

〈原 著〉

6歳未満児の肺炎例を対象とした原因微生物推定の新たな試み：
血液検査値を元にした「起炎微生物推定判別式」の構築生方公子^{1,2)}・岡田隆文³⁾・齊藤憲祐⁴⁾・岩田 敏^{5,6)}

1) 慶應義塾大学医学部総合診療教育センター

2) 東京医科大学微生物学分野

3) 四国おとなとこどもの医療センター小児科

4) 株式会社堀場製作所

5) 国立がん研究センター中央病院感染症部

6) 慶應義塾大学医学部感染症学教室

(2022年3月22日受付)

【目的】 外来診療において迅速な血液検査ができる機器が普及して来ている。本研究では、得られた血液検査の結果から原因微生物を推定して抗菌薬を処方する際の判断に貢献し、かつ保護者に説明する際に役立つ「起炎微生物推定判別式」を構築することを目的とした。

【方法】 判別式は、著者らが行った多施設研究で得られた6歳未満の小児肺炎例(n=682)の血液検査値、CRP値、年齢、および起炎微生物の結果を元に構築された。各検査項目は、それぞれのROC曲線からAUC、感度、特異度、閾値を求めた。それらの結果に基づいて、多重ロジスティクス回帰によるWBC、CRPおよび年齢の3項目を用いる「起炎微生物推定判別式」を構築した。判別式の妥当性の検証も行った。

【結果】 構築された判別式は $Y_1=3.45^{-4} \times \text{WBC} (\text{cell}/\mu\text{L}) + 0.847 \times \text{CRP} (\text{mg}/\text{dL}) + 0.610 \times \text{年齢} - 6.849$ となった。判別式の結果は%として表現され、50%以上の場合は細菌感染と推定した。判別式の感度は88.5%、特異度は88.6%であった。偽陽性率は14.2%、偽陰性率は11.5%であった。偽陽性例ではWBCとCRPのどちらかが高値の例が多かった。マイコプラズマによる肺炎は、判別式ではその半数がウイルス性と判定されていた。妥当性の検証における誤差は10%前後におさまっていた。

【結論】 判別式は、細菌感染であるのかあるいはウイルス感染であるのかの確率が%で表示されるため、理解しやすいものと結論された。また、感度と特異度がいずれも88%以上と高いことから、抗菌薬処方の際の判断、ならびに患児の保護者への説明に寄与することが期待される。

I. 序文

一般的に、小児科の外来診療において患児に肺炎が疑われる際には、医師は胸部X線影や血液検査を追加して施行し、地域の感染症流行状況なども加えてその原因微生物を類推していると想像される。その結果、細菌関与の可能性が高い肺炎疑い例の場合には、患児ならびにその保護者に対し、「病態や検査値から推定される疾患名と原因微生物を説明」、使用する抗菌薬とその副作用等についても説明が行われる。

わが国では、2018年に診療報酬改定において「小児への抗菌薬適正使用支援加算」が認められた¹⁾。6歳未満児の上気道感染症と診断された症例に対して抗菌薬を処方しない理由を説明する行為に対し、診療報酬点数が認められたということである。このことを踏まえ、肺炎疑い例などに対する説明に際しては、白血球数(WBC)やC反応性タンパク(CRP)などの検査値に基づいた客観的エビデンスを提示した方がより適切であろうと考えた。

患児あるいは保護者に抗菌薬が必要な細菌による感染症なのかあるいは不要なウイルスによる感染症なのかを理解していただくには、単に検査結果の提示だけではなく、具体的な数値としてその確率を示した方が、患児の保護者がより理解しやすくなるのではないかと考えた。

この発想に基づき、著者らは先に岡田ら²⁾が細菌培養に加え、細菌6種³⁾とウイルス11種⁴⁾をreal-time PCR法で網羅的に検索して高い精度で原因微生物を確定した「小児肺炎例のデータベース」を元に、短時間で細菌感染か否かを類推できる『起炎微生物推定判別式:「判別式」』の副次的解析を試みた。

本論文においては、理論的に構築された「判別式」と、その妥当性を検証した成績について報告する。

II. 材料と方法

1. 「判別式」構築の元とした症例

「判別式」構築には、「急性呼吸器感染症 (Acute Respiratory Diseases: ARD) 研究会: 研究代表 岩田 敏」によって収集されたデータを用いた。ARD研究会は小児市中肺炎における起炎微生物の詳細を明らかにすることを目的に組織され、2008年4月から2009年4月の間に共同研究として行われた。当該研究には10の医療機関に所属する小児科医が参加した。

ARD研究会で対象とした症例は、i) 生後1ヵ月から15歳の小児科外来受診例、ii) 胸部X線撮影で異常陰影を認め肺炎と診断された症例、iii) 発熱から5日以内に入院となった症例に限定された。最終的には「小児における呼吸器感染症マネジメントのための2007発行のガイドライン⁵⁾」に一致した903例のCAP例が解析されたが、その起炎菌に関する詳細な結果は、岡田ら²⁾によって既に報告されたとおりである。

