肺炎患者におけるサッカリンテストの 重回帰分析を用いた検討

渡辺 好明, 武市 政之

Multiple Regression Analysis of Saccharin Test in Patient with Pneumonia

Yoshiaki Watanabe, M.D. and Masayuki Takeichi, M.D.

Department of Internal Medicine, Kamo Hospital, Aichi

To study the mucociliary transport system in patients with pneumonia saccharin test was performed. Sixty percent of patients with abnormality of saccharin test both at admission and recovery and with abnormality of mucociliary transport system required over 2 weeks to recover from pneumonia. This rate in these patients was significantly high in comparison with that (14%) in the other patients ($P < 0.05$).

By multiple regression analysis the result of saccharin test was found to be the most significant factor among other factors such as age, underlying respiratory diseases, history of smoking, and CRP.

Key words : 肺炎, サッカリンテスト, 粘液線毛輸送, 重回帰分析

緒 言

気道は外界に直接通じている器官であるため外からの塵埃, 有毒ガス, 細菌などの暴露にさらされている。そのために気道には種々の防御機構が発達している。なかでも粘液線毛輸送系(以下 MCT 系と略す)は, 鼻, 副鼻腔から細気管支に至るまでの気道表面の大部分を覆っている線毛細胞と線毛上の粘液の働きにより異物を除去する機構であり, 宿主防衛に重要な役割を果たしていると考えられている。

呼吸器疾患における気道の MCT 系については数多くの研究がなされている¹⁾。また MCT 系の気道感染時における変化についての報告もあるが²⁾, 肺炎患者の急性期における MCT 系の変化については, 方法論的にも臨床応用できる検査法が少なく報告が少ない。

この報告では, ヒトの MCT 系のスクリーニング検査として有用性が認められているサッカリンテスト(以下 ST と略す)を肺炎患者に施行してその病態との対比検討を行った。

肺炎患者の病態については, 種々の因子が複雑に関与しているものと考えられる。このような各種の因子を同時に分析評価する方法として, 重回帰分析法, 主成分分析法などの多変量解析法が医学の諸分野においても応用されている³⁾。この報告では ST の結果を病態の 1 つの要因と考え, 他の因子と同時に分析評価するために重回帰分析法を用いて検討した。

方 法

対象となった肺炎患者は 61 名, 男性 31 名, 女性 30 名, 年齢は 14 歳より 88 歳まで, 平均 45 ± 18 歳である。肺に基礎疾患のない患者 (I 群とする) は 44 名であり, 肺に基礎疾患のある患者 (II 群とする) は 17 名 (慢性気管支炎 7 名, 気管支喘息 6 名, 気管支拡張症 3 名, リウマチ肺臓炎 1 名) である。対照として 19 名の健常者 (18 歳

厚生連加茂病院内科

別刷請求: 〒471 愛知県豊田市元城町3-17

厚生連加茂病院内科 渡辺好明

投稿受付: 1988年5月27日

表1 肺炎患者におけるST：肺に基礎疾患のないI群と基礎疾患のあるII群の対比, マイコプラズマ肺炎におけるST

ST	入院時 → 改善時	I 群	II 群	計
A 群	正常 → 正常	24(6)	6	30
B 群	異常 → 正常	11(1)	5	16
C 群	正常 → 異常	4(1)	1	5
D 群	異常 → 異常	5	5	10

() マイコプラズマ肺炎

より88歳)にSTを施行した。

STはAndersenら⁴⁾の方法に基づいて施行した。鼻鏡下にサッカリン顆粒(径約2mm)を両側下鼻甲介前端におき、約30秒の間隔で嚥下運動をさせ甘味を感じるまでの時間(nasal clearance time: NCT)を測定した。多量の鼻汁、鼻閉のある患者は検査対象から除外した。

肺炎患者にSTを施行した時期は入院時と肺炎の改善時である。肺炎の経過観察は胸部X線写真, CRPを週1回以上施行することにより行い, 肺炎の改善は胸部X線写真での異常陰影の消失, CRPの陰性化, 臨床症状の消失のうち2者以上をもって判定した。

結 果

健常者19名のNCTの平均は, 13.5 ± 6.7 分であった。この結果はこれまでの報告^{5,6)}とほぼ一致しており, 以後これまでの報告と同様NSTが20分以上のときST異常とした。

肺炎患者におけるSTの結果は, 表1のように入院時と改善時の結果によりA群よりD群まで4群に分類して検討した。STが入院時, 改善時ともに正常なA群が49%, ST改善時に正常化したB群が26%, ST改善時に悪化したC群が8%, 入院時, 改善時ともにSTが異常であったD群が16%であった(表1)。

