

[原 著]

Miller-Jones 分類と Geckler 分類による小児院内肺炎の診断特性

樋口 徹¹⁾・小川英輝¹⁾・山本(加藤)愛²⁾・高橋尚子²⁾・伊藤健太¹⁾

¹⁾ あいち小児保健医療総合センター総合診療科

²⁾ あいち小児保健医療総合センター臨床検査室

(令和4年1月4日受付, 令和4年3月23日受理)

喀痰の品質管理評価法として Miller-Jones 分類や Geckler 分類がよく用いられる。しかし、これらが肺炎の診断につながる喀痰の選別方法として適しているかどうかに関する検討は少ない。本研究は、気管内挿管後2歴日以降に発症した院内肺炎における Miller-Jones 分類と Geckler 分類の感度・特異度分析を行うことを目的とした。2016年4月～2021年11月にあいち小児保健医療総合センター集中治療室に入院した0～18歳までの症例で、気管内挿管後2歴日以降に気管内吸引物の培養検査が提出された症例を本研究の対象とした。院内肺炎は、半定量培養で3+以上の菌の発育があり、かつ胸部X線検査で浸潤影を認め、7日間以上の抗菌薬治療がされた症例と定義した。383検体(230例)が対象となり、そのうち18検体(18例)が院内肺炎の定義を満たした。院内肺炎に対する Geckler 分類グループ4, 5の感度・特異度はそれぞれ88.9%, 39.5%であり、Miller-Jones 分類P2・P3の感度・特異度はそれぞれ50.0%, 87.1%であった。Geckler 分類グループ4, 5であることの陽性的中率は6.8%, 陰性適中率は98.6%であった。Geckler 分類は感度が比較的高く、陰性適中率が十分に高い検査であり、Geckler 分類グループ4, 5でないことは院内肺炎の除外に有用である可能性があった。

Key words: Geckler 分類, Miller-Jones 分類, 気管内吸引痰, 院内肺炎, 人工呼吸器関連肺炎

序 文

小児の細菌性肺炎は、臨床経過、身体所見、胸部X線検査、血液検査などを組み合わせて、総合的に診断されることが多い¹⁾。喀痰の一般細菌培養検査は細菌性肺炎の診断の一助になるが、小児では自発的な喀痰排出が困難であるため²⁾、その適用は挿管チューブや気管切開チューブを装着している患者に現実的には限られる。

喀痰の品質管理評価方法に関して、国内では Miller-Jones 分類と Geckler 分類がよく用いられる (Table 1)^{3)~5)}。Miller-Jones 分類は、喀痰の肉眼的所見による評価方法で、喀痰の膿性部分の割合に基づいて分類し、P2, P3に分類された喀痰が質のよい検体とされる。一方で、Geckler 分類は顕微鏡を用いた喀痰の評価方法で、多核白血球と扁平上皮細胞の数に基づいて分類し、グループ4および5に分類された喀痰が質のよい検体とされる。

良質な喀痰が得られた場合は、検体の一般細菌培養検査を行うことが推奨されている⁶⁾。しかし、Miller-Jones 分類と Geckler 分類が肺炎の診断につながる喀痰の選別方法として適しているかどうかに関する検討は少ない。特に Miller-Jones 分類に関しては、国内では細菌性肺炎における喀痰の

評価方法として認知されているが、バス・地下鉄労働者の慢性気管支炎患者における喀痰の外観と好中球・好酸球数との相関関係を調べた研究に基づくものであるため、細菌性肺炎に関するデータは限られている³⁾⁴⁾。本研究では、気管内挿管後2歴日以降に発症した院内肺炎の症例における Miller-Jones 分類と Geckler 分類を調査し、その感度・特異度分析を行うことを目的とした。

材料と方法

1. 対象症例の選定

2016年4月1日から2021年11月30日までの期間に、小児集中治療室 (pediatric intensive care unit: PICU) から気管内吸引物の一般細菌培養検査が提出された患者を対象とした。そのうち、気管内挿管管理中に検査が提出された患者を、本研究の対象症例とした。対象症例のうち、抗菌薬投与中に気管内吸引物が採取された症例、気管切開されている症例、19歳以上の症例、Miller-Jones 分類および Geckler 分類が実施されていない症例は、本研究の解析から除外した。

