

深在性真菌症に対する (1 → 3)-β-D-glucan 測定の臨床疫学的評価

Clinical evaluation of diagnostic methods using (1 → 3)-β-D-glucan for deep mycosis.

後 藤 慎 一*	大 澤 功**	野 口 弥 生*
渡 辺 智 之**	酒 井 和 子***	柴 田 清****
加 藤 多賀子*	野 村 正 行*	佐 藤 祐 造**

Shinichi GOTO *	Isao OHSAWA **,	Yayoi NOGUCHI *
Tomoyuki WATANABE **,	Kazuko SAKAI ***,	Kiyoshi SHIBATA ****
Takako KATO *,	Masayuki NOMURA *,	Yuzo SATO **

OBJECTIVE: To evaluate the clinical effectiveness of (1 → 3)-β-D-glucan test for the diagnosis of deep mycosis.
METHODS: We retrieved relevant articles by electrical search of MEDLINE and Japana Centra Revuo Medicina (IGAKU CHUO ZASSHI). The numerical values of sensitivity and specificity of each article were extracted and used for the calculation of the likelihood ratio of positive test results (LR+) and the likelihood ratio of negative test results (LR-).

RESULTS: Thirty-two articles (MEDLINE, 1966-2001) and 3 articles (IGAKU CHUO ZASSHI, 1987-2001) were identified. Eight articles and 13 test results, measurement techniques of which were available in Japan, were evaluated. They showed relatively high sensitivity (ranged from 0.786 to 1.00, mean 0.61) and specificity (0.71 to 1.00, 0.853). LR+s were moderately large values (3.1 to >10, 6.1) and LR-s were considerably small ones (0.0 to 0.3, 0.1).

CONCLUSIONS: Measuring plasma (1 → 3)-β-D-glucan is useful strategy for early diagnosis and treatment of deep mycosis because the result of it generates large changes from pretest to posttest probability.

1. はじめに

真菌感染症は体表面と可視粘膜に病巣がある表在性真菌症と、内臓、中枢神経系、皮下組織、筋肉、骨、関節が侵される深在性真菌症に大別される¹⁾。近年の医療の進歩に伴う癌、白血病などに対する強力な化学療法の導入や膠原病および臓器移植患者に対する免疫抑制剤の使用は、感染抵抗力が著明に低下した患者を

生み出しているが²⁾、このような易感染性宿主 (compromised host) にとってこの深在性真菌症は重大な予後決定因子となる。しかしながら現在のところ深在性真菌症は確定診断を得ることが難しく³⁾、強力な治療法も存在しないため、可及的早期に診断し治療を開始することが望まれている。したがって治療の適応者と非適応者を効率よく振り分けることが可能な検査が臨床的には有用と言える。

* 春日井市民病院臨床検査技術室

** 名古屋大学総合保健体育科学センター

*** 毎日成人病研究会毎日ドクター

**** 春日井市健康管理センター

* Department of Clinical Laboratory, Kasugai Municipal Hospital

** Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University

*** Mainichi Clinic

**** Kasugai City Medical Check Center

深在性真菌症の検査には、病理組織学的検査、真菌学的検査および免疫血清学的検査がある。このうち肺生検などの病理組織学的検査は患者への侵襲が大きく、培養法による真菌学的検査は結果報告に時間を要することから、侵襲が小さく短時間で結果が判明する免疫血清学的検査が早期診断方法として期待されている。この免疫血清学的検査のひとつとして利用されている(1→3)-β-D-glucanは、真菌に特徴的な細胞壁構成成分多糖で、菌糸型の接合菌を除くすべての真菌に共通する成分と言われており、個々の菌種を同定することはできないがこの多糖を検出することで事実上ほとんど全ての真菌を一度にチェックすることができる¹⁾。そこで本研究では臨床現場における(1→3)-β-D-glucan測定の実用性を臨床疫学的に評価を実施した。

2. 対象および方法

深在性真菌症診断における(1→3)-β-D-glucan測定の感度と特異度を検討した論文を医学中央雑誌とMEDLINEを用いて検索収集した⁵⁾。医学中央雑誌はインターネット版である医中誌WEBで、MEDLINEは同じくインターネット上で使用可能なPubMedを利用した。次に収集した論文に記載してある感度、特異度から陽性尤度比と陰性尤度比を算出し比較検討した⁵⁾(表1)。