なお、ARD研究会による共同研究は、ヘルシンキ宣言に則って実施されるとともに、2008年に国立病院機構東京医療センターの倫理委員会によって承認され実施された(承認番号R10-094)。また、実施に際しては保護者に対してインフォームドコンセントを実施、承諾書を取得している。

岡田らは前回の研究においてデータ解析を単変量解析のみで実施していた。今回の研究では、外来受診時に高い精度で起炎微生物を推定するための判別式構築を目的として、匿名化され保存されていた患者データの中から、i) 全血を使用した血液検査値、ii) PCR法で確定された起炎微生物、iii) 症例の年齢のみを用い、多重ロジスティクス回帰による副次解析を行うことを目的としたものである。

Table 1. Breakdown of the causative microorganisms identified by Okada T. and ARD study group²⁾

Causative pathogen	Total*	Age (y)		
		<1y	1y	2–5y
<i>Group A</i>				
Viral	273 (40.0)	92 (50.0)	100 (39.4)	81 (33.2)
<i>Group B</i>				
Viral+Bacterial	181 (26.5)	38 (20.7)	80 (31.4)	63 (25.8)
Bacterial	199 (29.2)	53 (28.8)	71 (28.0)	75 (30.7)
Mycoplasma	19 (2.8)	0	3 (1.2)	16 (6.6)
Mycoplasma+Viral	10 (1.5)	1 (0.5)	0	9 (3.7)
Total	682	184	254	244

* Numbers in parentheses indicate %.

2. 「判別式」構築のベースとした原因微生物の確定法

今回ベースとした各症例の起炎微生物は、細菌培養と網羅的real-time PCR法による起炎微生物の検索結果に基づいて判定されている。

ウイルス検索には、長谷川ら⁴⁾によって構築されたCycleavePCRキット（タカラバイオ：製品番号CY216）が用いられた。その内訳は、i) RSV subgroup-A, ii) RSV subgroup-B, iii) parainfluenza virus type 1, iv) parainfluenza virus type 2, v) parainfluenza virus type 3, vi) human metapneumovirus, vii) influenza virus type A, viii) influenza virus type B, ix) adenovirus, x) human vocavirus, xi) rhinovirusの11種類の呼吸器系ウイルスである。オプションとしてenterovirusも検索された。

細菌については、諸角ら³⁾が構築した細菌検索用CycleavePCRキット（タカラバイオ：製品番号CY214）が用いられた。その内訳は、i) *Streptococcus pneumoniae*（肺炎球菌）、ii) *Haemophilus influenzae*（インフルエンザ菌）、iii) *Mycoplasma pneumoniae*（肺炎マイコプラズマ）、iv) *Chlamydophila pneumoniae*, v) *Streptococcus pyogenes*, vi) *Legionella pneumophila*の6菌種である。

総症例数903例のうち、「判別式」構築のベースと

した6歳未満（n=785）のうち、起炎微生物が明らかにできた症例はTable 1に示す682例（86.9%）であった。その内訳は、i) ウイルス感染が273例（40.0%）、ii) 細菌感染199例（29.2%）（肺炎マイコプラズマと他の細菌・同時陽性3例含む）、iii) ウイルスと細菌の混合感染（肺炎マイコプラズマ除く）181例（26.5%）、iv) 肺炎マイコプラズマ単独感染19例（2.8%）、v) 肺炎マイコプラズマとウイルスの混合感染10例（1.5%）、であった。なお、「判別式」の構築に際しては、肺炎マイコプラズマの29症例は抗菌薬投与の対象となるため細菌群に含めた。

3. 「判別式」の構築

「判別式」の構築に最も適切な検査項目をみいだすため、上記症例について、i) WBC, ii) 好中球数 (NEU), iii) リンパ球数 (LYM), iv) CRP, v) 年齢の5項目について細菌感染群とウイルス感染群に分けてROC曲線を求め、それぞれの閾値（カットオフ値）を算出した。

次に、対象とした全症例をA) ウイルス感染とB) 細菌感染（細菌とウイルスの混合感染含む）とに区分して両者を目的変数とし、上記5項目の中から有意差が明らかで最適な説明変数と判断したWBC, CRPおよび年齢を用いて多重ロジスティックス回帰分析を行い、ウイルス感染と細菌感染とを識別する「判別式」を導き出した。

