(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2015-510122
(P2015-510122A)
(43)公表日　平成27年4月2日(2015.4.2)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 33/68	***(2006.01)***	G01N	33/68		2G045
G01N 33/53	***(2006.01)***	G01N	33/53	D	
G01N 33/569	***(2006.01)***	G01N	33/569	F	
G01N 27/447	***(2006.01)***	G01N	33/569	L	
		G01N	27/26	331E	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 180 頁）

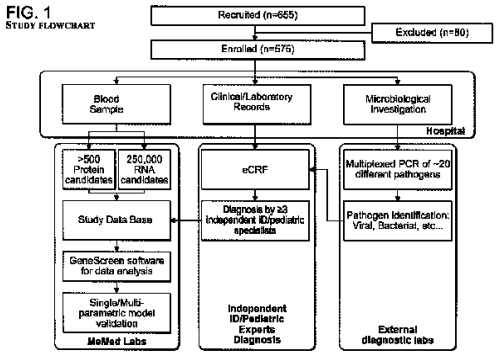
(21)出願番号　特願2014-556086 (P2014-556086)
(86)(22)出願日　平成25年2月8日 (2013.2.8)
(85)翻訳文提出日　平成26年10月7日 (2014.10.7)
(86)国際出願番号　PCT/EP2013/052619
(87)国際公開番号　WO2013/117746
(87)国際公開日　平成25年8月15日 (2013.8.15)
(31)優先権主張番号　61/596,950
(32)優先日　平成24年2月9日 (2012.2.9)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/652,631
(32)優先日　平成24年5月29日 (2012.5.29)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　514202169
メメド　ダイアグノスティクス　リミテッド
イスラエル国　３５０８５０４　ティラト　ハカルメル　パーク　ハイ－テク　ノース　ナフム　ヘス　ストリート　５
(74)代理人　100105050
弁理士　鷲田　公一
(72)発明者　オヴド　クフィル
イスラエル国　３０８７５００　ホフ　ハカルメル　モシャヴ　メガディム　ピー．オー．ボックス　２０５　ハガリム　ストリート　５

最終頁に続く

(54)【発明の名称】感染を診断するための特徴および決定因子ならびにその使用方法

(57)【要約】
抗生物質（Ａｂｘ）は世界で最も誤用されている薬物である。抗生物質の誤用は、薬物が、それが無効である非細菌感染（ウイルス感染など）の場合に投与される時に起こる。全体として、世界のＡｂｘ経過の４０～７０％が誤って処方されていると見積もられている。Ａｂｘ過剰処方の財政的および健康的結果は、薬物の直接的費用、ならびにその副作用の間接的費用を含み、毎年１５０億米ドルと見積もられる。さらに、過剰処方は、細菌のＡｂｘ耐性株の出現を直接引き起こし、現在の公衆衛生に対する主要な脅威の１つであると認識されている。このため、特に、多くのＡｂｘが処方されるポイントオブケア（ＰＯＣ）での、医師による正しいＡｂｘ処方を補助する信頼性の高い診断がすぐに必要である。従って、本発明のいくつかの態様は、感染源を迅速に検出し、適切な処置を投与するためのバイオマーカーを使用する方法を提供する。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象における細菌感染を除外する方法であって、
ａ．対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定するステップ；および
ｂ．ステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第１の閾値よりも高い場合、前記対象について細菌感染を除外するステップ
を含む、方法。
【請求項２】
ステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第２の閾値よりも高い場合、前記対象におけるウイルス感染を包含させるステップをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
対象におけるウイルス感染を除外する方法であって、
ａ．対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定するステップ；および
ｂ．ステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第１の閾値よりも低い場合、前記対象についてウイルス感染を除外するステップ
を含む、方法。
【請求項４】
ステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第２の閾値よりも低い場合、前記対象における細菌感染を包含させるステップをさらに含む、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
対象における細菌感染を包含させる方法であって、
ａ．対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定するステップ；および
ｂ．ステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第１の閾値よりも低い場合、前記対象について細菌感染を包含させるステップ
を含む、方法。
【請求項６】
対象におけるウイルス感染を包含させる方法であって、
ａ．対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定するステップ；および
ｂ．ステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第１の閾値よりも高い場合、前記対象についてウイルス感染を包含させるステップ
を含む、方法。
【請求項７】
対象における細菌感染とウイルス感染とを識別する方法であって、
ａ．対象由来試料中のＴＲＡＩＬおよびＣＲＰのポリペプチド濃度を測定するステップ；
ｂ．ＴＲＡＩＬおよびＣＲＰの濃度に対して所定の数的関数を適用して、スコアを算出するステップ；
ｃ．前記スコアを所定の参照値と比較するステップ
を含む、方法。
【請求項８】
対象における細菌または混合感染と、ウイルス感染とを識別する方法であって、
ａ．対象由来試料中のＴＲＡＩＬおよびＣＲＰのポリペプチド濃度を測定するステップ；
ｂ．ＴＲＡＩＬおよびＣＲＰの濃度に対して所定の数的関数を適用して、スコアを算出するステップ；
ｃ．前記スコアを所定の参照値と比較するステップ
を含む、方法。
【請求項９】
ｉ．ＳＡＡ、ＰＣＴ、Ｂ２Ｍ　Ｍａｃ－２ＢＰ、ＩＬ１ＲＡおよびＩＰ１０からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチドのポリペプチド濃度を測定するステップ；

ｉｉ．前記ポリペプチド濃度尺度の濃度に対して所定の数的関数を適用して、スコアを算出するステップ；
ｉｉｉ．前記スコアを所定の参照値と比較するステップ
をさらに含む、請求項７または８に記載の方法。
【請求項１０】
ｉ．ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＳＡＡを測定する；
ｉｉ．ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＩＰ１０を測定する；
ｉｉｉ．ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＰＣＴを測定する；
ｉｖ．ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＩＬ１ＲＡを測定する；
ｖ．ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＢ２Ｍを測定する；
ｖｉ．ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＭａｃ－２ＢＰを測定する；
ｖｉｉ．ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＰＣＴを測定する；
ｖｉｉｉ．ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、Ｍａｃ－２ＢＰおよびＳＡＡを測定する；
ｉｘ．ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＩＰ１０を測定する；
ｘ．ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＩＬ１ＲＡを測定する；
ｘｉ．ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＰＣＴおよびＩＰ１０を測定する；
ｘｉｉ．ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＰＣＴおよびＩＬ１ＲＡを測定する；または
ｘｉｉｉ．ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＩＰ１０およびＩＬ１ＲＡを測定する、
請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
対象のための処置推奨を提供する方法であって、
ａ．対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定するステップ；および
ｂ．ステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも低い場合、前記対象が抗生物質処置を受けることを推奨するステップ；
ｃ．ステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも高い場合、患者が抗生物質処置を受けないことを推奨するステップ；または
ｄ．ステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも高い場合、患者が抗ウイルス処置を受けることを推奨するステップ
を含む、方法。
【請求項１２】
対象のための処置推奨を提供する方法であって、
ｉ．請求項７～１０のいずれか一項に記載の方法に従って前記対象における感染型を同定するステップ；および
ｉｉ．前記対象が、
１．前記対象が細菌感染もしくは混合感染を有すると同定された場合、抗生物質処置；または
２．前記対象がウイルス感染を有すると同定された場合、抗ウイルス処置
を受けることを推奨するステップ
を含む、方法。
【請求項１３】
対象のための診断試験推奨を提供する方法であって、
ａ．対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定するステップ；および
ｂ．ステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも低い場合、細菌について前記試料を試験することを推奨するステップ；または
ｃ．ステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも高い場合、ウイルスについて前記試料を試験することを推奨するステップ
を含む、方法。
【請求項１４】
対象のための診断試験推奨を提供する方法であって、
ａ．請求項７～１０のいずれか一項に記載の方法に従って前記対象における感染型を同定

するステップ；および
ｂ．ｉ．前記対象が細菌感染もしくは混合感染を有すると同定された場合、細菌感染源を決定するための試験；または
　　ｉｉ．前記対象がウイルス感染を有すると同定された場合、ウイルス感染源を決定するための試験
を推奨するステップ
を含む、方法。
【請求項１５】
　ｉ．ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣ；
　ｉｉ．ＩＦＩＴＭ３、ＩＦＩＴ３、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、およびＩＬ７；
　ｉｉｉ．ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＴＲＥＭ－１およびＩＬ６；または
　ｉｖ．年齢、絶対好中球数（ＡＮＣ）、絶対リンパ球数（ＡＬＣ）、好中球％（Ｎｅｕ（％））、リンパ球％（Ｌｙｍ（％））、単球％（Ｍｏｎｏ（％））、最大体温、症状からの時間、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素
からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定することをさらに含む、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
　対象における感染症を除外する方法であって、
ａ．対象由来試料中のＴＲＡＩＬ、ＩＰ１０、ＩＬ１ＲａまたはＭａｃ－２ＢＰからなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチドのポリペプチド濃度を測定するステップ；
ｂ．測定された前記ポリペプチドの濃度に対して所定の数的関数を適用して、スコアを算出するステップ、
ｃ．前記スコアを所定の参照値と比較するステップ
を含む、方法。
【請求項１７】
　ＳＡＡ、ＣＲＰ、ＩＬ６、ＩＬ８、およびＰＣＴ、ＴＲＥＭ－１からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチドのポリペプチド濃度を測定することをさらに含む、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
　対象における感染型を同定する方法であって、
ａ．前記対象に由来する試料中のＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１からなる群から選択される第１の決定因子のレベルを測定するステップ；および
ｂ．ｉ．ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、Ｃ

ＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１；

ｉｉ．ＩＦＩＴＭ３、ＩＦＩＴ３、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、およびＩＬ７；

ｉｉｉ．ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＴＲＥＭ－１およびＩＬ６；または

ｉｖ．年齢、絶対好中球数（ＡＮＣ）、絶対リンパ球数（ＡＬＣ）、好中球％（Ｎｅｕ（％））、リンパ球％（Ｌｙｍ（％））、単球％（Ｍｏｎｏ（％））、最大体温、症状からの時間、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素

からなる群から選択される第２の決定因子のレベルを測定するステップ

ｃ．第１および第２の決定因子のレベルを、参照値と比較することによって、第２の決定因子が第１の決定因子の測定値と比較して感染型の同定の精度を増加させる前記対象における感染型を同定するステップ

を含む、方法。

【請求項１９】

ｉ．ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１；

ｉｉ．ＩＦＩＴＭ３、ＩＦＩＴ３、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、およびＩＬ７；

ｉｉｉ．ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＴＲＥＭ－１およびＩＬ６；または

ｉｖ．年齢、絶対好中球数（ＡＮＣ）、絶対リンパ球数（ＡＬＣ）、好中球％（Ｎｅｕ（％））、リンパ球％（Ｌｙｍ（％））、単球％（Ｍｏｎｏ（％））、最大体温、症状からの時間、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素；

ｖ．さらなる決定因子の測定値が第１および第２の決定因子の測定値と比較して感染型の同定の精度を増加させる

からなる群から選択される１つまたは複数のさらなる決定因子のレベルを測定することをさらに含む、請求項１８に記載の方法。

【請求項２０】

ウイルス感染した対象から細菌感染した対象を識別する、請求項１７または１８に記載の方法。

【請求項２１】

Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２ＬおよびＶＥＧＦＲ２からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定し、ＣＲＰ、ＴＲＥＭ－１、ＳＡＡ、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大温度、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からな

る群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定する、請求項１８に記載の方法。
【請求項２２】
ｉ．ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬを測定する；
ｉｉ．ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬおよびＳＡＡを測定する；
ｉｉｉ．ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬおよびＭａｃ－２ＢＰを測定する；
ｉｖ．ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬおよびＰＣＴを測定する；
ｖ．ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬおよびＳＡＡおよびＭａｃ－２ＢＰを測定する；
ｖｉ．ＰＣＴおよびＴＲＡＩＬを測定する；または
ｖｉｉ．ＳＡＡおよびＴＲＡＩＬを測定する、
請求項２０に記載の方法。
【請求項２３】
混合感染対象とウイルス感染対象とを識別する、請求項１８または１９に記載の方法。
【請求項２４】
ＴＲＡＩＬ、ＩＰ１０、ＩＬ１ＲＡ、ＣＨＩ３Ｌ１、ＣＭＰＫ２およびＭＣＰ－２からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定し、場合により、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＡＮＣ、ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ、ＣＥＳ１、ＣＯＲＯ１Ａ、ＨＥＲＣ５、ＩＦＩＴＭ１、ＬＩＰＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＬＲＤＤ、Ｌｙｍ（％）、ＭＣＰ－２、ＭＸ１、Ｎｅｕ（％）、ＯＡＳ２、ＰＡＲＰ９、ＲＳＡＤ２、ＳＡＲＴ３、ＷＢＣ、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６およびＴＲＥＭ－１からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定する、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
細菌または混合感染対象とウイルス感染対象とを識別する、請求項１８または１９に記載の方法。
【請求項２６】
ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、ＡＲＧ１、ＣＤ３３７、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＣＨＩ３Ｌ１、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、エオタキシン、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＳＧ１５、ＩＴＧＡＭ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＳＳＥＡ１、ＲＳＡＤ２、ＲＴＮ３、ＳＥＬＩ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＤ６２ＬおよびＶＥＧＦＲ２からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定し、場合により、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＰＣＴ、ＩＬ６、ＩＬ８、ＡＤＩＰＯＲ１、ＡＮＣ、年齢、Ｂ２Ｍ、総Ｂｉｌｉ、ＣＤ１５、Ｃｒ、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＩＦＩＴ３、ＩＦＩＴＭ１、ＩＬ７Ｒ、Ｋ（カリウム）、ＫＩＡＡ００８２、ＬＯＣ２６０１０、Ｌｙｍ（％）、ＭＢＯＡＴ２、ＭＣＰ－２、ＭＸ１、Ｎａ、Ｎｅｕ（％）、ＯＡＳ２、ＰＡＲＰ９、ＰＴＥＮ、脈拍、尿素、ＷＢＣ、ＺＢＰ１、ｍＩｇＧ１およびＴＲＥＭ－１からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定する、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
感染症を有する対象と、非感染症を有する対象または健康な対象とを識別する、請求項１８または１９に記載の方法。
【請求項２８】
ＩＰ１０、ＩＬ１ＲＡ、ＴＲＡＩＬ、ＢＣＡ－１、ＣＣＬ１９－ＭＩＰ３ｂ、ＣＥＳ１およびＣＭＰＫ２からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定し、場合により、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＰＣＴ、ＩＬ６、ＩＬ８、ＡＲＰＣ２、ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ、Ｃｒ、Ｅｏｓ（％）、ＨＥＲＣ５、ＩＦＩ６、ＩＦＩＴ３、ＫＩＡＡ００８２、ＬＩＰＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＬＲＤＤ、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、最大体温、ＯＡＳ２、ＰＡＲＰ９、脈拍、ＱＡＲＳ、ＲＡＢ１３、ＲＰＬ３４、ＲＳＡＤ２、ＳＡＲＴ３、ＲＩＭ２２、ＵＢＥ２Ｎ、ＸＡＦ１、ＩＬ１１、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定する、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
ａ．ウイルス感染を有すると同定された対象が抗ウイルス処置レジメンを受けるように

選択され、非ウイルス疾患を有すると同定された対象が抗ウイルス処置レジメンを受けるように選択されない；または
ｂ．細菌もしくは混合感染を有すると同定された対象が抗生物質処置レジメンを受けるように選択され、ウイルス感染、非感染症を有するか、もしくは健康と同定された対象が抗生物質処置レジメンを受けるように選択されない、
対象のための処置レジメンを選択するステップをさらに含む、請求項１８または１９に記載の方法。
【請求項３０】
ａ．第１の期間にわたって対象に由来する第１の試料中のＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｂ２Ｍ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩＬ１１、ＩＬ１ａ、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチド－決定因子のレベルを検出するステップ；
ｂ．第２の期間にわたって対象に由来する第２の試料中のＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｂ２Ｍ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシンＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩＬ１１、ＩＬ１ａ、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチド－決定因子のレベルを検出するステップ；
ｃ．ステップ（ａ）で検出された１つまたは複数のポリペプチドのレベルを、ステップ（ｂ）で検出されたレベル、または参照値と比較し、１つまたは複数のポリペプチドのレベルの変化により処置の有効性をモニタリングするステップ
を含む、感染のための処置の有効性をモニタリングする方法。
【請求項３１】
第１および第２の試料中のＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチド－決定因子を測定するステップをさらに含む、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記対象が感染について以前に処置されたことがある、請求項３０または３１に記載の方法。
【請求項３３】
ｉ．第１の試料を、感染について処置される前に前記対象から取得する；
ｉｉ．第２の試料を、感染について処理された後に前記対象から取得する；
ｉｉｉ．第２の試料を、感染の再発後に前記対象から取得する；
ｉｖ．第２の試料を、感染の再発前に前記対象から取得する、
請求項３０～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
前記試料が全血またはその画分である、請求項１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
前記血液画分試料が、リンパ球、単球および顆粒球からなる群から選択される細胞を含む、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
前記血液画分試料が、血清または血漿を含む、請求項３４に記載の方法。

【請求項３７】
前記ポリペプチドの発現レベルが電気泳動的に、または免疫化学的に決定される、請求項１～３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
免疫化学的検出が、フローサイトメトリー、ラジオイムノアッセイ、免疫蛍光アッセイまたは酵素結合免疫吸着アッセイによるものである、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
ＴＲＡＩＬの濃度を、試料が得られた後約２４時間以内に測定する、請求項１～３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
ＴＲＡＩＬの濃度を、１２℃以下で保存した試料中で測定し、前記保存が、試料が得られた後２４時間未満で始まる、請求項１～３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
前記ポリペプチド濃度の年齢正規化をさらに含む、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
前記対象を層別化することをさらに含み、閾値が適切な年齢依存的閾値である、請求項１～４１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４３】
前記決定因子が、
ｉ．ＭＣＣが０．４以上である；
ｉｉ．ＡＵＣが０．７以上である；
ｉｉｉ．そのｔ検定Ｐ値が10^{-6}未満である；
ｉｖ．そのｔ検定Ｐ値が10^{-4}未満である；または
ｖ．そのｔ検定Ｐ値が10^{-3}未満である、
ように選択される、請求項１６～４１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４４】
ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩＬ１１、ＩＬ１ａ、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１からなる群から選択される２つ以上のポリペプチドのレベルのパターンを含み、場合により、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８およびＩＬ６からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチドのレベルのパターンをさらに含む、感染参照発現プロファイル。
【請求項４５】
ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩＬ１１、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１からなる群から選択される対応するポリペプチドを検出する複数のポリペプチド検出試薬を含み、場合により、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６からなる群から選択される対応するポリペプチドを検出する検出試薬をさらに含むキット。
【請求項４６】
前記検出試薬が１つまたは複数の抗体またはその画分を含む、請求項４５に記載のキッ

ト。
【請求項４７】
請求項４４に記載の１つまたは複数の感染参照発現プロファイル、ならびに場合により、追加の試験結果および対象情報を含有する機械で読み取り可能な媒体。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１２年２月９日に出願された米国特許出願第６１／５９６，９５０号明細書および２０１２年５月２９日に出願された米国特許出願第６１／６５２，６３１号明細書（これらの内容はその全体が参照により本明細書に援用される）の利益を主張する。
【０００２】
発明の分野
本発明は、そのいくつかの実施形態において、細菌およびウイルス感染と関連する生物学的特徴および決定因子の同定ならびに感染のスクリーニング診断、治療、およびモニタリングにおけるそのような生物学的特徴の使用方法に一般的に関する。
【背景技術】
【０００３】
抗生物質（Ａｂｘ）は、２５０～３００億米ドルの世界市場を有する、世界で最も処方されているクラスの薬物である。Ａｂｘは、世界で最も誤用されている薬物でもあり、あらゆる薬物のかなりの割合（４０～７０％）が誤って処方されている（Linder, J.A. and R.S. Stafford 2001、Scott, J. G. and D. Cohen, et al. 2001、Davey, P. and E. Brown, et al 2006、Cadieux, G. and R. Tamblyn, et al. 2007、Pulcini, C. and E. Cua, et al. 2007）（非特許文献１）。
【０００４】
１つの型のＡｂｘ誤用は、Ａｂｘが無効であるウイルス感染などの、非細菌疾患の場合にその薬物が投与される場合である。例えば、米国疾病対策予防センター（ＣＤＣ）によれば、米国において、６億回を超える誤ったＡｂｘ処方が毎年流感を処置するために与えられている。Ａｂｘ過剰処方の健康管理上および経済上の結果としては、（ｉ）世界で不必要に処方されている抗生物質の費用（毎年１００億ドルを超えると見積もられる）；（ｉｉ）健康管理の質を低下させ、合併症および入院の延長（例えば、アレルギー反応、Ａｂｘと関連する下痢、腸酵母など）を引き起こす不必要なＡｂｘ処置の結果生じる副作用ならびに（ｉｉｉ）過度の使用の結果としての細菌の耐性株の出現（ＣＤＣは、細菌の抗生物質耐性の上昇を「２１世紀における世界で最も喫緊の健康問題の１つ」と宣言した）が挙げられる（Arias, C.A. and B.E. Murray 2009、非特許文献２）。
【０００５】
抗生物質が過少処方されることは珍しいことではない。例えば、米国における成人肺炎入院患者の最大１５％は、Ａｂｘ処置が遅かったりＡｂｘ処置を受けない。これらの例においても、早期に処置すれば、命を救い、また合併症を軽減することができる（Houck, P.M. and D. W. Bratzler, et al 2002）。
【０００６】
感染症診断のための技術には、Ａｂｘ誤用に伴う関連する健康上および財政上の負担を軽減する能力がある。理想的には、そのような技術は、（ｉ）細菌感染とウイルス感染とを正確に区別する；（ｉｉ）迅速である（数分以内）；（ｉｉｉ）病原性細菌と、身体の自然微生物叢の一部である非病原性細菌とを区別することができる；（ｉｖ）混合型同時感染と純粋なウイルス感染とを区別する、および（ｖ）病原体が入手しにくい場合（例えば、副鼻腔炎、肺炎、中耳炎、気管支炎など）でも適用可能であるべきである。
【０００７】
現在の解決法（培養、ＰＣＲおよび免疫アッセイなど）は、これらの要件を全て満たし

ているわけではない：（ｉ）いくつかのアッセイは診断精度が低く（例えば、低い感度または特異度）（Uyeki et al. 2009）、限られたセットの細菌またはウイルス株に限定される；（ｉｉ）それらは数時間から数日を要することが多い；（ｉｉｉ）それらは病原性細菌と非病原性細菌とを識別せず（Del Mar, C 1992）、かくして偽陽性をもたらす；（ｉｖ）それらは混合ウイルス感染と純粋ウイルス感染とを識別することができないことが多い、ならびに（ｖ）それらは微量の病原体が検索される感染部位の直接的サンプリングを必要とし、かくして、病原体が、よくある場合であるが、近づきにくい組織に存在する場合に診断を妨げる。

【０００８】

結果として、依然として診断的ギャップが存在し、同様に医師によるＡｂｘの過剰処方（「念のため手法（Ｊｕｓｔ－ｉｎ－ｃａｓｅ－ａｐｐｒｏａｃｈ）」、またはＡｂｘの過少処方（静観手法（Ｗａｉｔ－ａｎｄ－ｓｅｅ　ａｐｐｒｏａｃｈ）」を誘導することが多く（Little, P.S. and I. Williamson 1994、Little, P. 2005、Spiro, D. M. and K. Y. Tay, et al 2006）、これらはいずれも広範囲に及ぶ健康上および財政上の結果を有する。

【０００９】

従って、これらの課題に取り組む、細菌、ウイルス、混合および非感染症患者の間を正確に区別する迅速な方法が必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１０】

【特許文献１】米国特許出願第２００２／００３８２２７号明細書
【特許文献２】米国特許出願第２００４／０１２２２９６号明細書
【特許文献３】米国特許出願第２００４／０１２２２９７号明細書
【特許文献４】米国特許第５，０１８，０６７号明細書
【特許文献５】米国特許第４，７２７，０２２号明細書
【特許文献６】米国特許第４，６５９，６７８号明細書
【特許文献７】米国特許第４，３７６，１１０号明細書
【特許文献８】米国特許第４，２７５，１４９号明細書
【特許文献９】米国特許第４，２３３，４０２号明細書
【特許文献１０】米国特許第４，２３０，７６７号明細書

【非特許文献】

【００１１】

【非特許文献１】「CDC - Get Smart: Fast Facts About Antibiotic Resistance」、2011
【非特許文献２】「CDC - About Antimicrobial Resistance」、2011
【非特許文献３】Barnett et al., 1988 (PubMed 3220478)
【非特許文献４】CEACAM1 (MIM 109770)
【非特許文献５】RefSeq, Jul 2008
【非特許文献６】O'Marcaigh AS, Jacobson RM、「Estimating The Predictive Value Of A Diagnostic Test, How To Prevent Misleading Or Confusing Results」、Clin. Ped. 1993, 32(8): 485-491
【非特許文献７】Pepe et al、「Limitations of the Odds Ratio in Gauging the Performance of a Diagnostic, Prognostic, or Screening Marker」、Am. J. Epidemiol 2004, 159 (9): 882-890
【非特許文献８】Shultz、「Clinical Interpretation Of Laboratory Procedures」、chapter 14 in Teitz, Fundamentals of Clinical Chemistry, Burtis and Ashwood (eds.), 4th edition 1996, W.B. Saunders Company, pages 192-199
【非特許文献９】Zweig et al.、「ROC Curve Analysis: An Example Showing The Relationships Among Serum Lipid And Apolipoprotein Concentrations In Identifying Subj

ects With Coronory Artery Disease」、Clin. Chem., 1992, 38(8): 1425-1428
【非特許文献１０】Cook、「Use and Misuse of the Receiver Operating Characteristic Curve in Risk Prediction」、Circulation 2007, 115: 928-935
【非特許文献１１】D'Agostino et al, (2001) JAMA 286:180-187
【非特許文献１２】E. Maggio, Enzyme-Immunoassay, (1980) (CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla.)

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１２】
本発明は、そのいくつかの実施形態において、細菌、ウイルスおよび混合型（すなわち、細菌とウイルスの同時感染）感染、非感染症を有する患者ならびに健康な対象と関連する特徴および決定因子の同定に基づく。本発明の方法により、対象が罹患している感染の種類の同定が可能になり、同様に、適切な処置レジメンの選択が可能になる。本発明の様々な実施形態は、（ｉ）広範囲の病原体に関する正確な診断を可能にすること；（ｉｉ）迅速な診断（数分以内）を可能にすること；（ｉｉｉ）非病原性細菌およびウイルスの存在に対する非感受性（かくして、偽陽性の問題を軽減する）；（ｉｖ）純粋ウイルス感染から混合ウイルス感染を識別するための手段を提供すること、ならびに（ｖ）病原体の直接的サンプリングの必要性を排除し、かくして、近づきにくい感染の診断を可能にすることにより、現在の診断解決法の限界に取り組む。かくして、本発明のいくつかの方法は、抗生物質処置が望ましい対象の選択を可能にし、ウイルス感染のみ、または非感染症を有する対象の不必要な抗生物質処置を防止する。本発明のいくつかの方法はまた、抗ウイルス処置が有利である対象の選択も可能にする。本発明の様々な態様を開発および検証するために、本発明者らは、様々な種類の感染を有する６５５人の入院患者ならびに対照（非感染症を有する患者および健康な個体）を登録する前向き多施設臨床試験を行った。次いで、本発明者らは、詳細な分子および生化学実験を実施し、定量的アッセイを用いてこれらの患者における５７０を超えるポリペプチドおよび他の生理学的決定因子のレベルを測定した。多くの決定因子は原因となる感染型（例えば、細菌、ウイルス混合および非感染症）を示すものではないことが分かった。さらに、感染に対する宿主応答における免疫学的役割がよく確立された決定因子であっても、異なる原因となる感染の種類を有する患者を確実に区別することができなかった。この基準から逸脱するものは、本発明者らが同定することができた、様々な種類の感染を識別することができたいくつかのユニークな決定因子であった。
【課題を解決するための手段】
【００１３】
様々な態様において、本発明は、対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定し；決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第１の閾値よりも高い場合、前記対象について細菌感染を除外することにより、対象における細菌感染を除外する方法を提供する。場合により、前記方法は、ＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第２の閾値よりも高い場合、前記対象におけるウイルス感染を包含させることをさらに含む。
【００１４】
別の態様において、本発明は、対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定し；決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第１の閾値よりも低い場合、前記対象についてウイルス感染を除外する、対象におけるウイルス感染を除外する方法を提供する。場合により、前記方法は、ステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第２の閾値よりも低い場合、前記対象における細菌感染を包含させることをさらに含む。
【００１５】
さらなる態様において、本発明は、対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定し、ＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第１の閾値よりも低い場合、前記対象について細菌感染を包含させることにより、対象における細菌感染を包含させる方法を提供

する。
【００１６】
別の態様において、本発明は、対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定し；ＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第１の閾値よりも高い場合、前記対象についてウイルス感染を包含させることにより、対象におけるウイルス感染を包含させる方法を提供する。
【００１７】
様々な態様において、本発明は、対象由来試料中のＴＲＡＩＬおよびＣＲＰのポリペプチド濃度を測定し、ＴＲＡＩＬおよびＣＲＰの濃度に対して所定の数的関数を適用してスコアを計算し、該スコアを所定の参照値と比較することにより、対象における細菌感染とウイルス感染とを識別する方法を含む。
【００１８】
別の態様において、本発明は、対象由来試料中のＴＲＡＩＬおよびＣＲＰのポリペプチド濃度を測定し、ＴＲＡＩＬおよびＣＲＰの濃度に対して所定の数的関数を適用してスコアを計算し、該スコアを所定の参照値と比較することにより、対象における細菌または混合感染と、ウイルス感染とを識別する方法を提供する。
【００１９】
様々な実施形態において、上記の方法のいずれかは、ＳＡＡ、ＰＣＴ、Ｂ２Ｍ　Ｍａｃ－２ＢＰ、ＩＬ１ＲＡおよびＩＰ１０からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチドのポリペプチド濃度を測定し、該ポリペプチド濃度測定値の濃度に対して所定の数的関数を適用してスコアを計算し、該スコアを所定の参照値と比較することをさらに含む。特に、いくつかの実施形態においては、ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＳＡＡが測定される；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＩＰ１０が測定される。
【００２０】
ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＰＣＴが測定される；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＩＬ１ＲＡが測定される；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＢ２Ｍが測定される；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＭａｃ－２ＢＰが測定される；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＰＣＴが測定される；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、Ｍａｃ－２ＢＰおよびＳＡＡが測定される；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＩＰ１０が測定される；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＩＬ１ＲＡが測定される；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＰＣＴおよびＩＰ１０が測定される；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＰＣＴおよびＩＬ１ＲＡが測定される；またはＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＩＰ１０およびＩＬ１ＲＡが測定される。
【００２１】
さらなる態様において、本発明は、処置推奨を提供する方法、すなわち、対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定し；ＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも低い場合、前記対象が抗生物質処置を受けることを推奨するか；ＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも高い場合、患者が抗生物質処置を受けないことを推奨するか；またはステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも高い場合、患者が抗ウイルス処置を受けることを推奨することにより、対象のための処置レジメンを選択する方法を含む。
【００２２】
別の態様において、本発明は、開示された方法のいずれかの方法に従って対象における感染型（すなわち、細菌、ウイルス、混合感染または感染なし）を同定し、対象が細菌感染もしくは混合感染を有すると同定された場合、対象が抗生物質処置を受けるか；または対象がウイルス感染を有すると同定された場合、対象が抗ウイルス処置を受けることを推奨することにより、対象のための処置推奨を提供する方法を含む。
【００２３】
さらに別の態様において、本発明は、対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定し；ＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも低い場合、細菌について前記試料を試験することを推奨するか；またはＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値

よりも高い場合、ウイルスについて前記試料を試験することを推奨することにより、対象のための診断試験推奨を提供する方法を提供する。

【００２４】

さらなる態様において、本発明は、開示された方法のいずれかに従って対象における感染型（すなわち、細菌、ウイルス、混合感染または感染なし）を同定し、および

対象が細菌感染もしくは混合感染を有すると同定された場合、細菌感染の起源を決定するための試験；または対象がウイルス感染を有すると同定された場合、ウイルス感染の起源を決定するための試験を推奨することにより、対象のための診断試験推奨を提供する方法を含む。

【００２５】

様々な態様において、上記方法のいずれかは、以下のもの：決定因子ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣ；ＩＦＩＴＭ３、ＩＦＩＴ３、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、ＩＬ７；

ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＴＲＥＭ－１およびＩＬ６；年齢、絶対好中球数（ＡＮＣ）、絶対リンパ球数（ＡＬＣ）、好中球％（Ｎｅｕ（％））、リンパ球％（Ｌｙｍ（％））、単球％（Ｍｏｎｏ（％））、最大体温、症状からの時間、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素のうちの１つまたは複数を測定することをさらに含む。

【００２６】

別の態様において、本発明は、感染症を有する対象と、非感染症を有する対象とを識別する方法を提供する。例えば、一実施形態においては、感染症は、対象由来試料中のＴＲＡＩＬ、ＩＰ１０、ＩＬ１ＲａまたはＭａｃ－２ＢＰを含む１つまたは複数のポリペプチドのポリペプチド濃度を測定し；測定されたポリペプチドの濃度に対して所定の数的関数を適用してスコアを計算し、該スコアを所定の参照値と比較することにより、対象において除外される。場合により、ＳＡＡ、ＣＲＰ、ＩＬ６、ＩＬ８、およびＰＣＴ、ＴＲＥＭ－１などの１つまたは複数のポリペプチドのポリペプチド濃度が測定される。

【００２７】

様々な態様において、前記方法は、非感染症を有する対象または健康な対象から、ウイルス感染した対象を；非感染症を有する対象または健康な対象から、細菌に感染した対象を；非感染症を有する対象または健康な対象から、感染症を有する対象を；ウイルス感染した対象から、細菌感染した対象を；ウイルス感染した対象から、混合感染した対象を；細菌感染した対象から、混合感染した対象を、およびウイルス感染した対象から、細菌または混合感染した対象を識別する。

【００２８】

これらの方法は、対象に由来する試料中のＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１などの第１の決定因子のレベルを測定し、ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオ

タキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣ　ＴＮＦＲ１；ＩＦＩＴＭ３、ＩＦＩＴ３、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、ＩＬ７；ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＴＲＥＭ－１およびＩＬ６；年齢、絶対好中球数（ＡＮＣ）、絶対リンパ球数（ＡＬＣ）、好中球％（Ｎｅｕ（％））、リンパ球％（Ｌｙｍ（％））、単球％（Ｍｏｎｏ（％））、最大体温、症状からの時間、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素などの第２の決定因子のレベルを測定し、第１および第２の決定因子のレベルを参照値と比較することによって、第２の決定因子の測定値が第１の決定因子の測定値と比較して感染型の同定の精度を増加させる対象における感染型を同定することを含む。場合により、ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣ　ＴＮＦＲ１；ＩＦＩＴＭ３、ＩＦＩＴ３、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、ＩＬ７；ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＴＲＥＭ－１およびＩＬ６；年齢、絶対好中球数（ＡＮＣ）、絶対リンパ球数（ＡＬＣ）、好中球％（Ｎｅｕ（％））、リンパ球％（Ｌｙｍ（％））、単球％（Ｍｏｎｏ（％））、最大体温、症状からの時間、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素などの１つまたは複数のさらなる決定因子のレベルを測定することをさらに含み、ここで、さらなる決定因子の測定値は、第１および第２の決定因子の測定値と比較して感染型の同定の精度を増加させる。一態様において、前記方法は、測定されるＢ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２ＬおよびＶＥＧＦＲ２から選択される１つまたは複数の決定因子ならびにＣＲＰ、ＴＲＥＭ－１、ＳＡＡ、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定することにより、ウイルス感染した対象から細菌感染した対象を識別する。例えば、ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬが測定される；ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬおよびＳＡＡが測定される；ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬおよびＭａｃ－２ＢＰが測定される；ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬおよびＰＣＴが測定される；ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬおよびＳＡＡおよびＭａｃ－２ＢＰが測定される；ＰＣＴおよびＴＲＡＩＬが測定される；またはＳＡＡおよびＴＲＡＩＬが測定される。別の態様において、前記方法は、ＴＲＡＩＬ、ＩＰ１０、ＩＬ１ＲＡ、ＣＨＩ３Ｌ１、ＣＭＰＫ２およびＭＣＰ－２から選択される１つまたは複数の決定因子が測定され、場合により、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＡＮＣ、ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ、ＣＥＳ１、ＣＯＲＯ１Ａ、ＨＥＲＣ５、ＩＦＩＴＭ１、ＬＩＰＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＬＲＤＤ、Ｌｙｍ（％）、ＭＣＰ－２、ＭＸ１、Ｎｅｕ（％）、ＯＡＳ２、ＰＡＲＰ９、ＲＳＡＤ２、ＳＡＲＴ３、ＷＢＣ、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６およびＴＲＥＭ－１からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定することにより、混合感染した対象とウイルス感染した対象とを識別する。

【００２９】

別の態様において、前記方法は、ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、ＡＲＧ１、ＣＤ

３３７、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＣＨＩ３Ｌ１、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、エオタキシン、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＳＧ１５、ＩＴＧＡＭ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＳＳＥＡ１、ＲＳＡＤ２、ＲＴＮ３、ＳＥＬＩ、、ＶＥＧＦＲ２、ＣＤ６２ＬおよびＶＥＧＦＲ２から選択される１つまたは複数の決定因子が測定され、場合により、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＰＣＴ、ＩＬ６、ＩＬ８、ＡＤＩＰＯＲ１、ＡＮＣ、年齢、Ｂ２Ｍ、総ビリルビン、ＣＤ１５、Ｃｒ、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＩＦＩＴ３、ＩＦＩＴＭ１、ＩＬ７Ｒ、Ｋ（カリウム）、ＫＩＡＡ００８２、ＬＯＣ２６０１０、Ｌｙｍ（％）、ＭＢＯＡＴ２、ＭＣＰ－２、ＭＸ１、Ｎａ、Ｎｅｕ（％）、ＯＡＳ２、ＰＡＲＰ９、ＰＴＥＮ、脈拍、尿素、ＷＢＣ、ＺＢＰ１、ｍＩｇＧ１およびＴＲＥＭ－１からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定することにより、細菌または混合感染した対象と、ウイルス感染した対象とを識別する。

【００３０】

別の態様において、前記方法は、ＩＰ１０、ＩＬ１ＲＡ、ＴＲＡＩＬ、ＢＣＡ－１、ＣＣＬ１９－ＭＩＰ３ｂ、ＣＥＳ１およびＣＭＰＫ２から選択される１つまたは複数の決定因子を測定することにより、感染症を有する対象と、非感染症を有する対象または健康な対象とを識別する。場合により、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＰＣＴ、ＩＬ６、ＩＬ８、ＡＲＰＣ２、ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ、Ｃｒ、Ｅｏｓ（％）、ＨＥＲＣ５、ＩＦＩ６、ＩＦＩＴ３、ＫＩＡＡ００８２、ＬＩＰＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＬＲＤＤ、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、最大体温、ＯＡＳ２、ＰＡＲＰ９、脈拍、ＱＡＲＳ、ＲＡＢ１３、ＲＰＬ３４、ＲＳＡＤ２、ＳＡＲＴ３、ＲＩＭ２２、ＵＢＥ２Ｎ、ＸＡＦ１、ＩＬ１１、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１から選択される１つまたは複数の決定因子が測定される。

【００３１】

上記方法のいずれかを用いて、対象のための処置レジメンをさらに選択することができる。例えば、対象がウイルス感染を有すると同定された場合、前記対象は抗ウイルス処置レジメンを受けることを選択される。対象が非ウイルス疾患を有すると同定された場合、前記対象は抗ウイルス処置レジメンを受けないことを選択される。対象が細菌または混合感染を有すると同定された場合、前記対象は抗生物質処置レジメンを受けることを選択される。対象がウイルス感染、非感染症を有するか、または健康であると同定された場合、前記対象は抗生物質処置レジメンを受けないことを選択される。

【００３２】

さらなる態様において、本発明は、第１の期間に対象に由来する第１の試料中のＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｂ２Ｍ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩＬ１１、ＩＬ１ａ、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチド決定因子のレベルを検出すること；第２の期間に対象に由来する第２の試料中のＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｂ２Ｍ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシンＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩＬ１１、ＩＬ１ａ、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチド決定因子のレベルを検出すること；および第１の試料中で検出された１つまたは複数のポリペプチドのレベルを、第２の試料中で検出されたレベル、または参照値と比較することにより、感染のための処置の有効性のモニタリングを提供する。処置の有効性は

、１つまたは複数のポリペプチドのレベルの変化によりモニタリングされる。場合により、前記方法は、第１および第２の試料中のＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８およびＩＬ６から選択される１つまたは複数のポリペプチド決定因子を検出することをさらに含む。

【００３３】

対象は、感染について以前に処置されている。あるいは、対象は感染について以前に処置されていない。いくつかの態様において、第１の試料は、感染について処置される前に対象から取得され、第２の試料は、感染について処置された後に対象から取得される。いくつかの態様において、第２の試料は、感染の再発後に、または感染の再発前に対象から取得される。

【００３４】

試料は、例えば、全血またはその画分である。血液画分試料は、リンパ球、単球および顆粒球を含む細胞を含有する。ポリペプチドの発現レベルは、電気泳動的または免疫化学的に決定される。免疫化学的検出は、例えば、フローサイトメトリー、ラジオイムノアッセイ、免疫蛍光アッセイまたは酵素結合免疫吸着アッセイによるものである。

【００３５】

試料中の１つまたは複数のポリペプチドのレベルの臨床的に意義のある変化は、対象における感染を示す。いくつかの態様において、１つまたは複数の決定因子のレベルは、指標値などの参照値と比較される。いくつかの態様において、参照値または指標値は、年齢依存的正規化または層別化を実施した後に決定される。上記方法のいずれかにおいて、決定因子は、そのＭＣＣが０．４以上であるか、またはＡＵＣが０．７以上であるように選択されるのが好ましい。他の態様においては、決定因子は、そのＷｉｌｃｏｘｏｎの順位和のｐ値が10^{-6}未満または10^{-4}未満または10^{-3}未満であるように選択されるのが好ましい。

【００３６】

上記方法のいずれかにおいて、ＴＲＡＩＬの濃度は、試料が得られた後の約２４時間以内に測定されるか、または１２℃以下で保存された試料中で測定され、ここで、保存は試料が得られた後２４時間未満で始まる。

【００３７】

感染は、ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩＬ１１、ＩＬ１ａ、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１からなる群から選択される２つ以上のポリペプチドのレベルのパターンを有し、場合により、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８およびＩＬ６からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチドのレベルのパターンをさらに有する、感染参照発現プロファイルをさらに含む。また、本発明は、本発明による１つまたは複数の感染参照発現プロファイルを含有する機械で読み取り可能な媒体も含む。

【００３８】

別の態様において、本発明は、ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩＬ１１、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１などの対応するポリペプチドを検出する複数のポリペプチド検出試薬、ならびに場合に

より、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８およびＩＬ６などの対応するポリペプチドを検出するさらなる複数のポリペプチド検出試薬を有するキットを含む。検出試薬は、１つまたは複数の抗体またはその断片を含む。

【００３９】

別途定義しない限り、本明細書で用いられる全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業界の通常の知識を有する者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似するか、または等価である方法および材料を本発明の実施において用いることができるが、好適な方法および材料を以下に記載する。本明細書に記載の全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、その全体が参照により明示的に本明細書に援用される。対立する場合、定義を含み本明細書に基づき理解される。さらに、本明細書に記載の材料、方法、および実施例は、例示に過ぎず、限定を意図されるものではない。

【００４０】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかとなり、それによって包含される。

【図面の簡単な説明】

【００４１】

【図１】臨床試験ワークフローの図である。

【図２】臨床試験に登録した５７５人の患者の特性評価の図である。

【図３】患者コホートの概要の図である。

【図４Ａ】全試験集団（Ｎ＝５７５）の年齢分布の図である（Ａ）。

【図４Ｂ】小児患者（Ｎ＝３５０）の年齢分布の図である（Ｂ）。

【図５Ａ】病原体サブグループによる単離された病原体の分布の図である（Ａ）。

【図５Ｂ】株（１％未満の患者から単離される株を提示する）による単離された病原体の分布の図である（Ｂ）。

【図６】感染症患者（Ｎ＝４８４）における関与する生理系の分布の図である。

【図７Ａ】臨床試験に登録した患者（全登録患者、Ｎ＝５７５）の主要な臨床症候群の分布の図である（Ａ）。

【図７Ｂ】臨床試験に登録した患者（全登録患者、Ｎ＝５７５）の特定の臨床症候群の分布の図である（Ｂ）。

【図８】最大体温の分布の図である（全登録患者、Ｎ＝５７５）。

【図９】症状の開始からの時間の分布の図である（全登録患者、Ｎ＝５７５）。

【図１０Ａ】臨床試験に登録した患者（全慢性疾患患者、Ｎ＝１７０）の患者集団の併存疾患の分布の図である（Ａ）。

【図１０Ｂ】臨床試験に登録した患者（全慢性疾患患者、Ｎ＝１７０）の患者集団の慢性薬剤の分布の図である（Ｂ）。

【図１１】募集場所の分布の図である（全登録患者、Ｎ＝５７５）。

【図１２】ＴＲＡＩＬ（Ａ）、Ｍａｃ－２ＢＰ（Ｂ）およびＳＡＡ（Ｃ）の較正曲線の図である。

【図１３】ＴＲＡＩＬ（Ａ）、Ｍａｃ－２ＢＰ（Ｂ）およびＳＡＡ（Ｃ）のアッセイ内変動性の図である。

【図１４】ＴＲＡＩＬ（Ａ）、Ｍａｃ－２ＢＰ（Ｂ）およびＳＡＡ（Ｃ）のアッセイ間変動性の図である。

【図１５】ＴＲＡＩＬ（Ａ）、Ｍａｃ－２ＢＰ（Ｂ）およびＳＡＡ（Ｃ）の血漿測定値対血清濃度の図である。

【図１６】ＴＲＡＩＬ（Ａ）、Ｍａｃ－２ＢＰ（Ｂ）およびＳＡＡ（Ｃ）の２５℃での分析物崩壊速度の図である。

【図１７】ＥＬＩＳＡおよびＬｕｍｉｎｅｘを用いて測定されたＴＲＡＩＬレベルの相関の図である。

【図１８Ａ】免疫学的役割を有するポリペプチドが示差的応答を示すとは限らないことの

図である。
【図１８Ｂ】免疫学的役割を有するポリペプチドが示差的応答を示すとは限らないことの図である。
【図１８Ｃ】免疫学的役割を有するポリペプチドが示差的応答を示すとは限らないことの図である。
【図１８Ｄ】免疫学的役割を有するポリペプチドが示差的応答を示すとは限らないことの図である。
【図１８Ｅ】免疫学的役割を有するポリペプチドが示差的応答を示すとは限らないことの図である。
【図１８Ｆ】免疫学的役割を有するポリペプチドが示差的応答を示すとは限らないことの図である。
【図１８Ｇ】免疫学的役割を有するポリペプチドが示差的応答を示すとは限らないことの図である。
【図１８Ｈ】免疫学的役割を有するポリペプチドが示差的応答を示すとは限らないことの図である。
【図１９】ｉｎ　ｖｉｔｒｏで示差的に発現されるポリペプチドがｉｎ　ｖｉｖｏで示差的発現を示すとは限らないことの図である。
【図２０Ａ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｂ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｃ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｄ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｅ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｆ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｇ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｈ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｉ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｊ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｋ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｌ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｍ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｎ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｏ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｐ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｑ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図で

ある。
【図２０Ｒ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｓ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２０Ｔ】細菌感染した対象とウイルス感染した対象とを区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ａ－１】混合感染した対象とウイルス感染した対象（Ａ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ａ－２】混合感染した対象とウイルス感染した対象（Ａ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ａ－３】混合感染した対象とウイルス感染した対象（Ａ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ａ－４】混合感染した対象とウイルス感染した対象（Ａ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ａ－５】混合感染した対象とウイルス感染した対象（Ａ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ａ－６】混合感染した対象とウイルス感染した対象（Ａ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ａ－７】混合感染した対象とウイルス感染した対象（Ａ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ａ－８】混合感染した対象とウイルス感染した対象（Ａ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ａ－９】混合感染した対象とウイルス感染した対象（Ａ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ａ－１０】混合感染した対象とウイルス感染した対象（Ａ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ａ－１１】混合感染した対象とウイルス感染した対象（Ａ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ａ－１２】混合感染した対象とウイルス感染した対象（Ａ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ｂ－１】感染対象と非感染対象（Ｂ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ｂ－２】感染対象と非感染対象（Ｂ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ｂ－３】感染対象と非感染対象（Ｂ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ｂ－４】感染対象と非感染対象（Ｂ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ｃ－１】感染対象と健康な対象（Ｃ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ｃ－２】感染対象と健康な対象（Ｃ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２１Ｃ－３】感染対象と健康な対象（Ｃ）を区別する決定因子の例の図である。
【図２２】非感染対照と健康な対象のコロニー形成の図である。
【図２３Ａ】２つの統計的に有意な決定因子の組合せを用いた細菌（「＋」印）対ウイルス（「０」印）感染患者の診断を示す散布図の例の図である。データの９０％上で訓練した線状ＳＶＭを用いて患者分類を実施したが、白色および灰色の領域は、それぞれウイルスおよび細菌と分類された決定因子組合せの空間を示す。それぞれのプロットは、２つの決定因子の異なる組合せに対応する。
【図２３Ｂ】２つの統計的に有意な決定因子の組合せを用いた細菌（「＋」印）対ウイルス（「０」印）感染患者の診断を示す散布図の例の図である。データの９０％上で訓練した線状ＳＶＭを用いて患者分類を実施したが、白色および灰色の領域は、それぞれウイルスおよび細菌と分類された決定因子組合せの空間を示す。それぞれのプロットは、２つの決定因子の異なる組合せに対応する。
【図２４】２つの統計的に有意な決定因子の組合せを用いた混合（「＋」印）対ウイルス

