

[原 著]

感染症患者における多ロジスティック回帰分析を用いた菌血症予測

河口 豊¹⁾・田城孝雄²⁾・田村昌代¹⁾・石松昌己¹⁾
村上悦子¹⁾・高木理恵子¹⁾・黒川幸徳¹⁾・通山 薫³⁾
¹⁾ 川崎医科大学附属病院中央検査部
²⁾ 放送大学大学院生活健康科学
³⁾ 川崎医科大学検査診断学

(平成 25 年 11 月 12 日受付, 平成 26 年 2 月 10 日受理)

感染症患者 236 例を対象に各種臨床検査値やバイタルサインから多変量解析によって血液培養の陰性・陽性の判別を行い、どの因子が関連しているのか、その判別度がバイタルサイン(平均体温, 平均心拍数, GCS)のみの判別度に比べてどうかについて検討した。その結果, 血液培養採取日のヘマトクリット値 (Ht), 平均心拍数および白血球分画の単球 (mono%), 採取日と 3 日前の差 (Δ) の値では Δ GCS, Δ T-Bil が有意に関連していた。血液培養陽性の判別度を表す ROC 曲線下面積は, 臨床検査値とバイタルサインを合わせた総合予測指標では 0.857, バイタルサインでは 0.725, 平均体温では 0.568 であった。血液培養の陽性予測においては, バイタルサインのみによる判別よりも臨床検査値を組み合わせた判別度のほうが良好であった。また, パラメータによっては時間的な変化量で評価することでよりの確な予測を行えることが示された。

Key words: 敗血症, 血液培養, バイタルサイン, 多変量解析, ROC 曲線

序 文

1991 年, 米国胸部疾患学会および集中治療学会は合同で, 敗血症やそれに伴う臓器不全の定義に関する学会を開催した。そこで, 全身性炎症反応症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome : SIRS) の概念が提唱された¹⁾。SIRS の多くは重症感染症が原因であるが, 重症外傷, 重症熱傷, 重症肺炎など感染症でなくても SIRS となる。一方, 感染によって引き起こされた SIRS を敗血症と定義している¹⁾が, 必ずしも血液中から細菌が検出される必要はない。これに対し, 菌血症は傷口などから細菌が血流中に侵入した状態で敗血症とは区別される。歯科治療や歯磨きの際に起こる一過性の菌血症では, 血流中に侵入した細菌は

体内の細胞性免疫などで速やかに取り除かれる。しかし, 重症感染症では, 感染局所から持続的に細菌が血流に広がり, 菌血症状態となり様々な組織・臓器に障害をもたらす死に至ることもある。そこで, 心内膜など感染巣から容易に検体を採取できない感染症も含め, 菌血症を疑った場合は血液培養を実施する必要がある。

血液培養を採取するタイミングとしては, 発熱前に取ることが勧められている²⁾。また, 一過性または間欠性菌血症の場合は, 発熱のピークを迎えたときにすでに細菌は排除されているため, 血液培養による検出感度は低くなってしまってもいわれている³⁾。しかし, 重症感染症においては持続的に細菌が血流に流入しているためこの限りではなく, 抗菌薬投与前であればよいとされている。しかしながら, 現実的には高熱がでる直前を予測するのは困難であり, 実際は発熱をきたしたら直ちに採血を行うことが重要である。

一方, 発熱, 悪寒戦慄以外にも血液培養を採取すべきタイミング, すなわち菌血症を疑う状況⁴⁾がある。[1] 原因不明の意識障害, [2] 循環障害 (血圧低下), [3]

著者連絡先: (〒701-0194) 岡山県倉敷市松島 577
川崎医科大学附属病院中央検査部
河口 豊
TEL: 086-462-1111 (23121)
FAX: 086-462-1141
E-mail: kouguchi@med.kawasaki-m.ac.jp

代謝性アシドーシス, [4] 低体温, [5] 白血球の異常高値と低値, [6] 麻痺など脳血管障害の出現, などである。しかし, 実際の臨床では, 血液培養採取の実施動機が38°C以上の発熱のみで行われていたり, 実施のタイミングが抗菌薬使用中であったり, さらに発熱以外の臨床所見が十分把握できていなかったりなど, 検体採取のタイミングによっては, 効率よく起炎菌を検出できない状況があると推定される。そこで, 今回われわれは, 血液培養採取の適切なタイミングをとるために, 各種臨床検査値やバイタルサインなどの病態パラメータなどから多変量解析によって, 血液培養が陽性となることに関与する因子について検討した。病態パラメータについては, 血液培養採取日のみの評価で時間的変化量を評価した報告はほとんどない。感染による侵襲によって各種病態パラメータの変化する速さは様々であるが, 今回はCRPが侵襲後2~3日でピークに達するのを基準にして, 血液培養採取3日前の値を抽出しその変化量も検討することにした。さらに, 菌血症予測に関与した因子をもとに導いた予測式による血液培養陽性の判別度がバイタルサインのみで評価した場合より良くなるのかどうか検討した。