3. 結 果

医学中央雑誌での検索式と検索結果を表2に、MEDLINEでの検索式と検索結果を表3に示した。医学中央雑誌では医中誌WEBで利用可能な1987年～2001年6月を対象とすると3編の論文がヒットし、MEDLINEでは1966年～2001年6月を対象としたところ32編がヒットした。これらの中で現在わが国で発売されている(1→3)-β-D-glucan測定試薬についての論文は9編で、さらにこの中で陽性尤度比、陰性尤度比が算出可能なように感度、特異度が記載されていたのは8編であった。したがって最終的にこの8編の論文で検討を実施した。

今回検索収集した論文の中でMori⁷⁾らの論文では、3種類の真菌をそれぞれ2方法で測定していたので検討結果は合計13件となった。この13件の測定方法、対象となった真菌症、感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比等を表4に示した。測定方法としては比濁法が4件、発色法が9件であり、対象とした真菌症はカンジダが6件、アスペルギルスが2件、ニューモシステ

スが2件、全真菌が3件であった。感度と特異度を決定するためのゴールドスタンダードとして病理組織学的検査を用いたのが5件、真菌学的検査を採用したのが8件で、検査の対象者は開腹および開胸術後患者、血液疾患、肝臓、肺臓、胃癌などの悪性腫瘍患者、慢性腎不全、心不全、糖尿病、膠原病、脳血管障害、播種性腹膜炎等であった。

感度はMoriらの報告にあるカンジダとニューモシステスを対象とした比濁法と藤田ら¹⁰⁾のカンジダを対象とした発色法による1.00が最高で、Moriらによるアスペルギルスを対象とした発色法の0.786が最低であった。13件の検討結果の単純平均は0.887(中央値0.865、95%信頼区間0.850～0.925)であった。一方特異度は最高がYoshida⁹⁾と大林¹⁾の全真菌を対象とした発色法による報告の1.000で、最低は藤田らのカンジダを対象とした発色法の0.710であった。同様に平均は0.853(中央値0.875、95%信頼区間0.804～0.902)となった。

陽性尤度比の最高は特異度が1.000であった全真菌症を対象としたYoshidaらと大林の報告の10以上(正確には無限大)で、最低はアスペルギルスを対象とした発色法によるMoriらの報告の3.1であった。陰性尤度比は0.1～0.3を示すものがほとんどで、感度が1.000で

表1 感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比¹³⁾

		深在性真菌症	
		あり	なし
(1-3)- β-D- glucan	陽性	a	b
	陰性	c	d

$$\text{感度} = a/a+c$$

$$\text{特異度} = d/b+d$$

$$\text{陽性尤度比} = \text{感度} / (1 - \text{特異度})$$

$$\text{陰性尤度比} = (1 - \text{感度}) / \text{特異度}$$

表2 医学中央雑誌での検索式と検索結果(1987～2001)

1	真菌症/TH or 真菌症/AL	1792
2	Glucans/TH or グルカン/AL	380
3	感度/AL	4127
4	1 and 2 and 3	3

TH:統制語検索, AL:全フィールド検索

表3 MEDLINE での検索式と検索結果 (1966-2001)

1	exp glucans/ or "beta-d-glucan".mp	69267
2	exp candida/ or exp candidiasis/ or exp mycoses/ or "deep mycosis".mp	72257
3	exp "sensitivity and specificity"/ or "sensitivity".mp	272398
4	1 and 3	1259
5	2 and 3	1961
6	4 and 5	32

exp: explode, mp: テキスト検索

表4 各測定結果における感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比の比較

	方法	対象真菌症	感度	特異度	陽性尤度比	陰性尤度比	n
川山ら, 1999 ⁶⁾	発色法	カンジダ	0.865	0.938	14.0	0.1	160
	比濁法	カンジダ	1.000	0.875	8.0	0.0	
Moriら, 1999 ⁷⁾	発色法	カンジダ	0.842	0.750	3.4	0.2	74
	比濁法	アスペルギルス	0.821	0.875	6.6	0.2	
	発色法	アスペルギルス	0.786	0.750	3.1	0.3	
	比濁法	ニューモシスティス	1.000	0.875	8.0	0.0	
	発色法	ニューモシスティス	0.833	0.750	3.3	0.2	
	比濁法	カンジダ	0.85	0.86	6.0	0.2	
Hiyoshiら, 1998 ⁸⁾	比濁法	カンジダ	0.85	0.86	6.0	0.2	212
Yoshida, 1997 ⁹⁾	発色法	全真菌	0.900	1.000	>10	0.1	147
藤田ら, 1996 ¹⁰⁾	発色法	カンジダ	1.000	0.710	3.4	0.0	81
Mitsutakeら, 1996 ¹¹⁾	発色法	カンジダ	0.844	0.875	6.8	0.2	39
大林, 1996 ⁴⁾	発色法	全真菌	0.900	1.000	>10	0.1	312
Obayashiら, 1995 ¹²⁾	発色法	全真菌	0.90	0.84	5.6	0.1	202

