

# 複数流行波からなる感染症の流行波における 特異的な重症化マーカーの検出方法

松尾 亮輔<sup>\*1</sup>, Le Hieu Hanh<sup>\*1</sup>, 山崎 友義<sup>\*1</sup>, 小口 正人<sup>\*1</sup>, 横田 治夫<sup>\*1,2</sup>

<sup>\*1</sup> お茶の水女子大学, <sup>\*2</sup> 城西大学

## A Method of Detecting the Distinctive Predictive Biomarkers of Severity in an Epidemic Wave for Infectious Diseases Consisting of Multiple Epidemic Waves

Ryosuke Matsuo<sup>\*1</sup>, Hieu Hanh Le<sup>\*1</sup>, Tomoyoshi Yamazaki<sup>\*1</sup>, Masato Oguchi<sup>\*1</sup>, Haruo Yokota<sup>\*1,2</sup>

<sup>\*1</sup> Ochanomizu University, <sup>\*2</sup> Josai University

抄録: 本研究では複数の流行波を発生させる感染症において、流行波における特異的な重症化マーカーを探索的に検出する方法を提案する。入院中の複数の時点の値を波間で比較することで、特異的な重症化マーカーと波を検出し、その値の傾向および背景因子を分析する。提案方法を多施設の COVID-19 データに適用した結果、COVID-19 の重症化マーカーの中で、LDH が入院期間の広範囲にわたり高値であることが、中等症、重症割合が高いとされる第 4 波で特異的であることがわかった。重症度の高い背景因子と第 4 波との関連も実データからみられたことから、適用データでは重症化という観点から、LDH が第 4 波の特徴の 1 つであることが示唆された。

キーワード 感染症, 流行波, 重症化マーカー, COVID-19

## 1. はじめに

複数の流行波からなる感染症において、流行波における特異的な重症化マーカーを探索的に検出する方法があれば、特異的な重症化マーカーとその波の特徴の把握に寄与すると考えられる。本研究では、入院中の複数の時点の重症化マーカーの値を波間で比較することで、特異的な重症化マーカーと波を検出し、その値の傾向および背景因子を分析する方法を提案する。

## 2. 方法

### 1) 提案方法

ある感染症の流行波間で重症化マーカーの値を比較する際は、入院期間中の平均値や一時点の値ではなく、複数の時点の値を活用し、有意差がみられる回数と分布を比較する。

はじめに、波間の近接性を考慮し、連続する 2 つの波の間で、複数時点の値を比較し、有意差がみられた回数をもとに、特異的な重症化マーカー（以降、分析対象の検査項目と表記）とその波（以降、分析対象の波と表記）を検出する。

そして、分析対象の波とそれ以外の波で、複数時点の値を比較し、有意差がみられた時点の分布をもとに、分析対象の検査項目の値の傾向

を分析する。また、複数時点で分析対象の検査項目の値がある患者を対象に、入院時の患者情報や入院中の診療行為、薬剤投与といった背景因子を比較し、分析する。入院中の背景因子については、比較時点（入院からの相対日）より前（相対日含む）に実施された項目を対象とする。

### 2) 実験設定

15 施設の 2019 年 4 月から 2021 年 9 月までの DPC 調査データ、検査履歴データを用いる。本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認を得ている（受付番号 R2963）。

対象の感染症は、COVID-19 とし、対象患者は、COVID-19 の第 1 波から 5 波において、COVID-19 の患者数がピークとなった月に入退院された患者のうち、DPC 調査データの様式 1 に記載の主傷病名、入院契機病名、最多資源病名の ICD-10 コードが U07 の患者とする。

対象の重症化マーカーは、COVID-19 診療の手引きの第 10.0 版[1]の中で、COVID-19 の重症化マーカーと記載の 10 の検査項目（リンパ球、血小板、D ダイマー、CRP、PCT、CK、AST、ALT、CRE、LDH）とする。同日に複数の値が記

録されている場合は、リンパ球、血小板は最小値、それ以外は最大値を用いる[1].

値の比較および背景因子の比較は入院から14日までの14回実施する. データ欠損が多い場合、比較は実施しない. 有意水準はボンフェローニ法で補正する. 有意差検定は、比較対象(平均または中央値、割合)によって、t検定、カイ二乗検定等の適した手法を用いる.

