

研究

ADVIA2120i MPXI の臨床的有用性

高崎将一, 山口孝一, 関根久実, 寺尾裕美子, 川口貴子, 大畑雅彦

静岡赤十字病院検査部

Clinical usefulness of ADVIA2120i MPXI

要旨

ADVIA2120i の好中球のペルオキシダーゼ活性は、平均好中球ミエロペルオキシダーゼ値 (Myeloperoxidase index;MPXI) として算出される。検診受診者を含む健常人の MPXI の平均値±SD は -0.5 ± 2.7 で、変動幅は平均値±SD は 5.8 ± 2.9 であり、通常の生理的変動幅はおおよそ6未満であった。MPXI の血液培養陽性時点からの推移を観察すると、一週間後では一過性に低値となる症例を多く認めた。著しく MPXI 低値を推移する症例について、NEUT-Y ≥ 80 と NEUT-Y < 80 で比較したところ NEUT-Y ≥ 80 の症例ではアルブミン低値、CRP 高値の症例が多く、反復感染の頻度も 77.8%と高率であった。ADVIA は SIRS 症例の病態、病勢をよく反映し、NEUT-Y と MPXI を評価することにより、臨床的に有用な情報が得られる。

Shoui Takazaki, et al : ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 49 : 63—67,2016(2016.1.8 受理)

KEYWORDS

ADVIA2120i, MPXI (平均好中球ペルオキシダーゼ値),
NEUT-Y, 感染症, SIRS (全身性炎症反応症候群)

はじめに

自動血球計測装置 ADVIA2120i (シーメンス社) は白血球数や白血球分画の算出にペルオキシダーゼ染色を利用しており、他社の自動血球分析装置とは異なる測定原理を用いている。その為、ADVIA 特有のパラメーターを数多く得ることができる。それらの項目のうち臨床的有用性について検討されているものは少なく、未知の測定項目を詳細に検討することにより、新たな知見が得られる可能性がある。

MPXI は好中球ペルオキシダーゼ活性を用いて算出される項目の一つであり、感染症との関連性について、いくつかの報告がされている。我々が検索したところ、MPXI に関する報告では、YONEZAWA ら¹⁾ が細菌感染症で低値となることや、小笠ら²⁾ は敗血

症で高値となるといった報告など様々である。感染症との関連性以外にも、造血器腫瘍、巨赤芽球性貧血、化学療法期間中に MPXI が増加するという報告もある^{3)~7)}。今回、我々は MPXI の基準値や同一個体の変動幅の検討を行った。さらに血液培養陽性症例の経時的変化について観察を行ったところ、血液培養陽性後に極端に低値を推移する症例を経験した。このような MPXI が著しい低値で推移する症例について注目し、反復感染の頻度や細菌学的特徴についても検討を行った。

【対象・方法】

1. MPXI 基準値の検討

血算及び生化学データにて異常値が認められなかった検診受診者 4631 例を用いて、反復切断法にて基準値設定を行った。

2. 個体の MPXI 変動幅の分布

当院にて血算及び生化学検査の依頼があった症例のうち、CRP、白血球数が基準値以内で、8回以上経過の追えた症例 (n=38) を用いて個体の MPXI の変動幅を検討した。

3. 血液培養陽性時点と血液培養陽性時点から一週間後の MPXI と NEUT-Y の分布

対象は当院にて2013年3月から2014年3月の期間に血液培養陽性で、陽性判定時点から1週間後の経過を追えた235例を用いた。MPXI と NEUT-Y の散布図を作成し、MPXI は結果1で求められた -0.5 ± 2.7 ($-5.9 \sim -0.5$) を、NEUT-Y は80をカットオフ値として、A~Fの6分画に分類した。血液培養陽性時点と1週間後の各分画の比率を観察した。