「判別式」による計算結果は、細菌感染の推定確率 (%) を報告することが可能である。

統計解析には、統計解析ソフト StatFlex Ver.7 (株) アーテック、大阪) を使用した。有意水準は $p < 0.05$ として判定を行った。

4. 「判別式」の妥当性の検証

構築された「判別式」の妥当性・頑強性を立証するため、ランダム化された全症例 ($n=682$) のデータを2分割した後、一方のグループで計算式を作成、もう一方のグループの評価を行うバリデーションを実行した。次いで、すべてのデータをあらためてランダム化した後、再度2分割して同様の計算式の作成と評価を行う作業を5回繰り返した。

つまり、5つの「判別式」が作成され、その式を用いてバリデーションの検証が行われた。

5. 実測結果と「判別式」による推定結果の乖離例

岡田ら²⁾による細菌感染かあるいはウイルス感染かの起炎微生物の結果 (実測結果) に対し、構築された「判別式」で異なった推定結果が得られた症例については、乖離の原因を調べた。

実測結果がウイルスであったにも関わらず、「判別式」の推定結果が細菌感染であった場合は「偽陽性」、それとは逆に細菌感染であったにもかかわらず「判別式」でウイルス感染と推定された場合は「偽陰性」と判定した。

III. 結果

1. ROC 曲線に基づく各検査項目の AUC, 感度, 特異度

方法の項に記したように、0歳から6歳未満の症例で起炎微生物が特定された682例のデータを元に、抗菌薬投与の対象となる細菌感染 (混合感染を含める) とウイルス感染とを識別できる検査項目を明らかにするため、先ずROC曲線による解析を行った。ROC曲線は、i) WBC, ii) NEU, iii) LYM, iv) CRP, およびv) 年齢の5項目についてAUCを解析した。それらの成績はTable 2およびFigure 1(A) と (B) に示す。

それぞれのROC曲線の解析から得られたROC曲線下面積 (AUC), 感度, 特異度, カットオフ値はTable 2のAに示した。検査項目単独でAUC, 感度および特異度が最も高かったのはCRP (AUC: 0.878) であった。次いでNEU (AUC: 0.868), WBC (AUC: 0.838) と続き, LYMのAUCは0.539, 年齢のAUCは0.593であった。

AUCは限りなく1に近い場合に感度と特異度は高くなるので, AUCを1に近づけるため, 複数項目を組み合わせるROC解析を試みた。小児においては年齢によってWBCの「基準範囲」が異なるので, 細菌感染かウイルス感染かを判断する際に年齢別のWBCの基準範囲を考慮する必要があ

Table 2. AUC, sensitivity, specificity, and cutoff values for each biomarker and other parameters

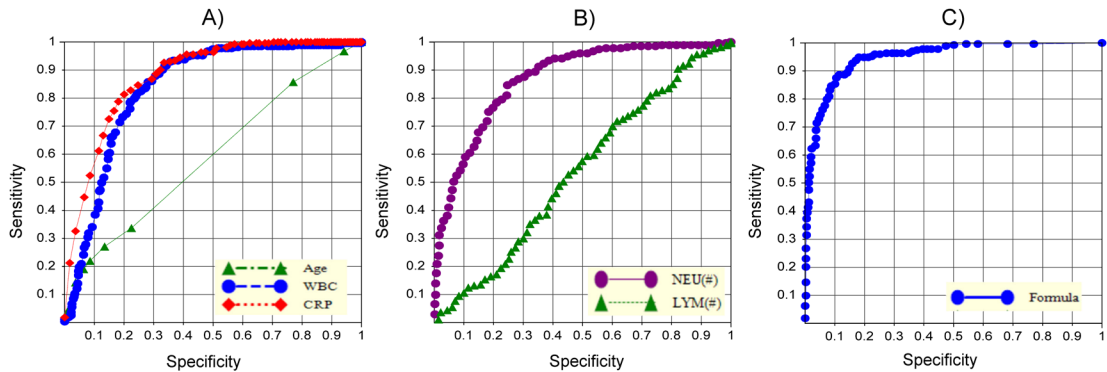
Class	Parameter	AUC*	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cut off value
A	White blood cell (WBC)	0.838	78.0	78.0	11,650/ μ L
	Neutrophilic cell (NEU)	0.868	78.7	78.7	5,830/ μ L
	Lymphocyte cell (LYM)	0.539	53.8	53.8	3,950/ μ L
	C-reactive protein (CRP)	0.878	80.4	80.4	2.04mg/dL
	Age	0.593	55.3	55.3	1.59y
B	WBC+CRP+Age**	0.949	88.5	88.6	0.52***
	WBC+LYM+CRP**	0.945	87.9	87.9	0.53***

* AUC, Area under the curve.

** Multiple logistics regression analysis was performed using the three-item data, WBC, CRP, and age, in 682 cases as explanatory variables, and a "discriminant" was constructed to distinguish between bacterial and viral infections.