2. 当院における気管内吸引物の採取方法

院内での規定において、気管内吸引物の培養検査を提出する際は、生理食塩水で検体を薄めることや、スワブでの検体採取は推奨していない。そのため、検体量が適量採取された場合は無菌スピッツで、検体量が少ないものは検体の入った吸引チューブが適度に切断され、細菌検査室に提出されている。

3. 良質な喀痰の定義および、一般細菌培養検査の方法

Miller-Jones 分類および Geckler 分類は院内の細菌検査室

著者連絡先: (〒474-8710) 愛知県大府市森岡町七丁目 426 番地
あいち小児保健医療総合センター総合診療科
樋口 徹
TEL: 0562-43-0500
FAX: 0562-43-0513
E-mail: toru_higuchi@sk00106.achmc.pref.aichi.jp

Table 1. The Miller and Jones classification and the Geckler group classification

Miller and Jones classification		Geckler group classification		
Percentage of purulent part in the gross examination of sputum		Gram stain the specimens and count the number of cells per field under 100× objective conditions		
Mucous-1 (M1)	Saliva or sputum consisting completely of mucous	Group 1	SECs>25	PMNs<10
Mucous-2 (M2)	Mucous sputum containing a small amount of purulent sputum	Group 2	SECs>25	PMNs 10-25
Purulent-1 (P1)	Purulent sputum with the purulent part accounting for 1/3 or less	Group 3	SECs>25	PMNs>25
Purulent-2 (P2)	Purulent sputum with the purulent part accounting for 1/3 to 2/3	Group 4	SECs 10-25	PMNs>25
Purulent-3 (P3)	Purulent sputum with the purulent part accounting for 2/3 or more	Group 5	SECs<10	PMNs>25
		Group 6	SECs<25	PMNs<25

SECs: squamous epithelial cells, PMNs: polymorphonuclear leukocyte

で臨床検査技師が実施し、結果は臨床医が即日中に確認することができる。Geckler 分類は 100 倍検鏡下で実施し、グラム染色での菌量の評価は油浸レンズを用いた 1,000 倍検鏡下で 4 段階 (1+~4+) に分けて報告している⁷⁾。Miller-Jones 分類で P2・P3 で、かつ Geckler 分類でグループ 4・5 に分類された検体を、良質な喀痰と定義した。

気管内吸引物の培養検査は、羊血液寒天培地 M58 (栄研化学株式会社)、チョコレート寒天培地 II (栄研化学株式会社)、MacConkey II 寒天培地 (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社) を用いて、35℃ で 2 日間行い、半定量的に 4 段階 (1+~4+) に分けて結果を報告している。半定量培養での菌量が 3+ 以上であれば、定量培養で人工呼吸器関連肺炎の診断に十分な菌量 (1×10^6 CFU/mL) と関連することに基づき⁸⁾⁹⁾、本研究では以下の挙げる細菌が半定量培養で 3+ 以上の菌量で培養された場合にのみ、有意なものとして扱った: グラム陽性球菌 (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*), グラム陰性桿菌 (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus species*, *Klebsiella species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii/lowffii*), グラム陰性球菌 (*Moraxella catarrhalis*, *Neisseria species*), グラム陽性桿菌 (*Corynebacterium species*)

4. 院内肺炎の定義

人工呼吸器関連肺炎は気管内挿管 48 時間以降に発症した肺炎と定義されている¹⁰⁾。本研究では、挿管 2 歴日以降に採取された気管内吸引物の半定量培養で 3+ 以上の菌の発育があり、かつ胸部 X 線検査で浸潤影を認め、7 日間以上の抗菌薬治療がされた症例、を院内肺炎と定義した。

5. 症例集積の方法

院内肺炎の症例の選定は、2016 年 4 月から 2019 年 3 月まで (3 年間) の期間は、本研究の対象症例を電子診療録で後方視的に探索し、2019 年 4 月から 2021 年 11 月まで (2 年 7 か月間) の期間は、PICU におけるデバイス関連感染症サーベイランスの一環として、前方視的に症例集積を行った。後方視的探索を行った期間と前方視的探索を行った期間で、検体採取の基準や方法に関する変更はなかった。診断特性の算