（「０」印）感染患者の診断を示す散布図の例の図である。
【図２５】診断が明確であった患者において細菌対ウイルス感染を診断する際のＴＣＭ－特徴の精度の図である。分析は、「明確（細菌、ウイルス）」コホートを用いて実施した；Ｎ＝１７０。
【図２６】診断が専門家のコンセンサスによって決定された患者において細菌対ウイルス感染を診断する際のＴＣＭ－特徴の精度の図である。分析は、「コンセンサス（細菌、ウイルス）」コホートを用いて実施した。
【図２７】診断が専門家パネルの過半数によって決定された患者において細菌対ウイルス患者を診断する際のＴＣＭ－特徴の精度の図である。分析は、「過半数（細菌、ウイルス）」コホートを用いて実施した。
【図２８】診断が専門家パネルの過半数によって決定された患者において混合同時感染を純粋ウイルス感染から識別する歳のＴＣＭ－特徴の精度の図である。分析は、「過半数（ウイルス、混合）」コホートを用いて実施した。
【図２９】試験から最初に排除された患者の含有の前後で「コンセンサス（細菌、ウイルス）」コホートおよび「過半数（細菌、ウイルス）」コホートにおいて細菌対ウイルス患者を診断する際のＴＣＭ－特徴の精度の図である。
【図３０】症状開始からの時間の関数としてのＴＣＭ－特徴の精度の図である。エラーバーは９５％ＣＩを表す。
【図３１】測定された最大発熱の関数としてのＴＣＭ－特徴の精度の図である。エラーバーは９５％ＣＩを表す。
【図３２】年齢の関数としての異なる感染における決定因子レベルの図である。
【図３３】「過半数（細菌、ウイルス、混合、非感染）」コホートにおいて非感染症（Ａ）および感染症（Ｂ）を有する患者における選択された細菌およびウイルス株の有病率の図である。
【図３４】選択された細菌およびウイルス株によるコロニー形成がある（＋）およびない（－）患者におけるＴＣＭ特徴の性能の図である。エラーバーは、９５％ＣＩを表す。
【図３５】細菌およびウイルス患者におけるＴＲＡＩＬのレベルの散布図（左パネル）、ボックスプロット（中央パネル）および対数正規分布の近似（右パネル）の図である。分析は、「コンセンサス（細菌、ウイルス）」コホート、Ｎ＝４３４を用いて実施した。
【図３６】分析物ＴＲＡＩＬに関するＲＯＣ曲線の図である。分析は、「コンセンサス（細菌、ウイルス）」コホート、Ｎ＝３４３を用いて実施した。
【図３７】診断された患者数とＴＲＡＩＬアッセイの精度との平衡の図である。
【図３８Ａ－１】ｍＲＮＡレベルが、細菌感染と比較してウイルス感染において示差的に発現されることが分かったが、細菌対ウイルス感染患者におけるそのポリペプチドレベルが有意差応答を示さない決定因子の例の図である。（Ａ）細菌（菱形）およびウイルス（四角）感染におけるＩＦＩ４４、ＩＦＩ４４ＬおよびＩＦＩ２７のタンパク質レベル。
【図３８Ａ－２】ｍＲＮＡレベルが、細菌感染と比較してウイルス感染において示差的に発現されることが分かったが、細菌対ウイルス感染患者におけるそのポリペプチドレベルが有意差応答を示さない決定因子の例の図である。（Ａ）細菌（菱形）およびウイルス（四角）感染におけるＩＦＩ４４、ＩＦＩ４４ＬおよびＩＦＩ２７のタンパク質レベル。
【図３８Ａ－３】ｍＲＮＡレベルが、細菌感染と比較してウイルス感染において示差的に発現されることが分かったが、細菌対ウイルス感染患者におけるそのポリペプチドレベルが有意差応答を示さない決定因子の例の図である。（Ａ）細菌（菱形）およびウイルス（四角）感染におけるＩＦＩ４４、ＩＦＩ４４ＬおよびＩＦＩ２７のタンパク質レベル。
【図３８Ｂ】ｍＲＮＡレベルが、細菌感染と比較してウイルス感染において示差的に発現されることが分かったが、細菌対ウイルス感染患者におけるそのポリペプチドレベルが有意差応答を示さない決定因子の例の図である。（Ｂ）細菌（菱形）およびウイルス（四角）感染におけるＩＦＩ４４、ＩＦＩ４４Ｌ、およびＩＦＩ２７遺伝子のｍＲＮＡ発現レベル。中央値は実線で示される。
【図３９】周辺応答を示す患者を除去するために用いられるカットオフがより厳密になる

につれて、ＴＣＭ－特徴の感度および特異度が増加することの図である。分析は、「コンセンサス（細菌、ウイルス）」コホートを用いて実施した。全ての点は２つの尺度が等しく保持されるカットオフで獲得された感度および特異度に対応する。
【図４０】周辺応答を示す患者を除去するために用いられるカットオフがより厳密になるにつれて、ＴＣＭ－特徴の感度および特異度が増加することの図である。分析は、「過半数（細菌、ウイルス）」コホートを用いて実施した。全ての点は２つの尺度が等しく保持されるカットオフで獲得された感度および特異度に対応する。
【図４１Ａ】ＴＲＡＩＬのレベルがウイルス感染の急性期の間に増加した後、基準レベルまで徐々に低下することの図である（Ａ）。
【図４１Ｂ】ＴＲＡＩＬのレベルがウイルス感染の急性期の間に増加した後、基準レベルまで徐々に低下することの図である（Ｂ）。
【図４１Ｃ】急性細菌感染を示す患者においては、ＴＲＡＩＬのレベルが低下した後、回復期の間に基準レベルまで増加して戻ることを示す図である（Ｃ）。
【図４２－１】生物にわたるＴＲＡＩＬの遺伝子配列の比較の図である。
【図４２－２】生物にわたるＴＲＡＩＬの遺伝子配列の比較の図である。
【図４２－３】生物にわたるＴＲＡＩＬの遺伝子配列の比較の図である。
【発明を実施するための形態】
【００４２】
本発明は、そのいくつかの実施形態において、細菌、ウイルスおよび混合（すなわち、細菌とウイルスの同時感染）感染と関連する特徴および決定因子の同定に関する。より具体的には、本発明者らは、ある特定のポリペプチド決定因子が、細菌、ウイルスまたは混合（すなわち、細菌とウイルスの同時感染）ならびに非感染症を有する対象および健康な対象において統計的に有意な様式で示差的に発現されることを発見した。これらのポリペプチド決定因子としては、ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣ、ＴＮＦＲ１、ＩＦＩＴＭ３、ＩＦＩＴ３、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、ＩＬ７、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＴＲＥＭ－１、ＩＬ６、ＡＲＧ１、ＡＲＰＣ２、ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ、ＢＣＡ－１、ＢＲＩ３ＢＰ、ＣＣＬ１９－ＭＩＰ３ｂ、ＣＥＳ１、ＣＯＲＯ１Ａ、ＨＥＲＣ５、ＩＦＩ６、ＩＦＩＴ３、ＫＩＡＡ００８２、ＬＩＰＴ１、ＬＲＤＤ、ＭＣＰ－２、ＰＡＲＰ９、ＰＴＥＮ、ＱＡＲＳ、ＲＡＢ１３、ＲＰＬ３４、ＳＡＲＴ３、ＴＲＩＭ２２、ＵＢＥ２Ｎ、ＸＡＦ１およびＺＢＰ１が挙げられる。
【００４３】
いくつかの実施形態においては、ポリペプチド決定因子は、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＩＰ１０、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＩＬ１１、ＩＬ１ＲＡ、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１を含む可溶性ポリペプチドである。
【００４４】
他の実施形態においては、ポリペプチド決定因子は、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１およびＲＴＮ３を含む細胞内ポリペプチドである。
【００４５】
他の実施形態においては、ポリペプチド決定因子は、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、Ｃ

Ｄ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２およびＳＳＥＡ１を含む膜ポリペプチドである。

【００４６】

他の実施形態においては、ポリペプチド決定因子は、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＩＦＩＴ３、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、ＩＦＩＴＭ３、ＩＬ７Ｒ、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ｓＴＲＥＭ、ＰＣＴ、ＩＬ－８およびＩＬ６からなる群から選択されるポリペプチドをさらに含む。

【００４７】

他の実施形態においては、決定因子は、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される臨床決定因子をさらに含む。

【００４８】

いくつかの実施形態においては、決定因子は、ＡＲＧ１、ＡＲＰＣ２、ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ、ＢＩＬＩ（ビリルビン）、ＢＲＩ３ＢＰ、ＣＣＬ１９－ＭＩＰ３Ｂ、ＣＥＳ１、ＣＯＲＯ１Ａ、ＥＯＳ（％）、ＨＥＲＣ５、ＩＦＩ６、ＩＦＩＴ３、ＫＩＡＡ００８２、ＬＩＰＴ１、ＬＲＤＤ、ＭＣＰ－２、ＮＡ（ナトリウム）、ＰＡＲＰ９、ＰＴＥＮ、ＱＡＲＳ、ＲＡＢ１３、ＲＰＬ３４、ＳＡＲＴ３、ＴＲＩＭ２２、ＵＢＥ２Ｎ、ＷＢＣ（白血球数）、ＸＡＦ１およびＺＢＰ１からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチドまたは臨床決定因子の測定値をさらに含む。

【００４９】

様々な感染性因子がユニークな分子パターンを有し、免疫系によって同定および標的化することができる。病原体関連分子パターン（ＰＡＭＰ）は、様々な群の病原体と関連し、Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）および他のパターン認識受容体（例えば、ＮＯＤタンパク質）を用いて自然免疫系の細胞により認識することができるそのような分子の一例である（Akira, S. and S. Uematsu, et al 2006、Murphy, K. and P. Travers, et al 2007）。これらのパターンは、異なるクラスの病原体間でかなり変化してもよく、かくして、異なる免疫応答を惹起し得る。例えば、ＴＬＲ－４は、グラム陰性細菌の構成要素であるリポポリサッカリド、ならびにグラム陽性細菌の構成要素であるリポタイコ酸を認識し、従って、免疫系の抗微生物応答を促進することができる（Akira, S. and S. Uematsu, et al 2006、Murphy, K. and P. Travers, et al 2007）。ＴＬＲ－３は、一本鎖ＲＮＡ（ウイルス感染を示唆することが多い）を認識し、かくして、適切な抗ウイルス応答を刺激することができる（Akira, S. and S. Uematsu, et al 2006、Murphy, K. and P. Travers, et al 2007）。様々なクラスの病原体（例えば、細菌対ウイルス）間を識別することにより、免疫系は適切な防御を高めることができる。

【００５０】

過去数十年に、様々な適応症における感染源の示差的診断のために用いることができるいくつかの宿主マーカーが同定されてきた。一例は、甲状腺のＣ細胞により産生されるホルモンカルシトニンの前駆体であるプロカルシトニン（ＰＣＴ）である。健康な個体の血流中のＰＣＴレベルは、検出困難であるが（ｐｇ／ｍｌ範囲）、１００ｎｇ／ｍｌまで上昇するレベルの重篤な感染の結果としてそれは劇的に増加し得る。ＰＣＴは、全身感染である敗血症を有する患者を診断するために多用されており、その感度は７６％、特異度は７０％である（Jones, A. E. and J.F. Fiechtl, et al 2007）。しかしながら、肺炎または上気道感染などの他の非全身感染におけるＰＣＴの診断値を試験する研究により、それが特に単離において用いられる場合、限定的であることが分かった（Brunkhorst, F. M. and B. Al-Nawas, et al 2002、Tang M. P. and Eslick GD 2007）。

【００５１】

別の広く用いられるマーカーは、急性期タンパク質であるＣ反応性タンパク質（ＣＲＰ）である。血液中でのＣＲＰレベルは、炎症に応答して上昇することが多い。従って、正

しい臨床的文脈において補助バイオマーカーとして用いられる場合、ＣＲＰは感染の検出精度を改善するのに有用であることが分かっている（Povoa P. 2002）。しかしながら、敗血症などのいくつかの適応症においては、その特異度および感度はＰＣＴよりもかなり低いことが分かった（Hatherill, M. and S. M. Tibby, et al 1999）。さらに、Ａｂｘ処方決定のための独立型マーカーとしてのその臨床的有用性が批判されている（Brian Clyne and Jonathan S Olshaker 1999）。感染症の文脈におけるＣＲＰの限定された精度の１つの理由は、ＣＲＰが細菌感染以外の適応症において上昇し得るという事実から生じる。例えば、アデノウイルス（Appenzeller C et al. 2002、A. Putto, O. Meurman, and O. Ruuskanen 1986）などのいくつかのウイルス感染は、ＣＲＰのレベルの有意な増加を引き起こし、細菌応答を模倣し、かくして、ウイルス感染と細菌感染とを区別するための単一のマーカーとしてＣＲＰの精度を制限することが知られている。ＣＲＰはまた、外傷などの非感染症においても上昇し得る。様々な感染および敗血症の起源の検出のための他の提唱されるマーカーとしては、ＣＤ６４（Rudensky, B. and G. Sirota, et al 2008）、およびＨＮＬ（Fjaertoft, G. and T. Foucard, et al. 2005）が挙げられる。幅広い設定におけるウイルス対細菌感染の診断のためのこれらのマーカーの使用を支持する信頼性および証拠は限られている。

【００５２】

本発明は、そのいくつかの実施形態において、（ｉ）広範囲の細菌とウイルス感染との正確な区別を可能にすること；（ｉｉ）迅速な診断（数分以内）を可能にすること；（ｉｉｉ）身体の自然微生物叢の一部である非病原性細菌の「偽陽性」の同定を回避すること、（ｉｖ）混合感染と純粋なウイルス感染との正確な区別を可能にすること、および（ｖ）病原体が近づきにくい場合に診断を可能にすることによって、上記の診断的課題を克服しようとするものである。

【００５３】

このために、本発明者らは、ウイルス、細菌および混合感染患者、ならびに非感染症を有する患者においてレベルが示差的に発現されるバイオマーカーの新規セットを同定および試験し、これらのバイオマーカーの組み合わせた測定値を、パターン認識アルゴリズムと共に用いて、医師が正しい処置を正確に処方することを補助するために感染源を正確に同定しようとした。

【００５４】

一般的に適用可能である解決法を容易にするために、本発明者らは、様々な年齢、医学的背景、民族、病原体型、臨床症候群および症状の出現からの時間、発熱、併存疾患を含む６５５人の患者の異種コホートを登録した大規模臨床試験を実施した（図４～１０を参照されたい）。次いで、本発明者らは、定量アッセイを用いて５７０を超える異なるポリペプチドのレベルを測定し、異なる感染型において確実に示差的に発現されるポリペプチドの小サブセットをスクリーニングすることができた。彼らはこれらの選択されたポリペプチドの組み合わせた特徴を用いて、本発明の解決法の様々な態様を開発および試験した。

【００５５】

迅速な診断の課題に取り組むために、本発明のいくつかの態様は、核酸に基づくバイオマーカーなどの、測定に数時間から数日を要し得るバイオマーカーよりもむしろ、タンパク質などの迅速に測定することができるバイオマーカーに注目する。バイオマーカー探索のための核酸の高効率定量測定は、近年ではマイクロアレイおよび大規模シークエンシングなどの技術を用いて実現可能になっていることに留意されたい。しかしながら、プロテオームレベルでのそのような定量的高効率測定の実施は未だ課題である。かくして、本発明のいくつかの態様は、プロテオームレベルに注目する。

【００５６】

混合感染の診断および処置の臨床課題に取り組むために、本発明のいくつかの態様は、混合感染（ウイルスの存在にも拘らずＡｂｘ処置を要する）と、純粋ウイルス感染（Ａｂｘ処置を要しない）とを区別するための方法を含む。

【００５７】
本発明のいくつかの態様はまた、身体の自然微生物叢の一部である非病原性株の細菌に起因する「偽陽性」診断の課題にも取り組む。これは、病原体よりもむしろ宿主に由来するバイオマーカーを測定することによって達成される。
【００５８】
本発明の別の態様は、生着菌（例えば、自然微生物叢の一部である細菌およびウイルス）の存在または非存在に対して不変である様々な感染の診断を可能にする。これは、現在の感染症診断における主要な課題の１つ：生着菌に起因する「偽陽性」に取り組む。
【００５９】
重要なことは、免疫系は全身に循環し、それによって病原体が近づきにくい場合における診断を容易にするため、本発明のいくつかの態様は、病原体への直接的接近を必要としないことである。
【００６０】
本発明の別の態様は、臨床設定、特に、ポイントオブケアにおいてアッセイを実施することができる容易性に影響する、バイオマーカーが測定される画分である。例えば、血清または血漿画分中のタンパク質を測定する方が、白血球画分中の核酸または細胞内タンパク質を測定するよりも容易である（後者は、白血球を全血試料から単離し、洗浄し、溶解する追加の実験ステップを必要とする）。従って、本発明のいくつかの態様は、臨床設定において利用可能な様々な免疫アッセイを用いて容易に測定可能である血清および血漿に基づくタンパク質の特徴も記載する。
【００６１】
本発明の他の態様は、感染について無症状である対象などの、感染と関連する決定因子の検出により感染を有する対象を同定するための方法を提供する。これらの特徴および決定因子はまた、感染のための処置および治療を受ける対象のモニタリング、ならびに感染を有する対象において有効である診断、治療および処置の選択または改変にとっても有用である。
【００６２】
本発明において測定されるポリペプチド決定因子の例
本明細書で提供されるポリペプチド決定因子名は、例によって与えられるものである。当業者には、多くの代替名、別名、改変、アイソフォームおよび変化が明らかであろう。従って、全ての代替タンパク質名、別名、改変、アイソフォームおよび変化を包含することが意図される。
【００６３】
Ｂ２Ｍ：Ｂ２Ｍのさらなる別名としては、限定されるものではないが、ベーター２－ミクログロブリンおよびＣＤＡＢＰ００９２が挙げられる。Ｂ２Ｍは、全ての有核細胞上に提示されるＭＨＣクラスＩ分子の成分である。この遺伝子によりコードされるタンパク質は、血清中に存在するアイソフォームもコードする。このタンパク質は、主にベータプリーツシート構造を有し、いくつかの病的状態においてはアミロイドフィブリルを形成し得る。
【００６４】
ＢＣＡ１：ＢＣＡ１は、独立にクローニングされ、Ａｎｇｉｅと命名されたＢリンパ球化学誘引物質であり、脾臓、リンパ節、およびパイアー斑の小胞中で強く発現されるＣＸＣケモカインである。それは、一見したところバーキットリンパ腫受容体１（ＢＬＲ－１）を発現する細胞へのカルシウム流入、および前記細胞の走化性を刺激することによって、Ｂリンパ球（Ｔ細胞およびマクロファージと比較して）の移動を優先的に促進する。従って、それはＢリンパ球の小胞への帰巣において機能し得る（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。
【００６５】
ＣＨＩ３Ｌ１：キチナーゼ３様１（軟骨糖タンパク質－３９）；ＣＨＩ３Ｌ１のさらなる別名としては、限定されるものではないが、ＡＳＲＴ７、ＣＧＰ－３９、ＧＰ－３９、

ＧＰ３９、ＨＣ－ｇｐ３９、ＨＣＧＰ－３Ｐ、ＹＫＬ－４０、ＹＫＬ４０、ＹＹＬ－４０およびｈＣＧＰ－３９が挙げられる。キチナーゼは、昆虫の外骨格および真菌の細胞壁に見出される豊富な糖ポリマーであるキチンの加水分解を触媒する。グリコシドヒドロラーゼ１８ファミリーのキチナーゼは、８つのヒトファミリーメンバーを含む。この遺伝子は、キチナーゼ活性を欠くグリコシルヒドロラーゼ１８ファミリーの糖タンパク質メンバーをコードし、活性化されたマクロファージ、軟骨細胞、好中球および滑膜細胞により分泌され得る。ＣＨＩ３Ｌ１は、酸化剤により誘導される肺損傷を阻害し、適応Ｔｈ２免疫を増加させ、アポトーシスを調節し、選択的マクロファージ活性化を刺激し、線維化および創傷治癒に寄与する。

【００６６】

エオタキシン：この遺伝子は、第１７染色体のｑアーム上にクラスター化したいくつかのＣｙｓ－Ｃｙｓ（ＣＣ）サイトカイン遺伝子の１つである。サイトカインは、免疫調節および炎症プロセスに関与する分泌タンパク質のファミリーである。ＣＣサイトカインは、２つの隣接するシステインを特徴とするタンパク質である。この遺伝子によりコードされるサイトカインは、単核球または好中球ではなく、好酸球に対する遊走能を示す。この好酸球特異的ケモカインは、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息および寄生虫感染などの好酸球性炎症疾患に関与すると推測される（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。アレルゲンの存在に応答して、このタンパク質は、アレルギー性炎症反応の顕著な特徴である好酸球の蓄積を直接促進する。

【００６７】

ＩＬ１Ａ：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、インターロイキン１サイトカインファミリーのメンバーである。このサイトカインは、様々な免疫応答、炎症プロセス、および造血に関与する多面的なサイトカインである。このサイトカインは、プロタンパク質として単球およびマクロファージによって産生され、細胞損傷に応答してタンパク質分解的にプロセッシングされ、放出され、かくしてアポトーシスを誘導することができる。この遺伝子および８つの他のインターロイキン１ファミリー遺伝子は、第２染色体上でサイトカイン遺伝子クラスターを形成する。ＩＬ－１タンパク質は、炎症応答に関与し、内因性発熱物質として同定され、滑膜細胞からのプロスタグランジンおよびコラゲナーゼの放出を刺激すると報告されている。

【００６８】

ＭＣＰ：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、Ｉ型膜タンパク質であり、補体系の調節部分である。コードされるタンパク質は、補体による損傷から宿主細胞を保護する血清因子Ｉによる補体成分Ｃ３ｂおよびｃ４ｂの不活化のためのコファクター活性を有する。さらに、コードされるタンパク質は、

麻疹ウイルスのＥｄｍｏｎｓｔｏｎ株、ヒトヘルペスウイルス－６、および病原性ナイセリア属のＩＶ型線毛の受容体として作用することができる。この遺伝子によりコードされるタンパク質は、受精中の精子と卵母細胞との融合に関与し得る。この遺伝子座での突然変異は、溶血性尿毒症症候群に対する罹りやすさと関連している。異なるアイソフォームをコードする選択的にスプライスされた転写物変異体が記載されている（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【００６９】

ＭＡＣ－２－ＢＰ：ＭＡＣ－２－ＢＰのさらなる別名としては、限定されるものではないが、ＬＧＡＬＳ３ＢＰ、９０Ｋ、血清タンパク質９０Ｋ、ＢＴＢＤ１７Ｂ、Ｍ２ＢＰおよびレクチン、ガラクトシド結合、可溶性、３結合タンパク質が挙げられる。ガレクチンは、細胞間および細胞－マトリックス相互作用の調節に関与するベーターガラクトシド結合タンパク質のファミリーである。ＭＡＣ－２－ＢＰのレベルは、がん患者の血清中では上昇することが分かった。それは、ナチュラルキラー（ＮＫ）およびリンホカイン活性化キラー（ＬＡＫ）細胞の細胞傷害性と関連する免疫応答に関与すると考えられる。天然タンパク質は、Ｍａｃ－２ならびにガレクチン１として知られるヒトマクロファージ関連レクチンに特異的に結合することができる。

【００７０】
ＣＤ６２Ｌ：この遺伝子は、接着／ホーミング受容体のファミリーに属する細胞表面接着分子をコードする。コードされるタンパク質は、Ｃ型レクチン様ドメイン、カルシウム結合表皮増殖因子様ドメイン、および２つの短い補体様リピートを含有する。この遺伝子産物は、内皮細胞上への白血球の結合およびその後の回転にとって必要であり、二次リンパ器官および炎症部位へのそれらの移動を容易にする。この遺伝子における単一ヌクレオチド多型は、免疫グロブリンＡ腎症などの様々な疾患と関連している。選択的にスプライスされた転写物変異体がこの遺伝子について見出されている（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。この遺伝子によりコードされるタンパク質は、ｓＣＤ６２Ｌと示される可溶性形態を有する。

【００７１】
ＶＥＧＦＲ２：血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）は、内皮細胞のための主要な増殖因子である。この遺伝子は、ＶＥＧＦの２つの受容体のうちの１つをコードする。キナーゼ挿入ドメイン受容体として知られるこの受容体は、ＩＩＩ型受容体チロシンキナーゼである。それは、ＶＥＧＦにより誘導される内皮増殖、生存、移動、管形態形成および発芽の主要なメディエータとして機能する。この受容体のシグナリングおよびトラフィッキングは、Ｒａｂ　ＧＴＰａｓｅ、Ｐ２Ｙプリンヌクレオチド受容体、インテグリンアルファＶベータ３、Ｔ細胞タンパク質チロシンホスファターゼなどの複数の因子によって調節される。この遺伝子の突然変異は、幼児毛細血管腫に関与する（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。この遺伝子によりコードされるタンパク質は、ｓＶＥＧＦＲ２と示される可溶性形態を有する。

【００７２】
ＴＲＡＩＬ：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）リガンドファミリーに属するサイトカインである。この遺伝子のさらなる名称としては、限定されるものではないが、ＡＰＯ２Ｌ、ＴＮＦ関連アポトーシス誘導リガンド、ＴＮＦＳＦ１０およびＣＤ２５３が挙げられる。ＴＲＡＩＬは、膜結合型と可溶型で存在し、それらは両方とも形質転換された腫瘍細胞などの様々な細胞においてアポトーシスを誘導することができる。このタンパク質は、ＴＮＦＲＳＦ１０Ａ／ＴＲＡＩＬＲ１、ＮＦＲＳＦ１０Ｂ／ＴＲＡＩＬＲ２、ＮＦＲＳＦ１０Ｃ／ＴＲＡＩＬＲ３、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｄ／ＴＲＡＩＬＲ４などのＴＮＦ受容体スーパーファミリーのいくつかのメンバーに、およびおそらくはＮＦＲＳＦ１１Ｂ／ＯＰＧにも結合する。このタンパク質の活性を、アポトーシスを誘導することができないＮＦＲＳＦ１０Ｃ／ＴＲＡＩＬＲ３、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｄ／ＴＲＡＩＬＲ４、およびＮＦＲＳＦ１１Ｂ／ＯＰＧなどのデコイ受容体に結合させることにより調節することができる。このタンパク質のその受容体への結合は、ＭＡＰＫ８／ＪＮＫ、キャスパーゼ８、およびキャスパーゼ３の活性化を誘発することが示されている。異なるアイソフォームをコードする選択的にスプライスされた転写物変異体が、この遺伝子について見出されている。ＴＲＡＩＬを細胞表面からタンパク質分解的に切断して、ホモ三量体構造を有する可溶性形態を生成することができる。

【００７３】
ＣＨＰ：この遺伝子は、Ｎａ＋／Ｈ＋交換体ＮＨＥ１に結合するリンタンパク質をコードする。このタンパク質は、ＮＨＥファミリーメンバーの生理活性を支援する必須コファクターとして働き、ＮＨＥ１の細胞分裂調節において役割を果たし得る。このタンパク質はカルシニューリンＢおよびカルモジュリンとの類似性を共有し、カルシニューリン活性の内因性阻害因子であることも知られる（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【００７４】
ＣＭＰＫ２：この遺伝子は、ミトコンドリアにおけるｄＵＴＰおよびｄＣＴＰ合成に参画し得るタンパク質をコードする。リン酸供与体としてＡＴＰを用いて、ｄＵＭＰ、ｄＣＭＰ、ＣＭＰ、ＵＭＰならびにピリミジンヌクレオシド類似体ｄｄＣ、ｄＦｄＣ、ａｒａＣ、ＢＶＤＵおよびＦｄＵｒｄのモノホスフェートをリン酸化することができる。有効性はｄＵＭＰについて最も高く、次いでｄＣＭＰについて高い；ＣＭＰおよびＵＭＰは基質

として弱い。ｄｄＣまたは他のピリミジン類似体を用いる長期的処置により引き起こされるｍｔＤＮＡ枯渇に関与し得る。

【００７５】

ＣＯＲＯ１Ｃ：この遺伝子は、ＷＤリピートタンパク質ファミリーのメンバーをコードする。ＷＤリピートは、典型的にはｇｌｙ－ｈｉｓおよびｔｒｐ－ａｓｐにより囲まれた約４０アミノ酸の最少的に保存された領域（ＧＨ－ＷＤ）であり、ヘテロ三量体または多量体タンパク質複合体の形成を容易にすることができる。このファミリーのメンバーは、様々な細胞プロセス、例えば、細胞周期進行、シグナル伝達、アポトーシス、および遺伝子調節に関与する。

【００７６】

ＥＩＦ２ＡＫ２：ＥＩＦ２ＡＫ２は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）によって媒介されるプロセスである自己リン酸化後に酵素活性を獲得するタンパク質セリン／トレオニンキナーゼである。さらなる別名としては、限定されるものではないが、ＰＫＲ、ＰＲＫＲ、ＥＩＦ２ＡＫ１、タンパク質キナーゼ、インターフェロン誘導性二本鎖ＲＮＡ依存的ｐ６８キナーゼなどが挙げられる。ＥＩＦ２ＡＫ２の活性化は、キナーゼがその天然の基質である真核タンパク質合成開始因子－２のアルファサブユニット（ＥＩＦ２－アルファ；ＭＩＭ６０３９０７）をリン酸化するのを可能にし、タンパク質合成の阻害をもたらす。

【００７７】

ＩＳＧ１５：ＩＳＧ１５ユビキチン様改変因子；ＩＳＧ１５のさらなる別名としては、限定されるものではないが、Ｇ１Ｐ２、ＩＦＩ１５、ＩＰ１７、ＵＣＲＰおよびｈＵＣＲＰが挙げられる。このユビキチン様タンパク質は、ＩＦＮ－アルファまたはＩＦＮ－ベータ刺激後に細胞内標的タンパク質にコンジュゲートされる。その酵素経路は、ユビキチンのものとは一部異なり、基質特異性および連結する酵素との相互作用において異なる。ＩＳＧ１５コンジュゲーション経路は、専用のＥ１酵素を用いるが、特定のＥ２酵素のレベルでＵｂコンジュゲーション経路に収斂すると考えられる。標的としては、ＳＴＡＴ１、ＳＥＲＰＩＮＡ３Ｇ／ＳＰＩ２Ａ、ＪＡＫ１、ＭＡＰＫ３／ＥＲＫ１、ＰＬＣＧ１、ＥＩＦ２ＡＫ２／ＰＫＲ、ＭＸ１／ＭｘＡ、およびＲＩＧ－１が挙げられる。好中球に対する特異的遊走能を示し、それらを活性化して好酸球走化性因子の放出を誘導する。連結された標的タンパク質の中間体フィラメントへの会合を指令するトランス活性化結合因子として働き得る。また、細胞間シグナリングにおけるように、おそらく部分的には単球およびマクロファージによるＩＦＮ－ガンマ分泌を誘導することにより、自己分泌、傍分泌および内分泌機構にも関与し得る。

【００７８】

ＲＴＮ３：初期分泌経路における膜トラフィッキングに関与し得る。ＢＡＣＥ１活性およびアミロイド前駆体タンパク質プロセッシングを阻害する。キャスパーゼ－８カスケードおよびアポトーシスを含み得る。小胞体ストレス時にミトコンドリアへのＢＣＬ２転位を好み得る。エンテロウイルス感染の場合、ＲＴＮ３はウイルス複製または発症に関与し得る。

【００７９】

ＣＤ１１２：この遺伝子は、２つのＩｇ様Ｃ２型ドメインと１つのＩｇ様Ｖ型ドメインとを有する単回通過Ｉ型膜糖タンパク質をコードする。このタンパク質は、接着結合の細胞膜成分の１つである。それはまた、単純ヘルペスウイルスおよび仮性狂犬病ウイルスの特定の突然変異株のための進入口としても働き、これらのウイルスの細胞から細胞への拡散に関与する。この遺伝子における変異は、多発性硬化症の重症度の差異と関連している。異なるアイソフォームをコードする選択的転写スプライス変異体が特徴付けられている（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【００８０】

ＣＤ１３４：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーのメンバーである。この受容体は、アダプタータンパク質ＴＲＡＦ２およびＴＲＡＦ５とのその相互作用を介してＮＦ－カッパＢを活性化することが示されている。マウス

におけるノックアウト研究により、この受容体がアポトーシス阻害剤ＢＣＬ２およびＢＣＬ２１Ｌ１／ＢＣＬ２－ＸＬの発現を促進し、かくして、アポトーシスを抑制することが示唆された。また、ノックアウト研究により、ＣＤ４＋Ｔ細胞応答、ならびにＴ細胞依存的Ｂ細胞増殖および分化におけるこの受容体の役割も示唆された（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【００８１】

ＣＤ１８２：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、Ｇタンパク質共役受容体ファミリーのメンバーである。このタンパク質は、インターロイキン８（ＩＬ８）の受容体である。それは高い親和性でＩＬ８に結合し、Ｇタンパク質活性化第２メッセンジャー系を介してシグナルを伝達する。この受容体はまた、メラノーマ増殖刺激活性を有するタンパク質であるケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１（ＣＸＣＬ１／ＭＧＳＡ）にも結合し、血清依存的メラノーマ細胞増殖にとって必要とされる主成分であることが示されている。この受容体は、炎症の部位への好中球移動を媒介する。腸の微小血管内皮細胞におけるＩＬ８の血管新生効果は、この受容体によって媒介されることが分かっている。マウスにおけるノックアウト研究により、この受容体がオリゴデンドロサイト前駆体の移動を停止させることによって発生中の脊髄におけるその配置を制御することが示唆された。この遺伝子、別の高親和性ＩＬ８受容体をコードする遺伝子であるＩＬ８ＲＡ、ならびにＩＬ８ＲＢの偽遺伝子であるＩＬ８ＲＢＰは、染色体２ｑ３３～ｑ３６にマッピングされる領域中に遺伝子クラスターを形成する。同じタンパク質をコードする選択的スプライス変異体が同定されている（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【００８２】

ＣＤ２３１：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、テトラスパニンファミリーとしても知られる、膜貫通４スーパーファミリーのメンバーである。これらのメンバーの多くは、４つの疎水性ドメインの存在を特徴とする細胞表面タンパク質である。このタンパク質は、細胞の発生、活性化、増殖および運動性の調節において役割を果たすシグナル伝達事象を媒介する。このコードされるタンパク質は、細胞表面糖タンパク質であり、神経突起伸長の制御における役割を有し得る。それはインテグリンと複合体化することが知られている。この遺伝子は、Ｘ染色体性精神遅滞ならびにハンチントン舞踏病、脆弱性Ｘ症候群および筋強直性ジストロフィーなどの神経精神病と関連する（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【００８３】

ＣＤ２３５ａ：ＣＤ２３５ａは、赤血球の主要な内在性膜タンパク質である。赤血球膜の外側にあるＮ末端グリコシル化セグメントは、ＭＮ式血液型受容体を有する。ＳＬＣ４Ａ１の機能にとって重要であり、ＳＬＣ４Ａ１の高い活性にとって必要であると考えられる。細胞膜へのＳＬＣ４Ａ１の転位に関与し得る。インフルエンザウイルスの受容体である。熱帯熱マラリア原虫の赤血球結合抗原１７５（ＥＢＡ－１７５）の受容体である；ＥＢＡ－１７５の結合は、Ｏ結合グリカンのシアル酸残基に依存する。Ａ型肝炎ウイルス（ＨＡＶ）の受容体であると考えられる。

【００８４】

ＣＤ３３５：腫瘍細胞溶解を媒介する活性化ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞の効率の増加に寄与し得る細胞傷害性活性化受容体。

【００８５】

ＣＤ３３７：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、腫瘍細胞の溶解においてＮＫ細胞を補助することができるナチュラル細胞傷害性受容体（ＮＣＲ）である。コードされるタンパク質は、Ｔ細胞受容体であるＣＤ３－ゼータ（ＣＤ２４７）と相互作用する。この遺伝子の５’非翻訳領域における単一ヌクレオチド多型は、軽度のマラリアへの罹りやすさと関連している。異なるアイソフォームをコードする３つの転写物変異体がこの遺伝子について見出されている。

【００８６】

ＣＤ４５：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、タンパク質チロシンホスファ

ターゼ（ＰＴＰ）ファミリーのメンバーである。ＰＴＰは、細胞増殖、分化、分裂周期、および発がん性形質転換などの様々な細胞プロセスを調節するシグナリング分子であることが知られている。このＰＴＰは、細胞外ドメイン、単回膜貫通セグメントおよび２つのタンデム細胞質内触媒ドメインを含有し、かくして、受容体型ＰＴＰに属する。この遺伝子は、造血細胞中で特異的に発現される。このＰＴＰは、ＴおよびＢ細胞の抗原受容体シグナリングの必須の調節因子であることが示されている。それは、抗原受容体複合体の成分との直接的相互作用を介して、または抗原受容体シグナリングにとって必要とされる様々なＳｒｃファミリーキナーゼを活性化することによって機能する。このＰＴＰはＪＡＫキナーゼも抑制し、かくして、サイトカイン受容体シグナリングの調節因子として機能する。異なるアイソフォームをコードする、この遺伝子のいくつかの選択的にスプライスされた転写物変異体が報告されている。

【００８７】

ＣＤ４９ｄ：この遺伝子の産物は、インテグリンアルファ鎖ファミリーのタンパク質に属する。インテグリンは、アルファ鎖とベータ鎖とから構成されるヘテロ二量体内在性膜タンパク質である。この遺伝子は、アルファ４鎖をコードする。他のインテグリンアルファ鎖と違って、アルファ４はＩドメインも含有せず、ジスルフィド結合切断も受けない。アルファ４鎖は、ベータ１鎖またはベータ７鎖と会合する（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【００８８】

ＣＤ６６ａ：この遺伝子は、がん胎児抗原（ＣＥＡ）遺伝子ファミリーのメンバーをコードし、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する。ＣＥＡファミリーの２つのサブグループ、ＣＥＡ細胞接着分子および妊娠特異的糖タンパク質は、第１９染色体の長腕上の１．２Ｍｂクラスター内に位置する。ＣＥＡ細胞接着分子サブグループの１１の偽遺伝子も、このクラスター中に見出される。コードされるタンパク質は胆汁糖タンパク質として肝臓の胆管中で元々記載されたものである。続いて、それは白血球、上皮、および内皮上で検出される細胞間接着分子であることが分かった。コードされるタンパク質は、サブグループの他のタンパク質への同種ならびに異種結合により細胞接着を媒介する。組織三次元構造の分化および配置、血管新生、アポトーシス、腫瘍抑制、転移、ならびに自然および適応免疫応答の調節における役割などの、複数の細胞活性がコードされるタンパク質に起因している。異なるアイソフォームをコードする複数の転写物変異体が報告されている。

【００８９】

ＣＤ６６ｃ：がん胎児抗原（ＣＥＡ；ＭＩＭ１１４８９０）は、がんの血清免疫アッセイ決定における最も広く用いられる腫瘍マーカーの１つである。ＣＥＡに対する絶対がん特異性が見かけ上ないことは、おそらく部分的には、１８０－ｋＤ型のＣＥＡと抗原決定基を共有する抗原の正常および新生物組織における存在から生じる（非特許文献３）。ＣＥＡファミリーの遺伝子に関する背景情報については、非特許文献４（ＯＭＩＭにより供給される）を参照されたい。

【００９０】

ＣＤ６６ｄ：この遺伝子は、宿主細胞に結合し、侵入するいくつかの細菌病原体によって用いられる、がん胎児抗原関連細胞接着分子（ＣＥＡＣＡＭ）のファミリーのメンバーをコードする。コードされる膜貫通タンパク質は、低分子ＧＴＰａｓｅ　Ｒａｃに依存するいくつかの細菌種の食作用を指令する。それは、自然免疫系によるヒト特異的病原体の制御において重要な役割を果たすと考えられる。選択的にスプライスされた転写物変異体が記載されているが、その生物学的正当性は決定されていない（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【００９１】

ＣＤ６６ｅ：ＣＥＡＣＡＭサブファミリーのメンバーであるＣＤ６６ｅは、細胞接着および細胞内シグナリングにおいて役割を果たす表面糖タンパク質として働く。ＣＤ６６ｅはまた、大腸菌Ｄｒアドヘシンの受容体としても働く。

【００９２】
ＣＤ８４：ＣＤ８４は、同種相互作用およびクラスタリングにより機能する接着受容体として役割を果たす。ＳＨ２ドメイン含有タンパク質ＳＨ２Ｄ１Ａ／ＳＡＰを動員する。活性化Ｔ細胞の増殖応答を増加させるが、ＳＨ２Ｄ１Ａ／ＳＡＰはこのプロセスにとって必要ではないと見られる。同種相互作用はリンパ球におけるインターフェロンガンマ／ＩＦＮＧ分泌を増強し、ＳＨ２Ｄ１Ａ／ＳＡＰ依存的経路により血小板刺激を誘導する。ＣＤ８４はまた、造血前駆細胞のためのマーカーとしても役立ち得る。
【００９３】
ＥＧＦＲ：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、タンパク質キナーゼスーパーファミリーのメンバーである膜貫通糖タンパク質である。このタンパク質は、上皮増殖因子ファミリーのメンバーのための受容体である。ＥＧＦＲは、上皮増殖因子に結合する細胞表面タンパク質である。タンパク質のリガンドへの結合は、受容体の二量体化およびチロシン自己リン酸化を誘導し、細胞増殖をもたらす。この遺伝子における突然変異は肺がんと関連する。異なるタンパク質アイソフォームをコードする複数の選択的にスプライスされた転写物変異体がこの遺伝子について見出されている（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。
【００９４】
ＧＰＲ１６２：この遺伝子は、ヒト染色体１２ｐ１３での遺伝子高密度領域のゲノム分析の際に同定された。それは主に脳において発現されると考えられるが、その機能は不明である。異なるアイソフォームをコードする選択的にスプライスされた転写物変異体が同定されている（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。
【００９５】
ＨＬＡ－Ａ：ＨＬＡ－Ａは、ＨＬＡクラスＩ重鎖パラログに属する。このクラスＩ分子は、重鎖と軽鎖とからなるヘテロ二量体（ベータ－２ミクログロブリン）である。重鎖は、膜中に固定される。クラスＩ分子は、小胞体内腔に由来するペプチドを提示することによって免疫系において中心的な役割を果たす。それらはほぼ全ての細胞中で発現される。重鎖は約４５ｋＤａであり、その遺伝子は８つのエクソンを含有する。エクソン１はリーダーペプチドをコードし、エクソン２および３は両方とも前記ペプチドに結合するアルファ１およびアルファ２ドメインをコードし、エクソン４はアルファ３ドメインをコードし、エクソン５は膜貫通ドメインをコードし、エクソン６および７は細胞質尾部をコードする。エクソン２およびエクソン３内の多型は、それぞれのクラス１分子のペプチド結合特異性を担う。これらの多型の分類は骨髄および腎臓移植のために日常的に行われている。数百のＨＬＡ－Ａ対立遺伝子が記載されている（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。
【００９６】
ＨＬＡ－Ｂ：ＨＬＡ－Ｂは、ＨＬＡクラスＩ重鎖パラログに属する。このクラスＩ分子は、重鎖と軽鎖とからなるヘテロ二量体（ベータ－２ミクログロブリン）である。重鎖は、膜中に固定される。クラスＩ分子は、小胞体内腔に由来するペプチドを提示することによって免疫系において中心的な役割を果たす。それらはほぼ全ての細胞中で発現される。重鎖は約４５ｋＤａであり、その遺伝子は８つのエクソンを含有する。エクソン１はリーダーペプチドをコードし、エクソン２および３は両方とも前記ペプチドに結合するアルファ１およびアルファ２ドメインをコードし、エクソン４はアルファ３ドメインをコードし、エクソン５は膜貫通ドメインをコードし、エクソン６および７は細胞質尾部をコードする。エクソン２およびエクソン３内の多型は、それぞれのクラス１分子のペプチド結合特異性を担う。これらの多型の分類は骨髄および腎臓移植のために日常的に行われている。数百のＨＬＡ－Ｂ対立遺伝子が記載されている（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。
【００９７】
ＨＬＡ－Ｃ：ＨＬＡ－Ｃは、ＨＬＡクラスＩ重鎖パラログに属する。このクラスＩ分子は、重鎖と軽鎖とからなるヘテロ二量体（ベータ－２ミクログロブリン）である。重鎖は、膜中に固定される。クラスＩ分子は、小胞体内腔に由来するペプチドを提示することによって免疫系において中心的な役割を果たす。それらはほぼ全ての細胞中で発現される。

重鎖は約４５ｋＤａであり、その遺伝子は８つのエクソンを含有する。エクソン１はリーダーペプチドをコードし、エクソン２および３は両方とも前記ペプチドに結合するアルファ１およびアルファ２ドメインをコードし、エクソン４はアルファ３ドメインをコードし、エクソン５は膜貫通ドメインをコードし、エクソン６および７は細胞質尾部をコードする。エクソン２およびエクソン３内の多型は、それぞれのクラス１分子のペプチド結合特異性を担う。これらの多型の分類は骨髄および腎臓移植のために日常的に行われている。１００を超えるＨＬＡ－Ｃ対立遺伝子が記載されている（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【００９８】

ＩＴＧＡＭ：この遺伝子は、インテグリンアルファＭ鎖をコードする。インテグリンは、アルファ鎖とベータ鎖とから構成されるヘテロ二量体内在性膜タンパク質である。アルファインテグリンを含有するこのＩドメインは、ベータ２鎖（ＩＴＧＢ２）と組み合わさって、マクロファージ受容体１（「Ｍａｃ－１」）、または不活化Ｃ３ｂ（ｉＣ３ｂ）受容体３（「ＣＲ３」）と呼ばれる白血球特異的インテグリンを形成する。アルファＭベータ２インテグリンは、刺激された内皮への好中球および単球の接着において重要であり、また、補体被覆粒子の食作用においても重要である。異なるアイソフォームをコードする複数の転写物変異体がこの遺伝子について見出されている（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【００９９】

ＮＲＧ１：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、チロシン残基上でのそのリン酸化を増加させるＮＥＵ／ＥＲＢＢ２受容体チロシンキナーゼと相互作用する４４ｋＤの糖タンパク質として元々同定されたものである。このタンパク質は、細胞間相互作用を媒介し、複数の臓器系の増殖および発達において重要な役割を果たすシグナリングタンパク質である。非常に多数の異なるアイソフォームが、選択的プロモーター使用およびスプライシングによりこの遺伝子から産生されることが知られている。これらのアイソフォームは、組織特異的に発現され、その構造において有意に異なり、それによってこれらのアイソフォームはＩ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶおよびＶＩ型に分類される。この遺伝子の脱調節は、がん、統合失調症および双極性障害（ＢＰＤ）などの疾患と関連している（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【０１００】

ＲＡＰ１Ｂ：固有のＧＴＰａｓｅ活性を有するＧＴＰ結合型タンパク質。正確な内皮細胞極性および血管内腔の確立および維持におけるＫＲＩＴ１およびＣＤＨ５の分極作用に寄与する。細胞間結合へのリン酸化されたＰＲＫＣＺ、ＰＡＲＤ３およびＴＩＡＭ１の局在化にとって必要である。

【０１０１】

ＳＥＬＩ：この遺伝子は、活性部位にセレノシステイン（Ｓｅｃ）残基を含有するセレノタンパク質をコードする。セレノシステインは、通常は翻訳終結を合図するＵＧＡコドンによってコードされる。セレノタンパク質の３’ＵＴＲは共通のステムループ構造、ｓｅｃ挿入配列（ＳＥＣＩＳ）を有し、停止シグナルとしてよりもむしろＳｅｃコドンとしてのＵＧＡの認識にとって必要である（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【０１０２】

ＳＰＩＮＴ２：この遺伝子は、様々なセリンプロテアーゼを阻害する２つの細胞外Ｋｕｎｉｔｚドメインを有する膜貫通タンパク質をコードする。このタンパク質は、活発な肝細胞増殖因子の形成を防止するＨＧＦ活性化因子を阻害する。この遺伝子は、推定腫瘍抑制因子であり、この遺伝子における突然変異は先天性ナトリウム下痢をもたらす。異なるアイソフォームをコードする複数の転写物変異体がこの遺伝子について見出されている（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【０１０３】

