者 12 例、 $57.7 \pm 5.0$  歳、石綿取り扱い作業従事期間  $24.3 \pm 8.2$  年)、石綿曝露群 50 例(男性 47 例、女性 3 例、喫煙者 30 例、非喫煙者 20 例、平均  $50.7 \pm 4.7$  歳、石綿取り扱い作業従事期間  $16.3 \pm 7.5$  年)に分類した。対照として粉塵曝露歴のない健常者 51 例(男性 36 例、女性 15 例、喫煙者 14 例、非喫煙者 37 例、平均  $56.1 \pm 9.8$  歳)を用いた(Table 1)。全対象に事前に本研究の説明を行い了承を得た。

## 方 法

### 1) 血清の分離

静脈血採血後、3000 rpm で血清を遠心分離し、測定まで  $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。

### 2) 血清 sICAM-1 の測定

ELISA キット(R&D Systems, Minneapolis, MN, US)で測定した。すなわち、抗ヒト ICAM-1 抗体を固層化した 96 穴マイクロプレートに 20 倍希釈した各血清サンプルとペルオキシダーゼ標識抗ヒト ICAM-1 抗体とを加え、90 分間室温で反応後、洗浄し、基質溶液を加え 30 分間室温で反応させた。反応停止液を加え 450 nm 吸光度を測定した。測定限界は 0.35 ng/ml であった。

Table 1. Characteristics of the subjects\*

Group	No	Age, yr	Sex, M/F	Smokers** /Non smokers	Brinkman Index	Duration of exposure, yr
Patients with asbestosis	29	$57.7 \pm 5.0$	23/6	17/12	$664.0 \pm 226.6$	$24.3 \pm 8.2$
Asbestos-exposure without Asbestosis	50	$50.7 \pm 4.7$	47/3	30/20	$517.6 \pm 250.5$	$16.3 \pm 7.5$
Control	51	$56.1 \pm 9.8$	36/15	14/37	$777.1 \pm 575.0$	—

\*Data are expressed as mean  $\pm$  SDs

\*\*Smokers : current smokers

Non smokers : never smokers and ex-smokers who had ceased smoking for more than 3 years.

## 3) 血清 SP-A 値の測定

SP-A 測定は 2 種類の抗ヒト SP-A モノクローナル抗体(PE-10, PC-6)を使用したワンステップサンドイッチ ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)キット(帝人 K.K., 東京)で測定した。血清サンプルを 5 倍希釈後、順次、ペルオキシダーゼ標識モノクローナル抗体溶液とモノクローナル抗体結合ビーズとを加え、37°C で 90 分間反応させた。洗浄後、基質溶液を加え、37°C で 30 分間反応させ、反応停止液を加え、450 nm 吸光度を測定した。測定限界は 2.5 ng/ml であった。

## 4) 呼吸機能の測定

石綿肺群を FUDAC 50(フクダ電子、東京)で標準的方法で呼吸機能検査(肺活量、% 肺活量、1 秒量、1 秒率、 $V_{25}/height$ )を施行した。

## 5) 統計的処理

測定値は平均土標準偏差で示し、統計的解析は Spearman 順位相関、Mann-Whitney の U 検定と Scheffe's F 検定を用い、危険率 5 %未満を有意差ありとした。

## 結 果

## 1) 血清 sICAM-1 値(Fig. 1)

石綿肺群( $270.2 \pm 114.8$  ng/ml)と石綿曝露群( $250.7 \pm 80.5$  ng/ml)とは、健常者( $152.2 \pm 49.9$  ng/ml)と比較し、有意に血清 sICAM-1 は高値を示した( $p < 0.0001$ )。

## 2) 血清中 sICAM-1 に対する喫煙の影響(Fig. 2)

石綿肺群では非喫煙者( $237.6 \pm 59.9$  ng/ml)と比較し喫煙者( $293.3 \pm 138.7$  ng/ml)では血清 sICAM-1 は差を認めなかった。石綿曝露群で喫煙者( $277.5 \pm 85.3$  ng/ml)

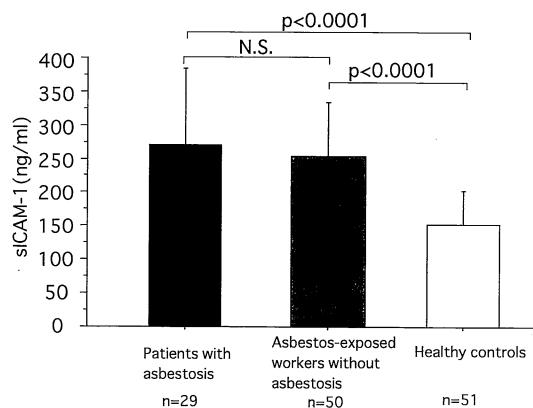


Fig. 1. Mean ( $\pm SD$ ) serum sICAM-1 levels in patients with asbestosis, asbestos-exposed workers without asbestosis, and healthy controls. The levels were significantly higher in both patients with asbestosis and asbestos-exposed workers without asbestosis vs healthy controls ( $p < 0.0001$ ).