材料と方法

対象は, 2010年1月から2011年9月の期間に川崎医科大学附属病院に入院し, 敗血症が疑われ血液培養検査が実施された患者236例とした。血液培養陰性例100例(男性67例, 女性33例), 平均年齢 68.3 ± 16.9 歳および血液培養陽性例136例(男性78例, 女性58例), 平均年齢 70.2 ± 12.9 歳, その内訳はTable 1に示した。これらの患者に対して, 血液培養検査が実施された3日前(-3病日)および採取日(0病日)に測定および検査された, ①バイタルサイン: Glasgow coma scale(GCS), 平均血圧, 平均心拍数, 平均体温, ②臨床検査値: アルブミン(Alb), 総ビリルビン(T-Bil), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT), γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GT), 乳酸脱水素酵素(LDH), 総コレステロール(T-Cho), クレアチニン(Crn), 尿素窒素(BUN), アミラーゼ(Amy), ナトリウム(Na), カリウム(K), C-反応性蛋白(CRP), 白血球数(WBC), ヘモグロビン(Hb), ヘマトクリット(Ht), 血小板数(Plt), 白血球分画(N.band.%, N.seg.%, lymph.%, mono.%), ③個体因子: 年齢, 性別(①②における偏り制御用のパラメータ)の3種の病態パラメータを用い, 以下の項目につ

いて検討した。なお, 今回はバイタルサインのうち呼吸数はカルテ記載数が少なかったため検討項目から除外した。また, 各臨床検査項目は, 感染症診療における基本的スクリーニング検査であり, かつ24時間測定可能な緊急検査項目であることを基準として選択した。

1. 血液培養陰性・陽性の判別

血液培養検査結果の陰性群および陽性群に対し, 0病日の測定値および0病日と-3病日の差の測定値(Δ 値)を説明変数とし, 血液培養の結果(陰性=0, 陽性=1)を目的変数として多重ロジスティック回帰分析を行い, 血液培養の陰性・陽性の判別に関連する因子について分析した。陰性・陽性の予測に対する各種パラメータの寄与度を回帰係数の有意性として判定した。なお, 説明変数の一次選択は, 統計ソフトの変数自動選択機能を用い, 自動除外の臨界値とする有意確率 P を0.15に指定し, ステップワイズ方式, すなわち説明変数の上から下へ2回, 下から上へ1回, 計3回, 適合度の良くなる変数の組合せを自動探索する方式で行った。さらに, 有意確率 P が0.1以上の変数を除外したのち, 最も適合度の良くなる組み合わせで多重ロジスティック回帰分析を実行した。

2. 血液培養の陰性・陽性判別度の比較

血液培養検査の陽性予測に対して有意に寄与したパラメータの回帰係数から予測値を求める式を導き総合予測指標とした。総合予測指標による血液培養陰性・陽性の判別度をバイタルサインのみによる陰性・陽性判別度, 平均体温のみによる陰性・陽性判別度と比較した。各予測指標間の判別度の比較には, receiver operating characteristics (ROC) 曲線⁵⁾を作成し, その曲線下面積の大きさから検討した。

なお, 統計学的解析にはビジュアル統計ソフトStat-Flex Ver.6 (アーテック社)を使用した。

倫理的配慮

本研究は, 平成23年5月, 川崎医科大学および同附属病院の倫理委員会の承認を受けたものである(受付番号822)。研究等の対象とする個人の人権擁護について, データはカルテおよびデータベースから抽出後, 連結不可能匿名化した上で管理した。なお, 本研究のあらましを附属病院ホームページに掲示し, 患者ならびに家族の方に開示して, 問い合わせや拒否の機会を設けた。なお, 本研究は, 外部の企業, 団体, 学会等との利益相反はない。

