

機関番号：17201

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591204

研究課題名 (和文)：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による院内肺炎の診断と抗菌薬治療開始
閾値に関する研究研究課題名 (英文)：Probabilistic approach for the diagnosis and antimicrobial treatment
for the lower respiratory tract infections caused by methicillin-resistant *Staphy-*
lococcus aureus.研究代表者：青木 洋介 (Aoki Yosuke)
佐賀大学・医学部・准教授

研究者番号：60222478

研究成果の概要 (和文)：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が下気道検体から検出された場合に、「感染か、定着か？」を定量的に判断する臨床疫学的診断法を降案した。本法による定量的診断法は、感染対策チームのラウンドによる臨床的診断と良好に一致した。この診断確率は信頼性、再現性に優れており、一般医療機関における感染管理に役立てることが可能と思われる。

研究成果の概要 (英文)：Using a quantitative Bayesian analysis as a clinical epidemiological approach, we developed a diagnostic strategy for lower respiratory tract infection (LRTI) caused by MRSA. These probabilistic diagnoses were closely corroborated with clinical diagnosis by infection control team. The diagnostic probabilities of MRSA-LRTI were reproducible, and reliable, hence it can be applied to the daily clinical practice of infection control and prevention in general medical centers.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	300,000	90,000	390,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	1,200,000	360,000	1,560,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・感染症内科学

キーワード：感染症、MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)、抗菌薬治療、肺炎、臨床疫学的診断、Bayes 解析

1. 研究開始当初の背景

我が国のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は全黄色ブドウ球菌の60%に相当し、全入院患者部門サーベイランスで薬剤耐性菌感染症 (4,323名)のうちMRSA感染症が90% (3,899名)を占めている。MRSAの感染率 (≠定着) は感染臓器により異なるが、こ

れはMRSAが検出された場合の感染症と定着 (保菌) の鑑別の困難さに起因している。特に、入院患者の気道検体から本菌が検出された場合の感染症 (肺炎および気道感染) と定着の区別は容易ではない。これはMRSAが絶対病原菌 (検出=感染症原因菌と診断)ではなく、条件性病原菌のためである。しかしな

がら、現実の臨床では MRSA が分離された場合に、“肺炎の原因菌である可能性が否定できない”という理由で特異的抗菌薬の投与が開催される傾向にある。この診療形態では、定着菌に対して抗菌薬治療をする場合もあり、更なる耐性菌の増加、および医療財源の消費が不適切に加速されることになる。現状を概説すると、MRSA 肺炎の診断は主治医の主観的判断に頼る部分が大きく、本感染症についての診断および治療方針として一定のコンセンサスが存在しない。これらの理由により、下気道から MRSA が検出された場合に、感染か定着か、を定量的に判別する診断法は有用であると思われる。

2. 研究の目的

本研究では、MRSA 肺炎である診断の確かさを定量的に定める手法を策定・提言することを目的とする。即ち、診断確率を定め、この確率が臨床的診断と一致するかを確認すること (validity の検証) を第一主目的とする。本診断法の妥当性を検証した後、本診断確率が抗菌薬治療開始のみならず、抗菌薬治療終了の指標となり得るかについても検討が可能と思われる。以上の検討により、MRSA 肺炎の臨床疫学的診断法が客観性、再現性に優れていることが確認できれば、本診断法は感染症専門医や感染管理認定看護師等、感染症医療の専門家が不在の医療機関において広く活用されることが期待される。これらの理由により、下気道から MRSA が検出された場合に、感染か定着か、を定量的に判別する診断法は有用であると思われる。

3. 研究の方法

(1) 臨床 parameter の診断的特性と Bayes 解析による診断確率の検証

① Derivation cohort (解析群)