あった Mori らと藤田らの報告では0.0と算出された。なお前述の感度と特異度の平均値を用いると陽性尤度比と陰性尤度比はそれぞれ6.1と0.1と算出された。

4. 考 察

一般的に検査の評価指標としては感度や特異度が用いられることが多いが、臨床における情報の有用性を評価する臨床疫学では、検査後確率の計算に利用可能な陽性尤度比や陰性尤度比を評価指標として重視している。そこで本研究では検索収集した8論文の結果を利用して陽性尤度比と陰性尤度比を算出し比較検討した。その結果陽性尤度比は3.1~10以上(平均6.1)で陰性尤度比は0.0~0.3(平均0.1)であった。Jaeschke ら¹³⁾は陽性尤度比と陰性尤度比を評価する基準として

陽性尤度比は10以上、陰性尤度比は0.1以下が有用な検査としている。彼らの分類では今回の陽性尤度比の平均6.1は比較的に有用に分類され、陰性尤度比の平均の0.1は最も効果的な値となった。したがって(1 → 3) β-D-glucan 測定は深在性真菌症診断用検査として臨床的有用性は高い方と判断して良い。

優れた検査とは実際の臨床現場において、正常もしくは異常という結果が治療するか、しないかの意思決定に決定的な影響を与える検査である。その意味では前述の陽性尤度比と陰性尤度比は臨床的有用性の良い指標となるが、さらに臨床現場の感覚に即した有用性を検討するためにカンジダを対象とした Hiyoshi ら⁸⁾および Obayashi ら¹²⁾のデータから得られた陽性尤度比および陰性尤度比と、感度と特異度の平均値から算出された陽性尤度比と陰性尤度比(6.1と0.1)を利用し

て種々のレベルの検査前確率に対応した検査後確率を計算した結果が表5である。たとえば病態から判断して深在性真菌症の可能性（検査前確率）が比較的低い0.30のときに検査結果が陽性であれば検査後確率が0.70以上に上昇するため医師は抗真菌剤治療を開始する可能性が高いが、検査陰性では検査後確率は0.04～0.07と低下するため医師は抗真菌剤治療を当面見送ると考えられる（表5の★）。また検査前確率が比較的高い0.80では、たとえ検査結果が陰性でも検査後確率は0.29～0.41となり検査後確率は低下するものの決して0.00に近いわけではないので、治療開始かどうかはむずかしい判断となる（検査結果が陰性でも治療開始をためらってはいけないかもしれない、表5の☆）。このように(1→3) β -D-glucan 測定はその結果しだい検査前確率と比較して検査後確率を大きく変化させるため、治療開始の意思決定に決定的な影響を与えることとなる。

ところで(1→3) β -D-glucan 測定は、セルロース膜を用いた透析患者で膜中の β -glucan 混入により偽陽性を示すこと¹⁰⁾ や、免疫グロブリン製剤投与による偽陽性が生じること¹¹⁾ が報告されている。また原発性肺クリプトコッカス症では(1→3) β -D-glucan の上昇が認められない¹⁾ との報告もあり結果の判断には注意が必要である。しかしながら(1→3) β -D-glucan は測定時間が45分～100分と短時間で結果が判明し、陽性尤度比

や陰性尤度比が優れた値を示すことから深在性真菌症の早期発見早期治療開始の決定のためには有用な検査方法と思われた。

5. 結 語

深在性真菌症診断における(1→3) β -D-glucan 測定の臨床的有用性を評価するために、医学文献データベースを利用して検索収集できた8論文に記載されていた感度と特異度から陽性尤度比と陰性尤度比を算出し比較検討した。その結果(1→3) β -D-glucan 測定の陽性尤度比は比較的高く陰性尤度比は低値となった。したがって(1→3) β -D-glucan は深在性真菌症の早期診断法として有用性が高くその結果は臨床医の意思決定を容易にすると考えられた。