4. 血液培養陽性時点からの MPXI の経日変化

血液培養陽性時から10週間経過の追えた症例を用いて、MPXI の経日変化の特徴について観察した。

5. 血液培養陽性一週間後の MPXI < -6 の症例の臨床病理学的特徴

MPXI が6以下であった症例における血液培養陽性検体の1週間後の臨床病理学的特徴として、血清アルブミン値 (ALB)、CRP、好中球/リンパ球比 (N/L比) と細菌の反復感染の頻度について、NEUT-Y を cut off 80 とし比較検討を行った。細菌の反復感染は、4ヶ月以内に血液培養において繰り返し陽性所見を認めた症例を反復感染ありと定義した。

6. *Klebsiella* 及び MRSA の反復感染の発生頻度

血液培養陽性起因菌のうち市中感染症として注目される *Klebsiella* (18例) と MRSA (10例) について、ALB と MPXI からみた反復感染の発生頻度を検討した。MPXI は基準値の $-2SD$ である -6 を、ALB は NST の関連から $3g/dl$ で cut off した。

【結果】

1. MPXI 基準値の検討

MPXI の平均値 \pm 標準偏差は -0.5 ± 2.7 で

あり、度数分布表では正規分布を示した (図1)。

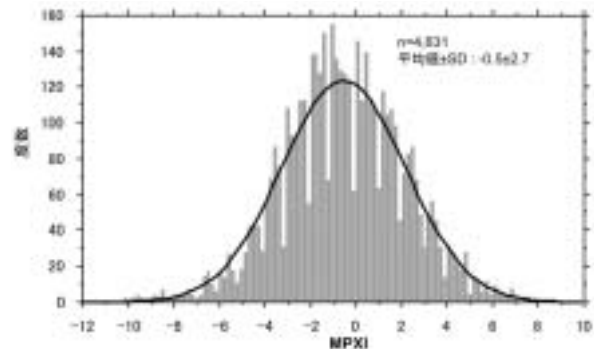


図1. 検診受診者の MPXI の分布

2. 個体の MPXI 変動幅の分布

MPXI の大半は基準値を推移しているが、その中でも個体ごとに低値を推移する症例から高値を推移する症例と様々であった。

また変動幅は平均値 \pm 標準偏差は 5.8 ± 2.9 であり、変動幅6未満が基準値と考えられた (図2)。

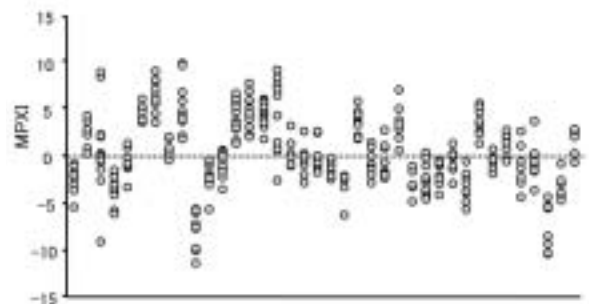


図2. 症例ごとの MPXI 分布と個体内変動幅の分布

3. 血液培養陽性時と血液培養陽性時点から一週間後の MPXI と NEUT-Y の分布

血液培養陽性時の $MPXI \geq 6$ & $NEUT-Y < 80$ は23名 (9.8%)、 $MPXI \geq 6$ & $NEUT-Y \geq 80$ は22名 (9.4%)、また $MPXI < -6$ & $NEUT-Y < 80$ は6名 (2.6%)、 $MPXI < -6$ & $NEUT-Y \geq 80$ は7名 (3.0%) であった (図3-a)。一方、血液培養陽性時点から一週間後は、 $MPXI \geq 6$ & $NEUT-Y < 80$ は7名 (3.0%)、 $MPXI \geq 6$ & $NEUT-Y \geq 80$ は2名 (0.9%)、また $MPXI < -6$ & $NEUT-Y < 80$ は38名 (16.2%)、 $MPXI < -6$ & $NEUT-Y \geq 80$ は24名 (10.2%) であり、血液培養陽性時点から一週間後に MPXI が低下する症例が増加する傾向が示された (図3-b)。