ＥＩＦ４Ｂ：ｍＲＮＡのリボソームへの結合に必要である。ＥＩＦ４－ＦおよびＥＩＦ４－Ａと密接に関連して機能する。それはＥＩＦ－４ＦおよびＡＴＰの存在下でｍＲＮＡ

の５’末端キャップ近くに結合する。ＡＴＰａｓｅ活性ならびにＥＩＦ４－ＡとＥＩＦ４－Ｆの両方のＡＴＰ依存的ＲＮＡ巻き戻し活性を促進する。

【０１０４】

ＩＦＩＴ１：テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質。

【０１０５】

ＩＦＩＴＭ３／ＩＦＩＴＭ２：複製の初期段階を阻害することにより、少なくとも３つの主なヒト病原体、すなわち、インフルエンザＡ　Ｈ１Ｎ１ウイルス、西ナイルウイルス（ＷＮＶ）、デングウイルス（ＷＮＶ）に対する細胞性自然免疫を媒介するＩＦＮ誘導性抗ウイルスタンパク質。

【０１０６】

ＲＳＡＤ２：ラジカルＳ－アデノシルメチオニンドメイン含有２；ＲＳＡＤ２のさらなる別名としては、限定されるものではないが、２５１０００４Ｌ０１Ｒｉｋ、ｃｉｇ３３、ｃｉｇ５およびｖｉｇ１が挙げられる。ＲＳＡＤ２は、多くのウイルスの出芽プロセスにとって必須である、細胞膜での脂質ラフトを破壊することによりウイルス出芽を弱めることができる。コレステロール、ファルネシル化された、およびゲラニル化されたタンパク質、ユビキノンドリコールならびにヘムの合成に関与する酵素である不活化ＦＰＰＳとの結合を介して作用する。

【０１０７】

ＡＤＩＰＯＲ１：ＡＤＩＰＯＲ１は、抗糖尿病剤として作用する脂肪細胞により分泌される必須ホルモンである、球状および完全長アジポネクチン（ＡＰＭ１）のための受容体である。それはおそらく、脂肪酸酸化などの脂質代謝を調節する代謝経路に関与する。それはＡＭＰＫ、ＰＰＡＲＡリガンド活性、脂肪酸酸化およびアジポネクチンによるグルコース取込みの増加を媒介する。ＡＤＩＰＯＲ１は、球状アジポネクチンのためのいくつかの高親和性受容体および完全長アジポネクチンのための低親和性受容体を有する。

【０１０８】

ＣＤ１５（ＦＵＴ４）：この遺伝子の産物は、フコースをＮ－アセチルラクトサミンポリサッカリドに導入して、フコシル化炭水化物構造を生成する。それは非シアル化抗原、Ｌｅｗｉｓ　ｘ（ＣＤ１５）の合成を触媒する。

【０１０９】

ＣＤ７３：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、細胞外ヌクレオチドの膜透過性ヌクレオシドへの変換を触媒する細胞膜タンパク質である。コードされるタンパク質は、リンパ球分化のための決定因子として用いられる。この遺伝子の欠陥は、関節および動脈の石灰化をもたらし得る。異なるアイソフォームをコードする２つの転写物変異体がこの遺伝子について見出されている。

【０１１０】

ＣＤ８Ａ：ＣＤ８抗原は、多くの細胞傷害性Ｔリンパ球上に見出される細胞表面糖タンパク質であり、免疫系内の効率的な細胞間相互作用を媒介する。ＣＤ８抗原は、Ｔリンパ球上でＴ細胞受容体とのコレセプターとして作用して、ＭＨＣクラスＩ分子の文脈において抗原提示細胞（ＡＰＣ）により展示された抗原を認識する。このコレセプターは、２つのアルファ鎖から構成されるホモ二量体として、または１つのアルファ鎖と１つのベータ鎖とから構成されるヘテロ二量体として機能する。アルファ鎖とベータ鎖は両方とも、免疫グロブリン可変軽鎖に対する有意な相同性を有する。この遺伝子は、ＣＤ８アルファ鎖アイソフォームをコードする。異なるアイソフォームをコードする複数の転写物変異体がこの遺伝子について見出されている（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【０１１１】

ＩＦＩＴＭ１：複製の初期ステップを阻害することにより、少なくとも３つの主なヒト病原体、すなわち、インフルエンザＡ　Ｈ１Ｎ１ウイルス、西ナイルウイルス、およびデングウイルスに対する細胞性自然免疫を媒介するＩＦＮ誘導性抗ウイルスタンパク質。ＥＲＫ活性化を阻害することによるか、またはｐ５３依存的様式でＧ１期で細胞増殖を停止

させることにより、ＩＮＦ－ガンマの抗増殖作用において重要な役割を果たす。細胞増殖の制御に関与する。抗増殖および同型接着シグナルの伝達に関与する多量体複合体の成分である。

【０１１２】

ＩＦＩＴＭ３：複製の初期段階を阻害することにより、少なくとも３つの主なヒト病原体、すなわち、インフルエンザＡ　Ｈ１Ｎ１ウイルス、西ナイルウイルス（ＷＮＶ）、およびデングウイルス（ＷＮＶ）に対する細胞性自然免疫を媒介するＩＦＮ誘導性抗ウイルスタンパク質。

【０１１３】

ＩＬ７Ｒ：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、インターロイキン７（ＩＬ７）の受容体である。この受容体の機能には、インターロイキン２、４、７、９および１５などの、様々なサイトカインの受容体により共有される共通のガンマ鎖である、インターロイキン２受容体ガンマ鎖（ＩＬ２ＲＧ）が必要である。このタンパク質は、リンパ球発生の間のＶ（Ｄ）Ｊ再組換えにおいて重要な役割を果たすことが示されている。このタンパク質はまた、ＳＴＡＴ５およびヒストンアセチル化によるＴＣＲガンマ遺伝子座の接近性を制御することが分かっている。マウスにおけるノックアウト研究により、アポトーシスの遮断がＴリンパ球の分化および活性化の間のこのタンパク質の必須機能であることが示唆された。このタンパク質における機能的欠陥は、重症複合免疫不全（ＳＣＩＤ）の発症と関連し得る。

【０１１４】

ＣＲＰ：Ｃ反応性タンパク質；ＣＲＰのさらなる別名としては、限定されるものではないが、ＲＰ１１－４１９Ｎ１０．４およびＰＴＸ１が挙げられる。この遺伝子によりコードされるタンパク質は、ペンタキシンファミリーに属する。それは、外来病原体および宿主の損傷した細胞を認識し、血液中の体液性および細胞性エフェクター系と相互作用することによってその排除を開始する能力に基づくいくつかの宿主防御関連機能に関与する。結果として、血漿中のこのタンパク質のレベルは、組織損傷、感染、または他の炎症刺激に対する急性期応答の間に大きく増加する。ＣＲＰは、宿主防御と関連するいくつかの機能を示す：それは凝集、細菌莢膜膨化、食作用およびホスホリルコリンへのカルシウム依存的結合による補体固定を促進する。

【０１１５】

ＴＲＥＭ１：骨髄細胞上で発現される誘発受容体１：ＴＲＥＭ１のさらなる別名は、ＣＤ３５４およびＴＲＥＭ－１である。この遺伝子は、骨髄細胞上に発現されるＩｇスーパーファミリーに属する受容体をコードする。このタンパク質は、前炎症性ケモカインおよびサイトカインの放出、ならびに細胞活性化マーカーの表面発現の増加を刺激することにより、細菌および真菌感染により誘発される好中球および単球媒介性炎症応答を増幅する。異なるアイソフォームをコードする選択的にスプライスされた転写物変異体がこの遺伝子について記載されている。この遺伝子によりコードされるタンパク質は、ｓＴＲＥＭ１により示される可溶性形態を有する。

【０１１６】

ＰＣＴ：プロカルシトニン（ＰＣＴ）は、ホルモンであるカルシトニンのペプチド前駆体であり、後者はカルシウム恒常性に関与する。プロカルシトニンのレベルは、前炎症刺激に応答して上昇する。

【０１１７】

ＳＡＡ：アポリポタンパク質の血清アミロイドＡファミリーのメンバーをコードする。コードされるタンパク質は、炎症および組織損傷に応答して高度に発現される主要な急性期タンパク質である。このタンパク質はまた、ＨＤＬ代謝およびコレステロール恒常性においても重要な役割を果たす。高レベルのこのタンパク質は、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、アルツハイマー病およびクローン病などの慢性炎症疾患と関連する。このタンパク質はまた、特定の腫瘍のための潜在的なバイオマーカーであってもよい。選択的スプライシングは、同じタンパク質をコードする複数の転写物変異体をもたらす。

【０１１８】
ＩＬ６：この遺伝子は、炎症およびＢ細胞の成熟において機能するサイトカインをコードする。さらに、コードされるタンパク質は、自己免疫疾患または感染を有する人々において発熱を誘導することができる内因性発熱物質であることが示されている。このタンパク質は主に急性および慢性炎症の部位で産生され、血清中に分泌され、インターロイキン６受容体アルファによる転写炎症応答を誘導する。この遺伝子の機能は、糖尿病および全身性若年性関節リウマチへの罹りやすさなどの様々な炎症関連疾患状態に関与する（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。
【０１１９】
ＡＲＧ１：アルギナーゼは、アルギニンのオルニチンおよび尿素への加水分解を触媒する。組織分布、細胞内局在化、免疫学的交叉反応性および生理学的機能において異なる哺乳動物アルギナーゼの少なくとも２つのアイソフォームが存在する（Ｉ型およびＩＩ型）。この遺伝子によりコードされるＩ型アイソフォームは、細胞質酵素であり、尿素サイクルの成分として主に肝臓において発現される。この酵素の遺伝的欠損は、高アンモニア血症を特徴とする常染色体劣性疾患であるアルギニン血症をもたらす（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。
【０１２０】
ＡＲＰＣ２：この遺伝子は、ヒトＡｒｐ２／３タンパク質複合体の７つのサブユニットのうちの１つをコードする。Ａｒｐ２／３タンパク質複合体は、細胞におけるアクチン重合の制御に関与し、進化を通して保存されている。この遺伝子によりコードされるタンパク質、ｐ３４サブユニットの正確な役割は、未だ決定されていない。２つの選択的にスプライスされた変異体が現在まで特徴付けられている。さらなる選択的にスプライスされた変異体が記載されているが、その完全長の性質は決定されていない（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。
【０１２１】
ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ：H^+－ＡＴＰａｓｅ（液胞型ＡＴＰａｓｅ、Ｖ－ＡＴＰａｓｅ）は、真核細胞において細胞内コンパートメントを酸性化するように機能する酵素輸送体である。それは遍在的に発現され、液胞、リソソーム、エンドソーム、ゴルジ装置、クロマフィン顆粒および被覆小胞などの膜内器官、ならびに細胞膜中に存在する。H^+－ＡＴＰａｓｅは、２つのドメインから構成される多サブユニット複合体である。Ｖ１ドメインはＡＴＰ加水分解を担い、Ｖ０ドメインはタンパク質転位を担う。H^+－ＡＴＰａｓｅ活性を調節する２つの主な機構が存在する；細胞膜への、および細胞膜からのH^+－ＡＴＰａｓｅ含有小胞の再循環ならびにホロ酵素複合体のグルコース感受性集合／分解。これらの輸送体は、受容体媒介性エンドサイトーシス、タンパク質分解および共役輸送などのプロセスにおいて重要な役割を果たす。それらは骨再吸収における機能を有し、Ａ３遺伝子における突然変異は劣性大理石骨病を引き起こす。さらに、H^+－ＡＴＰａｓｅは、腫瘍転移ならびに精子の運動性および成熟の調節に関与している。
【０１２２】
ＢＲＩ３ＢＰ：腫瘍形成に関与し、ｐ５３／ＴＰ５３を安定化することにより機能することができる。
【０１２３】
ＣＣＬ１９：この遺伝子は、第９染色体のｐ腕上にクラスター化されたいくつかのＣＣサイトカイン遺伝子の１つである。サイトカインは、免疫調節および炎症プロセスに関与する分泌タンパク質のファミリーである。ＣＣサイトカインは、２つの隣接するシステインを特徴とするタンパク質である。この遺伝子によりコードされるサイトカインは、正常なリンパ球再循環およびホーミングにおいて役割を果たし得る。それはまた、胸腺におけるＴ細胞のトラフィッキング、ならびに二次リンパ器官へのＴ細胞およびＢ細胞の移動においても重要な役割を果たす。それはケモカイン受容体ＣＣＲ７に特異的に結合する（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。
【０１２４】

ＣＥＳ１：生体異物の解毒ならびにエステルおよびアミドプロドラッグの活性化に関与する。芳香族および脂肪族エステルを加水分解するが、アミドまたは脂肪族アシル－ＣｏＡエステルに対する触媒活性はない。コカインのメチルエステル基を加水分解して、ベンゾイルエクゴニンを形成する。コカインのトランスエステル化を触媒して、コカエチレンを形成する。脂肪酸エチルエステルシンターゼ活性を示し、オレイン酸のオレイン酸エチルへのエチルエステル化を触媒する。

【０１２５】

ＣＯＲＯ１Ａ：高度に運動性の細胞の細胞骨格の重要な成分であり、細胞膜の大片の陥入、ならびに細胞運動に関与する細胞膜の突出の形成の両方において機能する。マイコバクテリアに感染した細胞においては、ファゴソーム膜上でのその保持は、ファゴソームとリソソームとの融合を妨げる。

【０１２６】

ＨＥＲＣ５：ＩＳＧ１５コンジュゲーションのための主なＥ３リガーゼ。インターフェロンにより誘導される細胞中での自然抗ウイルス応答の正の調節因子として作用する。広く、相対的に非特異的様式で標的タンパク質を認識するＩＳＧ化機構の一部を為す。持続的活性化をもたらすＩＲＦ３のＩＳＧ化を触媒する。それはＩＲＦ３－ＰＩＮ１相互作用を弱め、ＩＲＦ３ユビキチン化および分解と拮抗し、抗ウイルス応答を促進する。ビルレンスを弱めるインフルエンザＡウイルスＮＳ１のＩＳＧ化を触媒する；ＩＳＧ化されたＮＳ１は、ホモ二量体を形成することができず、かくして、そのＲＮＡ標的と相互作用することができない。それはパピローマウイルス１６型Ｌ１タンパク質のＩＳＧ化を触媒し、ウイルス感染性に対するドミナントネガティブ効果をもたらす。ポリリボソームと物理的に会合し、同時翻訳的様式で新しく合成されたタンパク質を広く改変する。インターフェロン刺激細胞においては、新しく翻訳されたウイルスタンパク質は、ＩＳＧ１５の主な標的である。

【０１２７】

ＩＦ１６：この遺伝子は、インターフェロンにより誘導される多くの遺伝子の１つとして初めて同定された。コードされるタンパク質は、アポトーシスの調節において重要な役割を果たし得る。哺乳動物スプライスドナーコンセンサス配列と類似する１２ヌクレオチドの反復エレメントの２６の反復からなるミニサテライトは、第２エクソンの末端近くで始まる。スプライスドナー部位として２つの下流の反復単位を用いることにより異なるアイソフォームをコードする選択的にスプライスされた転写物変異体が記載されている。

【０１２８】

ＩＦＩＴ３：このタンパク質のさらなる別名としては、限定されるものではないが、テトラトリコペプチドリピート３を有するインターフェロン誘導性タンパク質、ＩＦＩ６０、ＩＳＧ６０およびインターフェロン誘導性６０ｋＤａタンパク質が挙げられる。

【０１２９】

ＭＢＯＡＴ２：リソホスファチジル－エタノールアミン（１－アシル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミンまたはＬＰＥ）のホスファチジル－エタノールアミン（１，２－ジアシル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミンまたはＰＥ）への変換を媒介するアシルトランスフェラーゼ（ＬＰＥＡＴ活性）。リソホスファチジン酸（ＬＰＡ）のホスファチジン酸（ＰＡ）へのアシル化も触媒する（ＬＰＡＡＴ活性）。また、非常に弱いリソホスファチジル－コリンアシルトランスフェラーゼ（ＬＰＣＡＴ活性）も有する。アシルドナーとしてオレオイル－ＣｏＡを好む。リソリン脂質アシルトランスフェラーゼ（ＬＰＬＡＴ）は、Ｌａｎｄサイクルとしても知られるリン脂質再モデリング経路の再アシル化ステップを触媒する。

【０１３０】

ＭＸ１／ＭＸＡ：ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性１；ＭＸ１のさらなる別名としては、限定されるものではないが、ＩＦＩ－７８Ｋ、ＩＦＩ７８、ＭＸおよびＭｘＡが挙げられる。マウスにおいては、インターフェロン誘導性Ｍｘタンパク質は、インフルエンザウイルス感染に対する特異的抗ウイルス状態を担う。この遺伝子によりコー

ドされるタンパク質は、その抗原関連性、誘導条件、物理化学的特性、およびアミノ酸分析により決定されるように、マウスタンパク質と類似する。この細胞質タンパク質は、ダイナミンファミリーと、ラージＧＴＰａｓｅのファミリーの両方のメンバーである。

【０１３１】

ＯＡＳ２：この遺伝子は、ウイルス感染に対する自然免疫応答に関与する必須タンパク質である２－５Ａシンテターゼファミリーのメンバーをコードする。コードされるタンパク質は、インターフェロンにより誘導され、２’特異的ヌクレオチジル導入反応においてアデノシン三リン酸を使用して、２’，５’－オリゴアデニル酸（２－５Ａ）を合成する。これらの分子は、潜在的なＲＮａｓｅＬを活性化し、ウイルスＲＮＡ分解およびウイルス複製の阻害をもたらす。この遺伝子ファミリーの３つの公知のメンバーは、第１２染色体上のクラスター中に位置する。異なるアイソフォームをコードする選択的にスプライスされた転写物変異体が記載されている。

【０１３２】

ＫＩＡＡ００８２（ＦＴＳＪＤ２）：ｍＲＮＡの５’キャップ構造へのｍＲＮＡキャップ１　２’－Ｏ－リボースメチル化を媒介するＳ－アデノシル－Ｌ－メチオニン依存的メチルトランスフェラーゼ。ｍ（７）ＧｐｐｐＧキャップ付ｍＲＮＡの最初のヌクレオチドのリボースをメチル化して、ｍ（７）ＧｐｐｐＮｍｐ（キャップ１）を生成する。キャップ１改変は、より高レベルの翻訳と関連する。インターフェロンに関与し得る。

【０１３３】

ＬＩＰＴ１：リポ酸をタンパク質に導入するプロセスは、２ステップのプロセスである。第１のステップは、リポイル－ＡＭＰを形成するリポ酸活性化酵素によるリポ酸の活性化である。第２のステップについては、この遺伝子によりコードされるタンパク質は、リポイル部分をアポタンパク質に導入する。この遺伝子の５’ＵＴＲにおける選択的スプライシングは、同じタンパク質をコードする５つの転写物変異体をもたらす（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【０１３４】

ＬＲＤＤ：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、ロイシンリッチリピートおよびデスドメインを含有する。このタンパク質は、デスドメインを介して会合したＦａｓ（ＴＮＦＲＳＦ６）（ＦＡＤＤ）およびＭＡＰキナーゼ活性化デスドメイン含有タンパク質（ＭＡＤＤ）などの他のデスドメインタンパク質と相互作用し、かくして、細胞死関連シグナリングプロセスにおけるアダプタータンパク質として機能し得ることが示されている。この遺伝子のマウス対応物の発現は、腫瘍抑制因子ｐ５３により正に調節され、ＤＮＡ損傷に応答して細胞アポトーシスを誘導することが分かっており、ｐ５３依存的アポトーシスのエフェクターとしてのこの遺伝子の役割を示唆している。選択的スプライシングは、複数の転写物変異体をもたらす。

【０１３５】

ＭＣＰ－２：この遺伝子は、第１７染色体のｑ腕上にクラスター化されたいくつかのサイトカイン遺伝子の１つである。サイトカインは、免疫調節および炎症プロセスに関与する分泌タンパク質のファミリーである。この遺伝子によりコードされるタンパク質は、サイトカインのＣＸＣサブファミリーと構造的に関連する。このサブファミリーのメンバーは、単一のアミノ酸により隔てられた２つのシステインを特徴とする。このサイトカインは、単球、リンパ球、好塩基球および好酸球に対する遊走能を示す。白血球を炎症部位に動員することにより、このサイトカインは腫瘍関連白血球浸潤およびＨＩＶ感染に対する抗ウイルス状態に寄与し得る（ＲｅｆＳｅｑにより提供される）。

【０１３６】

ＰＡＲＰ９：ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）は、複数のＡＤＰ－リボース部分の付加によりタンパク質の翻訳後改変を触媒する。ＰＡＲＰは、ＡＤＰ－リボースを、ニコチンアミドジヌクレオチド（ＮＡＤ）から基質タンパク質上のｇｌｕ／ａｓｐ残基に移し、また、ＡＤＰ－リボースを重合化して、長い／分枝した鎖ポリマーを形成する。ＰＡＲＰ阻害剤が、がん、糖尿病、脳卒中および心血管疾患などのいくつかの病

状における使用のために開発されている。
【０１３７】
ＰＴＥＮ：腫瘍抑制因子。二重特異性タンパク質ホスファターゼ、リン酸化チロシン－、セリン－およびトレオニン－リン酸化タンパク質として作用する。また、脂質ホスファターゼとしても作用し、ｉｎ　ｖｉｔｒｏではＰｔｄＩｎｓ（３，４，５）Ｐ３＞ＰｔｄＩｎｓ（３，４）Ｐ２＞ＰｔｄＩｎｓ３Ｐ＞Ｉｎｓ（１，３，４，５）Ｐ４の順の基質優先性で、ホスファチジルイノシトール（ＰＩ）３，４，５－三リン酸、ＰＩ３，４－二リン酸、ＰＩ３－リン酸およびイノシトール１，３，４，５－テトラキスリン酸から、イノシトール環のＤ３位中のリン酸を除去する。脂質ホスファターゼ活性は、その腫瘍抑制機能にとって重要である。ホスホイノシチドを脱リン酸化することによりＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ／ＰＫＢシグナリング経路に拮抗し、それによって、細胞周期進行および細胞生存を調節する。非リン酸化形態はＡＩＰ１と協働して、ＡＫＴ１活性化を抑制する。チロシンリン酸化された焦点接着キナーゼを脱リン酸化し、細胞移動およびインテグリン媒介性細胞拡散および焦点接着形成を阻害する。正確なニューロン配置、樹状細胞発達およびシナプス形成などの、成体の神経発生の間の新生ニューロン統合のプロセスのテンポを制御するＡＫＴ－ｍＴＯＲシグナリング経路の重要なモジュレータとして役割を果たす。脂肪組織におけるインスリンシグナリングおよびグルコース代謝の負の調節因子であり得る。核モノユビキチン化形態は、より高いアポトーシス能力を有するが、細胞質非ユビキチン化形態は低い腫瘍抑制能力を誘導する。
【０１３８】
ＱＡＲＳ：アミノアシル－ｔＲＮＡシンテターゼは、その同族アミノ酸によるｔＲＮＡのアミノアシル化を触媒する。アミノ酸を、ｔＲＮＡに含まれるヌクレオチドトリプレットと連結するその中心的な役割のため、アミノアシル－ｔＲＮＡシンテターゼは、進化において出現した初めてのタンパク質であると考えられる。後生動物においては、グルタミン（ｇｌｎ）、グルタミン酸（ｇｌｕ）、および７つの他のアミノ酸に特異的な９つのアミノアシル－ｔＲＮＡシンテターゼは、多酵素複合体内で会合する。真核生物中に存在するが、グルタミニル－ｔＲＮＡシンテターゼ（ＱＡＲＳ）は、Ｇｌｎ－ｔＲＮＡ（Ｇｌｎ）がミスアシル化Ｇｌｕ－ｔＲＮＡ（Ｇｌｎ）のトランスアミド化により形成される多くの原核生物、ミトコンドリア、およびクロロプラストには存在しない。グルタミニル－ｔＲＮＡシンテターゼは、クラスＩアミノアシル－ｔＲＮＡシンテターゼファミリーに属する。
【０１３９】
ＲＡＢ１３：密着結合の集合および／または活性における、極性輸送に参画することができる。
【０１４０】
ＲＰＬ３４：タンパク質合成を触媒するオルガネラであるリボソームは、小さい４０Ｓサブユニットと大きい６０Ｓサブユニットとからなる。同時に、これらのサブユニットは、４つのＲＮＡ種と約８０の構造的に異なるタンパク質とから構成される。この遺伝子は、６０Ｓサブユニットの成分であるリボソームタンパク質をコードする。このタンパク質は、リボソームタンパク質のＬ３４Ｅファミリーに属する。それは細胞質中に位置する。この遺伝子は、元々１７ｑ２１に位置すると考えられていたが、４ｑにマッピングされた。選択的スプライシング、選択的転写開始部位、および／または選択的ポリアデニル化に由来する転写変異体が存在する；これらの変異体は、同じタンパク質をコードする。リボソームタンパク質をコードする遺伝子にとって典型的であるように、ゲノムを通して分散されたこの遺伝子の複数のプロセッシングされた偽遺伝子が存在する。
【０１４１】
ＳＡＲＴ３：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、腫瘍拒絶抗原であるＲＮＡ結合核タンパク質である。この抗原は、がん患者においてＨＬＡ－Ａ２４限定的および腫瘍特異的細胞傷害性Ｔリンパ球を誘導することができる腫瘍エピトープを有し、特異的免疫治療にとって有用であり得る。この遺伝子産物は、ＨＩＶ－１遺伝子発現およびウイル

ス複製のための重要な細胞因子であることが分かっている。それはまた、スプライセオソームサイクルの再循環期にＵ６およびＵ４／Ｕ６　ｓｎＲＮＰと一過的に会合する。このコードされるタンパク質は、ｍＲＮＡスプライシングの調節に関与すると考えられる。

【０１４２】

ＴＲＩＭ２２：細胞自然免疫に関与するインターフェロン誘導性抗ウイルスタンパク質。抗ウイルス活性は、部分的にはウイルスタンパク質のＴＲＩＭ２２依存的ユビキチン化により媒介され得る。ＨＩＶ－１、脳心筋炎ウイルス（ＥＭＣＶ）およびＢ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）の複製の制限において役割を果たす。ＨＢＶコアプロモーターの転写リプレッサーとして作用する。Ｅ３ユビキチン－タンパク質リガーゼ活性を有し得る。

【０１４３】

ＵＢＥ２Ｎ：ＵＢＥ２Ｖ１－ＵＢＥ２ＮおよびＵＢＥ２Ｖ２－ＵＢＥ２Ｎヘテロ二量体は、非標準「Ｌｙｓ－６３」結合ポリユビキチン鎖の合成を触媒する。この型のポリユビキチン化は、プロテアソームによるタンパク質分解をもたらさない。それは標的遺伝子の転写活性化を媒介する。それは細胞周期および分化を介する進行の制御において役割を果たす。エラーフリーＤＮＡ修復経路において役割を果たし、ＤＮＡ損傷後の細胞の生存に寄与する。遺伝子毒性ストレスの際にＰＣＮＡの「Ｌｙｓ－６３」結合ポリユビキチン化においてＥ３リガーゼ、ＨＬＴＦおよびＳＨＰＲＨと一緒に作用し、ＤＮＡ修復にとって必要である。それはＪＫＡＭＰの「Ｌｙｓ－６３」結合ポリユビキチン化においてＥ３リガーゼＲＮＦ５と一緒に作用し、それによってプロテアソームおよびＥＲＡＤの成分とのその会合を減少させることによりＪＫＡＭＰ機能を調節する。

【０１４４】

ＸＡＦ１：ＩＡＰ（アポトーシスタンパク質の阻害剤）ファミリーのメンバーの負の調節因子として機能すると考えられる。ＢＩＲＣ４の抗キャスパーゼ活性を阻害する。キャスパーゼ活性化とは無関係にＢＩＲＣ４の切断および不活化を誘導する。ＴＮＦ－アルファ誘導性アポトーシスを媒介し、トロホブラスト細胞におけるアポトーシスに関与する。ミトコンドリアアポトーシス経路を活性化することによって間接的にＢＩＲＣ４を阻害し得る。ミトコンドリアへの移行後、ＢＡＸのミトコンドリアへの移行およびミトコンドリアからのシトクロムｃの放出を促進する。細胞質中で起こると考えられるＢＩＲＣ４不活化とはおそらく無関係に、細胞質から核へのＢＩＲＣ４の再分布を促進すると考えられる。ＢＩＲＸ４－ＸＡＦ１複合体は、ＢＩＲＣ５／スルビビンの下方調節を媒介する；このプロセスには、ＢＩＲＣ４のＥ３リガーゼ活性が必要である。ＴＲＡＩＬの前アポトーシス作用に対する細胞感受性に関与すると考えられる。がん細胞のアポトーシス耐性を媒介することにより、腫瘍抑制因子であり得る。

【０１４５】

ＺＢＰ１：ＤＬＭ１はＺ－ＤＮＡ結合タンパク質をコードする。Ｚ－ＤＮＡ形成は、スーパーコイルの量により大きく制御される、動的プロセスである。腫瘍および病原体に対する宿主防御において役割を果たし得る。Ｚ－ＤＮＡに結合する（類似性により）。

【０１４６】

ＩＬ１１：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、ｇｐ１３０ファミリーのサイトカインのメンバーである。これらのサイトカインは、多サブユニット受容体複合体の集合を誘導し、それらは全て少なくとも１分子の膜貫通シグナリング受容体ＩＬ６ＳＴ（ｇｐ１３０）を含有する。このサイトカインは、免疫グロブリン産生Ｂ細胞のＴ細胞依存的発生を刺激することが示されている。それはまた、造血幹細胞および巨核球前駆細胞の増殖を支援することも分かっている。

【０１４７】

ＩＬ１ＲＡ：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、インターロイキン１受容体ファミリーに属するサイトカイン受容体である。このタンパク質は、インターロイキンアルファ（ＩＬ１Ａ）、インターロイキンベータ（ＩＬ１Ｂ）、およびインターロイキン１受容体Ｉ型（ＩＬ１Ｒ１／ＩＬ１ＲＡ）のための受容体である。それは、多くのサイトカインにより誘導される免疫応答および炎症応答に関与する重要なメディエータである。こ

の遺伝子のさらなる名称としては、限定されるものではないが、ＣＤ１２１Ａ、ＩＬ－１ＲＴ１、ｐ８０、ＣＤ１２１ａ抗原、ＣＤ１２１Ａ、ＩＬ１ＲおよびＩＬ１ｒａが挙げられる。

【０１４８】

ＩＰ１０：この遺伝子は、ＣＸＣサブファミリーのケモカインおよび受容体ＣＸＣＲ３のためのリガンドをコードする。このタンパク質のＣＸＣＲ３への結合は、単球、ナチュラルキラーおよびＴ細胞移動の刺激、ならびに接着分子発現の調節などの多面的効果をもたらす。この遺伝子のさらなる名称としては、限定されるものではないが、ＣＸＣＬ１０、ガンマ－ＩＰ１０、ＩＮＰ１０およびケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１０が挙げられる。

【０１４９】

Ｉ－ＴＡＣ：非刺激Ｔ細胞、好中球または単球ではなく、インターロイキンにより活性化されたＴ細胞に対して走化性である。活性化Ｔ細胞におけるカルシウム放出を誘導する。ＣＸＣＲ３に結合する。Ｔ細胞動員を含むＣＮＳ疾患において重要な役割を果たし得る。この遺伝子のさらなる名称としては、限定されるものではないが、ＳＣＹＢ１１、ＳＣＹＢ９ＢおよびＣＸＣＬ１１が挙げられる。

【０１５０】

ＴＮＦＲ１：ＴＮＦＳＦ２／ＴＮＦ－アルファおよびホモ三量体ＴＮＦＳＦ１／リンホトキシン－アルファのための受容体である。アダプター分子ＦＡＤＤは、キャスパーゼ－８を活性化された受容体に動員する。得られる細胞死誘導シグナリング複合体（ＤＩＳＣ）は、キャスパーゼ－８タンパク質分解活性化を行い、アポトーシスを媒介するキャスパーゼ（アスパラギン酸特異的システインプロテアーゼ）のその後のカスケードを開始する。この遺伝子のさらなる名称としては、限定されるものではないが、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＡＲ、ｐ５５、ｐ６０、ＣＤ１２０ａ抗原およびＣＤ１２０ａ抗原が挙げられる。

【０１５１】

ＩＬ－８：この遺伝子によりコードされるタンパク質は、ＣＸＣケモカインファミリーのメンバーである。ＩＬ－８のさらなる別名としては、限定されるものではないが、インターロイキン８、Ｋ６０、ＣＸＣＬ８、ＳＣＹＢ８、ＧＣＰ－１、ＴＳＧ－１、ＭＤＮＣＦ、ｂ－ＥＮＡＰ、ＭＯＮＡＰ、肺胞マクロファージ走化性因子Ｉ、ＮＡＰ－１、ベータ内皮細胞由来好中球活性化ペプチド、ＧＣＰ１、ベーター トロンボグロブリン様タンパク質、ＬＥＣＴ、ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド８、ＬＵＣＴ、エモクタキン、ＬＹＮＡＰ、インターロイキン－８、ＮＡＦ、肺巨細胞がん由来走化性タンパク質、ＮＡＰ１、リンパ球由来好中球活性化ペプチド、ＩＬ－８、好中球活性化ペプチド１、顆粒球走化性タンパク質１、低分子誘導性サイトカインサブファミリーＢ、メンバー８、単球由来好中球走化性因子、腫瘍壊死因子誘導性遺伝子１、単球由来好中球活性化ペプチド、エモクタキン、Ｔ細胞走化性因子、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン８、３－１０Ｃ、好中球活性化タンパク質１、ＡＭＣＦ－Ｉおよびタンパク質３－１０Ｃが挙げられる。このケモカインは、炎症応答の主要なメディエータの１つである。このケモカインは、いくつかの細胞型により分泌される。それは化学誘引物質として機能し、強力な血管新生因子でもある。この遺伝子は、ウイルス感染により引き起こされる一般的な気道疾患である細気管支炎の発症において役割を果たすと考えられる。この遺伝子およびＣＸＣケモカイン遺伝子ファミリーの他の１０種のメンバーは、第４ｑ染色体にマッピングされる領域中でケモカイン遺伝子クラスターを形成する（非特許文献５により提供される）。ＩＬ－８は、単球ではなく、好中球、好塩基球、およびＴ細胞を誘引する走化性因子である。それはまた、好中球活性化にも関与する。ＩＬ－８（１－７７）と比較して、それぞれ、ＩＬ－８（６－７７）は好中球活性化に関して５～１０倍高い活性を有し、ＩＬ－８（５－７７）は好中球活性化に関して増加した活性を有し、ＩＬ－８（７－７７）は受容体ＣＸＣＲ１およびＣＸＣＲ２に対するより高い親和性を有する。

【０１５２】

定義

本発明の文脈における「決定因子」は、限定されるものではないが、ポリペプチド、ペプチド、タンパク質、タンパク質アイソフォーム（例えば、デコイ受容体アイソフォーム）、および代謝物を包含する。決定因子はまた、突然変異したタンパク質を含んでもよい。「決定因子」または「複数の決定因子」は、そのレベルが感染を有する対象において変化した全てのポリペプチドのうちの１つもしくは複数を包含する。個々の決定因子としては、ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣ、ＴＮＦＲ１、ＩＦＩＴＭ３、ＩＦＩＴ３、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、ＩＬ７、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＴＲＥＭ－１、ＩＬ６、ＡＲＧ１、ＡＲＰＣ２、ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ、ＢＣＡ－１、ＢＲＩ３ＢＰ、ＣＣＬ１９－ＭＩＰ３ｂ、ＣＥＳ１、ＣＯＲＯ１Ａ、ＨＥＲＣ５、ＩＦＩ６、ＩＦＩＴ３、ＫＩＡＡ００８２、ＬＩＰＴ１、ＬＲＤＤ、ＭＣＰ－２、ＰＡＲＰ９、ＰＴＥＮ、ＱＡＲＳ、ＲＡＢ１３、ＲＰＬ３４、ＳＡＲＴ３、ＴＲＩＭ２２、ＵＢＥ２Ｎ、ＸＡＦ１およびＺＢＰ１が挙げられ、特に、「感染関連タンパク質」または「感染関連ポリペプチド」、「決定因子－ポリペプチド」、「ポリペプチド－決定因子」、「決定因子－タンパク質」または「タンパク質－決定因子」と本明細書で集合的に呼ばれる。

【０１５３】

決定因子はまた、特に、「臨床－決定因子」または「臨床決定因子」と本明細書で呼ばれる健康状態の非ポリペプチド、非血液媒介因子または非分析物生理的マーカーも包含する。

【０１５４】

決定因子はまた、数学的に作出された任意の計算された指標または時間的傾向および差異などの、前記測定値のいずれか１つまたは複数の組合せを含む。利用可能である場合、および本明細書で別途記載されない限り、遺伝子産物である決定因子は、国際Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｏｍｅ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ Ｎａｍｉｎｇ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ（ＨＧＮＣ）により割り当てられ、Ｅｎｔｒｅｚ Ｇｅｎｅとしても知られる、ＵＳ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（ＮＣＢＩ）ウェブサイト（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｓｉｔｅｓ／ｅｎｔｒｅｚ？ｄｂ＝ｇｅｎｅ）に本出願日に列挙された公式文字省略形または遺伝子記号に基づいて同定される。

【０１５５】

「臨床－決定因子」は、本明細書で定義される「臨床パラメータ」、ならびにこれも本明細書で定義される「伝統的実験室危険因子」などの、健康状態の非ポリペプチド、非血液媒介性因子または非分析物生理的マーカーを包含する。

【０１５６】

「伝統的実験室危険因子」は、対象試料から単離または誘導され、臨床実験室において現在評価され、伝統的な総合危険評価アルゴリズム、例えば、絶対好中球数（ＡＮＣと省略される）、絶対リンパ球数（ＡＬＣと省略される）、白血球数（ＷＢＣと省略される）、好中球％（好中球である白血球の画分と定義され、Ｎｅｕ（％）と省略される）、リンパ球％（リンパ球である白血球の画分と定義され、Ｌｙｍ（％）と省略される）、単球％（単球である白血球の画分と定義され、Ｍｏｎ（％）と省略される）、ナトリウム（Ｎａと省略される）、カリウム（Ｋと省略される）、ビリルビン（Ｂｉｌｉと省略される）において用いられるバイオマーカーを包含する。

【０１５７】

「臨床パラメータ」は、限定されるものではないが、年齢（Ａｇｅ）、民族（ＲＡＣＥ）、性別（Ｓｅｘ）、深部体温（「体温」と省略される）、症状の最初の出現以来の最大深部体温（「最大体温」と省略される）、症状の最初の出現からの時間（「症状からの時間」と省略される）または家族歴（ＦａｍＨＸと省略される）などの、対象の健康状態または他の特徴の全ての非試料または非分析物バイオマーカーを包含する。

【０１５８】

「可溶性－決定因子」、「分泌－決定因子」および「可溶性ポリペプチド」は、血清、血漿、尿、ＣＳＦ、唾、汗、糞便、精液などの様々な体液中に細胞内部の外側に存在するポリペプチド－決定因子である。

【０１５９】

「細胞内－決定因子」、「細胞内タンパク質」および「細胞内ポリペプチド」は、細胞内に存在するポリペプチドである。

【０１６０】

「膜－決定因子」、「膜タンパク質」および「細胞内決定因子」は、細胞表面または膜上に存在するポリペプチドである。

【０１６１】

「感染参照発現プロファイル」は、生物学的試料（または試料の集団もしくはセット）の評価の結果生じる２つ以上の決定因子と関連する値のセットである。

【０１６２】

「非感染症を有する対象」は、疾患が感染性因子（例えば、細菌またはウイルス）によって引き起こされていない対象である。本明細書で提供される研究においては、これは、急性心筋梗塞、物理的傷害、てんかん発作などを有する患者を含む。

【０１６３】

「急性感染」は、疾患の迅速な開始、比較的短い症状の期間、および数日以内の解消を特徴とする。

【０１６４】

「慢性感染」は、ゆっくりと発生し、長時間続く感染である。慢性感染を引き起こし得るウイルスとしては、Ｃ型肝炎ウイルスおよびＨＩＶが挙げられる。急性感染と慢性感染との１つの相違は、急性感染の間に、免疫系が感染性因子に対するＩｇＭ＋抗体を産生することが多いが、感染の慢性期は通常、ＩｇＭ－／ＩｇＧ＋抗体が特徴であることである。さらに、急性感染は免疫媒介性壊死プロセスを引き起こすが、慢性感染は炎症媒介性線維化プロセスおよび瘢痕化（例えば、肝臓におけるＣ型肝炎）を引き起こすことが多い。かくして、急性および慢性感染は、異なる根本的な免疫機構を惹起し得る。

【０１６５】

感染型とは、細菌感染、混合感染、ウイルス感染、感染なし、感染性または非感染性を含むことを意味する。

【０１６６】

感染を「包含させる（rule in）」とは、対象がその感染型を有することを意味する。

【０１６７】

感染を「除外する（rule out）」とは、対象がその感染型を有さないことを意味する。

【０１６８】

「自然微生物叢」または「生着菌」とは、健康な無症状性の対象および病気の対象に存在し得る、細菌またはウイルスなどの微生物を指す。

【０１６９】

「抗ウイルス処置」は、ウイルス感染を有する対象により実施された場合、感染からの対象の回復または症状の緩和に寄与することができる、化合物、薬物、レジメンまたは行動の投与を含む。抗ウイルス処置の例としては、限定されるものではないが、以下の薬物：オセルタミビル、ＲＮＡｉ抗ウイルス剤、モノクローナル抗体レスピガム、ザナミビル、およびノイラミニダーゼ遮断剤の投与が挙げられる。

【０１７０】

「ＴＰ」は真陽性であり、活性に関する試験を正確に反映する陽性の試験結果を意味する。例えば、本発明の文脈においては、ＴＰは、例えば、限定されるものではないが、細菌感染をそのようなものとして真に分類することである。

【０１７１】

「ＴＮ」は真陰性であり、活性に関する試験を正確に反映する陰性の試験結果を意味する。例えば、本発明の文脈においては、ＴＮは、例えば、限定されるものではないが、ウイルス感染をそのようなものとして真に分類することである。

【０１７２】

「ＦＮ」は偽陰性であり、陰性に見えるが、ある状況を示すことができない結果を意味する。例えば、本発明の文脈においては、ＦＮは、例えば、限定されるものではないが、細菌感染をウイルス感染として偽って分類することである。

【０１７３】

「ＦＰ」は偽陽性であり、陽性カテゴリーに誤って分類される試験結果を意味する。例えば、本発明の文脈においては、ＦＰは、例えば、限定されるものではないが、ウイルス感染を細菌感染と偽って分類することである。

【０１７４】

「感度」は、ＴＰ／（ＴＰ＋ＦＮ）または疾患対象の真陽性画分により算出される。

【０１７５】

「特異度」は、ＴＮ／（ＴＮ＋ＦＰ）または非疾患もしくは正常対象の真陰性画分により算出される。

【０１７６】

「全精度」は、（ＴＮ＋ＴＰ）／（ＴＮ＋ＦＰ＋ＴＰ＋ＦＮ）により算出される。

【０１７７】

「陽性推定値」または「ＰＰＶ」は、ＴＰ／（ＴＰ＋ＦＰ）または全ての陽性試験結果の真陽性画分により算出される。それは疾患の有病率および試験しようとする集団の試験前確率により本質的に影響される。

【０１７８】

「陰性推定値」または「ＮＰＶ」は、ＴＮ／（ＴＮ＋ＦＮ）または全ての陰性試験結果の真陰性画分により算出される。それもまた疾患の有病率および試験しようとする集団の試験前確率により本質的に影響される。例えば、試験、例えば、臨床診断試験の特異度、感度、ならびに陽性および陰性推定値を考察する非特許文献６を参照されたい。

【０１７９】

「ＭＣＣ」（Ｍａｔｈｗｅｓ相関係数）は、以下のように算出される：ＭＣＣ＝（ＴＰ＊ＴＮ－ＦＰ＊ＦＮ）／｛（ＴＰ＋ＦＮ）＊（ＴＰ＋ＦＰ）＊（ＴＮ＋ＦＰ）＊（ＴＮ＋ＦＮ）｝＾０．５（式中、ＴＰ、ＦＰ、ＴＮ、ＦＮはそれぞれ真陽性、偽陽性、真陰性、および偽陰性である）。ＭＣＣ値は－１～＋１の範囲であり、それぞれ完全に間違い、および完全な分類を示すことに留意されたい。０のＭＣＣは、無作為の分類を示す。ＭＣＣは、感度と特異度を単一の測定基準に組み合わせるのに有用であることが示されている（Baldi, Brunak et al. 2000）。また、それは不均衡なクラスサイズの場合に分類精度を測定および最適化するのにも有用である（Baldi, Brunak et al. 2000）。

【０１８０】

しばしば、連続診断試験測定値を用いるバイナリー疾患状態分類手法のために、感度および特異度は、非特許文献７に記載の受信者操作特性（ＲＯＣ）曲線によりまとめられ、ただ１つの値を有する試験（もしくはアッセイ）切点の全範囲にわたる試験、アッセイ、もしくは方法の感度および特異度の表示を可能にする指標である曲線下面積（ＡＵＣ）またはｃ－統計量によりまとめられる。例えば、非特許文献８および非特許文献９も参照されたい。尤度関数、オッズ比、情報理論、推定値、較正（適合度を含む）、および再分類測定値を用いる代替的な手法は、非特許文献１０に従ってまとめられている。

【０１８１】

「精度」とは、測定された、または算出された量（試験報告値）のその実際の（または

真の）値に対する一致の程度を指す。臨床精度は、真の結果（真陽性（ＴＰ）または真陰性（ＴＮ）と誤分類された結果（偽陽性（ＦＰ）または偽陰性（ＦＮ））との比率に関し、数ある尺度の中でも、感度、特異度、陽性推定値（ＰＰＶ）または陰性推定値（ＮＰＶ）、Ｍａｔｈｅｕｓ相関係数（ＭＣＣ）として、または尤度、オッズ比、受信者操作特性（ＲＯＣ）曲線、曲線下面積（ＡＵＣ）として記述することができる。

【０１８２】

「式」、「アルゴリズム」、または「モデル」は、１つまたは複数の連続的または分類別入力（本明細書では「パラメータ」と呼ばれる）を取得し、「指標」または「指標値」と呼ばれることもある出力値を算出する、任意の数学的方程式、アルゴリズムプロセス、分析プロセスもしくはプログラムされたプロセス、または統計的技術である。「式」の非限定例としては、和、比、および回帰オペレータ、例えば、係数もしくは指数、バイオマーカー値変換および正規化（限定されるものではないが、性別、年齢、または民族などの臨床－決定因子に基づく正規化スキームなど）、規則および指針、統計的分類モデル、ならびに歴史的集団に対して訓練された神経ネットワークが挙げられる。特に、決定因子を組み合わせる際に有用なものは、対象試料中で検出される決定因子のレベルと、感染または特定の型の感染を有する対象の確率との関係を決定するための線形および非線形方程式ならびに統計的分類分析である。パネルおよび組合せ構築において、特に対象となるのは、特に、相互相関、主成分分析（ＰＣＡ）、因子軸回転、ロジスティック回帰（ＬｏｇＲｅｇ）、線形判別分析（ＬＤＡ）、Ｅｉｇｅｎｇｅｎｅ線形判別分析（ＥＬＤＡ）、サポートベクターマシン（ＳＶＭ）、ランダムフォレスト（ＲＦ）、再帰分割木（ＲＰＡＲＴ）、ならびに他の関連する決定木分類技術、Ｓｈｒｕｎｋｅｎ Ｃｅｎｔｒｏｉｄ（ＳＣ）、ＳｔｅｐＡＩＣ、Ｋｔｈ－近傍、ブースティング、決定木、神経ネットワーク、ベイジアンネットワーク、および隠れマルコフモデルなどの確立された技術を含む、パターン認識特徴を用いる、構造的および統語的統計分類アルゴリズム、ならびに指標構築の方法である。生存およびイベントまでの時間のハザード分析において、当業者には周知のＣｏｘ、Ｗｅｉｂｕｌｌ、Ｋａｐｌａｎ－ＭｅｉｅｒおよびＧｒｅｅｎｗｏｏｄモデルなどの、他の技術を用いることができる。これらの技術の多くは、前進選択、後退選択などの決定因子選択技術、もしくは段階的選択、所与のサイズ、遺伝子アルゴリズムの全ての可能なパネルの完全な列挙と組み合わせて用いるか、またはそれら自体がその自身の技術の中にバイオマーカー選択法を含んでもよい。これらのものは、Ａｋａｉｋｅの情報量基準（ＡＩＣ）またはＢａｙｅｓの情報量基準（ＢＩＣ）などの情報量基準と組み合わせて、さらなるバイオマーカーとモデル改善とのトレードオフを定量し、過剰適合を最小化するのを補助することができる。得られる予測モデルを、他の研究において検証するか、またはＢｏｏｔｓｔｒａｐ、Ｌｅａｖｅ－Ｏｎｅ－Ｏｕｔ（ＬＯＯ）および１０倍交差検証（１０倍ＣＶ）などの技術を用いて、それらが元々訓練された研究において交差検証することができる。様々なステップにおいて、当業界で公知の技術に従う値並べ替えにより、偽陽性率を見積もることができる。「健康経済効用関数」は、標準治療への診断的または治療的介入の導入の前後の両方における、理想的な適用可能な患者集団中での一定範囲の臨床結果の期待確率の組合せから誘導される式である。それは、そのような介入に特徴的な精度、有効性および性能の見積もり値、ならびに医療の実際の健康システム費用（サービス、供給、デバイスおよび薬物など）から誘導することができる、それぞれの結果と関連する、および／またはそれぞれの結果をもたらす生活の質で調整した生存年数（ＱＡＬＹ）あたりの見積もられた許容される値としての、費用および／または測定値（効用）を包含する。対応する結果の期待効用を掛けた、結果の予測される集団サイズの生成物の、全ての予測結果にわたる和は、所与の標準治療の総健康経済効用である。（ｉ）介入を用いて標準治療について算出された総健康経済効用と、（ｉｉ）介入を用いずに標準治療について算出された総健康経済効用との差異は、介入の健康経済費用または値の全体的な尺度をもたらす。これは、それ自体、単位介入あたりの費用に達する、および健康システム許容の市場ポジショニング、価格決定、および消費などの決定を指導するために、分析される全患者群（または単に介入群）に分割することができる。そのような健康経済効用関数は