II群においては, STが入院時において59%が異常であり, そのうち半数が改善時に正常化した。一方I群においても入院時にはSTが36%で異常となり, そのうち69%は改善時に正常化した。改善時に異常化した例も14%あった。I群とII群の間には推計学的な有意差はなかった。

マイコプラズマ抗体価(PA法)の4倍以上の

図1 肺炎患者におけるST：CRPとSTの対比

図2 肺炎患者におけるST：胸部X線写真とSTの対比

上昇により診断されたマイコプラズマ肺炎は8例であったが, 他の肺炎患者と比較して一定の傾向はなかった(表1)。

肺炎における炎症の程度の指標としてCRPを用い, STと炎症の程度とを対比検討した。A, B, C, D各群のCRPが4+以上の症例はそれぞれ37%, 63%, 0%, 30%であった。入院時CRPが4+以上の症例ではSTの異常が54%に認められ, 4+未満でも49%に認められた(図1)。

肺炎を起こした部位とSTを比較検討した結果, STに異常を示すB, C, D群ではA群と比

較して左側の肺炎が多い傾向が認められた。上中葉の肺炎では49%，下葉の肺炎では55%にST異常が認められたが有意差はなかった（図2）。

肺炎の改善とSTについて比較検討した結果，D群では肺炎の改善に2週間以上を要する症例が60%あり，A群13%，B群13%，C群20%に比較して有意に（ $P<0.05$ ）高率であった（図3）。

図3 肺炎患者におけるST：改善日数とSTの対比

表2 肺炎の改善と各種の要因についての χ^2 検定結果

肺炎の改善		2週間未満	2週間以上	χ^2 検定
年齢	70歳未満	45	10	N.S.
	70歳以上	3	3	
基礎疾患	I 群	38	6	$P>0.05$
	II 群	10	7	
喫煙歴	無	32	5	N.S.
	有	16	8	
CRP	4+未満	30	7	N.S.
	4+以上	18	6	
ST	ABC群	44	7	$P<0.05$
	D群	4	6	

表3 肺炎の改善について考慮した要因に与えた点数と肺炎の改善を予測する重回帰分析結果

要 因	与 え た 点 数		偏回帰係数	t 値
Y 肺炎の改善	2週間未満= 0, 2週間以上= 1			
X ₁ 年齢	70歳未満= 0,	70歳以上= 1	0.10	0.58
X ₂ 基礎疾患	I 群= 0,	II 群= 1	0.16	1.35
X ₃ 喫煙歴	無= 0,	有= 1	0.11	1.04
X ₄ CRP	4+未満= 0,	4+以上= 1	0.10	1.03
X ₅ ST	ABC群= 0,	D群= 1	0.38	2.77*

R=0.50, F値=3.71*, * $P<0.05$

これまでの結果でSTは肺炎の改善に要する時間と関係が深いことが認められたため，肺炎の改善に関係すると考えられる他の因子である年齢，肺の基礎疾患の有無，喫煙歴の有無，炎症の程度（CRP）とSTを肺炎の改善について比較検討した。

II群では，肺炎の改善に2週間以上要する症

例が41%でありI群の14%に比較して有意に（ $P<0.05$ ）高率であった。またST異常が続くD群では60%の症例で肺炎の改善に2週間以上を要しABC群全体の14%に比較して有意に（ $P<0.05$ ）高率であった（表2）。

χ^2 検定での各種の因子を同時に考慮し，各因子の重みを比較するために肺炎の改善を予測す

る重回帰式を算出した。肺炎の改善を目的変数 Y とし, 説明変数を X_1 : 患者の年齢, X_2 : 肺の基礎疾患の有無, X_3 : 喫煙歴の有無, X_4 : CRP, X_5 : ST としておのおのに表3のように点数を与え数値化した結果得られた式は,

$$Y = +0.10X_1 + 0.16X_2 + 0.11X_3 + 0.10X_4 + 0.38X_5 + 0.02$$

である。

重回帰式の有意検定は分散分析による分散比 (F 値) を求め行ったが, 重相関係数 $R = 0.50$, F 値 $= 3.71$ で推計学的に有意 ($P < 0.05$) であった。予測式の結果最も有意であった因子は ST であった。(表3)。