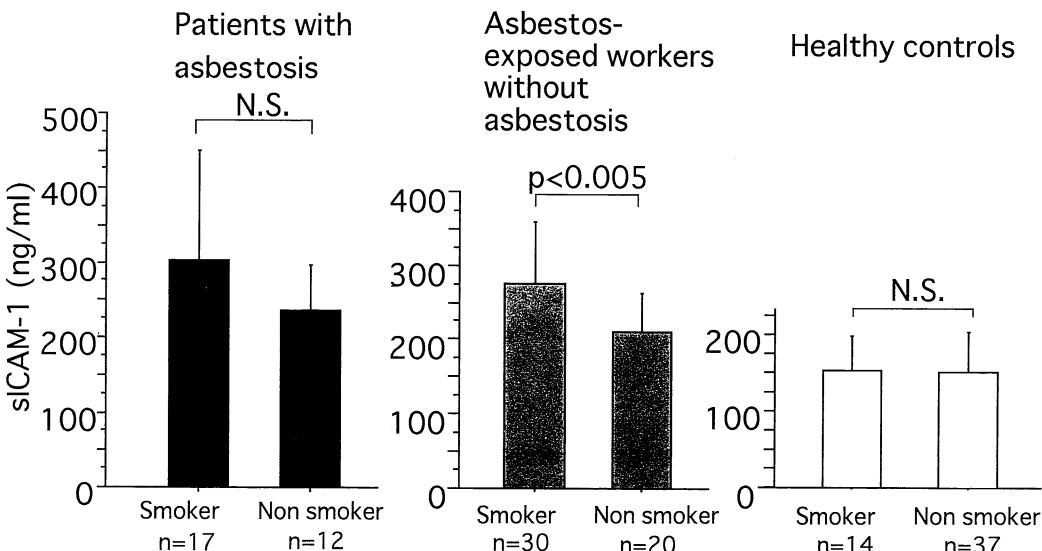


Fig. 2. Influence of smoking habit on serum sICAM-1 levels. Serum sICAM-1 level in asbestos-exposed workers without asbestosis was significantly increased in smokers vs non smokers ( $p < 0.005$ ).

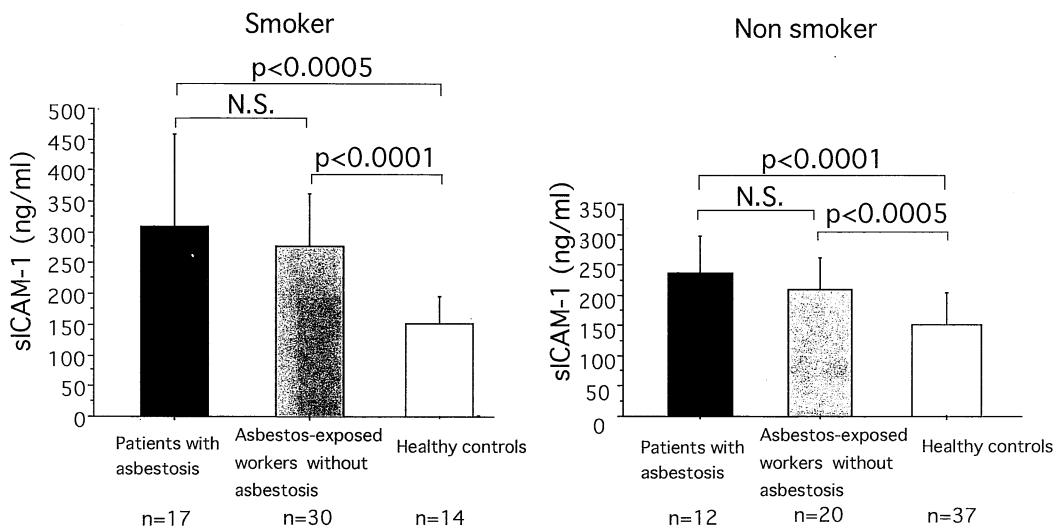


Fig. 3. Serum sICAM-1 levels in smoking group and non smoking group. Serum sICAM-1 levels in smokers were increased in patients with asbestosis and asbestos-exposed workers without asbestosis vs healthy controls ( $p < 0.0005$ ,  $p < 0.0001$ , respectively). Serum sICAM-1 levels in non smokers were increased in patients with asbestosis and asbestos-exposed workers without asbestosis vs healthy controls ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0005$ , respectively).

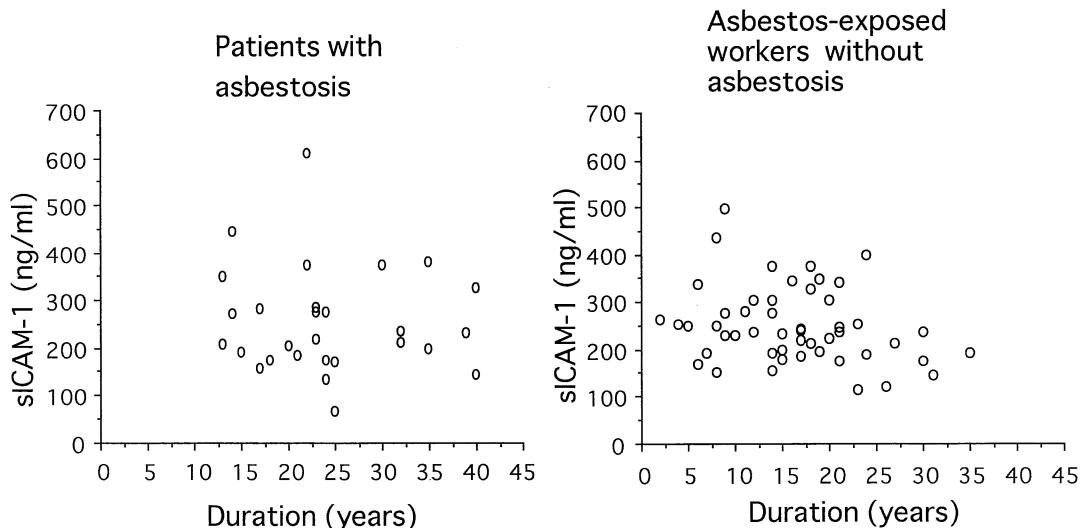


Fig. 4. Serum sICAM-1 levels and years under employment in the patients with asbestos and asbestos-exposed workers without asbestosis. No significant correlation was observed in both groups.

ml)と非喫煙者(210.3±52.5 ng / ml)と比較し血清 sICAM-1 は有意に高値を示した( $p<0.005$ )。健常者は喫煙者(151.1±44.0 ng/ml)と比較し非喫煙者(152.6±52.5 ng/ml)では血清 sICAM-1 は差を認めなかった。

### 3) 喫煙者群・非喫煙者群での血清 sICAM-1 の比較 (Fig. 3)

喫煙者群では血清 sICAM-1 は健常者(151.1±44.0 ng/ml)と比較し、石綿肺群(293.3±138.7 ng/ml)と石綿曝露群(277.5±85.3 ng/ml)とで有意に高値であった( $p<0.0005$ ,  $p<0.0001$ )。非喫煙者群で血清 sICAM-1 は健常者(152.6±52.5 ng/ml)と比較し、石綿肺群(237.5±