Table 1. Clinical profiles of the patients

	blood culture negative (n = 100)		blood culture positive (n = 136)	
age	68.3 ± 16.9		70.2 ± 12.9	
male/female	67/33		78/58	
clinical diagnosis				
	pneumonia	11	pneumonia	15
	chronic renal failure	10	cholecystitis and cholangitis	11
	cerebral infarction	8	acute pyelonephritis	9
	multiple trauma	8	perforation of gastrointestinal tract	7
	cerebral hemorrhage	6	sepsis	6
	lung cancer	5	colorectal cancer	6
	heart failure	5	chronic renal failure	5
	subarachnoid hemorrhage	3	leukemia	5
	chronic subdural hematoma	3	cerebral infarction	5
	epilepsy	3	malignant lymphoma	4
	malignant lymphoma	3	gastrointestinal hemorrhage	4
	rectal cancer	2	gallbladder cancer	3
	renal carcinoma	2	prostatic cancer	3
	liver cancer	2	infective endocarditis	3
	consciousness disturbance	2	liver cirrhosis	3
	cholecystitis	1	obstructive jaundice	2
	aortic aneurysm	1	multiple myeloma	3
	arteriosclerosis obliterans	1	multiple trauma	3
	myelodysplastic syndromes	1	burn	3
	metrocarcinoma	1	liver cancer	2
	spinocerebellar degeneration	1	breast cancer	2
	prostatic cancer	1	pancreatic cancer	2
	depression	1	necrotizing fasciitis	2
	Parkinson disease	1	acute subdural hematoma	2
	self-inflicted injury	1	heart failure	2
	ileus	1	systemic lupus erythematosus	2
	perforation of gastrointestinal tract	1	renal cyst	2
	intraabdominal abscess	1	Parkinson disease	2
	breast cancer	1	pressure ulcer	2
	pyogenic spondylitis	1	renal pelvic cancer	1
	urinary retention	1	subarachnoid hemorrhage	1
	brain tumor	1	purulent peritonitis	1
	systemic lupus erythematosus	1	shunt infection	1
	burn	1	cardiac tamponade	1
	tinnitus	1	anoxic encephalopathy	1
	acute hepatitis	1	aortic dissection	1
	nontuberculous mycobacterial disease	1	myelodysplastic syndromes	1
	Guillain-Barre syndrome	1	lung cancer	1
	esophageal carcinoma	1	threatened premature delivery	1
	esophageal stenosis	1	esophageal carcinoma	1
	osteoarthritis of the hip joint	1	arteriosclerosis obliterans	1
	fever of unknown origin	1	cerebral hemorrhage	1
			osteoarthritis of the knee	1
			thymic cancer	1
			myonecrosis	1

Table 2. Characteristics of infectious diseases

	blood culture negative	blood culture positive
number of patients	100	136
age (years)	68.3±16.9	70.2±12.9
pneumonia (%)	11.0	11.0
brain injured patients (%)	21.0	7.4*
hepatobiliary tract disease (%)	4.0	15.4*
bleeding disorders (%)	8.0	5.1
hematologic disorders (%)	4.0	6.6
central venous cannulation (%)	25.0	49.3**
ureteral catheterization (%)	34.0	51.5*
antimicrobial therapy (%)	24.0	63.2**
steroid therapy (%)	7.0	22.1*

values are mean±SD. *P<0.01 vs blood culture negative. **P<0.001 vs blood culture negative. P value for χ^2 test.

結 果

血液培養の陰性群および陽性群の背景因子を Table 2 に示した。陰性群では脳障害患者を多く認めたが、陽性群では肝・胆道疾患、中心静脈カテーテル留置患者、尿路カテーテル留置患者、抗菌薬投与中患者、ステロイド投与中患者を多く認めた。その他の背景因子には差を認めなかった。

病態パラメータの比較を Table 3 に示した。陽性群では、血液培養採取日の GCS, Hb, Ht, Plt, lymph% および mono% が有意に低かったが、平均心拍数, T-Bil, ALT, AST, γ GT, LDH, CRP, band% および seg% は有意に高かった。また、3 日前との差の値では、 Δ GCS, Δ Plt および Δ mono が有意に低く、 Δ 平均心拍数および Δ seg% は有意に高かった。

血液培養陽性群の患者から分離された菌の内訳を Table 4 に示した。グラム陰性桿菌 80 株、グラム陽性球菌 49 株、酵母様真菌 6 株、グラム陽性桿菌 1 株であった。グラム陰性桿菌では、56 株が腸内細菌科細菌であった。グラム陽性球菌では、MRSA が 13 株、MSSA が 10 株、Enterococcus 属は 15 株であった。

1. 血液培養陰性・陽性の判別

血液培養検査において陽性・陰性の判別に関連する因子として最も強かったのは、0 病日の Ht であり、以下 0 病日の平均心拍数および mono%, 0 病日と -3 病日の差の値では Δ GCS, Δ T-Bil であった。この結果から、多重ロジスティック回帰分析により、血液培養陰性・陽性の予測値を求める式は、

$$\text{予測値 } P = 1 / (1 + e^{-X}),$$

$$X = 1.27191 + 0.00795 (\text{年齢}) + 0.41470 (\text{性別}) - 0.1607 ([0 \text{ 病日}] \text{Ht}) + 0.04127 ([0 \text{ 病日}] \text{平均心拍数})$$

$$- 0.2044 ([0 \text{ 病日}] \text{mono}\%) - 0.4636 (\Delta \text{GCS}) + 1.18603 (\Delta \text{T-Bil}) - 0.0707 (\Delta \text{Plt})$$

であった。この場合 X は累積危険度を表し、() の中に各患者の年齢や性別 (男性=0, 女性=1), 検査値をセットする。予測値 P が 0 に近ければ血液培養陰性を、1 に近ければ血液培養陽性を予測することになる (Table 5)。

2. 血液培養陽性予測の判別度の比較

血液培養陽性の判別度を表す ROC 曲線下面積は、臨床検査値やバイタルサインに時間的変量因子を加えた総合予測指標で 0.857, バイタルサイン (GCS, 平均血圧, 平均心拍数, 平均体温) のみで 0.725, 平均体温のみで 0.568 であり、それぞれの予測指標間で有意差 (P<0.05) を認めた (Fig. 1)。