考 案

MCT 系は気道の防御に重要な役割を果たし, 呼吸器疾患の病態に深く関与していると考えられている。たとえば上気道病変である慢性副鼻腔炎と下気道病変である慢性気管支炎, 気管支拡張症などの合併する症例は副鼻腔気管支症候群 (sinobronchial syndrome: SBS) と呼ばれ, エロゾル吸入シネシンチグラフィの異常も報告され, その発症の成因に上下気道の共通の防御機構である MCT 系の障害の関与が推定されている⁷⁾。

肺感染症における気道 MCT 系の変化については, 数多くの研究がなされている。ラット気管支炎モデルにおける検討では, 線毛運動数の減少, 線毛運動方向やその不規則性が報告されており⁸⁾, 気道分泌液についても, 細菌性気管支炎, 肺炎において分泌の増加や, 粘液のレオロジー特性の変化などが報告されている⁹⁾。しかしながら MCT 系は, 気道線毛と気道分泌液の両者の協調運動によって営まれており, いずれかの異常によっても異物除去機能の低下の原因となるばかりか, 喀痰をホモゲナイズしただけでも輸送機能の低下するという報告は粘液の存在する状態そのものが本系にとって極めて重要であることを示している⁵⁾。さらに MCT 系にとってどのような粘液の物理学的性状が最適であるかはいまだ明らかではない。

臨床的な MCT 系の評価方法としてはラジオアイソトープで標識されたヒト血清アルブミン溶液を超音波ネブライザーで吸入させ, 肺内か

らの放射能分布を連続的に測定して気道の MCT 系を測定するエロゾル吸入シネシンチグラフィが施行されている。この方法により, 気道感染を繰り返すことが多い閉塞性肺炎患者においてはすべての症例において MCT 系の異常が認められたと報告されている¹⁰⁾。肺炎患者にこの方法を用いて MCT 系の検討を行った報告はないようであり, 肺炎の急性期での施行は特に病変部位での評価が困難であると思われる。

サッカリンテストは, Andersen らによって 1974 年考案された検査法である⁴⁾。この報告では, 気道上におかれた^{99m}Tc で標識されたテフロン of the 動きにより測定された気管・気管支クリアランスと ST との相関があることを示し, ST が気道の MCT 系の測定に有用であることを示した。さらに Rutland ら¹¹⁾ は同一個体において鼻腔と気管の線毛打周波数にも相関が認められることから, ST は単に鼻腔だけでなく気管・気管支の MCT 系を反映する可能性を示唆した。

本法の利点は, 簡便, 非侵襲的で放射線被曝がないというばかりではなく¹²⁾, 数10回と分岐し立体的に拡がり, しかも各レベルでの線毛輸送速度が異なる気管支を用いず, 構造が単純なためより正確に MCT 機能を把握できる鼻腔を用いるという利点がある⁵⁾。

私たちの調べ得た範囲においては, これまで肺炎患者における ST の経時的な変動の報告はなく, 肺炎の病態にとっては ST の変動が病気の原因であるのか結果であるのかははっきりしないが, 今回の私たちの報告で, 肺に基礎疾患のない症例にも肺炎罹患時に ST の変動が認められたこと, ST の変動があるが本来は ST が正常で MCT 系に異常がないと考えられる A, B, C 群と, ST の異常が持続し MCT 系の障害が推測される D 群の間に肺炎の改善に関して差が認められたことは興味ある結果であると思われる。

しかしながら, 鼻粘膜の MCT 系と気管支の MCT 系が必ずしも相関しないこと, 副鼻腔炎の合併する気道疾患でのみ ST が異常を示すという報告¹³⁾ もあり, 今回の ST の結果を臨床的に解釈するに際しては慎重にならざるをえない。つまり, 肺炎罹患時には鼻炎などの

上気道感染を合併することは臨床上周知の事実であり、感冒罹患時にはSTが異常を示すことはPedersenらによる報告¹⁴⁾にも認められ、またウイルス感染時においては、呼吸器症状が改善して1週間以上してもMCT系が改善されないという報告¹⁵⁾もあるからである。

さらに、細菌性の急性気管支炎や肺炎では、気管粘膜上皮が破壊的な変化をきたすこと、インフルエンザA、マイコプラズマ感染によっても線毛上皮が破壊されることが報告されており¹⁶⁾、下気道のみにおける器質的变化によるMCT系の異常は、鼻腔を用いるSTでは検出できないであろう。肺内においても病変部位のMCT系と非病変部位のMCT系を別々に検討してゆく必要があるかもしれない。すでに気管支拡張症患者におけるエロゾル吸入シネシンチグラフィでは、気管支拡張部分でのみ特徴的な異常が認められたという報告が認められる¹⁷⁾。

