

氏 名 たけだ さとし
竹田 悟志

学位の種類 博士（医学）

報告番号 乙第 1618 号

学位授与の日付 平成 28 年 3 月 22 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）

学位論文題目

Clinical Utility of Procalcitonin for Differentiating between Cryptogenic
Organizing Pneumonia and Community-Acquired Pneumonia
(特発性器質化肺炎と市中肺炎の鑑別におけるプロカルシトニンの有用性の
検討)

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	渡辺 憲太郎
（副査）	福岡大学	教授	岩崎 昭憲
	福岡大学	教授	廣松 賢治
	福岡大学	准教授	高田 徹

内容の要旨

(背景)

日常診療では特発性器質化肺炎(cryptogenic organizing pneumonia, COP)と市中肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)の鑑別が問題となることがある。COPでは発熱、胸部X線異常陰影、白血球(WBC)上昇、C-reactive protein (CRP)上昇をきたすため臨床的特徴がCAPと類似している。COPの確定診断には気管支肺生検で肺胞腔内の滲出物が器質化された病変を認めることが必要である。しかし実臨床では重度の低酸素血症、全身状態不良、高齢、患者の同意が得られないなど様々な理由で気管支肺生検が施行できないこともしばしばある。プロカルシトニン(procalcitonin, PCT)は感染症と非感染性炎症性疾患の鑑別に有用なバイオマーカーであり、COPとCAPの鑑別においてもPCTが有用であるか検討する必要があると考えた。

(目的)

COPとCAPの鑑別におけるPCTの有用性を明らかにする。

(対象と方法)

症例

2012年4月から2014年12月に当科に入院したCOP16名と原因微生物を同定できないが、抗菌薬で軽快したCAP94名を後ろ向きに検討した。

本研究におけるCOPのエントリー基準は以下の4項目を満たした症例とした。①COPとして矛盾しないCT所見、②喀痰・気管支肺胞洗浄液の培養で原因菌を同定できない、③経気管支肺生検で肺胞腔内の滲出物が器質化された病変を認める、④ステロイド投与により胸部異常陰影が改善した。CAPのエントリー基準は以下の4項目を満たした症例とした。①院外で発症し、発熱、咳、胸痛、呼吸困難、聴診の肺雑音などのうち1つ以上認める、②胸部X線で急性肺炎に矛盾しない陰影を呈する、③入院時の喀痰、血液検査、尿検査で原因菌が同定されない、④抗菌薬で改善した。

方法

カルテより入院時のPCT、WBC、CRP、CTでの病変の広がり(入院24時間以内に施行した胸部CTで、肺炎陰影のみられる罹患区域数とした)、ADROP(A: Age, D: Dehydration, R: Respiration, O: Orientation, P: Pressure)スコアなどを、CAPとCOP症例で比較検討し、両者の鑑別に有用なパラメーターの抽出を試みた。ADROPスコアは日本呼吸器学会より提唱された市中肺炎の重症度を評価する指標であり、A(男性70歳以上、女性75歳以上)、D(BUN>21mg/dLまたは脱水の存在)、R(経皮酸素飽和度の低下、SpO₂<90%)、O(意識障害)、P(収縮期血圧<90mmHg)の場合各1点とし、合計スコアは0~5点である。COP症例にもADROPスコアを適用した。

統計解析

データは中央値(4分位)で表し、2群間の比較はマン-ホイットニーU検定、多変量解析はロジスティック回帰分析で行った。CTでの病変の広がりのカットオフ値はROC曲線解析で行った。P<0.05を有意差ありとした。

(結果)

対象患者はCOP16名(男性10名、女性6名)、CAP94名(男性62名、女性32名)であった。

COP と CAP における各検査値の中央値 (範囲) は以下のごとくであった。年齢: 77.0(69.0, 78.0)、74.5(69.0, 80.3)、PCT: 0.05(0.05, 0.07)ng/dL、0.27(0.11, 1.59) ng/dL、WBC: 8000(5700, 8200)/ μ L、9700(7500, 12800) / μ L、CRP: 6.28(1.34, 8.97)mg、9.83(5.49, 18.64) mg/dL、CT での病変の広がり: 8.0(7.0, 11.0)、4.0(2.0, 5.0)、ADROP: 1(1, 2)、2(1, 2)。

COP と CAP における上記パラメーターをマン-ホイットニーU検定で解析した。年齢(P=0.2286)、性別(P=0.5369)、PCT(P=0.0004)、WBC(P=0.0093)、CRP(P=0.0567)、CT での病変の広がり (P=0.0001) であった。

両群で有意差のあったパラメーターである PCT, WBC, CT での病変の広がりを用いてロジステック回帰分析を行ったところ、PCT(P=0.0229)、CT での病変の広がり (P=0.0030) が独立した COP の予測因子であった。COP と PCT が低値 (0.25ng/dL 以下) である CAP を鑑別する病変区域数を ROC 曲線解析で検討すると、病変区域数 7 を cut off とした場合に両者を最も良く鑑別できた (感度 85.7%、特異度 94.5%、AUC 下面積 0.945)。

(結論)

PCT の有意な上昇がなく CT での病変の広がり が 7 区域以上場合には CAP よりも COP を示唆すると考えられる。PCT は感染症と非感染性炎症性疾患の鑑別に有用なバイオマーカーであるが、COP と CAP の鑑別においても有用である。