考 察

敗血症の初期のサインとして重要なのは、心拍数と呼吸数の増加であるといわれている⁶⁾。また、Tokuda ら⁷⁾は、体が震えて止まらないほどの悪寒戦慄がある場合は菌血症を引き起こしている可能性が高いので、一刻も早く血液培養を採取すべきとしている。一方、臨床検査値との関連でみると、Yoshida ら⁸⁾は、院内感染菌血症のリスク因子として、血小板数の減少とアルブミンの低下を指摘している。今回われわれは、どの施設でも簡便測定できるバイタルサインと臨床検査値を血液培養採取日 (0 病日) と 3 日前 (-3 病日) で抽出し、血液培養陰性・陽性に関与する因子について、経時変化 (時間的変量因子) を含めた解析を行った。また、これらをもとに血液培養陽性の予測式を算出し、その予測値が血液培養の陽性をどの程度的確に

Table 3. Comparison of vital signs and basic blood examination data between blood culture-negatives and -positive cases

	blood culture negative n = 100	blood culture positive n = 136	
(0) GCS	14.1 ± 2.0	12.7 ± 3.8	*
(0) mean blood pressure (mmHg)	95.7 ± 13.5	92.9 ± 17.8	
(0) mean heart rate	83.9 ± 15.8	96.4 ± 18.8	***
(0) mean body temperature (°C)	37.76 ± 0.51	37.84 ± 0.90	
(0) Alb (g/dL)	2.69 ± 0.62	2.51 ± 0.72	
(0) T-Bil (mg/dL)	0.85 ± 1.50	1.45 ± 2.03	**
(0) ALT (IU/L)	31.7 ± 33.4	53.2 ± 106.5	**
(0) AST (IU/L)	35.7 ± 29.2	69.2 ± 115.6	***
(0) γGT (IU/L)	78.4 ± 102.7	138.1 ± 201.2	*
(0) LDH (IU/L)	270.0 ± 146.9	311.5 ± 158.2	**
(0) T-Cho (mg/dL)	153.8 ± 53.8	145.1 ± 50.2	
(0) Crn (mg/dL)	1.420 ± 2.061	1.639 ± 2.076	
(0) BUN (mg/dL)	29.7 ± 22.2	33.2 ± 23.9	
(0) Amy (IU/L)	86.8 ± 71.1	136.3 ± 171.2	
(0) Na (mEq/L)	136.7 ± 5.3	136.4 ± 5.5	
(0) K (mEq/L)	4.15 ± 0.72	4.11 ± 0.92	
(0) CRP (mg/dL)	5.858 ± 5.455	9.577 ± 7.869	***
(0) WBC (/μL)	9118.2 ± 5158.8	10674.4 ± 7444.1	
(0) Hb (g/dL)	10.42 ± 2.09	9.87 ± 2.30	*
(0) Ht (%)	32.21 ± 6.14	29.93 ± 6.55	**
(0) Plt (× 10 ⁴ /μL)	20.17 ± 10.17	16.65 ± 12.08	**
(0) band% (%)	5.87 ± 6.84	11.31 ± 12.15	***
(0) seg% (%)	74.47 ± 13.08	77.52 ± 13.93	*
(0) lymph% (%)	12.52 ± 10.04	7.34 ± 6.51	***
(0) mono% (%)	5.30 ± 3.22	3.26 ± 2.66	***
Δ GCS	0.1 ± 0.8	-0.8 ± 2.6	**
Δ mean blood pressure (mmHg)	-0.4 ± 11.7	-3.3 ± 16.31	
Δ mean heart rate	6.3 ± 10.0	12.4 ± 15.2	**
Δ mean body temperature (°C)	0.88 ± 0.59	0.88 ± 0.81	
Δ Alb (g/dL)	-0.08 ± 0.33	-0.12 ± 0.35	
Δ T-Bil (mg/dL)	0.03 ± 0.27	0.28 ± 1.00	
Δ ALT (IU/L)	6.1 ± 30.8	2.0 ± 24.8	
Δ AST (IU/L)	4.2 ± 26.1	4.1 ± 28.1	
Δ γGT (IU/L)	9.9 ± 40.2	13.8 ± 78.3	
Δ LDH (IU/L)	9.0 ± 74.9	13.4 ± 70.5	
Δ T-Cho (mg/dL)	-6.3 ± 23.2	-8.8 ± 26.2	
Δ Crn (mg/dL)	0.021 ± 0.530	0.012 ± 0.632	
Δ BUN (mg/dL)	1.4 ± 9.8	2.1 ± 11.4	
Δ Amy (IU/L)	4.8 ± 53.1	6.8 ± 83.2	
Δ Na (mEq/L)	-0.5 ± 3.5	-0.9 ± 3.7	
Δ K (mEq/L)	-0.08 ± 0.48	0.01 ± 0.50	
Δ CRP (mg/dL)	2.772 ± 5.111	3.688 ± 6.629	
Δ WBC (/μL)	1919.6 ± 3982.9	2088.3 ± 6161.8	
Δ Hb (g/dL)	0.08 ± 1.08	-0.02 ± 1.30	
Δ Ht (%)	0.03 ± 3.21	-0.15 ± 3.89	
Δ Plt (× 10 ⁴ /μL)	0.86 ± 4.72	-2.16 ± 5.29	***
Δ band% (%)	2.93 ± 7.59	3.30 ± 8.55	
Δ seg% (%)	3.83 ± 14.91	8.57 ± 11.87	*
Δ lymph% (%)	-6.05 ± 10.83	-7.54 ± 9.42	
Δ mono% (%)	-0.34 ± 4.40	-2.43 ± 4.00	**

