

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08981

研究課題名(和文)細菌感染症を診断し重症度を判断する検査システムの構築

研究課題名(英文)Construction of laboratory test system to diagnose bacterial infection and to evaluate its severity

研究代表者

本田 孝行 (Honda, Takayuki)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：80238815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：細菌感染症の診療では、正確かつ迅速な診断が求められるが、臨床で細菌感染症の指標として使用されているCRPやプロカルシトンは、非感染性の疾患でも炎症があれば陽性になるため、正確性に欠ける。これに対して、好中球の左方移動(桿状核好中球数の割合上昇)は細菌感染症に対してリアルタイムに変動するため、細菌感染症の診断と病状把握に利用できる可能性がある。左方移動が細菌感染症の診断に有用か検証するため、救命救急センターに入院した300症例を対象に解析を行った。その結果、感染症群と非感染症群では感染症群のほうが有意に桿状核球の割合が高く、ROC解析でも桿状核球が感染症診断に有用であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細菌感染症、特に致死率の高い敗血症では、早期の診断と治療開始が重要である。近年様々なバイオマーカーが利用されているが、使い分けや結果の解釈に迷うことがあり、さらには専用の測定機器が必要で、どの医療機関でも利用できるわけではない。それに対して桿状核好中球は、体内に侵入した細菌に対する反応そのものを見ており、さらには特殊な測定機器がなくても検査が実施できるため、感染症診断と病態把握に有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：It is necessary to correctly and rapidly diagnose a patient with a bacterial infection. However, CRP and Procalcitonin, which are clinically used as laboratory tests for bacterial infections, often positive even in patients with non-infectious diseases. Their accuracy is low. Left shift of the neutrophil (increase of the band cell), in the other hand, real-timely changes according to the state of a bacterial infection, and it is useful to diagnose and follow a patient. Therefore, we studied 300 patients, who were admitted to the critical care center. The percentage of band cells in the patient with a bacterial infection was higher than that in non-infectious diseases, and the ROC analysis showed the percentage of the band cell was useful to diagnose a bacterial infection.

研究分野：感染症

キーワード：白血球 左方移動 桿状核球 好中球 細菌感染症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

細菌感染症の診療では、治療方針を決定するために正確かつ迅速な判断が求められる。臨床では細菌感染症の指標として CRP(C 反応性タンパク)や PCT(プロカルシトニン)がよく利用されているが、これらのバイオマーカーは非感染性の疾患でも炎症があれば陽性になるため、正確性に欠ける。一方で直接細菌を検出する血液培養検査は、正確性は高いものの、結果が出るまでに少なくとも 1-2 日を要するため迅速性に欠けるうえに、血中にある程度多くの菌が存在しないと検出できないため、感度という点でも問題がある。このように、細菌感染症を診断するうえで明確に診断に結びつく検査項目が存在しないために、多くの感染症は担当医の主観にもとづいて診断が行われてきた。その結果として、多くの非感染症患者に不必要な抗菌薬が投与され、多剤耐性菌が発生している。

### 2. 研究の目的

好中球の左方移動(桿状核好中球数の割合上昇)は細菌感染症に対してリアルタイムに変動する検査項目であり、以前から細菌感染症の指標とされてきたが、有用でないとする報告がいくつか出されたことで現在ではあまり重要視されていない。しかし、発症時期が明確で、治療によって治癒した 6 症例のデータを解析したところ、白血球数と左方移動がリアルタイムに患者の感染症の状態を反映していることがわかった。有用でない判断されるのは白血球数と左方移動は感染症の病期によって減少と増加の両方があるにも関わらず、感染症を 1 ポイントで観察していることと、目視による桿状核球と分葉核球の判別の精度が低いことが原因であると考えられる。そこで、本研究では、目視による桿状核球と分葉核球の判別の精度を明らかにするとともに、細菌感染症の診断と病状把握に左方移動が有用であるかを検証することを目的とした。

### 3. 研究の方法

顕微鏡を用いた目視法と画像自動解析機を使用した場合で桿状核球と分葉核球の判別の精度を比較した。また、高度救急救命センターに 5 日以上入院した患者の検査結果を解析し、細菌感染症の診断と病状把握に左方移動が有用であるかを検証した。

### 4. 研究成果

#### 1) 桿状核球と分葉核球の判別の精度

最も一般的な方法である顕微鏡を用いた目視法では、複数人の技師に、1 枚の標本を同じものだと知らせずに 3 回読んでもらい、白血球の分類を行ってもらった。画像自動解析機を用いた場合では、同じ標本を 3 回画像自動解析機に読み込ませて自動分類させた後で、目視を行った技師と同じ技師がそれぞれ画像を見て、自動分類を修正しながら、白血球を分類した。この結果を比較してみると、目視法では技師間で明らかに差が生じており、桿状核球と分葉核球の判別に個人差が生じることが明らかになった。一方で画像解析を利用した方法では、すでに自動的に分類された白血球の画像が種類ごとに並べられて表示されているものを見て、分類が間違っているものを探して修正していくため、技師間の判別の差が是正され、目視よりも一致した結果となった。このことから桿状核球と分葉核球の分類は、画像自動解析機で自動分類されたものを技師がチェックするという方法で分類すると精度よく分類できることがわかった。

#### 2) 感染症診断における左方移動の有用性の評価

高度救急救命センターに 5 日以上入院した連続 300 症例を解析の対象とした。細菌感染症の有無は、感染症専門医がレトロスペクティブに各種検査データや電子カルテの記載から判断した。白血球分類は画像自動解析機で自動分類されたものを技師がチェックするという方法で行った。桿状核球の割合は観察期間中の最大値を使用して解析した。その結果、感染症群と非感染症群では優位に感染症群のほうが高かった。この 2 群で ROC 解析を行った結果、感染症における桿状核球のカットオフ値は 10%で、感度は 73%、ROC 曲線下面積は 0.77 となった。桿状核球と分葉核球の合計である好中球の割合で同様の解析を行った場合と比較すると、桿状核球のみの場合のほうが感度、ROC 曲線下面積ともに高い値となり、好中球全体ではなく桿状核球のみの割合だけを見たほうが有用であることが示された。プロカルシトニンと比較すると ROC 曲線下面積はやや劣るものの、感度は同等の結果となった。

敗血症と診断された症例について、白血球数と桿状核球の割合を時系列で解析した結果、白血

球数は病状が回復しても一定期間高値のままだったが、桿状核球の割合は病状の回復とともに速やかに低下していることが分かった。このことから、桿状核球が細菌感染症の病状をリアルタイムに反映していることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松本 剛  (Matsumoto Gou)  (70600518)	信州大学・医学部・助教(特定雇用)    (13601)	