審査の結果の要旨

日常臨床で頻繁に遭遇する CAP と COP は画像が酷似しており鑑別に苦慮する場合が多い。ことに PCT が上昇しない CAP は鑑別がさらに難しくなる。COP では PCT が上昇しないことが今回の検討で確認されたが、新たな知見として、PCT が上昇しない CAP と COP を鑑別するために CT での罹患区域数の差が有用であることも判明した。

COP の確定診断には気管支内視鏡検査で器質化肺炎を証明することが必要であるが、実臨床では様々な理由で施行できないこともしばしばある。血液検査(PCT)と胸部 CT(罹患区域数)は患者に侵襲の少ない検査であり、COP を疑う患者の診断及び治療適応を決定するのに有用である。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明確さ、審査委員との質疑応答は以下の通りである。

1. 斬新さ

PCT は感染症と非感染性炎症性疾患の鑑別に有用なバイオマーカーである。本研究は、日常診療で問題となる COP と CAP の鑑別において PCT の有用性を検討したことに斬新さがある。COP と CAP の鑑別における PCT の有用性を罹患区域数に注目して検討した論文はない。

2. 重要性

COP の患者の中でも全身状態の悪い患者では、経気管支内視鏡検査を行うことは困難である。今回の研究で有意であった因子(PCT と CT での病変の広がり)は、患者に侵襲の少ない検査であり COP を疑う患者の診断及び治療適応を決定するのに重要である。

3. 研究方法の正確性

本研究の対象はすべて福岡大学筑紫病院の患者であり、十分に蓄積された臨床データを用いることは正確性を担保している。PCT の測定は安定的に行うことができ、臨床データについては呼吸器内科医 2 名の厳重な判断の下にカルテから客観性のあるデータを使用した。

4. 表現の明瞭性及び結論

診療記録から抽出した臨床データはどの施設でも測定可能であり、それらを用いて医学統計の専門家が適切な統計手法を用いて導いた結論であり、表現も明確である。

5. 主な質疑応答

この発表に対して、審査委員から、主として次のような質問が示され、発表者より以下のような回答があった。

Q1: 病変の区域数はどのように評価したのか。

A: 全症例に施行した入院時の胸部 CT で肺野(右 10 区域、左 9 区域)に少しでも病変があれば陽性と判断した。

Q2: PCT は細菌感染時にどこで産生されるのか。

A: 全身の臓器／実質細胞で全身の臓器・組織でカルシトニン mRNA の発現が増強し PCT が産生され血中に分泌される(健常人では甲状腺の C 細胞で産生されるが、血中へは遊離されない。細菌感染症では TNF- α などの炎症性サイトカインが産生され、その刺激をうけて甲状腺だけでなく、単球や

マクロファージで多く産生されている。)

Q3: 細菌感染に PCT はどのような作用をするのか。

A: (PCT は免疫反応の調整物質である。細菌感染時にはケモカインとして作用し単球の遊走反応に影響を及ぼし、炎症反応の前段階に関係する炎症性サイトカインの誘導を行う。)

Q4: PCT が高値であるとなぜ予後が悪いのか。

A: PCT 値が大幅に上昇または継続的高値であれば臓器不全のリスクを伴う敗血症の存在を示す兆候であることが多い。PCT 値が直接予後に作用することはないが、死亡リスクの高い患者を早期に予想できるマーカーであるとはいえる。

Q5: 敗血症では PCT はどの程度上昇するのか。

A: PCT 2.0ng/mL 以上ではあれば、重症敗血症または敗血症性ショックへと病態が進展するリスクが高いことを示します。

Q6: PCT が上昇しない CAP は CT での病変の罹患区域数で鑑別できるということであるが、ウイルス性肺炎との鑑別はどのようにしたのか。

A: ウイルス性肺炎が今回の CAP 患者の中にも混在していた可能性は否定できないが、今回の研究では抗菌薬で改善した症例を CAP のエントリー基準にしており、ウイルス肺炎は除外されていると考えた。

Q7: COP は亜急性に発症するといわれているが、CAP と比較して診断に至るまでの日数に違いはないか。

A: 今回の検討に関する限り、診断に至った日数で両者を区別することは難しいと考える。

Q8: 続発性器質化肺炎にはウイルス感染の後に起こるものもあるか。

A: (一般的にあって) ある。

Q9: 胸部 CT では COP は両肺に浸潤影があることが多い。PCT が上昇している CAP は重症であり、両肺に浸潤影を認める場合も多いのでは。

A: 今回の研究では PCT が上昇している CAP は検討の対象としていない (PCT が上昇している CAP の罹患区域数を検討していない)。

Q10: COP は移動性陰影を認めるため CT での病変区域数は検査のタイミングにもよっても変化するのではないか。

A: CT 検査のタイミングによっても病変区域数は変わる。最初に肺炎を疑う場合、CT 検査の後に抗菌薬で治療を開始するが、改善がなければ、次に COP を疑い CT 撮影を再度することになっている。

Q11: 病変が軽度の場合、CT で罹患区域を厳密に決定するのは難しそうに思えるが。

A: 少しでも病変があれば罹患区域と判断した。

以上の内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確さ、表現の明確さ、及び質疑応答の結果を踏まえ、審査員で討議の結果、本論文は学位論文に値すると評価された。