、介入の費用有効性を比較するために一般的に用いられているが、医療システムが払おうとするＱＡＬＹあたりの許容される値、または新しい介入に必要とされる許容される費用効果的臨床性能特性を見積もるために変換することもできる。

【０１８３】

本発明の診断的（または予後的）介入のために、それぞれの結果（疾患においては分類診断試験はＴＰ、ＦＰ、ＴＮ、またはＦＮであってもよい）は異なる費用を担持するため、健康経済効用関数は、臨床状況および個々の結果費用および価値に基づいて特異度よりも感度を、またはＮＰＶよりもＰＰＶを優先的に選択してもよく、かくして、より直接的な臨床的または分析的性能尺度とは異なっていてもよい健康経済性能および価値の別の尺度を提供する。これらの異なる測定値および相対的トレードオフは一般に、完全な試験の場合にのみ収束し、そのゼロ誤差率（ゼロ予測対象結果誤分類またはＦＰおよびＦＮの別名としても知られる）は、全ての性能尺度が不完全よりも好むが、その程度は異なる。

【０１８４】

「測定すること」または「測定」またはあるいは、「検出すること」または「検出」は、臨床または対象由来試料内の所与の物質の存在、非存在、数量または量（有効量であってもよい）を評価することを意味し、そのような物質の定性的もしくは定量的濃度レベルの誘導、またはさもなければ、対象の非分析物臨床パラメータもしくは臨床－決定因子の値もしくは分類の評価を含む。

【０１８５】

「分析精度」とは、測定プロセス自体の再現性および予測性を指し、変動係数（ＣＶ）、ピアソン相関、ならびに異なる時間、使用者、装備および／もしくは試薬を用いる同じ試料または対照の一致および較正の検定などの測定値にまとめることができる。新しいバイオマーカーを評価する際のこれらのおよび他の考慮も、Vasan，2006にまとめられている。

【０１８６】

「性能」は、特に、臨床精度および分析精度、他の分析特性およびプロセス特性、例えば、使用特性（例えば、安定性、使用の容易性）、健康経済的価値、および試験の成分の相対的費用などの、診断または予後試験の全体的な有用性および品質に関する用語である。これらの因子はいずれも、優れた性能およびかくして試験の有用性の供給源であってもよく、関連するものとして、ＡＵＣおよびＭＣＣ、結果までの時間、保存可能期間などの適切な「性能測定基準」により測定することができる。

【０１８７】

本発明の文脈における「試料」は、対照から単離された生物学的試料であり、限定されるものではないが、例えば、全血、血清、血漿、唾液、粘液、呼気、尿、ＣＳＦ、唾、汗、糞便、毛髪、精液、生検、鼻漏、組織生検、細胞試料、血小板、網状赤血球、白血球、上皮細胞または全血細胞が挙げられる。

【０１８８】

「統計的に有意」とは、偶然のみによって起こると予想されるものよりも変化が大きいことを意味する（「偽陽性」であってもよい）。統計的有意性を、当業界で公知の任意の方法により決定することができる。有意性の一般的に用いられる尺度としては、データ点が偶然のみの結果であったと仮定した場合に所与のデータ点に関して少なくとも極端な結果を得る確率を示すｐ値が挙げられる。ある結果は、０．０５以下のｐ値で非常に有意であると考えられることが多い。

【０１８９】

本発明の文脈における「対象」は、好ましくは、ヒトである。対象は、男性または女性であってもよい。対象は、感染を有すると以前に診断もしくは同定された、および場合によっては感染のための治療的介入を既に受けたことがあるか、または受けている人であってもよい。あるいは、対象は、感染を有すると以前に診断されたことがない人であってもよい。例えば、対象は、感染を有することについて１つまたは複数の危険因子を示す人であってもよい。

【０１９０】
本発明の文脈においては、以下の省略形を用いることができる：抗生物質（Ａｂｘ）、有害事象（ＡＥ）、任意単位（Ａ．Ｕ．）、全血球計算値（ＣＢＣ）、症例報告書（ＣＲＦ）、胸部Ｘ線（ＣＸＲ）、電子症例報告書（ｅＣＲＦ）、食品医薬品局（ＦＤＡ）、臨床試験実施基準（ＧＣＰ）、胃腸（ＧＩ）、胃腸炎（ＧＥ）、規制調和国際会議（ＩＣＨ）、感染症（ＩＤ）、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ診断（ＩＶＤ）、下気道感染（ＬＲＴＩ）、心筋梗塞（ＭＩ）、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、経口（Ｐ．Ｏ）、経直腸（Ｐ．Ｒ．）、標準治療（ＳｏＣ）、標準作業手順書（ＳＯＰ）、尿路感染（ＵＴＩ）、上気道感染（ＵＲＴＩ）。

【０１９１】
本発明の方法および使用
本明細書で開示される方法を用いて、感染または特定の感染型を有する対象を同定する。感染型とは、細菌感染、ウイルス感染、混合感染、感染なし（すなわち、非感染）を含むことを意味する。より特には、本発明のいくつかの方法を用いて、細菌感染、ウイルス感染、混合感染（すなわち、細菌とウイルスの同時感染）を有する対象、非感染症を有する患者および健康な個体を識別する。本発明のいくつかの方法を用いて、感染を有する対象のための処置レジメンをモニタリングまたは選択する、および感染を生じる危険因子を示す対象などの、感染を有すると以前に診断されたことがない対象をスクリーニングすることもできる。本発明のいくつかの方法を用いて、感染について無症状である対象を同定および／または診断する。「無症状」とは、伝統的な徴候および症状を示さないことを意味する。

【０１９２】
用語「グラム陽性細菌」は、グラム染色によって暗青色に染色される細菌である。グラム陽性生物は、細胞壁中の多量のペプチドグリカンのため、クリスタルバイオレット染色を保持することができる。

【０１９３】
用語「グラム陰性細菌」は、グラム染色プロトコールにおいてクリスタルバイオレット染料を保持しない細菌である。

【０１９４】
用語「非定型細菌」は、古典的な「グラム」群の１つに入らない細菌である。それらは通常、いつもではないが、細胞内細菌病原体である。それらのものとしては、限定されるものではないが、マイコプラズマ属種、レジオネラ属種、リケッチア属種、およびクラミジア属種が挙げられる。

【０１９５】
本明細書で用いられる場合、感染は、ウイルスまたは細菌起源の任意の感染性因子を含むことを意味する。細菌感染は、グラム陽性、グラム陰性細菌または非定型細菌の結果であってもよい。

【０１９６】
感染を有する対象を、対象由来試料中の有効数（１またはそれ以上であってもよい）の決定因子の量（存在または非存在を含む）を測定することにより同定する。決定因子のレベルの臨床的に意義のある変化を決定する。あるいは、その量を参照値と比較する。次いで、参照値と比較した対象試料中の決定因子の量および発現パターンの変化を同定する。様々な実施形態においては、２、３、４、５、６、７、８、９、１０以上の決定因子を測定する。例えば、決定因子の組合せを、表２～３に列挙されるモデルのいずれかに従って選択することができる。

【０１９７】
いくつかの実施形態においては、決定因子の組合せは、ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、Ｃ

Ｄ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチドの測定値を含む。

【０１９８】

いくつかの実施形態においては、決定因子の組合せは、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２ＬおよびＶＥＧＦＲ２からなる群から選択される１つまたは複数の可溶性ポリペプチドの測定値を含む。

【０１９９】

いくつかの実施形態においては、決定因子の組合せは、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１およびＲＴＮ３からなる群から選択される１つまたは複数の細胞内ポリペプチドの測定値を含む。

【０２００】

いくつかの実施形態においては、決定因子の組合せは、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２およびＳＳＥＡ１からなる群から選択される１つまたは複数の膜ポリペプチドの測定値を含む。

【０２０１】

いくつかの実施形態においては、ポリペプチド測定値は、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＩＦＩＴ３、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、ＩＦＩＴＭ３、ＩＬ７Ｒ、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ｓＴＲＥＭ、ＰＣＴ、ＩＬ－８およびＩＬ６からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチドの測定値をさらに含む。

【０２０２】

いくつかの実施形態においては、ポリペプチド測定値は、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される１つまたは複数の臨床－決定因子の測定値をさらに含む。

【０２０３】

いくつかの実施形態においては、ポリペプチドまたは臨床－決定因子測定値は、ＡＲＧ１、ＡＲＰＣ２、ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ、ＢＩＬＩ（ビリルビン）、ＢＲＩ３ＢＰ、ＣＣＬ１９－ＭＩＰ３Ｂ、ＣＥＳ１、ＣＯＲＯ１Ａ、ＥＯＳ（％）、ＨＥＲＣ５、ＩＦＩ６、ＩＦＩＴ３、ＫＩＡＡ００８２、ＬＩＰＴ１、ＬＲＤＤ、ＭＣＰ－２、ＮＡ（ナトリウム）、ＰＡＲＰ９、ＰＴＥＮ、ＱＡＲＳ、ＲＡＢ１３、ＲＰＬ３４、ＳＡＲＴ３、ＴＲＩＭ２２、ＵＢＥ２Ｎ、ＷＢＣ（全血球計数）、ＸＡＦ１およびＺＢＰ１からなる群から選択される１つまたは複数のポリペプチドまたは臨床－決定因子の測定値をさらに含む。

【０２０４】

様々な態様において、前記方法は、非感染症を有する対象または健康な対象からウイルス感染した対象を；非感染症を有する対象または健康な対象から細菌感染した対象を；非感染症を有する対象または健康な対象から感染症を有する対象を；ウイルス感染した対象から細菌感染した対象を；ウイルス感染した対象から混合感染した対象を；細菌感染した対象から混合感染した対象を、およびウイルス感染した対象から細菌または混合感染した対象を識別する。

【０２０５】

例えば、本発明は、対象由来試料中のＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、ＣＤ６２

Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１からなる群から選択される第１の決定因子のレベルを測定すること；および第２の決定因子のレベルを測定することにより、対象における感染型を同定する方法を提供する。第２の決定因子は、ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１；ＩＦＩＴＭ３、ＩＦＩＴ３、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、およびＩＬ７；ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＴＲＥＭ－１およびＩＬ６；年齢、絶対好中球数（ＡＮＣ）、絶対リンパ球数（ＡＬＣ）、好中球％（Ｎｅｕ（％））、リンパ球％（Ｌｙｍ（％））、単球％（Ｍｏｎｏ（％））、最大体温、症状からの時間、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素から選択される。第１および第２の決定因子のレベルを参照値と比較し、それによって、第２の決定因子の測定が第１の決定因子のみの測定よりも感染型の同定の精度を増加させる場合、対象における感染型を同定する。場合により、ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１；ＩＦＩＴＭ３、ＩＦＩＴ３、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、およびＩＬ７；ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＴＲＥＭ－１およびＩＬ６；年齢、絶対好中球数（ＡＮＣ）、絶対リンパ球数（ＡＬＣ）、好中球％（Ｎｅｕ（％））、リンパ球％（Ｌｙｍ（％））、単球％（Ｍｏｎｏ（％））、最大体温、症状からの時間、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素から選択される１つまたは複数のさらなる決定因子を測定する。さらなる決定因子の測定は、第１および第２の決定因子の測定よりも感染型の同定の精度を増加させる。

【０２０６】

好ましい実施形態においては、以下の決定因子が測定される：

Ｂ２Ｍを測定し、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＩＰ１０、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ｓＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される第２の決定因子を測定する；

ＢＣＡ－１を測定し、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＩＰ１０、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される第２の決定因子を測定する；

ＣＨＩ３Ｌ１を測定し、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＩＰ１０、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される第２の決定因子を測定する；

エオタキシンを測定し、ＩＬ１ａ、ＩＰ１０、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される第２の決定因子を測定する；

ＩＬ１ａを測定し、ＩＰ１０、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される第２の決定因子を測定する；

ＩＰ１０を測定し、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される第２の決定因子を測定する；

ＭＣＰを測定し、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される第２の決定因子を測定する；

Ｍａｃ－２ＢＰを測定し、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される第２の決定因子を測定する；

ＴＲＡＩＬを測定し、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＲＰ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される第２の決定因子を測定する；

ＣＤ６２Ｌを測定し、ＶＥＧＦＲ２、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される第２の決定因子を測定する；

ＶＥＧＦＲ２を測定し、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される第２の決定因子を測定する；または

ＴＲＥＭ－１を測定し、ＣＲＰ、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される第２の決定因子を測定する。

【０２０７】

一態様において、前記方法は、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、ＭＣＰ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＴＲＡＩＬ、ＣＤ６２ＬおよびＶＥＧＦＲ２から選択される１つまたは複数の決定因子を測定し、ＣＲＰ、ＴＲＥＭ－１、ＳＡＡ、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６、ＡＮＣ、ＡＬＣ、Ｎｅｕ（％）、Ｌｙｍ（％）、Ｍｏｎｏ

（％）、最大体温、症状からの時間、年齢、クレアチニン（Ｃｒ）、カリウム（Ｋ）、脈拍および尿素からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定することにより、ウイルス感染した対象から細菌感染した対象を識別する。例えば、ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬを測定する；ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬおよびＳＡＡを測定する；ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬおよびＭａｃ－２ＢＰを測定する；ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬおよびＰＣＴを測定する；ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬおよびＳＡＡおよびＭａｃ－２ＢＰを測定する；ＰＣＴおよびＴＲＡＩＬを測定する；またはＳＡＡおよびＴＲＡＩＬを測定する。別の態様において、前記方法は、ＴＲＡＩＬ、ＩＰ１０、ＩＬ１ＲＡ、ＣＨＩ３Ｌ１、ＣＭＰＫ２およびＭＣＰ－２から選択される１つまたは複数の決定因子を測定し、場合により、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＡＮＣ、ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ、ＣＥＳ１、ＣＯＲＯ１Ａ、ＨＥＲＣ５、ＩＦＩＴＭ１、ＬＩＰＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＬＲＤＤ、Ｌｙｍ（％）、ＭＣＰ－２、ＭＸ１、Ｎｅｕ（％）、ＯＡＳ２、ＰＡＲＰ９、ＲＳＡＤ２、ＳＡＲＴ３、ＷＢＣ、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＩＬ６およびＴＲＥＭ－１からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定することにより、混合感染した対象とウイルス感染した対象とを識別する。

【０２０８】

別の態様において、前記方法は、ＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、ＡＲＧ１、ＣＤ３３７、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＣＨＩ３Ｌ１、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、エオタキシン、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＳＧ１５、ＩＴＧＡＭ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＳＳＥＡ１、ＲＳＡＤ２、ＲＴＮ３、ＳＥＬＩ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＤ６２ＬおよびＶＥＧＦＲ２から選択される１つまたは複数の決定因子を測定し、場合により、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＰＣＴ、ＩＬ６、ＩＬ８、ＡＤＩＰＯＲ１、ＡＮＣ、年齢、Ｂ２Ｍ、総Ｂｉｌｉ、ＣＤ１５、Ｃｒ、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＩＦＩＴ３、ＩＦＩＴＭ１、ＩＬ７Ｒ、Ｋ（カリウム）、ＫＩＡＡ００８２、ＬＯＣ２６０１０、Ｌｙｍ（％）、ＭＢＯＡＴ２、ＭＣＰ－２、ＭＸ１、Ｎａ、Ｎｅｕ（％）、ＯＡＳ２、ＰＡＲＰ９、ＰＴＥＮ、脈拍、尿素、ＷＢＣ、ＺＢＰ１、ｍＩｇＧ１およびＴＲＥＭ－１からなる群から選択される１つまたは複数の決定因子を測定することにより、細菌または混合感染した対象と、ウイルス感染した対象とを識別する。

【０２０９】

別の態様において、前記方法は、ＩＰ１０、ＩＬ１ＲＡ、ＴＲＡＩＬ、ＢＣＡ－１、ＣＣＬ１９－ＭＩＰ３ｂ、ＣＥＳ１およびＣＭＰＫ２から選択される１つまたは複数の決定因子を測定することにより、感染症を有する対象と、非感染症を有する対象または健康な対象とを識別する。場合により、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＰＣＴ、ＩＬ６、ＩＬ８、ＡＲＰＣ２、ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ、Ｃｒ、Ｅｏｓ（％）、ＨＥＲＣ５、ＩＦＩ６、ＩＦＩＴ３、ＫＩＡＡ００８２、ＬＩＰＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＬＲＤＤ、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、最大体温、ＯＡＳ２、ＰＡＲＰ９、脈拍、ＱＡＲＳ、ＲＡＢ１３、ＲＰＬ３４、ＲＳＡＤ２、ＳＡＲＴ３、ＲＩＭ２２、ＵＢＥ２Ｎ、ＸＡＦ１、ＩＬ１１、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１から選択される１つまたは複数の決定因子を測定する。

【０２１０】

特定の実施形態においては、本発明は、対象が細菌感染を有さないかどうかを決定すること（すなわち、細菌感染を除外すること）を含む。細菌感染は、決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第１の閾値よりも高い場合、除外される。場合により、前記方法は、対象がウイルス感染を有するかどうかを決定すること（すなわち、ウイルス感染を包含させること）をさらに含む。ＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第２の閾値よりも高い場合、ウイルス感染が包含される。

【０２１１】

別の特定の実施形態においては、本発明は、対象がウイルス感染を有さないかどうかを決定すること（すなわち、ウイルス感染を除外すること）を含む。ウイルス感染は、決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の第１の閾値よりも低い場合、除外される。場合により、前記方法は、対象が細菌感染を有するかどうかを決定すること（すなわち、細菌感染を包含させること）をさらに含む。細菌感染は、ＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度

が所定の第２の閾値よりも低い場合、包含される。

【０２１２】

他の実施形態においては、本発明は、対象由来試料中のＴＲＡＩＬおよびＣＲＰのポリペプチド濃度を測定し、ＴＲＡＩＬおよびＣＲＰの濃度に対して所定の数的関数を適用してスコアを算出し、そのスコアを所定の参照値と比較することにより、対象における細菌感染とウイルス感染とを識別する方法を含む。場合により、ＳＡＡ、ＰＣＴ、Ｂ２Ｍ　Ｍａｃ－２ＢＰ、ＩＬ１ＲＡまたはＩＰ１０のうちの１つまたは複数を測定する。

【０２１３】

別の実施形態においては、本発明は、対象由来試料中のＴＲＡＩＬおよびＣＲＰのポリペプチド濃度を測定し、ＴＲＡＩＬおよびＣＲＰの濃度に対して所定の数的関数を適用してスコアを算出し、そのスコアを所定の参照値と比較することにより、対象における細菌または混合感染と、ウイルス感染とを識別する方法を提供する。場合により、ＳＡＡ、ＰＣＴ、Ｂ２Ｍ　Ｍａｃ－２ＢＰ、ＩＬ１ＲＡまたはＩＰ１０のうちの１つまたは複数を測定する。

【０２１４】

例えば、細菌感染とウイルス感染または細菌もしくは混合感染とウイルス感染とを識別するために、ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＳＡＡを測定する；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＩＰ１０を測定する；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＰＣＴを測定する；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＩＬ１ＲＡを測定する；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＢ２Ｍを測定する；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＭａｃ－２ＢＰを測定する；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＰＣＴを測定する；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、Ｍａｃ－２ＢＰおよびＳＡＡを測定する；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＩＰ１０を測定する；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＩＬ１ＲＡを測定する；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＰＣＴおよびＩＰ１０を測定する；ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＰＣＴおよびＩＬ１ＲＡを測定する；またはＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＩＰ１０およびＩＬ１ＲＡを測定する。

【０２１５】

参照値は、限定されるものではないが、同じ疾患を有する対象、同一もしくは類似する年齢範囲を有する対象、同一もしくは類似する民族群の対象などの集団研究から誘導される数もしくは値に関連するか、または感染のための処置を受けている対象の出発試料に関連してもよい。そのような参照値を、数学アルゴリズムから得られた集団の統計分析および／または危険予測データならびに算出された感染の指標から誘導することができる。参照決定因子指標を構築し、統計的および構造的分類のアルゴリズムおよび他の方法を用いて使用することもできる。

【０２１６】

本発明の一実施形態においては、参照値は、感染を有さない１人または複数人の対象（すなわち、健康な、および／または非感染症個体）から誘導される対照試料中の決定因子の量（すなわち、レベル）である。さらなる実施形態においては、そのような対象を、感染の継続的非存在を検証するためのそのような試験後に、診断的に関連する期間にわたってモニタリングする、および／または定期的に再試験する（「長期的研究」）。そのような期間は、参照値の決定のための最初の試験日から１日、２日、２～５日、５日、５～１０日、１０日、または１０日以上であってもよい。さらに、適切に預けられた歴史的対象試料における決定因子の回顧的測定を、これらの参照値を確立し、かくして必要とされる研究時間を短縮するのに用いることができる。

【０２１７】

参照値は、感染のための処置および／または治療の結果として改善を示す対象から誘導される決定因子の量を含んでもよい。参照値は、公知の技術により感染を確認した対象から誘導される決定因子の量を含んでもよい。

【０２１８】

別の実施形態においては、参照値は、指標値または基準値である。指標値または基準値は、感染を有さない１人または複数人の対象に由来する決定因子の有効量の複合試料であ

る。基準値は、感染のための処置または治療における改善を示した対象から誘導される試料中の決定因子の量を含んでもよい。この実施形態においては、対象由来試料との比較を行うために、決定因子の量を同様に算出し、指標値と比較する。場合により、感染を有すると同定された対象を、進行を遅延させるか、または感染を排除するための治療レジメンを受けさせるために選択する。

【０２１９】

さらに、決定因子の量を、試験試料中で測定し、参照限界、識別限界、または危険定義閾値などの技術を用いて、「正常対照レベル」と比較して、カットオフ点および異常値を定義することができる。「正常対照レベル」とは、感染に罹患していない対照中で典型的に見出される１つもしくは複数の決定因子または組み合わせた決定因子の指標のレベルを意味する。そのような正常対照レベルおよびカットオフ点は、決定因子が単独で用いられるか、または他の決定因子と共に指標中で組み合わせる式中で用いられるかに基づいて変化してもよい。あるいは、正常対照レベルは、以前に試験された対象に由来する決定因子パターンのデータベースであってもよい。

【０２２０】

処置レジメンの有効性を、経時的に対象から得られる有効量（１つまたは複数であってもよい）の試料中の決定因子を検出し、検出された決定因子の量を比較することによりモニタリングすることができる。例えば、第１の試料を、対象が処置を受ける前に取得し、１つまたは複数のその後の試料を、対象の処置の後、または間に取ることができる。

【０２２１】

例えば、本発明の方法を用いて、細菌、ウイルスおよび混合感染（すなわち、細菌とウイルスとの同時感染）の間を識別することができる。これにより、患者を層別化し、それに従って処置することができる。

【０２２２】

本発明の特定の実施形態においては、対象のための処置推奨（すなわち、処置レジメンの選択）は、対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定すること；およびＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも低い場合、対象が抗生物質処置を受けることを推奨すること；ＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも高い場合、患者が抗生物質処置を受けないことを推奨すること；またはステップ（ａ）で決定されたＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも高い場合、患者が抗ウイルス処置を受けることを推奨することにより提供される。

【０２２３】

本発明の別の特定の実施形態においては、対象のための処置推奨（すなわち、処置レジメンの選択）は、開示された方法のいずれかの方法に従って対象における感染型（すなわち、細菌、ウイルス、混合感染もしくは感染なし）を同定すること、および対象が細菌感染もしくは混合感染を有すると同定された場合、対象が抗生物質処置を受ける；または対象がウイルス感染を有すると同定された場合、対象が抗ウイルス処置を受けることを推奨することにより提供される。

【０２２４】

別の実施形態においては、本発明の方法を用いて、病原体特異的ＰＣＲ、胸部Ｘ線、培養などのさらなる標的診断を促進することができる。例えば、ウイルス感染を示す参照値は、さらなるウイルス特異的多重ＰＣＲの使用を促進してもよいが、細菌感染を示す参照値は細菌特異的多重ＰＣＲの使用を促進してもよい。かくして、不当な高価な診断の費用を軽減することができる。

【０２２５】

特定の実施形態においては、対象のための診断試験推奨は、対象由来試料中のＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度を測定すること；およびＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも低い場合、細菌について試料を試験することを推奨すること；またはＴＲＡＩＬのポリペプチド濃度が所定の閾値よりも高い場合、ウイルスについて試料を試験することを推奨することにより提供される。

【０２２６】
別の特定の実施形態においては、対象のための診断試験推奨は、開示された方法のいずれかに従って対象における感染型（すなわち、細菌、ウイルス、混合感染または感染なし）を同定すること、および
対象が細菌感染もしくは混合感染を有すると同定された場合、細菌感染の起源を決定するための試験；または対象がウイルス感染を有すると同定された場合、ウイルス感染の起源を決定するための試験を推奨することにより提供される。
【０２２７】
また、本発明のいくつかの態様は、１つまたは複数の決定因子に結合する検出試薬を含むキットを含む。また、検出試薬のアレイ、例えば、１つまたは複数の決定因子－ポリペプチドに結合することができる抗体も、本発明により提供される。一実施形態においては、決定因子はポリペプチドであり、アレイは決定因子の発現の統計的に有意な変化を測定するのに十分なＴＲＡＩＬ、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｍａｃ－２ＢＰ、Ｂ２Ｍ、ＢＣＡ－１、ＣＨＩ３Ｌ１、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＭＣＰ、ＣＤ６２Ｌ、ＶＥＧＦＲ２、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＩｇＧ非特異的結合分子、ＩＬ１、Ｉ－ＴＡＣ、ＴＮＦＲ１、ＩＦＩＴＭ３、ＩＦＩＴ３、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、ＩＬ７、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＴＲＥＭ－１、ＰＣＴ、ＩＬ－８、ＴＲＥＭ－１、ＩＬ６、ＡＲＧ１、ＡＲＰＣ２、ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ、ＢＣＡ－１、ＢＲＩ３ＢＰ、ＣＣＬ１９－ＭＩＰ３ｂ、ＣＥＳ１、ＣＯＲＯ１Ａ、ＨＥＲＣ５、ＩＦＩ６、ＩＦＩＴ３、ＫＩＡＡ００８２、ＬＩＰＴ１、ＬＲＤＤ、ＭＣＰ－２、ＰＡＲＰ９、ＰＴＥＮ、ＱＡＲＳ、ＲＡＢ１３、ＲＰＬ３４、ＳＡＲＴ３、ＴＲＩＭ２２、ＵＢＥ２Ｎ、ＸＡＦ１およびＺＢＰ１から選択される１つまたは複数の決定因子に結合する抗体を含む。
【０２２８】
好ましくは、ポリペプチド－決定因子の濃度を、試料が得られた後約２４時間以内に測定する。あるいは、ポリペプチド－決定因子の濃度を、保存が試料が得られた後２４時間未満で開始する場合、１２℃以下で保存された試料中で測定する。
【０２２９】
別の実施形態においては、決定因子はＴＲＡＩＬであり、アレイはＴＲＡＩＬに結合する抗体を含む。別の実施形態においては、決定因子はＴＲＡＩＬおよびＣＲＰであり、アレイはＴＲＡＩＬおよびＣＲＰに結合する抗体を含む。別の実施形態においては、決定因子はＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＶＥＧＦＲ２であり、アレイはＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＶＥＧＦＲ２に結合する抗体を含む。別の実施形態においては、決定因子はＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＭａｃ－２ＢＰであり、アレイはＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＭａｃ－２ＢＰに結合する抗体を含む。別の実施形態においては、決定因子はＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＶＥＧＦＲ２およびＭａｃ２－ＢＰであり、アレイはＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＶＥＧＦＲ２およびＭａｃ２－ＢＰに結合する抗体を含む。別の実施形態においては、決定因子はＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＳＡＡであり、アレイはＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＳＡＡに結合する抗体を含む。別の実施形態においては、決定因子はＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＭａｃ２－ＢＰであり、アレイはＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＭａｃ２－ＢＰに結合する抗体を含む。別の実施形態においては、決定因子はＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＩＬ１ＲＡであり、アレイはＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＩＬ１ＲＡに結合する抗体を含む。異なる感染型における決定因子のレベルは、図２１～２２に記載される。ウイルス感染患者におけるＴＲＡＩＬ濃度が細菌感染患者よりも高い（１２１±１３２ｐｇ／ｍｌと５２±６５ｐｇ／ｍｌの中央値）という本発明者らの知見は、ＴＲＡＩＬ濃度が測定される実施形態を支持する。さらに、本発明者らがウイルスに感染した患者において経

時的にＴＲＡＩＬ濃度をモニタリングした場合、本発明者らは感染の直後に濃度が実質的に増加し、次いで、徐々に低下し、基準レベルまで戻ることを見出した（例えば、図４１を参照されたい）。異なる感染におけるＴＲＡＩＬ濃度のさらなる例は、図３５～３９に提示される。興味深いことに、本発明者らは、細菌感染と比較してウイルス感染においてより高いＴＲＡＩＬレベルと、ウイルス感染と比較して細菌感染においてより高いＣＲＰレベルとを組み合わせることにより、個々のバイオマーカーのいずれかよりも優れた診断精度が可能になることを見出した。例えば、本発明者らは、所定の数式を算出することによりＣＲＰとＴＲＡＩＬのレベルを組み合わせることにより、それぞれ個別のバイオマーカーよりも正確に感染源を診断するスコアが得られることを見出した（ＴＲＡＩＬ　ＡＵＣ＝０．８９、ＣＲＰ　ＡＵＣ＝０．８９、ＴＲＡＩＬおよびＣＲＰの組合せのＡＵＣ＝０．９４）。例えば、ＴＲＡＩＬとＣＲＰのレベルを単一のスコアに組み入れるために用いられる線形式を可視化する図２３～２４を参照されたい。当業者には公知である他の式も存在する。ＴＲＡＩＬとＣＲＰの診断相乗作用は、これらの２つのバイオマーカー間の低い相関に起因し得る。本発明者らは、ＳＡＡとＴＲＡＩＬの濃度を組み合わせた場合にも同様の結果を観察する（例えば、図２３～２４を参照されたい）。

【０２３０】

本発明者らは、ＵＣＳＣゲノムブラウザ（Ｈｕｍａｎ　Ｆｅｂ．２００９（ＧＲＣｈ３７／ｈｇ１９）アセンブリを用いて異なる生物にわたってＴＲＡＩＬのゲノム配列を比較し、それが進化的に保存されていることを見出した（特にエクソン領域において）（図４２を参照されたい）。例えば、本発明者らは、ウシ、ウマ、イヌおよびネコなどの大きい、および小さい哺乳動物における配列保存を見出す。これは、ＴＲＡＩＬが、本発明者らがヒトにおいて見出したものと類似する異なる生物にわたって類似するタンパク質挙動（ウイルス感染における上方調節など）を有し得ることを示唆している。

【０２３１】

注目すべきことに、ＴＲＡＩＬは他の組織および限定されるものではないが、ＣＳＦ、唾液および上皮細胞、骨髄吸引液、尿、糞便、肺胞洗浄液、唾、唾液などの試料中で高度に発現される（Secchiero, Lamberti et al. 2009）。かくして、本発明のいくつかの実施形態を用いて、そのような組織および試料中のＴＲＡＩＬを測定することができ、ＴＲＡＩＬ濃度の増加はウイルス感染の可能性の増加を示す。

【０２３２】

本発明のいくつかの態様を用いて、任意数の設定において患者または対象集団をスクリーニングすることもできる。例えば、健康維持機構、公衆衛生団体または学校保健計画は、上記のような、介入を必要とする者を同定するために、または疫学データの収集のために対象群をスクリーニングすることができる。保険会社（例えば、健康保険、生命保険または身体障害保険）は、補償範囲もしくは価格設定を決定するプロセスにおいて申込者を、または可能な介入について既存の顧客をスクリーニングしてもよい。特に、感染のような状態への任意の臨床的進行に関係する場合、そのような集団スクリーニングにおいて収集されたデータは、例えば、健康維持機構、公衆衛生計画および保険会社の営業において価値があるであろう。そのようなデータアレイまたは収集物を、機械で読み取り可能な媒体中に保存し、任意数の健康関連データ管理システム中で使用して、改善された医療サービス、費用効果的な医療、改善された保険営業などを提供することができる。例えば、特許文献１、特許文献２、特許文献３、および特許文献４を参照されたい。そのようなシステムは、内部データ記憶装置から直接的に、または本明細書でさらに詳細に説明される１つもしくは複数のデータ保管場所から遠隔的にデータにアクセスすることができる。

【０２３３】

機械で読み取り可能な記憶媒体は、前記データを使用するための指示を用いてプログラミングされた機械を用いた場合、様々な目的に使用することができる機械で読み取り可能なデータまたはデータアレイをコードしたデータ記憶材料を含んでもよい。本発明の有効量のバイオマーカーの測定および／またはこれらのバイオマーカーに由来する危険の得られる評価を、特に、プロセッサ、データ記憶システム（揮発性および非揮発性メモリなら

びに／または記憶素子など）、少なくとも１つの入力装置、および少なくとも１つの出力装置を含む、プログラム可能なコンピュータ上で実行するコンピュータプログラム中に実装することができる。プログラムコードを入力データに適用して、上記の機能を実施し、出力情報を生成することができる。出力情報を、当業界で公知の方法に従って、１つまたは複数の出力装置に適用することができる。コンピュータは、例えば、従来設計のパーソナルコンピュータ、マイクロコンピュータ、またはワークステーションであってもよい。

【０２３４】

コンピュータシステムと通信する高レベルの手続型またはオブジェクト指向型プログラミング言語中に、それぞれのプログラムを実装することができる。しかしながら、プログラムを、必要に応じて、アセンブリまたはマシン言語中に実装することができる。言語は、コンパイラ型言語またはインタープリタ型言語であってもよい。それぞれのそのようなコンピュータプログラムを、記憶媒体または装置がコンピュータにより読み取られ、本明細書に記載の手順を実施する時にコンピュータを構成し、動作させるために、一般的な、または特殊な目的のプログラム可能なコンピュータにより読み取り可能な記憶媒体または装置（例えば、ＲＯＭもしくは磁気ディスクもしくは本開示の他の場所に定義される他のもの）上に保存することができる。また、本発明のいくつかの態様において用いられる健康関連データ管理システムを、コンピュータプログラムと共に構成された、コンピュータで読み取り可能な記憶媒体として実装することを考慮してもよく、そのように構成された記憶媒体は、コンピュータに、特定の、および所定の様式で動作して、本明細書に記載される様々な機能を実施させる。

【０２３５】

本発明の決定因子を、そのいくつかの実施形態においては、感染を有さない対象の「参照決定因子プロファイル」を生成するために用いることができる。本明細書に開示される決定因子を用いて、感染を有する対象から取得された「対象決定因子プロファイル」を生成することもできる。対象決定因子プロファイルを、参照決定因子プロファイルと比較して、感染を有する対象を診断または同定することができる。様々な感染型の対象決定因子プロファイルを比較して、感染型を診断または同定することができる。本発明の参照および対象決定因子プロファイルを、そのいくつかの実施形態においては、限定されるものではないが、特に、ＶＣＲにより読み取り可能なものなどのアナログテープ、ＣＤ－ＲＯＭ、ＤＶＤ－ＲＯＭ、ＵＳＢフラッシュ媒体などの機械で読み取り可能な媒体中に含有させることができる。また、そのような機械で読み取り可能な媒体は、限定されるものではないが、臨床パラメータの測定値および伝統的な実験室危険因子などのさらなる試験結果を含有してもよい。あるいは、またはさらに、機械で読み取り可能な媒体は、病歴および任意の関連する家族歴などの対象情報を含んでもよい。機械で読み取り可能な媒体はまた、他の疾患－危険アルゴリズムに関する情報および本明細書に記載のものなどの計算された指標を含有してもよい。

【０２３６】

本発明の性能および精度尺度

本発明の性能ならびにかくして、絶対的および相対的臨床有用性を、上記のような複数の方法で評価することができる。性能の様々な評価のうち、本発明のいくつかの態様は、臨床診断および予後診断における精度を提供することが意図される。診断または予後試験、アッセイ、または方法の精度は、対象が決定因子のレベルにおいて「有意な変化」（例えば、臨床的に有意および診断的に有意）を有するかどうかに基づいて、感染を有する対象間を識別する試験、アッセイ、または方法の能力に関する。「有効量」とは、好適な数の決定因子（１つまたは複数であってもよい）の測定値が、その決定因子に関する所定のカットオフ点（または閾値）とは異なる「有意な変化」（例えば、決定因子の発現または活性のレベル）をもたらし、従って、対象が、決定因子が決定因子である感染を有することを示すことを意味する。決定因子のレベルの差異は、統計的に有意であるのが好ましい。以下に記載のように、また本発明を限定するものではないが、統計的有意差、かくして、好ましい分析、診断、および臨床精度の達成には、統計的に有意な決定因子指標を達成

するためにパネル中で一緒に用いられ、数学的アルゴリズムと組み合わされるいくつかの決定因子の組合せが必要であり得る。

【０２３７】

疾患状態の分類的診断において、試験（またはアッセイ）の切点または閾値の変化は通常、感度および特異度を変化させるが、定性的に逆相関する。従って、対象の状態を評価するための提唱される医学的検査、アッセイ、または方法の精度および有用性の評価においては、感度および特異度は切点の範囲にわたって有意に変化し得るため、感度と特異度の両方を常に考慮し、どの切点が報告される感度および特異度であるかに気を配るべきである。これを達成するための１つの方法は、感度と特異度の両方に依存するＭＣＣ測定基準を用いることによる。全ての可能性のある切点値を包含する、ＡＵＣなどの統計値の使用が、本発明のいくつかの態様を用いる場合の最も分類危険尺度にとって好ましいが、連続危険尺度については、観察される結果または他の至適基準に対する適合度および較正の統計値が好ましい。

【０２３８】

所定のレベルの予測性とは、前記方法が許容されるレベルの臨床または診断精度を提供することを意味する。そのような統計値を用いれば、「許容される程度の診断精度」は、ＡＵＣ（試験またはアッセイのＲＯＣ曲線下面積）が少なくとも０．６０、望ましくは少なくとも０．６５、より望ましくは少なくとも０．７０、好ましくは少なくとも０．７５、より好ましくは少なくとも０．８０、および最も好ましくは少なくとも０．８５である試験またはアッセイ（それにより、感染型の存在を示す、決定因子の臨床的に意義のある存在を決定するための本発明のいくつかの態様において用いられる試験など）と本明細書で定義される。

【０２３９】

「非常に高い程度の診断精度」とは、ＡＵＣ（試験またはアッセイのＲＯＣ曲線下面積）が少なくとも０．７５、０．８０、望ましくは０．８５、より望ましくは少なくとも０．８７５、好ましくは少なくとも０．９０、より好ましくは少なくとも０．９２５、および最も好ましくは少なくとも０．９５である試験またはアッセイを意味する。

【０２４０】

あるいは、前記方法は、少なくとも７５％の全精度、より好ましくは８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％以上の全精度で感染の存在もしくは非存在または治療に対する応答を予測する。

【０２４１】

あるいは、前記方法は、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９または１．０よりも大きいＭＣＣで感染の存在もしくは非存在または治療に対する応答を予測する。

【０２４２】

任意の試験の予測値は、試験の感度および特異度、ならびに試験される集団における状態の有病率に依存する。ベイズの定理に基づくこの観念は、スクリーニングされる状態が個体または集団中に存在する可能性が高いほど（試験前確率）、陽性試験の妥当性が高くなり、結果が真陽性である可能性が高くなることを提供する。かくして、状態が存在する可能性が低い任意の集団における試験を用いることに関する問題は、陽性の結果が限定された値を有する（すなわち、偽陽性である可能性がより高い）ことである。同様に、非常に危険性が高い集団においては、陰性の試験結果は、偽陰性である可能性がより高い。

【０２４３】

結果として、ＲＯＣおよびＡＵＣは、低い疾患有病率の試験集団（１年あたり１％未満の出現率（発生率）、または特定の計画対象期間にわたる１０％未満の累積有病率を有する者と定義される）における試験の臨床有用性に関して誤誘導し得る。

【０２４４】

健康経済効用関数は、それぞれに関する臨床的および経済的価値の実際の尺度に基づいて潜在的な分類試験結果を加重することからなる、所与の試験の性能および臨床的価値を

測定するためのさらに別の手段である。健康経済効用関数は試験される対象の正確な分類の利益および誤分類の費用に経済的価値を特異的に割り当てるため、健康経済性能は精度と密接に関連する。性能尺度として、試験の目標価格を超えて（試験費用の前に）試験あたりの健康経済的価値の増加をもたらす性能レベルを達成するための試験を必要とすることは珍しいことではない。

【０２４５】

一般に、治療的使用のための閾値が未だ確立されていない場合、または疾患前の診断のための至適基準が存在しない場合に、疾患分類が関連する医師会および医療実務によって明確に未だ定義されていない時に、診断精度を決定するための代替的な方法が連続的尺度のために一般的に用いられる。危険性の連続的尺度、計算された指標に関する診断精度の尺度は、典型的には、予測される連続値と実際の観察値（または歴史的指標計算値）との間の曲線適合および較正に基づくものであり、R^2、Ｈｏｓｍｅｒ－ＬｅｍｅｓｈｏｗのＰ値統計値および信頼区間などの尺度を利用する。Ｇｅｎｏｍｉｃ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｉｎｃ．（Ｒｅｄｗｏｏｄ　Ｃｉｔｙ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）により市販されている将来の乳がん再発の危険性に関する検査におけるように、歴史的な観察されたコホートの予測に基づく信頼区間（通常、９０％または９５％ＣＩ）などの、そのようなアルゴリズムを用いて予測値が報告されるのは珍しいことではない。

【０２４６】

一般に、診断精度の程度、すなわち、ＲＯＣ曲線上の切点を定義すること、許容されるＡＵＣ値を定義すること、および本発明の有効量の決定因子を構成するものの相対濃度における許容範囲を決定することにより、当業者であれば、所定のレベルの予測性および性能で対象を同定、診断、または予後診断するために決定因子を用いることができる。

【０２４７】

さらに、他の列挙されていないバイオマーカーも、決定因子と非常に高度に相関しているであろう（本出願の目的のために、任意の２つの変数が０．５以上の決定係数（R^2）を有する場合、それらを「非常に高度に相関する」と考えることができる）。本発明のいくつかの態様は、上記の決定因子に対するそのような機能的および統計的等価物を包含する。さらに、そのようなさらなる決定因子の統計的有用性は、複数のバイオマーカー間の相互相関に実質的に依存し、基礎となる生物学の意味を詳述するためには、任意の新しいバイオマーカーがパネル内で操作するのに必要とされることが多い。

【０２４８】

１つまたは複数の列挙された決定因子を、そのいくつかの実施形態においては、本発明の実施において検出することができる。例えば、２、３、４、５、１０、１５、２０、４０種以上の決定因子を検出することができる。

【０２４９】

いくつかの態様において、本明細書に列挙される全ての決定因子を検出することができる。決定因子の数を検出することができる好ましい範囲は、１と、特に、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、または４０との間から選択される任意の最小値を境界とする範囲を含む。特に好ましい範囲は、２～５、２～１０、２～２０、または２～４０を含む。

【０２５０】

決定因子パネルの構築

決定因子のグループを、「決定因子－特徴」、「決定因子特徴」または「多決定因子特徴」とも呼ばれる、「パネル」中に含有させることができる。本発明の文脈内での「パネル」は、１つまたは複数の決定因子を含むバイオマーカー群（それらが決定因子、臨床パラメータ、または伝統的な実験室危険因子であるかどうか）を意味する。パネルはまた、本明細書に列挙される決定因子の選択された群と共に、存在するか、または感染と関連することが知られる、さらなるバイオマーカー、例えば、臨床パラメータ、伝統的な実験室危険因子を含んでもよい。

【０２５１】

上記のように、列挙される個々の決定因子、臨床パラメータ、および伝統的な実験室危険因子の多くは、単独で、および決定因子の複数のバイオマーカーパネルのメンバーとして用いた場合、個々の正常な対象、感染（例えば、細菌、ウイルスまたは同時感染）を有する危険性がある対象を確実に識別する際に臨床的にほとんどまたは全く有用ではなく、かくして、これらの３つの状態の間に任意の対象を分類する際に単独で確実に用いることはできない。十分な検出力がある研究において一般的に起こるように、これらの集団のそれぞれにおけるその平均測定値に統計的有意差がある場合でも、そのようなバイオマーカーは個々の対象に対するその適用性が限られており、その対象のための診断的または予後的予測にはほとんど寄与しない。統計的有意性の一般的な尺度は、ある観察が偶然のみによって生じる確率を示すｐ値であり、好ましくは、そのようなｐ値は０．０５以下であり、これは対象となる観察が偶然によって生じたことが５％以下の偶然であることを表す。そのようなｐ値は、実施される研究の検出力に有意に依存する。

【０２５２】

この個々の決定因子の性能、および伝統的な臨床パラメータのみといくつかの伝統的な実験室危険因子とを組み合わせる式の一般的性能にも拘らず、本発明者らは、２つ以上の決定因子のある特定の組合せを、１つまたは複数の生理的または生物学的経路に関与することが知られる決定因子の組合せを含む多バイオマーカーパネルとして用いることもできること、ならびにそのような情報を組み合わせて、個々の決定因子のものを超えて組合せの性能特徴を組み合わせる、および多くの場合、延長する、統計分類アルゴリズムその他などの、様々な式の使用を介して臨床的に有用にすることができることに気付いた。これらの特定の組合せは、許容されるレベルの診断精度を示し、複数の決定因子に由来する十分な情報が訓練した式において組み合わされた場合、それらはある集団から別の集団に輸送可能な高レベルの診断精度を確実に達成することが多い。

【０２５３】

２つのあまり特異的でないか、または性能が低い決定因子を、意図される適応症の新規でより有用な組合せにどのように組み合わせるかの一般的な概念は、本発明のいくつかの実施形態の重要な態様である。複数のバイオマーカーは、適切な数学的および臨床的アルゴリズムを用いた場合に個々の成分よりも良好な性能を得ることができる；これは、感度と特異度の両方において明らかであることが多く、より高いＡＵＣまたはＭＣＣをもたらす。第２に、新しい式を通して改善されたレベルの感度または特異度を達成するために必要であるような、存在するバイオマーカー中に新しい気付かれていない情報が存在することが多い。この隠された情報は、それ自体は次善の臨床性能を有すると一般的に見なされるバイオマーカーについても当てはまることがある。事実、単独で測定された単一のバイオマーカーに関する高い偽陽性率に関する次善の性能は、いくつかの重要な追加情報、第２のバイオマーカーおよび数式との組合せなくしては説明することができない情報がバイオマーカーの結果に含まれることを明確に示すものである。

【０２５４】

当業界で公知のいくつかの統計アルゴリズムおよびモデリングアルゴリズムを用いて、決定因子の選択を援助し、これらの選択を組み合わせるアルゴリズムを最適化することができる。因子および相互バイオマーカー相関／共分散分析などの統計ツールにより、パネル構築に対するより合理的な手法が可能になる。決定因子間の標準化ユークリッド距離を示す数的クラスタリングおよび分類木を、有利に用いることができる。特に、経路または生理的機能にわたるその参画に基づく個々の決定因子の選択に基づいて合理的な手法であるため、そのような統計分類技術の経路情報に基づく播種（Ｐａｔｈｗａｙ　ｉｎｆｏｒｍｅｄ　ｓｅｅｄｉｎｇ）を用いてもよい。

【０２５５】

最終的には、統計分類アルゴリズムなどの式を直接用いて、決定因子を選択し、複数の決定因子から得た結果を単一の指標に組み合わせるのに必要な最適な式を生成、訓練することができる。しばしば、前進選択（ゼロの可能性の説明パラメータに由来する）および後退選択（全ての利用可能な可能性の説明パラメータ）などの技術が用いられ、ＡＩＣま

たはＢＩＣなどの情報基準が、パネルの性能および診断精度と、用いられる決定因子の数とのトレードオフを定量するために用いられる。前進または後退選択されたパネル上の個々の決定因子の位置は、アルゴリズムの増分情報内容のその提供と密接に関連し、従って寄与の順序はパネル中の他の構成要素である決定因子に高度に依存する。

【０２５６】

臨床アルゴリズムの構築

任意の式を用いて、決定因子結果を本発明の実施において有用な指標中に組み合わせることができる。上記に示されるように、限定されるものではないが、そのような指標は、特に、様々な他の適応症、ある疾患状態から別の疾患状態への転換の確率、可能性、絶対的もしくは相対的危険性、時間もしくは速度を示すか、または感染の将来のバイオマーカー測定の予測を行うことができる。これは、特定の期間または計画対象期間、もしくは残存する生涯の危険に関するものであってもよく、または単に別の参照対象集団と比較した指標として提供してもよい。