2006 年 6 月から 2008 年 3 月までに下気道検

体 (喀出痰, 吸引痰) から MRSA が分離された患者 222 名についてカルテレビューによる感染と定着の判定を行った。MRSA に対する抗菌薬治療のみで改善した患者、あるいは同系薬を追加したことで改善した患者は 21 名であり、感染グループとした。同系薬を使用せずに改善した患者は 160 名であり、これらを定着グループとした。MRSA の起因性が不明確 (indeterminate) であると考えられた患者は解析から除外した。感染、定着の両グループ間で、発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 以上、白血球数 $\geq 15000/\mu\text{L}$ 以上、CRP $\geq 10\text{mg/dL}$ 以上、菌数 $\geq 10^6\text{CFU/mL}$ 、総蛋白 $< 6.0\text{g/dL}$ 、血清アルブミン $< 3.0\text{g/dL}$ を基準値として MRSA 下気道感染症の診断に対する感度 (sensitivity), 特異度 (specificity), 陽性尤度比 (positive likelihood ratio : LR+), 陰性尤度比 (negative likelihood ratio : LR-) を解析した。LR+ は $[\text{sensitivity} / (1 - \text{specificity})]$ 、LR- は $[(1 - \text{sensitivity}) / \text{specificity}]$ として求めた。

② Validation cohort (検証群)

2008 年 5 月~10 月までの期間に、infection control team (ICT) によるラウンドで、カルテ閲覧および患者診察により“感染”あるいは“定着”のいずれかに判定された 40 名の患者群を対象として、①の解析で得られた各臨床的因子の解析結果に基づき Bayes 解析により診断確率を求めた。診断確率 (p) は $[\text{結合尤度比} / (1 + \text{結合尤度比})] \times 100 (\%)$ により定めた。

(2) 統計解析

連続変数の平均値の有意差検定は 2 群間の分散が等しいことを F 検定により確認した後、Student's t -test により解析した。Categorical variable の有意差検定にはカイ二乗検定を用いた。解析ソフトは Statcel2 を使用し、 $p < 0.05$ (危険率 5%)

未満)を有意差ありとした。

4. 研究成果

(1) Derivation cohortにおける解析感染と判定した患者 21 名と、定着と判定した患者 160 名について患者デモグラフ、基礎疾患および病態について比較した。また、日本感染症学会/化学療法学会が提唱した MRSA 肺炎診断の 5 項目(発熱・気道症状、画像で肺炎像を認める、WBC・CRP 等の炎症反応が陽性、喀痰中 MRSA >10⁶⁻⁷CFU/mL、グラム染色上の貪食像)を含む各種検査結果についても比較を行った。この結果、両グループの患者背景および病態に明らかな差異は認めなかったが、上記検査 5 項目および血清アルブミン値については統計的な有意差が認められた(表 1)。

表 1 「感染」群と「定着」群の患者背景因子の比較解析 (Derivation cohort)

臨床因子	感染 21名 (%)	定着 160名 (%)	P 値
年齢	66.7	65.4	0.826
性別(男性:女性)	14:7	95:65	0.621
入院前療養状況(病院、療養、自宅)	4:3:14	36:7:117	0.306
入院期間(日数)	22.2	35.6	0.664
抗菌薬前投与	18(85.7)	126(78.8)	0.734
慢性呼吸器疾患	3(14.3)	39(24.4)	0.519
人工呼吸管理	8(38.1)	30(18.8)	0.109
免疫抑制状態	9(42.9)	59(36.8)	0.595
経管栄養	11(52.4)	54(33.1)	0.094
体温>38℃	10(47.6)	39(24.4)	0.024
胸部レントゲン浸潤影	20(95.2)	80(50)	<0.001
WBC>15000/mcL	7(33.3)	21(13.1)	0.016
CRP>10mg/dL	9(42.9)	30(18.8)	0.012
総タンパクg/dL	12(57.1)	61(38.1)	0.104
アルブミンg/dL	16(76.2)	73(45.6)	0.01
MRSA菌量>10 ⁶ CFU/mL	17(81.0)	85(53.1)	0.016
PMN貪食像	11(52.4)	40(40)	0.008

表 1 に示した項目のうち、感染群と定着群との間に統計学的有意差を認めた因子について、MRSA 下気道感染症診断の感度、特異度を算出した。次に、方法に述べた手法により陽性尤度比 (LR+)、陰性尤度比 (LR-) を算定した。これらの値は、①発熱 >38℃ : 47.6%, 75.6%, 1.95, 0.69, ②白血球数 >15000 /mcL : 33.3%, 86.9%, 2.54, 0.77, ③血清アルブミン <3.0g/dl : 75.2%, 53.8%, 1.65, 0.44, ④気道検体 MRSA >10⁶CFU/mL : 81%, 46.9%, 1.52, 0.41, ⑤好中球貪食像 (+) : 55%, 75%, 2.2, 0.6 であった。①発熱, ②白

