

原 著

健常喫煙者における血清 CEA 値，および好中球数の 上昇と呼吸機能の関連性の検討

柏原 光介 中村 博幸 岸 厚次 木口 俊郎
柳生 久永 小林 克行 松岡 健

要旨：喫煙による血清 CEA 値，および好中球数の上昇と呼吸機能の関連性について検討した。血清 CEA 値上昇喫煙者群 (n=70, CEA>5.0 ng/ml) および血清 CEA 値正常喫煙者群 (n=693, CEA ≤5.0 ng/ml) では非喫煙者群 (n=651) に比較して白血球 ($6,883 \pm 1,889/\text{mm}^3$, $5,581 \pm 1,457/\text{mm}^3$ vs. $4,507 \pm 1,111/\text{mm}^3$, $p<0.01$), 好中球 ($4,389 \pm 1,542/\text{mm}^3$, $3,343 \pm 1,164/\text{mm}^3$ vs. $2,700 \pm 884/\text{mm}^3$, $p<0.01$) に有意な高値が認められた。呼吸機能検査では，3 群間にては比肺活量 (%VC) に有意差は認められなかったが，血清 CEA 値上昇喫煙者群では，血清 CEA 値正常喫煙者群および非喫煙者群に比較して 1 秒率 (FEV 1.0%) の低値が認められた ($90.2 \pm 8.4\%$ vs. $93.3 \pm 6.7\%$, $92.9 \pm 6.5\%$, $p<0.01$)。喫煙者における血清 CEA 値上昇が呼吸機能低下に関与している可能性が示唆された。

キーワード：CEA，好中球，喫煙，呼吸機能検査

Carcinoembryonic antigen, Neutrophils, Cigarette smoking, Pulmonary function tests

緒 言

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 発症の危険因子の 80~90% を占めるのは喫煙であり，喫煙という慢性刺激によってマクロファージを介した好中球の遊走が起こり，好中球より産生されたプロテアーゼにより組織破壊が進行すると考えられている。また，重喫煙者において血清 CEA 値の上昇が認められることが報告されており^{1,2)}，我々は健常喫煙者における血清 CEA 値の上昇に好中球が関与していることを報告した³⁾。さらに Ohwada ら⁴⁾は喫煙により上昇した CEA が下気道への好中球の集積に関与している可能性を示唆している。これらのことより我々は“血清 CEA 高値を持つ健常喫煙者では非喫煙者に比較して呼吸機能の低下が認められる”という仮説をたて，CEA，好中球と呼吸機能との関連性について検討したため報告する。

対象・方法

1995 年 4 月より 1996 年 3 月までに健診が施行され，糖尿病，アルコール性肝障害，慢性肝炎などの基礎疾患および悪性疾患の存在が否定され，胸部 X 線上，COPD を含めた胸部異常所見のある者，および呼吸機能検査にて比肺活量 (%VC) < 80%，一秒率 (FEV 1.0%) < 70

% の者も除外し，対象を 1414 例の健常人とした (男性 1,131 例，女性 283 例)。男性の平均年齢は非喫煙者群では 44.2 ± 8.2 歳 (21~65 歳)，喫煙者群では 44.8 ± 7.9 歳 (29~67 歳)，女性の平均年齢は非喫煙者群では 42.0 ± 6.8 歳 (26~61 歳)，喫煙者群では 42.0 ± 10.0 歳 (24~72 歳) であり，有意差は認められなかった (Table 1)。喫煙歴の内訳としては非喫煙者 651 例，喫煙者 763 例であり，既喫煙者は今回，除外した。

血清 CEA の測定には免疫凝集法 (カットオフ値 5.0 ng/ml, Sysmex, 神戸) が使用された。免疫凝集法とはラテックス凝集の原理により，ラテックス粒子上の抗 CEA 抗体と CEA との凝集度より検量線を作成し，CEA 濃度を短時間で測定する方法であり，EIA 法と良好な相関 ($r=0.987$) が得られている。呼吸機能の測定には肺機能自動解析装置 (SPIROSIFT 500, フクダ電子株式会社) を使用し，肺活量 (VC)，%VC，1 秒量 (FEV 1.0)，および FEV 1.0% の測定を二度行い，最良データを選択した。

%VC，FEV 1.0% と臨床検査データとの関連性の検討には多変量解析として重回帰分析を使用し，比較検討に際して独立した 2 群の比較には Mann-Whitney U-test を，独立した 3 以上の比較には one-way factorial ANOVA，および multiple comparison test を使用し，危険率 5% 未満を有意差ありとした。