*** The value obtained by multiplying this value by 100 is % corresponding to cutoff value.

Fig. 1. Receiver operating characteristic (ROC) analysis for viral and bacterial infections based on identification by Okada T, *et al.*²⁾. The formula means a multivariate analysis formula by WBC+CRP+age



る。このため年齢を項目の一つとして組み込んだ式を選択した。結果として「WBC+CRP+年齢」の3項目の組み合わせがAUC:0.949と最も高い値を示した (Table 2のB, Figure 1の(C))。感度と特異度もそれぞれ88.5%と88.6%であった。

なお、ROC曲線から得られた細菌感染とウイルス感染を識別するためのカットオフ値はWBC: 11,650/ μ L, CRP: 2.04mg/dL, 年齢: 1.59y, 「WBC+CRP+年齢」の3項目のカットオフ値は0.52 (= 52%)であった (Table 2)。

2. 「判別式」の構築

目的変数はi) 細菌が関わる感染 (ウイルスとの混合感染, および肺炎マイコプラズマ感染を含む) とii) ウイルスが関わる感染の2群, 説明変数は, 前項で選択されたWBC, CRPおよび年齢の3項目として多重ロジスティック回帰分析を行い, 細菌感染とウイルス感染とを識別する「判別式」を構築した。

その結果, 次の「判別式 (計算式)」を得た。

$$Y_1 = 3.45^{-4} \times \boxed{\text{WBC (cell}/\mu\text{L})} + 0.847 \\ \times \boxed{\text{CRP (mg/dL)}} + 0.610 \times \boxed{\text{年齢 (y)}} - 6.849$$

この計算式の四角で囲ったWBC, CRPおよび

年齢の3項目に実測値を入力することにより細菌感染症の推定確率 (% of probability) が「 Y_1 」として得られた。

つまり, 推定確率 (%) が3項目でのカットオフ値である52%以上の場合には (Table 2-B参照), 細菌関与が推定される肺炎, それを下回る場合にはウイルスによる肺炎が推定されると判断することになる。

3. 判別式の感度と特異度

多重ロジスティック回帰分析から構築された「判別式」に基づく細菌関与の推定と, 培養とPCRで確定された細菌関与の実測結果との比較による感度, 特異度, 偽陽性, および偽陰性率をTable 3に示す。

感度は88.5%, 特異度は88.6%であった。偽陰性, すなわち細菌が関与する感染であるにも関わらず「判別式」でウイルス感染と推定された例は11.5%であったが, この中には肺炎マイコプラズマ感染も含まれていた。

実際はウイルス感染にも関わらず「判別式」で細菌感染と推定された偽陽性は11.4%であった。

Table 3. Sensitivity and specificity of the constructed discriminant for estimating the causative pathogens

		Reference method ^{a*}		Total
		Bacterial	Non-bacterial	
Discriminant	Bacterial	362 (88.5%)	31 ^{b)} (11.4%)	393
	Non-bacterial	47 ^{a)} (11.5%)	242 (88.6%)	289
Total		409	273	682

* Bacterial and Viral identification by cultures and PCR methods.

Sensitivity: 362/409=88.5%; Specificity: 242/273=88.6%.

^{a)} False negative: 47/409=11.5%; ^{b)} False positive: 31/273=11.4%

Table 4. Summary of the 5 discriminants used for construction of discriminant and the final discriminant used for validating the method

	Discriminant (formula)
1) Final formula	$Y_1 = 3.45^{-4} \times \text{WBC} + 0.847 \times \text{CRP} - 0.610 \times \text{Age} - 6.849$
2) Validation formula [*]	
Validation-1	$Y_1 = 2.97^{-4} \times \text{WBC} + 0.883 \times \text{CRP} - 0.612 \times \text{Age} - 6.539$
Validation-2	$Y_1 = 4.18^{-4} \times \text{WBC} + 0.906 \times \text{CRP} - 0.779 \times \text{Age} - 8.128$
Validation-3	$Y_1 = 2.59^{-4} \times \text{WBC} + 0.806 \times \text{CRP} - 0.440 \times \text{Age} - 5.524$
Validation-4	$Y_1 = 4.19^{-4} \times \text{WBC} + 0.804 \times \text{CRP} - 0.605 \times \text{Age} - 7.713$
Validation-5	$Y_1 = 3.18^{-4} \times \text{WBC} + 0.866 \times \text{CRP} - 0.552 \times \text{Age} - 6.376$

* In all cases (n=682) divided randomly into two groups to create a discriminant.

The evaluation of the calculation formula by this randomized two division group was repeated 5 times.

The five formulas obtained for validation by this method are shown such as validation-1.

