

胸水診断における新たなアルゴリズムの確立

皿 谷 健

杏林大学医学部 第一内科学（呼吸器内科）

【背景】

胸水貯留を呈する疾患は多様であるが、肺炎随伴性胸水/膿胸、悪性胸水、結核性胸膜炎は最も鑑別を要する疾患である。我々のこれまでの報告では、肺炎随伴性胸水/膿胸は胸水中のADA/LDHの強い相関を持った連続した病態であること、胸水量の増加（胸部CT上で30mm以上）やsplit signの存在は肺炎随伴性胸水よりも膿胸のリスク因子であることを明らかにしてきた¹⁾。悪性胸水も胸水中のADA/LDHの強い相関があり、胸水中のCEAが肺炎随伴性胸水/膿胸との鑑別に有用であることを報告してきた²⁾。一方、結核性胸膜炎は胸水中のADA/LDHの相関はないが、ADA高値が唯一の鑑別点であることが多い。これらの3つの病態はいずれも大量胸水を呈することがあるが、その正確な機序は不明である。胸腔において“血管透過性に関わるサイトカイン（TGF- β , VEGF）が胸水量に最も関与する”，という仮説をもとにこれらの3つの病態を主体に炎症性マーカーであるIL-8を含めて検討した。

【目的】

肺炎随伴性胸水/膿胸、悪性胸水、結核性胸膜炎の胸水中のサイトカイン測定（TGF- β , VEGF, IL-8）を行い、鑑別診断における有用性を検討する

【方法】

研究方法：2016年12月から2017年3月までの間に同意を得られた患者の胸水49検体のTGF- β , IL-8, VEGFを測定した。また胸水量、画像所見との関連も検討した。X-p上の胸水量は期間分岐部、横隔膜のライン、及び両者の中間線でscore1 (mild), 2 (moderate), 3 (severe)と定義した (Fig A)。Split sign及びhemi-split signは筆者らの過去の報告に準じた¹⁾。統計学的解析は χ^2 乗検定、

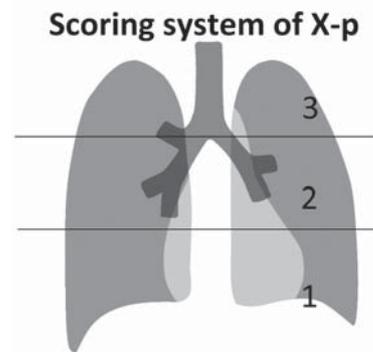


Fig. A

マンホイットニー検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

Clinical characteristics of 49 patients with pleural effusion (Table1)

試験期間の間に49検体の胸水の解析を行った。CRF/CHF (chronic renal failure/chronic heart failure) は7症例、MPE (malignant pleural effusion) は15症例、TBPE (tuberculous pleural effusion) は4症例、Empyemaは11症例、PPE (parapneumonic effusion) は7症例であった (Table1) 各疾患群の性別、基礎疾患は同等であったが、年齢はCRF/CHFはMPEやPPEに比して有意に高かった (Table1)。

Assessment of the total amount of pleural effusion (Fig. B) (Table2)

各病態における胸水量の比較を胸部X-pを用いて行ったところ (Table2), mild群はMPEやEmpyemaが他疾患より多い傾向にあった (MPE vs CRF/CHF, $p=0.02$), (Empyema vs CRF/CHF, $p=0.013$), (Empyema vs PPE,

Table1 Clinical characteristics of 49 patients with pleural effusion

	All patients	CRF/CHF	MPE	TBPE	Empyema	PPE	<i>p</i> value
Number of patients	49	7	15	4	11	7	
Age	75 (63–82)	85 (80–90) abc	72 (65–79) ac	61 (45–83)	73 (60–78)	68 (60–83) b	<i>p</i> <0.05
Male	27 (55.1)	4 (57.1)	7 (46.7)	3 (75)	8 (72.7)	5 (71.4)	NS
Comorbidity							
Lung cancer	12	0	12	0	0	0	<i>p</i> <0.001
adenocarcinoma	8	0	8	0	0	0	<i>p</i> =0.007
squamous carcinoma	4	0	4	0	0	0	NS
Other malignancy							
Cancer originated other organs	3	0	3	0	0	0	NS
Lymphoma	1	0	0	0	0	1	NS
Emphysema	2	0	0	0	2	0	NS
Idiopathic interstitial pneumonia	2	0	1	0	0	1	NS
Old TB	2	1	1	0	0	0	NS
NIDDM types	6	2	1	0	1	2	NS
CKD	5	2	0	0	1	2	NS