Values are mean ± SD. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs blood culture negative. P value for Mann-Whitney's U test.

(0), the day of blood culture testing

Δ, difference value of blood culture testing day and before 3 day value

Table 4. Isolates from blood culture positive patients

isolates	n=136
<i>Escherichia coli</i>	21
MRSA	13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12
MSSA	10
<i>Enterococcus faecalis</i>	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9
<i>Enterococcus faecium</i>	6
<i>Escherichia coli</i> (ESBLs) ^{a)}	5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	4
<i>Bacteroides fragilis</i>	4
<i>Candida albicans</i>	3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3
<i>Serratia marcescens</i>	3
Coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	3
<i>Citrobacter freundii</i>	2
<i>Aeromonas hydrophila</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MBL) ^{b)}	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2
<i>Candida krusei</i>	2
<i>Salmonella</i> Enteritidis	1
<i>Serratia</i> sp.	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1
<i>Aeromonas sobriae</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Edwardsiella tarda</i>	1
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Acinetobacter</i> sp.	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Bacteroides vulgatus</i>	1
Group A <i>streptococcus</i>	1
Group B <i>streptococcus</i>	1
Group G <i>streptococcus</i>	1
<i>Clostridium perfringens</i>	1
<i>Candida parapsilosis</i>	1

^{a)} ESBLs, Extended Spectrum beta (β) Lactamases

^{b)} MBL, Metallo beta (β) Lactamase

判別できるかを検討した。

血液培養陽性群の臨床的背景をみると、検査時の疾患としては肺炎が最も多かった。その他に疾患については、胆嚢炎・胆管、急性腎盂腎炎、消化管穿孔などが多く認め、呼吸器、尿路、肝・胆道系を含めた消化管が侵入門戸となった症例が多かったと考えられた。

背景因子および病態パラメータの比較をみると、陰

性群では脳障害患者を多く認めたが、GCSの平均値は陽性群の方が有意に低く、ΔGCSでも有意に低下した。また、平均心拍数も陽性群で有意に増加し、菌血症を疑う臨床所見として、意識障害や頰脈が重要であることが再認識された。

また、血液培養採取日のT-Bil、ALT、AST、γGT、LDHが有意に高かったのには二つの側面があると考えた。一つ目は、陽性群において肝・胆道系疾患が有意に多かったことが関連していると考えられた。二つ目は、感染症においては、活性化された好中球の貪食によって病原体が処理される以外に、好中球自身は死んでしまうが、核内からクロマチンやヒストンによって構成される好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular trapping system: NETs)と呼ばれる網目状の構造物を放出し、このNETsが病原体を捕捉・殺菌する⁹⁾¹⁰⁾といわれている。感染初期においてこれらのNETsが営まれる主な臓器は肺や肝臓であるといわれている¹¹⁾。結果的にこれらの臓器が強いサイトカインストームにさらされたため、細胞障害の結果として各種酵素が上昇したと推察された。

Pltは、Δ値でも有意に低下した。感染により生体内に侵入したlipopolysaccharide (LPS)は、血小板膜上のToll様受容体4 (Toll-like receptor 4)を介して血小板を活性化し、血小板—好中球複合体を形成する。これにより好中球は強力に活性化されNETsの放出が促進されるといわれている¹¹⁾。さらに、NETsの構成成分であるヒストンは、血小板を凝集させる作用があり、血小板血栓が形成される¹²⁾。このNETsを起点とした微小血栓形成は、侵入した細菌を積極的に処理することと同時に、細菌の播種を防ぐための局所封鎖の役割を果たしており、凝固は感染に対する生体防御反応の一環であると考えられている¹³⁾。そして、一連の防御機構が過剰になった病態が敗血症性DICと捉えることができる。このようなメカニズムで血小板数は低下していったと考えられたが、今回、血液培養採取日のPltよりΔPltの方で有意性が強かった。血小板数は、もともと個体差が大きいこと、また、感染に対する生体防御反応とその破綻により菌血症へ至るまでにある程度の時間を要し、その時間経過のなかで血小板数が低下していったと考えられたことなどから、血液培養採取日の1ポイントでみるより、Δ値で評価するほうが病態の悪化を的確に捉えられると考えられた。