出には EZR (自治医科大学附属埼玉医療センター, <http://www.jichi.ac.jp/saitama-sct/SaitamaHP.files/statmedEN.html>; 神田善伸, 2012) を使用した。

本研究は、あいち小児保健医療総合センターの倫理審査委員会 (ACHMC-2021070) で承認された。

結 果

1. 対象症例の検査結果

調査期間中に PICU から提出された気管内吸引物の培養検査は 621 検体 (300 症例) で、そのうち 383 検体 (230 症例) が解析対象となった。検体が提出された症例の月齢の中央値は 9 か月 (四分位範囲 3-33 か月) で、男児が 57% (131/230 症例) であった。Miller-Jones 分類と Geckler 分類の分布図を Figure 1 に示す。Miller-Jones 分類は M2 に分類された検体が 208 検体 (54%)、Geckler 分類はグループ 5 に分類された検体が 215 検体 (56%) で、それぞれ最多であった。良質な喀痰の定義を満たした検体は 53 検体 (14%) であった。

2. 院内肺炎の基準を満たした症例

対象となった 383 検体 (230 症例) のうち院内肺炎の定義を満たした症例は 18 検体 (18 症例) で、後方視的な症例集積期間 (2016/4-2019/3) に 11 症例、前方視的な症例集積期間 (2019/4-2021/11) に 7 症例であった。月齢の中央値は 12 か月 (四分位範囲 7-42 か月) で、男児が 72% (13/18 症例) であった。15 例 (83%) は基礎疾患を認め、先天性心疾患が 10 例、神経疾患が 5 例であった。血液検査では、白血球数の中央値は $10,500/\text{mm}^3$ (四分位範囲 7,800-17,800) で、CRP の中央値は 7.0 mg/dL (四分位範囲 1.8-12.6) であった。検体のグラム染色で 3+ 以上の菌量が単菌種で検鏡された症例は 9 例 (50%) で、グラム陽性球菌 4 例、グラム陰性球菌 3 例、グラム陰性桿菌 2 例であった。貪食像は 9 例で認められ、グラム陰性球菌が 4 例で最多であった。検体の半定量培養で 3+ 以上の菌量が発育したものは *M. catarrhalis* 6 例、*S. pneumoniae* 5 例、*H. influenzae* 4 例、*S. aureus* 4 例、*Neisseria species* 2 例、*Corynebacterium species* 1 例、*A. lowffii* 1 例であった。