Abbreviation: CRF: chronic renal failure, CHF: chronic heart failure, CKD: chronic kidney disease, NIDDM: non-insulin dependent diabetes mellitus, MPE: malignant associated pleural effusion, PPE: parapneumonic effusion, TB: tuberculosis, TBPE: tuberculous pleuritis. Data are expressed median (range)

^a *p*=0.002: CRF/CHF vs MPE, ^b *p*=0.026 CRF/CHF vs PPE, ^c *p*=0.003 CRF/CHF vs MPE

Table2 Total amount of pleural effusion on chest X-p by scoring model

	All patients	CRF/CHF	MPE	TBPE	Empyema	PPE	<i>p</i> value
Number of patients	49	7	15	4	11	7	
Amount of PE on chest X-p							
mild	18	6 ^{de}	4 ^e	1	2 ^{df}	5 ^f	<i>p</i> <0.05
moderate	19	0 ^{abc}	8 ^a	3 ^b	6 ^c	2	<i>p</i> <0.05
severe	7	1	3	0	3	0	NS

Abbreviation: PE: pleural effusion, CRF: chronic renal failure, CHF: chronic heart failure, MPE: malignant associated pleural effusion, PPE: parapneumonic effusion, TBPE: tuberculous pleuritis,

^a *p*=0.022: CRF/CHF vs MPE, ^b *p*=0.024: CRF/CHF vs TBPE, ^c *p*=0.038: CRF/CHF vs Empyema, ^d *p*=0.013: CRF/CHF vs Empyema,

^e *p*=0.02: CRF/CHF vs MPE, ^f *p*=0.049: Empyema vs PPE

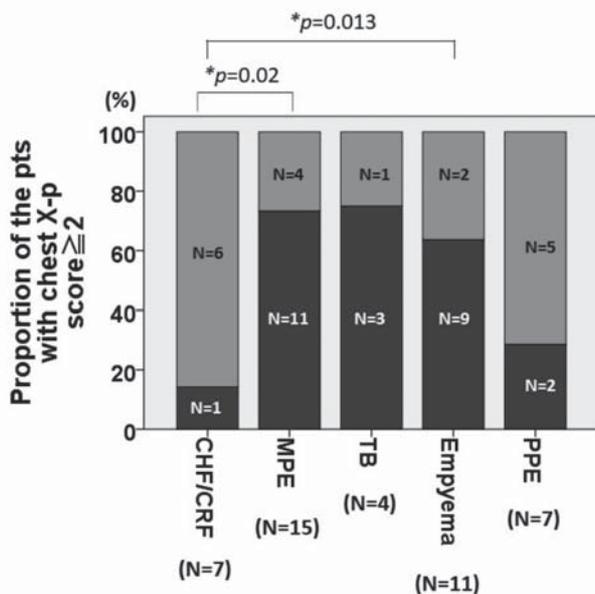


Fig. B

p=0.049)。一方で moderate は MPE, TBPE, Empyema 群が同様に多い傾向にあり (CRF/CHF vs MPE, *p*=0.022), (CRF/CHF vs TBPE, *p*=0.024), (CRF/CHF vs Empyema, *p*=0.038) severe 群は同様であった。胸部 X-p 上で score2 以上を占める割合を各群で比較すると MPE と Empyema が CHF/CRF より優位に高かった (MPE vs CHF/CRF, *p*=0.02) (Empyema vs CHF/CRF, *p*=0.013)

