氏　　名	隈部（くまべ）　綾子（あやこ）
学 位 の 種 類	博士　(医学)
学 位 記 番 号	乙第　803 号
学位授与年月日	令和　3 年　6 月　16 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	結核性腹膜炎の診断における腹水アデノシンデアミナーゼの有用性に関する研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授　山　田　俊　幸 (委　員) 教授　山　口　泰　弘　　准教授　間　藤　尚　子

論文内容の要旨

1　研究目的

大学病院における総合診療科は、原因不明の様々な症状から診断をつけるという役割を担うことがある。主な最終診断に結核や悪性リンパ腫があり、患者の状況によっては確定診断のための生検の侵襲が高く、診断に難渋することや、検査の結果が出るまでに時間を要し、その結果、診断にも時間がかかることも少なくない。

結核性腹膜炎は様々な臨床症状を呈し、腹水の抗酸菌培養や結核菌 polymerase chain reaction（PCR）の陽性率が低いことから、診断が難しい。そこで本研究では、腹水 adenosine deaminase（ADA）の診断精度(感度、特異度)を算出し、その有用性について検討することを目的とした。

2　研究方法

2006 年 1 月から 2015 年 12 月の 10 年間に、自治医科大学附属病院の小児科を除く診療科に入院した患者のうち、腹水 ADA を測定した患者の腹水検査の結果(ADA 値、一般検査、微生物検査、細胞診)、最終診断、診断根拠、転帰を診療録より後ろ向きに抽出した。また可溶性インターロイキン(IL)-2 レセプターは悪性リンパ腫をはじめ、様々な疾患で高値をとることから、本研究においても解析対象とした。これらのデータを元に、腹水 ADA の結核性腹膜炎における感度、特異度、有用性を検討した。腹水 ADA のカットオフ値は過去の文献を参考に 40 IU/L とした。結核性腹膜炎の診断根拠は、病理学的所見、細菌学的所見、臨床所見を組み合わせて判断した。

3　研究成果

10 年間に腹水 ADA を測定された患者は 181 人であった。患者の年齢は 18 歳～85 歳であり、中央値は 62 歳であった。男性が 55.2%であった。98.9%が日本人であった。181 人のうち、腹水 ADA 値が 40 IU/L 以上であったのは 15 人であり、中央値(範囲)は 87.2 IU/L(44.0-176.1 IU/L)であった。ADA が上昇していた患者のうち、8 人(53.3%)は結核性腹膜炎、4 人(26.7%)は悪性リンパ腫、2 人(13.3%)は細菌感染を伴う癌性腹膜炎、1 人(6.7%)はクラミジアによる骨盤内炎症性

疾患であった。 結核性腹膜炎の患者においては全員 ADA が上昇しており、ADA が上昇していなかった患者は、4 人が悪性リンパ腫、28 人は癌や腹膜中皮腫関連であった。残りは肝硬変、低アルブミン血症や SLE などであった。

これらの結果から、本研究における腹水 ADA の結核性腹膜炎に対する感度は 100%、特異度は 96%であり、陽性的中率は 53.3%、陰性的中率は 100%であった。結核性腹膜炎患者のうち、腹水の抗酸菌塗抹検査、PCR 検査が陽性になったのは 0 人であり、8 人中 2 人(25%)で抗酸菌培養が陽性であった。患者の転帰として、8 人中 6 人(75%)が治癒もしくは改善を得られ、1 人が死亡、1 人は通院中断により転帰不明であった。

腹水 ADA が上昇していた患者のうち、結核性腹膜炎以外には、悪性リンパ腫が最も多かった。悪性リンパ腫患者のうち、腹水 ADA 上昇群では、75%(3 人)が T 細胞系、25%(1 人)が B 細胞系であり、死亡率は 100%であった。一方、非上昇群では B 細胞系が 75%(3 人)、T 細胞系が 25%(1 人)で、死亡率は 50%であった。

結核性腹膜炎の腹水 ADA の中央値(範囲)は、81.75 IU/L(44.0-176.1 IU/L)で、悪性リンパ腫の患者の腹水 ADA の中央値(範囲)は、60.8 IU/L(45.5-157.9 IU/L)であった。また可溶性 IL-2 レセプターは、結核性腹膜炎の患者では、中央値(範囲)は 6, 815 U/mL(6, 500-12, 800 U/ml)であり、悪性リンパ腫の患者では、中央値(範囲)は 8, 090 U/mL(3, 250-17, 900 U/mL)であった。

腹水 ADA を測定された悪性腫瘍の患者 40 人のうち、ADA が上昇していたのは 6 人(15%)であり、4 人は悪性リンパ腫、2 人は細菌感染を伴う癌性腹膜炎であった。卵巣癌と診断された患者(n = 4)の 25%(n = 1)で腹水 ADA の上昇がみられた。

4　考察

結核性腹膜炎は、検査の感度が低いことや、多彩で非特異的な臨床症状を呈することから診断が難しい。腹水の抗酸菌塗抹や培養の感度は、非常に低く、抗酸菌培養については、陽性化までに時間を要する点も問題である。外科的な腹膜生検は培養陽性率や病理学的な診断に有用と言われているが、患者の状態によっては、侵襲が高く、施行できないこともある。過去の文献では、結核性腹膜炎の診断における腹水 ADA の感度・特異度はそれぞれ、100%・97%と報告されており、本研究においても同様の結果であった。しかし、陽性的中率が 53.3%と低いことに注意が必要である。すなわち、腹水 ADA の上昇がみられた場合、結核性腹膜炎のほかに、悪性腫瘍を想起すべきであると考えられた。