【０２５７】

様々な好ましい式が本明細書に記載されるが、本明細書および上記の定義に記載のものを超えるいくつかの他のモデルおよび式型が当業者には周知である。用いられる実際のモデル型または式は、それ自体、訓練集団におけるその結果に特徴的な性能および診断精度に基づいて潜在的なモデルの分野から選択することができる。式自体の仕様は、関連する訓練集団における決定因子の結果から一般的に誘導することができる。いくつかの使用の中でも特に、そのような式は、１つもしくは複数の決定因子入力から誘導される特徴空間を、対象クラスのセットにマッピングする（例えば、感染を有する、正常として対象のクラス会員を予測するのに有用である）、ベイズ的アプローチを用いて危険性の確率関数の見積もりを誘導する、またはクラス条件確率を見積もった後、ベイズの規則を用いて以前の事例におけるようにクラス確率関数を生成することを意図するものであってもよい。

【０２５８】

好ましい式は、幅広いクラスの統計分類アルゴリズム、および特に、判別分析の使用を含む。判別分析の目標は、予め同定されたセットの特徴からクラス会員を予測することである。線形判別分析（ＬＤＡ）の場合、いくつかの基準により群間の分離を最大化する特徴の線形結合が同定される。特徴を、異なる閾値を含むｅｉｇｅｎｇｅｎｅに基づく手法を用いるＬＤＡ（ＥＬＤＡ）または多変量分散分析（ＭＡＮＯＶＡ）に基づくステッピングアルゴリズムのために同定することができる。Ｈｏｔｅｌｌｉｎｇ－Ｌａｗｌｅｙの統計値に基づいて分離しない確率を最小化する前進、後退、および段階的アルゴリズムを実施することができる。

【０２５９】

Ｅｉｇｅｎｇｅｎｅに基づく線形判別分析（ＥＬＤＡ）は、Shen et al. (2006)により開発された特徴選択技術である。この式は、最も重要な固有ベクトルと関連する特徴を同定するための改変固有分析を用いて多変量フレームワーク中の特徴（例えば、バイオマーカー）を選択する。「重要な」は、いくつかの閾値に対して分類しようとする試料間の差異の最も多い相違を説明する固有ベクトルと定義される。

【０２６０】

サポートベクターマシン（ＳＶＭ）は、２つのクラスを分離する超平面を見出そうとする分類式である。この超平面は、サポートベクター、超平面から離れた正確に限界距離であるデータ点を含む。分離超平面がデータの現在の次元に存在しない起こり得る事象においては、次元性は、元の変数の非線形関数を取ることにより、データをより大きい次元に投影することにより大きく拡張される（Venables and Ripley, 2002）。必要ではないが、ＳＶＭのために特徴を濾過することにより、予測が改善されることが多い。特徴（例えば、バイオマーカー）を、最良の一変量特徴を選択するための非パラメータＫｒｕｓｋａｌ－Ｗａｌｌｉｓ（ＫＷ）検定を用いてサポートベクターマシンのために同定することができる。ランダムフォレスト（ＲＦ、Breiman, 2001）または再帰分割（ＲＰＡＲＴ、Breiman et al., 1984）を別々に、または組み合わせて用いて、最も重要であるバイオマー

カー組合せを同定することもできる。ＫＷとＲＦは両方とも、いくつかの特徴を全部から選択することを要する。ＲＰＡＲＴは、利用可能なバイオマーカーのサブセットを用いて単一分類木を作出する。

【０２６１】

予測式に提示する前に、より価値ある形態の情報に個々の決定因子測定の結果を予備処理するために、他の式を用いることができる。中でも注目すべきは、集団の平均値などを参照して、正常または他の分布位置として、対数関数またはロジスティック関数などの一般的な数的変換を用いる、バイオマーカー結果の正規化などが全て当業者には周知である。特に対象となるのは、年齢、症状からの時間、性別、民族、または性別などの臨床－決定因子に基づく正規化のセットであり、クラス内の対象に対してのみ、または入力として臨床－決定因子を連続的に組み合わせて、特定の式が用いられる。他の場合、分析物に基づくバイオマーカーを、算出された変数中で組み合わせた後、式に提示される。

【０２６２】

潜在的に正規化される１人の対象の個々のパラメータ値に加えて、全ての対象、または任意の公知のクラスの対象に関する全体的な予測式を、それ自体、非特許文献１１に概略された技術、または他の類似する正規化および再較正技術に従って、集団の予測される有病率および平均バイオマーカーパラメータ値に関する調整に基づいて再較正またはさもなければ調整することができる。そのような疫学的調整統計値を、機械で読み取り可能であるモデルに提示された過去のデータの登録により、またはさもなければ、場合によっては保存された試料の回顧的問い合わせもしくはそのようなパラメータおよび統計値の歴史的研究の参照により、連続的に捕捉、確認、改善およびアップデートすることができる。式の再較正または他の調整の対象であり得るさらなる例としては、オッズ比の限界に関するPepe, M.S. et al, 2004、ＲＯＣ曲線に関するCook, N.R., 2007による研究において用いられる統計値が挙げられる。最後に、分類子式自体の数的結果を、実際の臨床集団および研究結果および観察される評価項目に対するその参照により処理後に変換して、絶対的危険性を較正し、分類子または危険式の数的結果の変化に関する信頼区間を提供することができる。

【０２６３】

いくつかの決定因子は、患者年齢に依存する傾向を示してもよい（例えば、集団基準値は年齢の関数として上昇または低下してもよい）。当業者であれば、年齢関連差異を調整するために「年齢依存的正規化または層別化」スキームを用いることができる。稼働年齢依存的正規化または層別化を用いて、異なる感染型間を区別するために決定因子の精度を改善することができる。例えば、当業者であれば、それぞれの決定因子の集団平均レベルを年齢の関数として適合させる関数を生成し、それを用いて異なる年齢にわたる個々の対象レベルの決定因子を正規化することができる。別の例は、年齢に従って対象を層別化し、それぞれの年齢群について独立に年齢特異的閾値または指標値を決定することである。

【０２６４】

決定因子の測定

決定因子のレベルまたは量の実際の測定値を、当業界で公知の任意の方法を用いてタンパク質またはポリペプチドレベルで決定することができる。例えば、本明細書に記載の遺伝子産物によりコードされるポリペプチドのレベル、またはその細胞内局在化もしくは活性を測定することによる。そのような方法は、当業界で周知であり、例えば、タンパク質に対する抗体、アプタマーまたは分子インプリントに基づく免疫アッセイが挙げられる。タンパク質またはその活性の検出／定量のために任意の生物学的材料を用いることができる。あるいは、好適な方法を選択して、分析されるそれぞれのタンパク質の活性に従ってマーカー遺伝子によりコードされるタンパク質の活性を決定することができる。

【０２６５】

決定因子タンパク質、ポリペプチド、突然変異、およびその多型を、任意の好適な様式で検出することができるが、典型的には、対象に由来する試料を、決定因子タンパク質、ポリペプチド、突然変異、多型、または翻訳後改変付加（例えば、炭水化物）に結合する

抗体と接触させた後、反応生成物の存在または非存在を検出することにより検出する。抗体は、上記で詳細に考察されたモノクローナル、ポリクローナル、キメラ、または前記の断片であってもよく、反応生成物を検出するステップを、任意の好適な免疫アッセイを用いて実行することができる。対象に由来する試料は、典型的には、上記の生物学的試料であり、上記方法を行うために用いられる生物学的試料と同じ試料であってもよい。

【０２６６】

本発明のいくつかの実施形態に従って実行される免疫アッセイは、同種アッセイまたは異種アッセイであってもよい。同種アッセイにおいては、免疫反応は通常、特異的抗体（例えば、抗決定因子タンパク質抗体）、標識分析物、および対象となる試料を含む。標識から生じるシグナルは、標識分析物への抗体の結合時に直接的または間接的に改変される。免疫反応とその程度の検出は両方とも、均一な溶液中で実行することができる。用いることができる免疫化学的標識としては、フリーラジカル、放射性同位体、蛍光染料、酵素、バクテリオファージ、またはコエンザイムが挙げられる。

【０２６７】

異種アッセイ手法においては、試薬は通常、試料、抗体、および検出可能なシグナルを生成させるための手段である。上記の試料を用いることができる。抗体を、ビーズ（プロテインＡおよびプロテインＧアガロースビーズなど）、プレートまたはスライドなどの支持体上に固定し、液相中に抗原を含有すると疑われる標本と接触させることができる。次いで、支持体を液相から分離し、支持体相または液相のいずれかを、そのようなシグナルを生成させるための手段を用いて検出可能なシグナルについて検査する。シグナルは、試料中の分析物の存在に比例する。検出可能なシグナルを生成させるための手段としては、放射性標識、蛍光標識、または酵素標識の使用が挙げられる。例えば、検出される抗原が第２の結合部位を含有する場合、その部位に結合する抗体を、検出可能な基にコンジュゲートさせ、分離ステップの前に液相反応溶液に添加することができる。固相支持体上の検出可能な基の存在は、試験試料中の抗原の存在を示す。好適な免疫アッセイの例は、オリゴヌクレオチド、免疫ブロッティング、免疫蛍光法、免疫沈降、化学発光法、電気化学発光（ＥＣＬ）または酵素結合免疫アッセイである。

【０２６８】

当業者であれば、本明細書に開示される方法を実行するのに有用であり得るいくつかの特異的免疫アッセイ形式およびその変形に精通しているであろう。一般的には、非特許文献１２を参照されたい；また、Skold et al.の表題「Methods for Modulating Ligand-Receptor Interactions and their Application」の特許文献５、Forrest et al.の表題「Immunoassay of Antigens」の特許文献６、David et al.の表題「Immunometric Assays Using Monoclonal Antibodies」の特許文献７、Litman et al.の表題「Macromolecular Environment Control in Specific Receptor Assays」の特許文献８、Maggio et al.の表題「Reagents and Method Employing Channeling」の特許文献９、Boguslaski et al.の表題「Heterogenous Specific Binding Assay Employing a Coenzyme as Label」の特許文献１０も参照されたい。決定因子を、フローサイトメトリーを用いて抗体を用いて検出することもできる。当業者であれば、本明細書に開示される方法を実行するのに有用であり得るフローサイトメトリー技術に精通しているであろう（Shapiro 2005）。これらのものとしては、限定されるものではないが、サイトカインビーズアレイ（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ）およびＬｕｍｉｎｅｘ技術が挙げられる。

【０２６９】

受動的結合などの公知の技術に従って、診断アッセイにとって好適な固相支持体（例えば、プロテインＡまたはプロテインＧアガロースなどのビーズ、ミクロスフェア、プレート、ラテックスまたはポリスチレンなどの材料から形成されるスライドまたはウェル）に、抗体をコンジュゲートさせることができる。同様に、本明細書に記載の抗体を、公知の技術に従って、放射性標識（例えば、^{35}Ｓ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ）、酵素標識（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ）、および蛍光標識（例えば、フルオレセイン、Ａｌｅｘａ、緑色蛍光タンパク質、ローダミン）などの検出可能な標識

または基にコンジュゲートさせることができる。

【０２７０】

抗体はまた、チロシンリン酸化、トレオニンリン酸化、セリンリン酸化、グリコシル化（例えば、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ）などの、決定因子タンパク質、ポリペプチド、突然変異、および多型の翻訳後改変を検出するためにも有用であり得る。そのような抗体は、あるタンパク質または対象となるタンパク質中のリン酸化されたアミノ酸を特異的に検出し、本明細書に記載の免疫ブロッティング、免疫蛍光、およびＥＬＩＳＡアッセイにおいて用いることができる。これらの抗体は当業者には周知であり、商業的に入手可能である。また、翻訳後改変を、反射体マトリックス支援レーザー脱離イオン化－飛行時間質量分析計（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）における準安定イオンを用いて決定することもできる（Wirth U. and Muller D. 2002）。

【０２７１】

酵素活性を有することが知られる決定因子－タンパク質、ポリペプチド、突然変異、および多型については、当業界で公知の酵素アッセイを用いてｉｎ　ｖｉｔｒｏでその活性を決定することができる。そのようなアッセイとしては、限定されるものではないが、特に、キナーゼアッセイ、ホスファターゼアッセイ、リダクターゼアッセイが挙げられる。酵素活性の速度の調節を、Ｈｉｌｌプロット、Ｍｉｃｈａｅｌｉｓ－Ｍｅｎｔｅｎ式、Ｌｉｎｅｗｅａｖｅｒ－Ｂｕｒｋ分析などの線形回帰プロット、およびＳｃａｔｃｈａｒｄプロットなどの公知のアルゴリズムを用いて速度定数K_Mを測定することにより決定することができる。

【０２７２】

用語「代謝物」は、生物分子（例えば、タンパク質、核酸、炭水化物、または脂質）のプロセッシング、切断または消費により産生される任意の化合物などの、代謝プロセスの任意の化学的または生化学的産物を含む。代謝物を、屈折率分光法（ＲＩ）、紫外線分光法（ＵＶ）、蛍光分析、放射化学分析、近赤外分光法（近ＩＲ）、核磁気共鳴分光法（ＮＭＲ）、光散乱分析（ＬＳ）、質量分析、熱分解質量分析、比濁法、分散ラマン分光法、質量分析と組み合わせたガスクロマトグラフィー、質量分析と組み合わせた液体クロマトグラフィー、質量分析と組み合わせたマトリックス支援レーザー脱離イオン化－飛行時間（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）、質量分析と組み合わせたイオンスプレー分光法、キャピラリー電気泳動、ＮＭＲおよびＩＲ検出などの、当業者には公知の様々な方法で検出することができる。これに関連して、上記の検出方法、または当業者には公知の他の方法を用いて、他の決定因子分析物を測定することができる。例えば、循環カルシウムイオン（Ca^{2+}）を、特に、ポリ－アミノカルボン酸、Ｆｌｕｏシリーズ、Ｆｕｒａ－２Ａ、Ｒｈｏｄ－２、レシオメトリックカルシウムインジケータＩｎｄｏ－１などの蛍光染料を用いて試料中で検出することができる。同様に、他の決定因子代謝物を、そのような代謝物を検出するように特異的に設計または調整された試薬を用いて検出することができる。

【０２７３】

キット

本発明のいくつかの態様は、キットの形態で一緒に包装された決定因子－検出試薬、または抗体も含む。キットは、個別の容器中に、抗体（固相マトリックスに既に結合したか、もしくはそれらのマトリックスへの結合のための試薬と別々に包装された）、対照製剤（陽性および／もしくは陰性）、および／または特に、フルオレセイン、緑色蛍光タンパク質、ローダミン、シアニン染料、Ａｌｅｘａ染料、ルシフェラーゼ、放射性標識などの検出可能な標識を含有してもよい。アッセイを実行するための説明書（例えば、文書、テープ、ＶＣＲ、ＣＤ－ＲＯＭなど）をキット中に含有させてもよい。アッセイは、例えば、当業界で公知のサンドイッチＥＬＩＳＡの形態であってもよい。

【０２７４】

例えば、決定因子検出試薬を、少なくとも１つの決定因子検出部位を形成する多孔性ストリップなどの固相マトリックス上に固定することができる。多孔性ストリップの測定または検出領域は、複数の部位を含んでもよい。また、試験ストリップは陰性および／また

は陽性対照のための部位を含んでもよい。あるいは、対照部位を、試験ストリップとは別のストリップ上に配置してもよい。場合により、異なる検出部位は、異なる量、例えば、第１の検出部位にはより大量のおよびその後の部位にはより少量の固定された検出試薬を含んでもよい。試験試料の添加時に、検出可能なシグナルを示す部位数は、試料中に存在する決定因子の量の量的な指示を提供する。検出部位は、任意の好適に検出可能な形状で構成してもよく、典型的には、試験ストリップの幅に広がる棒または点の形状にある。

【０２７５】

決定因子の検出のための抗体の好適な供給源としては、例えば、Ａｂａｚｙｍｅ、Ａｂｎｏｖａ、ＡｓｓａｙＰｒｏ、Ａｆｆｉｎｉｔｙ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ、ＡｎｔｉｂｏｄｙＳｈｏｐ、Ａｖｉｖａ ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、Ｂｉｏｇｅｎｅｓｉｓ、Ｂｉｏｓｅｎｓｅ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ、Ｃｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｃｈｅｍｉｃｏｎ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ、Ｃｈｅｍｏｋｉｎｅ、Ｃｌｏｎｔｅｃｈ、Ｃｙｔｏｌａｂ、ＤＡＫＯ、Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ ＢｉｏＳｙｓｔｅｍｓ、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｅｎｚｏ Ｂｉｏｃｈｅｍ、Ｅｕｒｏｇｅｎｔｅｃ、Ｆｕｓｉｏｎ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ、Ｇｅｎｅｓｉｓ Ｂｉｏｔｅｃｈ、ＧｌｏｂｏＺｙｍｅｓ、Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｉｍｍｕｎｏｄｅｔｅｃｔ、Ｉｍｍｕｎｏｄｉａｇｎｏｓｔｉｋ、Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｒｉｃｓ、Ｉｍｍｕｎｏｓｔａｒ、Ｉｍｍｕｎｏｖｉｓｉｏｎ、Ｂｉｏｇｅｎｅｘ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、ＫＭＩ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、Ｋｏｍａ Ｂｉｏｔｅｃｈ、ＬａｂＦｒｏｎｔｉｅｒ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ、Ｌｅｅ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｌｉｆｅｓｃｒｅｅｎ、Ｍａｉｎｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ、Ｍｅｄｉｃｌｏｎｅ、ＭｉｃｒｏＰｈａｒｍ Ｌｔｄ．、ＭｏｄｉＱｕｅｓｔ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｎｎｏｖａｔｉｏｎｓ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ、Ｎｅｏｃｌｏｎｅ、Ｎｅｕｒｏｍｉｃｓ、Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ、Ｎｏｖｏｃａｓｔｒａ、Ｎｏｖｕｓ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ、Ｏｒｂｉｇｅｎ、Ｏｘｆｏｒｄ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、Ｐａｎｖｅｒａ、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ、Ｐｈｏｅｎｉｘ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ、Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｐｏｌｙｍｕｎ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｐｏｌｙｓｉｅｎｃｅｓ、Ｉｎｃ．、Ｐｒｏｍｅｇａ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｐｒｏｔｅｏｇｅｎｉｘ、Ｐｒｏｔｏｓ Ｉｍｍｕｎｏｒｅｓｅａｒｃｈ、ＱＥＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｉｎｃ．、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｒｅｐｌｉｇｅｎ、Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、Ｒｏｂｏｓｃｒｅｅｎ、Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、Ｓｅｉｋａｇａｋｕ Ａｍｅｒｉｃａ、Ｓｅｒｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｓｅｒｏｔｅｃ、ＳｉｇｍａＡｌｄｒｉｃｈ、ＳｔｅｍＣｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｓｙｎａｐｔｉｃ Ｓｙｓｔｅｍｓ ＧｍｂＨ、Ｔｅｃｈｎｏｐｈａｒｍ、Ｔｅｒｒａ Ｎｏｖａ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、ＴｉｔｅｒＭａｘ、Ｔｒｉｌｌｉｕｍ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、Ｕｐｓｔａｔｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、ＵＳ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ、Ｖｅｃｔｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｗａｋｏ Ｐｕｒｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ、およびＺｅｐｔｏｍｅｔｒｉｘなどの商業的に利用可能な供給源が挙げられる。しかしながら、当業者であれば、本明細書に記載の任意のポリペプチド決定因子に対する抗体を日常的に作製することができる。

【０２７６】

本発明者らは、ポリペプチド決定因子が存在する画分が、アッセイを臨床設定で実施することができる容易性に影響することに留意する。例えば、臨床設定、特に、ポイントオブケアにおいては、白血球画分内の細胞内ポリペプチドと比較して、血清または血漿画分中に存在するポリペプチドを測定することがより容易であることが多い。これは、後者が、白血球を全血試料から単離し、洗浄し、溶解する追加の実験ステップを必要とするため

である。

【０２７７】

本発明者らは、いくつかの臨床設定において、ＲＮＡよりもむしろ、ポリペプチドを測定するアッセイを適用する方がより好都合であることに留意する。特に、本発明者らは、異なる感染型において示差的に誘導されるＲＮＡレベルがポリペプチドレベルでも同じ挙動を示すとは限らないことを見出した。例えば、ＩＦＩ４４、ＩＦＩ４４ＬおよびＩＦＩ２７のｍＲＮＡは、細菌感染と比較してウイルス感染において示差的に発現されることが分かった。しかしながら、本発明者らが細菌感染した患者とウイルス感染した患者におけるそのポリペプチドレベルを測定、比較した場合、本発明者らは有意な示差的応答を観察しなかった（図３８）。

【０２７８】

「ＴＲＡＩＬを測定するためのモノクローナル抗体」の例としては、限定されるものではないが、マウス、モノクローナル（５５Ｂ７０９－３）ＩｇＧ；マウス、モノクローナル（２Ｅ５）ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（２Ｅ０５）ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（Ｍ９１２２９２）ＩｇＧ１カッパ；マウス、モノクローナル（ＩＩＩＦ６）ＩｇＧ２ｂ；マウス、モノクローナル（２Ｅ１－１Ｂ９）ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（ＲＩＫ－２）ＩｇＧ１、カッパ；マウス、モノクローナルＭ１８１　ＩｇＧ１；マウス、モノクローナルＶＩ１０Ｅ　ＩｇＧ２ｂ；マウス、モノクローナルＭＡＢ３７５　ＩｇＧ１；マウス、モノクローナルＭＡＢ６８７　ＩｇＧ１；マウス、モノクローナルＨＳ５０１　ＩｇＧ１；マウス、モノクローナルクローン７５４１１．１１マウスＩｇＧ１；マウス、モノクローナル　Ｔ８１７５－５０ＩｇＧ；マウス、モノクローナル２Ｂ２．１０８　ＩｇＧ１；マウス、モノクローナルＢ－Ｔ２４　ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル５５Ｂ７０９．３　ＩｇＧ１；マウス、モノクローナルＤ３　ＩｇＧ１；ヤギ、モノクローナルＣ１９　ＩｇＧ；ウサギ、モノクローナルＨ２５７　ＩｇＧ；マウス、モノクローナル５００－Ｍ４９　ＩｇＧ；マウス、モノクローナル０５－６０７　ＩｇＧ；マウス、モノクローナルＢ－Ｔ２４　ＩｇＧ１；ラット、モノクローナル（Ｎ２Ｂ２）、ＩｇＧ２ａ、カッパ；マウス、モノクローナル（１Ａ７－２Ｂ７）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（５５Ｂ７０９．３）、ＩｇＧおよびマウス、モノクローナルＢ－Ｓ２３＊ＩｇＧ１が挙げられる。

【０２７９】

「ＣＲＰを測定するためのモノクローナル抗体」の例としては、限定されるものではないが、マウス、モノクローナル（１０８－２Ａ２）；マウス、モノクローナル（１０８－７Ｇ４１Ｄ２）；マウス、モノクローナル（１２Ｄ－２Ｃ－３６）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（１Ｇ１）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（５Ａ９）、ＩｇＧ２ａカッパ；マウス、モノクローナル（６３Ｆ４）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（６７Ａ１）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（８Ｂ－５Ｅ）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（Ｂ８９３Ｍ）、ＩｇＧ２ｂ、ラムダ；マウス、モノクローナル（Ｃ１）、ＩｇＧ２ｂ；マウス、モノクローナル（Ｃ１１Ｆ２）、ＩｇＧ；マウス、モノクローナル（Ｃ２）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（Ｃ３）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（Ｃ４）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（Ｃ５）、ＩｇＧ２ａ；マウス、モノクローナル（Ｃ６）、ＩｇＧ２ａ；マウス、モノクローナル（Ｃ７）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（ＣＲＰ１０３）、ＩｇＧ２ｂ；マウス、モノクローナル（ＣＲＰ１１）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（ＣＲＰ１３５）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（ＣＲＰ１６９）、ＩｇＧ２ａ；マウス、モノクローナル（ＣＲＰ３０）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（ＣＲＰ３６）、ＩｇＧ２ａ；ウサギ、モノクローナル（ＥＰＲ２８３Ｙ）、ＩｇＧ；マウス、モノクローナル（ＫＴ３９）、ＩｇＧ２ｂ；マウス、モノクローナル（Ｎ－ａ）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（Ｎ１Ｇ１）、ＩｇＧ１；モノクローナル（Ｐ５Ａ９ＡＴ）；マウス、モノクローナル（Ｓ５Ｇ１）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（ＳＢ７８ｃ）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（ＳＢ７８ｄ）、ＩｇＧ１およびウサギ、モノクローナル（Ｙ２８４）、ＩｇＧが挙げられる。

【０２８０】
「ＳＡＡを測定するためのモノクローナル抗体」の例としては、限定されるものではないが、マウス、モノクローナル（ＳＡＡ１５）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（５０４）、ＩｇＧ２ｂ；マウス、モノクローナル（ＳＡＡ６）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（５８５）、ＩｇＧ２ｂ；マウス、モノクローナル（４２６）、ＩｇＧ２ｂ；マウス、モノクローナル（３８）、ＩｇＧ２ｂ；マウス、モノクローナル（１３２）、ＩｇＧ３；マウス、モノクローナル（Ｓ３－Ｆ１１）、ＩｇＭ；マウス、モノクローナル（５１３）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（２９１）、ＩｇＧ２ｂ；マウス、モノクローナル（６０７）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（１１５）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（Ｂ３３２Ａ）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（Ｂ３３６Ａ）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（Ｂ３３３Ａ）、ＩｇＧ１；ウサギ、モノクローナル（ＥＰＲ２９２７）；ウサギ、モノクローナル（ＥＰＲ４１３４）；マウス、モノクローナル（Ｒｅｕ８６－１）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（Ｒｅｕ８６－５）、ＩｇＧ１；マウス、モノクローナル（２９１）、ＩｇＧ２ｂカッパ；マウス、モノクローナル（５０４）、ＩｇＧ２ｂカッパ；マウス、モノクローナル（５８５）、ＩｇＧ２ｂカッパ；マウス、モノクローナル（Ｓ３）、ＩｇＭカッパ；マウス、モノクローナル（ｍｃ１）、ＩｇＧ２ａカッパ；マウス、モノクローナル（Ｒｅｕ　８６－２）、ＩｇＧ２ａ；マウス、モノクローナル（３Ｃ１１－２Ｃ１）、ＩｇＧ２ｂカッパおよびウサギ、モノクローナル（ＥＰＲ２９２６）、ＩｇＧが挙げられる。

【０２８１】
決定因子を測定するためのポリクローナル抗体としては、限定されるものではないが、以下のもののうちの１つまたは複数：ウサギ、ヤギ、ヒツジ、ニワトリ、アヒル、モルモット、マウス、ロバ、ラクダ、ラットおよびウマの能動免疫化により血清から産生された抗体が挙げられる。

【０２８２】
検出剤の例としては、限定されるものではないが、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、Ｆａｂ、ｓＶＨ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、環状ペプチド、ハプタマー、単一ドメイン抗体、Ｆａｂ断片、一本鎖可変断片、アフィボディ分子、アフィリン、ナノフィチン、アンチカリン、アビマー、ＤＡＲＰｉｎ、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、フィノマーおよびモノボディが挙げられる。

【実施例】

【０２８３】
（実施例１）
一般的方法
臨床試験の概説
本発明者らは、多施設、観測的、前向き臨床試験を実施したが、その目標は、ウイルスおよび細菌疾患を有する患者の迅速で正確な診断のために決定因子－特徴を開発および試験することであった。本発明者らは、合計６５５人の患者を募集し、そのうち６０９人が感染症を疑われ、４６人が非感染症を有していた（対照群）。試験は、イスラエルのＢｎａｉ　Ｚｉｏｎ　ａｎｄ　Ｈｉｌｌｅｌ　Ｙａｆｆｅ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｃｅｎｔｅｒの治験審査委員会（ＩＲＢ）により認可されたものであり、患者は２０１０年から２０１２年まで募集された。

【０２８４】
試験ワークフローの概説を図１に記載する。簡単に述べると、データ可採電子症例報告書（ｅＣＲＦ）を用いて、各患者の臨床調査、病歴、微生物、放射線、および実験室データを記録した（ｅＣＲＦ記録は患者匿名性を保護するように設計された）。臨床症候群に基づいて、以下の試料のうちの１つまたは複数を、徹底的な微生物的および分子的調査に送った：血液、尿、糞便、唾、脳脊髄液（ＣＳＦ）、および鼻腔用綿棒。培養物、血清学、抗原アッセイ、および多重ＰＣＲ法の複合的適用により、感染症が疑われる患者のコホートにおいて合計４４の異なる病原体株が同定された。診断（細菌、ウイルス、混合、非感染、および不確定）を、少なくとも３人の専門家のパネル（病院の主治医、２人の独立

した上位の感染症専門医［ＩＤＥ］、および患者が１８歳以下であった場合、上位の小児科医）により、専門家パネルのコンセンサスまたは多数決に基づいて決定し、ｅＣＲＦに記録した。さらに、本発明者らは、これらの患者から引き出された血液中の５７０の異なる分析物バイオマーカー（例えば、タンパク質および代謝物）のレベルを定量した（いくつかのタンパク質は試料容量の制約のための患者のサブセットにおいてのみ測定された）。本発明者らは、各患者に関するｅＣＲＦに含有される全てのデータを含むデータベースを構築した（すなわち、数百の数値的および分類的特徴ならびにバイオマーカー生化学的測定値）。次いで、このデータベースを用いて、決定因子－特徴を開発および試験した。

【０２８５】

試験対象患者基準

少なくとも１カ月齢であり、インフォームドコンセントに署名する意思があった患者（対象または法的保護者）が含有にとって適格であった。感染症および非感染症群については、さらなる試験対象患者基準を満たさなければならなかった。これらのものは、

・感染症群：
－ピーク発熱＞３７．５℃
－急性感染症の臨床上の疑い
－症状の期間≦１０日
・非感染症対照群：
－非感染症の臨床上の疑い

を含んでいた。

【０２８６】

試験除外基準

以下の基準を満たした患者は、試験から除外された：

・直近２週間における急性感染症の別の発現の証拠
・先天性免疫不全（ＣＩＤ）の診断
・免疫抑制療法、例えば、
－活性化学療法
－移植後薬物
－高用量ステロイド（４０ｍｇ／日を超えるプレドニゾンまたは等価物）
－活性放射線療法
－モノクローナル抗体、静脈内免疫グロブリン（ＩＶＩＧ）、シクロスポリン、および抗腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）剤などの免疫調節剤／抑制剤

などを用いる現在の処置

・免疫刺激剤、例えば、
－インターロイキン（ＩＬ）－２
－顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）または顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）
－インターフェロン（全ての種類）

などを用いる現在の処置

・活性血液悪性腫瘍（例えば、慢性リンパ球性白血病［ＣＬＬ］）
・骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）または骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）の診断
・ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）－１、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、またはＣ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）感染の証明または疑い。

【０２８７】

登録プロセス

インフォームドコンセントに署名した後、各患者は以下の手順を受けた：

・身体検査および基準変数の記録、例えば、
－層：性別、年齢、誕生日、募集日、募集場所など
－病歴：主訴、背景疾患、慢性的に投与されている薬物、症状開始の時間、最大発熱など

－身体検査：指示された身体検査、脈拍、聴診、咽頭検査、皮膚発疹、リンパ節腫脹スクリーニングなど
－疾患特異的変数（例えば、下気道感染［ＬＲＴＩ］が疑われる場合の胸部Ｘ線、尿路感染［ＵＴＩ］が疑われる場合の側腹痛）
－全血球計数（ＣＢＣ）調査、例えば、全血数、絶対好中球数（ＡＮＣ）、好中球％、リンパ球％など
・化学実験：クレアチニン、尿素、肝酵素など
・さらなる微生物調査のための鼻腔用綿棒を用いる上気道のサンプリング
・臨床症状に基づく試料採取（例えば、ＵＴＩが疑われる患者における尿培養物、胃腸炎が疑われる患者における糞便サンプリング）
・ＭｅＭｅｄ　ｌａｂｓにおける分析物バイオマーカー測定のための血液サンプリング：２～６ｍｌの末梢静脈血を、ＥＤＴＡを含有するＣＢＣチューブ中に採取した。次いで、血液を４℃で１～４時間保存した。

【０２８８】
登録の３０日後、疾患経過および処置に対する応答、ならびに登録日には入手可能ではなかった臨床的、放射線学的、実験室的、および微生物学的結果などの詳細をｅＣＲＦ上に記録した。

【０２８９】
微生物学的および分子的試験
専門家パネルが高い信頼レベルで最終的な診断を確立することができるように、本発明者らは、西欧諸国における多くの病原体について試験することにより、徹底的な微生物学的および分子的調査を実施した。この節においては、本発明者らは微生物学的および分子的調査の概説を提供する。

【０２９０】
各患者について、本発明者らは、鼻咽頭用綿棒から得られた標本に対して、２つの最先端ＣＥ－ｉｎ　ｖｉｔｒｏ診断（ＩＶＤ）市販多重ＰＣＲアッセイを適用した：
・Ｓｅｅｐｌｅｘ（登録商標）ＲＶ１５　ＡＣＥ（ＳｅｅＧｅｎｅ　Ｌｔｄ、Ｓｅｏｕｌ、Ｋｏｒｅａ）。このアッセイは、既知の呼吸器ウイルスの大部分を検出するように設計されている（パラインフルエンザウイルス１、２、３および４、コロナウイルス２２９Ｅ／ＮＬ６３、アデノウイルスＡ／Ｂ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ボカウイルス１／２／３／４、インフルエンザウイルスＡおよびＢ、メタニューモウイルス、コロナウイルスＯＣ４３、ライノウイルスＡ／Ｂ／Ｃ、呼吸器合胞体ウイルスＡおよびＢ、ならびにエンテロウイルスなどの１５種のウイルスサブグループ）。
・Ｓｅｅｐｌｅｘ（登録商標）ＰｎｅｕｍｏＢａｃｔｅｒ　ＡＣＥ（ＳｅｅＧｅｎｅ　Ｌｔｄ、Ｓｅｏｕｌ、Ｋｏｒｅａ）。このアッセイは、６つの肺炎を引き起こす細菌を同時に検出するように設計されている（肺炎連鎖球菌［ＳＰ］、インフルエンザ菌［ＨＩ］、肺炎クラミジア［ＣＰ］、レジオネラ・ニューモフィラ［ＬＰ］、百日咳菌［ＢＰ］、および肺炎マイコプラズマ［ＭＰ］）。

【０２９１】
患者を、その疑われる臨床症状に従ってさらなる病原体について試験した（詳細については、臨床試験プロトコールを参照されたい）。例えば、
・胃腸炎を有する患者に由来する糞便試料を、１０種の病原体（ロタウイルス、アストロウイルス、腸管アデノウイルス、ノロウイルスＧＩ、ノロウイルスＧＩＩ、ビブリオ属種、赤痢菌属種、カンピロバクター属種、クロストリジウム・ディフィシレ毒素Ｂ、およびサルモネラ属種）を検出するように設計された多重ＰＣＲアッセイを用いて分析した。
・サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、ＭＰ、およびコクシエラ・ブルネティ（Ｑ熱）のための血清学的試験を、全ての臨床的に関連するサブグループにおいて行った。
・血液、尿、および糞便培養を、臨床的に関連するサブグループにおいて行った。

【０２９２】

全体として、本発明者らのプロセスは、感染症を有する患者の５０％未満において病原体を検出した。本発明者らはまた、これらの結果を用いて、異なる診断方法の収率および精度を検査し、非感染症を有する患者間の偽発見率を評価した。

【０２９３】

参照標準の作出

現在、様々な臨床症候群において細菌およびウイルス感染を決定するための単一の参照標準は存在しない。従って、本発明者らは、Ｓｔａｎｄａｒｄｓ ｆｏｒ Ｒｅｐｏｒｔｉｎｇ ｏｆ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ Ａｃｃｕｒａｃｙ（ＳＴＡＲＤ）推奨（Bossuyt et al. 2003）に従い、決定因子特徴を試験するための非常に厳格な複合参照標準を作出した。複合参照標準は、２つのステップで作出された。第１に、各患者について、本発明者らは、徹底的な調査を行った。これは、病歴、臨床症状、疾患経過、および実験室測定値の記録などの伝統的な型の診断情報、ならびに微生物学的、血清学的、および分子的調査（上記の通り）などのさらに進んだ診断情報の収集を含んでいた。次いで、本発明者らは、全ての蓄積された生の情報を少なくとも３人の専門家のパネルに与えた（成人患者［１８歳を超える年齢］については、専門家は病院の主治医および２人の独立した上位のＩＤＥを含んでいた；子供［１８歳以下の年齢］については、パネルは４人目のメンバーの専門家として上位の小児科医を含んでいた）。その情報に基づいて、専門家パネルの各メンバーは、それぞれの患者に以下の診断ラベルの１つを割り当てた：（ｉ）細菌；（ｉｉ）ウイルス；（ｉｉｉ）混合（すなわち、細菌とウイルスの同時感染）；（ｉｖ）非感染；または（ｖ）不確定。重要なことは、専門家が専門家パネル上の彼らの同僚の診断ラベルに対して見えていなかったことであった。次いで、専門家パネルの過半数によって診断を決定した。本発明者らの試験においては、上記プロセスを登録患者（ｎ＝５７５）に適用した後、コホートは、ウイルス感染を有する２４２人の患者（４２％）、細菌感染を有する２０８人の患者（３６％）、混合感染を有する３４人の患者（６％）、非感染症を有する４６人の患者（８％）、および不確定診断を有する４５人の患者（８％）（専門家パネルによって過半数には至らなかったため［全患者の６％］またはパネルが患者に「不確定」診断を割り当てたため［全患者の２％］）を含んでいた（図２）。

【０２９４】

次いで、本発明者らの専門家パネルにより割り当てられた診断ラベルを用いて、高い信頼レベルのコホートを作出した。

・過半数コホート：専門家パネルの過半数（５０％を超える）によって、患者が細菌（「細菌患者」）、ウイルス（「ウイルス患者」）、混合感染（「混合患者」）、または非感染症の診断を割り当てられた場合、患者をこのコホートに含有させた。

・コンセンサスコホート：過半数コホートのこのサブセットは、専門家パネルが診断（細菌、ウイルス、混合、または非感染症）を満場一致で割り当てた患者を含んでいた。

・明確診断コホート：コンセンサスコホートのこのサブセットは、専門家パネルによって満場一致でこれらの診断を割り当てられ、以下のさらなる基準も満たした細菌またはウイルス感染を有する患者を含んでいた。細菌患者として含有されるためには、患者は菌血症（血液培養陽性）、細菌性髄膜炎（ＣＳＦ培養陽性もしくは好中球１，０００個／μＬを超える）、腎盂腎炎（尿培養陽性および腎障害の超音波情報）、ＵＴＩ（尿培養陽性）、敗血症ショック（血液培養陽性）、蜂巣炎、または扁桃周囲膿瘍（外科的診査により証明される）を有することが必要であった（Thorn et al. 1977）。ウイルス患者として含有されるためには、患者は必須ウイルスの陽性微生物単離物を有することが必要であった。

【０２９５】

注目すべきことに、以下の実施例の表および図面において、別途明示的に記載しない限り、患者参照標準は過半数コホートに基づいて決定された。上記複合参照標準戦略は、感染症の診断の研究における推奨されるベストプラクティス指針を順守する。本明細書で報告される決定因子および決定因子－特徴性能は、この参照標準に対して分析されたものである。

【０２９６】

膜結合型または細胞内ポリペプチド決定因子の測定。全血を細胞および血漿画分に分画した後、赤血球細胞溶解バッファー（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）で処理した。次いで、白血球をリン酸緩衝生理食塩水ｐＨ７．３で３回洗浄した。膜会合型決定因子ポリペプチドのレベルを測定するために、細胞を一次抗体と共に４０分間インキュベートし、２回洗浄し、ＰＥコンジュゲート化二次抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、５７５ｎｍで放出）と共にさらに２０分間インキュベートした。細胞内決定因子ポリペプチドの場合、細胞を最初に固定し、固定および透過処理バッファーキット（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）を用いて透過処理した。固定および透過処理の後、細胞を一次抗体と共に４０分間インキュベートし、２回洗浄し、ＰＥコンジュゲート化二次抗体と共にさらに２０分間インキュベートした。ＩｇＧアイソタイプ対照を、陰性対照バックグラウンドとしてそれぞれの染色様式のために用いた。染色手順の後、ＬＳＲＩＩフローサイトメーターを用いることにより、細胞を分析した。顆粒球、単球、血小板およびリンパ球を、ＳＳＣ／ＦＳＣドットプロットを用いることにより、互いに識別した。バックグラウンドおよび特異的染色を、それぞれの特異的抗原についてリンパ球、単球および顆粒球に関して決定した。全ての細胞型の決定因子ポリペプチドレベルを合計し、白血球数で除算することにより、総白血球平均レベルを算出した。

【０２９７】

このプロトコールを用いて測定されたポリペプチド－決定因子としては、ＣＨＰ、ＣＭＰＫ２、ＣＯＲＯ１Ｃ、ＥＩＦ２ＡＫ２、ＩＳＧ１５、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＴＮ３、ＣＤ１１２、ＣＤ１３４、ＣＤ１８２、ＣＤ２３１、ＣＤ２３５Ａ、ＣＤ３３５、ＣＤ３３７、ＣＤ４５、ＣＤ４９Ｄ、ＣＤ６６Ａ／Ｃ／Ｄ／Ｅ、ＣＤ７３、ＣＤ８４、ＥＧＦＲ、ＧＰＲ１６２、ＨＬＡ－Ａ／Ｂ／Ｃ、ＩＴＧＡＭ、ＮＲＧ１、ＲＡＰ１Ｂ、ＳＥＬＩ、ＳＰＩＮＴ２、ＳＳＥＡ１、ＥＩＦ４Ｂ、ＩＦＩＴ１、ＩＦＩＴ３、ＬＯＣ２６０１０、ＭＢＯＡＴ２、ＭＸ１、ＯＡＳ２、ＲＳＡＤ２、ＡＤＩＰＯＲ１、ＣＤ１５、ＣＤ８Ａ、ＩＦＩＴＭ１、ＩＦＩＴＭ３、ＩＬ７Ｒ、ＡＲＧ１、ＡＲＰＣ２、ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ、ＢＣＡ－１、ＢＲＩ３ＢＰ、ＣＣＬ１９－ＭＩＰ３ｂ、ＣＥＳ１、ＣＯＲＯ１Ａ、ＨＥＲＣ５、ＩＦＩ６、ＩＦＩＴ３、ＫＩＡＡ００８２、ＬＩＰＴ１、ＬＲＤＤ、ＭＣＰ－２、ＰＡＲＰ９、ＰＴＥＮ、ＱＡＲＳ、ＲＡＢ１３、ＲＰＬ３４、ＳＡＲＴ３、ＴＲＩＭ２２、ＵＢＥ２Ｎ、ＸＡＦ１およびＺＢＰ１が挙げられる。

【０２９８】

ＥＬＩＳＡを用いる可溶性－決定因子の測定

ヒト血漿試料における可溶性－決定因子の濃度を決定するために、本発明者らは、標準サンドイッチＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着アッセイ）を用いた。簡単に述べると、９６穴プレートのウェルを、対象となる可溶性決定因子に特異的な捕捉抗体で被覆し、被覆バッファー（例えば、１ｘＰＢＳ）中に希釈した後、４℃で一晩インキュベートした。ウェルを洗浄バッファー（例えば、０．２％Ｔｗｅｅｎ－２０を含む１ｘＰＢＳ）で２回洗浄した後、タンパク質を含有するブロッキングバッファー（例えば、０．２％Ｔｗｅｅｎ－２０および５％無脂肪乳を含む１ｘＰＢＳ）を用いて室温で少なくとも２時間または４℃で一晩ブロックした。このステップは、アッセイのシグナルノイズ比を増大させる。次いで、ウェルを洗浄バッファーで洗浄した。タンパク質標準および血漿試料を、それぞれ、十分な濃度および希釈係数の希釈バッファー（例えば、０．２％Ｔｗｅｅｎ－２０および５％無脂肪乳を含む１ｘＰＢＳ）を用いて希釈した後、室温で２時間インキュベートした。次いで、ウェルを洗浄バッファーで３回洗浄した後、ブロッキングバッファー中に希釈した、対象となる可溶性決定因子に特異的なビオチン化検出抗体と共に、室温で少なくとも２時間インキュベートした。

【０２９９】

ウェルを洗浄バッファーで４回洗浄した後、室温で１時間、ブロッキングバッファー中に希釈したストレプトアビジン－ＨＲＰ（すなわち、西洋ワサビペルオキシダーゼ）と共にインキュベートした。ウェルを洗浄バッファーで４回洗浄した後、発色ＨＲＰ基質（例えば、ＴＭＢ；３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン）を含有する反応溶液と共

にインキュベートした。十分な発色の後、停止溶液を各ウェルに添加した。ＨＲＰ反応産物の吸光度を、ＥＬＩＳＡプレートリーダーを用いて決定した。本発明者らが上記のプロトコールを用いて測定した可溶性ポリペプチドは、Ｂ２Ｍ、ＣＨＩ３ＬＩ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＳＡＡ、ＴＲＡＩＬ、ｓＣＤ６２Ｌ、ｓＴＲＥＭ、ＩＬ１１、ＩＬ１ＲＡ、ＩＰ１０、Ｉ－ＴＡＣおよびＴＮＦＲ１を含む。

【０３００】

Ｌｕｍｉｎｅｘを用いる可溶性決定因子の測定

ヒト血漿試料中の可溶性決定因子の濃度を決定するために、本発明者らはｘＭＡＰ免疫アッセイ（Ｌｕｍｉｎｅｘ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ａｕｓｔｉｎ、Ｔｅｘ．）も用いた（プロトコールの詳細は供給業者から入手可能である）。簡単に述べると、このアッセイは、最大１００個のスペクトル的に識別可能なビーズを作出する、正確な比率の２つの蛍光染料を含浸させた５μｍのポリスチレンビーズを用いる。これらのビーズの表面は、分析物特異的抗体のための結合点として役立つカルボキシル末端で被覆されている（ビーズ１個あたり１００万と見積もられる）。標準的な免疫アッセイ原理を用いて、それぞれの標的バイオマーカーについてサンドイッチ形式または競合アッセイを行った。これは、所定の分析物濃度を用いる標準物の調製、試料の６時間のインキュベーション、次いで、フローサイトメーターによる読出しを含んでいた。２つのレーザーが：１つはその特異的ＩＤ番号について；２つ目は免疫アッセイの結果生じるフィコエリトリン（ＰＥ）シグナルの強度について、ビーズを問い合わせる。このアッセイにより、数ダースの分析物特異的ビーズの同時測定が可能になり、かくして、バイオマーカースクリーニングが可能になる。

【０３０１】

より特には、アッセイを実施する１時間以内に、標準物、抗体コンジュゲート化ビーズおよび試料を調製する。血清／血漿試料と共に行う場合、０．５ｍＬのアッセイ希釈液、または他の種類の試料については５０％のアッセイ希釈液＋５０％の血清マトリックス中で、タンパク質標準物を再構成させる。混合を避ける。アッセイに必要なウェル数を決定する。標準曲線および試料を、必要に応じて、単独で、または複数回実行してもよい。９６穴のマイクロタイタープレートを予め湿らせる。０．２ｍＬの標準洗浄溶液を、指定されたウェル中にピペットで取る。１５～３０秒待ち、真空マニホールドを用いてウェルから洗浄溶液を吸引する。分注する直前に、ビーズを３０秒間ボルテックスした後、超音波破砕水浴中で３０秒間、超音波破砕する。２５μＬの所望のビーズを各ウェルにピペットで取る。分注したら、アルミホイルで包んだプレートカバーを用いてビーズを光から保護すべきである。真空マニホールドを用いて、穏やかに減圧することにより、液体を吸引する。多重化しようとする追加の１０ｘの捕捉ビーズ濃縮液から、１ｘ捕捉ビーズ溶液を調製する。２５μＬの追加の１ｘビーズ溶液を各ウェルにピペットで取る。０．２ｍＬの標準洗浄溶液をウェルに添加する。ビーズを１５～３０秒間浸した後、真空マニホールドを用いる吸引によりウェルから標準洗浄溶液を除去する。この洗浄ステップを繰り返す。清潔なペーパータオル上にフィルタープレートの底を拭き取って、残留する液体を除去する。５０μＬのインキュベーションバッファーを各ウェルにピペットで取る。標準曲線のために指定されたウェルに、１００μＬの適切な標準希釈液をピペットで取る。試料測定のために指定されたウェルに、５０μＬのアッセイ希釈液、次いで、５０μＬの試料をピペットで取る。オービタルシェーカー上、室温で２時間、プレートをインキュベートする。振とうは、インキュベーション中にビーズを懸濁したままにするのに十分なものであるべきである（５００～６００ｒｐｍ）。このインキュベーションが終わる１０～１５分前に、ビオチン化検出抗体を調製する。２時間の捕捉ビーズインキュベーション後、真空マニホールドを用いる吸引により、ウェルから液体を除去する。０．２ｍＬの標準洗浄溶液をウェルに添加する。ビーズを１５～２０秒間浸した後、真空マニホールドを用いて吸引する。この洗浄ステップを繰り返す。清潔なペーパータオル上にフィルタープレートの底を拭き取って、残留する液体を除去する。１００μＬの調製された１ｘビオチン化検出抗体を各ウェルに添加し、オービタルシェーカー上、室温で１時間、プレートをインキュベー

