

氏名	みやざき ひろゆき 宮崎 浩行		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第 1735 号		
学位授与の日付	平成 30 年 10 月 4 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	Comprehensive analysis of prognostic factors in hospitalized patients with pneumonia occurring outside hospital: Serum albumin is not less important than pneumonia severity assessment scale (院外発症肺炎の入院患者の予後因子の網羅的分析:血清アルブミン値は肺炎重症度指数の重要度に勝るとも劣らない)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	高田 徹
	(副査) 福岡大学	教授	鍋島 茂樹
	福岡大学	准教授	石井 寛

## 内容の要旨

### 【目的】

本研究は、肺炎の予後に影響を及ぼすと以前に報告された因子を網羅的に分析することにより、院外発症肺炎の 30 日死亡率に最も関連する要因を解明することを目的とした。

### 【対象と方法】

予後に関連すると考えられるデータを、2010 年から 2016 年に入院した全ての院外発症肺炎 (CAP, NHCAP) 患者のカルテおよび胸部 X 線写真からレトロスペクティブに調査した。主要アウトカムは入院から 30 日の死亡とした。肺炎の診断は 2 人の呼吸器内科医によって行われた。肺炎陰影の拡がりは、胸部レントゲン写真の各肺野を上下の区域に分割し、陰影を認める区域の数を数えた。最初の抗菌剤投与は、日本呼吸器学会のガイドラインに基づいて選択された。評価項目は性別、年齢、肺炎のカテゴリー (CAP または NHCAP)、肺炎の重症度 (PSI または A-DROP)、BMI、血清アルブミン、PCT、白血球数、CRP、肺炎陰影の拡がり、合併症、肺炎の原因病原体であった。結果の分析は、ロジスティック回帰分析、ROC 曲線を用い、30 日死亡に関連する要因を分析した。2 群間の死亡率の差は、Mann-Whitney U 検定を用いた。

## 【結果】

全症例は 534 例、男性が 338 例、女性が 196 例であった。53 例(9.9%)が入院 30 日以内に死亡していた。平均年齢は 76.2 歳。市中肺炎が 317 例、59.4%、介護関連肺炎が 217 例、40.6%であった。合併症としては慢性呼吸器疾患、糖尿病が多く、病原体としては肺炎球菌が最も多く認められた。30 日以内の死亡に関連性のある項目の単変量解析では、年齢、PSI、ADROP、肺炎の種類、BMI、入院時血清アルブミン濃度、入院 1 週間以内のアルブミン最低値、入院時 PCT、最初の 1 週間の PCT の最高値、CRP、肺炎陰影の拡がり、悪性腫瘍の有無、認知症の有無、肝疾患の有無が関連性ある可能性を示していた。この中で、年齢、悪性腫瘍の有無、肝疾患の有無は PSI や ADROP の項目の中に含まれているため、検討から除外し、残った肺炎のカテゴリー、BMI、入院時血清アルブミン濃度、入院 1 週間以内のアルブミン最低値、入院時 PCT、CRP、肺炎陰影の拡がり、認知症の有無と肺炎の重症度 (PSI) との 30 日死亡に関する多変量解析を行なった。その結果、BMI、入院時血清アルブミン濃度、肺炎陰影の拡がり、入院 1 週間以内のアルブミン最低値の 4 項目が 30 日死亡の予後予測因子であることが確認されたが、特に入院時血清アルブミン濃度、入院 1 週間以内のアルブミン最低値の 2 項目がオッズ比が最も低く、予後との関連性が高いと考えられた。同様の検討を PSI のかわりに日本国内のみで用いられる ADROP を用いて多変量解析を行なった。その結果 BMI、入院時血清アルブミン濃度、肺炎陰影の拡がり、悪性腫瘍の有無、入院 1 週間以内のアルブミン最低値が 30 日死亡の予後予測因子であることが確認された。PSI での検討と同様に入院時血清アルブミン濃度、入院 1 週間以内のアルブミン最低値の 2 項目がオッズ比が最も低く、予後との関連性が高いと考えられた。多変量解析で有意だった因子で ROC 曲線による解析を行うと、AUC 値は入院時アルブミン値、最初の 1 週間の最低アルブミン値で高く、この 2 項目が 30 日以内の死亡の予測に最も関連性が高いと考えられた。PSI をさらに細かく分類し、多変量解析で有意であった項目に関して予後の分析を行った。これまで、入院時血清アルブミン値で予後の予測をした報告はあるが、BMI、肺炎陰影の拡がりのそれぞれを加えて検討した初めての報告である。PSI に加えて、入院時アルブミン、最初の 1 週間の最低アルブミン値、BMI、肺炎の拡がりの 4 項目のデータをそれぞれ加えることでより細かな予後予測が可能になると考えられ、さらに PSI に代えて ADROP で同様の検討を行なったが、PSI での検討と同様に 4 項目それぞれを加えることで、より細かな予後予測が可能になると考えられた。

