

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	赤 羽 順 平
論文審査担当者	主 査 関 島 良 樹 副 査 今 村 浩 ・ 小 泉 知 展 ・ 菊 地 利 明
<p>論文題目</p> <p>Blood urea nitrogen-to-serum albumin ratio and A-DROP are useful in assessing the severity of <i>Pneumocystis pneumonia</i> in patients without human immunodeficiency virus infection</p> <p>(血中尿素窒素/血清アルブミン比およびA-DROPはヒト免疫不全ウイルス感染のない患者のニューモシスチス肺炎の重症度を評価するために有用)</p> <p>(論文の内容の要旨)</p> <p>【背景】 ニューモシスチス肺炎 (<i>Pneumocystis pneumonia</i>: PcP) は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染に関連する最も深刻な日和見感染症の1つである。PcP 予防と高活性抗レトロウイルス療法の導入により、HIV 感染患者における PcP (HIV-PcP) の発生率と死亡率が低下した。対照的に PcP の発生率は、HIV 感染のない患者 (非 HIV-PcP) で増加している。死亡率は HIV-PcP 患者と非 HIV-PcP 患者でそれぞれ 10%~20%と 19.6%~60%と報告され、非 HIV-PcP 患者の予後は不良であるが、非 HIV-PcP の予後因子は確立されていない。ただし、肺泡気-動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂) 高値、乳酸脱水素酵素 (LDH) 高値、血中尿素窒素 (BUN) 高値、血清アルブミン (Alb) 低値、Pneumonia Severity Index (PSI) 高値は、非 HIV-PcP の予後不良との関連が報告されている。BUN 高値と Alb 低値は、市中肺炎患者の予後不良因子でもあり、さらに BUN / Alb 比高値は市中肺炎による死亡率の有用なマーカーとされている。ただし BUN / Alb 比の有効性は、非 HIV-PcP 患者では評価されていない。A-DROP は日本呼吸器学会によって提案された市中肺炎の重症度を評価するためのスコアリングシステムであるが、以前の報告では、A-DROP が非 HIV-PcP の重症度を過小評価している可能性があることが示唆され、非 HIV-PcP 患者の予後因子として確立されていない。本研究では、非 HIV-PcP 患者の予後因子を特定することを目的とした。また、PSI よりも単純なスコアリングシステムである A-DROP と市中肺炎患者に有用な BUN / Alb 比を非 HIV-PcP 患者における予後予測因子と考え、その有効性を評価した。</p> <p>【方法】 長野県内の5施設 (信州大学医学部附属病院、長野市民病院、南長野医療センター篠ノ井総合病院、長野赤十字病院、諏訪赤十字病院) において2003年1月から2019年5月までに、非 HIV-PcP と診断された患者を対象とし、診療録を用いて非 HIV-PcP 患者の予後因子を後方視的に解析した。本研究の治療結果は、治療開始から30日以内の非 HIV-PcP 患者の全死因死亡で評価した。30日死亡率に関連する予後因子は、多重ロジスティック回帰分析によって評価し、受信者動作特性 (ROC) 曲線は、30日死亡率を推定する予後因子の能力を評価するために使用した。</p> <p>【結果】 症例は全102例で、患者背景は年齢中央値69.5歳 (22-88歳)、男性55例 (53.9%)、女性47例 (46.1%)、基礎疾患は自己免疫疾患46例 (45.1%)、造血器悪性腫瘍19例 (18.6%)、固形癌18例 (17.7%)、その他19例 (18.6%) であった。基礎疾患に対しては34例 (33.3%) がコルチコステロイド単独、53例 (52.0%) は免疫抑制剤、生物学的製剤、抗腫瘍薬などの他の薬剤と組み合わせたコルチコステロイドで治療され、15例 (14.7%) はコルチコステロイドなしで治療されていた。本検討における非 HIV-PcP 患者の30日死亡率は20.5% (21例/102例) であった。</p> <p>生存群と比較して、非生存群は Alb が有意に低く (2.2 g/dL vs. 2.8 g/dL, p = 0.002)、年齢 (75歳 vs. 67歳, p = 0.019)、PcP 発症時のコルチコステロイド投与量 (25 mg/日 vs. 15 mg/日, p = 0.001)、A-aDO₂ (194.6 Torr vs. 64.3 Torr, p = 0.001)、A-DROP スコア (3 vs. 1, p < 0.001)、LDH (525 IU / L vs. 374 IU / L, p = 0.001)、BUN (31.5 mg / dL vs. 20.0 mg / dL, p = 0.004)、および BUN / Alb 比 (16.0 vs. 7.1, p = 0.002) が有意に高値であった。</p>	

多重ロジスティック回帰分析により、BUN / A1b 比 (OR 1.060; 95%CI 1.006-1.117; p = 0.029) が 30 日死亡率と独立して関連していた。

BUN、A1b、BUN / A1b 比および A-DROP の ROC 曲線を使用して、非 HIV-PcP 患者の 30 日死亡率を推定する予後因子の能力を評価した。曲線下面積 (AUC) は、BUN 0.702 (95%CI 0.577-0.826)、A1b 0.715 (95%CI 0.598-0.833)、BUN / A1b 比 0.719 (95%CI 0.594-0.844)、A-DROP 0.76 (95%CI 0.659-0.860) であった。ROC 曲線から A-DROP スコアが 30 日死亡率を推定する能力の最も高い予後因子であった。

【考察】以前の報告では、BUN 高値と A1b 低値は市中肺炎および非 HIV-PcP 患者の予後不良因子とされている。肺炎患者はしばしば脱水状態になり、腎臓による尿素の再吸収が増加し、また低 A1b 血症は全身性の炎症と栄養不良を反映していると考えられる。本研究でも非生存群は生存群よりも有意に BUN 高値と A1b 低値であった。既報では BUN / A1b 比は市中肺炎、院内肺炎、誤嚥性肺炎患者の死亡率を予測するための有用なマーカーとされ、本研究でも BUN / A1b 比の上昇が、非 HIV-PcP 患者の 30 日死亡率と有意に関連していた。BUN と A1b は一般的に測定される生化学的マーカーでもあり、また本研究の ROC 曲線の結果から、非 HIV-PcP 患者の予後を予測する上で BUN または A1b 単独よりも BUN / A1b 比は優れており、BUN / A1b 比の有用性が示唆された。

既報で A-DROP スコアは非 HIV-PcP 患者の重症度を過小評価していると報告されているが、本研究では治療開始時の A-DROP スコア上昇に伴い 30 日死亡率が増加し、A-DROP スコアは生存群よりも非生存群の方が有意に高値であった。A-DROP スコアは、多変量解析で統計的有意性に達しなかったが、ROC 曲線から 30 日死亡率を推定する能力の最も高い予後因子であった。したがって、A-DROP は非 HIV-PcP 患者の重症度分類と予後評価に有用となる可能性がある。

【結論】非 HIV-PcP 患者では、BUN / A1b 比高値は死亡リスクの独立した予後因子であり、A-DROP は重症度の分類に有用である。