トする。振とうは、インキュベーション中にビーズを懸濁したままにするのに十分なものであるべきである（５００～６００ｒｐｍ）。検出抗体インキュベーションステップが終わる１０～１５分前に、ストレプトアビジン－ＲＰＥを調製する。真空マニホールドを用いる吸引により、ウェルから液体を除去する。０．２ｍＬの標準洗浄溶液をウェルに添加する。ビーズを１５～３０秒間浸した後、真空マニホールドを用いて吸引する。この洗浄ステップを繰り返す。清潔なペーパータオルを用いてフィルタープレートの底を拭き取って、残留する液体を除去する。１００μＬの調製された１ｘストレプトアビジン－ＲＰＥを各ウェルに添加し、オービタルシェーカー上、室温で３０分間、プレートをインキュベートする。振とうは、インキュベーション中にビーズを懸濁したままにするのに十分なものであるべきである（５００～６００ｒｐｍ）。このインキュベーションステップ中に、Ｌｕｍｉｎｅｘ装置を準備する。真空マニホールドを用いる吸引により、ウェルから液体を除去する。５インチＨｇの最小圧力が必要であることに留意されたい。０．２ｍＬの標準洗浄溶液をウェルに添加することによりビーズを洗浄し、ビーズを１０秒間浸した後、真空マニホールドを用いて吸引する。この洗浄ステップをさらに２回繰り返し、合計３回の洗浄を行う。１００μＬの標準洗浄溶液を各ウェルに添加する。オービタルシェーカー（５００～６００ｒｐｍ）上でプレートを２～３分間振とうして、ビーズを再懸濁する。プレートのカバーを外す；プレートをＬｕｍｉｎｅｘ装置のＸＹプラットフォーム中に挿入し、試料を分析する。曲線適合化ソフトウェアを用いて、標準曲線から試料の濃度を決定する。４パラメータのアルゴリズムは通常、最良適合を提供する。プレートをアッセイの当日に読み取ることができない場合、それらにフタをし、蛍光強度を有意に損なうことなく次の日に読み取るために２～８℃で一晩、暗い場所で保存することができる。保存されたプレートから標準洗浄溶液を吸引し、１００μＬの新鮮な標準洗浄溶液を添加する。分析の前に２～３分間、オービタルシェーカー上にプレートを置く。本発明者らが上記のプロトコールを用いて測定した可溶性ポリペプチドは、ＢＣＡ－１、ＴＲＡＩＬ、エオタキシン、ＩＬ１ａ、ＩＰ１０、ＭＣＰおよびＶＥＧＦＲ２を含む。

【０３０２】

ＣＲＰ可溶性決定因子の測定

患者が登録された病院の化学実験室の自動免疫アッセイ装置を用いて、ＣＲＰ濃度を測定した。

【０３０３】

決定因子正規化

数的偏りを避けるために、いくつかの多パラメータモデル（ＳＶＭなど）には、そのモデルにおいて用いられる数的決定因子を同様にスケール化することが必要である。かくして、多パラメータ分析を実施する場合、本発明者らは、以下の線形正規化を用いた：各患者の決定因子レベルを、試験中の全集団にわたって算出された決定因子平均レベルで除算した。外れ値（平均±３ｘ　ｓｔｄより大きい）に起因する数的誤差を避けるために、そのような測定値を切り捨て、値平均±３ｘ　ｓｔｄを割り当てた。

【０３０４】

欠測値／打ち切り／中止の取り扱い

測定プロセスにおける技術的問題（例えば、特定の決定因子を測定するのに用いられる抗体の劣化）のため、決定因子値の欠測が生じることがある。さらに、任意の所与の患者から引き出された臨床試料の量が、決定因子の全パネルを測定するには不十分であったため、いくつかの決定因子、特に、ポリペプチド決定因子は患者のサブセットにおいてのみ測定することができた。結果として、いくらかの対象は、いくらかのその決定因子測定に関する欠測値を有し得る。これを避けるために、それぞれの決定因子または多決定因子特徴の精度を、対応する特徴における欠測値を有さない患者に関してのみ算出する。

【０３０５】

決定因子診断統計分析

個々の決定因子の分類精度および統計的有意性を、感度、特異度、ＰＰＶ、ＮＰＶ、ＭＣＣ、ＡＵＣおよびＷｉｌｃｏｘｏｎ順位和のＰ値またはｔ検定のＰ値に関して測定した

。多決定因子特徴の診断精度を、線形を用いてサポートベクターマシン（ＳＶＭ）を訓練および試験するためのｌｅａｖｅ－１０％－ｏｕｔ交差検証スキームを用いて検証した（CJC Burges, 1998）。分類精度を、単一の決定因子と同じ基準を用いて測定した。本発明者らはまた、（ｉ）ＲＢＦカーネルＳＶＭ、（ｉｉ）人工神経ネットワーク（３つのノードを有する１つの隠されたレイヤー、１つの出力ノードおよびｔａｎｓｉｇ伝達関数）、（ｉｉｉ）ナイーブベイズネットワークおよび（ｉｖ）ｋ近傍法分類アルゴリズムなどの他の多パラメータモデルを用いて分類精度を試験した。試験した決定因子組合せの多くについて、線形ＳＶＭは他のモデルと比較してＡＵＣおよびＭＣＣに関して大まかに同じ分類結果をもたらした。本発明者らは従って、線形ＳＶＭの結果のみを本明細書で報告する。

【０３０６】

（実施例２）

広く適用可能である診断解決法を容易にするために、本発明者らは高度に異種性の患者コホートに関して臨床試験を実施した

この試験において用いられる患者コホートの概要

合計６５５人の患者をこの試験のために募集したところ、５７５人の患者が登録において適格であった。上記の参照標準プロセスに基づいて、患者を５つの異なる診断群に割り当てた：ウイルス感染（患者の４２％）、細菌感染（患者の３６％）、混合感染（患者の６％）、非感染症（患者の８％）、および不確定（患者の８％）（図２）。合計すると、全登録患者の９２％が診断を割り当てられ、割合は文献に記載された限界に近づく（Clements et al. 2000、Johnstone et al. 2008、Hatipoglu et al. 2011）。

【０３０７】

決定因子特徴技術の開発および試験を、上記のように、高い信頼レベルを有する一連の患者コホートにおいて実施した（参照標準を作出する）。５７５人の登録患者のうち、５３０人が、専門家パネルの過半数によって割り当てられた診断（細菌、ウイルス、混合、または非感染症）を有していた。これらの５３０人の患者のうち、３７６人が満場一致で割り当てられたこれらの診断を有していた（すなわち、「コンセンサス」診断）。３７６人の患者のうち、１７０人の患者が上記のように決定された明確な診断を有していた。様々なコホートならびに各コホート内の細菌、ウイルス、混合、および非感染症患者の数を、図３に記載する。

【０３０８】

年齢および性別の分布

あらゆる年齢の患者を、試験に募集した。試験集団（ｎ＝５７５）は、成人（１８歳を超える）患者よりも小児（１８歳以下）患者を多く含んでいた（６０％と４０％）。年齢分布は、２０～８０歳の患者については比較的均一であり、小児患者については４歳以下にピークがあった（図４）。小児患者について観察された年齢分布は、その予想された分布と一致し、入院患者設定（例えば、救急診療部［ＥＤ］、小児科、および内科）におけるバックグラウンド分布を表す（Craig et al. 2010）。両方の性別の患者を、試験に募集した。患者集団を、性別分布に関して平衡化した（４９％の女性、５１％の男性）。

【０３０９】

単離された病原体

本発明者らは、病原体単離率を最大化するために広いパネルの微生物学的ツールを用いた。急性感染症を有する患者の５３％（５７５人の全登録患者の４９％）において、少なくとも１つの病原体が単離された。合計３３の異なる病原体が、多重ＰＣＲ、抗原検出、および血清学的調査を用いて活発に検出された。さらに１１の病原体が、標準的な培養技術または社内ＰＣＲを用いて単離された。要するに、全ての主要な病原体サブグループから４４の異なる病原体が単離された（図５Ａ）。この病原体同定率は、以前に公開された研究において報告されたものと同様であり（Cilloniz et al. 2011、Restrepo et al. 2008、Song et al. 2008、Johansson et al. 2010、Shibli et al. 2010）、全ての主要な病原体サブグループに由来する病原体を含んでいた（グラム陰性細菌、グラム陽性細菌、

非定型細菌、ＲＮＡウイルス、およびＤＮＡウイルス）。ほぼ２０％の患者において、１つより多い上記の病原体サブグループに由来する病原体が検出された（図５Ａ）。

【０３１０】

この試験において見出された病原体株は、西欧諸国における急性感染症の大部分の原因となり、インフルエンザＡ／Ｂ、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、パラインフルエンザ、大腸菌、Ａ群連鎖球菌などの重要な病原体を含んでいた。注目すべきことに、単離された病原体の分析は、病原体がいずれも優勢ではないことを示していた（図５Ｂ）。インフルエンザＡまたはＲＳＶ優勢性がないことは、２つの理由：通年のサンプリング（すなわち、サンプリングが冬季に限定されなかった）ならびに試験の時間枠（２０１０年～２０１２年）にイスラエルでインフルエンザおよびＲＳＶの流行が発生しなかったことに起因する。

【０３１１】

関与する生理系および臨床症候群

感染症患者（非感染症を有する患者を除く最終診断された全患者、ｎ＝４８４）は、様々な生理系における感染を呈した（図６）。最も頻繁に関与する生理系は、呼吸器系（４５％）、次いで、全身感染（１８％）であった。上記の系を含まず、胃腸、尿路、心血管、または中枢神経系（ＣＮＳ）感染ではなかった全ての感染を、「その他」（例えば、蜂巣炎、膿瘍）と分類した。生理系障害の観察された分布は、自然の分布であり、通年でサンプリングされた大きい患者コホートについて報告されたものと一致する（CDC.gov 2012）。

【０３１２】

本発明者らの試験における患者（全登録患者、ｎ＝５７５）は、通年で収集された小児および成人患者のコホートにおける予想された臨床異種性を反映する様々な臨床症候群を呈した（図７）。最も頻繁な臨床症候群は、主に肺炎、気管支炎、細気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）の増悪、および非特異的ＬＲＴＩなどのＬＲＴＩ（２５％）であった。２番目に最も頻繁な臨床症候群は、主に急性扁桃炎、急性咽頭炎、非特異的ＵＲＴＩ、急性副鼻腔炎、および急性中耳炎などのＵＲＴＩ（２０％）であった。３番目に最も頻繁な症候群は、主に原因不明の発熱および潜在性菌血症の事例などの全身感染（１７％）であった。全身感染は、３歳未満の子供において主に検出されたが、数人の成人患者においても検出された。全身感染は、患者の危険性と試験／処置の費用との平衡化が不明確であるため、現実の臨床的課題である。次の最も頻繁な症候群は、胃腸炎（１１％）、ＵＴＩ（８％）、および蜂巣炎（４％）であった。ＣＮＳ感染（２％）は、敗血症および無菌性髄膜炎を含んでいた。他の全ての臨床症候群（３％）は「その他」と分類され、あまり一般的ではない感染（例えば、扁桃周囲膿瘍、外耳炎、精巣上体炎など）を含んでいた。臨床症候群分布の観察されたパターンは、多くの頻繁な、臨床的に関連する症候群を表し、以前に公開された大規模試験と一致する（Craig et al. 2010）。

【０３１３】

中核体温

中核体温は、感染症の重症度を評価する際の重要なパラメータである。本発明者らは、最高測定体温（経口または経直腸）を用いて全登録患者（ｎ＝５７５）における最大体温の分布を検査した。最大体温の分布は、３８℃～４０℃で比較的均一であり、そのピークは３９℃であった（図８）。３７．５℃以下の体温は、８％の患者（非感染症を有する患者のサブグループ）について報告された。４０．５℃以上の体温は稀であった（３％未満の患者）。要するに、観察された分布は、臨床設定における正常な温度範囲である（Craig et al. 2010）。

【０３１４】

症状開始からの時間

「症状からの時間」は、最初の主症状の出現からの期間（日数）と定義された（最初の主症状は発熱であってもよいが、発熱の前の悪寒または頭痛などの別の症状であってもよい）。本発明者らのコホート（全登録患者、ｎ＝５７５）における「症状からの時間」の

分布は、症状の開始後２～４日でピークになり（患者の４０％）、実質的な割合の患者が遅かれ早かれ医療補助に向かった（図９）。症状の開始からの時間の観察された分布は、臨床設定における典型的なパターンを表す。

【０３１５】

併存疾患および慢性薬物レジメン

併存疾患および慢性薬物レジメンは、理論的には、診断試験に影響し得る。本発明者らの患者集団（全登録患者、ｎ＝５７５）は、併存疾患を有さず、慢性薬剤で処置されていない患者（７０％）および１つ以上の慢性疾患を有し、慢性薬剤で処置されている患者（３０％）を含んでいた。本発明者らの患者集団における最も頻繁な慢性疾患は、高血圧、脂質異常、肺疾患（例えば、ＣＯＰＤ、喘息など）、糖尿病（多くは２型）、および虚血性心疾患であったが、これは西欧諸国における最も一般的な慢性疾患を反映している（図１０Ａ）。慢性疾患を有する全患者は、薬剤で慢性的に処置されていた。本発明者らの患者集団により用いられる慢性薬物の分布は、報告された慢性疾患の範囲と強く相関していた（例えば、併存疾患を有する患者の４２％は脂質異常を有し、脂質低下剤が最も頻繁に用いられる薬物であった）。他の頻繁に用いられる薬物は、アスピリン、血中グルコース制御薬、およびベータ遮断剤を含んでいた（図１０Ｂ）。

【０３１６】

患者の募集場所

本発明者らの試験における募集場所は、ＥＤ（小児、成人）および他の医療部門（小児、成人）を含んでいた。小児ＥＤは最も一般的な募集場所（４３％）であり、他の場所は比較的均衡の取れた募集プロセスを反映して同等であった（１７～２２％）。ＥＤ患者と入院患者との比率は、成人については約１：１であり、子供については約２：１であった（図１１）。

【０３１７】

細菌群とウイルス群に特徴的な基準の比較

本発明者らは、年齢により細菌群とウイルス群に特徴的な基準を比較した（子供対成人；表４）。子供と成人の両方において、ＷＢＣレベル、好中球（％）、リンパ球（％）およびＡＮＣなどの実験室パラメータは、細菌患者とウイルス患者との間で有意に異なっており（Ｐ＜０．００１）、２つの感染型の間でよく確立された差異と一致していた（Christensen, Bradley, and Rothstein 1981、Peltola, Mertsola, and Ruuskanen 2006）。子供においては、年齢（Ｐ＜０．００１）および最大体温（Ｐ＜０．００７）についても有意差が観察された。これらの知見は、より若い子供におけるウイルス感染の有病率の増加および細菌対ウイルス感染に存在することが多いより高い体温と一致している（Pickering and DuPont 1986）。他の変数（例えば、呼吸速度、尿素、および心拍数）は、細菌群とウイルス群の間で統計的有意差を示さなかったが、これは両群における同様の臨床的所見を示している。

【０３１８】

除外患者の特徴

試験のために募集された６５５人の患者のうち、８０人の患者（１２％）が除外された。除外の最も多い理由は、３７．５℃の試験閾値より低い発熱を有していたこと（ｎ＝４０；全除外患者の５０％）、次いで、１０日を超える症状開始からの時間（ｎ＝１５、全除外患者の１９％）および最近（先行する１４日）の感染症を有していたこと（ｎ＝１３、全除外患者の１６％）であった。除外の他の理由は、悪性腫瘍（血液［全除外患者の９％］、固形［全除外患者の５％］）を有すること、および免疫障害を持つこと（例えば、免疫抑止剤を用いる処置のため；全除外患者の１％）を含んでいた。

【０３１９】

（実施例３）

決定因子レベルの測定は日々の技術的反復および異なる測定プラットフォームにわたって再現性が高かった

アッセイ性能およびＱＡ

較正曲線は、生理的濃度範囲内で線形であった。アッセイ製造業者により提供された標準調製物が較正曲線のための参照標準として役立った。ＴＲＡＩＬ、Ｍａｃ－２ＢＰおよびＳＡＡに関する較正曲線の代表サンプルを、図１２に提示する。本発明者らは、細菌感染とウイルス感染との間の全ての最適カットオフ値がスケールの線形範囲にあり、全ての標準曲線が約２～２．５の対数スケールの動的範囲を示すことを見出した。

【０３２０】

アッセイ内変動性

本発明者らは、同じＥＬＩＳＡプレート内の８つの独立した患者血清試料に関してアッセイ内変動性を試験した（図１３）。本発明者らは、ＴＲＡＩＬ、Ｍａｃ－２ＢＰ、およびＳＡＡについて、それぞれ４．４％、７．５％および４．４％のアッセイ内ＣＶ％を見出した。これらの値は、他の手動のＥＬＩＳＡアッセイと比較して、正常なアッセイ内変動の範囲内にある。自動化装置の使用またはアッセイ形式の改善により、アッセイ内変動性を低下させ、バイオマーカー精度を増大させることができる。

【０３２１】

アッセイ間変動性

本発明者らは、２０、８および８の独立した試料において、それぞれＴＲＡＩＬ、Ｍａｃ－２ＢＰ、およびＳＡＡに関するアッセイ間変動性を試験した。本発明者らは、それぞれ、６．６％、８．１％および１２．３％の変動を観察した（図１４）。

【０３２２】

分析物レベルは血清および血漿において類似していた

本発明者らは、それぞれ、３２、３５および４６人の個人の対になった血清および血漿試料のコホートにおいて、ＴＲＡＩＬ、Ｍａｃ－２ＢＰ、およびＳＡＡのレベルを試験した。３つの分析物の全てについて、本発明者らは、強い相関（０．８８～０．９８のr^2）および血漿濃度と血清濃度の同等の濃度（０．９２～１．０５の勾配）を観察した（図１５）。

【０３２３】

分析物は臨床設定にとって典型的な条件下で安定である

バイオマーカーの有用性は、実生活の臨床設定におけるその安定性（例えば、試料が分析物測定の前に室温で保存される場合のその崩壊速度）に依存する。これに対処するために、本発明者らは、４℃（冷蔵）および２５℃（室温）で２１時間、４、３、および５人の独立した個人に由来する血清試料中のＴＲＡＩＬ、Ｍａｃ－２ＢＰおよびＳＡＡの安定性を検査した。それぞれの血漿試料に由来する１００μＬのアリコートを、０．２ｍＬのチューブにピペットで取り、０～２１時間、４℃または２５℃で保持した。続いて、本発明者らは、分析物のレベルを測定した（異なる時点の同じ分析物を、同じプレートおよび試薬を用いて測定した）。３つの分析物の全ての平均レベルは、４℃では最初の２１時間にわたって大まかに安定していた。２５℃での分析物の半減期は、ＴＲＡＩＬ、Ｍａｃ－２ＢＰ、およびＳＡＡについて、それぞれ、２４±５時間、４８時間を超える、および４８時間を超えるものであった（図１６）。これらの半減期は、臨床救急設定において用いられた他のバイオマーカーについて観察されたものと同等である（Rehak and Chiang 1988、Boyanton and Blick 2002、Guder et al. 2007）。留意すべきことは、現実の臨床設定においては、試料を室温で保存する場合、ＴＲＡＩＬの濃度を、試料が得られた後約２４時間以内に測定するべきであるということである。あるいは、試料を１２℃より低温で保存するべきであり、次いで、試料を得た後２４時間を超えてもＴＲＡＩＬを測定することができる。

【０３２４】

測定は異なるプラットフォームにわたって再現性がある

８０の独立した試料におけるＴＲＡＩＬのレベルを、２つの異なるプラットフォーム（ＥＬＩＳＡおよびＬｕｍｉｎｅｘ）を用いて試験したところ、その結果は相関し、同等であった（$r^2=0.89$、$P<10^{-5}$；図１７）。重要なことは、ＥＬＩＳＡおよびＬｕｍｉｎｅｘアッセイは、いくつかの基本的態様において異なるということである。例え

ば、Ｌｕｍｉｎｅｘアッセイは、直接的な蛍光検出に基づくものであるが、ＥＬＩＳＡは、比色的検出に基づくものである。さらに、捕捉抗体と検出抗体のセットが、アッセイ間で異なっていた。これらの相違および他の相違にも拘らず、結果は同等であり、これは他のプラットフォームへの決定因子－特徴手法の適応性を示していた。

【０３２５】

（実施例４）

免疫学的役割を有するものであっても、多くのポリペプチド－決定因子は異なる感染型を有する患者において示差的に発現されなかった

異なる感染型において示差的に発現され得る潜在的な決定因子をスクリーニングするために、本発明者らは、臨床試験に登録された患者から採取した試料において、５００を超えるポリペプチドの生化学的測定を実施した。本発明者らは、多くの決定因子が異なる感染型を有する対象において示差的に発現されないことを見出した。さらに、本発明者らは、感染に対する免疫防御においてよく確立された機構的役割を有するか、または炎症プロセスに参画するポリペプチド－決定因子でさえ、感染源の同定に関して低い診断精度を示すことが多いことを見出した。この点は図１８および表１に例示され、これらはウイルス感染または細菌感染を有する患者間で示差的に発現されない確立された免疫学的または炎症的役割を有するポリペプチド－決定因子の例を示す。例えば、異なる型のＩＮＦ－アルファ（ＩＮＦ－ａ）は、抗ウイルス細胞プロセスにおいてよく確立された役割を有する。それらは主に白血球により産生され、熱性温度によって強化され得る。本発明者らは、２２人の細菌患者および２７人のウイルス患者においてＩＮＦ－ａの血漿レベルを測定し、応答の差異がないことを見出した（Ｗｉｌｃｏｘｏｎ順位和Ｐ＝０．８）（図１８）。タンパク質ＩＮＦ－ガンマ（ＩＮＦ－ｇ）は、ウイルスおよび細菌感染に対する自然免疫および適応免疫にとって重要なもう１つのサイトカインであり、応答の差異を示さなかった（Ｗｉｌｃｏｘｏｎ順位和Ｐ＝０．９）。ＴＮＦ－アルファ（ＴＮＦ－ａ）は、主に活性化マクロファージによって産生されるサイトカインである。それはアポトーシスの主要な外因性メディエータであり、ウイルス感染において役割を果たすことが分かった（Gong et al. 1991）。これらの観察に従うと、ＴＮＦ－ａを用いて感染源を診断することができると仮定できる。本発明者らは、細菌およびウイルス感染患者においてＴＮＦ－ａレベルを測定し、応答の差異が小さいことを見出した（Ｗｉｌｃｏｘｏｎ順位和Ｐ＝０．９）。さらに、別の例はＣＤ９５であり、これはアポトーシスの間に細胞死誘導シグナリング複合体のプロセスに参画するＦａｓリガンド受容体である。この受容体は、異なる感染に対する宿主の応答に関与することが分かった（Grassme et al. 2000）。本発明者らは、リンパ球および単球上でのＣＤ９５のレベルが、統計的に有意な様式で細菌患者とウイルス患者との間で示差的に発現されなかったことを見出す（それぞれ、Ｐ＝０．１、およびＰ＝０．９）。本発明者らはまた、多くの他のインターロイキン、サイトカインおよびその受容体、ケモカインおよびその受容体、ＨＬＡおよび感染に対する免疫応答に参画する他の決定因子のレベルも測定したところ、多くの事例において、決定因子のレベルがウイルス感染と細菌感染との間で示差的に発現されないことを見出した（さらなる例については、図１８を参照されたい）。かくして、ポリペプチド－決定因子の免疫学的または炎症的役割は、診断的有用性を意味するとは限らない。

【０３２６】

（実施例５）

異なる感染型に対するｉｎ　ｖｉｔｒｏでの示差的応答は対応するｉｎ　ｖｉｖｏでの示差的応答を示すとは限らない

本発明者らは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの感染の間に示差的に発現されるバイオマーカーがｉｎ　ｖｉｖｏでも正確な診断マーカーである可能性があるかどうかを検査した。本発明者らは、多くの場合、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの示差的発現が、対応するｉｎ　ｖｉｖｏでの示差的発現につながるとは限らないことを見出した。以下の節は、この比較の例を提示する。

【０３２７】

以前のｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験は、アルギナーゼ１（ＡＲＧ１）のｍＲＮＡおよびタンパク質レベルがウイルス感染において上方調節され、細菌感染においては低いままであることを示した。簡単に述べると、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）の感染性ｃＤＮＡクローンを用いるヒト肝芽腫ＨｅｐＧ２細胞およびヒト肝がんＨｕｈ－７細胞のｉｎ　ｖｉｔｒｏでのトランスフェクションは、ＡＲＧ１　ｍＲＮＡおよびタンパク質レベルの約３倍の上昇をもたらした（Ｐ＜０．０１）（Cao et al. 2009）。対照的に、Ｈ．ピロリＳＳ１と共に同時培養した、マウスマクロファージのＡＲＧ１　ｍＲＮＡ発現レベルは上昇しなかった（Gobert et al. 2002）。

【０３２８】

まとめると、これらの２つのｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験により、本発明者らは、ＡＲＧ１が細菌感染においては基底レベルを維持しながら、ウイルス感染において上方調節される信頼できるｉｎ　ｖｉｖｏ診断マーカーとして役立ち得るかどうかを検査するよう促された。本発明者らは、細菌感染を有する４１人の患者のＡＲＧ１タンパク質レベルを測定し、それを、ウイルス感染を有する４６人の患者におけるレベルと比較した。測定は、顆粒球、リンパ球および総白血球上で行った。全ての事例において、本発明者らは、細菌感染患者と比較してウイルス感染患者におけるＡＲＧ１レベルの増加を観察しなかった（図１９）。特に、顆粒球上でのＡＲＧ１レベルは示差的に発現されなかったが（Ｗｉｌｃｏｘｏｎ順位和Ｐ＝０．３）、リンパ球および総白血球はウイルス感染患者と比較して、細菌感染患者においてわずかな増加を示し（それぞれ、Ｗｉｌｃｏｘｏｎ順位和Ｐ＝０．０９および０．００３）、これはｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験において報告されたものとは反対の挙動であった。

【０３２９】

別の例は、ヘリコバクター・ピロリＳｙｄｎｅｙ株１のリポポリサッカリドを用いる処置後にヒトＳＧＣ－７９０１胃腺がん細胞の細胞培養培地中でレベルが増加したインターロイキン－８（ＩＬ－８）である（Zhou et al. 2008）。対照的に、Ｈ．ピロリ感染患者のｉｎ　ｖｉｖｏでのＩＬ－８血清レベルは、Ｈ．ピロリ陰性対照群のＩＬ－８血清レベルと類似していることが分かった（Bayraktaroglu et al. 2004）。

【０３３０】

かくして、異なるｉｎ　ｖｉｔｒｏ感染における示差的発現は、ｉｎ　ｖｉｖｏでの示差的発現を意味するとは限らない。

【０３３１】

（実施例６）

異なる感染型間を区別する決定因子

本発明者らは、５７０を超えるポリペプチドを測定し、その多く（９５％を超える）が異なる感染型間を区別しないことを見出した。この基準から外れたものは、様々な患者特徴および病原体（詳細については、患者特徴の節を参照されたい）にわたって一貫して強固な示差的応答を示すユニークなサブセットのポリペプチドであった。以下の節は、異なる感染源を診断するのに有用であった、ポリペプチドおよびその組合せを記載する。

【０３３２】

細菌感染対象とウイルス感染対象を区別する決定因子

本発明者らは、統計的に有意な様式（Ｗｉｌｃｏｘｏｎ順位和Ｐ＜０．００１）で細菌感染とウイルス感染を有する対象において示差的に発現される決定因子のサブセットを同定した。決定因子の名称および分類精度を、表２Ａに列挙する。それぞれの決定因子に関する分布および個々の対象の測定値を、図２０に記載する（ドットは個々の対象における決定因子測定値に対応し、バーは群の中央値を示す）。それぞれのサブプロットは、異なる決定因子に対応する。省略形ｍｏｎｏ、ｌｙｍｐ、ｇｒａｎ、ｍｅａｎおよびｔｏｔａｌは、それぞれ、単球、リンパ球、顆粒球上でのポリペプチド－決定因子測定値ならびに白血球測定値の平均値および合計値を示すために用いられる。省略形ｉｎｔｒａおよびｍｅｍｂｒａｎｅは、それぞれ、細胞内および膜画分において測定されたタンパク質を示すために用いられる。

【０３３３】
さらに、本発明者らは、一次抗体（適切な蛍光マーカーとカップリングさせた）として非特異的マウスＩｇＧ１およびＩｇＧ３アイソタイプ対照を用いることにより、細菌患者と比較してウイルス患者のリンパ球および単球におけるシグナルの増大が一貫して示された（表２Ａ）。ＰＥコンジュゲート化ヤギＩｇＧのシグナルを測定した場合も、同様の示差的応答が観察された（表２Ａ）。特異的結合から得られたシグナルと比較して、示差的シグナルは絶対レベルに関しては弱かったが、それは統計的には有意であった（Ｗｉｌｃｏｘｏｎ順位和Ｐ＜０．００１）。この現象は、Ｆｃガンマ受容体、またはＩｇ様ドメインに結合する他の受容体へのＩｇＧの非特異的結合に起因するものであってよく、そのレベルはウイルス感染に対して応答する宿主細胞上で上昇し得る。

【０３３４】
混合感染対象とウイルス感染対象を区別する決定因子
混合感染（すなわち、細菌とウイルスの同時感染）と、純粋なウイルス感染との区別は、適切な処置の決定にとって重要である。これに対処するために、本発明者らは、統計的に有意な様式で（Ｗｉｌｃｏｘｏｎ順位和Ｐ＜０．００１）、混合感染を有する対象とウイルス感染を有する対象において示差的に発現される決定因子のセットを同定した。決定因子の名称および分類精度を、表２Ｂに列挙する。それぞれの決定因子の分布および個々の対象の測定値を、図２１に記載する。

【０３３５】
混合感染対象と細菌感染対象を区別する決定因子
本発明者らは、統計的に有意な様式で（Ｗｉｌｃｏｘｏｎ順位和Ｐ＜０．００１）、混合感染を有する対象と細菌感染を有する対象において示差的に発現される決定因子のセットを同定した。決定因子の名称および分類精度を表２Ｃに列挙する。

【０３３６】
細菌または混合感染対象とウイルス感染対象を区別する決定因子
本発明者らは、統計的に有意な様式で（Ｗｉｌｃｏｘｏｎ順位和Ｐ＜０．００１）、細菌または混合感染を有する対象とウイルス感染を有する対象において示差的に発現される決定因子のセットを同定した。決定因子の名称および分類精度を表２Ｄ、２Ｅおよび２Ｆに列挙する。

【０３３７】
感染症を有する対象と非感染症を有する対象を区別する決定因子
本発明者らは、統計的に有意な様式で（Ｗｉｌｃｏｘｏｎ順位和Ｐ＜０．００１）、感染症を有する対象と非感染症を有する対象において示差的に発現される決定因子のセットを同定した。決定因子の名称および分類精度を表２Ｇに列挙する。いくつかの決定因子に関する分布および個々の対象の測定値を、図２１Ｂに記載する。表２Ｇに報告される診断精度は、非感染症を有する患者群における非病原性微生物の存在にも拘らず得られたことに留意されたい（詳細については、図２２を参照されたい）。そのような非病原性微生物の存在は、病原体を直接同定しようとする診断方法に対して大きな難題をもたらし、「偽陽性」をもたらすことが多い。この課題は、本発明のいくつかの方法によって克服される。結果をさらに確立するために、いくつかの決定因子を、表２Ｇに記載されるさらなる非感染症患者（最大８３人の患者）に関して測定した。

【０３３８】
感染症を有する対象と健康な対象を区別する決定因子
本発明者らは、統計的に有意な様式で（Ｗｉｌｃｏｘｏｎ順位和Ｐ＜０．００１）、感染症を有する対象と健康な対象において示差的に発現される決定因子のセットを同定した。決定因子の名称および分類精度を表２Ｈに列挙する。いくつかの決定因子に関する分布および個々の対象の測定値を、図２１Ｃに記載する。表２Ｈに報告される診断精度は、健康な対象における非病原性微生物の存在にも拘らず得られたことに留意されたい（図２２を参照されたい）。健康な対象におけるそのような非病原性微生物の存在は、病原体を直接同定しようとする診断方法に対して大きな難題をもたらし、「偽陽性」をもたらすこと

が多い。この課題は、本発明の方法によって克服される。

【０３３９】

（実施例７）

決定因子特徴は異なる感染型の診断精度を改善することができる

細菌感染対象とウイルス感染対象を区別するための決定因子特徴

本発明者らは、決定因子組合せの空間を走査し、組み合わせた特徴（多パラメータモデルを用いる）が、対応する個々の決定因子の分類精度を超えて有意に改善される方法で細菌感染を有する対象とウイルス感染を有する対象を区別する決定因子の対および３つ組を同定した。例えば、ＴＲＡＩＬ、Ｍａｃ－２ＢＰおよびＣＲＰの診断精度は、それぞれ、０．８６、０．７８および０．８５ＡＵＣである。組合せ（ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ）、（Ｍａｃ－２Ｂ、ＣＲＰ）および（ＴＲＡＩＬ、Ｍａｃ－２ＢＰ、ＣＲＰ）は、それぞれ、０．９４５、０．９３９および０．９５４ＡＵＣの高い診断精度を示した。決定因子の対、３つ組および４つ組の組み合わせた分類精度のさらなる例を、表３Ａ、Ｂ、Ｇおよび図２３に記載する。

【０３４０】

混合感染対象とウイルス感染対象を区別するための決定因子特徴

本発明者らは、組み合わせた特徴が混合感染を有する対象とウイルス感染を有する対象を区別する決定因子の対を同定した。決定因子の対、３つ組および４つ組の組み合わせた分類精度を、表３Ｃ、Ｄ、Ｇおよび図２４に記載する。

【０３４１】

感染症を有する対象と非感染症を有する対象を区別するための決定因子特徴

本発明者らは、組み合わせた特徴が感染症を有する対象と非感染症を有する対象とを区別する決定因子の対を同定した。決定因子の対および３つ組の組み合わせた分類精度を、表３Ｅ、Ｆに記載する。

【０３４２】

（実施例８）

性能分析：多決定因子特徴は異なる感染源を正確に診断する

ＣＲＰとＴＲＡＩＬの測定を含む決定因子特徴は異なる感染型を有する患者間の区別にとって高精度である

本発明者らは、ＴＲＡＩＬとＣＲＰを含む決定因子特徴が特に高レベルの精度をもたらすことを見出す。例えば、限定されるものではないが、以下の節のいくつかは、本発明者らが「ＴＣＭ－特徴」と呼ぶＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＭａｃ－２ＢＰの血清または血漿レベルの測定値を組み合わせる多決定因子特徴について得た結果を提示する。正確な診断をもたらす他の多決定因子特徴の例としては、限定されるものではないが、（ＴＲＡＩＬおよびＣＲＰ）、（ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよび年齢）、（ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰおよびＳＡＡ）、（ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＩＬ１ＲＡ）ならびに（ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡおよびＩＰ１０）が挙げられる。例えば、本発明者らは、参照標準の信頼性が最も高かったコホートから出発する、上記の患者コホートを用いる一連の分析において、ＴＣＭ－特徴の診断精度を評価した。第１の分析において用いられたコホートは、診断（細菌、ウイルス）が明確であった患者（すなわち、「明確［細菌、ウイルス］」コホート）を含んでいた。このコホートは、１７０人の患者を含んでいた。第２および第３の分析において用いられたコホートは、専門家パネルの満場一致で（「コンセンサス［細菌、ウイルス］」コホート；ｎ＝３４３）、または過半数により（「過半数［細菌、ウイルス］」コホート；ｎ＝４５０）細菌またはウイルス患者と診断された患者を含んでいた。第４の分析は、ＴＣＭ－特徴が、診断（ウイルスまたは混合）が本発明者らの専門家パネルの過半数により割り当てられた患者コホート（「過半数［ウイルス、混合］」コホート；ｎ＝２７６）において、混合感染からウイルス感染を区別する能力を評価した。このシリーズにおける最後の分析は、ＴＣＭ－特徴技術が最初は試験から除外されたが、専門家パネルによってウイルスまたは細菌診断が行われた患者（満場一致で、もしくは過半数により）を戻して加えた後でも、正確な診断を実施することができるかどうかを評価した。これら

の分析に用いられたコホートは、３６８人の患者（専門家パネルによって満場一致で診断された）および５０４人の患者（過半数による診断）を含んでいた。

【０３４３】

診断が明確であった患者における細菌感染とウイルス感染とを識別する精度

本発明者らは、明確な診断を有する細菌患者とウイルス患者におけるＴＣＭ－特徴の精度を検査することによって開始した（「明確［細菌、ウイルス］」コホート；詳細については、前節を参照されたい）。簡単に述べると、患者が本発明者らの専門家パネルによって満場一致で診断され、菌血症（血液培養陽性）、細菌性髄膜炎、腎盂腎炎、ＵＴＩ、敗血性ショック、蜂巣炎、または扁桃周囲膿瘍を有する場合、患者は細菌診断を割り当てられた。患者が本発明者らの専門家パネルによって満場一致で診断され、必須ウイルスに関して微生物試験陽性を有する場合、患者はウイルス診断を割り当てられた。この分析のためのコホートは、１７０人の患者を含んでいた（５７人は細菌および１１３人はウイルス）。

【０３４４】

本発明者らは、ｌｅａｖｅ－１０％－ｏｕｔ交差検証スキームを用いてＴＣＭ－特徴の精度を試験したところ、高い診断精度（０．９６のＡＵＣ）を見出した。精度の異なる診断尺度の詳細およびその９５％ＣＩを、図２５および表５に記載する。また、ＴＣＭ－特徴の精度も、患者の２／３からなる訓練セットおよび患者の残りの１／３からなる独立試験セットを用いて評価した。この評価により、交差検証スキームを用いて得られたものと同様の結果が得られた。

【０３４５】

診断が専門家のコンセンサスにより決定された患者における細菌感染とウイルス感染とを識別する精度

次に、本発明者らは、本発明者らの専門家パネルによって細菌（１５３人の患者）またはウイルス（１９０人の患者）と満場一致で診断された３４３人の患者コホート（「コンセンサス［細菌、ウイルス］」コホート）においてＴＣＭ－特徴の精度を検査した。ｌｅａｖｅ－１０％－ｏｕｔ交差検証スキームにより、０．９７のＡＵＣの非常に正確な診断が得られた。診断精度のさらなる尺度およびその９５％ＣＩを、図２６および表６に記載する。訓練セット（患者の２／３）および独立試験セット（患者の１／３）を用いるＴＣＭ－特徴の性能の評価により、同様の結果が得られた。子供と成人において見出される病原体レパートリーは異なることが多いため、本発明者らは、年齢によって患者を層別化し、分析を繰り返した。本発明者らは、ＴＣＭ－特徴性能が異なる年齢群にわたって安定なままであることを見出した（図２６）。

【０３４６】

診断が専門家パネルの過半数によって決定された患者における細菌感染とウイルス感染とを識別する精度

次に、本発明者らは、本発明者らの専門家パネルの過半数によって細菌またはウイルスと診断された患者コホートにおいてＴＣＭ－特徴の精度を検査した（「過半数［細菌、ウイルス］」コホート）。このコホートは、４５０人の患者（２０８人は細菌、２４２人はウイルス）からなっていた。ｌｅａｖｅ－１０％－ｏｕｔ交差検証スキームにより、０．９５のＡＵＣの診断が得られた。診断精度のさらなる尺度およびその９５％ＣＩを、図２７および表７に記載する。訓練セット（患者の２／３）および独立試験セット（患者の１／３）を用いるＴＣＭ－特徴の性能の評価により、同様の結果が得られた。年齢に基づく層別化分析も、同等の結果をもたらした（図２７および表７）。「コンセンサス（細菌、ウイルス）」コホートと比較したこのコホートにおける性能のわずかな低下（０．９５と０．９７のＡＵＣ）は、後者のコホートにおける患者の診断の信頼性がより高いことに一部起因し得る。かくして、「過半数（細菌、ウイルス）」コホートについて報告された精度尺度は、おそらくＴＣＭ－特徴の真の精度の下限である。結果として、ＴＣＭ－特徴性能の内輪の見積もりを生成するために、本発明者らは、別途記載しない限り、ここから先は「過半数」コホートに関して報告する。

【０３４７】
混合同時感染と純粋ウイルス感染とを識別する精度
合計３４人の患者（感染症を有する全患者の約６％）が、本発明者らのパネルの専門家の過半数によって、混合同時感染（すなわち、背景にウイルス同時感染を含む細菌感染）を有すると診断された。臨床的には、混合同時感染のみを抗生物質で処置するべきであるため、混合同時感染と純粋ウイルス感染とを識別することが重要である。細菌およびウイルス感染に対する宿主の二重応答は免疫特徴を変化させ得るため、混合同時感染の正確な診断は困難である。
【０３４８】
本発明者らは、本発明者らのパネルの専門家の過半数によって診断がウイルスまたは混合と決定された患者コホートにおけるｌｅａｖｅ－１０％－ｏｕｔ交差検証スキームを用いて、混合同時感染と純粋ウイルス感染とを識別するＴＣＭ－特徴の能力を試験した（「過半数［ウイルス、混合］」コホート）。ＡＵＣに関する診断精度は、子供、成人、および全年齢において、それぞれ、０．９７、０．９３、および０．９５であり、これは、これらの２つの感染型間を上手く識別するＴＣＭ－特徴の能力を証明している（図２８、表８）。
【０３４９】
試験コホートが最初は試験から除外された患者を含む場合、診断精度は強固なままである
ＴＣＭ－特徴は、試験対象患者基準／試験除外基準の所定の一覧を固守する急性細菌／ウイルス感染を有する患者を診断するために元々設計されたものである。
【０３５０】
本発明者らは、除外された患者（診断が本発明者らの専門家パネルの満場一致で、または過半数によって決定された患者）を、それぞれ「コンセンサス（細菌、ウイルス）」コホートおよび「過半数（細菌、ウイルス）」コホートに加え、ｌｅａｖｅ－１０％－ｏｕｔ交差検証スキームを用いて、付加の前後の診断精度を比較することにより、除外された患者（例えば、３７．５℃以下の発熱を有する患者）を診断するＴＣＭ－特徴の能力を試験した（表９および図２９）。除外された患者を含む（ｎ＝３６８）および含まない（ｎ＝３４３）「コンセンサス（細菌、ウイルス）」コホートにおける精度は、同じままであった（両事例において０．９７のＡＵＣ）。「過半数（細菌、ウイルス）」コホートにおける精度も、除外された患者を含む（ｎ＝４５０）および含まない（ｎ＝５０４）場合で同様であった（０．９５と０．９４のＡＵＣ）。かくして、ＴＣＭ－特徴性能は、除外された患者を分析に加えた後でも強固なままであった。
【０３５１】
周辺の決定因子－特徴を有する患者を除外することにより、診断精度のレベルを増加させることができる
周辺の決定因子－特徴（すなわち、ウイルスの挙動にも細菌の挙動にも特徴的でないスコアなどの、中間スコアをもたらす決定因子－特徴）を有する患者を除外することにより、当業者であれば、診断精度のレベルをさらに改善することができる（例えば、表１４～１５および図３９～４０を参照されたい）。
【０３５２】
（実施例９）
決定因子特徴の診断精度は異なる患者サブグループにわたって強固なままである
本発明者らは、決定因子特徴の診断精度が異なる患者サブグループおよび臨床設定にわたって強固なままであるかどうかを求めた。この目的のために、本発明者らは、症状開始からの時間、特定の臨床症候群、最大体温、病原体サブファミリー、併存疾患、および慢性疾患のための薬物による処置などの様々な患者特性に従って患者を層別化したところ、診断精度が強固なままであることを見出した。例えば、限定されるものではないが、以下の節は、ＴＣＭ－特徴診断精度が異なる患者サブグループにわたって強固であることを示す。本発明者らは、限定されるものではないが、（ＴＲＡＩＬおよびＣＲＰ）、（ＴＲＡ

ＩＬおよびＣＲＰおよびＳＡＡ）、（ＴＲＡＩＬおよびＣＲＰおよび年齢）、（ＴＲＡＩＬおよびＣＲＰおよびＳＡＡおよび年齢）、（ＴＲＡＩＬ、ＣＲＰ、ＳＡＡ、Ｍａｃ－２ＢＰ）、（ＴＲＡＩＬおよびＣＲＰおよびＳＡＡおよびＩＬ１ＲＡ）ならびに（ＴＲＡＩＬおよびＣＲＰおよびＳＡＡおよびＩＰ－１０）などの、他の決定因子特徴において強固な精度レベルを観察した。これらの結果は、現実の臨床設定の文脈における本発明のいくつかの実施形態の診断的有用性および患者異種性から生じるその固有の複雑性をさらに証明する。

【０３５３】

症状の開始からの時間に基づく層別化

感染に対する免疫応答に参画する分子レベルは通常、一時的な挙動を示す（例えば、ＩｇＭおよびＩｇＧなどの異なる抗体アイソタイプは、感染開始に対する異なる一時的応答を示す）。驚くべきことではないが、本発明者らは、本試験において試験された分析物の多くが症状の初期出現後に様々な一時的動力学を示すことを見出した。決定因子特徴は、互いに相殺するのに用いられる、異なる一時的動力学を有する複数の分析物のレベルを考慮することにより、症状開始からの時間（最大で１０日間）に対して不変である精度レベルを維持することを目的とする。

【０３５４】

症状開始からの時間の関数としての決定因子特徴の性能を検査するために、本発明者らは、症状の初期出現からの時間（０～２、２～４、４～６および６～１０日）に従って「過半数（細菌、ウイルス）」コホートにおける全患者を層別化し、それぞれのサブグループにおける決定因子特徴性能を試験した。精度は、評価されたサブグループにわたって大まかに同じままであったが（例えば、ＴＣＭ－特徴の性能を、図３０および表１０Ａに記載する）、これは、性能が症状開始後最初の１０日間で一般的には強固であることを示している。臨床症候群層別化。

【０３５５】

本発明者らは、異なる生理系および臨床症候群において生じる感染における決定因子特徴の精度を検査した（表１０Ｂ）。ＴＣＭ－特徴は、呼吸器および全身感染においては非常に高い精度を示し（それぞれ、０．９５および０．９６のＡＵＣ）、胃腸感染においてはわずかにより低い精度を示した（０．８９のＡＵＣ）。ＴＣＭ－特徴性能は、原因不明の発熱、市中肺炎、および急性扁桃炎（それぞれ、０．９６、０．９４および０．９４のＡＵＣ）などの異なる臨床症候群においても強固であった。ＣＲＰおよびＴＲＡＩＬを測定したパネルなどの他のパネルも、同様の強固な結果を示した。

【０３５６】

最大体温層別化

診断アッセイの精度は、疾患の重症度に依存し得る。感染症の重症度を、感染中に測定された最大中核体温を用いて評価することができる。本発明者らは、患者の最大体温に基づいて「過半数（細菌、ウイルス）」コホート中の患者を層別化し、各群において性能を試験することにより、決定因子特徴性能が患者の発熱に依存するかどうかを検査した。本発明者らは、高い発熱（３９℃を超える）を示す患者における診断精度が、低から中程度の発熱（３８～３９℃）を示す患者において観察されるものと同様であることを見出した（例えば、ＴＣＭ－特徴のＡＵＣは、それぞれ、０．９５６および０．９５２であった）（図３１）。

【０３５７】

子供は成人よりも高い発熱を示す傾向があるため、本発明者らは、コホートを子供（１８歳以下）および成人（１８歳を超える）に分割し、分析を繰り返した。再度、高い発熱と低から中程度の発熱を示す患者について、決定因子特徴性能の有意差は観察されなかった（図３０）。

【０３５８】

病原体サブファミリーの層別化

本試験に登録された患者から、合計４４の異なる病原体株が単離された。本発明者らは

、異なる株に関する決定因子特徴性能を評価した。この目的のために、陽性単離を示す「過半数（細菌、ウイルス、混合）」コホートに由来する患者を、単離された病原体に従って層別化した。それぞれの細菌株を全てのウイルス患者に対して試験し、それぞれのウイルス株を全ての細菌患者に対して試験した（例えば、表１０Ｃを参照されたい）。本発明者らは、様々な病原体にわたって強固な結果を観察し、ＡＵＣの平均値は０．９４であった。

【０３５９】

診断が特に困難なウイルスサブグループであるアデノウイルスの正確な診断

アデノウイルスは、臨床症状および細菌感染により誘導されるものを模倣することが多い実験結果を誘導するため、診断が特に困難なウイルスのサブグループである。結果として、アデノウイルス感染は、細菌感染として処置されることが多い（Kunze, Beier, and Groeger 2010）。さらに、このサブグループは、子供におけるその広い有病率のため、特に重要である（子供における呼吸器および胃腸感染の５～１５％）（Kunze, Beier, and Groeger 2010）。本発明者らは、任意の細菌感染を有する子供（１８歳以下の年齢）と、ウイルス感染を有し、アデノウイルスの単離陽性を示す子供において決定因子特徴精度を試験した（それぞれ、７９人および２７人の子供）。決定因子特徴は、標準的な臨床および実験室パラメータと比較して有意に高い精度レベルを達成した（例えば、表１０Ｄを参照されたい）。