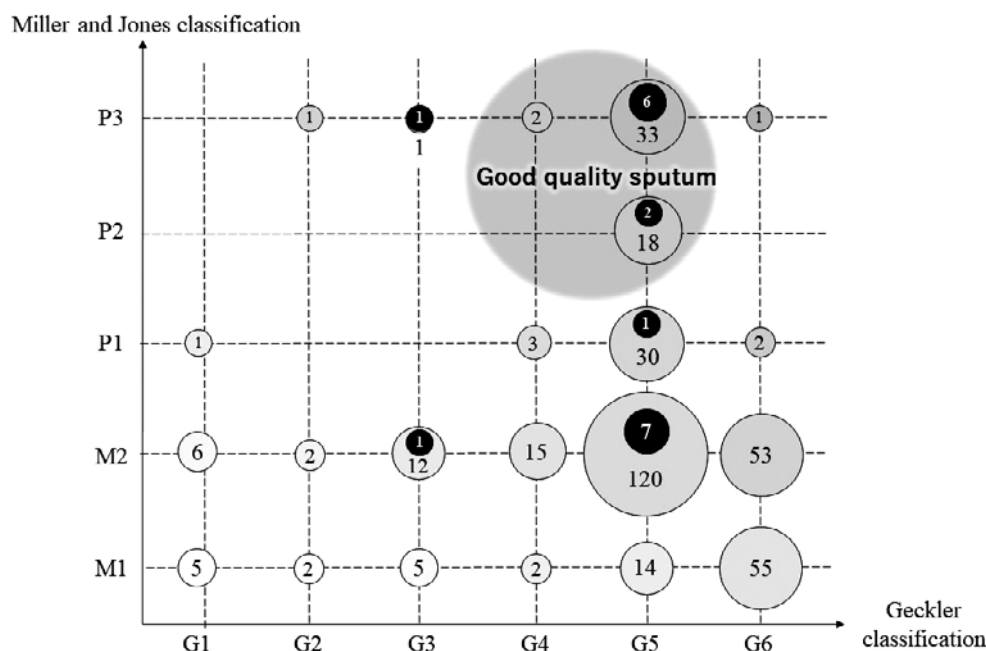


Figure 1. Distribution of the Miller and Jones classification and the Geckler classification of the cases (n=383)
 対象症例 (n=383) の Miller-Jones 分類と Geckler 分類の分布を、それぞれ灰色の円に黒文字で示した。
 院内肺炎症例 (n=18) の Miller-Jones 分類と Geckler 分類の分布は、黒丸に白抜き文字で示した。

Table 2. Sensitivity and specificity of the Miller & Jones and Geckler group classifications for the diagnosis of nosocomial pneumonia

	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)	LR+ (95%CI)	LR- (95%CI)
Miller & Jones classification P2+P3	50.0% (29.7-70.2)	87.1% (86.1-88.1)	16.1% (9.6-22.6)	97.2% (96.1-98.4)	3.883 (2.143-5.905)	0.574 (0.339-0.816)
Geckler classification Group 4+Group 5	88.9% (67.8-96.9)	39.5% (38.4-39.8)	6.8% (5.1-7.4)	98.6% (96.0-99.6)	1.468 (1.100-1.611)	0.282 (0.078-0.839)

CI: confidential interval, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, LR+ : likelihood ratio positive, LR- ; likelihood ratio negative

3. Miller-Jones 分類および Geckler 分類の感度・特異度分析

院内肺炎の定義を満たす 18 例の Miller-Jones 分類と Geckler 分類の分布では、良質な喀痰の定義を満たす検体は 8 例 (44%) であった (Figure 1)。一方で、Miller-Jones 分類 M2 かつ Geckler 分類グループ 5 に該当する検体が 7 例と最多であった。院内肺炎に対する Miller-Jones 分類と Geckler 分類の感度・特異度を Table 2 に示す。Geckler 分類は感度が 88.9% (95%CI 67.8-96.9) で、特異度が 39.5% (95%CI 38.4-39.8) であった。その一方で Miller-Jones 分類は感度が 50.0% (95%CI 29.7-70.2) で、特異度が 87.1% (95%CI 86.1-88.1) であった。また Miller-Jones 分類、Geckler 分類ともに陰性適中率が高い検査であった。

考 察

本研究では、厳格な院内肺炎の定義を満たした小児症例において、気管内吸引物の Miller-Jones 分類および Geckler 分類の肺炎の診断に対する感度・特異度分析を行った。その結

果、Geckler 分類は感度が比較的高く、Miller-Jones 分類は特異度が比較的高い検査であった。また双方の分類方法において陰性適中率が高かった。

気管内吸引物の培養検査の適応に関しては、依然として議論の余地があり、臨床現場での混乱がある¹¹⁾。2020 年に米国で実施された小児専門医療施設の細菌検査室へのアンケート調査では、気管内吸引物の培養検査の適応は施設毎に大きく異なり、23% (14/61 施設) の施設で検体のグラム染色所見に基づいて培養検査を実施していないことが報告されている¹¹⁾。本研究の結果では Geckler 分類は感度が比較的高く、陰性適中率も十分に高いものであったため、Geckler 分類で培養すべき検体を選別することに利点がある可能性がある。しかしながら、Geckler 分類の感度に関しては、検体採取の条件によって大きく変わり得ることに注意が必要である。その一例として、Geckler 分類の元となった R. W. Geckler らの報告では、肺炎症例 96 例に対して経口腔的および経気管的に喀痰を採取し、その培養一致率を調査している。その結果、経口腔的に採取した喀痰では、グループ 4、5 に該当す