血球増加, および⑤貪食像は感度よりも特異度が高いのに比べ, ③血清アルブミン値と④MRSA 定量培養値は感度が高い結果を認めた(表 2)。この結果は、発熱、白血球増加、貪食像が有る場合には MRSA 下気道感染の可能性が高まり、逆に、血清アルブミン低下あるいは喀痰 MRSA 量増加の無い場合には、同感染症が否定できる可能性を示唆するものと考えられた。

表 2 感染と定着を判別する臨床因子の診断特性

	感度	特異度	LR (+)	LR (-)	Odds 比
体温>38℃	47.6	75.6	1.95	0.69	2.8
>10 ⁶ CFU/mL	81.0	46.9	1.52	0.41	3.7
貪食像(+)	55.0	75.0	2.2	0.6	3.6
WBC > 15,000	33.3	86.9	2.54	0.77	3.3
Alb < 3g/dL	76.2	53.8	1.65	0.44	3.7

表 2 で示した各種検査項目の LR+および LR- の値に基づき、MRSA 下気道診断の定量的診断確率を定める診断チャートを作成した。例えば、1) 発熱 38.5℃, 2) WBC 13000/mcL, 3) 血清アルブミン値 3.2g/dL, 4) MRSA 10⁷CFU/mL, 5) 貪食像あり, の患者では、結合尤度比は 1.95×0.77×0.44×1.52×2.2=2.2 となる。結合尤度比から診断確率 (p) を求めるには、先述のように p = [odds / (1+odds)]x100%として計算する: 結合尤度比 2.2 の時の診断確率は 69%と算出される。本計算法は、どの項目から開始しても同じ結果であり、かつ、通常の電子計算機による結合尤度比および診断確率の算出が可能である。本診断チャートを用いた場合、全 5 項目の陽性尤度比および陰性尤度比の結果の組み合わせは 32 通り (2⁵) であり、診断確率 (および結合尤度比) は 6.0% (0.06) ~96.5% (27.3) に分布した (図 1 : 尤度比による表示)。

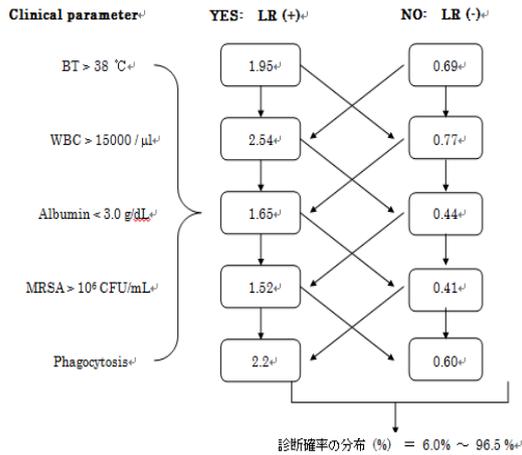


図1 各臨床因子の有無によるMRSA下気道感染の結合尤度比の算出法

(2). Validation cohortにおける解析

2008年5月～10月の期間に当院で経験した気道MRSA分離患者40名を対象に、Bayes解析による診断法の妥当性を検証した。各臨床因子の尤度比に対してblindの状況にあるICTが患者一人当たり5～10分程度の時間をかけ、抗菌薬投与状況、体温、炎症所見、菌分離状況などを総合的に検討し、感染と判定した患者が14名、定着が26名であった。

これらの患者群について、A) ①発熱+②MRSA菌量+③食食像の3項目、B) Aに④血清アルブミン値を加えた4項目、C) Bに⑤白血球数を加えた5項目、の各条件でBayes解析によるMRSA下気道感染の診断確率を求め、ICT判定“感染群”と“定着群”で比較した(図2)。