【０３６０】

非定型細菌の正確な診断

非定型細菌感染は、ウイルス感染のものと類似する臨床症状を引き起こすことが多く、かくして、臨床診断が困難である（Principi and Esposito 2001）。非定型細菌に感染した患者は、マクロライド系抗生物質から利益を得ることができるが、処置されないまま放置されることが多い（Marc et al. 2000）。さらに、ウイルス感染を有する患者は、抗生物質の間違った投与を誘導する非定型細菌を有することが疑われることが多い（Hersh et al. 2011）。本発明者らは、非定型細菌に感染した２３人の患者（１６人は肺炎マイコプラズマ、４人は肺炎クラミジア、２人はレジオネラ・ニューモフィラ、および１人はリケッチア・コノリイ）と、２４２人のウイルス患者において、決定因子特徴精度を試験した。標準的な臨床および実験室パラメータを用いて、同じ試験を実施した。結果を表１０Ｅにまとめる。例えば、ＴＣＭ－特徴の性能は、任意の臨床および実験室パラメータのものよりも有意に良好であった（任意の臨床または実験室パラメータＡＵＣを、ＴＣＭ－特徴と比較した場合、Ｐ＜０．００１）。

【０３６１】

併存疾患に基づく層別化

実社会の臨床実務においては、患者は、決定因子特徴により測定される分析物のレベルに潜在的に影響する可能性がある背景併存疾患を有することが多い。従って、本発明者らは、特定の併存疾患が決定因子特徴の性能に影響するかどうかを検査した。この目的のために、本発明者らは、本発明者らの患者コホートにおける最も一般的な併存疾患：高血圧、高脂血症、肥満、喘息、アテローム性動脈硬化症関連疾患（例えば、虚血性心疾患、心筋梗塞および脳血管障害）、２型糖尿病、および炎症疾患（例えば、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病、クローン病、１型糖尿病、線維筋痛、および家族性地中海熱［ＦＭＦ］）を分析した。これらの併存疾患のそれぞれについて、本発明者らは、いくつかの決定因子特徴を構成する分析物の濃度を検査し、併存疾患を有する患者と有さない患者との分析物レベルの差異を検索した。特に、最初に患者を疾患型（細菌または混合、ウイルス、および非感染症）により分割した。それぞれの併存疾患について、患者がそれを有するか（標的群）または有さないか（バックグラウンド群）に従って、患者をさらに分割した。いくつかの併存疾患は年齢依存的であるため、本発明者らは、標的群における特徴的な年齢間隔（平均±２ｘＳＤ）を算出することにより標的群とバックグラウンド群における年齢差について制御し、標的群とバックグラウンド群の両方においてこの間隔の外側にある任意の患者を除外した。次に、本発明者らは、ＷＳ　Ｐ値を用いて、いくつかの

決定因子特徴を構成する分析物の濃度が、標的群とバックグラウンド群において異なるかどうかを試験した（表１０Ｆ）。評価された併存疾患はいずれも、特徴分析のレベルの有意な変化と関連していなかった（標的群とバックグラウンド群）が、これは、決定因子特徴を構成する分析物が、評価される併存疾患に対して概して無反応であることを示している。

【０３６２】

慢性薬物レジメンによる層別化

実社会の臨床実務においては、患者は、決定因子特徴に含まれる分析物のレベルに潜在的に影響する可能性がある様々な慢性薬物レジメンの下にあることが多い。従って、本発明者らは、併存疾患に関するものと同じ分析（上記を参照されたい）を行うことにより、特定の薬物が決定因子特徴の性能に影響するかどうかを検査した。本発明者らは、以下の薬物：スタチン（シンバスタチン、プラバスタチン、リピトール、およびクレストール）、糖尿病関連薬（インスリン、メトフォルミン、グリブリド、レパグリニド、シタグリプチン、およびアカルボース）、ベータ遮断剤（アテノロール、カルベジロール、メトプロロール、ノルマロール、プロプラノロール、およびビスプロロール）、アスピリン、制酸剤（オメプラゾール、ラニチジン、およびファモチジン）、吸入コルチコステロイド（ブデゾニド、サルメテロール、ホルモテロールと組み合わせたブデゾニド、およびヒドロコルチゾン）、気管支拡張剤（イプラトロピウム、サルブタモール、およびモンテルカスト）ならびに利尿剤（フロセミド、ジソチアジド、およびスピロノラクトン）を検査した。表１０Ｇは、特定の薬物レジメン下にあった患者と、そうでなかった患者において測定された分析物濃度を比較するためのＷＳ　Ｐ値を記載する。評価された薬物群はいずれも、決定因子特徴分析物のレベルの有意な変化と関連しなかった。

【０３６３】

敗血症に基づく層別化

敗血症は、全身の炎症状態（全身炎症応答症候群［ＳＩＲＳ］と呼ばれる）および既知の、または疑われる感染の存在を特徴とする潜在的に致死的な医学的状態である（Levy et al. 2003）。細菌敗血症を有する患者は、早期の抗生物質治療から利益を得る；遅延または誤診は重篤な、または致死的でさえある結果をもたらし得る（Bone et al. 1992、Rivers et al. 2001）。本発明者らは、ＳＩＲＳの定義が明確である成人患者に注目し、細菌敗血症を有する成人患者と、ウイルス感染を有する患者とを、ならびに細菌敗血症を有する成人患者と、ウイルス敗血症を有する患者とを識別する決定因子特徴の能力を検査した。

【０３６４】

細菌敗血症を有する成人患者は、American College of Chest PhysiciansおよびSociety of Critical Care Medicineに従って定義された（Bone et al. 1992）。ＳＩＲＳは、以下の所見：（ｉ）３６℃未満または３８℃を超える体温、（ｉｉ）９０拍／分を超える心拍数、（ｉｉｉ）１分あたり２０回を超える呼吸、または３２ｍｍＨｇ（４．３ｋＰａ）未満の血液ガス、$PaCO_2$、および（ｉｖ）４，０００細胞／mm^3未満もしくは１２，０００細胞／mm^3を超えるＷＢＣ、または１０％を超える帯状体、のうちの少なくとも２つの存在によって定義された。本発明者らは、決定因子特徴は、細菌敗血症を有する成人患者と、ウイルス感染を有する患者とを識別する際に非常に高レベルの精度を達成することを見出した（例えば、ＴＣＭ－特徴は、「コンセンサス［成人細菌敗血症、成人ウイルス］」および「過半数［成人細菌敗血症、成人ウイルス］」コホートについて、それぞれ、０．９８および０．９６のＡＵＣを示した。表１０Ｈ）。本発明者らは、細菌敗血症を有する患者と、ウイルス敗血症を有する患者との識別について同様の結果を観察した（「コンセンサス［成人細菌敗血症、成人ウイルス敗血症］」および「過半数［成人細菌敗血症、成人ウイルス敗血症］」コホートについて、それぞれ、０．９７および０．９５のＡＵＣ）。これらの結果は、ウイルス感染を有する成人患者から細菌敗血症を有する成人患者を識別する際の決定因子特徴の有用性を示している。

【０３６５】
（実施例１０）
決定因子特徴性能は異なる臨床現場および設定にわたって強固なままである
臨床設定に基づく層別化
本発明者らは、以下の臨床設定：救急設定（すなわち、小児ＥＤ［ＰＥＤ］およびＥＤ）ならびに非救急設定（すなわち、小児科および内科）における決定因子特徴性能を比較した（表１１）。救急および非救急設定における性能は類似していた（例えば、ＴＣＭ－特徴は、それぞれ、「コンセンサス［細菌、ウイルス］」コホートにおいては０．９５と０．９６のＡＵＣを有し、「過半数［細菌、ウイルス、混合］」コホートにおいては０．９２と０．９１のＡＵＣを有していた）。さらに、本発明者らは、２つの異なる病院で登録された患者における決定因子特徴性能を比較したところ、性能が部位間で類似していることを見出した（表１２）。
【０３６６】
（実施例１１）
年齢の関数としての決定因子レベルの変化
本発明者らは、年齢の関数としてのウイルスおよび細菌患者の決定因子レベルを検査した。本発明者らは、多くの決定因子のレベルが年齢依存的であることを見出した。例えば、ウイルスにより誘導される決定因子であるＲＳＡＤ２、ＭＸ１、ＴＲＡＩＬおよびＭａｃ－２ＢＰのレベルは、若い子供において比較的高レベルを示し、次いで、年齢と共に徐々に低下する。対照的に、ＣＨＩ３Ｌ１の決定因子レベルは、年齢と共に増加する。図３２は、年齢の関数としての異なる感染における決定因子レベルの例を示す。この知見を用いて、年齢依存的正規化または層別化を実施することにより、異なる感染型を識別するための決定因子の精度を改善することができる（すなわち、年齢依存的正規化または層別化）。例えば、当業者であれば、年齢の関数としてのそれぞれの決定因子の集団平均レベルを適合させ、異なる年齢にわたって個々の対象レベルの決定因子を正規化するためにそれを使用する関数を生成することができる。診断精度を改善するための別の方法は、その年齢に従って対象を層別化し、各年齢群に関する閾値または指標値を独立に決定することである。例えば、若い子供（０～５歳）に対してのみ決定因子精度を試験する場合、以下の決定因子がその精度を改善した：ＴＲＡＩＬ（０．９から０．９３のＡＵＣ）、ＲＳＡＤ２（０．８１から０．８３のＡＵＣ）およびＭａｃ－２ＢＰ（０．７８から０．８５のＡＵＣ）。
【０３６７】
（実施例１２）
性能は、自然微生物叢の一部である細菌およびウイルスの存在に対して強固である
多くの疾患を引き起こす病原体は、自然微生物叢の一部でもあり、健康な個体および非感染症を有する患者にも多く見出される（Vaneechoutte et al. 1990、Regev-Yochay et al. 2004、Shaikh, Leonard, and Martin 2010）。生着菌と呼ばれる、これらの非病原性細菌およびウイルスは、その存在が病原性を意味するとは限らないため、診断がかなり困難である。換言すれば、患者からのこれらの細菌／ウイルス株の単に単離するだけでは、それらが病原体であることを示すとは限らず、従って、適切な処置は依然として不明確であり得る。
【０３６８】
本発明者らは、本発明者らの患者コホートにおいて最も一般的な細菌株、肺炎連鎖球菌（ＳＰ）およびインフルエンザ菌（ＨＩ）、ならびにウイルス株、ライノウイルスＡ／Ｂ／Ｃに注目して、決定因子特徴性能が生着菌により影響されるかどうかを調査した。これらの株を検出するために、本発明者らは、「過半数（細菌、ウイルス、混合、非感染）」コホートの鼻咽頭洗浄液に多重ＰＣＲを適用した。最初に、本発明者らは、非感染症を有する患者（ｎ＝４６）においてこれらの株の有病率を検査した（図３３Ａ）。以前の試験（Regev-Yochay et al. 2012）によれば、単離率は成人（１８歳を超える）よりも子供（１８歳以下）においてより高かった（約５倍）。次に、本発明者らは、本発明者らの専門

家パネルの過半数によって決定されるように、細菌（ｎ＝２０８）、ウイルス（ｎ＝２４２）、および混合（ｎ＝３４）感染を有する患者におけるこれらの株の有病率を検査した（図３３Ｂおよび表１３）。細菌株ＳＰおよびＨＩは、ウイルス患者において高度に普及しており（それぞれ５１％および３６％）、ライノウイルスＡ／Ｂ／Ｃは細菌患者の４％において検出された。かくして、細菌またはウイルス病因は、特定の株の単離に基づいてのみ推測することはできない。

【０３６９】

決定因子特徴性能がＳＰ生着によって影響されるかどうかを試験するために、本発明者らは、ＳＰ生着に基づいて患者を層別化し、各群における決定因子特徴（ウイルスと細菌）の精度を別々に検査した。例えば、本発明者らは、ＴＣＭ－特徴が両群において同様に機能することを見出した（ＳＰ生着を有する、および有さない群において、それぞれ、０．９５±０．０３と０．９４±０．０４のＡＵＣ）。本発明者らは、同じ手法を用いて、ＨＩおよびライノウイルスＡ／Ｂ／Ｃ生着の影響を評価したところ、所見は同等であった（図３４）。かくして、本発明者らの知見は、決定因子特徴性能は、ＳＰ、ＨＩ、またはライノウイルスＡ／Ｂ／Ｃによる患者の生着に関して強固であることを示す。

【０３７０】

（実施例１３）

Ｔｒａｉｌはウイルス感染を診断するための有効なポリペプチドである

資源が限られている設定（例えば、家族医の診療所）においては、低い診断精度の費用であっても、迅速で実施が容易なアッセイを有することが有利であり得る。この節では、本発明者らは、ウイルス感染を検出するための、単一ポリペプチドとしてのＴＲＡＩＬの精度を調査する。ＴＲＡＩＬの精度はいくつかの決定因子特徴のものよりも低いが、それは単一ポリペプチドの測定を必要とし、かくして、ポイントオブケア設定で広く行き渡っている側方流動免疫アッセイ分析装置などの様々な機械上で容易に測定可能である。本発明者らは、「コンセンサス（細菌、ウイルス）」コホート（ｎ＝３４３、１５３人の細菌および１９０人のウイルス）を用いてＴＲＡＩＬの診断的有用性を検査したところ、ＴＲＡＩＬ濃度がウイルス患者と細菌患者において実質的により高く（ｔ検定Ｐ＜10^{-23}）（図３５）、ＡＵＣが０．９である（図３６）ことを見出した。

【０３７１】

ＴＲＡＩＬに基づくアッセイの１つの適用は、細菌感染を除外することである（例えば、９７％の感度および５５％の特異度をもたらすカットオフを用いる；図３６）。細菌感染とウイルス感染との比が約１：４である外来患者設定においては、これは９９％のＮＰＶおよび３５％のＰＰＶということになる。かくして、陰性の試験結果の場合は抗生物質を差し控えることができるが、陽性試験結果の場合は情報を得た上での処置決定を容易にするために、さらなる精密検査が必要である。周辺のＴＲＡＩＬコールを有する患者（すなわち、カットオフの近くにある患者）を除外することにより、精度レベルをさらに増加させることができる。診断された患者数と、アッセイの精度との平衡を、図３７に記載する。

【０３７２】

興味深いことに、異なる患者サブグループにわたってＴＲＡＩＬレベルを比較した場合、本発明者らは、その濃度がウイルス患者において最も高く（中央値１２１±１３２ｐｇ／ｍｌ）、健康な患者および非感染症患者においてより低く（中央値８８±４１ｐｇ／ｍｌ）、細菌患者において最も低い（５２±６５ｐｇ／ｍｌ）ことを見出した。これらの結果は、ウイルス感染がＴＲＡＩＬレベルを上方調節するだけでなく、細菌感染がそれらを下方調節することを示唆する。細菌感染がＴＲＡＩＬを下方調節するという知見は、ウイルスと細菌の同時感染（すなわち、混合感染）において、ＴＲＡＩＬレベルが低い（細菌応答の優勢性に起因し得る）という本発明者らの観察によってさらに支持される。要するに、ウイルス感染におけるＴＲＡＩＬの上方調節に加えて、細菌感染におけるその下方調節は、ウイルス感染と細菌感染とを正確に識別するその能力に寄与する。この点は、図４１にさらに例示される。

【０３７３】
注目すべきことに、ＴＲＡＩＬの動力学は、疾患段階と相関する（図４１）。かくして、ＴＲＡＩＬは、感染の診断のためだけでなく、疾患段階および予後を同定するためにも用いることができる。
【０３７４】
表
以下の表において、省略形ｍｏｎｏ、ｌｙｍｐ、ｇｒａｎ、ｍｅａｎおよびｔｏｔａｌは、それぞれ、単球、リンパ球、顆粒球に関するポリペプチド－決定因子測定値ならびに白血球測定値の平均値および合計値を示すために用いられる。省略形ｉｎｔｒａおよびｍｅｍｂｒａｎｅは、それぞれ、細胞内画分および膜画分で測定されたタンパク質を示すために用いられる。

【表１】

表１　細菌感染対象とウイルス感染対象とを区別しない免疫学的役割を有するポリペプチド-決定因子の例
陽性および陰性は、それぞれ、細菌およびウイルス感染した患者に対応する。陽性(P)および陰性(N)は、それぞれ、細菌およびウイルス感染した患者に対応する。TA、Sen、Spe および log2(R)は、それぞれ、全精度、感度、特異度および陽性と陰性クラスの中央値間の log2 比に対応する。

決定因子	AUC	t 検定 P 値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
sIL-2Ra、可溶性	0.53	2.2E-01	0.19	57	76	42	52	69	21	26	-0.27
IL-9、可溶性	0.52	1.1E-01	0.13	55	67	46	50	63	21	26	-0.31
IL-8、可溶性	0.66	9.2E-01	-0.23	38	43	35	35	43	21	26	-0.48
IL-4、可溶性	0.64	1.9E-01	0.07	49	86	19	46	63	21	26	0.00
IL-33、可溶性	0.55	7.6E-01	0.08	55	38	69	50	58	21	26	0.61
IL-3、可溶性	0.54	1.9E-01	0.01	49	67	35	45	56	21	26	-0.11
IL-28A、可溶性	0.50	5.3E-01	0.03	51	57	46	46	57	21	26	0.00
IL-23、可溶性	0.58	5.9E-01	-0.05	50	24	72	42	53	21	25	0.41
IL-21、可溶性	0.55	4.2E-01	0.11	57	33	77	54	59	21	26	-0.06
IL-20、可溶性	0.57	3.2E-01	0.03	51	57	46	46	57	21	26	-0.16
IL-2、可溶性	0.51	1.3E-01	-0.04	47	62	35	43	53	21	26	0.22
IL-1ra、可溶性	0.56	5.8E-01	-0.08	45	62	31	42	50	21	26	-0.27
IL、可溶性	0.76	4.2E-01	-0.35	32	43	23	31	33	21	26	0.08
IL17A、可溶性	0.76	8.3E-01	-0.31	34	57	15	35	31	21	26	0.42
IL-16、可溶性	0.65	7.1E-01	-0.16	40	62	23	39	43	21	26	-0.06
IL-15、可溶性	0.56	2.8E-01	0	49	62	38	45	56	21	26	0.00
IL-13、可溶性	0.47	2.5E-01	0.12	53	76	35	48	64	21	26	-0.33
IL12(p70)、可溶性	0.76	9.2E-01	-0.43	30	14	44	18	38	21	25	0.28
CDH23, mono, membrane	0.53	4.5E-01	0.04	51	47	57	64	39	38	23	0.20
CDH23, mean, membrane	0.56	2.8E-01	0.14	55	49	65	69	44	37	23	0.14
CDH23, lymp, membrane	0.54	1.7E-01	0.09	53	49	61	67	42	37	23	0.08
CDH23, gran, membrane	0.56	2.5E-01	0.18	61	66	52	69	48	38	23	-0.15
CD99R, mono, membrane	0.47	4.6E-01	0.11	59	76	34	64	48	45	29	-0.34
CD99R, mean, membrane	0.53	4.9E-01	0.12	58	64	48	65	47	44	29	-0.14
CD99R, gran, membrane	0.57	6.2E-01	-0.03	50	56	41	60	38	45	29	-0.08

【表２】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
CD69, gran, membrane	0.55	6.0E-01	0.13	56	63	50	56	57	8	8	0.23
CD66F, gran, membrane	0.77	8.8E-01	-0.25	38	38	38	38	38	8	8	0.01
CD64, lymp, membrane	0.69	6.4E-01	-0.13	44	63	25	45	40	8	8	-0.07
CD62P, lymp, membrane	0.75	8.9E-01	-0.52	25	38	13	30	17	8	8	-1.74
CD62P, gran, membrane	0.77	7.4E-01	-0.26	38	25	50	33	40	8	8	-1.60
CD62L, lymp, membrane	0.75	8.0E-01	-0.26	38	50	25	40	33	8	8	0.21
CD62L, gran, membrane	0.88	8.8E-01	-0.63	19	25	13	22	14	8	8	-0.04
CD62E, lymp, membrane	0.69	3.6E-01	-0.26	38	50	25	40	33	8	8	-0.06
CD62E, gran, membrane	0.92	7.4E-01	-0.63	19	25	13	22	14	8	8	0.50
CD61, gran, membrane	0.50	1.5E-01	0.13	56	38	75	60	55	8	8	-0.06
CD57, lymp, membrane	0.70	7.2E-01	-0.25	38	38	38	38	38	8	8	0.22
CD57, gran, membrane	0.91	8.7E-01	-0.52	25	13	38	17	30	8	8	-0.25
CD56, gran, membrane	0.63	5.7E-01	0	50	63	38	50	50	8	8	-0.06
CD55, lymp, membrane	0.58	7.7E-01	0.13	56	63	50	56	57	8	8	0.12
CD55, gran, membrane	0.77	7.3E-01	-0.29	38	13	63	25	42	8	8	0.00
CD54, mono, membrane	0.58	7.0E-01	-0.07	47	51	41	57	35	45	29	-0.15
CD54, mean, membrane	0.63	8.4E-01	-0.16	42	45	38	53	31	44	29	0.18
CD54, lymp, membrane	0.55	5.3E-01	-0.11	45	45	43	54	35	44	30	0.21
CD54, gran, membrane	0.66	9.7E-01	-0.14	44	49	37	54	32	45	30	0.17
CD53, lymp, membrane	0.81	8.9E-01	-0.25	38	38	38	38	38	8	8	-0.12
CD51/CD61, gran, membrane	0.48	3.1E-01	0.13	56	63	50	56	57	8	8	-0.30
CD50, lymp, membrane	0.80	7.8E-01	-0.26	38	50	25	40	33	8	8	-0.01
CD50, gran, membrane	0.53	4.7E-01	0.13	56	63	50	56	57	8	8	0.07
CD5, lymp, membrane	0.77	9.1E-01	-0.26	38	25	50	33	40	8	8	-0.09
CD49E, gran, membrane	0.83	4.9E-01	-0.25	38	38	38	38	38	8	8	-0.30
CD49D, lymp, membrane	0.75	5.5E-01	-0.29	38	13	63	25	42	8	8	-0.06
CD49D, gran, membrane	0.84	7.1E-01	-0.52	25	13	38	17	30	8	8	0.17

【表３】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
CD49C, lymp, membrane	0.77	5.9E-01	-0.25	38	38	38	38	38	8	8	-0.13
CD49C, gran, membrane	0.84	9.9E-01	-0.38	31	25	38	29	33	8	8	-0.22
CD49A, gran, membrane	0.73	3.5E-01	0.16	56	88	25	54	67	8	8	0.25
CD491, mono, membrane	0.48	4.7E-01	0.13	56	63	50	56	57	8	8	-0.41
CD491, mean, membrane	0.77	6.7E-01	-0.26	38	25	50	33	40	8	8	0.08
CD491, gran, membrane	0.77	7.1E-01	-0.38	31	25	38	29	33	8	8	-0.21
CD48, gran, membrane	0.84	9.8E-01	-0.63	19	13	25	14	22	8	8	-0.08
CD47, lymp, membrane	0.70	7.8E-01	-0.13	44	50	38	44	43	8	8	0.12
CD47, gran, membrane	0.55	6.8E-01	-0.29	38	63	13	42	25	8	8	0.09
CD46, gran, membrane	0.52	2.1E-01	0.16	56	88	25	54	67	8	8	-0.05
CD45RO, lymp, membrane	0.92	8.0E-01	-0.63	19	13	25	14	22	8	8	-0.19
CD45RB, lymp, membrane	0.58	6.3E-01	0.13	56	75	38	55	60	8	8	0.07
CD45RA, lymp, membrane	0.66	7.7E-01	-0.13	44	50	38	44	43	8	8	-0.02
CD45RA, gran, membrane	1.00	1.0E+00	-0.88	6	13	0	11	0	8	8	0.22
CD45, mono, membrane	0.52	7.1E-01	-0.07	46	52	41	41	52	54	68	-0.09
CD45, mean, membrane	0.52	4.5E-01	0.03	49	70	32	45	58	54	68	0.14
CD45, gran, membrane	0.57	6.6E-01	-0.05	46	63	32	42	52	54	69	0.34
CD44, lymp, membrane	0.83	5.6E-01	-0.63	19	13	25	14	22	8	8	-0.07
CD43, lymp, membrane	0.73	5.9E-01	-0.13	44	38	50	43	44	8	8	-0.35
CD41b, gran, membrane	0.70	4.5E-01	-0.13	44	25	63	40	45	8	8	-0.08
CD41a, lymp, membrane	0.56	2.8E-01	0.16	56	88	25	54	67	8	8	-0.31
CD40, gran, membrane	0.80	9.7E-01	-0.38	31	25	38	29	33	8	8	-0.09
CD4, lymp, membrane	0.61	8.9E-01	0	50	38	63	50	50	8	8	-0.25
CD4, gran, membrane	0.88	8.4E-01	-0.52	25	13	38	17	30	8	8	0.06
CD39, gran, membrane	0.77	8.7E-01	-0.38	31	38	25	33	29	8	8	0.17
CD38, mono, membrane	0.73	9.8E-01	-0.36	32	36	28	43	22	45	29	-0.25

【表４】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
CD38, gran, membrane	0.52	3.6E-01	0.01	52	58	43	60	41	45	30	0.09
CD37, lymp, membrane	0.45	4.6E-01	0.15	56	68	46	49	66	41	54	-0.18
CD36, lymp, membrane	0.58	4.7E-01	0.16	56	25	88	67	54	8	8	-0.30
CD337 - PE, lymp, membrane	0.52	4.4E-01	-0.06	47	46	48	59	35	37	23	-0.31
CD33, gran, membrane	0.63	3.7E-01	0.16	56	25	88	67	54	8	8	-0.08
CD326, mean, membrane	0.55	3.4E-01	0	50	25	75	50	50	8	8	0.05
CD326, gran, membrane	0.52	3.2E-01	0.16	56	25	88	67	54	8	8	-0.07
CD32, lymp, membrane	0.81	9.6E-01	-0.63	19	13	25	14	22	8	8	-0.11
CD31, lymp, membrane	0.64	2.2E-01	-0.16	44	13	75	33	46	8	8	-0.05
CD30, lymp, membrane	0.83	8.0E-01	-0.52	25	38	13	30	17	8	8	0.13
CD3, lymp, membrane	0.61	4.7E-01	-0.13	44	38	50	43	44	8	8	-0.05
CD294, mean, membrane	0.72	7.9E-01	-0.29	38	13	63	25	42	8	8	0.13
CD294, gran, membrane	0.81	9.1E-01	-0.38	31	25	38	29	33	8	8	-0.12
CD28, gran, membrane	0.58	5.0E-01	0.16	56	88	25	54	67	8	8	0.03
CD275, mean, membrane	0.64	7.3E-01	-0.13	44	38	50	43	44	8	8	-0.06
CD275, gran, membrane	0.56	5.9E-01	-0.13	44	38	50	43	44	8	8	0.09
CD274, gran, membrane	0.64	3.9E-01	-0.38	38	75	0	43	0	8	8	-0.18
CD27, gran, membrane	0.86	7.0E-01	-0.52	25	38	13	30	17	8	8	-0.14
CD267, mean, membrane	0.92	7.7E-01	-0.29	38	13	63	25	42	8	8	-0.09
CD267, gran, membrane	0.75	7.5E-01	-0.26	38	25	50	33	40	8	8	-0.12
CD26, gran, membrane	0.59	6.7E-01	0	50	63	38	50	50	8	8	-0.05
CD25, lymp, membrane	0.95	9.1E-01	-0.77	13	25	0	20	0	8	8	-0.15
CD25, gran, membrane	0.75	7.5E-01	-0.26	38	50	25	40	33	8	8	0.07
CD244, mono, membrane	0.72	7.0E-01	-0.26	38	25	50	33	40	8	8	0.15
CD244, mean, membrane	0.86	7.7E-01	-0.26	38	50	25	40	33	8	8	0.34

【表５】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
CD244, gran, membrane	0.88	7.9E-01	-0.48	31	63	0	38	0	8	8	0.49
CD243, mono, membrane	0.78	8.8E-01	-0.38	31	38	25	33	29	8	8	-0.11
CD243, mean, membrane	0.86	7.1E-01	-0.63	19	25	13	22	14	8	8	-0.09
CD243, gran, membrane	0.88	7.8E-01	-0.63	19	25	13	22	14	8	8	0.00
CD235A, mono, membrane	0.86	8.2E-01	-0.58	25	0	50	0	33	8	8	0.02
CD235A, lymp, membrane	0.88	8.0E-01	-0.5	25	25	25	25	25	8	8	-0.48
CD226, gran, membrane	0.70	3.8E-01	-0.26	44	88	0	47	0	8	8	-0.12
CD22, gran, membrane	0.53	2.9E-01	0.13	56	38	75	60	55	8	8	0.27
CD212, mono, membrane	0.81	7.6E-01	-0.52	25	38	13	30	17	8	8	-0.31
CD212, mean, membrane	0.73	7.1E-01	-0.26	38	25	50	33	40	8	8	0.00
CD212, gran, membrane	0.81	8.0E-01	-0.38	31	25	38	29	33	8	8	-0.14
CD210, mono, membrane	0.80	8.2E-01	-0.25	38	38	38	38	38	8	8	0.04
CD210, mean, membrane	0.80	7.6E-01	-0.13	44	25	63	40	45	8	8	0.11
CD210, gran, membrane	0.86	9.6E-01	-0.52	25	13	38	17	30	8	8	-0.15
CD21, gran, membrane	0.47	6.1E-01	0.13	56	38	75	60	55	8	8	-0.06
CD205, mono, membrane	0.52	6.8E-01	0.02	53	62	40	61	41	45	30	-0.30
CD205, mean, membrane	0.57	2.5E-01	0.1	57	64	47	64	47	44	30	-0.44
CD205, lymp, membrane	0.59	8.5E-01	-0.09	49	61	30	56	35	44	30	-0.06
CD201, mono, membrane	0.89	6.2E-01	-0.4	31	13	50	20	36	8	8	0.47
CD201, mean, membrane	0.80	6.4E-01	-0.48	31	0	63	0	38	8	8	0.12

【表６】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
CD201, lymp, membrane	0.80	8.7E-01	-0.67	19	38	0	27	0	8	8	-0.14
CD201, gran, membrane	0.80	7.7E-01	-0.38	31	25	38	29	33	8	8	-0.17
CD200, lymp, membrane	0.64	5.4E-01	-0.13	44	63	25	45	40	8	8	0.07
CD20, lymp, membrane	0.83	7.0E-01	-0.38	31	25	38	29	33	8	8	-0.34
CD20, gran, membrane	0.64	5.1E-01	0.13	56	75	38	55	60	8	8	-0.03
CD2, gran, membrane	0.64	6.4E-01	-0.26	38	25	50	33	40	8	8	-0.10
CD1D, gran, membrane	0.59	6.2E-01	-0.13	44	38	50	43	44	8	8	-0.28
CD1B, gran, membrane	0.69	9.8E-01	-0.38	31	38	25	33	29	8	8	-0.15
CD195, mean, membrane	0.73	6.0E-01	-0.26	38	50	25	40	33	8	8	-0.06
CD195, gran, membrane	0.95	9.2E-01	-0.77	13	25	0	20	0	8	8	0.13
CD19, gran, membrane	0.66	8.3E-01	-0.25	38	38	38	38	38	8	8	0.00
CD184, mono, membrane	0.80	9.9E-01	-0.52	25	13	38	17	30	8	8	-0.43
CD184, mean, membrane	0.66	7.5E-01	0	50	25	75	50	50	8	8	-0.14
CD184, lymp, membrane	0.73	8.7E-01	-0.13	44	38	50	43	44	8	8	-0.49
CD184, gran, membrane	0.55	6.2E-01	0	50	38	63	50	50	8	8	0.08
CD183, mono, membrane	0.92	8.7E-01	-0.52	25	38	13	30	17	8	8	0.21
CD183, mean, membrane	0.73	4.7E-01	-0.29	38	63	13	42	25	8	8	0.09
CD182, mean, membrane	0.57	5.0E-01	-0.22	43	56	23	54	24	36	22	0.02
CD182, gran, membrane	0.54	2.3E-01	-0.06	51	62	32	61	33	37	22	0.01
CD181, mono, membrane	0.58	8.4E-01	-0.03	48	47	50	58	38	45	30	-0.16
CD181, mean, membrane	0.53	5.4E-01	0.05	51	45	60	63	43	44	30	0.08
CD181, gran, membrane	0.59	7.7E-01	-0.1	45	47	43	55	35	45	30	-0.06

【表７】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
CD180, mono, membrane	0.57	2.9E-01	0.09	55	56	53	64	44	45	30	-0.58
CD180, mean, membrane	0.55	2.8E-01	0.09	57	66	43	63	46	44	30	-0.21
CD180, lymp, membrane	0.55	4.8E-01	-0.06	46	41	53	56	38	44	30	0.16
CD180, gran, membrane	0.56	1.9E-01	0.11	59	73	37	63	48	45	30	-0.27
CD177, mono, membrane	0.67	7.7E-01	-0.38	31	25	38	29	33	8	8	-0.78
CD172B, mono, membrane	0.98	6.5E-01	-0.88	6	0	13	0	11	8	8	0.10
CD171, mono, membrane	0.50	6.3E-01	0.13	56	50	63	57	56	8	8	-0.73
CD171, mean, membrane	0.86	7.3E-01	-0.4	31	50	13	36	20	8	8	0.24
CD171, gran, membrane	0.88	7.1E-01	-0.48	31	63	0	38	0	8	8	0.36
CD166, mono, membrane	0.78	7.5E-01	-0.13	44	25	63	40	45	8	8	-0.17
CD166, mean, membrane	0.81	8.3E-01	-0.5	25	25	25	25	25	8	8	0.32
CD166, gran, membrane	0.88	9.3E-01	-0.52	25	38	13	30	17	8	8	0.37
CD165, mono, membrane	0.52	4.0E-01	-0.13	44	50	38	44	43	8	8	-0.06
CD165, mean, membrane	0.47	3.7E-01	0.13	56	75	38	55	60	8	8	0.03
CD165, gran, membrane	0.72	4.2E-01	0	50	88	13	50	50	8	8	0.16
CD164, mean, membrane	0.80	5.9E-01	-0.26	38	50	25	40	33	8	8	0.02
CD164, gran, membrane	0.75	6.8E-01	-0.29	38	63	13	42	25	8	8	-0.14
CD163, mono, membrane	0.72	8.2E-01	-0.25	38	38	38	38	38	8	8	-0.27
CD163, mean, membrane	0.55	3.4E-01	0	50	63	38	50	50	8	8	-0.43

【表８】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
CD162, lymp, membrane	0.53	2.9E-01	-0.13	44	50	38	44	43	8	8	-0.06
CD162, gran, membrane	0.56	4.5E-01	0	50	50	50	50	50	8	8	0.13
CD161, mean, membrane	0.64	3.9E-01	-0.16	44	75	13	46	33	8	8	-0.16
CD161, gran, membrane	0.69	3.6E-01	0	50	88	13	50	50	8	8	0.05
CD16, gran, membrane	0.86	6.7E-01	-0.5	25	25	25	25	25	8	8	-0.16
CD15s, gran, membrane	0.84	5.5E-01	-0.63	19	25	13	22	14	8	8	-0.02
CD158B, gran, membrane	0.52	3.7E-01	0.13	56	75	38	55	60	8	8	-0.05
CD153, gran, membrane	0.59	3.6E-01	0	50	88	13	50	50	8	8	-0.11
CD152, mono, membrane	0.89	9.3E-01	-0.63	19	13	25	14	22	8	8	-0.13
CD152, mean, membrane	0.95	8.3E-01	-0.67	19	38	0	27	0	8	8	0.38
CD152, gran, membrane	0.95	9.6E-01	-0.63	19	25	13	22	14	8	8	0.05
CD151, gran, membrane	0.59	3.5E-01	0	50	88	13	50	50	8	8	-0.13
CD15, mono, membrane	0.55	6.3E-01	-0.08	45	59	33	42	50	56	69	0.09
CD15, lymp, membrane	0.44	4.5E-01	0.01	48	68	33	45	56	56	70	-0.27
CD15, gran, membrane	0.64	9.1E-01	-0.2	40	38	43	34	46	56	70	0.18
CD147, gran, membrane	0.95	9.5E-01	-0.67	19	38	0	27	0	8	8	0.57
CD146, gran, membrane	0.52	4.0E-01	-0.13	44	63	25	45	40	8	8	-0.24
CD144, gran, membrane	0.84	7.6E-01	-0.52	25	13	38	17	30	8	8	-0.48
CD141, mean, membrane	0.92	7.8E-01	-0.4	31	50	13	36	20	8	8	0.54
CD141, gran, membrane	0.94	6.2E-01	-0.26	44	88	0	47	0	8	8	0.62

【表９】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
CD140B, mono, membrane	0.64	5.8E-01	-0.13	44	50	38	44	43	8	8	-0.43
CD140B, lymp, membrane	0.52	3.1E-01	0	50	63	38	50	50	8	8	-0.37
CD140A, mono, membrane	0.70	7.4E-01	0	50	38	63	50	50	8	8	-0.29
CD140A, mean, membrane	0.91	9.2E-01	-0.77	13	25	0	20	0	8	8	0.05
CD140A, gran, membrane	0.95	9.6E-01	-0.63	19	25	13	22	14	8	8	0.06
CD14, gran, membrane	0.84	6.7E-01	-0.4	31	13	50	20	36	8	8	0.45
CD137L, mono, membrane	0.72	9.3E-01	-0.38	31	25	38	29	33	8	8	0.02
CD137L, mean, membrane	0.61	6.0E-01	-0.26	38	50	25	40	33	8	8	0.11
CD137L, gran, membrane	0.75	5.6E-01	-0.16	44	75	13	46	33	8	8	0.06
CD137, mono, membrane	0.53	7.5E-01	-0.13	44	63	25	45	40	8	8	-0.63
CD137, gran, membrane	0.47	4.3E-01	0	50	50	50	50	50	8	8	-0.19
CD135, mono, membrane	0.84	9.1E-01	-0.5	25	25	25	25	25	8	8	0.10
CD127, mono, membrane	0.44	2.2E-01	0.13	56	75	38	55	60	8	8	-0.28
CD127, gran, membrane	0.50	4.6E-01	0	50	50	50	50	50	8	8	-0.12
CD126, mean, membrane	0.56	4.7E-01	0.13	56	63	50	56	57	8	8	-0.17
CD126, gran, membrane	0.64	5.9E-01	-0.26	38	50	25	40	33	8	8	0.00
CD124, mono, membrane	0.53	2.2E-01	0.13	56	75	38	55	60	8	8	-0.07
CD124, mean, membrane	0.56	3.6E-01	0	50	88	13	50	50	8	8	-0.27
CD124, gran, membrane	0.66	3.8E-01	-0.26	44	88	0	47	0	8	8	0.00

【表１０】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
CD123, gran, membrane	0.47	2.7E-01	0	50	75	25	50	50	8	8	-0.02
CD120B, mono, membrane	0.69	9.4E-01	-0.25	38	38	38	38	38	8	8	0.27
CD120B, mean, membrane	0.70	5.5E-01	-0.13	44	25	63	40	45	8	8	0.20
CD120B, gran, membrane	0.75	6.1E-01	-0.38	31	25	38	29	33	8	8	-0.11
CD11C, mean, membrane	0.55	4.2E-01	-0.03	52	66	31	59	38	44	29	0.14
CD11C, lymp, membrane	0.54	5.7E-01	-0.12	51	77	13	57	29	44	30	-0.21
CD11C, gran, membrane	0.52	3.2E-01	-0.05	51	62	33	58	37	45	30	-0.12
CD11a, lymp, membrane	0.57	2.2E-01	0.13	57	47	66	51	62	47	61	0.11
CD11a, gran, membrane	0.47	4.6E-01	0.12	56	51	61	50	62	47	61	0.11
CD119, mono, membrane	0.55	2.9E-01	0.13	56	50	63	57	56	8	8	-0.05
CD119, mean, membrane	0.72	5.5E-01	0.16	56	88	25	54	67	8	8	0.17
CD119, lymp, membrane	0.44	2.6E-01	0.13	56	75	38	55	60	8	8	-0.26
CD119, gran, membrane	0.83	5.3E-01	-0.38	38	75	0	43	0	8	8	0.25
CD116, mono, membrane	0.47	4.2E-01	0.13	56	63	50	56	57	8	8	-0.64

【表１１】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
CD114, mean, membrane	0.89	8.9E-01	-0.63	19	13	25	14	22	8	8	-0.18
CD107A, mono, membrane	0.55	6.5E-01	0.08	54	53	55	65	43	45	29	-0.19
CD107A, mean, membrane	0.53	2.9E-01	-0.01	51	55	45	60	39	44	29	-0.06
CD107A, gran, membrane	0.43	2.4E-01	-0.12	49	64	24	57	30	45	29	0.26
CD104, gran, membrane	0.69	5.8E-01	-0.25	38	38	38	38	38	8	8	-0.06
CD10, lymp, membrane	0.58	4.6E-01	0	50	25	75	50	50	8	8	0.54

【表１２】

表２Ａ　細菌感染対象とウイルス感染対象とを区別する決定因子
陽性(P)および陰性(N)は、それぞれ、細菌およびウイルス感染した患者に対応する。TA、Sen、Spe および log2(R)は、それぞれ、全精度、感度、特異度および陽性と陰性クラスの中央値間の log2 比に対応する。

決定因子	AUC	t 検定 P 値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
B2M、可溶性	0.45	9.41E-02	0.126	45	62	60	70	51	68	45	0.45
BCA-1、可溶性	0.65	3.1E-03	0.21	60	72	49	55	66	116	131	-0.50
CHI3L1、可溶性	0.77	7.6E-11	0.43	70	44	93	85	65	114	129	1.19
エオタキシン、可溶性	0.67	4.4E-06	0.28	63	74	54	59	70	118	131	-0.41
IL1a、可溶性	0.62	2.2E-02	0.27	58	95	24	53	84	118	131	-0.06
IP10、可溶性	0.63	1.8E-02	0.21	58	85	34	53	71	118	131	-0.85
MCP、可溶性	0.74	5.3E-09	0.35	66	81	53	61	75	118	130	-0.92
Mac-2BP*、可溶性	0.77	1.6E-17	0.43	71	77	66	66	77	176	208	
Mac-2BP、可溶性	0.73	7.0E-19	0.35	68	71	65	65	71	243	268	
TRAIL、可溶性 (Luminex を用いて測定)	0.86	0.0E+00	0.56	78	85	71	72	84	118	131	-1.76
TRAIL*、可溶性 (ELISA を用いて測定)	0.89	2.6E-22	0.6	81	84	79	77	85	177	213	-1.21
TRAIL、可溶性 (ELISA を用いて測定)	0.85	3.8E-25	0.52	77	78	76	74	80	245	273	-1.18
sCD62L、可溶性	0.81	8.0E-06	0.44	72	72	71	72	71	29	28	-0.29
sVEGFR2、可溶性	0.77	7.1E-14	0.46	72	82	63	67	80	118	131	-0.45
CHP,total,intra	0.73	2.0E-03	0.23	63	45	76	58	66	33	46	1.07
CMPK2,lymp,intra	0.71	2.2E-03	0.34	65	80	54	55	80	50	72	-0.55
CORO1C,total,intra	0.71	5.0E-04	0.26	65	52	74	59	68	33	46	0.82
EIF2AK2,lymp,intra	0.79	2.6E-05	0.47	75	82	65	79	68	38	23	-1.12
ISG15,gran,intra	0.76	2.5E-05	0.47	75	84	61	78	70	38	23	-1.22
ISG15,lymp,intra	0.73	1.3E-04	0.47	75	82	65	79	68	38	23	-0.96
ISG15,mean,intra	0.75	7.1E-05	0.42	73	84	57	76	68	37	23	-0.86
ISG15,mono,intra	0.75	3.7E-05	0.46	75	84	61	78	70	37	23	-1.16

【表１３】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
RPL22L1,lymp,intra	0.69	3.2E-02	0.36	69	48	84	70	69	33	45	1.91
RPL22L1,total,intra	0.74	9.1E-04	0.33	68	55	78	64	70	33	45	1.42
RTN3,lymp,intra	0.75	3.2E-05	0.53	77	70	83	74	79	33	46	1.21
RTN3,total,intra	0.74	9.3E-05	0.32	67	61	72	61	72	33	46	1.03
EIF4B,gran,intra	0.70	6.8E-04	0.24	60	78	45	56	69	86	96	-0.84
EIF4B,lymp,intra	0.73	5.0E-03	0.18	57	81	34	53	67	86	96	-0.71
EIF4B,mean,intra	0.68	6.4E-03	0.14	55	75	38	52	63	84	93	-0.73
EIF4B,mono,intra	0.70	6.8E-04	0.24	60	78	45	56	69	86	96	-0.84
IFIT1,gran,intra	0.74	1.6E-06	0.4	75	84	54	80	62	51	24	-0.59
IFIT1,lymp,intra	0.76	4.2E-07	0.47	78	90	52	79	72	51	25	-0.85
IFIT1,mean,intra	0.77	3.9E-07	0.44	76	84	58	81	64	51	24	-0.91
IFIT1,mono,intra	0.74	1.6E-06	0.4	75	84	54	80	62	51	24	-0.59
IFIT3,gran,intra	0.76	2.1E-04	0.32	69	79	52	73	60	38	23	-0.77
IFIT3,lymp,intra	0.73	1.4E-03	0.43	74	84	57	76	68	38	23	-1.09
IFIT3,mono,intra	0.75	2.9E-04	0.32	68	78	52	73	60	37	23	-0.63
LOC26010,gran,intra	0.64	3.9E-04	0.2	59	72	47	55	65	86	96	-0.34
LOC26010,mono, intra	0.64	3.9E-04	0.2	59	72	47	55	65	86	96	-0.34
MBOAT2,total,intra	0.67	1.5E-04	0.22	63	49	72	56	67	59	83	0.49
MX1,gran,intra	0.74	6.7E-10	0.36	68	78	57	66	72	124	119	-0.90
MX1,lymp,intra	0.71	1.9E-08	0.29	65	74	55	63	67	124	119	-0.66
MX1,mean,intra	0.72	9.7E-09	0.37	68	77	59	66	71	121	116	-0.92
MX1,mono,intra	0.73	7.9E-10	0.36	68	78	57	65	72	123	119	-0.91
OAS2,gran,intra	0.66	6.4E-04	0.22	61	73	48	59	63	124	120	-0.63
OAS2,mean,intra	0.61	2.8E-02	0.15	58	70	44	57	59	121	117	-0.46
OAS2,mono,intra	0.66	7.1E-04	0.21	60	73	48	59	63	123	120	-0.61
PCT、可溶性	0.65	0.008626	0.22	59	49	68	56	62	47	57	-0.067
RSAD2,gran,intra	0.81	2.2E-14	0.41	70	79	61	68	74	119	115	-1.50
RSAD2,lymp,intra	0.65	6.1E-06	0.19	59	68	50	59	60	119	115	-0.38
RSAD2,mean,intra	0.77	1.6E-11	0.34	67	76	58	65	70	116	112	-1.15
RSAD2,mono,intra	0.81	3.1E-14	0.4	70	79	61	67	74	118	115	-1.50
RSAD2,total,intra	0.66	4.0E-06	0.3	64	78	51	62	69	116	112	-0.67

【表１４】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
CD112,lymp,membrane	0.89	6.5E-03	0.6	80	88	71	78	83	8	7	-1.10
CD134,lymp,membrane	0.89	5.4E-03	0.4	69	88	50	64	80	8	8	-1.21
CD182,lymp,membrane	0.70	3.5E-02	0.44	74	83	59	77	68	36	22	-0.70
CD231,mono,membrane	0.81	2.1E-02	0.67	81	100	63	73	100	8	8	-0.70
CD235A,total,membrane	0.94	1.7E-03	0.63	81	75	88	86	78	8	8	1.06
CD335,lymp,membrane	0.96	5.5E-02	0.73	87	88	86	88	86	8	7	-0.57
CD337,lymp,membrane	0.96	4.3E-03	0.64	80	100	57	73	100	8	7	-0.55
CD45,lymp,membrane	0.64	6.1E-02	0.25	63	54	71	59	66	54	69	0.47
CD49D,total,membrane	0.88	1.0E-02	0.61	80	75	86	86	75	8	7	1.03
CD66A/C/D/E,lymp, membrane	0.92	7.0E-02	0.52	75	88	63	70	83	8	8	-0.50
CD73,total,membrane	0.98	1.2E-02	0.75	86	75	100	100	75	8	6	1.05
CD84,total,membrane	0.95	5.6E-02	0.73	85	75	100	100	71	8	5	0.51
EGFR,lymp,membrane	0.95	1.3E-02	0.76	87	100	71	80	100	8	7	-1.01
GPR162,total,membrane	0.77	1.0E-03	0.39	70	70	70	79	59	37	23	0.84
HLA-A/B/C,lymp, membrane	0.84	4.3E-03	0.47	73	88	57	70	80	8	7	-0.58
HLA-A/B/C,mono, membrane	0.86	1.1E-03	0.76	87	75	100	100	78	8	7	-0.75
ITGAM,gran,membrane	0.68	8.6E-03	0.26	65	52	74	59	68	33	46	1.43
ITGAM,mean,membrane	0.67	1.1E-02	0.15	59	45	70	52	64	33	46	1.31
ITGAM,total,membrane	0.74	4.8E-04	0.37	70	58	78	66	72	33	46	1.29
NRG1,mean,membrane	0.68	3.1E-02	0.45	73	67	78	69	77	33	46	0.97
NRG1,total,membrane	0.76	1.0E-04	0.39	71	61	78	67	73	33	46	1.06
RAP1B,gran,membrane	0.66	5.4E-02	0.38	70	64	74	64	74	33	46	1.07
RAP1B,mean,membrane	0.68	2.2E-02	0.21	62	52	70	55	67	33	46	0.87
RAP1B,total,membrane	0.76	9.0E-05	0.32	67	58	74	61	71	33	46	1.17
SELI,total,membrane	0.67	7.2E-03	0.31	66	64	67	58	72	33	46	0.68
SPINT2,lymp,membrane	0.65	5.6E-02	0.28	59	85	41	51	79	33	46	-0.53
SSEA1,gran,membrane	0.95	1.6E-03	0.6	80	88	71	78	83	8	7	-0.68
SSEA1,lymp,membrane	0.84	3.1E-02	0.66	80	63	100	100	70	8	7	-1.60