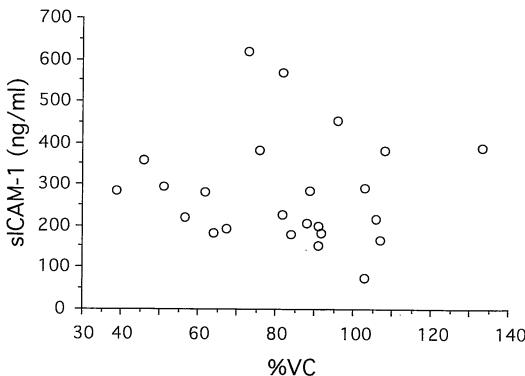


Fig. 5. Serum sICAM-1 levels and pulmonary function in the patients with asbestosis. No significant correlation was observed between serum sICAM-1 levels and pulmonary function (% VC)

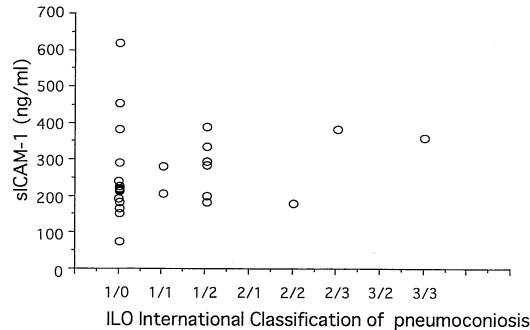


Fig. 6. Serum sICAM-1 levels and ILO International Classification of pneumoconiosis. No significant correlation was observed between serum sICAM-1 levels and grades of chest radiograph (International Labour Office (ILO) 1980 International Classification of pneumoconiosis).

59.9 ng/ml)と石綿曝露群(210.3±52.5 ng/ml)とで有意に高値であった( $p<0.0001$ ,  $p<0.0005$ )。

### 4) 血清 sICAM-1 と石綿取り扱い作業従事期間 (Fig. 4)

石綿肺群と石綿曝露群のどちらの群においても血清 sICAM-1 と石綿取り扱い作業従事期間との間に有意な相関は認めなかった。

### 5) 血清 sICAM-1 と呼吸機能(Fig. 5)

石綿肺群で%VC と血清 sICAM-1 との間に有意な相関は認めなかった。その他の呼吸機能(肺活量, 1 秒量, 1 秒率,  $\dot{V}_{25}/height$ )とも相関は認めなかった(データは示さず)。

### 6) 血清 sICAM-1 と胸部レントゲン所見(Fig. 6)

石綿肺群で胸部レントゲンの ILO 胸部レントゲン分類との間に有意な相関は認めなかった。

### 7) 血清 SP-A 値(Fig. 7)

石綿肺群(53.2±33.4 ng/ml), 石綿曝露群(45.1±30.2 ng/ml)は、健常者(28.8±10.6 ng/ml)と比較し、有意に血清 SP-A は高値を示した( $p<0.0005$ ,  $p<0.01$ )。

### 8) 血清 SP-A に対する喫煙の影響(Fig. 8)

石綿肺群では非喫煙者(39.3±15.5 ng/ml)と比較し喫煙者(63.0±39.2 ng/ml)では血清 SP-A は高い傾向を示した( $p<0.1$ )。石綿曝露群では喫煙者(55.5±32.9 ng/ml)は非喫煙者(29.5±16.2 ng/ml)と比較し血清 SP

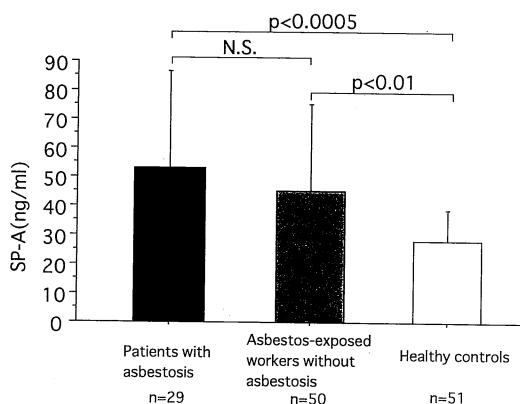


Fig. 7. Mean ( $\pm$ SD) serum SP-A levels in patients with asbestosis, asbestos-exposed workers without asbestosis, and healthy controls. The levels were significantly higher in both patients with asbestosis and asbestos-exposed workers without asbestosis than that of the healthy controls ( $p<0.0005$ ,  $p<0.01$ , respectively).