腹水の ADA 上昇が見られた 15 例のうち、診断根拠が臨床所見のみであった 1 例を除いて、ADA 上昇かつリンパ球優位の細胞分画を指標として再評価したところ、腹水 ADA 上昇かつリンパ球優位の細胞分画(異形細胞を除く)であった場合、結核性腹膜炎における感度 85.7%、特異度 100%、陽性的中率 100%、陰性的中率 87.5%と、 陽性的中率は上昇した。ただし、リンパ球優位の腹水の際に ADA が検査されやすい可能性があることから、 本研究の選択バイアスの影響が出やすくなることに注意が必要である。

ADA は T 細胞の増殖や分化の活動性を反映していると言われており、T 細胞の ADA 活性は B 細胞のおよそ 10 倍高いと言われている。本研究では、悪性リンパ腫の病型による ADA 上昇の傾向については確認できなかったが、ADA が上昇していた悪性リンパ腫患者においては死亡率 100%であり、病勢を反映している可能性はあると考える。

結核性腹膜炎では腹水 ADA と血清可溶性 Il-2 レセプターともに上昇を認め、悪性リンパ腫では 50%で腹水 ADA の上昇を、100%で血清可溶性 IL-2 レセプターの上昇を認めた。従って、可溶性 IL-2 レセプターも結核性腹膜炎と悪性リンパ腫の鑑別に用いることはできない。症例数が少ないため断定は困難だが、 腹水 ADA が上昇していた悪性リンパ腫患者では、腹水に異型細胞の出現及び細胞診陽性所見を得られていたことから、悪性リンパ腫と結核性腹膜炎の鑑別の際には、腹水 ADA の上昇に加え、細胞分画や細胞診の結果を加味すると有用であると考える。

5　結論

カットオフ値を 40 IU/L とした場合、 腹水 ADA の結核性腹膜炎における感度はきわめて高いが、陽性的中率は低い結果であった。腹水 ADA のみでの確定診断は困難であるが、腹水 ADA 上昇の患者をみた場合、結核と悪性リンパ腫を主に想起すべきで、また、これらは臨床症状や検査特性にも類似点が多いことから、診断する際は慎重な判断が必要であるが、腹水 ADA の上昇に加え、細胞分画や細胞診の結果を加味すると両者の鑑別に有用であると考える。本研究および先行研究のいずれにおいても、腹水抗酸菌塗抹や培養検査、結核菌 PCR 検査の陽性率はきわめて低いため、患者の状況に応じて腹膜生検を考慮することが必要である。また、悪性リンパ腫における腹水 ADA の上昇の有無をみると、ADA 上昇がみられた患者では予後が悪く、ADA が病勢を反映している可能性があるため、可能な限り早期に確定診断を行い、治療につなげていくことが臨床医に求められる。

論文審査の結果の要旨

結核性腹膜炎は様々な臨床症状を呈し，腹水の抗酸菌培養や核酸検査（結核菌 PCR）の陽性率が低いことから診断に難渋することがある。本研究では，腹水 adenosine deaminase （ADA）に着目し、その診断有用性を評価した。なお ADA の有用性については既に海外での報告がいくつかあり、本研究は本邦の一施設の患者を後ろ向きに検討することにより ADA の有用性を検証するという立場である。

抽出された対象は、2006 年 1 月から 2015 年 12 月の 10 年間に，自治医科大学附属病院の小児科を除く診療科に入院した患者のうち，腹水 ADA が測定されていた 181 人である。これらにつき、最終診断、他検査所見を検討した。なお、ADA の陽陰性判断のカットオフ値は海外でも用いられている 40IU／L とされた。

ADA 陽性であったのは 15 人で、内訳は結核が 8 人、悪性リンパ腫が 4 人、その他が 3 人であった。結核は全例が陽性であったため腹水 ADA の結核性腹膜炎に対する感度は 100%，特異度は 96%，陽性的中率は 53．3%，陰性的中率は 100%であった。

以上より、結核性腹膜炎の診断における ADA の有用性が示された。なお、同じく ADA が陽性となる可能性がある悪性リンパ腫との鑑別については、血清可溶性 IL2 受容体測定でも困難で慎重な判断が必要と考察された。

結核性胸膜炎においては ADA 測定の意義はほぼ確立されていること、結核性腹膜炎におけ

る先行論文から、本研究の結果はある程度は予想されたことではあるが、適切な調査でそれを証明した意義は高く、英文誌にも掲載されたことから、審査員一同、学位論文に値するとの見解で一致をみた。ただし、若干の追加検討（特に、細胞分画などの検査所見）を加えることで同症の診断に役立つ可能性が高くなるのではとの意見が出たため、学位論文の修正を要請した。

試問の結果の要旨

試問に応えて主に考察部分が修正された。

後ろ向きの検討で、かつ例数も少ないことから特異度 100%と言い切れるかについては適切に記述した。また腹水の細胞分画（リンパ球優位）を指標に加えることで結核性腹膜炎の診断効率が上がることが示された。IGRA についての結果も追加されたが、施行数が少なく一定の見解を導くことは困難であった。

以上、審査員の試問に適切に応えていると評価された。地域で総合診療医として活動する中で行われ、臨床医に教育的示唆を与える実践的研究であると評価され、審査員一同、学位に値する研究と判断した。