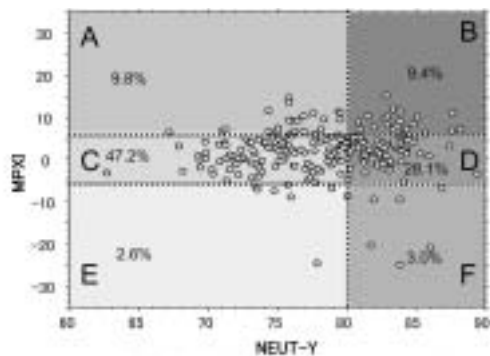


図 3-a. 血液培養陽性時の NEUT-Y と MPXI の分布
各分画の比率(%)は図の中に示した。

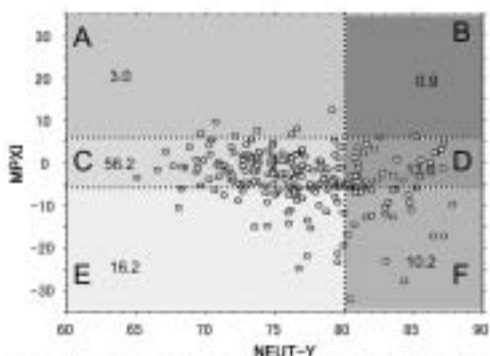


図 3-b. 血液培養陽性 1 週間後の NEUT-Y と MPXI の分布

4. 血液培養陽性時点からの MPXI の経日変化

血液培養陽性時点から 10 週間経過の追えた症例を用いて、MPXI の経日変化の特徴を観察した。血液培養陽性時点の MPXI 値により 5 群 (A 群: -10 未満, B 群: 0 前後, C 群: 0~5, D 群: 5 前後, E 群: 5~10) に群分けした (図 4)。B~E 群では、血液培養陽性後一週間後に一過性に低値となる特徴が観察されるが、血液培養陽性時より MPXI が著しく低値である A 群においては、2 週目まで MPXI が低値であり、他の群と MPXI の変動に違いが観察された。

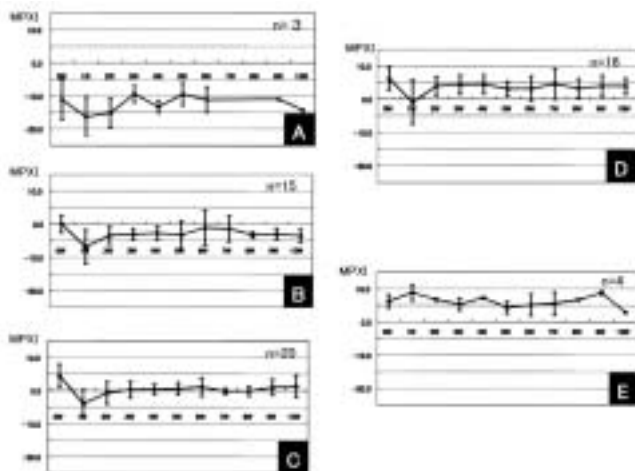


図 4. 血液培養陽性時からの MPXI の経日変化
(縦軸: MPXI, 横軸: 経過日数: 週)

5. 血液培養陽性時点から一週間後の MPXI < -6 の症例の臨床病理学的特徴 (表 1)

NEUT-Y ≥ 80 の症例 (n=9) は、ALB(g/dl) の平均値 ± SD は 2.2 ± 0.3 で、NEUT-Y < 80 の症例 3.2 ± 0.5 と比較すると有意な低下を認めていた (p < 0.05)。また全例が ALB < 3g/dl で持続していた。CRP (mg/dl) は NEUT-Y ≥ 80 で 7.5 ± 3.5、NEUT-Y < 80 において 5.1 ± 4.8 と若干 NEUT-Y ≥ 80 の症例が高値であったが、有意差は認めなかった。N/L 比は NEUT-Y ≥ 80 群で 10.5 ± 5.3、NEUT-Y < 80 群では 4.6 ± 3.3 と NEUT-Y ≥ 80 の症例が有意に高値を示し、今回特に反復感染の所見として、77.8% の症例が NEUT-Y ≥ 80 で観察された。