一方、分離菌の内訳をみると、*Escherichia coli*が最も多く、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)やMethicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)

Table 5. Results of the logistic regression analysis

patients of blood culture testing (n = 236)				
factor	β	SE (β)	z value	P
age	0.00795	0.01519	0.52320	0.60083
sex	0.41470	0.43506	0.95321	0.34048
(0) Ht ^{a)}	-0.16070	0.04173	3.85178	0.00012
(0) mean heart rate ^{a)}	0.04127	0.01381	2.98856	0.00280
(0) mono% ^{a)}	-0.20440	0.06969	2.93214	0.00337
Δ GCS ^{b), c)}	-0.46360	0.20282	2.28568	0.02227
Δ T-Bil ^{b)}	1.18603	0.57362	2.06763	0.03867
Δ Plt ^{b)}	-0.07070	0.04199	1.68345	0.09229

^{a)} (0), the day of blood culture testing

^{b)} Δ , difference value of blood culture testing day and before 3 day value

^{c)} GCS, Glasgow Coma Scale

を除いても、*Klebsiella pneumoniae* や *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* などの腸内に生息する細菌が多く認められた。これらは尿路感染症、胆嚢炎・胆管炎、消化管穿孔以外の疾患でも多くみられ、悪性腫瘍など外傷・創傷のないその他の疾患においては bacterial translocation¹⁴⁾により菌血症に至った例が多かったと推定された。

今回、血液培養陰性・陽性の判別に有意に寄与した臨床検査項目は Ht と mono% で、 Δ 値では Δ T-Bil であった。 Δ Plt は有意ではなかったが弱く関与していた。また、バイタルサインでは、平均体温ではなく、平均心拍数や Δ GCS が強く関与していた。これらのことから、臨床検査所見からは、貧血があり、かつ白血球分画で強い核の左方移動に伴う mono% の減少があること、また、経時的なビリルビンの上昇や血小板数の減少があること、さらにバイタルサインでは、心拍数の増加や意識レベルの低下があることが菌血症の予測に強く関与していることが明らかになった。

慢性感染症や慢性炎症では、血清鉄の低下に加え、鉄の利用障害のために赤血球の破壊に対する骨髓での産生が追いつかなくなり二次性貧血を引き起こすことがある。菌血症となる患者でこの状態がより強くなり、Ht に反映されたと考えられた。

好中球の核左方移動は、幼若好中球の増加を表現したものであるが、相対的に減少する mono% の方が強く関与した。病原微生物が体内に侵入した際、上皮細胞や単球・マクロファージなどに発現した各種 Toll 様受容体 (Toll-like receptor: TLR)¹⁵⁾ が病原体中に保存されている細胞膜リポタンパク質、ペプチドグリカン、リポ多糖体 (lipopolysaccharide: LPS) など、いわゆる病原体関連分子パターン (pathogen-

associated molecular patterns: PAMPs) をリガンドとして認識し¹⁶⁾¹⁷⁾、細胞内シグナル伝達経路により活性化された転写 NF- κ B (Nuclear Factor- κ B)¹⁸⁾ によって、種々の炎症性サイトカインが誘導される¹⁹⁾²⁰⁾。これらのうち、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor: GM-CSF)、マクロファージコロニー刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor: M-CSF) などが造血を亢進させる。一方、血管壁、肝、脾などの辺縁プールや骨髓の貯留プールから好中球が動員され、末梢血内も好中球数は速やかに増加する。さらに、好中球遊走・活性化因子として知られる IL-8 などの働きにより、成熟好中球が炎症局所に大量に動員された結果、抹消循環血液中の桿状核球やそれより幼若な細胞の割合が増加する。同様に、単球やリンパ球も炎症の場に動員されたため相対的に mono.% および lymph.% が減少したと考えられたが、血液培養陽性に mono% の低下が強く関与したのは、感染初期の段階から単球・マクロファージが炎症の場で各種 PAMPs をリガンドとして認識するのに強く関わっていたことを反映したためと考えられた。

ビリルビンは、肝細胞の毛細胆管面に発現する MRP2 (multidrug resistance-associated protein により胆汁中へと排泄される²¹⁾。エンドトキシンは MRP2 の細胞内局在を膜表面から細胞内に移動させることにより胆汁分泌を減少させるといわれている²²⁾。また、TNF- α (tumor necrosis factor- α) や IL-6 (interleukin-6) は、毛細胆管運動を減弱させることが知られている²³⁾。このように重症敗血症においては直接ビリルビン有意の上昇をしばしば認めるが、血液培養陽性との

