

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 野村 充 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名	： 国立大学法人 富山大学	助成金額	： 800 千円		
研究代表者	： 仁井見 英樹	所属	： 学術研究部医学系	職位	： 教授
研究題目	： 宿主、免疫細胞、起炎菌を三位一体として診断する新たな敗血症検査システムの確立				

研究概要

現在の敗血症の検査は宿主の免疫を主体とした反応のみを間接的にみているに過ぎない。我々は、宿主の診断として血漿中 ATP 濃度、免疫細胞の診断として好中球バイオマーカー NE-WY, 起炎菌の診断として血液中の菌数を測定することで、宿主、免疫細胞、起炎菌の相互作用を三位一体として診断する新たな敗血症検査システムを確立することを本研究の目的とする。

①研究課題の学術的重要性：敗血症は起炎菌（細菌 and/or 真菌）が血流内に感染することに始まり、白血球を主体とする免疫細胞が貪食などで対応するが、免疫力そのものは宿主のエナジー（活力）にも影響され得る。現在の敗血症の検査（体温、白血球数、CRP、プレセプシン、プロカルシトニン、等）は宿主の免疫を主体とした反応のみを間接的にみているが、宿主そのもののエナジー（活力）の指標があれば尚良いと考える。更に、起炎菌を直接検査出来れば、宿主（血漿中 ATP 量）、免疫反応（NE-WY）、起炎菌（起炎菌の同定と菌数）の三位一体の診断が可能となり、敗血症の病態をより深く、詳細に診断できるようになり、新たな敗血症検査を創出できる。

成果要約

今年度は特に菌血症診断における細胞集団データ（CPD: 特に NE-WY）と機械学習の有用性に関する研究を行った。本研究は、菌血症の早期診断における新たなバイオマーカーとして、血液分析装置から得られる細胞集団データ（Cell Population Data: CPD）の有用性を検証したものである。菌血症は重篤な感染症であり、迅速な診断が患者の予後を大きく左右する。しかし、現在の標準的な診断法である血液培養は結果が判明するまでに時間を要するため、より迅速かつ簡便な診断指標の開発が求められている。近年、血液分析装置（Sysmex XN シリーズ）から得られる CPD が感染症診断に有用である可能性が報告されており、本研究ではその中でも特に好中球領域の蛍光分布を示す指標である NE-WY に着目した。

研究では、菌血症が疑われ血液培養が実施された成人患者 533 例を対象とし、菌血症群 106 例と非菌血症群 427 例を比較した。さらに、背景因子の影響を排除するために傾向スコアマッチングが行われ、最終的に両群 106 例ずつで解析が実施された。評価対象としては NE-WY のほか、白血球数、CRP、血小板数、ヘモグロビン値が用いられ、これらの診断性能が比較された。

その結果、NE-WY は他の指標と比較して最も大きな群間差を示し、菌血症診断において優れた性能を有することが明らかとなった。ROC 解析では NE-WY の AUC は約 0.73~0.77 と良好な値を示し、感度は約 73.6%、特異度は約 67.9%であった。また、診断におけるカットオフ値は約 686.5（概ね 690）と設定された。これらの結果は、従来よく用いられている CRP や白血球数よりも NE-WY の方が有用である可能性を示している。

さらに、本研究では機械学習を用いた検証も行われた。決定木解析においては、すべてのモデルで最初の分岐に NE-WY が選択され、そのカットオフ値も約 689.5 と ROC 解析の結果とほぼ一致していた。このことは、

NE-WY が菌血症診断における最も重要な因子であることを強く示唆している。また、NE-WY が低値の場合には白血球数が補助的な分岐要因として用いられた。一方、サポートベクターマシン (SVM) による解析では、複数の指標を組み合わせることで診断精度はわずかに向上したものの、NE-WY 単独と比較して有意な差は認められなかった。この結果から、NE-WY は単独でも十分な診断能力を持つ指標であることが示された。

NE-WY が菌血症の診断に有用である理由としては、好中球の活性化状態を反映している点が挙げられる。菌血症では炎症反応に伴い好中球が活性化し、未熟な好中球が骨髄から動員されるとともに、細胞内の核酸量が増加する。NE-WY はこれらの変化を蛍光分布として捉えるため、感染の進行に応じて値が上昇する特徴を持つ。このように、NE-WY は生体内の免疫応答をリアルタイムに反映する指標であると考えられる。

臨床的観点から見ると、NE-WY の最大の利点はその実用性にある。NE-WY は通常の血算検査と同時に取得されるデータであり、追加の検査や費用を必要とせず、迅速に結果が得られる。そのため、救急医療や重症患者管理において、菌血症を早期に疑うためのスクリーニング指標として極めて有用であると考えられる。

一方で、本研究にはいくつかの限界も存在する。単施設での後ろ向き研究であることから選択バイアスの可能性があり、また症例数も限定的であるため結果の一般化には注意が必要である。さらに、感染性心内膜炎やカテーテル感染などの一部の病態では NE-WY の上昇が乏しい場合もあり、すべての菌血症を完全に検出できるわけではない点も留意すべきである。

