

研究実施計画書

細菌性市中肺炎、非細菌性市中肺炎、急性非感染性炎症性肺実質疾患の鑑別におけるプロカルシトニン測定 of 臨床的有用性に関する研究

研究責任者：福岡大学筑紫病院呼吸器内科 永田忍彦

作成年月日 2016年12月24日(Ver. 1.0)

2017年1月10日(Ver. 1.1)

2017年3月8日(Ver. 1.2)

①研究の背景

市中肺炎は我が国はもちろん、世界中で死亡の主要な原因となっている(1)。市中肺炎患者は発熱、胸部レントゲン写真での浸潤陰影、白血球やCRPの上昇を示すが、特発性器質化肺炎、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺炎などの急性非感染性炎症性肺実質疾患も同様な所見を呈し、鑑別に難渋することも少なくなく、本来抗菌薬投与を必要としない急性非感染性炎症性肺実質疾患患者に対して抗菌薬投与がしばしば投与されている。必要のない抗菌薬投与は抗菌薬の耐性化や副作用などの臨床的諸問題を引き起こすため、避けるべきであるが、そのためには市中肺炎と急性非感染性炎症性肺実質疾患を鑑別することが必須である。

プロカルシトニン[®]は全身細菌感染症で特異的に上昇するバイオマーカーであり、細菌感染症と非細菌性炎症性疾患の鑑別に用いられている(2-4)。従って、プロカルシトニンを用いることにより、市中肺炎と急性非感染性炎症性肺実質疾患を鑑別できる可能性が考えられる。我々は、プロカルシトニンとCTにおける陰影の拡がりの組み合わせが市中肺炎と特発性器質化肺炎の鑑別に有用であることを報告しており(5)、Kolditz[®]も市中肺炎と器質化肺炎の鑑別におけるプロカルシトニンの有用性を報告している(6)。

②研究の目的および意義

本研究の目的は、細菌性市中肺炎、非細菌性市中肺炎、急性非感染性炎症性肺実質疾患におけるプロカルシトニン、白血球、CRP、病変の拡がり、重症度を比較し、前記3疾患の鑑別におけるプロカルシトニン測定の臨床的有用性を明らかにすることである。その結果、非感染性炎症性疾患における不要な抗菌薬使用を削減、ステロイドの適正症例への投与が期待される。

③患者、方法

2012年4月から2016年12月の期間に福岡大学筑紫病院呼吸器内科に入院した患者で退院時主病名が市中肺炎、特発性器質化肺炎、器質化肺炎、特発性肺線維症急性増悪、間質性肺炎急性増悪、薬剤性肺炎、好酸球性肺炎、急性間質性肺炎となっている全ての症例のカルテと胸部レントゲン、CT画像を後ろ向きに調査する。(解析予定症例数 292 例)

特発性器質化肺炎、器質化肺炎、特発性肺線維症急性増悪、間質性肺炎急性増悪、薬剤性肺炎、好酸球性肺炎、急性間質性肺炎を急性非感染性炎症性肺実質疾患とする。市中肺炎と急性非感染性炎症性肺実質疾患の診断は2名の呼吸器内科医にて再評価する。市中肺炎は発熱、咳、痰、胸痛、呼吸苦、呼吸音の異常の診断の中1つ以上があり、胸部レントゲン写真上急性肺炎として矛盾しない所見を呈するものと定義する。血液、良質喀痰より有意な細菌が検出された症例、尿中肺炎球菌・レジオネラ抗原陽性の症例を細菌性市中肺炎とし、βラクタム抗菌薬にて軽快した症例も細菌性市中肺炎疑いとして、細菌性市中肺炎に