Proportion of hemi-split or split sign positive patients

胸部 CT で hemi-split sign または split sign を呈した症例の割合を比較した。Empyema が 72.7% (n=8) と最も多く, CHF/CRF, MPE と比して有意に高いことが判明した (CHF/CRF vs Empyema, *p*=0.004) (MPE vs Empyema, *p*=0.001) (Fig. C)

Laboratory findings of pleural effusion and serum data

胸水の生化学的データは, 総細胞数や LDH は Empyema

で高く、ADAはTBPEで、CEAはMPEで高いことが確認された (Table3)。興味深いことに胸水中のLDH、ADAはMPEとEmpyema/PPE群のみで有意に強い相関を認めた (MPE; $r=0.648$, $p=0.009$), (Empyema/PPE;

$r=0.978$, $p<0.001$)。

また胸水LDH/ADA ratioはMPE, Empyema/PPEで有意に他疾患 (CHF/CRF, TBPE) よりも高値であった (Table4) 胸水中の好中球数のパーセンテージは、Empyema群で高値であった (Empyema vs CHF/CRF, $p=0.001$), (Empyema vs MPE, $p=0.001$), (Empyema vs TBPE, $p=0.026$), (Empyema vs PPE, $p=0.06$)。

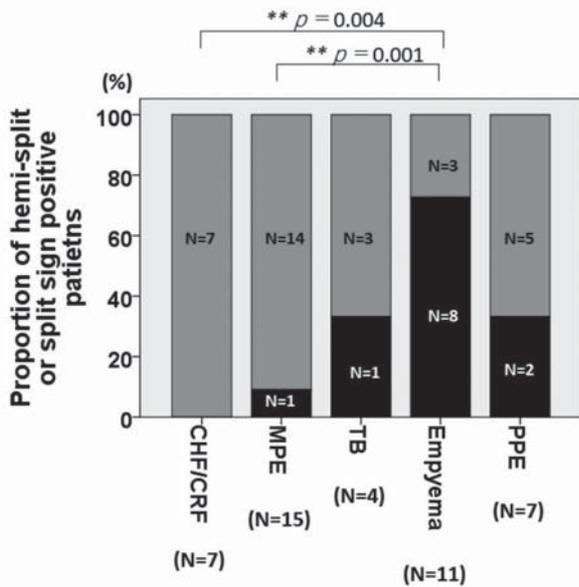


Fig. C

Detection of IL-8, VEGF, and TGF- β in pleural fluid (Fig. D, E, F)

胸水中のIL-8はEmpyema群が最も高く (median 5940, range 263-135000 pg/mL)

MPE (median 88.8, range 27-2800, $p<0.001$), CHF/CRF (median 43.3, range 34.7-6060, $p=0.002$), PPE (median 184, range 4.3-16300, $p=0.008$) と比しても有意に高値であった (Fig. D)。

胸水中のVEGFはMPE, Empyema群で最も高い傾向があり (Fig. E), MPE (median 1550, range 69-21500とEmpyema (median 5180, range 338-17300) では同等であった。EmpyemaとMPEはCHF/CRF群よりもそれぞれ優位に高値を示した (CHF/CRF vs Empyema, $p=0.014$) (CHF/CRF vs MPE, $p=0.001$)。さらにEmpyemaはPPE