Table 1 Sex, age, BMI, WBC, carcinoembryonic antigen(CEA) levels and respiratory function data in non-smokers and in smokers

	Unit	Non-smokers (n = 651)	Smokers (n = 763)	p
Sex :				
	Men	386	745	
	Women	265	18	
Age :				
	Men	44.2 ± 8.2	44.8 ± 7.9	* N.S.
	Women	42.0 ± 6.8	42.0 ± 10.0	* N.S.
BMI	/mm ³	22.3 ± 2.6	22.1 ± 2.5	* N.S.
WBC	ng/ml	4,507 ± 1,111	5,701 ± 1,546	* p < 0.0001
CEA	ml	1.78 ± 0.87	2.97 ± 1.70	* p < 0.0001
VC	%	3,853 ± 680	3,843 ± 668	* N.S.
%VC	ml	102.5 ± 15.4	101.3 ± 14.2	* N.S.
FEV _{1.0}	%	3,477 ± 652	3,476 ± 681	* N.S.
FEV _{1.0} %		92.9 ± 6.5	92.0 ± 7.0	* N.S.

BMI : Body mass index

(Mean ± S.D.)

* Differences tested by Mann-Whitney U-test

Table 2 Relationships among %VC, FEV_{1.0}%, laboratory and smoking data(multivariate analysis)

Laboratory data	%VC	FEV _{1.0} %	Laboratory data	%VC	FEV _{1.0} %
	p	p		p	p
Age	0.094	* 0.001	LDH	0.947	0.768
BMI	* 0.001	0.434	ALP	0.130	0.459
CEA	0.144	* 0.001	Glucose	0.152	0.758
WBC	0.636	* 0.034	BUN	0.311	0.174
Neutrophils	0.678	* 0.027	Creatinine	0.062	0.496
Lymphocytes	0.697	0.220	T. Cholesterol	0.523	0.261
T. protein	0.101	0.347	Triglyceride	0.730	0.719
GOT	0.583	0.967	CRP	0.635	0.096
GPT	0.303	0.936			
Smoking data					
Daily consumption	0.484	* 0.027			
Duration of smoking	0.087	0.949			
Brinkman index	0.328	0.361			

BMI : Body mass index

結 果

①非喫煙者および喫煙者群における血清 CEA 値, 呼吸機能検査の比較検討 (Table 1)

男性の喫煙者は 1,131 例中 745 例 (65.9%), 女性の喫煙者は 283 例中 18 例 (6.4%) であった。白血球数, および血清 CEA 値は喫煙者群では非喫煙者群に比較して有意な高値が認められたが, VC, %VC, FEV 1.0, および FEV 1.0% 値には有意差は認められなかった。

②%VC, FEV 1.0% 値と, 年齢, Body mass index (BMI), 臨床血液検査データ, 喫煙本数, 喫煙年数, Brinkman index との関連性に関する多変量解析 (Table 2)

Table 2 に示された比較データの中で%VC 値と関連性の認められたのは BMI のみであった。これに対して, FEV 1.0% は年齢, 血清 CEA 値, 白血球, 好中球, および喫煙本数との関連性が示唆された (p < 0.05)。

③非喫煙者群, 血清 CEA 値正常喫煙者群, および血清 CEA 値上昇喫煙者群における白血球, 好中球, VC, %VC, FEV 1.0, および FEV 1.0% 値の比較検討 (Table 3)

3 群において年齢, および BMI に有意差は認められなかった。白血球, および好中球数は非喫煙者群で最も低く, 血清 CEA 値正常喫煙者群, 血清 CEA 値上昇喫煙者群の順に増加傾向が認められた (p < 0.01)。また, 3 群において VC, および%VC 値には有意差はなかったが, 血清 CEA 値上昇喫煙者群では FEV 1.0, および FEV 1.0% 値の低下が認められた (p < 0.01)。

④喫煙者群における FEV 1.0% 値別にみた血清 CEA 値, 好中球数, および喫煙本数の検討

FEV 1.0% 値を 70 ~ 80% 群, 81 ~ 90% 群, および 91% 以上の 3 群に分けて血清 CEA 値, 好中球数, および喫煙本数の変動を比較検討してみると, FEV 1.0% 値の

Table 3 Age, BMI, WBC, Neutrophils and respiratory function data in non-smokers, in smokers with CEA 5.0 ng/ml and in smokers with CEA > 5.0 ng/ml