4. 「判別式」の妥当性の検証

構築された「判別式」のバリデーション(妥当性)を検証するため、方法の4項に従って「判別式(Final formula)」の検証を行った。

検証は全症例(n=682)をランダム化後に2分割し、AグループとBグループとした後、Aグループでバリデーション用「判別式」(Validation formula)を作成、Bグループのデータに対してその判別式を評価した。この「ランダム化2分割方式」による評価は5回繰り返し、得られた5つのバリデーション用判別式は「Validation-1~Validation-5」とした。それらは構築された「判別式」と併せてTable 4に示した。なお、それぞれの Y_1 は推定確率(%)として得られる。

この検証は、5種類のValidation formulaにおけるWBC、CRPおよび年齢に対するそれぞれの係数をFinal formulaのそれと比較することで、式の

頑強性を評価している(Table 4)。

a) 年齢を固定化しての検証

年齢を固定化しての妥当性の検証は、全数解析から得られた「判別式(Final formula)」と5種類のValidation formulaで算出された推定確率(%)とを併せてTable 5に示す。

「例題-1」から「例題-3」は年齢を1歳に固定し、細菌感染とウイルス感染を識別するためのブレイクポイントに近いWBCとCRPの値を計算式に入力してバリデーションを検証した。

WBCを14,000/ μL 、CRPを3.3mg/dLとした「例題-1」は、「判別式」で細菌感染の推定確率が80.1%と算出され、Validation-1~5でも79.2%($\pm 5.6\%$)と算出された。WBCを9,800/ μL 、CRPを3.3mg/dLとした「例題-2」では、「判別式」での細菌感染の推定確率は48.5%、Validatin-1~5

Table 5. Probability of being presumed to be bacterial pathogen by entering WBC, CRP, and age in 5 types of verification formulas

Example	WBC (μL)	CRP (mg/dL)	Age (y)	Formula	Probability to be bacterial (%)	Range of probability (%) and 2SD
Example-1	14,000	3.3	1	Final formula	80.1	
				Validation-1 Validation-5	79.2*	75.7–81.7 (± 5.6)**
Example-2	9,800	3.3	1	Final formula	48.5	
				Validation-1~ Validation-5	47.8*	41.4–53.8 (± 11.0)**
Example-3	9,800	2.5	1	Final formula	32.3	
				Validation-1~ Validation-5	31.8*	27.1–37.0 (± 9.8)**

* The number indicate an average percent from 5 validation results.

** The number in parentheses (%) indicates 2SD.

Table 6. Probability presumed to be bacterial pathogen obtained by fixing WBC and CRP and differentiated ages into discriminant formula

Example	WBC (μL)	CRP (mg/dL)	Age (y)	Probability of bacterial (%)	Probability of viral (%)
Example-1	14,000	3.3	0.5	74.7	25.3
			1	80.1	19.9
			2	88.1	11.9
			3	93.2	6.8
			4	96.2	3.8
			5	97.9	2.1
Example-2	9,800	3.3	0.5	41.0	59.0
			1	48.5	51.5
			2	63.4	36.6
			3	76.1	23.9
			4	85.4	14.6
			5	91.5	8.5
Example-3	9,800	2.5	0.5	26.1	73.9
			1	32.3	67.7
			2	46.8	53.2
			3	61.8	38.2
			4	74.9	25.1
			5	84.6	15.4

では47.8% ($\pm 11.0\%$) と算出され、細菌感染よりもウイルス感染の可能性がわずかに上回ると算出された。WBCを9,800/ μL 、CRPをやや低い2.5mg/dLとした「例題-3」では、「判別式」での細菌感染の推定確率は32.3%、Validatin-1~5での推定確率は31.8% ($\pm 9.8\%$) となり、細菌感染の可能性はさらに低くなり、ウイルス感染の可能性が高いと算出された。

b) 年齢を変動させた検証

Table 6にはTable 5で仮定値としたWBCとCRP値を固定し、年齢を1歳刻みで入力した判別式 (Final formula) から得られた推定確率 (%) の変動を示す。

WBCの基準範囲が高い1歳以下では2歳以上に較べると細菌感染の推定確率 (%) は低く算出され、年齢の上昇とともに細菌感染の推定確率

(%)は次第に高まった。他方、WBCが $9,800/\mu\text{L}$ 、CRPが 3.3mg/dL 、または 2.5mg/dL の仮定値では、年齢が1歳以下の場合の推定確率(%)は50%以下でウイルス感染と推定されるが、2歳以上になると推定確率(%)は50%となり次第に細菌感染の推定確率が高まった。

5. 偽陽性と偽陰性例のWBCとCRPの特徴

結果の3項に示した「偽陽性例」と「偽陰性例」におけるWBCとCRP値を2次元グラフとしてFigure 2に示す。

「偽陽性例 ($n=31$, 11.4%) (A)」は、WBCがカットオフ値 ($11,650/\mu\text{L}$) よりも明らかに高値であるにも関わらず、CRPが 2.04mg/dL より低い場合あるいはその逆にCRPは高値であるがWBCが低値の例であった。つまり、WBCとCRP値の片方のみが高値を示すアンバランス例であった。