以上より、本研究は NE-WY が菌血症診断において有用なバイオマーカーであることを示し、そのカットオフ値として約 690 が適切であることを明らかにした。また、機械学習による検証を通じて、その有用性と汎用性が支持された。今後は多施設での検証や他の臨床指標との統合により、より精度の高い診断モデルの構築が期待される。NE-WY は迅速かつ低コストで利用可能な指標として、今後の感染症診療において重要な役割を担う可能性がある。

研究成果発表状況	雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況
論文	1. Melting temperature mapping for rapid pathogen identification in neonatal bloodstream infections: A prospective study. Kentaro Tamura, Hideki Niimi, Mitsuhide Nagaoka, Shotaro Sugita, Takaaki Oyama, Kentaro Nakamura, Riko Kato, Satomi Inomata, Yukako Kawasaki, Taketoshi Yoshida. Pediatrics International 68(1) 2026 年 1 月 査読有り 2. Risk factors for moderate/severe bronchopulmonary dysplasia: A retrospective cohort study including results of an accurate assessment of intra-uterine microbes. Mayuko Takeuchi, Satoshi Yoneda, Noriko Yoneda, Masami Ito, Kanto Shozu, Tatsuhiko Tsuda, Akitoshi Nakashima, Taketoshi Yoshida, Hideki Niimi, Shigeru Saito. Journal of Reproductive Immunology 172 104636-104636 2025 年 12 月 査読有り 3. A novel melting temperature mapping method may improve the prediction of postoperative intra-abdominal infection after pancreatoduodenectomy. Haruyoshi Tanaka, Mina Fukasawa, Nana Kimura, Kosuke Mori, Koshi Matsui, Ayaka Itoh, Katsuhisa Hirano, Toru Watanabe, Yoshihiro Shirai, Kentaro Nagaoka, Hideki Niimi. British Journal of Surgery 112(10) 2025 年 10 月 3 日 査読有り 4. Refractory tenosynovitis caused by Mycobacterium virginiense required repeated debridement: A case report and literature review. Takafumi Sekiguchi, Hitoshi

学会発表	Kawasuji, Mineyuki Zukawa, Nana Sugie, Kazushige Sugie, Mika Morita, Kentaro Nagaoka, Yoshitomo Morinaga, <u>Hideki Niimi</u> , Yoshihiro Yamamoto Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 113(1) 116874-116874 2025 年 9 月 査読有り		
	5. Treatment strategies for intra-amniotic infection and/or inflammation in preterm labor cases. Satoshi Yoneda, Noriko Yoneda, <u>Hideki Niimi</u> , Shigeru Saito. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X 27 100408-100408 2025 年 9 月 査読有り		
	6. Effect of the luminol test on blood mRNA detection: A pilot study. Seiji Kubo, Fumitaka Nakano, Jin Tanaka, <u>Hideki Niimi</u> . International Journal of Legal Medicine 2025 年 8 月 15 日 査読有り最終著者		
	7. Machine learning based analysis of leucocyte cell population data by Sysmex XN series hematology analyzer for the diagnosis of bacteremia. Sadashi Horie, Mizuki Yamashita, Kenta Matsumura, Yoji Uejima, Makito Kaneda, Kentaro Nagaoka, Kentaro Tamura, Kenu Harada, Yoshihiro Yamamoto, Isao Kitajima, <u>Hideki Niimi</u> . Scientific Reports 15(1) 2025 年 8 月 8 日 査読有り最終著者		
	8. Spontaneous Bacterial Peritonitis in Advanced Cirrhosis: Diagnosis by Tm Mapping and Inflammatory Profiles of Extracellular Vesicles. Aiko Murayama, Kazuto Tajiri, Nozomu Muraishi, Nozomu Muraishi, Yuka Hayashi, Masami Minemura, <u>Hideki Niimi</u> , Ichiro Yasuda. J. Clin. Med. 14(14) 1-17 2025 年 7 月 査読有り		
	1. 菌数検査の有用性とその測定方法の開発について 仁井見 英樹 第 64 回 日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会 第 350 回 日本臨床化学会東海・北陸支部例会 連合大会 シンポジウム 2026 年 2 月 28 日 招待有り		
	2. 感染症起炎菌迅速同定&定量検査法（Tm mapping 法）の開発と新規バイオマーカー NE-WY（好中球の蛍光分布幅指標）の迅速性の評価 仁井見 英樹 第 95 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 73 回日本化学療法学会西日本支部総会 合同学会 シンポジウム 7 2025 年 11 月 29 日		
	3. 血流感染症における新規バイオマーカー「菌数」 および「好中球領域の蛍光分布幅指数」について 仁井見 英樹 第 74 回日本医学検査学会 ランチョンセミナー 2 2025 年 5 月 10 日 招待有り		
経費の執行状況	区 分	執行額(円)	備 考
試薬代	消耗品	800,000	