表 1. 血液培養陽性後 1 週間後の MPXI ≤ -6 の症例の臨床病理学的特徴

	MPXI ≤ -6	
	NEUT-Y ≥ 80 (n=9)	NEUT-Y < 80 (n=9)
Alb g/dl *	2.2 ± 0.3	3.2 ± 0.5
Alb < 3 g/dl 持続	100 %	44.4 %
CRP mg/dl	7.5 ± 3.5	5.1 ± 4.8
CRP ≥ 2 mg/dl 持続	33.3 %	0%
N/L 比*	10.5 ± 5.3	4.6 ± 3.3
N/L 比 ≥ 5 持続	33.3 %	0%
反復感染**	77.8 %	22.2 %

*: p < 0.05, **: 4ヶ月以内に再度血液培養陽性の症例

6. 反復感染の頻度は Klebsiella 症例では MPXI < -6 において、ALB ≥ 3.0 では 100%、ALB < 3.0 においては 66.7%と、ALB に関係なく高い発生頻度であった。MRSA 症例では MPXI 値に関係なく、ALB が低い症例で高い発生頻度となった (表 2)。

表 2. Klebsiella 及び MRSA におけるアルブミン値と MPXI から見た反復感染発生頻度

	Klebsiella: n=18		MRSA: n=10	
	MPXI < -6	MPXI ≥ -6	MPXI < -6	MPXI ≥ -6
Alb ≥ 3.0	2/2 100 %	2/5 40.0 %	0/0 0%	0/1 0%
Alb < 3.0	4/6 66.7%	1/5 20.0 %	2/3 66.7%	3/5 60.0 %

【考察】

自動血球分析装置 ADVIA2120i (シーメンス社) は細胞の大きさとペルオキシダーゼ染色を用いて白血球分画を算出する特徴を有している。その特性を利用して好中球領域を明確に分画でき中心軸 (NEUT-X, NEUT-Y) が検出できる。特に NEUT-Y については Sepsis を含む SIRS 症例で高値を示すことから臨床応用されている。当院の大畑ら⁸⁾は、NEUT-Y ≥ 80 の症例では血液培養陽性やプロカルシトニン高値の症例が多く認められると報告している。また、好中球のペルオキシダーゼ活性が平均ミクロペルオキシダーゼ指数 (MPXI) として算出される。MPXI の臨床的応用は CML, AML を含めたいくつかの造血器腫瘍、巨赤芽球性貧血、化学療法期間中に MPXI が増加するという結果が報告されている^{3)~7)}。健常人の MPXI は $0.20 \pm 2.84^{1)}$ 、 $-1.88 \pm 3.589^{2)}$ 、 $-3.7 \pm 0.7^{9)}$ と報告されており、我々の検討した結果は -1.8 ± 2.5 で、従来の報告と同様であった。また我々の検討では男女差、年齢による差異は認めず、従来の報告と同様であった¹⁾。

我々は CRP、白血球数が基準値範囲内で 8 回以上経過の追えた症例を無作為に抽出し、個人の MPXI の変動幅を検討した。MPXI 変動幅の平均値 \pm SD は 0.2 ± 1.6 であったが、プラスを推移している症例、0 付近を推移している症例、マイナスを推移している症例など様々であった。MPXI の評価は母集団で設定された基準値ではなく、個人別の評価が必要であると考え。同一個体の変動幅を報告した論文は無く、今回の検討より、通常はおおよそ変動幅 6 以内と思われ、その個体変動幅を超えた場合には何らかの病態変化が生じているものと考え。