	Unit	Non-smokers (n = 651)	Smokers	
			CEA 5.0 ng/ml (n = 693)	CEA > 5.0 ng/ml (n = 70)
Age		43.3 ± 7.7	44.5 ± 8.0	44.0 ± 7.1
BMI		22.3 ± 2.6	21.9 ± 2.3	22.2 ± 2.5
CEA	ng/ml	1.78 ± 0.87	* 2.57 ± 1.01	** 6.86 ± 2.17
WBC	/mm ³	4,507 ± 1,111	* 5,581 ± 1,457	** 6,883 ± 1,889
Neutrophils	/mm ³	2,700 ± 884	* 3,343 ± 1,164	** 4,389 ± 1,542
VC	ml	3,853 ± 680	3,852 ± 667	3,758 ± 678
%VC	%	102.5 ± 15.4	101.4 ± 14.0	100.5 ± 15.5
FEV _{1.0}	ml	3,477 ± 652	3,495 ± 677	# 3,290 ± 695
FEV _{1.0} %	%	92.9 ± 6.5	93.3 ± 6.7	** 90.2 ± 8.4

(Mean ± S.D.)

BMI : Body mass index

* p < 0.01 versus non-smoker group by one-way factorial ANOVA and multiple comparison tests.

p < 0.01 versus smokers with CEA 5.0 ng/ml by one-way factorial ANOVA and multiple comparison tests.

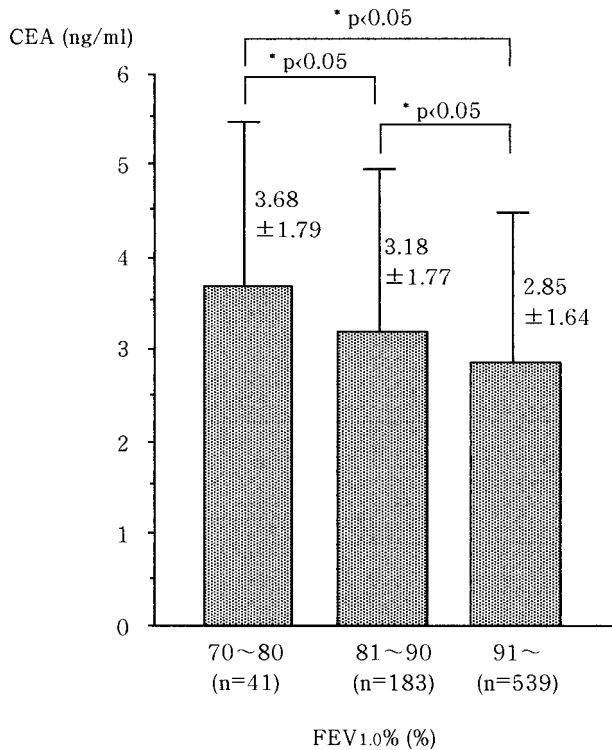


Fig .1 Carcinoembryonic antigen(CEA)levels in smokers according to FEV 1.0% levels

*Differences tested by one-way factorial ANOVA and multiple comparison tests

低下に伴い，血清 CEA 値の上昇が認められた (p<0.05) (Fig . 1) が，好中球数，および喫煙本数には有意差は認められなかった．

考 察

一般的に喫煙者では非喫煙者に比較して%VC，FEV 1.0% を含めた呼吸機能の低下が報告されている^{5)~8)}．しかしながら，我々の検討では，非喫煙者群と喫煙者群間の%VC，FEV 1.0% 値に有意差は認められなかった．2 群間の%VC，FEV 1.0% 値に有意差が認められなかった理由としては，健常非喫煙者と健常喫煙者を比較するために対象の設定の段階で，胸部 X 線上，COPD を含めた胸部異常所見のある者，および呼吸機能検査にて%VC<80%，FEV 1.0%<70% の者も除外したことが考えられる．

しかしながら，%VC，FEV 1.0% 値と臨床血液データと間で施行された多変量解析では FEV 1.0% と血清 CEA 値との間には関連性が認められた (p=0.001)．このことより喫煙者群を血清 CEA 値正常喫煙者群と血清 CEA 値上昇喫煙者群に分けて，非喫煙者群と 3 群での比較検討を行ってみたところ，%VC 値には有意差はなかったが，FEV 1.0% 値は血清 CEA 値上昇喫煙者群において有意な低下が認められた (Table 3)．また，FEV 1.0% 値を 70~80% 群，81~90% 群，および 90% 以上の 3 群に分けて血清 CEA 値の変動を検討したが，FEV 1.0% 値の低下に伴い，血清 CEA 値の上昇があり (Fig . 1)，FEV 1.0% の低下に CEA が関与していることが示唆された．