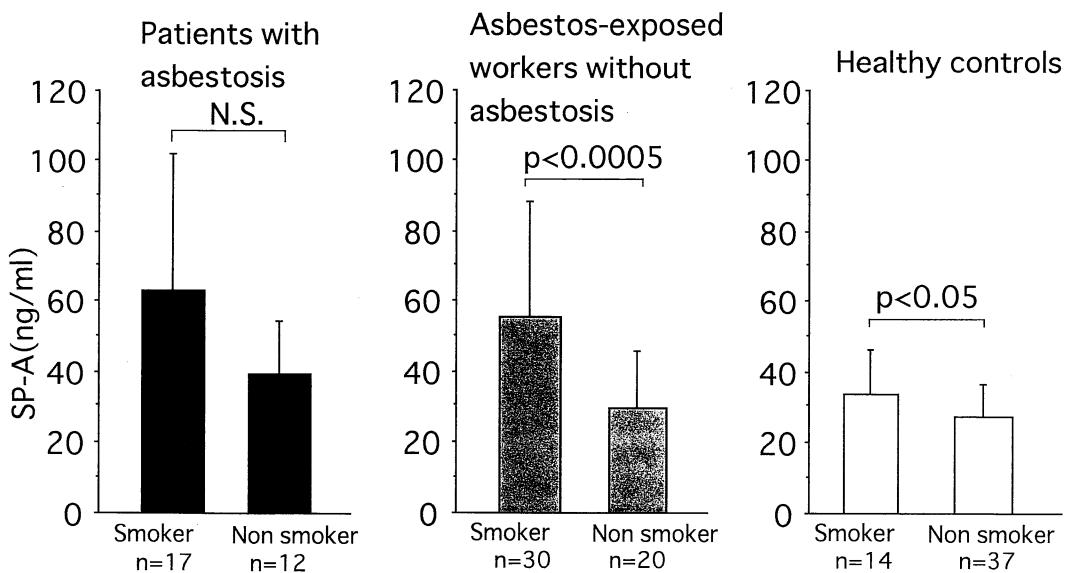


Fig. 8. Influence of smoking habit on serum SP-A levels. Serum SP-A levels in asbestos-exposed workers without asbestosis were significantly increased in smokers vs non smokers ( $p<0.0005$ ). Serum SP-A levels in healthy controls were significantly increased in smokers vs non smokers ( $p<0.05$ ). Serum SP-A level in patients with asbestosis tend to be increased in smokers vs non smokers ( $p<0.1$ ).

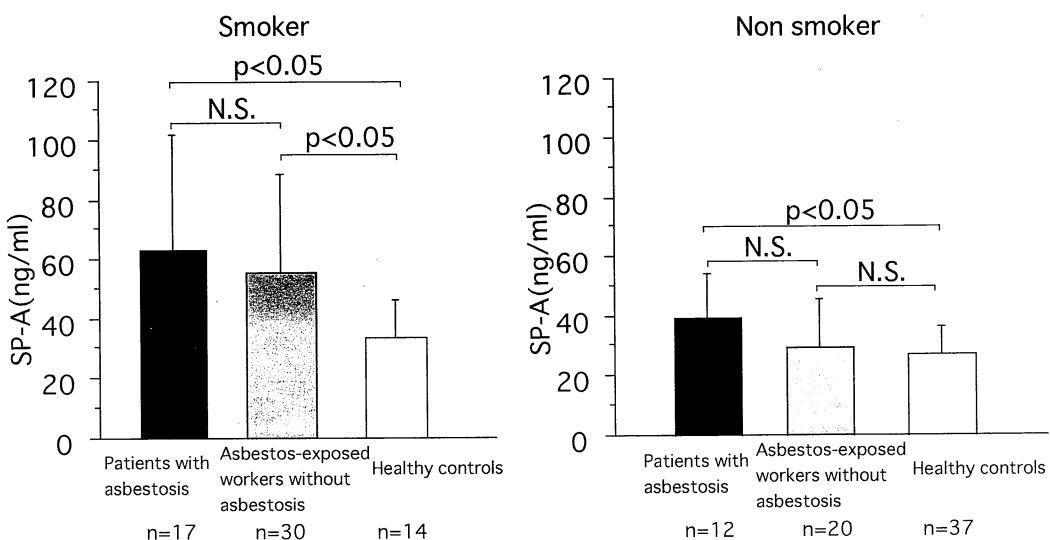


Fig. 9. Serum SP-A levels in smoking group and non smoking group. Serum SP-A levels in smokers were increased in patients with asbestosis and asbestos-exposed workers without asbestosis vs healthy controls ( $p<0.05$ ,  $p<0.05$ , respectively). Serum SP-A levels in non smokers were increased in patients with asbestosis vs healthy controls ( $p<0.05$ ).

-A は有意に高値を示した( $p < 0.0005$ ). 健常者でも喫煙者( $33.7 \pm 12.5$  ng/ml)は非喫煙者( $26.0 \pm 9.3$  ng/ml)と比較し血清 SP-A は有意に高値を示した( $p < 0.05$ ).

9) 喫煙者群及び非喫煙者群内での石綿肺病態の程度による血清 SP-A の比較(Fig. 9)

喫煙者群で血清 SP-A は健常者( $33.7 \pm 12.5$  ng/ml)

と比較し, 石綿肺群( $63.0 \pm 39.2$  ng/ml)と石綿曝露群( $55.5 \pm 32.9$  ng/ml)とで有意に高値であった( $p < 0.05$ ). 非喫煙者群では血清 SP-A は健常者( $33.7 \pm 12.5$  ng/ml)と比較し, 石綿肺群( $39.3 \pm 15.5$  ng/ml)で有意に高値であった( $p < 0.05$ ).

10) 血清 SP-A と石綿取り扱い作業従事期間(Fig.

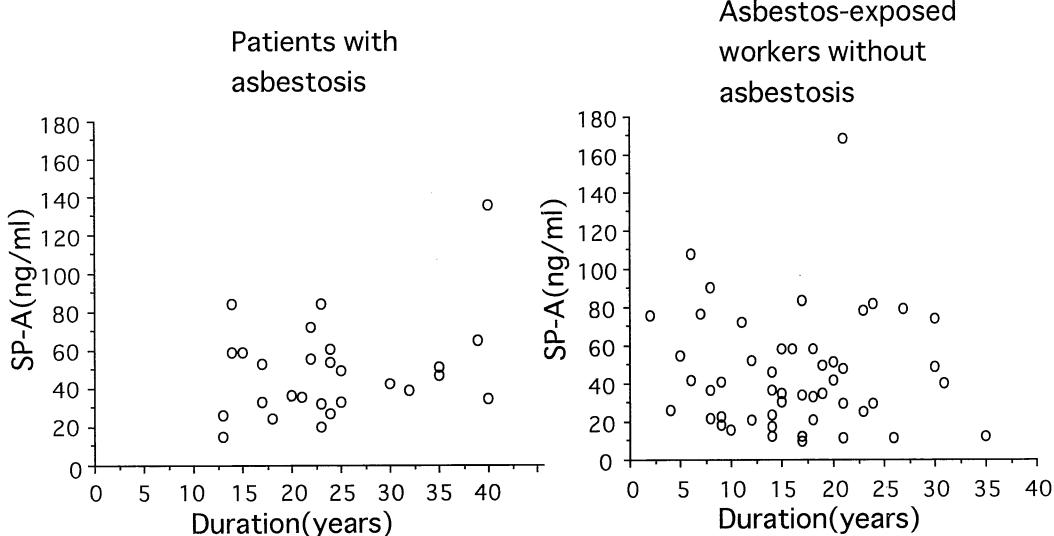


Fig. 10. Serum SP-A levels and years under employment in the patients with asbestos and asbestos-exposed workers without asbestosis. No significant correlation was observed in both groups.

