



Evaluation of urinary desmosines as a noninvasive diagnostic biomarker in patients with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-06-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大山, 吉幸 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3183

博士(医学) 大山 吉幸

論文題目

Evaluation of urinary desmosines as a noninvasive diagnostic biomarker in patients with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)

(特発性 pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)患者における非侵襲的な診断用バイオマーカーとしての尿中デスモシンの検討)

論文の内容の要旨

[はじめに]

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) は上葉優位な分布を示し、病理学的に線維弾性症 (fibroelastosis) を呈する稀な間質性肺炎である。現時点において確定診断には外科的肺生検を要するが、外科的肺生検は難治性気胸や急性増悪等の合併症のためにしばしば困難である。デスモシンは成熟弾性線維における架橋構造の分解産物であり、血液等の他の体液と比較して尿中で高濃度に検出される。慢性閉塞性肺疾患(COPD)は肺の弾性線維の消失が一つの特徴であり、COPD 患者において尿中デスモシンが高値を示すという報告がある。PPFE においては弾性線維が著明に増加していることから、尿中デスモシンが PPFE 患者で上昇している可能性が考えられた。

[目的]

PPFE 患者において尿中デスモシンが診断に有用なマーカーであるかを検討する。

[方法]

この研究は浜松医科大学の倫理委員会にて承認され(承認番号: Hamamatsu 24-103)、また UMIN 臨床試験登録システムに登録された (UMIN ID:UMIN000014045)。生検で確定診断された PPFE 患者 14 名を前向きに登録した。比較対象として年齢を一致させた健常者 14 名と、COPD 患者 24 名や特発性肺線維症(IPF)の患者 24 名を前向きに同様に登録した。被験者からスポット尿を採取し、尿中デスモシン濃度を液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS/MS)を用いて測定し、PPFE 患者と、IPF や COPD の患者及び健常人と比較した。またデスモシン濃度によって PPFE 患者と他の群との判別が可能かどうか判定するために、receiver operating characteristic (ROC) 解析を行った。あわせて性別や年齢、Body Mass Index(BMI)、喫煙歴といった臨床情報や、血液検査、肺機能検査、6 分間歩行試験等の臨床パラメーターとの関連も検討した。

[結果]

4 群間で年齢に有意差はみとめなかったが、PPFE 患者は COPD や IPF の患者と比較して、有意に女性や never smoker の割合が多く、また BMI が低値であった。尿中デスモシン濃度は健常人や COPD 患者、IPF 患者と比較して、PPFE 患者において有意に高値を示した(それぞれ、健常人 17.4、COPD 8.0、IPF 28.6、PPFE 48.4 ng/mg

creatinine)。ROC 解析では cut-off 値 28.0 ng/mg にすると、PPFE 患者と健常人は感度 92.9%、特異度 100%で識別可能であった(AUC 0.956)。また同様に cut-off 値 29.2 ng/mg とすると、PPFE 患者と IPF 患者を感度 85.7%、特異度 54.2%で識別可能であった(AUC 0.702)。一方で PPFE 患者における尿中デスモンシン濃度は肺機能検査所見や重症度等のパラメーターのいずれとも相関を示さなかった。

[考察]

弾性線維は肺の弾性収縮力に必要であるが、過剰な弾性線維は呼吸運動を抑制し、肺の硬化と関連する。弾性線維の沈着は PPFE のみならず、IPF でもみられるが、以前に我々は IPF 患者において弾性線維の多い患者は予後不良であることを報告し、また PPFE 患者は IPF 患者よりも弾性線維が 2 倍以上あることを示した。成熟した弾性線維の架橋構造はマクロファージや好中球から分泌されるマトロプロテアーゼ(主に MMP-9、-2)やエラスターゼによってデスモンシンに分解されるため、PPFE における非侵襲的診断に有用である可能性がある。

本研究で PPFE 患者は、健常人、COPD や IPF の患者と比較して尿中デスモンシン濃度が高値であることが初めて示された。とくに IPF 患者よりも高値を示したことは、以前の病理学的検討の結果と合致する。また ROC 解析では尿中デスモンシン濃度によって健常人、IPF 患者と PPFE 患者を高い感度、特異度をもって識別可能であることが示された。それゆえ、高い尿中デスモンシン濃度の特徴的な臨床所見や画像所見を組み合わせることで、外科的肺生検を実施せずに PPFE の診断が可能になるかもしれない。

本研究において、PPFE 患者の尿中デスモンシン濃度は動脈血酸素分圧(PaO₂)や努力性肺活量(%FVC)、一酸化炭素肺拡散能(%DLco)といったパラメーターおよび一般的な間質性肺炎の重症度と有意な相関はみとめなかった。また、研究期間が短かったため予後予測のバイオマーカーとして評価することはできなかった。上記の結果から、PPFE 患者における尿中デスモンシンは、予後の予測よりも診断用のバイオマーカーとして有望であると考えられた。我々の知る限り、本研究は PPFE における尿中デスモンシン濃度の上昇を示した初めての報告であり、PPFE の診断に有用な可能性が示唆された。

本研究にはいくつか限界が存在する。1 つ目は生検で確定診断された PPFE 患者が少数であることである。難治性気胸等の合併症のリスクもあることから日常臨床においては外科的肺生検を躊躇することが多い。また PPFE という疾患の希少性も影響していると思われる。2 つ目は試験期間が短いため、尿中デスモンシン濃度と予後との関連は不明であることである。より大規模で縦断的な研究によってこれらの問題が解決されるかもしれない。

[結論]

本研究では外科的肺生検で確定診断された PPFE 患者の尿中デスモンシン濃度を LC-MS/MS を用いて測定し、健常人及び COPD、IPF 患者と比較して高値であることが示された。現行のガイドラインにおいては PPFE の診断においては外科的肺生検が

必須であるが、難治性気胸などの合併症の発生が懸念される。尿中デスモンシン濃度に特徴的な臨床像・画像所見を組み合わせることによって、外科的肺生検をせずにPPFEが安全かつ正確な診断が可能になるかもしれない。より大規模な研究でこれを検証していく必要があると思われる。