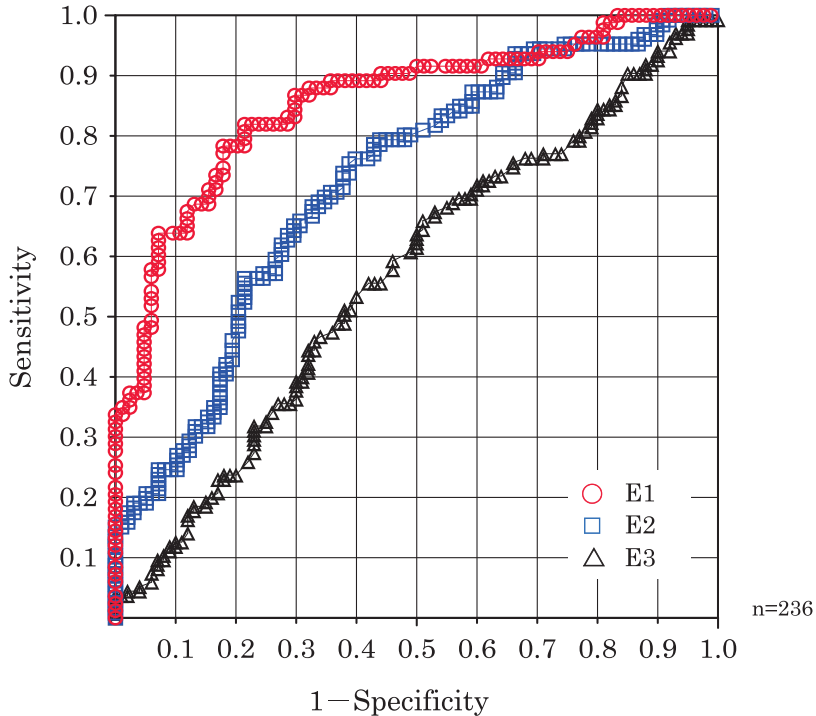


Fig. 1. Comparison of predictive factors for the patients with infectious diseases

The receiver operating characteristics (ROC) curves show the predictability of three parameters. Areas under the ROC curves were 0.857 (E1: vital signs and basic laboratory examination data), 0.725 (E2: vital signs), and 0.568 (E3: only body temperature). There were significant differences among the three curves. E1, $\{P = 1/(1 + e^{-X})\}$, $X = 1.27191 + 0.00795(\text{age}) + 0.41470(\text{sex; man}=0, \text{woman}=1) - 0.16070(\{0\} \text{Ht}) + 0.04127(\{0\} \text{heart rate}) - 0.20440(\{0\} \text{mono}\%) - 0.46360(\Delta\text{GCS}) + 1.18603(\Delta\text{T-Bil}) - 0.07070(\Delta\text{Pit})\}$.

関連で見ると、血液培養採取日のみより時間的変量 ($\Delta\text{T-Bil}$) で評価するほうが有意に関与することが明らかになった。

一方、心房筋にも TLR, IL-1 受容体, TNF 受容体が多く分布するため、一酸化窒素 (NO) 以外にもヒスタミンやプロスタグランジンなどが NF- κB 活性に依存して心房筋で過剰産生され、各々の受容体を介して心拍数を高める²⁴⁾²⁵⁾。こうした作用が交感神経終末のノルエピネフリン放出機構へ修飾、高カテコラミン状態とともに脈拍変動の少ない頻脈を生じさせるといわれている²⁴⁾。菌血症に対して、このような一連の生体反応が起こり、バイタルサインの中で比較の変動幅の大きな心拍数に鋭敏に反映されたと考えられた。

意識障害は、菌血症の全身症状のひとつとして重要であるが、トレンドでみることで、さらにその変化量を観察することも重要であることが明らかになった。

さて、臨床検査値やバイタルサインに時間的変量因子を加えた総合予測指標、4種のバイタルサイン、平

均体温のみの3者から得られた血液培養陽性予測の判別度を ROC 曲線下面積の大きさから比較した結果、3者間で有意差を認め、臨床検査値やバイタルサインから導いた総合予測指標による判別度が最も良好であることがわかった。このことは、菌血症にともない過剰産生された各種炎症性物質とそれらによる様々な生体反応が鋭敏にバイタルサインや臨床検査値に反映されたためと考えられた。また、各種臨床検査値やバイタルサインも項目によっては時間的変量因子を加味することでよりの確かな予測ができることが明らかになった。

文 献

- 1) Bone, RC., RA. Balk, FB. Erra, et al. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medi-