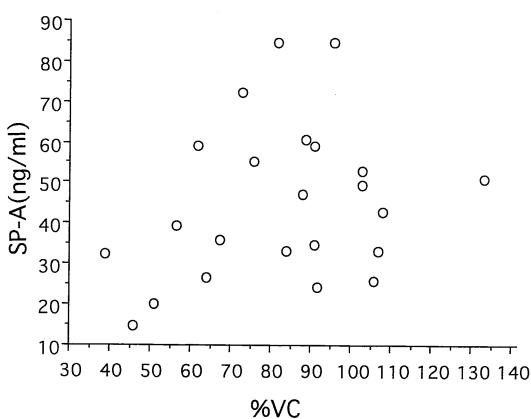


Fig. 11. Serum SP-A levels and pulmonary function in the patients with asbestosis. No significant correlation was observed between serum SP-A levels and pulmonary function (%VC)

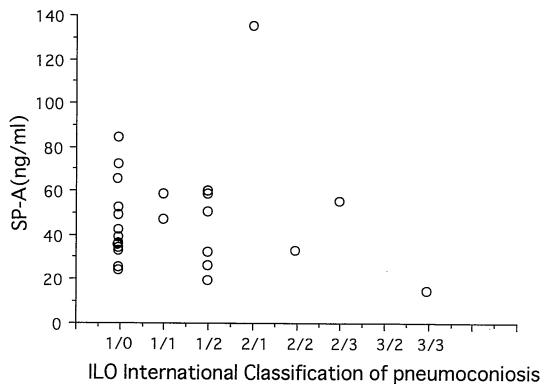


Fig. 12. Serum SP-A levels and ILO International Classification of pneumoconiosis. No significant correlation was observed between serum SP-A levels and grades of chest radiograph (International Labour Office (ILO) 1980 International Classification of pneumoconiosis).

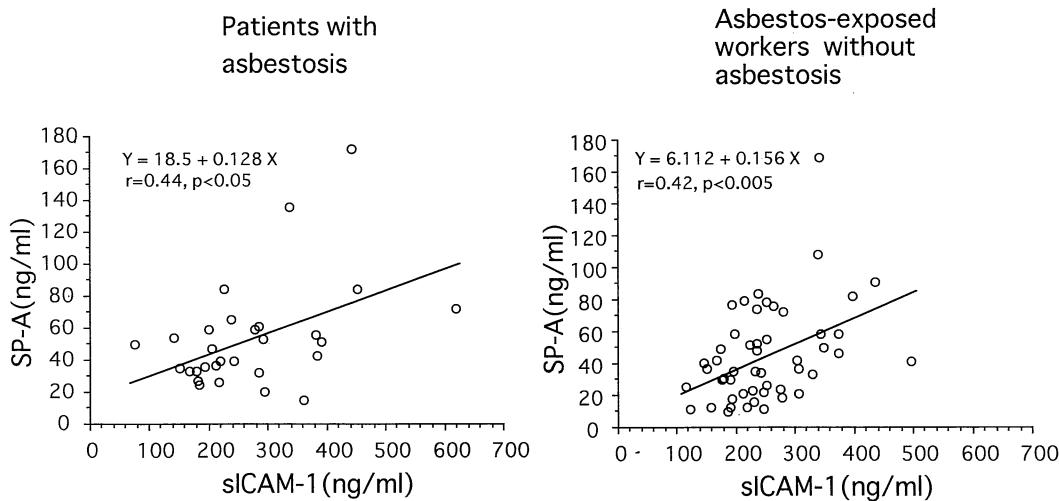


Fig. 13. The correlation between serum sICAM-1 levels and serum SP-A levels in asbestosis and in asbestos-exposed workers without asbestosis. There was significant correlation between serum sICAM-1 levels and serum SP-A levels in each groups ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.005$ , respectively).

10)

石綿肺群と石綿曝露群のどちらにおいても血清 SP-A と石綿取り扱い作業従事期間との間に有意な相関は認めなかった。

11) 血清 SP-A と呼吸機能(Fig. 11)

石綿肺群で%肺活量(%VC)と血清 SP-A との間に相関は認めなかった。その他の呼吸機能(肺活量、1秒量、1秒率,  $\dot{V} 25/\text{height}$ )とも相関は認めなかった(データーは示さず)。

12) 血清 SP-A と胸部レントゲン所見(Fig. 12)

石綿肺群で ILO 胸部レントゲン分類と血清 SP-A との間に相関は認めなかった。

13) 血清 SP-A と血清 sICAM-1 との相関(Fig. 13)

石綿肺群と石綿曝露群とで血清 sICAM-1 と血清 SP-A とは有意な相関を認めた( $p < 0.05$ ,  $p < 0.005$ )。

## 考 察

石綿肺は石綿粉塵吸入により肺に慢性の胞隔炎が発生し、それに続いて起るびまん性進行性線維増殖性変化を主体とし、進行すると蜂巣肺を形成する疾患である<sup>1)</sup>。しかしその病態や詳細な機序は明らかではない。今回の研究では石綿肺の線維化の病態を調べるために石綿曝露者の血清 sICAM-1 と血清 SP-A とを測定し、石綿肺患者と胸部レントゲン上異常を認めない石綿曝露者とで血