るものであっても、経気管的に採取した喀痰培養との一致率は64.7% (46/71例) に留まっていた⁵⁾。また、肺炎の診断における喀痰グラム染色の感度・特異度を算出した研究では、良質な喀痰で感度を算出した研究とそうでない研究では、結果に12%もの差 (62%対50%) があったことが報告されている⁷⁾。また同様に、人工呼吸器関連肺炎の診断における喀痰グラム染色の感度・特異度を算出した24研究のメタアナリシスでは、小児症例は除外されているものの、感度は79% (95%CI 77-81%)、特異度は75% (95%CI 73-78%) と報告されている¹²⁾。本研究において、Geckler分類の感度が比較的高く算出された要因として、肺炎の診断基準を厳格にしたことが影響した可能性がある。また、このメタアナリシスと比べて、本研究では特異度が低く算出されたが、小児患者ではカフ付きの挿管チューブが用いられないため、口腔内からの分泌物のたれ込みを防止できず、その結果としてGeckler分類グループ6に相当する気管内吸引物が多く提出されたためと推測される。いずれにせよ、本研究は、厳格な院内肺炎の定義を満たした小児症例におけるGeckler分類の有用性を評価した数少ない研究の一つである。

Miller-Jones分類は、特異度87.1%と比較的高い検査ではあるが、10%強で偽陽性が生じうるものであり、院内肺炎の診断につながる喀痰の選別方法として適していない可能性がある。また、感度は低く、培養すべき検体を選別には適さない。陰性適中率は97.2%と高く算出されたが、これは院内肺炎の疾患率が4.7% (18/383検体) と低い集団で行われた研究であることに影響を受けた可能性がある。Miller-Jones分類は国内の肺炎診療ガイドラインで喀痰の品質管理評価法として記載があり、P2・P3の検体ではグラム染色で原因微生物を予測できる可能性があると考え、国内の臨床研究では細菌性肺炎の組み入れ基準として用いられている³⁾¹³⁾¹⁴⁾。また、国内の施設においては、Miller-Jones分類で喀痰の品質管理評価を行い、状況によってグラム染色や培養検査を実施しない施設もある。しかし、諸外国の肺炎診療ガイドラインには、Miller-Jones分類などの喀痰の外観での評価方法に関する記載はない⁶⁾。喀痰の見た目と細菌性肺炎との関係性を検討する臨床研究は成人領域でいくつかあり、喀痰の色調に関する検討はその一例であるが、客観性に欠ける指標であるため汎用性がないことが問題であった。Miller-Jones分類は、客観的で再現性のある評価方法ではあるが、本研究の結果からも、肺炎の診断、除外において十分な感度・特異度があるものではなかった。その一方、Miller-Jones分類でM1, M2, P1に分類された検体のうち、院内肺炎と診断されたのはわずか2.8% (9/327検体) であり、実臨床においてそのような検体で培養検査を行うかに関しては、症例毎のより綿密な臨床現場との議論が必要である。

本研究の限界として、Miller-Jones分類およびGeckler分類は臨床医が即日中に確認することができるため、これらの所見がある症例で、より院内肺炎に準じた治療が開始された可能性がある。しかし、本研究では、半定量培養検査での菌量を院内肺炎の定義に含めており、より真の細菌性肺炎を組み入れることができるように調整を行った。

Geckler分類は感度および陰性適中率が比較的高い検査であり、Geckler分類グループ4, 5でないことは院内肺炎の

除外に有用である可能性があった。一方でMiller-Jones分類は、感度・特異度ともに十分な検査とは言えず、院内肺炎の診断につながる喀痰の選別方法として適していない可能性がある。

利益相反: 日本臨床微生物学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

著者役割: 樋口徹はデータ収集・解析、論文作成に貢献し、出版原稿の最終承認を行った。山本愛、高橋尚子は病原体の解析に貢献し、重要な知的内容に関わる批判的校閲と出版原稿の最終承認を行った。小川英輝、伊藤健太は論文の構想、デザイン、データ収集において相応の貢献があり、重要な知的内容に関わる批判的校閲と出版原稿の最終承認を行った。