最後に、臨床病態の解析に際しては種々の要因が複雑に関与していることが多く、それらを同時に考慮して検討する必要から多変量解析法が用いられてきている。最近ではパーソナルコンピュータの普及にもより、比較的簡単にその手法を応用できるようになってきた。今回の私たちの報告でも、肺炎の改善に関する重回帰式を導くことによって、肺炎の治りやすさにひとつの客観性を持たせ、各因子の重みを比較することができたことは多変量解析法の有用性を示すものと考えた。

ま と め

肺炎患者61名に入院時と改善時にサッカリンテストを施行し、肺炎の病態との対比検討を行った。サッカリンテストが入院時、改善時ともに異常を示した症例では、その他の症例に比して肺炎の改善に日数を要した。肺炎の改善日数に関して各種の要因を重回帰分析法を用いて比較検討した結果、サッカリンテストが最も有意な因子であった。これらの結果は、MCTが肺炎の病態に深く関与していることを示唆するものと思われた。

稿を終わるにあたり、御指導をいただいた名古屋

大学第2内科山本健市先生、山川内科山川育夫先生に深謝します。本論文の要旨は、第39回日本気管食道科学会総会および第28回日本胸部疾患学会にて発表した。

文 献

- 1) Wanner, A.: Clinical aspects of mucociliary transport. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 116: 73-125, 1977.
- 2) Laurenzi, G.A., and Guarneri, J.J.: Effects of bacteria and viruses on ciliated epithelium. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 93: 134, 1966.
- 3) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学—生命表法の解説—, 蟹書房, 東京, 1982.
- 4) Andersen, I., Camner, P., Jensen, P.L., Philipson, K., and Proctor, D.F.: Comparison of nasal and tracheobronchial clearance. *Arch. Environ. Health*, 29: 290-293, 1974.
- 5) 山川育夫, 鈴木留美, 高木健三, 龍華一男: 粘液線毛輸送系による異物排除機構. *日胸疾会誌*, 19: 935-940, 1981.
- 6) 坂倉康夫, 鶴飼幸太郎, 山際幹和, 村井須美子, 堀みどり, 三吉康郎: ヒト鼻腔の粘液纖毛機能. *日耳鼻*, 83: 1592-1599, 1980.
- 7) 三上理一郎: 副鼻腔と呼吸器疾患—とくにびまん性汎細気管支炎の病因について. *日内会誌*, 76: 1376-1384, 1987.
- 8) Iravani, J., and Van As A.: Mucous transport in the tracheobronchial tree of normal and bronchitis rats. *J. Pathol.*, 106: 81, 1968.
- 9) 長岡 滋: 喀痰学, 羊土社, 東京, 1987.
- 10) 井沢豊春, 蝦名昭男, 手島健夫, 今野 淳, 平野富男: 気道粘液線毛系と肺感染症. *臨床医*, 9: 88-93, 1983.
- 11) Rutland, J., and Cole, P.: Mucociliary clearance and ciliary beat frequency in cystic fibrosis compared with sinusitis and bronchiectasis. *Thorax*, 36: 654-658, 1981.
- 12) Stanley, P., MacWilliam, L., Greenstone, M., Mackay, I., and Cole, P.: Efficacy of a saccharin test for screening to detect abnormal mucociliary clearance. *Br. J. Dis. Chest*, 78: 62-65, 1984.
- 13) 滝沢敬夫, 川上雅彦, 川田 博, 玉置 淳, 岡沢光芝, 工藤 律, 安井修司, 片山道夫: 粘液線毛輸送系. *呼と循*, 32: 767-775, 1984.
- 14) Pedersen, M., Sakakura, Y., Winther, B., Brofeldt, S., and Mygind, N.: Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds. *Eur. J. Respir. Dis.*, 64: 355-364, 1983.
- 15) Lourenco, R.V., Stanley, E.D., Gatmaitan, B., and Jackson, G.G.: Abnormal desposition and clearance of inhaled particles during upper

日気食会報, 40 (1), 1989

- respiratory and viral infection. J. Clin. Invest., 50 : 62, 1971.
- 16) Spencer, H.: Pathology of the Lung, p.117, Pergamon Press, Oxford England, 1968.
- 17) 井沢豊春, 手島健夫, 平野富男, 蝦名昭男, 今野 淳: 放射性エアロソール吸入肺シネシンチグラフィー序説. 核医学, 18 : 167-173, 1981.