また，%VC，FEV 1.0% 値と臨床血液データとの間で施行された多変量解析では，%VC 値は BMI と，FEV 1.0% 値は年齢，白血球，好中球，および喫煙本数との関連性も指摘された．しかしながら，BMI および年齢については 3 群間でその平均値に有意差は認められず，

%VC 値, FEV 1.0% 値の比較検討への影響は少ないと考えられた。また, 血清 CEA 値の場合と同様に FEV 1.0% 値別に, 好中球, および喫煙本数についても検討したが, いずれにも 3 群間で有意差は認められず, FEV 1.0% 値の変動に対して血清 CEA 値が最も影響を与えていることが示唆された。

喫煙者における血清 CEA 値の上昇¹²⁾や, 白血球および好中球数の増加を述べた報告⁵⁾⁻¹¹⁾は多いが, 我々は喫煙者での血清 CEA 値の上昇と好中球数の増加に関連性があることを報告した³⁾。喫煙者における白血球, および好中球の増加の原因としては, 喫煙により増加した血中ニコチンがカテコールアミン分泌を促し循環血液中に白血球を動員することや, 喫煙による慢性刺激を原因とした気管支の炎症が白血球, 特に好中球を動員することが考えられている^{10),11)}。また, 喫煙者では気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の好中球の増加, およびリンパ球の相対的減少¹²⁾が報告されており, 肺胞腔内の好中球の増加も確認されている。さらに喫煙者では BALF 中の CEA 値の上昇も報告¹³⁾されている。CEA は正常大腸粘膜のみならず, II 型肺胞上皮細胞にも存在し^{14),15)}, Ohwada ら⁴⁾は喫煙者の肺組織における気管支肺胞上皮細胞での CEA mRNA 発現の増加と, CEA が好中球に対する遊走能を有することを報告し, CEA が下気道への好中球の集積に関与している可能性を述べている。また, 好中球はマクロファージ¹⁶⁾と並び, プロテアーゼを産生する炎症性細胞であり, 喫煙による肺気腫発生に関与しているとされている¹⁷⁾。Sparrow⁷⁾や Care⁸⁾らは末梢血中の白血球増加が認められる喫煙者では呼吸機能が低下しており, 白血球増加が慢性閉塞性肺疾患のリスクファクターになりうる可能性を報告している。我々の検討では, 非喫煙者群に比較して喫煙者群では白血球の増加が観察されたが, 呼吸機能には有意差は認められなかった。また, 呼吸機能の低下が認められたのは血清 CEA 値上昇喫煙者群のみであり, 血清 CEA 値と FEV 1.0% 値の変動の間に関連性が観察された。これらの結果より末梢気道閉塞性病変の指標である $\dot{V}50$ および $\dot{V}25$ と血清 CEA 値の検討はできなかったが, 白血球数のみならず, 血清 CEA 値が慢性閉塞性肺疾患発症の指標になりうる可能性を示唆するものと思われる。将来的に血清 CEA 値上昇喫煙者群がどれくらいの期間をかけて慢性閉塞性肺疾患へ移行するののかどうかに関しては経時的観察が必要と考えられ, 今後の課題としたい。