清 sICAM-1 と血清 SP-A とが高値をとることを初めて明らかにした。

sICAM-1 は可溶型接着分子で、細胞表面に出現した後、細胞膜から遊離し血液中などに検出される。可溶型接着分子の濃度は組織の接着分子の発現を反映していると考えられ、気管支肺胞洗浄液や血液中などで測定することは特発性間質性肺炎やサルコイドーシスなどの活動性や予後の推測に有用と報告されている<sup>4,14)</sup>。また、珪肺患者の気管支肺胞洗浄から得た肺胞マクロファージから放出された TNF- $\alpha$  により血管内皮細胞や気道上皮細胞の表面に ICAM-1 の発現が増強され、さらに珪肺患者の気管支肺胞洗浄液中の sICAM-1 が有意に増加しているとされている<sup>15)</sup>。石綿肺患者の肺内でも石綿纖維を食したマクロファージから IL-1 $\beta$  や TNF- $\alpha$  等の炎症性サイトカインが放出され<sup>10,11)</sup>、動員された炎症細胞が肺胞上皮細胞などを傷害し、肺に胞隔炎を起こす。In vitro では TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  などで II 型肺胞上皮細胞や血管内皮細胞表面に ICAM-1 の発現が増強されると報告<sup>16-18)</sup>されている。また in vitro で石綿纖維の直接刺激で血管内皮細胞で ICAM-1 の mRNA が上昇するとの報告<sup>19)</sup>や TNF- $\alpha$  と IL-1 $\beta$  との刺激で血管内皮細胞の ICAM-1 が遊離促進するとの報告がある<sup>20-23)</sup>。これらの結果、血清 sICAM-1 が上昇した可能性が考えられる。

今回の研究では血清 sICAM-1 での喫煙の影響は健常

者ではなかったが、石綿曝露群では非喫煙者と比較し喫煙者で有意に高値を示したことは石綿曝露群で喫煙が石綿曝露と相乗的に血清 sICAM-1 を上昇させることを示唆するものと考えられる。

さらに喫煙の有無にかかわらず、血清 sICAM-1 は健常者と比較し石綿肺群と石綿曝露群とで高値であったことから喫煙よりも石綿曝露そのものが血清 sICAM-1 上昇に大きく関与することを示唆すると考えられる。以上より、血清 sICAM-1 が石綿肺の病態を反映し、胸部レントゲンに現れない石綿肺初期病変の指標となる可能性が示唆される。

さらに今回石綿肺群と石綿曝露群とで血清 SP-A が健常者より高値を示すことを初めて明らかにした。SP-A は II 型肺胞上皮細胞から分泌され、表面張力低下作用の補助的役割、II 型肺胞上皮細胞からのサーファクタント分泌や取り込みなど肺胞腔内でのサーファクタントの調節、肺胞マクロファージの貪食能亢進などの働きをしている<sup>24,25)</sup>。最近 SP-A 微量測定法が開発され、血清 SP-A が特発性間質性肺炎患者で上昇し、活動性を反映する指標になることが報告<sup>26)</sup>され、また気管支肺胞洗浄液中の SP-A は低下しているとも報告<sup>26)</sup>されている。一方、石綿肺では気管支肺胞洗浄液中の SP-A は上昇していると報告<sup>27)</sup>されている。しかし、これらの疾患での SP-A 値の違いの機序や石綿肺病態での関与も明らかでない。血清 SP-A の上昇する機序として、今回データーは示していないが、石綿肺の免疫組織染色で本来間質に存在しない SP-A が間質に染色されることから<sup>28)</sup>、肺胞上皮と肺胞および血管の基底膜とが傷害を受け断裂部位が生じ、肺胞腔から血中へ SP-A が流出すると推測される。今回の研究で石綿肺群で血清 SP-A が高値であったことから、石綿肺患者の気管支肺胞洗浄液中で SP-A 高値を示したとする報告と考えあわせると、石綿肺では肺胞腔内での SP-A の過剰産生、またはクリアランス低下のために肺胞腔内で上昇し、断裂した基底膜から SP-A が血中に流入したと考えられる。また石綿曝露群でも血清 SP-A が健常者に比較し有意に高値であったことは、石綿曝露者は胸部レントゲン上異常を認めなくとも肺胞上皮細胞傷害などの変化を伴っている可能性を示唆し、胸部レントゲン上石綿肺を認めなくても病理学的には石綿肺病変が存在するとの報告<sup>29)</sup>を支持するものと考えられる。

血清 SP-A 値は喫煙による肺胞上皮細胞傷害でも有意に上昇することが報告<sup>30,31)</sup>されているが、今回の研究でも健常者で同様の結果を得た。血清 SP-A 値が非喫煙群の石綿肺群でも健常者と比較し有意に高値であったこ

とから喫煙と関係なく石綿肺患者で血清 SP-A 値が上昇することが示された。さらに、疫学的に喫煙が石綿肺の進行を促進すると報告<sup>32-35)</sup>されているが、健常者と比較し石綿曝露群の喫煙群のみで血清 SP-A が有意に高値を示したことは胸部レントゲン上異常を認めない石綿曝露者でも喫煙が肺胞上皮傷害などの変化を増強していることを示すものと考えられた。また石綿肺群で喫煙者の SP-A が高い傾向を示したことは石綿肺での喫煙の影響を示唆すると考えられた。

従来血清 SP-A の石綿肺での検討ではなく、今回の検討で石綿肺群と石綿曝露群とで血清 SP-A が上昇していることを初めて明かにした。

また石綿肺群と石綿曝露群との両者で血清 SP-A と血清 sICAM-1 が有意な相関を示したことは石綿曝露で血管内皮で ICAM-1 が発現、好中球などの炎症細胞浸潤とそこから放出されるサイトカインにより胞隔炎が引き起こされ、その結果肺胞腔から SP-A が血中に流入するという関係を示すものと考えられた。

石綿肺発症は石綿曝露量と相関することがよく知られているが、今回の検討では血清 SP-A や血清 sICAM-1 が石綿取り扱い作業従事期間と相関しなかった。これは石綿曝露量の指標として石綿取り扱い作業従事期間は不十分である可能性も考えられた。また個々の症例についてみると必ずしも量一反応関係が存在するとは限らず、宿主側の要因、特に免疫異常がその発症に重要な因子であるとする報告<sup>36)</sup>を支持するものとも考えられた。