他方、「偽陰性例 ($n=47$, 11.5% (B) と (C))」は実際にはウイルス感染であったが判別式で細菌感染と推定された例である。判別式で推定された起炎菌を細菌感染 (B) の場合とマイコプラズマ感染の場合 (C) とに分けて評価した。(B) の場合は、実測結果ではウイルス感染例であったが、

WBCとCRP値の片方のみがカットオフ値よりもやや高値を示したため「判別式」では細菌感染と推定された29例である。

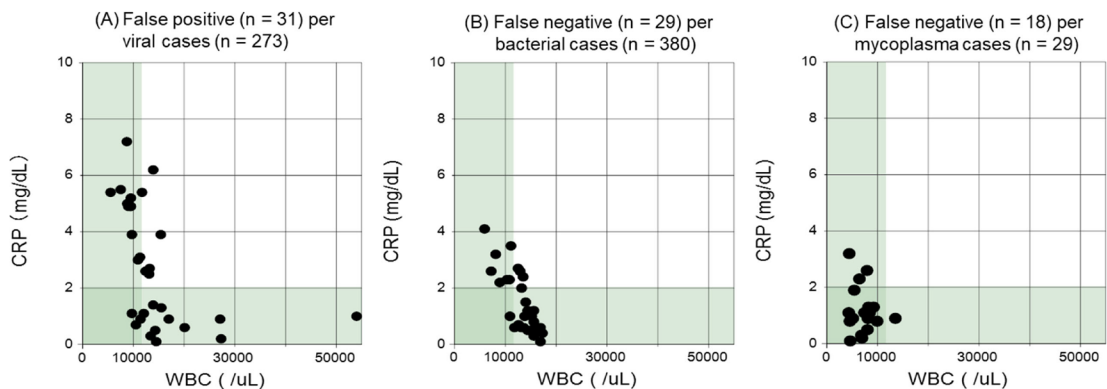
(C)は、実測結果で肺炎マイコプラズマであった症例 ($n=29$) がウイルスと推定された偽陰性例である。肺炎マイコプラズマ例の62.1% ($n=18$) が該当していた。

IV. 考察

本論文は、小児科外来を受診し肺炎と診断された症例の起炎微生物を網羅的に解析した岡田ら²⁾のデータを元に、抗菌薬投与の対象となる細菌による感染症を識別できる「起炎微生物推定判別式」の構築を試み、同時にその妥当性を検証したものである。

近年自動血球計数とCRPとが同時に測定可能な「POCT対応自動血球計数CRP同時測定装置：自動血液測定装置」が、診療所レベルにも普及しつつあることがこの研究の背景にある。当該機器は、微量 ($18\mu\text{L}$) の採血 (血液1滴程度) でWBC, NEU, LYTを測定出来ることに加え、CRPも含めて5分程度で測定できるといった特徴を有してい

Fig. 2. Characteristics of WBC and CRP when the causative pathogens determined by Okada *et al.*²⁾ and the estimated pathogens based on the constructed discriminant were separated



(A) False positive: viral infection but were presumed to be bacterial infection by the discriminants.

(B) False negative: bacterial infection but were presumed to be viral infection by the discriminant.

(C) False negative: Mycoplasma infection, but were presumed to be a virus infection by the discriminant.

る⁶⁾。測定装置によって得られたデータから細菌感染が推定される症例を識別するためには、エビデンスに基づいた客観性の高い識別方法が求められる。

しかし、識別方法を構築するにはその土台となる精度の高い大規模疫学データが必要であるが、残念ながら解析に耐える疫学データは乏しい。今までにわが国で大規模に起炎微生物を検索した小児科領域での報告は岡田ら²⁾のみと思われる。その解析の特徴は、肺炎マイコプラズマも含めた培養とreal-time PCR法^{3,4)}を用いた細菌およびウイルスの網羅的検索が同時に実施されていること、さらに血液検査値と起炎微生物との関連性も調べられていることにある。それらの起炎微生物の内訳は、Michelow *et al.*⁷⁾、および国内においてはTajima *et al.*⁸⁾やNakayama *et al.*⁹⁾による原因微生物の割合に近似しているが、残念ながらそれらの成績は識別方法を構築するのに耐えうる大規模データではない。著者らはARD研究会によって収集されたデータの中から、確定された起炎微生物、年齢、血液検査値とCRP値のみを用い、それらデータの多重ロジスティクス回帰を行って肺炎例に対する「起炎微生物推定判別式」の構築を試みた。

細菌感染とウイルス感染を識別する判別式の構築に際し、小児の場合にはいくつかの本質的な制約がある。第一に年齢によってWBC等の正常値が異なること¹⁰⁾、第二には発症からの病日によってCRP値に著しい違いを認めること、第三には細胞壁をもたない肺炎マイコプラズマによる肺炎では血液検査値はむしろウイルス感染症に近いことがあげられる²⁾。このため、本研究においては、肺炎マイコプラズマ感染による肺炎例の頻度が増加する6歳以上を除き、まず6歳未満を対象とした判別式を構築した。