診断確率の分布はA, B, Cいずれの条件の解析でも感染群は定着群に比べ診断確率は高い値に分布した：診断確率中央値(感染群/定着群)はA群:64%/38%, B群:75%/44%, C群:69%/37%, であり、最大値はそれぞれ86%/69%, 91%/80%, 90%/75%, 最小値は同様に14%/14%, 21%/7%, 17%/5%であった。感染群と定着群の診断確率の平均値はA, B, Cいずれの条件でも統計学的に有意に高い診断確率値を示し、この有意差はC, B,

Aグループの順に顕著であった(図2、表3)。条件Bは発熱と交絡関係にあると思われる白血球数を除外し、かつ、発熱、MRSA菌量、食食像(条件A)と交絡関係のないと考えられる血清アルブミン値を尤度比として加えた解析でありA, B, Cの三グループ中、最も精度の高い診断確率定量結果であると考えられる。

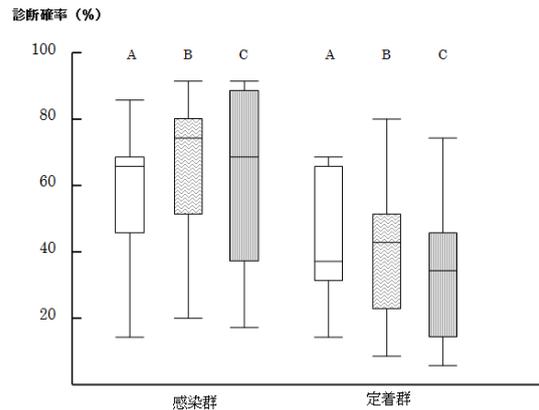


図2 MRSA感染群(下気道感染)と定着群の診断確率の分布

表3 ICT判定“感染”vs“定着”の診断確率

ICT判定	Bayesian diagnostic probability (%)		
	A法	B法	C法
感染群	59 ± 20.6	62 ± 25.4	61 ± 28.8
定着群	41 ± 19.4	40 ± 20.4	36 ± 19.8
Dif. of mean	17.4	22.1	24.6
95% CI	4.1 - 30.7	7.2 - 37.1	7.2 - 37.1
P value	0.015	0.005	0.003

■考察■

人工呼吸器関連肺炎(VAP: ventilator-associated pneumonia)のように診断のgold standardが無い疾患、あるいは孤立性肺結節陰影のように診断のgold standardが侵襲的手技を要する疾患では、治療による改善度や病理診断を参考に診断がほぼ確定したhistorical control (cohort)の臨床検査(因子)の尤度比を用いて疾患(+)の可能性を定量的に推定するBayes解析による診断手法が報告されている。Bayes解析では、各検査

項目が陽性でも陰性でも、全検査結果を診断確率に定量的に反映させることを可能とするため、定性的診断法に比べより診断精度が高いことが期待される。

疾患（+）の可能性は目前の患者において0か1しかあり得ず、0～100%の間の任意の確率値で表現できない、との考えがあるかも知れないが、診断確率は「このような年齢、臨床病態、検査所見を有する目前の患者と同じ患者が100名いた場合、そのうち何名が疾患（+）か」を問うことであり、このような臨床疫学的アプローチは診断基準が明確でない感染症の診断において有用であると思われる。

感染グループと定着グループでは、体温、白血球数、MRSA菌量および貪食像などの検査所見が両群では有意な差異を認めており、日本感染症・化学療法学会の提唱基準は的確であると考えられた。なお、validation cohortにおいても人工呼吸器ケアを受けていた患者の割合は感染群50%、定着群19%であり、統計的有意差は認めず（ $p=0.33$: Fisher's exact probability test）、この点に関して derivation cohort と同じ結果であった。

Validation cohort での診断確率は ICT による感染群あるいは定着群との間で統計的にも有意な差を産出する結果であった。ICT 判定と Bayes 解析のどちらが正しいかを決定することはできないが、この結果は、本臨床研究で提唱した診断チャートは、専門家不在の医療機関においても MRSA 下気道感染の有無を客観的に判別できる tool になり得ることを示唆すると思われる。