- cine. *Chest* 101: 1644-1655.
- 2) Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). 2007. Principles and Procedures for Blood Cultures: Approved Guideline. document M47-A, CLSI, Wayne, PA, USA.
 - 3) 大塚喜人. 2010. 【ピットフォールから学ぶ感染症の扱い方・抗菌薬の使い方】救急医療における感染症診断 こんなに役に立つ臨床検査. *救急医学* 34: 17-20.
 - 4) 青木 眞. 2012. レジデントのための感染症診療マニュアル (第2版), p. 27, 医学書院, 東京.
 - 5) 市原清志. 2000. 臨床検査情報の分析に必要な統計学的手法. *臨床病理 (特集)* 113: 1-25.
 - 6) 岸田直樹, 大曲貴夫. 2009. 【敗血症か!?と疑ったら】救急外来や病棟で敗血症に早く気づくには?こつを教えてください. *レジデントノート* 11: 1130-1135.
 - 7) Tokuda, Y., H. Miyasato, GH. Stein, et al. 2005. The degree of Chills for risk of bacteremia in acute febrile illness. *Am. J. Med.* 118: 1417.
 - 8) Yoshida, T., K. Tsushima, A. Tsuchiya, et al. 2005. Risk factors for hospital-acquired bacteremia. *Intern. Med.* 44: 1157-1162.
 - 9) Brinkmann, V., U. Reichard, C. Goosmann, et al. 2004. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303: 1532-1534.
 - 10) Neeli, L, SN. Khan, M. Radic. 2008. Histone deimination as a response to inflammatory stimuli in neutrophils. *J. Immunol.* 180: 1895-1902.
 - 11) Clark, SR., AC. Ma, SA. Tavener, et al. 2007. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.* 13: 463-469.
 - 12) Fuchs, TA., A. Brill, D. Duerschmied, et al. 2010. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107: 15880-15885.
 - 13) 的場敏明, 齋藤大蔵. 2011. 敗血症性DICに関する概念変化と診療の進歩. *日救急医学会誌* 22: 37-45.
 - 14) Berg, RD., AW. Garlington. 1979. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect. Immun.* 23: 403-411.
 - 15) Medzhitov, R., P. Preston-Hurlburt, CA Janeway Jr. 1997. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 388: 394-397.
 - 16) Akira, S., S. Uematsu, O. Takeuchi. 2006. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124: 783-801.
 - 17) Janeway, CA., R. Medzhitov. 2002. Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.* 20: 197-216.
 - 18) Sen, R., D. Baltimore. 1986. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein Nf-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell* 47: 921-928.
 - 19) Carlsen, H., G. Alexander, LM. Austenaa, et al. 2004. Molecular imaging of the transcription factor NF-kappaB, a primary regulator of stress response. *Mutat. Res.* 551: 199-211.
 - 20) 松田直之. 2004. 全身性炎症反応症候群と Toll-like 受容体シグナル—Alert Cell Strategy—. *循環制御* 25: 276-284.
 - 21) 大島秀紀, 水口 徹, 平田公一. 2005. MRP2, MRP3 と胆汁うっ滞. *Surgery Frontier* 12: 64-66.
 - 22) Kubitz, R., M. Wettstein, U. Warskulat, et al. 1999. Regulation of the multidrug resistance protein 2 in the rat liver by lipopolysaccharide and dexamethasone. *Gastroenterology* 116: 401-410.
 - 23) Ikeda, S., T. Mitaka, K. Harada, et al. 2003. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 reduce bile canalicular contraction of rat hepatocytes. *Surgery* 133: 101-109.
 - 24) Matsuda, N., Y. Hattori, F. Sakuraya, et al. 2002. Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H1- and H2-receptor gene expression during endotoxemia. *Naunyn-Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol.* 366: 513-521.
 - 25) 松田直之, 服部裕一. 2003. 敗血症性ショックにおけるヒスタミンシグナルの役割. *循環制御* 24: 118-123.

Multivariate analysis of clinical data for predicting bacteremia in the patients with infectious diseases

Yutaka Kouguchi¹⁾, Takao Tashiro²⁾, Masayo Tamura¹⁾, Masaki Ishimatsu¹⁾,
Etsuko Murakami¹⁾, Rieko Takagi¹⁾, Yukinori Kurokawa¹⁾, Kaoru Tohyama³⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Kawasaki Medical School Hospital

²⁾Human Life and Health Sciences, The Open University of Japan

³⁾Department of Laboratory Medicine, Kawasaki Medical School

We retrospectively analyzed 236 patients with infectious diseases using a multiple logistic regression analysis to determine the factors predicting bacteremia of these patients. Factors analyzed were age and sex of the patients, vital signs involving Glasgow Coma Scale (GCS), blood pressure, heart rate, body temperature, and basic laboratory examination data. The data were collected on the day of blood culture testing ([0]) and before three days ([−3]) and then the difference values of [0] and [−3] were Δ values. An optimum discriminant equation was calculated from all these parameters (E1), vital signs (E2) and only body temperature (E3). The area under the receiver operating characteristics (ROC) curves were compared among any following three prognostic parameters: the scores by E1 and by E2 and by E3. An optimum discriminant equation (E1) was derived as $\{P = 1/(1 + e^{-X}), X = 1.27191 + 0.00795 (\text{age}) + 0.41470 (\text{sex; man} = 0, \text{woman} = 1) - 0.16070 ([0] \text{Ht}) + 0.04127 ([0] \text{heart rate}) - 0.20440 ([0] \text{mono}\%) - 0.46360 (\Delta\text{GCS}) + 1.18603 (\Delta\text{T-Bil}) - 0.07070 (\Delta\text{Plt})\}$. The score calculated by E1 was the best discriminant, while E3 was the worst predictor for septic patients. The combinations of vital signs and basic blood examination proved to be useful for predicting bacteremia of infectious diseases.