血清 sICAM-1 や血清 SP-A が両者とも呼吸機能や胸部レントゲンの重症度と相関がなかったことから肺の線維化よりもその初期過程である胞隔炎の状態を示していると考えられた。

これらの成績から、レントゲン上異常を認めない石綿曝露者で早期の肺胞上皮傷害などの変化を表わす指標となる可能性が考えられた。

## 結語

1. 石綿肺群の血清 sICAM-1 と血清 SP-A とが健常者と比較して有意に高値を示し、石綿肺の病態への関与が考えられた。

2. 石綿曝露群でも血清 sICAM-1 と血清 SP-A とが健常者と比較して有意に高値を示し、石綿肺早期の病変を反映している可能性が考えられた。

3. 石綿曝露群で喫煙者は非喫煙者と比較し血清 sICAM-1 と血清 SP-A とは有意に高値を示し、石綿肺形成を喫煙が促進することを支持した。

4. 喫煙者群で血清 sICAM-1 と血清 SP-A とは健常

者と比較し、石綿肺群と石綿曝露群とで有意に高値であった。非喫煙者群では血清 sICAM-1 は健常者と比較し、石綿肺群と石綿曝露群とで有意に高値であったが、血清 SP-A では差はなかった。

以上から喫煙と関係なく石綿曝露だけでも血清 sICAM-1 と血清 SP-A とが高値を示し、石綿肺の病態に関与することが示唆された。なかでも血清 sICAM-1 は喫煙より石綿曝露の影響を受ける可能性が示唆された。

5. 血清 sICAM-1 と血清 SP-A と石綿取り扱い作業従事期間とは相関がなかったので石綿曝露量との関係はないと考えられた。

6. 血清 sICAM-1 と血清 SP-A とが %VC や胸部レントゲン像とは相関がなかったので石綿による肺線維症よりも初期の胞隔炎の程度を示していると考えられた。

以上の結果から、血清 sICAM-1 と血清 SP-A が石綿肺成立の早期の病態に関与し、石綿肺の初期病変を示す指標となる可能性が示唆された。

なお本論文の要旨は第 36 回日本胸部疾患学会(1996 年 4 月宇都宮), 第 93 回アメリカ胸部疾患学会(1997 年 5 月サンフランシスコ), 第 39 回日本胸部疾患学会(1999 年 5 月横浜), 第 96 回アメリカ胸部疾患学会(2000 年 5 月トロント)で発表した。

### 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました第 2 内科学教室成田亘啓教授に心から感謝の意を表しますとともに、御校閲、御助言を賜りました公衆衛生学教室米増國雄教授ならびに衛生学教室車谷典男教授に深謝申し上げます。また直接に御指導、御教示いただきました第 2 内科学教室米田尚弘助教授に感謝致します。さらに本研究に御協力頂きました第 2 内科学教室諸兄に感謝致します。

### 文 献

- 1) Dustin, M. L., Rothlein, R., Bhan, A. K., Dinarello, C. A. and Springer, T. A. : Induction by IL-1 and interferon-IFN- $\gamma$ . Tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J. Immunol.* 137 : 245-254, 1986.
- 2) Tsujisaki, M., Imai, K., Hirata, H., Hanzawa, Y., Masuya, J., Nakano, T., Sugiyama, T., Matsui, M., Hinoda, Y. and Yachi, A. : Detection of circulating intercellular adhesion molecule-1 in malignant diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 81 : 3-8, 1991.
- 3) Seth, R., Raymond, F.D. and Makgoba, M. W. : Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet.* 338 : 83-84, 1991.
- 4) Shijubo, N., Imai, K., Shigehara, K., Honda, Y., Koba, H., Tsujisaki, Y., Hinoda, Y., Yachi, A., Ohmichi, M., Hiraga, Y. and Abe, S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in sera : bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Clin. Exp. Immunol.* 95 : 156-161, 1994.
- 5) Hamm, H., Bartsch, W., Fabel, H. : The surfactant system of the adult lung : physiology and clinical perspectives. *Clin. Investig.* 70 : 637-657, 1992.
- 6) 阿部庄作, 本田泰人, 安藤正幸, 稲田直樹, 木田厚瑞, 神野 悟 : 各種肺疾患における血清肺サーファクタント蛋白質-A の臨床的意義. 日胸疾会誌. 33 : 1219-1225, 1995.
- 7) Kuroki, Y., Dempo, K. and Akino, T. : Immunohistochemical study of human pulmonary surfactant apoproteins with monoclonal antibodies. *Am. J. Pathol.* 124 : 25-33, 1986.
- 8) Kuroki, Y., Tsutahara, S., Shijubo, N., Takahashi, H., Shiratori, M., Hattori, A., Honda, Y., Abe, S. and Akino, T. : Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary proteinosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147 : 723-729, 1993.
- 9) American Thoracic Society. Diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am. J. Respir. Dis.* 134 : 363-368, 1986.
- 10) 德山 猛, 米田尚弘, 田村猛夏, 塚口勝彦, 吉川雅則, 董 良, 成田亘啓, 春日宏友, 宮崎隆治 : 石綿曝露者における肺胞マクロファージインターロイキン 1 $\beta$  産生能の検討. 日胸疾会誌. 31 : 193-198, 1993.
- 11) 德山 猛, 米田尚弘, 塚口勝彦, 吉川雅則, 夫 彰啓, 友田恒一, 仲谷宗裕, 成田亘啓, 田村猛夏, 宮崎隆治 : 石綿曝露者の肺胞マクロファージ, 気管支肺胞洗浄液中腫瘍壞死因子  $\alpha$  の検討. 日胸疾会誌.