## 【結論】

血清アルブミンは院外発症肺炎の入院患者の 30 日死亡率を予測するのに肺炎重症度指数(PSI)より優れていた。

## 審査の結果の要旨

本論文は、肺炎の予後に影響を及ぼすと以前に報告された因子を網羅的に分析することにより、院外発症肺炎の30日死亡率に最も関連する要因を解明することを目的とした。結論として、血清アルブミンは院外発症肺炎の入院患者の30日死亡率を予測するのに肺炎重症度指数(PSI)より優れていた。

本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確さ、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

これまで、肺炎の重症度と予後に関する報告はあるが、本論文では、肺炎の重症度に加え、入院時のアルブミン値、入院後1週間以内の最低アルブミン値、BMI、肺炎陰影の拡がりを加え、肺炎の予後を検討した点が斬新であると考えられる。

### 2. 重要性

肺炎の予後が早期に予測できることで、早めの治療戦略が立てられ、予後の改善に寄与できるという点が重要である。

### 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、同一施設のデータが用いられ、肺炎の判定には複数者による判定がなされ、正確性が担保されている。分析には適切な統計学的検討が加えられている。

### 4. 表現の明確さ

全体に平易な英文で、データも過不足なく揃えられており、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、以下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 「誤嚥性肺炎」に関してはどのような定義を考えていますか？

A 今回の検討は、カルテから情報を得るという手段でしたので、カルテに記載されていれば、そのまま「誤嚥性肺炎」と致しました。

Q2 1週間以内にアルブミンが低下するというのは興味深いデータですが、これは誤嚥が疑われ絶食などにするというのが、この理由でしょうか？

A 入院後1週間でアルブミン値が下がる理由は、入院当初は発熱などにより脱水傾向になるため、実際のアルブミン値より高くなり、その後ある程度輸液などを負荷して落ち着いた状態になると、アルブミン値が下がるのではないかという指摘を査読の段階で受けました。このため、入院後1週間のアルブミン値を検討に加えました。

Q3 今回の結果を踏まえて、栄養状態をよくするというようなことはされていますか？

A いえ、まだ行っておりません。アルブミン値を上げれば予後は良くなりそうですので、アルブミンの点滴をするなどの方法はありますが、保険上の問題などもあって、今後の検討課題だと思います。

Q4 アルブミンのカットオフ値が入院時のアルブミン値と入院後1週間以内の最低アルブミン値で違っていました。その違いはどうしてでしょう？

A カットオフ値は、統計学的手法なのですが、それぞれの因子毎にROC曲線を描き、そのsensitivityとspecificityのオッズ比を計算し、そのオッズ比が最も高い値をカットオフ値としております。

Q5 入院後1週間以内のアルブミン値は必ず下がりますか？

A はい、必ず下がります。0.5(g/dL)程度は下がります。

Q6 肺炎のカテゴリーとはどういう意味ですか？

A 今回の検討は、院外発生肺炎ですので、その中でCAPまたはNHCAPという意味です。

Q7 肺炎の拡がりというのは、どのように分類するのですか？

A 肺を左右および上下に分けて計4つにしてそのいくつを占めるかで1-4と定義しています。

Q8 病原菌との関連の検討はいかがですか？

A 今回の検討では行っておりません。

Q9 我々は、アルブミンを必ず測定したりしないのですが、今回の検討ではどれぐらいの割合で入院時、入院後1週間以内のアルブミン値を測定しますか？

A ほぼ全例で測定しております。

Q10 本論文で採用されている肺炎の重症度評価指標である A-DROP は現在の敗血症の定義に用いられている qSOFA スコアと内容的に重複があります。つまり、入院時のバイタルサインが敗血症状態に準ずるかどうかが、その時の重症度を示唆するものです。したがって、初期治療がうまくいけば、必ずしも生命予後には反映しないものと思われれます。また pulmonary severity index (PSI) は過去の文献より、低い死亡率を示す群の予測因子として優れ、class I, II でも実際には入院が必要な例がある程度、存在することが示されています。一方、アルブミンは身体の予備能を示す指標です。以上のことを勘案すると 30 日の生命予後に関しては、アルブミンの低値が生命予後と最も相関するのは妥当な結果とも思われますが、どの様に考えておられますか。

A 同様の印象をもっています。

Q11 プロカルシトニンは上昇傾向、下降傾向というような、傾向が大切なような気がしますが。

A 私も具体的数値よりも、「傾向」が大切だと思います

Q12 PSI は悪くなくても、実際には悪くなる肺炎患者はいます。PSI などだけで重症度をみるだけではなく、ある程度外来などでアルブミンをルーチンに測定したほうが良いということですね？

A はい、そうだと思います。

Q13 肺炎患者を診た時に、良くないと考えるアルブミン値はどれぐらいでしょうか。

A やはり 3.0g/dL だと思います。今回の検討で明らかにこの値を境にして予後に差が出ました。

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