Table3 Laboratory findings of pleural effusion and serum data

	All patients	CRF/CHF	MPE	TBPE	Empyema	PPE	P value
Number of patients	49	7	15	4	11	7	
Pleural fluid							
pH	8.0(7.2-8.2)	8.0(7.8-8.2)	8.0(7.6-8.2)	8.0(7.8-8.2)	8.0(7.2-8.2)	8.0(7.8-8.2)	
Total cell count	1300(25-854500)	375(25-1250) ^{akz}	975(375-4125) ^{aq}	3062(100-3450)	7625(975-854500) ^z	3700(800-10850) ^{kq}	$p<0.05$
neutrophils (%)	12(0-99)	2(1-15) ^{lt}	10(0-45) ^f	15(0-62) ^y	86(12-99) ^{y+}	40.5(3-90) ^{lt}	$p<0.05$
lymphocytes (%)	60.5(0-96)	86(0-95) ^{&k}	54(6-92)	79.5(7-96)	10.5(1-83) ^{&k}	50(6-89)	$p<0.05$
T-cho	79(17-123)	45(17-99)	80.5(33-123)	80(54-120)	94(41-119)	79(49-101)	NS
LDH	462(57-15006)	119(57-179) ^{bmx##}	437(146-1852) ^b	468(327-1754) ^x	1123(216-105006) ^{##}	290(168-5041) ^m	$p<0.05$
Glucose	95(1-279)	101(94-115) [#]	99(2-163)	74(22-87) [#]	63(1-182)	98(58-279)	$p<0.05$
TP	4.2(1-51)	3.2(1.0-4.4) ^c	4.5(2.1-51) ^c	5(3.8-5.5) ⁿ	3.7(1.6-5.7)	4(2.9-4.9)	$p<0.05$
ADA	18.6(3.9-691)	10.1(3.9-15.9) ^{n\$\$\$}	15.5(5.8-39.4) ^{fl}	68.7(42.8-76.8) ^{fv\$!}	28.5(18.5-691) ^{###}	18.7(11-63.6) ^{nv}	$p<0.05$
CEA	3.7(0.5-14952)	1.1(0.5-6.3) ^{d?}	65(0.8-14952) ^{dgs¥¥}	0.7(0.5-1.4) ^{gww¥¥}	5(1.3-607) ^{j?}	1.7(1.0-38.3) ^{sw}	$p<0.05$
CYFRA	22.0(1.0-950)	4.3(1.9-80)	90(3.3-950)	32(8.8-32)	12.1(1.0-56)	13(3.4-82)	
Serum data							
WBC	7450(2500-18900)	7400(2500-8800)	7800(5700-13400) ^{e¥}	5450(4700-7100) ^{et¥}	6800(3200-18900)	8300(6300-14500) ^t	$p<0.05$
CRP	3.6(0.01-35.9)	0.38(0.06-10.0) ^l	1.8(0.32-9.8)	3.8(1.0-10.9)	10.9(0.01-35.9) ^l	10.0(0.03-12.9)	$p<0.05$
LDH	207(128-690)	240(139-452)	208(138-386)	183(167-313)	238(131-407)	178(128-690)	
TP	6.7(4.8-63)	6.5(5.4-7.3)	7.1(5.6-63) ^o	7.2(6.3-7.5)	5.8(5.2-7.5)	5.7(4.8-7.8) ^o	$p<0.05$
Alb	3.2(2.0-4.5)	3.3(2.5-4.0)	3.5(2.3-4.5) ^p	3.5(3.4-3.7) ^{hu}	2.8(2.0-3.8) ^h	2.8(2.2-3.0) ^{pu}	$p<0.05$

a $p=0.003$ CRF/CHF vs MPE, b $p<0.001$ CRF/CHF vs MPE, c $p=0.014$ CRF/CHF vs MPE, d $p=0.001$ CRF/CHF vs MPE, e $p=0.014$ PPE vs TB, f $p=0.003$ PPE vs TB, g $p=0.005$ PPE vs TB, h $p=0.036$ TB vs Empyema, i $p=0.026$ TB vs Empyema, j $p=0.009$ TB vs Empyema, k $p=0.003$ CRF/CHF vs PPE, l $p=0.018$ CRF/CHF vs PPE, m $p=0.006$ CRF/CHF vs PPE, n $p=0.018$ CRF/CHF vs PPE, o $p=0.041$ MPE vs PPE, p $p=0.005$ MPE vs PPE, q $p=0.007$ MPE vs PPE, r $p=0.047$ MPE vs PPE, s $p=0.01$ MPE vs PPE, t $p=0.023$ TB vs PPE, u $p=0.01$ TB vs PPE, v $p=0.014$ TB vs PPE, w $p=0.042$ TB vs PPE, x $p=0.008$ CRF/CHF vs TB, y $P=0.003$ CRF/CHF vs Empyema, z $P=0.001$ CRF/CHF vs Empyema, \$ $p=0.023$ CRF/CHF vs TB, & $p=0.002$ CRF/CHF vs Empyema, && $p=0.037$ CRF/CHF vs Empyema, ## $p<0.001$ CRF/CHF vs Empyema, ### $p=0.01$ CRF/CHF vs Empyema, ? $p=0.023$ CRF/CHF vs Empyema, ¥ $p=0.014$ MPE vs TB, ! $p=0.003$ MPE vs TB, ¥¥ $p=0.005$ MPE vs TB