MRSA 下気道感染症の診断の不確かさは、検査再検あるいは抗菌薬投与のいずれかをもたらす、検査再検による定着菌の検出は抗菌薬投与を更に促進する可能性があり、結果として抗菌薬耐性菌を助長することが懸念され

る。Bayes 解析による客観的な診断確率算定の試みは、打開策が必要なこのスパイラルを断ち切ることに於いて有用であると期待される。今後は、本診断法を利用した prospective な臨床検討に発展させることが必要と考える。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① 永田正喜, 青木洋介, 福岡麻美, 他5名: ベイズ解析を用いた診断確率定量による MRSA 下気道感染症診断の試み. 感染症学雑誌 (査読有), 84. 3, 276 - 284, 2010.
- ② 青木洋介, 永田正喜, 曲瀬裕樹, 福岡麻美: 1日1回投与時代の抗菌化学療法—理論と展望— 日本内科学会誌 (査読有) 92, 2715—2720, 2010.
- ③ 青木洋介: 耐性菌呼吸器感染症 MRSA肺炎. 呼吸器科 (査読無) 16, 14 - 18, 2010.
- ④ 青木洋介, 永田正喜, 福岡麻美: 頻度の高い耐性菌肺炎の診断と治療—MRSA肺炎. 感染と抗菌薬 (査読無) 12, 29-33, 2010.

[学会発表] (計 10 件)

- ① 青木洋介: 呼吸器救急疾患と感染症. 第85回日本呼吸器学会九州支部学術講演会 (教育セミナー; 文部科学省・大学病院連携高度医療人養成推進事業). 2010年11月13日 (熊本市).
- ② 青木洋介: MRSA 下気道感染症の定量的診断に関する研究. 第1回MRSAフォーラム, 2010年7月10日 (東京).
- ③ 青木洋介, 河野文, 浦上宗治, 他5名: 薬物動態の解析を交えたMRSA菌血症治療についての臨床的考察. 第58回日本化学療法学会総会, 2010年6月3日 (長崎市).
- ④ 青木洋介, 福岡麻美: 難治性肺炎の診断と治療における留意点. 第49回日本呼吸器学会学術講演会 (シンポジウム), 2009

年6月12日(東京).

- ⑤ 青木洋介, 永田正喜, 曲淵裕樹, 福岡麻美, 他4名: 臨床因子の解析によるMRSA肺炎(気道感染)の定量的診断. 第57回日本化学療法学会総会, 2009年6月5日(東京).
- ⑥ 青木洋介: 抗菌薬治療における適正使用とは. 第24回日本環境感染学会総会(シンポジウム). 2009年2月27日(横浜市).
- ⑦ 福岡麻美, 三原由紀子, 青木洋介: MRSAへの日常的対策およびアウトブレイク対応. 第24回日本環境感染学会総会(シンポジウム), 2009年2月27日(横浜市).
- ⑧ 青木洋介, 永田正喜, 福岡麻美, 他3名: MRSA肺炎の診断および抗菌薬投与閾値に関する臨床統計的研究. 第56回日本化学療法学会西日本支部総会, 2008年12月6日(広島市).
- ⑨ 青木洋介: Bayes解析による呼吸器感染症診断—非定型肺炎, 集団感染トリアージ, MRSA肺炎. 第82回日本感染症学会総会(教育セミナー), 2008年4月16日(松江市).
- ⑩ 永田正喜, 福岡麻美, 青木洋介: MRSA肺炎の診断とその臨床像について. 第82回日本感染症学会総会, 2008年4月16日(松江市).

[図書] (計 1 件)

- ① 青木洋介: 感染症(第7章). カラーで学べる病理学(第3版), ヌーヴェルヒロカワ(東京)2010年, p 77 - 86.

[産業財産権] 該当事項なし

○出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:

番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他] 該当事項なし
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青木 洋介 (Aoki Yosuke)
佐賀大学・医学部・准教授
研究者番号: 60222478

(2) 研究分担者

福岡 麻美 (Fukuoka Mami)
佐賀大学・医学部・講師
研究者番号: 20315196

(3) 連携研究者

永田 正喜 (Nagata Masaki)
佐賀大学・医学部・助教
研究者番号: 90467952