謝辞: 稿を終わるに当たり, 貴重な健診者のデータをご提供いただいた株式会社日立製作所土浦健診センタ所長横井徹先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 服部修作, 川崎百合子, 遠藤一良, 他: 血中 CEA 値に影響を及ぼす因子についての一考察. 予防医学ジャーナル 1990; 251: 55-58.
- 2) 斎藤紀, 川越和子, 重信卓三, 他: 健康人の血清 CEA に与える性, 加齢, 喫煙の影響について. 広島医学 1983; 36: 950-955.
- 3) 柏原光介, 中村博幸, 木口俊郎, 他: 健常人における喫煙による血清 CEA 値の上昇と好中球の関連性の検討. 日胸疾会誌 1997; 35: 154-159.
- 4) Ohwada A, Takahashi H, Nagaoka I, et al: Effect of cigarette smoke on the mRNA and protein expression of carcinoembryonic antigen (CEA), a possible chemoattractant for neutrophils in human bronchoalveolar tissues. Thorax 1995; 50: 651-657.
- 5) 高橋敬治, 長内和弘: 喫煙と肺機能. 呼吸と循環 1990; 38: 17-25.
- 6) Bridges RB, Wyatt RJ, Rehm SR: Effect of smoking on peripheral blood leukocytes and serum antiproteases. Eur J Respir Dis 1985; 66: 24-33.
- 7) Carel RS, Tockman MS, Baser M: Smoking, leukocyte count, and ventilatory lung function in working men. Chest 1988; 93: 1137-1143.
- 8) Sparrow D, Glynn RJ, Cohen M, et al: The relationship of peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult men. Chest 1984; 86: 383-386.
- 9) Corre F, Lellouch J, Schwartz D: Smoking and leukocyte-counts results of an epidemiological survey. Lancet 1971; 18: 632-634.
- 10) Tell GS, Grimm RH Jr, Vellar OD, et al: The relationship of white cell count, platelet count, and hematocrit to cigarette smoking in adolescents: the Oslo youth study. Circulation 1985; 72: 971-974.
- 11) Friedman GD, Siegel AB, Seltzer CC, et al: Smoking habits and the leukocyte counts. Arch Environ Health 1973; 26: 137-143.
- 12) BAL cooperative group: Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison group. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 169-202.
- 13) Merrill WW, Goodman M, Matthay RA, et al: Quantitation of carcinoembryonic antigen in the lung lining fluid of normal smokers and nonsmokers. Am Rev Respir Dis 1981; 123: 29-38.
- 14) Tsutsumi Y, Onoda N, Misawa M, et al: Immunohistochemical demonstration of non-specific cross-reacting antigen in normal and neoplastic human tissue using a monoclonal antibody. Acta Pathol Jpn

- 1990 ; 85 : 97.
- 15) Abbona GC, Papotti M, Gugliotta P, et al : Immunohistochemical detection of carcinoembryonic antigen(CEA)in non- neoplastic lung diseases. *Int J Biol Markers* 1993 ; 8 : 240 - 243.
- 16) Takahashi H, Nukiwa T, Matsuoka R, et al : Carcinoembryonic antigen in bronchoalveolar lavage fluid in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Jap J Med* 1985 ; 24 : 236 - 243.
- 16) Hunninghake GW, Gadek JE, Fales HM, et al : Human alveolar macrophage-derived chemotactic factor for neutrophils. Stimuli and partial characterization. *J Clin Invest* 1980 ; 66 : 473 - 483.
- 17) Janoff A : Biochemical links between cigarette smoking and pulmonary emphysema. *J Appl Physiol* 1983 ; 55 : 285 - 293.

Abstract

The Relationship of Carcinoembryonic Antigen and Neutrophils to Pulmonary Function in Healthy Smokers

Kosuke Kashiwabara, Hiroyuki Nakamura, Koji Kishi, Toshio Kiguchi,
Hisanaga Yagyu, Katsuyuki Kobayashi and Takeshi Matsuoka

5 th Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College, 3 - 20 - 1 Ami, Inashiki, Ibaraki, 300 - 0332, Japan

We evaluated the relationship of carcinoembryonic antigen (CEA) and neutrophils to pulmonary function in healthy smokers. Smokers in whom levels of CEA were greater than 5.0 ng/ml (n=70) and in whom CEA levels were 5.0 ng/ml or less (n=693) had significantly higher mean concentrations of leukocytes and neutrophils than non-smokers (n=651) (leukocytes : $6,883 \pm 1,889/\text{mm}^3$ or $5,581 \pm 1,457/\text{mm}^3$ vs. $4,507 \pm 1,111/\text{mm}^3$, $p < 0.01$; neutrophils : $4,389 \pm 1,542/\text{mm}^3$ or $3,343 \pm 1,164/\text{mm}^3$ vs. $2,700 \pm 884/\text{mm}^3$, $p < 0.01$). Differences in the ratio of vital capacity to the predicted vital capacity (%VC) were not significant. In addition, the ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity (FEV 1.0%) in smokers with CEA levels greater than 5.0 ng/ml was decreased compared with smokers with CEA levels of 5.0 ng/ml or less and in non-smokers ($90.2 \pm 8.4\%$ vs. $93.3 \pm 6.7\%$ or $92.9 \pm 6.5\%$, $p < 0.01$). These results suggest that in healthy smokers high serum CEA levels are related to a decreased FEV 1.0%.