文 献

- 1) Lynch, T, L Bialy, JD Kellner, et al. 2010. A systematic review on the diagnosis of pediatric bacterial pneumonia: When gold is bronze. *PLoS One* 5: e11989.
- 2) Jain, S, DJ Williams, SR Arnold, et al. 2015. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. Children. *N Engl J Med* 372: 835-845.
- 3) Mikasa, K, N Aoki, Y Aoki, et al. 2016. Jaid/jsc guidelines for the treatment of respiratory infectious diseases: The Japanese association for infectious diseases/Japanese Society of Chemotherapy — the jaid/jsc guide to clinical management of infectious disease/guideline-preparing committee respiratory infectious disease. *J Infect Chemother* 22: S1-S65.
- 4) Miller, DL. 1963. A study of techniques for the examination of sputum in a field survey of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 88: 473-483.
- 5) Geckler, RW, DH Gremillion, CK McAllister, et al. 1977. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. *J Clin Microbiol* 6: 396-399.
- 6) Bradley, JS, CL Byington, SS Shah, et al. 2011. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 53: e25-e76.
- 7) 山本 剛. 2015. グラム染色を用いた感染症診療支援について. *日臨徴誌* 25: 1-12.
- 8) Chastre, J, JY Fagon, M Bornet-Lecso, et al. 1995. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 231-240.
- 9) Hashimoto, S, N Shime. 2013. Evaluation of semi-quantitative scoring of gram staining or semi-quantitative culture for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A retrospective comparison with quantitative culture. *J Intensive Care* 1: 2.
- 10) Andre, C Kalil, L Metersky Mark, Klompas Michael, et al. 2016. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice

- Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 63: e61-e111.
- 11) Prinzi, AM, SK Parker, DJ Curtis, et al. 2021. The Pediatric Endotracheal Aspirate Culture Survey (PETACS): Examining Practice Variation across Pediatric Microbiology Laboratories in the United States. J Clin Microbiol 59: e02232-20.
- 12) O'Horo, JC, D Thompson, N Safdar. 2012. Is the Gram stain useful in microbiologic diagnosis of VAP? A Meta-analysis. Clin Infect Dis 55: 551-561.
- 13) Japanese Respiratory Society. 2009. Diagnosis of hospital-acquired pneumonia and methods of testing for pathogens. Respirology 14: S10-S22.
- 14) Hirama, T, S Minezaki, T Yamaguchi, et al. 2014. A real-time pcr-based system for the rapid identification of causative agents in pneumonia. Respir Med 108: 395-404.

Sensitivity and specificity of the Miller & Jones and Geckler group classifications for the diagnosis of nosocomial pneumonia

Toru Higuchi¹⁾, Eiki Ogawa¹⁾, Mana Yamamoto²⁾, Naoko Takahashi²⁾, Kenta Ito¹⁾

¹⁾Department of General Pediatrics, Aichi Children's Health and Medical Center

²⁾Department of Clinical Laboratory, Aichi Children's Health and Medical Center

The workup and interpretation of tracheal aspirate (TA) cultures remains controversial. The Geckler (Ge) classification and the Miller-Jones (M-J) classification were typical method for evaluating sputum quality, and were recommended in some guidelines. Few studies have evaluated the convenience of the TA specimens in diagnosing pediatric bacterial pneumonia. A retrospective analysis was conducted at a children's hospital in Aichi to reveal the sensitivity and specificity analysis of the Ge and M-J classification criteria for diagnosing bacterial pneumonia. Patients admitted to the intensive care unit between 2016 and 2021, and provided TA specimens were enrolled. Bacterial pneumonia was defined as the occurrence of consolidation on chest radiography, a positive sputum culture, and antibiotic treatment for at least seven days. During the study period, 383 TA specimens (230 patients) were included in the analysis, 18 of which satisfied the definition of bacterial pneumonia. The sensitivity and specificity of the Ge classification criteria for bacterial pneumonia were 88.9% and 39.5%, respectively. And Ge classification had a high negative predictive value, as 98.6%. Whereas, the sensitivity and specificity of the M-J classification criteria were 50.0% and 87.1%. The Ge classification had a high sensitivity and negative predictive value, and could be useful in excluding bacterial pneumonia if not being in Geckler group 4 or 5. On the other hand, the M-J classification had insufficient sensitivity and specificity to diagnose bacterial pneumonia.