結果に示したように、WBC、NEU、あるいはCRP単独のROC解析ではそれぞれ一定の有用性

は認められたが、偽陽性率と偽陰性率を極力低率にするためには、AUCが1.0に近い判別式が構築されないと細菌感染の推定確率(%)は高まらなると判断した。この目的に沿うためには複数の項目(変数)を組み込んだ判別式の構築が必要と考えた。最終的に、WBCとCRPに年齢を加えた3項目で判別式を構築すると、ROCは0.949、感度は88.5%、特異度は88.6%となった。特に年齢の違いも考慮した推定確率が得られる「起炎微生物推定判別式」が構築でき、偽陽性と偽陰性の割合を11%台に収めることができた。

小児肺炎例の原因微生物のうち細菌が関与する感染の有無を推定するためには、WBC、CRP^{11,12)}、あるいはプロカルシトニン¹²⁾等の有用性は広く認識されているが、いずれも単独での感度・特異度は決して高いものではない。他方、WBC、NEUそしてCRPを含めて複合的に解析し、単独よりもAUCが0.865と高まったとする報告も既にみられる¹³⁾。

しかし、「起炎微生物推定判別式」を実際の外来診療へ応用できるかという視点でみると、少なくともAUCが0.9以上でないと感度と特異度は80%に達しない。逆にみれば20%は不確実ということになる。AUCを高めるには、ここで示した複数以上の検査項目で構築された判別式でない限りその目的は達成できないと結論された。

将来、このような判別式を自動血液測定装置に組み込むことができれば、抗菌薬投与の対象となる細菌感染(ウイルスと細菌の混合感染含む)が推定確率(%)として示され、ウイルス単独感染と区別できることになるであろう。診療所レベルにおいてそのような結果が速やかに得られるなら、説明者である医師あるいは説明を受ける患児の保護者にとっても診断結果が理解しやすいと考える。

しかし現時点では、本研究で構築された判別式の応用に際してはいくつか注意すべきことが挙げられる。

その一つは、肺炎マイコプラズマが原因細菌と推定される場合である。今回、当該菌による感染症は抗菌薬投与が必要となるため細菌側へ組み込んで解析したが、判別式ではその約60%が偽陰性、すなわちウイルスと推定されていた。その理由は、当該菌の細菌学的特性にあることは明らかである。現状では、肺炎マイコプラズマ疑い例は、特徴的な臨床症状ならびに外来で使用可能な簡易検査等によってウイルス感染と区別すべきと考えられるが、診断のための新たな指標を探る努力も必要である。

第二には、施設間における血液検査値などの測定値の「バラつき」である。どの程度の「バラつき」を想定しておくべきなのか、本研究を行った当時の「日医臨床検査精度管理委員会の調査報告書」による標準偏差から推定するとWBCで8%前後の違いのある場合も認められる。しかし、2013年には3.5%と誤差は著しく縮小しており、検査精度は確実に高まっている。しかし当然のことながら、判別式から得られた微妙な結果に対しては「バラつき」も考慮して判断しなくてはならない。

「起炎微生物推定判別式」構築の最大の目的は、抗菌薬適正使用への貢献である。耐性菌出現とその増加が世界的な問題となっている現在、外来診療における抗菌薬処方が厳格な国も散見される。わが国でも2018年に抗菌薬適正使用加算が新たに設けられているが、抗菌薬処方の有無について、患児の保護者に対して理解しやすい説明が求められるということでもある。今回構築された判別式では細菌が関与した感染（混合感染を含む）かあるいはウイルス感染かを推定確率（%）として表示可能となっている。保護者に対する説明ツールとして、また抗菌薬適正使用のためのツールとしての機能が期待される。ただし、今回の検討はあくまでも検査結果の視点から解析した判別式であり、臨床症状を加えて最終的な判断を行うことが必要であることは当然である。

最後に、本研究で構築された判別式の妥当性については、あらためて大規模な前向き研究による検証が行われ、さらに臨床症状を加味した信頼性の高い判別式へと改良して行くことが望まれる。

謝辞

ARD研究会にご参加いただいた先生方に心より感謝いたします。

順天堂大学医療科学部臨床工学科・佐藤正一教授には統計解析のご指導をいただきました。心より感謝申し上げます。

利益相反自己申告

著者生方公子は米国ファイザー(株)から助成金を受けている。著者岩田敏はMeiji Seikaファルマ1から講演料を受けている。著者岡田隆文は申告すべきものなし。著者齋藤憲祐は(株)堀場製作所の社員である。