- 32 : 205-210, 1994.
- 12) **Yoneda, T., Kitamura, H., Narita, N., Mikami, R. and Yokoyama, K.** : NK cell activity in asbestos. Eur. J. Respir. Dis. 68 : 64-67, 1986.
- 13) **Tamura, M., Okamoto, Y., Tokuyama, T., Yoneda, T., Kasuga, H., Miyazaki, R. and Narita, N.** : Correlation of total amount of exposure and dust concentration at first exposure to chest X-P course findings in asbestos plant employees. Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Disease. Elsevier Science B. V., Amsterdam, pp. 653-657, 1998.
- 14) **迎 寛, 芦谷淳一, 飯干宏俊, 谷口治子, 松倉 茂, 飯田桂子, 門田淳一, 河野 茂.** : サイコイドーシスにおける血清中可溶性接着分子の検討. 日胸疾会誌. 35 : 1186-1190, 1997.
- 15) **Vanhee, D., Molet, S., Gosset, P., Tillie-Leblond, I., Boitelle, A., Wallaert, B. and Tonnel, A. -B.** : Expression of leucocyte-endothelial adhesion molecules is limited to intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the lung of pneumoconiotic patients : role of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ). Clin. Exp. Immunol. 106 : 541-548, 1996.
- 16) **Pober, J. S., Gimbrone, M. A. Jr., Lapierre, L. A., Mendrick, D. L., Fiers, W., Rothlein, R. and Springer, T. A.** : Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. J Immunol. 137 : 1893-1896, 1986.
- 17) **Pober, J. S., Bevilacqua, M. P., Mendrick, D. L., Lapierre, L. A., Fiers, W. and Gimbrone, M. A. Jr.** : Two distinct monokines, interleukin-1 and tumor necrosis factor, each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen on the surface of cultured human vascular endothelial cells. J. Immunol. 136 : 1680-7, 1986.
- 18) **Wegner, C. D., Gundel, R. H., Reilly, P., Haynes, N., Letts, L. G. and Rothlein, R.** **Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma.** Science. 247 : 456-459, 1990.
- 19) **Treadwell, M. D., Mossman, B. T. and Barchowsky, A.** : Increased neutrophil adherence to endothelial cells exposed to asbestos. Toxicol. Appl. Pharmacol. 139 : 62-70, 1996.
- 20) **Pigott, R., Dillon, L. P., Hemingway, I. H. and Gearing, A. J. H.** : Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 187 : 584-589, 1992.
- 21) **Harming, R., Mainolfi, E., Bystryn, Henn, M., Merluzzi, R. Rothlein.** : Serum levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in human malignant melanoma. Cancer Res. 51 : 5003-5005, 1992.
- 22) **Becker, J. C., Dummer, R., Hartmann, A. A., Burg, G. and Schmidt, R. E.** : Shedding of ICAM-1 from human melanoma cell lines induced by IFN- $\gamma$  and tumor necrosis factor- $\alpha$ . J. Immunol. 147 : 4398-4401, 1991.
- 23) **Giavazzi, R., Chirivi, R. G. S., Garofalo, A., Rambaldi, A., Hemingway, I. K., Pigott, R. and Gearing, A. J. H.** : Soluble intercellular adhesion molecule 1 is released by human melanoma cells and is associated with tumor growth in nude mice. Cancer Res. 52 : 2628-2630, 1992.
- 24) **Tenner, A. J., Robinson, S. L., Borchelt, J. and Wright, J. R.** : Human pulmonary surfactant protein (SP-A), a protein structurally homologous to C1q, can enhance FcR-and CR1-mediated phagocytosis. J. Biol. Chem. 264 : 13923-13928, 1989.
- 25) **van Iwaarden, J. F., van Strijp, J. A., Ebskamp, M. J., Welmers, A. C., Verhoef, J. and van Gilde, L. M.** : Surfactant protein A is opsonin in phagocytosis of herpes simplex virus type 1 by rat alveolar macrophages. Am. J. Physiol. 261 : L204-L209, 1991.
- 26) **McCormack, F. X., King, T. E. Jr., Voelker, D. R., Robinson, P. C. and Mason, R. J.** : Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. Am. Rev. Respir. Dis. 144 : 160-166, 1991.
- 27) **Lesur, O., Bernarad, A. M. and Begin, R. O.** : Clara cell protein (CC-16) and surfactant-associated protein A (SP-A) in asbestos-exposed workers. Chest. 109 : 467-474, 1996.

- 28) 未発表資料
- 29) Rom, W. N., Travis, W. D. and Brody, A. R. Cellular and molecular basis of the asbestos-related disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* **143**: 408-422, 1991.
- 30) Kida, K., Oda, H., Yamano, Y. and Kagawa, J. : Effects of cigarette smoking on the serum concentration of lung surfactant protein A (SP-A). *Eur. Respir. J.* **10** : 2124-2126, 1997.
- 31) Nomori, H., Horio, H., Fuyuno, G., Kobayashi, R., Morinaga, S. and Suemasu, K. : Serum surfactant protein A levels in healthy individuals are increased in smokers. *Lung.* **176** : 355-361, 1998.
- 32) Kilburn, K. H., Lilis, R., Anderson, H. A., Miller, A. and Warshowa, R. H. : Interaction of asbestos, age, and cigarette smoking in producing radiographic evidence of diffuse pulmonary fibrosis. *Am. J. Med.* **80** : 377-381, 1986.
- 33) Lilis, R., Selikoff, Y., Lerman, T., Seidman, H. and Gelb, S. K. : Asbestosis:Interstitial pulmonary fibrosis in a cohort of asbestos insulation workers:influence of cigarette smoking. *Am. J. Ind. Med.* **10** : 459-470, 1986.
- 34) Blanc, P. D., Golden, J. A., Gamsu, G., Aberle, D. R. and Gold, W. M. : Asbestos exposure-cigarette smoking interactions among shipyard workers. *J. A. M. A.* **259** : 370-373, 1988.
- 35) Ducatman, A. M., Withers, B. F. and Yang, W. N. : Smoking and roentgenographic opacities in U. S. asbestos workers. *Chest.* **97** : 810-813, 1990.
- 36) 成田亘啓, 春日宏友, 三上理一郎 : 石綿の呼吸器に及ぼす影響について—石綿肺・肺癌・悪性中皮腫を中心に—. Annual Review 呼吸器. 中外医学社, 東京, pp.185-195, 1989.