本論文の要旨は第60回日本公衆衛生学会（2001年、高松）で発表した。また稿を終えるにあたり資料の提供を頂きました和光純薬臨薬学術部微生物グループ長谷川友絵嬢に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 山口英世, 宮治誠, 西村和子: 真菌症, 病原真菌学, 南山堂, 1987, p 221-223.
- 2) 手塚順子, 林和, 大林民典, 河合忠: Gテストを用いた

表5 検査前確率と検査後確率

検査前確率	Hiyoshiら, 1998 ⁸⁾		Obayashiら, 1995 ¹²⁾		平均*	
	検査後確率		検査後確率		検査後確率	
	検査陽性時	検査陰性時	検査陽性時	検査陰性時	検査陽性時	検査陰性時
0.01	0.06	0.00	0.05	0.00	0.06	0.00
0.10	0.40	0.02	0.38	0.01	0.40	0.01
0.20	0.62	0.04	0.58	0.03	0.60	0.02
★ 0.30	0.72	0.07	0.71	0.05	0.72	0.04
0.40	0.80	0.11	0.79	0.07	0.80	0.06
0.50	0.86	0.15	0.85	0.10	0.86	0.09
0.60	0.90	0.21	0.89	0.15	0.90	0.13
0.70	0.93	0.29	0.93	0.21	0.93	0.19
☆ 0.80	0.96	0.41	0.96	0.32	0.96	0.29
0.90	0.98	0.61	0.98	0.51	0.98	0.47
0.99	1.00	0.95	1.00	0.92	1.00	0.91

平均*: 13件の感度と特異度の平均値から算出した陽性尤度比と陰性尤度比を用いた検査後確率。

- (1 → 3)-β-D- グルカン比色測定 of 基礎的検討. 機器・試薬 17: 933-942, 1994.
- 3) 渡辺一功: 深在性真菌症への臨床的アプローチ. 最新内科学大系 28. 1994, p 79-81
- 4) 大林民典: (1 → 3)-β-D- グルカン定量による深在性真菌症 of スクリーニング. 臨床病理 44: 528-532, 1996.
- 5) Fletcher, R.H., S.W. Fletcher, and E.H. Wagner: Diagnosis. Clinical Epidemiology. The Essentials. 3rd ed.. Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1996, p43-50. (日本語訳は, 福井次矢監訳: 臨床疫学- EBM 実践のための必須知識-. メディカルサイエンスインターナショナル, 1999)
- 6) 川山智隆, 大泉耕太郎: 救命救急センターにおける深部真菌感染症 of 把握と血清 (1 → 3)-β-D-glucan 値 of 臨床的意義. 感染症学雑誌 73: 743-748, 1999.
- 7) Mori, T., and M. Matsumura: Clinical evaluation of diagnostic methods using plasma and/or serum for three mycoses.: aspergillosis, candidosis, and pneumocystosis. Med Mycol. 40: 223-230, 1999.
- 8) Hiyoshi, M., S. Tagawa, S. Hashimoto, C. Sakamoto, and N. Tatsumi: Evaluation of new laboratory test measuring plasma (1 → 3)-β-D-glucan in the diagnosis of candida deep mycosis: comparison with a serologic test. Kansenshogaku Zasshi. 73: 743-748, 1999.
- 9) Yoshida, M.: Infections in patients with hematological diseases: recent advances in serological diagnosis and empiric therapy. Int. J. Hematol. 66: 2979-2989, 1996
- 10) 藤田信一, 太田哲生: 真菌症 of 血清診断. 臨床病理 44: 818-824, 1996
- 11) Mitsutake, K., T. Miyazaki, Y. Yamamoto, H. Kakeya, T. Otsubo, S. Kawamura, M.A. Hossain, T. Noda, Y. Hirakata, and S. Kohno: Enolase antigen, mannan antigen, Cand-Tec antigen and bata-glucan in patients with candidemia. J. Clin. Microbiol. 34: 1918-1921, 1996.
- 12) Obayashi, T., M. Yoshida, T. Mori, H. Goto, A. Yasuoka, H. Iwasaki, H. Teshima, S. Kohno, A. Horiuchi, H. Yamaguchi, K. Shimada, and T. Kawai: Plasma (1 → 3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. Lancet. 345: 17-20, 1995.
- 13) Jaeschke, R., G.H. Guyatt, and D.L. Sackett: Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. JAMA. 271: 703-707, 1994.
- 14) 池上敬一, 阪井哲男: 深在性真菌症 of 診断指針. 救急医学 24: 445, 2000

(2001年12月20日受付)