引用文献

- 1) 平成30年度診療報酬改定II-1-5) 感染症対策や薬剤耐性対策、医療安全対策の推進③(新設) 小児抗菌薬適正使用支援加算。https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/siryos5.pdf2
- 2) Okada T, Morozumi M, Sakata H, *et al.*: A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2012; 18: 832–40.
- 3) Morozumi M, Nakayama E, Iwata S, *et al.*: Simultaneous detection of pathogens in clinical samples from patients with community-acquired pneumonia by real-time PCR with pathogen-specific molecular beacon probes. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 1440–6.
- 4) Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, *et al.*: Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose

- pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2008; 14: 424–32.
- 5) The committee for the guidelines in management of respiratory infectious diseases in children. In: Uehara S, Sunakawa K. (eds.) *Guidelines for the management of respiratory infectious diseases in children in Japan 2007.* Tokyo: Japanese Society of Pediatric Pulmonology and Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases; 2007. p. 6–16.
- 6) 稲葉 亨, 池田元英, 斎藤憲祐, 他 : POCT 対応自動血球計数CRP同時測定装置Microsemi LC-767CRP の性能評価. *臨床病理* 2016; 64: 152–6.
- 7) Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T: Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics.* 2004; 113: 701–7.
- 8) Tajima T, Nakayama E, Kondo Y, *et al.*: Etiology and clinical study of community-acquired pneumonia in 157 hospitalized children. *J Infect Chemother.* 2006; 12: 372–9.
- 9) Nakayama E, Hasegawa K, Morozumi M, *et al.*: Rapid optimization of antimicrobial chemotherapy given to pediatric patients with community-acquired pneumonia using PCR techniques with serology and standard culture. *J Infect Chemother.* 2007; 13: 305–13.
- 10) 田中敏章 : 小児の臨床検査基準値ポケットガイド第2版. 東京 : 株式会社じほう ; 2014年7月.
- 11) Flood RG, Badik J, Aronoff SC: The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 95–9.
- 12) Hoshina T, Nanishi E, Kanno S, Nishio H, Kusuhara K, Hara T: The utility of biomarkers in differentiating bacterial from non-bacterial lower respiratory tract infection in hospitalized children: Difference of the diagnostic performance between acute pneumonia and bronchitis. *J Infect Chemother.* 2014; 20: 616–20.
- 13) Marcus N, Mor M, Amir L, Mimouni M, Waisman Y: Validity of the quick-read C-reactive protein test in the prediction of bacterial pneumonia in the pediatric emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2008; 15: 158–61.
-

A new attempt to estimate the causative microorganism in children with pneumonia under 6 years old: Construction of a discriminant for estimating the causative pathogens based on mainly blood test results

Kimiko Ubukata^{1,2)}, Takafumi Okada³⁾, Kensuke Saito⁴⁾ and Satoshi Iwata^{5,6)}

¹⁾ Department of General Medicine, Keio University School of Medicine

²⁾ Department of Microbiology, Tokyo Medical University

³⁾ Department of Pediatrics, National Hospital Organizations (NHO),
Shikoku Medical Center for Children and Adults

⁴⁾ Medical Business Division, Product Planning Office, HORIBA, Ltd.

⁵⁾ Department of Infectious Diseases, National Cancer Center Hospital

⁶⁾ Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine

[Purpose] Devices capable of performing quick blood tests in outpatient clinics have become popular. The purpose of this study is to construct an “estimated discriminant of microorganism” that can infer the causative microorganism from the obtained blood test results and to help prescribing antibacterial agents.

[Method] The discriminant was constructed based on the hematological and CRP results, age, and the results of causative pathogens in pediatric pneumonia (n=682) under 6 years old obtained in a large-scale multicenter study. For each test item, AUC, sensitivity, specificity, and threshold (cutoff value) were calculated from the respective ROC curves. Based on these results, an estimated discriminant of microorganism” was constructed using three items: WBC, CRP, and age by multivariate analysis. We also verified the validity of the discriminant.

[Results] The constructed discriminant was $Y_1 = 3.45^{-4} \times \text{WBC (cell}/\mu\text{L}) + 0.847 \times \text{CRP (mg/dL)} + 0.610 \times \text{age} - 6.849$. Estimates of the causative pathogens, bacterial or viral, were expressed as percentage (%). The sensitivity and specificity of discriminant was 88.5% and 88.6% respectively. The false positive and false negative rates were 11.4% and 11.5%. In many false positive cases, either WBC or CRP was high. Half of mycoplasmal pneumonia was determined to be viral by the discriminant. The error in validation was around 11%.

[Conclusion] The discriminant is easy to understand because the probabilities of bacterial and viral infections are displayed in%. The false positive rate was 11.4% and the false negative rate was 11.5%, but in many false positive cases, either WBC or CRP was high, and many of the false negative cases included mycoplasma infection, so antibacterial. It will contribute to the decision when prescribing the drug and the explanation to the parents of the patient.