Table4

	CHF/CRF (N=7)	MPE (N=15)	TBPE (N=4)	Empyema/PPE (N=18)	P value					
	A	B	C	D	A&B	A&C	B&C	A&D	B&D	C&D
Pleural LDH to ADA ratio	13.1(4.1-24.3)	28.8 (8.7-144.8)	6.4 (4.6-41.0)	35.4 (14.7-152)	0.02	0.45	0.072	0.001	0.363	0.047
Coefficient	0.332	0.648	- 0.892	0.978						
P value	0.467	0.009	0.108	<0.001						

CRF: chronic renal failure, CHF: chronic heart failure, MPE: malignant associated pleural effusion, PPE: parapneumonic effusion, TBPE: tuberculous pleuritis.

Detection of IL-8, VEGF, and TGF- β in pleural fluid

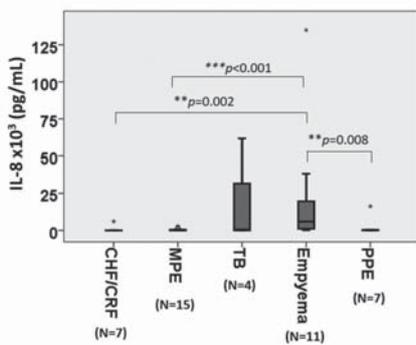


Fig. D

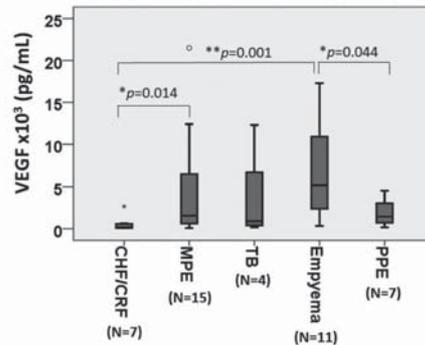


Fig. E

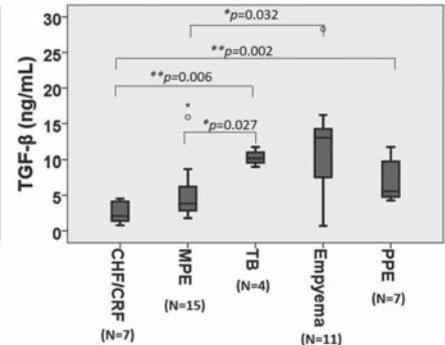


Fig. F

(median 1450, range 171-4530, $p=0.044$) と比して有意に高値を示した。

胸水中の TGF- β (Fig. F) は TB (median 10.2, range 9.0-11.7) と Empyema (median 54.6, range 0.72-28.3) が最も高い値を示し MPE (median 3.8, range 1.8-17.6) がそれに続いた。Empyema と TB はそれぞれ有意に MPE より高値を示した (Empyema vs MPE, $p=0.032$) (TB vs MPE, $p=0.027$)

【考 察】

本研究では胸水貯留の程度は Empyema, MPE で特に多く, TB が次に続いた。また, 血管透過性亢進に関与する VEGF, TGF- β は MPE, TB, Empyema の 3 群でも高い傾向を示し, 胸水貯留との関与が強く疑われた。VEGF はこれらの 3 つの病態での差は明らかではなかったが, 連続性のある病態である Empyema と PPE において VEGF と IL-8 は有意に前者で高く, 病態の進展への関与が強く示唆された。IL-8 は好中球遊走に関わるサイトカインであるが, Empyema 群で最も高値を示しており, 胸水中の Neut% も同様の傾向があった。VEGF は胸水貯留において, 内皮細胞の接着能の低下や内皮の開窓, 細胞間のギャップの増加などを介して透過性亢進に関わる主たるサイトカインの一つであると考えられているが³⁾, 各疾患における胸水中のサイトカインの報告は少ない。Mori らは⁴⁾ VEGF