3. 結果

第1波のピーク月(2020年4月), 第2波のピーク月(2020年8月), 第3波のピーク月(2021年1月), 第4波のピーク月(2021年5月), 第5波のピーク月(2021年8月)の対象患者数は、それぞれ、97, 181, 275, 231, 442名であった.

Table 1は連続する2波間で対象患者の10の検査項目の値を比較した結果である. リンパ球は%と $10^3/\mu\text{L}$ の単位を対象としている. 表内の分子は有意差がみられた回数、分母は比較回数を示している. 結果から、LDHが3・4波間で有意差がみられた回数が最も多かった. LDHに関して、2・3波間、4・5波間では有意差がみられた回数は同じであったが、4・5波間のほうがp値が総じて小さかったことから、第4波でLDHが特異的であるという傾向がみられた.

Table 1 連続する2波間の値の比較結果

|                            | 1・2波 | 2・3波 | 3・4波 | 4・5波 |
|----------------------------|------|------|------|------|
| リンパ球(%)                    | 0/13 | 1/14 | 0/14 | 5/14 |
| リンパ球( $10^3/\mu\text{L}$ ) | 1/10 | 1/11 | 0/14 | 0/13 |
| 血小板( $10^4/\mu\text{L}$ )  | 0/14 | 0/14 | 0/14 | 1/14 |
| Dダイマー( $\mu\text{g/mL}$ )  | 0/10 | 1/11 | 0/14 | 1/14 |
| CRP(mg/dL)                 | 0/14 | 1/14 | 4/14 | 1/14 |
| PCT(ng/mL)                 | 0/1  | 0/1  | 0/6  | 0/9  |
| CK(U/L)                    | 0/14 | 0/14 | 0/14 | 0/14 |
| AST(U/L)                   | 0/14 | 1/14 | 1/14 | 1/14 |
| ALT(U/L)                   | 0/14 | 0/14 | 3/14 | 0/14 |
| CRE(mg/dL)                 | 0/14 | 0/14 | 0/14 | 1/14 |
| LDH(U/L)                   | 0/14 | 1/14 | 7/14 | 1/14 |

Fig. 1は第4波とそれ以外の波におけるLDHの値の比較結果であり、横軸が入院からの相対

日、縦軸が相対日ごとの対象患者のLDHの中央値である. 赤の縦点線は有意差ありの時点、灰色部分はLDHの基準範囲を示している. グラフタイトルには2群の患者数の情報が記されている. Fig. 1から、第4波の対象患者のLDHの中央値は他波と比べ、入院から10日までは同傾向であるが37 U/Lから109 U/L高く、11日以降は下らず上昇傾向となることがわかった.

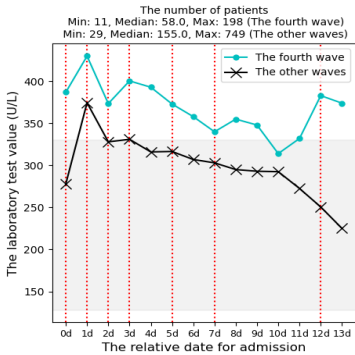


Fig. 1 第4波とそれ以外の波におけるLDHの値の比較結果

LDHの値がある対象患者の背景因子を分析した結果、第4波はそれ以外の波と比較し、特にステロイド投与において有意差が多くみられた.

4. 考察

第4波は中等症、重症割合が高いとされる中で、入院中の広範囲でのLDHの高値が第4波に特異的であり、重症度の高い背景因子と第4波の関連も実データからみられたことから、適用データにおいては、重症化という観点から、LDHが第4波の特徴の1つであることが示唆された.

5. 結語

本研究では、複数流行波を発生させる感染症を対象に、流行波における特異的な重症化マーカーの探索的な検出方法を提案し、COVID-19に適用した結果、入院中の広範囲にわたるLDHの高値が第4波で特異的であることがわかった.

参考文献

[1] 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第10.0版, 2023.[<https://www.mhlw.go.jp/content/001136687.pdf> (cited 2024-Jan-19)].