含める。日本呼吸器学会が提唱した異型肺炎の臨床所見に合致し、マイコプラズマ、クラミドフィラ IgM 抗体陽性の症例を非細菌性市中肺炎とする。急性非感染性炎症性肺実質疾患については、細菌感染の合併症例を除外するため、抗菌薬投与無効でステロイドで改善した症例、あるいは気管支肺胞洗浄液がリンパ球あるいは好酸球有意で、病原体が検出されなかった症例を選択する。特発性器質化肺炎として矛盾しない組織所見、CT 所見を呈し、ステロイドで改善した症例を特発性器質化肺炎とする。特発性肺線維症急性増悪は IPF Clinical Research Network Investigators consensus の基準に合致するものとする。薬剤性肺炎は薬剤性肺炎として矛盾しない CT 所見を呈し、被疑薬剤に対するリンパ球刺激試験が陽性であった症例とする。好酸球性肺炎は好酸球性肺炎として矛盾しない CT 所見を呈し、気管支肺胞洗浄液で好酸球増多が認められる症例とする。急性間質性肺炎は CT にて急性発症の両側浸潤陰影を認め、その原因が明らかでないものとする。これら症例のカルテから入院時のプロカルシトニン、白血球、CRP を検索、入院 24 時間以内に撮影された胸部レントゲン写真における浸潤陰影の拡がり、CT 画像における浸潤陰影が見られる区域数を 2 名の呼吸器内科医で検討する。胸部レントゲンにおける浸潤陰影の拡がりは各肺野を 2 分割し、浸潤陰影の拡がりの合計に合致する分割肺野数とする。市中肺炎の重症度は日本呼吸器学会ガイドラインの A-DROP システムで評価し、急性非感染性炎症性肺実質疾患も A-DROP システムを当てはめて評価する。細菌性肺炎、非細菌性肺炎、急性非感染性炎症性肺実質疾患の 3 疾患群での検査値、病変の拡がり、重症度を比較し、各疾患群の特徴を明らかにする。3 群間の比較は Kruskal-Wallis test で行い、有意の場合 Mann-Whitney U test で有意差検定を行う。各パラメーターの cut off 値は receiver operating characteristic(ROC)曲線解析を行い求める。

④研究期間

病院長許可日～2018年3月31日

⑤倫理的事項

(1)症例の保護

本臨床研究に関する研究者は、ヘルシンキ宣言に従って本研究を実施する。
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守する。

(2)個人情報の取扱い

研究対象者のデータから氏名等の個人情報を削除し、代わりに新しく符号または番号を付ける「連結可能匿名化」を行う。研究対象者との符号または番号を結びつける対応表は筆記による紙媒体として、福岡大学呼吸器内科医局内で鍵をかけた状態で厳重に保管する。個人情報責任者は、永田忍彦とする。

⑥研究対象者に生ずる負担及び予測されるリスク、利益

後ろ向き研究であり、研究対象者に新たに生ずる負担はない。個人情報保護を厳重に行うことで、リスクはない。利益も特でない。

⑦研究に関する資料・情報の保管および廃棄の方法

本研究にかかる記録（診療情報、検査データ、試験実施計画書）は、本研究の終了から 5 年間福岡大学呼吸器内科医局内で鍵をかけた状態で厳重に保管し、その後裁断して廃棄する。

⑧研究期間の長への報告内容および方法

研究責任医師により、研究実施状況及び資料の保管状況を年 1 回、研究が終了した場合にも研究責任者より研究期間の長に文書で報告する。

⑨資金源及び利益相反について

本研究の実施に際し特別な資金の提供を受けておらず、試験の計画、実施、報告において試験の結果の解釈に影響を及ぼすような利益相反は存在しない。

⑩インフォームド・コンセントを受ける手続き等（情報公開）

本研究は、自らの研究期間において保有している既存情報を用いて実施するものであり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針第 5 章第 12 の 1(2)イ」に該当し、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないと判断されるが、研究に用いられる情報の利用目的を含む当該研究についての情報を研究対象者等に通知又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障しなければならない。

そのため、本研究では、福岡大学医の倫理委員会で承認の得られた文書を福岡大学筑紫病院臨床研究支援センター及び呼吸器内科ホームページ、院内に掲示して研究内容を告知し、個人データ使用の拒否を希望された場合にはそれを受け入れる。拒否された場合にも決して患者が不利益を受けないものとする。

研究終了後、速やかにその成果をまとめ、医学雑誌や学会等に発表する。

⑪研究の実施体制（研究責任者）および研究対象者からの相談先

研究責任者：呼吸器内科教授 永田忍彦

緊急連絡先：福岡大学筑紫病院呼吸器

〒818-8502 福岡県筑紫野市俗明院 1-1-1

Tel: 092-921-1011（代表）

⑫参考文献

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 2): S27-S72.
2. Goros CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000; 181: 176-180.
3. Christ-Crain M, Mueller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 451-460.
4. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DPM, van Gorp ECM. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect* 2010; 60: 409-416.
5. Satoshi Takeda, Nobuhiko Nagata, Hiroyuki Miyazaki, Takanori Akagi, Taishi Harada, Masaru Kodama, Shinichiro Ushijima, Takashi Aoyama, Kentaro Wakamatsu, Masaki Fujita, Kentaro Watanabe. Clinical utility of procalcitonin for differentiating between cryptogenic organizing pneumonia and community-acquired pneumonia. *International Journal of Clinical Medicine*, 2015;6: 372-376
6. Kolditz M, Halank M, Schulte-Hubbert B, Höffken G. Procalcitonin improves the differentiation between infectious and cryptogenic / secondary organizing pneumonia. *J Infect* 2012; 64: 122-124.