感染症の領域において YONEZAWA らの報告では、非結核性感染症では高値、細菌感染症では有意に低値となり、さらに SIRS を伴う場合、顕著に低値となると報告している¹⁾。我々は血液培養陽性症例について、血液培養陽性時と陽性時から 1 週間後の MPXI と NEUT-Y の分布の比較を行った。MPXI と NEUT-Y の分布を A 群、B 群、C 群、D 群、E 群、F 群に群分けし各群について、血培養陽性時点と血液培養陽性時点から 1 週間後の推移を観察した。A 群、B 群、D 群は低

下、E 群、F 群は上昇を示し、MPXI は血液培養陽性判定時点から一週間後には、MPXI が -6 以下の症例を多く認めた。血液培養陽性時点から一週間後に MPXI が低下する症例が増加する傾向が認められた。このような変動について詳細に観察している報告はなく、興味深い所見と思われる。

多くの症例は図 4 の B, C, D のように MPXI 値が血液培養陽性時から一週間後に一過性に低下し、基準値付近に戻る経過が認められた。一方、A のように一週間後 -6 以下を推移する症例もみられ、我々は A のような症例に注目し、細菌学的な菌種を含め検討を行った。

血液培養陽性時から一週間後の MPXI ≤ 6 の症例について、NEUT-Y ≥ 80 の症例群は NEUT-Y < 80 の症例群に比し ALB 低値、CRP 高値、N/L 比高値であった (表 1)。褥創発生との関連も示唆され、N/L 比 ≥ 5 の症例は極めて嚴重な経過観察が必要と思われた。さらに興味深い所見として、反復感染の頻度が NEUT-Y ≥ 80 の症例では 77.8% と NEUT-Y < 80 の症例の約 3 倍と高頻度であった。

血液培養起因菌のうち、市中感染症として注目される *Klebsiella* と治療に難渋する MRSA について、ALB と MPXI からみた反復感染の発生頻度について検討を行った。*Klebsiella* は MPXI ≤ -6 の症例群で反復感染を多く認めた。MRSA では MPXI の値に関わらず、ALB 低値の症例で反復感染を認めた。症例数が少なく、今後症例数を増やし更なる検討が必要と思われる。

以上のように、ADVIA2120i は NEUT-Y と MPXI など好中球の生物学的指標を有し、これらを有効に利用することで SIRS 症例を含む、感染症の層別化も可能と思われた。

【文献】

- 1) K. Yonezawa *et al*: Association between the neutrophil myeloperoxidase index and subsets of bacterial infections, *Int J Lab Hematol*, 32: 598-605, 2010
- 2) 小笠佐知子, 他: 細菌性感染症診断における好中球ミクロペルオキシダーゼ活性測定の有用性について, *医学検査*, 58: 913-929, 2009
- 3) Ross D. W. & Bentley S. A.: Evaluation

- of an automated hematology system (Technicon H-1), Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 110:803-808, 1986
- 4) Krause J.R. *et al*: Use of the Technicon H-1 in the characterization of leukemias., Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 112 : 889-894,1988
- 5) Gulley M. L. *et al* : Neutrophil myeloperoxidase : contribution to the microbicidal activity of intact leukocytes., Science, 169 : 1095-1097,1990
- 6) Bononi A. *et al* : Increased myeloperoxidase index and large unstained cell values can predict the neutropenia phase of cancer patients treated with standard dose chemotherapy, Cytometry, 46 : 92-97,2001
- 7) Eivazi-Ziaei J.: Myeloperoxidase index and subtypes of acute myeloid leukemia, Journal of Pakistan Medical Association, 59 : 406-407,2009
- 8) 大畑雅彦：血液学検査を臨床に活かす血液疾患を統合的にみるためのシステム構築 CLASSY-HEAD の開発の経緯とその有用性, 日本検査血液学会雑誌,,14 (3) : 411-421,2013
- 9) 近藤弘, 他:他項目全自動血球分析装置 (ADVIA120)による炎症性好中球の検出, 機器・試薬, 26(4):317-320,2003
-