は MPE>TB>PPE>CHF の順であり, MPE の診断に役立つ可能性を報告している。また IL-8 も MPE では高値であり良性疾患との鑑別に有用であるとする報告がある⁵⁾。しかしながら, 本研究のように良性疾患の一つとして Empyema を含めた胸水の研究はほとんど報告がなく, 疾患毎のサイトカインの特徴を把握するにはさらなる症例の集積が必要であると考えられる。TGF- β は VEGF の胸水への集積を制御している因子の一つとされ, 胸水中の VEGF の濃度と相関し, MPE, TB, 敗血症患者の胸水で増加することが示されている⁶⁾。本症例では胸水中の VEGF が高値であった MPE, TB, Empyema/PPE で TGF- β が上昇していたことから胸水貯留への関与を示唆するものと考えられる。

胸水中の LDH/ADA ratio は本研究での検討では MPE と Empyema/PPE 群で極めて強い相関を認め, CHF/CRF, TB では相関を認めなかった。また胸水 LDH/ADA ratio は MPE, Empyema/PPE 群で有意に高く, 胸水穿刺後の鑑別のアルゴリズムに使用できることが明らかとなった。

本研究は各群のサンプルサイズが少ないこと, その他の種々の胸水貯留に関与するサイトカインの測定⁷⁾ がなされていないこと, 時系列での病態に応じた変化が捉えられていないこと, 血清のサイトカイン測定が行われていないなどの limitation が挙げられるが, VEGF, TGF- β を始めとする血管透過性に関わるサイトカインや炎症性サイトカイン

ンであるIL-8の胸水中の上昇が各疾患で確認可能であった。今後は胸水LDH/ADAの比とサイトカインを含めたさらなる症例の集積により胸水診断のアルゴリズムが作成可能になると考えられる。

【結 語】

MPE, TB, Empyema/PPEの胸水貯留ではVEGF, TGF- β の上昇を認めた。LDH/ADA ratioとともに胸水の鑑別アルゴリズムに有用である可能性が示された。

References

- 1) Tsujimoto N, Saraya T, Light RW, Tsukahara Y, Koide T, Kurai D, Ishii H, Kimura H, Goto H, and Takizawa H. A Simple Method for Differentiating Complicated Parapneumonic Effusion/Empyema from Parapneumonic Effusion Using the Split Pleura Sign and the Amount of Pleural Effusion on Thoracic CT. *PLoS one*. 2015; 10(6): e0130141.
- 2) Koide T, Saraya T, Yokoyama T, Kurai D, Ishii H, and Takizawa H. *C72 PREDICTIVE AND PROGNOSTIC MARKERS IN THORACIC ONCOLOGY*. Am Thoracic Soc; 2015: A5102-A.
- 3) Bradshaw M, Mansfield A, and Peikert T. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Curr Oncol Rep*. 2013; 15 (3): 207-16.
- 4) Momi H, Matsuyama W, Inoue K, Kawabata M, Arimura K, Fukunaga H, and Osame M. Vascular endothelial growth factor and proinflammatory cytokines in pleural effusions. *Respir Med*. 2002; 96 (10): 817-22.
- 5) Elhefny RA, Shaban MM, and Shaker OG. Prognostic value of pro-inflammatory cytokine and pro-angiogenesis factor in differentiating malignant from benign exudative effusion. *Clin Respir J*. 2017; 11 (1): 49-57.
- 6) Koniari I, Koletti B, and Apostolakis E. Vascular endothelial growth factor with tumour growth factor-beta, endostatin, proteinases or cytokines might be useful for differential diagnosis of pleural effusions. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2011; 12 (3): 424-5.
- 7) Antony VB. Immunological mechanisms in pleural disease. *Eur Respir J*. 2003; 21 (3): 539-44.