【表１５】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
ADIPOR1,gran,membrane	0.68	8.3E-03	0.34	68	60	74	64	70	47	61	1.37
ADIPOR1,mean,membrane	0.69	2.2E-03	0.37	69	62	75	66	72	47	61	1.21
ADIPOR1,total,membrane	0.77	1.5E-05	0.41	71	60	80	70	72	47	61	1.41
CD15,mean,membrane	0.67	4.2E-02	0.29	65	59	70	61	68	56	69	0.78
CD15,total,membrane	0.74	3.0E-04	0.36	69	55	80	69	69	56	69	0.86
CD8A,total,membrane	0.97	3.0E-03	0.84	92	88	100	100	80	8	4	1.85
IFITM1,lymp,membrane	0.73	2.2E-06	0.29	63	76	52	58	71	79	90	-0.64
IFITM1,mono,membrane	0.72	6.6E-06	0.32	66	72	60	61	71	79	90	-0.75
IFITM3,mono,membrane	0.56	3.1E-01	0.02	52	64	39	54	49	99	88	-0.70
IL7R,mean,membrane	0.60	1.3E-01	0.17	59	52	65	58	59	100	106	0.52
IL7R,total,membrane	0.71	5.5E-08	0.33	67	58	75	68	65	100	106	0.57
CRP*、可溶性	0.89	1.2E-47	0.68	84	82	85	83	85	180	216	2.64
CRP、可溶性	0.87	7.9E-50	0.61	81	78	83	81	81	249	277	2.4
sTREM、可溶性	0.67	1.2E-05	0.33	66	56	77	70	64	96	98	0.55
SAA*、可溶性	0.83	5.3E-33	0.53	78	77	79	75	80	177	213	1.56
SAA、可溶性	0.80	9.5E-39	0.50	75	71	78	74	75	244	274	1.50
ANC	0.68	1.6E-07	0.26	63	53	72	65	62	151	159	0.68
年齢	0.81	0.0E+00	0.48	73	55	90	84	67	179	181	3.52
Cr	0.81	6.4E-10	0.51	76	68	83	79	73	148	160	1.01
K	0.70	1.1E-04	0.34	67	72	62	65	69	149	151	-0.10
Lym(%)	0.78	0.0E+00	0.43	71	79	63	68	75	178	179	-1.00
Neu(%)	0.76	0.0E+00	0.41	70	77	63	68	74	179	180	0.39
脈拍	0.70	2.7E-09	0.34	67	68	66	63	70	141	163	-0.32
尿素	0.64	1.7E-07	0.19	59	48	70	60	59	149	162	0.46
ヤギ IgG,lymp,membrane	0.63	1.7E-01	0.27	63	78	47	60	68	83	83	-0.54
マウス IgG1,lymp,membrane	0.91	1.0E-02	0.87	93	100	86	89	100	8	7	-1.58
マウス IgG1,mono,membrane	1.00	1.9E-02	0.76	87	100	71	80	100	8	7	-1.48
マウス IgG3,lymp,membrane	0.93	1.3E-02	0.87	93	100	86	89	100	8	7	-1.43

*参照標準が専門家のコンセンサスによって決定された患者に関して得られた結果

【表１６】

表２Ｂ　混合感染対象とウイルス感染対象とを区別する決定因子
陽性(P)および陰性(N)は、それぞれ、混合感染患者(すなわち、細菌とウイルスの同時感染)およびウイルス感染患者に対応する。TA、Sen、Spe および log2(R)は、それぞれ、全精度、感度、特異度および陽性と陰性クラスの中央値間の log2 比に対応する。

決定因子	AUC	t 検定 P 値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
ANC	0.68	4.95E-05	0.18	69	47	74	29	86	36	159	0.5751
ATP6V0B, gran, intra	0.77	4.97E-03	0.3	64	81	60	28	95	16	86	-0.55
ATP6V0B, lymp, intra	0.78	2.09E-03	0.26	63	75	60	26	93	16	86	-0.71912
ATP6V0B, mean, intra	0.81	1.86E-03	0.39	69	88	65	33	96	16	83	-0.74317
ATP6V0B, mono, intra	0.77	4.97E-03	0.3	64	81	60	28	95	16	86	-0.55
B2M、血漿	0.8	0.0008	0.44	74	63	81	67	78	16	26	-0.33734
CES1, gran, intra	0.80	7.13E-03	0.24	61	75	58	25	93	16	86	-0.87267
CES1, lymp, intra	0.78	1.07E-02	0.37	67	88	63	30	96	16	86	-0.75882
CES1, mean, intra	0.81	6.88E-03	0.29	66	75	64	29	93	16	83	-0.84451
CES1, mono, intra	0.80	7.13E-03	0.24	61	75	58	25	93	16	86	-0.87267
CHI3L1、血漿、分泌	0.70	3.05E-05	0.43	84	50	91	56	89	28	129	1.167
CMPK2, lymp, intra	0.79	3.33E-03	0.36	72	77	71	32	94	13	72	-0.80191
CORO1A, mean, intra	0.75	7.62E-04	0.27	59	81	54	27	93	21	101	-0.86925
CRP	0.92	0.00E+00	0.62	88	79	89	61	95	38	179	2.7501
HERC5, lymp, intra	0.75	6.80E-02	0.28	61	81	57	27	94	16	84	-0.78318
IFITM1, lymp, membrane	0.78	1.40E-02	0.22	55	81	50	22	94	16	90	-1.1503
LIPT1, gran, intra	0.76	7.28E-03	0.23	60	75	57	24	92	16	86	-0.44913
LIPT1, lymp, intra	0.80	6.47E-03	0.35	65	88	60	29	96	16	86	-0.95089
LIPT1, mean, intra	0.75	8.21E-03	0.22	59	75	55	24	92	16	83	-0.45201
LIPT1, mono, intra	0.76	7.28E-03	0.23	60	75	57	24	92	16	86	-0.44913
LIPT1, mono, intra	0.84	7.77E-04	0.37	68	88	65	29	97	16	96	-0.83291
LOC26010, lymp, intra	0.83	9.65E-04	0.39	71	88	68	31	97	16	96	-0.90319
LOC26010, mean, intra	0.83	7.68E-04	0.37	68	88	65	30	97	16	93	-0.84355
LOC26010, mono, intra	0.84	7.77E-04	0.37	68	88	65	29	97	16	96	-0.83291
LRDD, lymp, intra	0.84	3.82E-03	0.48	78	88	76	39	97	8	46	-1.042
Lym (%)	0.68	3.41E-04	0.14	57	62	56	24	87	39	179	-0.94237
MCP-2、血清、分泌	0.71	3.26E-03	0.22	56	77	52	27	91	30	130	-0.79708
MX1, gran, intra	0.79	2.16E-03	0.31	61	86	57	26	96	21	119	-1.2255
MX1, lymp, intra	0.76	1.55E-03	0.27	61	81	57	25	94	21	119	-1.1924
MX1, mean, intra	0.77	1.89E-03	0.31	64	81	61	27	95	21	116	-1.1255
MX1, mono, intra	0.79	2.16E-03	0.31	61	86	57	26	96	21	119	-1.2255
Neu (%)	0.67	4.46E-04	0.14	58	62	57	24	87	39	180	0.36
OAS2, gran, intra	0.75	4.54E-02	0.23	55	81	51	22	94	21	120	-0.77111

【表１７】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
OAS2, mono, intra	0.75	4.54E-02	0.23	55	81	51	22	94	21	120	-0.77111
PARP9, gran, intra	0.77	2.40E-03	0.33	66	81	63	30	94	16	81	-0.77811
PARP9, lymp, intra	0.87	2.42E-03	0.48	76	88	74	40	97	16	81	-1.0077
PARP9, mono, intra	0.77	2.40E-03	0.33	66	81	63	30	94	16	81	-0.77811
RSAD2, gran, intra	0.83	2.11E-04	0.34	65	86	62	29	96	21	115	-1.5097
RSAD2, lymp, intra	0.75	3.01E-03	0.28	61	81	57	26	94	21	115	-0.80053
RSAD2, mean, intra	0.79	4.35E-04	0.35	65	86	62	30	96	21	112	-1.2099
RSAD2, mono, intra	0.83	2.11E-04	0.34	65	86	62	29	96	21	115	-1.5097
SART3, lymp, intra	0.82	5.82E-03	0.36	68	82	65	32	95	11	55	-1.0403
SAA、血漿、分泌	0.90	0.00353	0.63	82	100	78	50	100	5	23	0.61466
TRAIL、血漿、分泌	0.88	1.46E-06	0.49	77	83	76	45	95	30	129	-1.5522
WBC	0.68	8.15E-06	0.18	67	51	71	27	87	39	180	0.44066
Mac-2BP、血漿	0.61	0.007982	0.16	55	68	53	24	89	47	220	-0.5046
sVEGFR2、血漿	0.73	0.003814	0.32	69	71	69	36	90	34	134	-0.42652

【表１８】

表２Ｃ　混合感染対象と細菌感染対象とを区別する決定因子
陽性(P)および陰性(N)は、それぞれ、混合感染患者(すなわち、細菌とウイルスの同時感染)および細菌感染患者に対応する。TA、Sen、Spe および log2(R)は、それぞれ、全精度、感度、特異度および陽性と陰性クラスの中央値間の log2 比に対応する。

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
BRI3BP, gran, intra	0.91	2.96E-04	0.37	75	71	76	36	93	7	37	-1.9632
BRI3BP, mean, intra	0.91	2.73E-04	0.4	77	71	78	38	94	7	37	-1.9369
BRI3BP, mono, intra	0.91	2.96E-04	0.37	75	71	76	36	93	7	37	-1.9632
CES1, gran, intra	0.78	1.03E-03	0.29	64	75	61	33	90	16	61	-1.0125
CES1, lymp, intra	0.78	2.40E-03	0.38	65	88	59	36	95	16	61	-0.77096
CES1, mean, intra	0.79	6.48E-04	0.35	65	81	61	36	92	16	59	-1.1055
CES1, mono, intra	0.78	1.03E-03	0.29	64	75	61	33	90	16	61	-1.0125
Cr	0.69	6.56E-02	0.19	53	76	48	25	90	34	148	-0.87447
LOC26010, lymp, intra	0.77	1.01E-03	0.34	68	81	65	30	95	16	86	-0.78619
PARP9, lymp, intra	0.76	1.91E-03	0.38	68	81	64	39	92	16	56	-0.60984
TRIM22, gran, intra	0.80	8.44E-04	0.36	70	82	68	31	96	11	63	-0.96135
TRIM22, mean, intra	0.81	7.76E-04	0.36	70	82	68	31	96	11	63	-0.91131
TRIM22, mono, intra	0.80	8.44E-04	0.36	70	82	68	31	96	11	63	-0.96135

【表１９】

表２Ｄ　細菌または混合感染対象とウイルス感染対象とを区別する決定因子
陽性(P)および陰性(N)は、それぞれ、細菌または混合感染患者およびウイルス感染患者に対応する。TA、Sen、Spe および log2(R)は、それぞれ、全精度、感度、特異度および陽性と陰性クラスの中央値間の log2 比に対応する。

決定因子	AUC	t 検定 P 値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
ADIPOR1, total, membrane	0.74	3.63E-05	0.42	71	61	80	75	68	59	61	1.38
ANC	0.69	3.39E-08	0.24	61	51	72	69	56	187	159	0.62
ARG1, total, intra	0.73	1.82E-04	0.31	66	56	74	66	65	41	46	0.75
AST (GOT)	0.37	5.98E-01	0.13	62	77	35	69	45	131	71	-0.54
年齢	0.78	0.00E+00	0.43	68	50	90	86	60	218	181	3.36
B2M、血漿、分泌	0.78	6.25E-05	0.49	75	74	75	82	66	43	28	-0.28
Bili total	0.72	7.24E-03	0.28	60	54	79	90	34	96	29	0.82
CD15, total, membrane	0.73	4.01E-04	0.35	67	56	78	73	64	71	69	0.84
CD337, lymp, membrane	0.96	1.58E-03	0.67	83	100	57	79	100	11	7	-0.52
CD73, total, membrane	0.99	7.22E-03	0.78	88	82	100	100	75	11	6	1.06
CD84, total, membrane	0.95	4.24E-02	0.59	81	82	80	90	67	11	5	0.53
CHI3L1、血漿、分泌	0.76	1.67E-10	0.44	68	45	94	89	61	142	129	1.19
CHP, total, intra	0.73	4.15E-03	0.28	64	51	76	66	64	41	46	0.98
CMPK2, lymp, intra	0.73	1.63E-04	0.37	67	79	57	62	76	63	72	-0.59
CORO1C, total, intra	0.71	4.22E-04	0.26	63	54	72	63	63	41	46	0.83
CRP、可溶性	0.87	7.9E-50	0.61	81	78	83	81	81	249	277	2.68
Cr	0.76	5.27E-09	0.45	72	64	81	79	66	182	160	1.00
EIF2AK2, lymp, intra	0.78	2.06E-05	0.43	74	81	61	80	64	43	23	-0.99
EIF4B, gran, intra	0.69	1.33E-03	0.17	59	75	41	57	61	102	96	-0.75
EIF4B, lymp, intra	0.70	1.04E-02	0.13	57	78	33	56	59	102	96	-0.67
EIF4B, mean, intra	0.67	1.85E-02	0.08	54	72	35	55	54	100	93	-0.70
EIF4B, mono, intra	0.69	1.33E-03	0.17	59	75	41	57	61	102	96	-0.75
エオタキシン、血漿、分泌	0.64	5.27E-06	0.23	62	69	53	63	60	148	131	-0.39
GPR162, total, membrane	0.74	1.20E-03	0.41	71	69	74	83	57	42	23	0.79
HLA-A/B/C, mono, membrane	0.94	1.66E-04	0.8	89	82	100	100	78	11	7	-0.80

【表２０】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
IFIT1, gran, intra	0.76	5.38E-07	0.41	76	85	54	81	62	54	24	-0.63
IFIT1, lymp, intra	0.75	1.77E-07	0.44	77	89	52	80	68	54	25	-0.84
IFIT1, mean, intra	0.79	1.28E-07	0.45	77	85	58	82	64	54	24	-0.92
IFIT1, mono, intra	0.76	5.38E-07	0.41	76	85	54	81	62	54	24	-0.63
IFIT3, gran, intra	0.75	1.81E-04	0.35	71	81	52	76	60	43	23	-0.63
IFIT3, mono, intra	0.74	2.48E-04	0.34	71	81	52	76	60	42	23	-0.60
IFITM1, lymp, membrane	0.74	1.01E-06	0.29	64	77	51	62	68	95	90	-0.73
IFITM1, mono, membrane	0.70	4.13E-06	0.31	65	72	59	65	66	95	90	-0.62
IL1a、血漿、分泌	0.64	1.73E-02	0.24	61	93	24	58	76	148	131	-0.06
IL7R, total, membrane	0.71	1.56E-08	0.37	68	59	77	75	62	122	106	0.56
IP10、血漿、分泌	0.61	7.41E-02	0.19	59	83	33	58	63	148	131	-0.78
ISG15, gran, intra	0.75	1.70E-05	0.45	76	86	57	79	68	43	23	-1.16
ISG15, mean, intra	0.74	4.72E-05	0.41	74	83	57	78	65	42	23	-0.80
ISG15, mono, intra	0.75	2.48E-05	0.44	75	86	57	78	68	42	23	-1.07
ITGAM, total, membrane	0.73	3.29E-04	0.36	68	51	83	72	66	41	46	1.26
K	0.68	1.30E-04	0.3	66	69	61	68	62	183	151	-0.10
KIAA0082, gran, intra	0.65	2.33E-04	0.2	60	68	52	57	64	77	84	-0.26
KIAA0082, mono, intra	0.65	2.33E-04	0.2	60	68	52	57	64	77	84	-0.26
LOC26010, gran, intra	0.67	1.67E-05	0.24	62	75	49	61	64	102	96	-0.45
LOC26010, mean, intra	0.65	1.32E-04	0.22	61	73	48	60	63	100	93	-0.39
LOC26010, mono, intra	0.67	1.67E-05	0.24	62	75	49	61	64	102	96	-0.45
Lym (%)	0.76	0.00E+00	0.41	71	77	63	72	70	217	179	-0.97
MBOAT2, total, intra	0.66	8.46E-05	0.24	62	51	72	62	62	75	83	0.57
MCP-2、血漿、分泌	0.73	2.17E-10	0.34	67	80	53	66	70	148	130	-0.90
MX1, gran, intra	0.74	7.00E-11	0.38	69	79	57	69	69	145	119	-1.00
MX1, lymp, intra	0.72	1.40E-09	0.32	67	77	55	67	66	145	119	-0.70
MX1, mean, intra	0.73	1.10E-09	0.36	69	77	59	69	67	142	116	-0.93
MX1, mono, intra	0.74	8.16E-11	0.37	69	79	57	69	69	144	119	-1.00

【表２１】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
Mac-2BP、血漿、分泌	0.76	9.56E-12	0.46	73	86	58	69	79	142	129	-0.87
Mac-2BP、可溶性	0.73	7.0E-19	0.35	68	71	65	65	71	243	268	-0.84
NA	0.62	3.88E-05	0.18	59	58	60	63	55	190	164	-0.01
NRG1, total, membrane	0.77	3.91E-05	0.42	71	63	78	72	71	41	46	1.06
Neu (%)	0.74	0.00E+00	0.36	68	74	62	70	66	218	180	0.39
OAS2, gran, intra	0.67	2.55E-04	0.24	63	76	48	64	62	145	120	-0.68
OAS2, mean, intra	0.63	1.34E-02	0.18	60	73	44	61	57	142	117	-0.49
OAS2, mono, intra	0.67	2.82E-04	0.24	63	76	48	63	62	144	120	-0.67
PARP9, gran, intra	0.65	5.17E-04	0.21	59	72	48	55	66	72	81	-0.43
PARP9, lymp, intra	0.70	2.63E-04	0.29	64	72	57	60	70	72	81	-0.53
PARP9, mono, intra	0.65	5.17E-04	0.21	59	72	48	55	66	72	81	-0.43
PBS_Mem_2, lymp, membrane	0.61	6.40E-01	-0.1	43	20	70	44	42	100	83	-0.54
PTEN, gran, intra	0.62	5.00E-02	0.16	59	70	46	60	56	92	78	-0.68
脈拍	0.66	1.91E-07	0.24	62	64	60	64	60	178	163	-0.25
RAP1B, total, membrane	0.77	2.25E-05	0.33	67	59	74	67	67	41	46	1.17
RPL22L1, total, intra	0.74	1.11E-03	0.37	69	59	78	71	67	41	45	1.29
RSAD2, gran, intra	0.81	2.22E-16	0.41	71	80	60	71	71	140	115	-1.50
RSAD2, lymp, intra	0.67	3.27E-07	0.22	62	69	52	64	58	140	115	-0.46
RSAD2, mean, intra	0.78	4.19E-13	0.39	70	77	61	71	69	137	112	-1.17

【表２２】

決定因子	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
RSAD2, mono, intra	0.81	3.33E-16	0.41	71	80	60	71	71	139	115	-1.50
RSAD2, total, intra	0.65	3.12E-06	0.29	65	77	51	66	64	137	112	-0.67
RTN3, total, intra	0.74	5.53E-05	0.31	66	56	74	66	65	41	46	1.03
SELI, total, membrane	0.71	9.85E-04	0.4	70	66	74	69	71	41	46	0.73
SSEA1, gran, membrane	0.94	8.39E-04	0.53	78	82	71	82	71	11	7	-0.67
SAA、可溶性	0.80	9.50E-39	0.5	75	71	78	74	75	244	274	1.61
TRAIL、可溶性	0.85	3.8E-25	0.52	77	78	76	74	80	245	273	-1.30
尿素	0.62	1.51E-06	0.18	58	48	69	64	54	187	162	0.39
VEGFR2、血漿、分泌	0.74	2.46E-03	0.31	66	81	48	64	68	36	31	-0.25
WBC	0.62	2.22E-05	0.17	57	48	68	65	52	218	180	0.29
ZBP1, total, intra	0.74	8.14E-05	0.29	65	55	74	65	65	40	46	0.83
mIgG1, mono, membrane	0.94	1.12E-02	0.64	83	91	71	83	83	11	7	-1.36
sCD62L、血漿、分泌	0.77	1.90E-05	0.38	69	67	71	78	59	43	28	-0.27
sTREM、血漿、分泌	0.69	1.90E-06	0.33	66	56	77	73	60	111	98	0.56
sTREM1、血漿、分泌	0.75	2.94E-04	0.4	68	58	82	83	56	43	28	0.38
sVEGFR2、血漿、分泌	0.74	7.05E-10	0.4	70	79	60	69	72	148	131	-0.41

【表２３】

表２Ｅ　細菌または混合感染対象とウイルス感染対象とを区別する決定因子の対
陽性(P)および陰性(N)は、それぞれ、細菌または混合感染患者およびウイルス感染患者に対応する。TA、Sen、Spe および log2(R)は、それぞれ、全精度、感度、特異度および陽性と陰性クラスの中央値間の log2 比に対応する。

決定因子 #1	決定因子 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CRP、可溶性	Mac-2BP、可溶性	0.91	0.66	83	85	83	84	243	268
CRP、可溶性	SAA、可溶性	0.87	0.64	78	83	80	81	244	274
CRP、可溶性	TRAIL (ELISA を用いて測定)、可溶性	0.91	0.66	84	82	81	85	245	273
Mac-2BP、可溶性	SAA、可溶性	0.85	0.54	76	80	77	78	243	268
Mac-2BP、可溶性	TRAIL (ELISA を用いて測定)、可溶性	0.87	0.54	78	80	78	80	243	267
SAA、可溶性	TRAIL (ELISA を用いて測定)、可溶性	0.88	0.61	82	80	78	83	244	273

【表２４】

表２Ｆ　細菌または混合感染対象とウイルス感染対象とを区別する決定因子の３つ組
陽性(P)および陰性(N)は、それぞれ、細菌または混合感染患者およびウイルス感染患者に対応する。TA、Sen、Spe および log2(R)は、それぞれ、全精度、感度、特異度および陽性と陰性クラスの中央値間の log2 比に対応する。

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CRP、可溶性	Mac-2BP、可溶性	SAA、可溶性	0.91	0.66	83	84	83	85	243	268
CRP、可溶性	Mac-2BP、可溶性	TRAIL (ELISA を用いて測定)、可溶性	0.93	0.71	84	88	86	86	243	267
CRP、可溶性	SAA、可溶性	TRAIL (ELISA を用いて測定)、可溶性	0.91	0.65	83	83	81	85	244	273
Mac-2BP、可溶性	SAA、可溶性	TRAIL (ELISA を用いて測定)、可溶性	0.90	0.64	83	82	81	84	243	267

【表２５】

表２Ｇ　感染症を有する対象と非感染症対象とを区別する決定因子
陽性(P)および陰性(N)は、それぞれ、感染症および非感染症を有する患者に対応する。TA、Sen、Spe および log2(R)は、それぞれ、全精度、感度、特異度および陽性と陰性クラスの中央値間の log2 比に対応する。

遺伝子記号	AUC	t 検定 P 値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
ARPC2, total, intra	0.73	4.57E-03	0.27	57	53	88	97	21	170	24	1.01
ATP6V0B, total, intra	0.76	4.50E-05	0.3	61	56	84	95	28	158	32	0.69
BCA-1、血清、分泌	0.83	3.23E-03	0.22	69	69	79	98	11	277	14	1.27
CCL19-MIP3b、血清、分泌	0.84	2.40E-03	0.26	72	71	86	99	13	280	14	1.30
CES1, total, intra	0.73	5.71E-04	0.16	54	50	72	90	23	158	32	0.84
CMPK2, total, intra	0.87	3.35E-04	0.39	68	64	95	99	28	130	19	1.06
Cr	0.68	1.22E-01	0.13	69	72	46	90	19	342	48	-0.55
Eos (%)	0.73	3.56E-06	0.22	77	81	47	92	25	334	45	-2.15
HERC5, total, intra	0.73	2.50E-04	0.28	61	57	81	94	27	157	31	0.72
IFI6, total, intra	0.80	3.10E-04	0.41	70	67	89	97	33	105	19	0.90
IFIT3, gran, intra	0.74	1.65E-03	0.24	58	54	80	94	23	206	35	1.59
IFIT3, mean, intra	0.76	1.27E-03	0.23	56	53	81	95	21	203	31	1.57
IFIT3, mono, intra	0.75	1.61E-03	0.26	58	54	82	95	23	205	34	1.62
IFIT3, total, intra	0.81	1.03E-04	0.29	64	62	81	95	24	203	31	1.90
KIAA0082, total, intra	0.75	6.81E-05	0.3	63	59	81	94	29	156	32	0.54
LIPT1, total, intra	0.73	1.50E-04	0.25	59	56	78	93	26	158	32	0.75
LOC26010, total, intra	0.76	4.30E-05	0.33	63	59	88	97	26	193	32	0.64
LRDD, total, intra	0.86	4.02E-02	0.41	73	71	91	98	29	87	11	0.83
最大体温	0.92	0.00E+00	0.55	86	86	86	98	44	397	51	0.08
MBOAT2, total, intra	0.72	2.99E-04	0.26	62	59	75	92	27	158	32	1.27
マウス IgG_Intra, total, intra	0.74	2.00E-02	0.33	63	59	84	95	30	157	32	0.72
MX1, gran, intra	0.76	1.62E-05	0.26	61	58	80	95	23	264	41	1.15
MX1, lymp, intra	0.71	2.42E-04	0.22	56	52	80	95	21	264	41	0.65
MX1, mean, intra	0.76	1.99E-05	0.25	60	57	81	95	21	258	37	1.09
MX1, mono, intra	0.77	1.12E-05	0.28	62	59	83	96	23	263	40	1.16
MX1, total, intra	0.81	5.34E-07	0.31	65	62	84	96	24	258	37	1.47

【表２６】

遺伝子記号	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
OAS2, gran, intra	0.74	1.56E-04	0.24	61	59	76	94	22	265	41	0.69
OAS2, mean, intra	0.74	1.44E-04	0.23	61	59	76	94	21	259	37	0.75
OAS2, mono, intra	0.74	1.54E-04	0.25	62	59	78	95	22	264	40	0.70
OAS2, total, intra	0.80	5.45E-06	0.31	66	63	84	96	24	259	37	1.24
PARP9, total, intra	0.77	2.76E-04	0.33	64	60	85	96	28	148	27	0.90
PBS_Intra_2, total, intra	0.76	6.27E-03	0.34	62	57	88	96	30	114	24	0.59
脈拍	0.79	6.81E-11	0.36	68	66	88	97	26	341	48	0.49
QARS, total, intra	0.88	3.15E-01	0.47	74	71	100	100	31	87	11	1.03
RAB13, gran, intra	0.81	2.00E-03	0.38	67	63	89	97	30	105	19	0.67
RAB13, mean, intra	0.80	1.01E-03	0.36	65	60	89	97	29	105	19	0.55
RAB13, mono, intra	0.81	2.00E-03	0.38	67	63	89	97	30	105	19	0.67
RAB13, total, intra	0.88	2.65E-04	0.52	75	70	100	100	38	105	19	1.10
RPL34, total, intra	0.92	3.33E-04	0.49	81	79	91	99	36	87	11	1.47
RSAD2, gran, intra	0.75	1.07E-04	0.31	59	55	92	98	22	255	36	1.21
RSAD2, mean, intra	0.72	3.90E-04	0.26	58	54	88	97	20	249	32	0.93
RSAD2, mono, intra	0.75	1.21E-04	0.31	60	56	91	98	22	254	35	1.24
RSAD2, total, intra	0.78	1.65E-05	0.34	67	65	88	98	24	249	32	1.19
SART3, total, intra	0.83	2.72E-04	0.38	70	68	84	96	32	105	19	0.87
TRIM22, total, intra	0.80	1.19E-04	0.3	67	65	79	96	24	139	19	1.34
UBE2N, gran, intra	0.80	1.05E-03	0.35	67	63	84	96	30	104	19	0.84
UBE2N, mean, intra	0.77	9.48E-03	0.29	64	62	79	94	27	104	19	0.93

【表２７】

遺伝子記号	AUC	t検定 P値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
UBE2N, mono, intra	0.80	1.05E-03	0.35	67	63	84	96	30	104	19	0.84
UBE2N, total, intra	0.86	3.21E-05	0.52	77	74	95	99	40	104	19	1.44
UBE2N, total, intra	0.76	1.08E-03	0.31	62	57	88	97	25	148	24	0.74
IP10 (Luminex 測定)	0.83	6.13E-05	0.17	0.8	0.79	0.79	99	17	266	14	1.87
I-TAC	0.78	1.66E-04	0.33	0.7	0.72	0.65	68	69	36	34	2.25
Mac-2BP	0.71	2.40E-09	0.20	0.6	0.62	0.76	95	21	560	74	0.70
CRP	0.873	0	0.43	71	79	83	95	51	265	70	1.69
IL1ra	0.823	3.43E-13	0.44	70	74	84	95	46	265	70	0.68
IP10 (ELISA 測定)	0.816	1.38E-14	0.44	69	75	80	93	46	265	70	0.92
Lym (%)	0.668	9.41E-07	0.17	0.6	63	68	93	22	555	82	
Neu (%)	0.628	0.000185	0.14	0.5	49	74	92	17	557	82	
脈拍	0.783	5.49E-16	0.33	0.7	66	80	95	26	522	79	
SAA	0.845	0	0.46	72	86	76	93	58	265	70	2.22
TNFR1	0.78	5.70E-05	0.49	0.8	72	79	788	73	36	34	
TRAIL	0.655	1.49E-05	0.17	0.6	53	73	94	17	572	73	
WBC	0.645	2.08E-05	0.16	0.6	56	73	93	19	558	82	

【表２８】

表２Ｈ　A.感染症を有する対象と健康な対象とを区別する決定因子;B.感染症を有する対象と健康な対象とを区別する決定因子の対;C.感染症を有する対象と健康な対象とを区別する決定因子の３つ組

陽性(P)および陰性(N)は、それぞれ、感染症を有する患者および健康な対象に対応する。TA、Sen、Spe および log2(R)は、それぞれ、全精度、感度、特異度および陽性と陰性クラスの中央値間の log2 比に対応する。

A.

決定因子	AUC	t 検定 P 値	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
ANC	0.79	2.03E-03	0.18	67	66	79	99	9	346	14	0.59066
LOC26010, total, intra	0.86	8.58E-03	0.26	73	73	88	99	12	193	8	0.92663
MX1, gran, intra	0.79	6.38E-03	0.18	66	65	77	98	10	264	13	1.0446
MX1, mean, intra	0.84	1.38E-02	0.2	69	68	88	99	8	258	8	1.1112
MX1, mono, intra	0.79	6.37E-03	0.18	66	65	77	98	10	263	13	1.0513
MX1, total, intra	0.89	5.96E-03	0.27	74	73	100	100	10	258	8	1.3168
最大体温	1.00	0.00E+00	0.63	95	95	100	100	41	397	14	0.09163
CRP	0.759	0.00050258	0.24	53	54	91	97	14	265	22	-0.95832
IL1ra	0.832	2.15E-05	0.321	66	77	86	97	24	265	22	-0.54337
IP10	0.844	1.94E-06	0.317	67	80	82	98	26	265	22	-0.78014
SAA	0.929	1.41E-11	0.416	75	86	100	100	37	265	22	-1.7295
脈拍	0.93	3.09E-04	0.25	80	80	100	100	8	341	6	0.66879

【表２９】

B.

決定因子 #1	決定因子 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CRP	IL1ra	0.863	0.339	80	86	99	27	265	22
CRP	IP10	0.911	0.391	82	86	99	29	265	22
CRP	SAA	0.946	0.43	86	95	100	37	265	22
IL1ra	IP10	0.879	0.348	83	86	99	29	265	22
IL1ra	SAA	0.93	0.484	92	95	100	49	265	22
IP10	SAA	0.943	0.517	89	95	100	43	265	22

C.

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CRP	IL1ra	IP10	0.912	0.401	84	86	99	31	265	22
CRP	IL1ra	SAA	0.944	0.498	91	95	100	47	265	22
CRP	IP10	SAA	0.953	0.527	91	95	100	46	265	22
IL1ra	IP10	SAA	0.942	0.517	92	91	99	49	265	22

【表３０】

表３Ａ　細菌感染対象とウイルス感染対象とを区別する決定因子の対
陽性および陰性は、それぞれ、細菌およびウイルス感染患者に対応する。

決定因子	遺伝子記号 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CRP	VEGFR2、血漿	0.96	0.8	81	97	94	88	21	31
PCT、可溶性	SAA、可溶性	0.77	0.53	68	86	80	80	47	57
CRP	PCT 可溶性	0.86	0.64	77	95	92	83	47	57
PCT 可溶性	TRAIL 可溶性	0.88	0.52	79	75	72	81	47	57
B2M、可溶性	PCT 可溶性	0.80	0.21	45	72	75	42	33	18
B2M、可溶性	SAA、可溶性	0.82	0.43	72	78	83	65	68	45
CRP*、可溶性	TRAIL* (ELISA を用いて測定)、可溶性	0.94	0.74	84	91	88	87	177	213
CRP、可溶性	TRAIL (ELISA を用いて測定)、可溶性	0.91	0.66	84	82	81	85	245	273
TRAIL、血漿	VEGFR2、血漿	0.94	0.67	90	77	73	92	21	31
CRP*、可溶性	Mac-2BP*、可溶性	0.93	0.72	87	87	85	89	176	208
CRP、可溶性	Mac-2BP、可溶性	0.90	0.66	83	85	83	84	243	268
B2M、血漿	CRP	0.94	0.71	80	92	94	75	41	26
CRP	RSAD2, mean, intra	0.93	0.73	83	89	86	88	72	95
CRP	RSAD2, gran, intra	0.93	0.72	83	89	89	83	117	113
CRP	IFIT1, mean, intra	0.92	0.6	80	83	91	66	51	23
CRP	エオタキシン、血漿	0.92	0.66	76	89	86	80	116	129
CRP	MCP-2、血漿	0.92	0.65	75	89	86	80	116	128
BCA-1、血漿	CRP	0.92	0.7	78	91	88	82	114	129
CRP	Cr	0.92	0.68	80	88	86	82	147	159
CRP	RSAD2, mean, intra	0.92	0.69	79	90	89	80	114	110
CRP	sVEGFR2、血漿	0.92	0.68	79	88	86	83	116	129
MX1, gran, intra	VEGFR2、血漿	0.92	0.71	100	71	71	100	12	17
MX1, mono, intra	VEGFR2、血漿	0.92	0.71	100	71	71	100	12	17
RSAD2, mean, intra	VEGFR2、血漿	0.92	0.51	86	67	60	89	7	12
TRAIL、血漿	sCD62L、血漿	0.92	0.71	90	80	83	89	21	20
CMPK2, lymp, intra	CRP	0.92	0.69	73	93	88	83	49	70
Cr	TRAIL、血漿	0.91	0.7	89	81	81	89	113	121
CRP	IP10、血漿	0.91	0.66	76	89	86	80	116	129
CRP	MX1, gran, intra	0.91	0.69	80	89	88	81	122	117

【表３１】

決定因子	遺伝子記号 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
B2M、血漿	TRAIL、血漿	0.91	0.74	93	80	88	87	40	25
CHI3L1、血漿	EIF2AK2, lymp, intra	0.91	0.75	78	100	100	71	9	5
CRP	MX1, mono, intra	0.91	0.69	80	89	88	81	121	117
EIF2AK2, lymp, intra	sVEGFR2、血漿	0.91	0.52	85	67	79	75	26	18
年齢	CRP	0.91	0.65	77	88	86	80	177	179
EIF4B, lymp, intra	IFIT1, mean, intra	0.91	0.65	84	83	91	71	51	24
CHI3L1、血漿	CRP	0.91	0.65	73	91	87	79	112	127
CRP	脈拍	0.91	0.65	73	91	87	80	139	161
CRP	MX1, mean, intra	0.91	0.66	78	88	87	79	119	114
CRP	IFITM1, mono, membrane	0.90	0.63	74	88	84	79	78	88
CRP	IL1a、血漿	0.90	0.64	73	89	86	79	116	129
CRP	sTREM、血漿	0.90	0.66	78	88	86	80	94	96
CRP	Lym (%)	0.90	0.66	74	90	89	78	176	177
CRP	MX1, lymp, intra	0.90	0.65	77	88	87	79	122	117
CRP	Neu (%)	0.90	0.64	73	89	87	77	177	178
年齢	TRAIL、血漿	0.90	0.68	86	82	81	87	117	129
CRP	OAS2, gran, intra	0.90	0.62	73	88	86	76	122	118
CRP	尿素	0.90	0.64	72	91	88	78	148	161
CHI3L1、血漿	OAS2, gran, intra	0.90	0.41	57	83	80	63	14	12
CHI3L1、血漿	OAS2, mono, intra	0.90	0.41	57	83	80	63	14	12
CRP	K	0.90	0.61	72	89	86	76	148	150
CRP	OAS2, mono, intra	0.90	0.62	73	88	86	76	121	118
CRP	RSAD2, lymp, intra	0.90	0.61	74	86	84	76	117	113
CRP	sCD62L、血漿	0.90	0.68	82	86	85	83	28	28
MX1, mean, intra	VEGFR2、血漿	0.90	0.56	92	65	65	92	12	17
Neu (%)	VEGFR2、血漿	0.90	0.51	81	71	65	85	21	31
ANC	CRP	0.90	0.63	72	89	86	77	149	157
Cr	IFIT1, mean, intra	0.90	0.65	88	77	88	77	26	13
CRP	IFITM1, lymp, membrane	0.90	0.64	76	88	84	80	78	88
CRP	EIF2AK2, lymp, intra	0.89	0.53	76	78	85	67	37	23

【表３２】

決定因子	遺伝子記号 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CHI3L1、血漿	IFIT1, mean, intra	0.89	0.53	73	83	90	59	26	12
CRP	NA	0.89	0.62	70	90	87	77	151	163
EIF4B, gran, intra	TRAIL、血漿	0.89	0.61	80	81	76	85	51	69
EIF4B, mono, intra	TRAIL、血漿	0.89	0.61	80	81	76	85	51	69
CRP	EIF4B, mean, intra	0.89	0.63	71	90	87	77	83	91
EIF2AK2, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.89	0.62	85	78	85	78	26	18
EIF4B, mean, intra	TRAIL、血漿	0.89	0.58	80	79	74	84	50	66
TRAIL、血漿	sVEGFR2、血漿	0.89	0.63	88	74	76	87	117	128
TRAIL、血漿	尿素	0.89	0.61	85	76	76	85	113	123
EIF4B, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.89	0.59	78	81	75	84	51	69
Cr	RSAD2, gran, intra	0.89	0.58	78	80	79	80	91	97
EIF2AK2, lymp, intra	Mac-2BP、血漿	0.89	0.58	81	78	84	74	26	18
IFIT1, mean, intra	RSAD2, mean, intra	0.89	0.56	82	75	88	67	51	24
Lym (%)	VEGFR2、血漿	0.89	0.64	90	74	70	92	21	31
Cr	RSAD2, mono, intra	0.88	0.58	78	80	79	80	90	97
CRP	EIF4B, gran, intra	0.88	0.63	71	90	87	77	85	94
CRP	EIF4B, mono, intra	0.88	0.63	71	90	87	77	85	94
CRP	EIF4B, lymp, intra	0.88	0.61	68	90	87	76	85	94
MX1, gran, intra	TRAIL、血漿	0.88	0.58	84	74	74	84	77	87
IFIT1, mean, intra	RSAD2, gran, intra	0.88	0.58	84	75	88	69	51	24
IFIT1, mean, intra	RSAD2, mono, intra	0.88	0.58	84	75	88	69	51	24
Mac-2BP*、可溶性	TRAIL* (ELISA を用いて測定)、可溶性	0.91	0.63	85	84	81	87	176	208
Mac-2BP、可溶性	TRAIL (ELISA を用いて測定)、可溶性	0.87	0.54	78	81	78	80	243	267
CHI3L1、血漿	MX1, gran, intra	0.88	0.62	79	83	85	77	14	12
CHI3L1、血漿	MX1, mono, intra	0.88	0.62	79	83	85	77	14	12
Lym (%)	TRAIL、血漿	0.88	0.6	85	74	75	85	116	128
MX1, mono, intra	TRAIL、血漿	0.88	0.57	84	72	73	84	76	87

【表３３】

決定因子	遺伝子記号 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
エオタキシン、血漿	TRAIL、血漿	0.88	0.56	83	73	74	82	117	128
Cr	RSAD2, mean, intra	0.88	0.56	74	82	79	77	88	96
K	TRAIL、血漿	0.88	0.67	88	79	80	86	113	113
Neu (%)	TRAIL、血漿	0.88	0.61	85	75	76	85	117	128
脈拍	TRAIL、血漿	0.88	0.6	84	76	75	85	109	125
MX1, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.88	0.6	86	75	75	86	77	87
MX1, mean, intra	TRAIL、血漿	0.88	0.62	87	75	76	86	75	84
MX1, lymp, intra	VEGFR2、血漿	0.88	0.56	92	65	65	92	12	17
RSAD2, gran, intra	TRAIL、血漿	0.88	0.56	82	74	74	82	72	82
CHI3L1、血漿	CRP	0.88	0.65	75	89	88	78	28	28
RSAD2, mono, intra	TRAIL、血漿	0.88	0.56	82	74	73	82	71	82
Cr	エオタキシン、血漿	0.87	0.6	80	80	79	81	114	123
IFITM1, lymp, membrane	TRAIL、血漿	0.87	0.5	79	71	67	82	47	63
MCP-2、血漿	TRAIL、血漿	0.87	0.61	86	75	76	86	117	127
IP10、血漿	TRAIL、血漿	0.87	0.61	85	75	76	85	117	128
BCA-1、血漿	TRAIL、血漿	0.87	0.59	84	74	75	84	115	128
Cr	MX1, lymp, intra	0.87	0.58	77	81	80	79	96	101
NA	TRAIL、血漿	0.87	0.61	85	75	76	85	116	124
OAS2, gran, intra	TRAIL、血漿	0.87	0.6	86	75	75	86	77	87
CHI3L1、血漿	TRAIL、血漿	0.87	0.61	85	76	76	85	113	127
Cr	MX1, gran, intra	0.87	0.54	74	80	78	76	96	101
Cr	Mac-2BP、血漿	0.87	0.54	76	78	76	78	110	121
OAS2, mono, intra	TRAIL、血漿	0.87	0.6	86	75	75	86	76	87
RSAD2, lymp, intra	VEGFR2、血漿	0.87	0.43	86	58	55	88	7	12
RSAD2, mean, intra	TRAIL、血漿	0.87	0.58	86	72	73	85	70	79
Cr	MCP-2、血漿	0.87	0.61	79	82	80	81	114	122
Cr	MX1, mono, intra	0.87	0.54	74	80	78	76	95	101
Cr	VEGFR2、血漿	0.87	0.6	81	80	74	86	21	30
IL1a、血漿	TRAIL、血漿	0.87	0.6	85	74	75	85	117	128
Lym (%)	RSAD2, gran, intra	0.87	0.6	83	76	79	81	119	114
Lym (%)	RSAD2, mono, intra	0.87	0.59	83	75	78	81	118	114
ANC	TRAIL、血漿	0.87	0.63	86	76	77	85	115	123
Cr	MX1, mean, intra	0.87	0.54	74	80	78	77	93	100
CHI3L1、血漿	MX1, mean, intra	0.86	0.53	71	82	83	69	14	11
Cr	RSAD2, lymp, intra	0.86	0.56	73	84	80	76	91	97
Lym (%)	RSAD2, mean, intra	0.86	0.59	83	76	78	81	116	112

【表３４】

決定因子	遺伝子記号 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CHI3L1、血漿	MX1, lymp, intra	0.86	0.55	71	83	83	71	14	12
RSAD2, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.86	0.58	85	73	73	85	72	82
ANC	VEGFR2、血漿	0.86	0.53	86	68	64	88	21	31
CHI3L1、血漿	VEGFR2、血漿	0.86	0.62	71	90	80	84	17	29
Cr	EIF2AK2, lymp, intra	0.86	0.45	73	73	82	62	37	22
Cr	sTREM、血漿	0.86	0.59	74	85	83	76	92	91
Neu (%)	sCD62L、血漿	0.86	0.54	76	79	79	76	29	28
Neu (%)	RSAD2, gran, intra	0.86	0.57	82	75	77	80	119	114
IFIT1, mean, intra	TRAIL、血漿	0.86	0.51	85	67	85	67	26	12
Neu (%)	RSAD2, mono, intra	0.86	0.57	82	75	77	80	118	114
年齢	エオタキシン、血漿	0.86	0.6	77	82	80	80	118	131
年齢	RSAD2, gran, intra	0.86	0.57	77	80	80	77	119	115
Lym (%)	sCD62L、血漿	0.86	0.5	79	71	73	77	28	28
年齢	RSAD2, mono, intra	0.86	0.58	78	80	80	78	118	115
BCA-1、血漿	EIF2AK2, lymp, intra	0.86	0.44	77	67	77	67	26	18
CHI3L1、血漿	IFITM1, mono, membrane	0.86	-0.1	17	71	33	50	6	7
Cr	sVEGFR2、血漿	0.86	0.59	79	80	78	80	114	123
MX1, gran, intra	sCD62L、血漿	0.86	0.61	86	75	80	82	14	12
MX1, mono, intra	sCD62L、血漿	0.86	0.61	86	75	80	82	14	12
RSAD2, gran, intra	sCD62L、血漿	0.86	0.54	79	75	79	75	14	12
RSAD2, gran, intra	sVEGFR2、血漿	0.86	0.56	79	76	74	81	73	84
RSAD2, mono, intra	sCD62L、血漿	0.86	0.54	79	75	79	75	14	12
年齢	Mac-2BP、血漿	0.86	0.55	77	78	75	79	114	129
年齢	VEGFR2、血漿	0.86	0.49	71	77	68	80	21	31
RSAD2, mono, intra	sVEGFR2、血漿	0.86	0.55	79	76	74	81	72	84
CHI3L1、血漿	Cr	0.86	0.58	70	87	83	76	110	121
Neu (%)	RSAD2, mean, intra	0.86	0.58	81	77	78	80	116	112
EIF2AK2, lymp, intra	Neu (%)	0.85	0.54	84	70	82	73	38	23
Mac-2BP、血漿	RSAD2, gran, intra	0.85	0.57	86	71	72	85	72	82
Cr	IFITM1, lymp, membrane	0.85	0.6	76	84	78	83	55	74
Cr	IFITM1, mono, membrane	0.85	0.56	75	81	75	81	55	74
IFIT1, mean, intra	脈拍	0.85	0.62	88	73	85	79	25	15

【表３５】

決定因子	遺伝子記号 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
Lym (%)	MCP-2、血漿	0.85	0.59	85	74	75	85	117	129
TRAIL、血漿	sTREM、血漿	0.85	0.53	80	72	74	79	96	98
CHI3L1、血漿	Mac-2BP、血漿	0.85	0.56	81	75	74	82	114	129
EIF4B, lymp, intra	RSAD2, gran, intra	0.85	0.49	80	68	69	79	81	91
EIF4B, lymp, intra	RSAD2, mono, intra	0.85	0.49	80	68	69	79	81	91
IFITM1, mono, membrane	TRAIL、血漿	0.85	0.54	83	71	68	85	47	63
Mac-2BP、血漿	RSAD2, mono, intra	0.85	0.57	86	71	72	85	71	82
年齢	CHI3L1、血漿	0.85	0.49	56	90	83	70	114	129
MCP-2、血漿	VEGFR2、血漿	0.85	0.5	81	70	65	84	21	30
NA	VEGFR2、血漿	0.85	0.57	90	67	66	91	21	30
尿素	VEGFR2、血漿	0.85	0.38	62	76	65	73	21	29
CHI3L1、血漿	sVEGFR2、血漿	0.85	0.56	81	75	77	79	21	20
Cr	OAS2, gran, intra	0.85	0.55	73	82	80	76	96	101
MCP-2、血漿	Neu (%)	0.85	0.59	86	72	74	85	118	129
sCD62L、血漿	sVEGFR2、血漿	0.85	0.66	86	80	82	84	21	20
Cr	OAS2, mono, intra	0.85	0.55	73	82	79	76	95	101
EIF4B, mean, intra	RSAD2, gran, intra	0.85	0.49	81	68	70	80	79	88
EIF4B, mean, intra	RSAD2, mono, intra	0.85	0.49	81	68	70	80	79	88
年齢	Lym (%)	0.85	0.52	75	78	77	76	178	179
CHI3L1、血漿	TRAIL、血漿	0.85	0.62	90	70	76	88	21	20
CHI3L1、血漿	RSAD2, gran, intra	0.85	0.6	76	83	80	80	72	82
EIF4B, gran, intra	RSAD2, gran, intra	0.85	0.49	80	68	69	79	81	91
EIF4B, gran, intra	RSAD2, mono, intra	0.85	0.49	80	68	69	79	81	91
EIF4B, mono, intra	RSAD2, gran, intra	0.85	0.49	80	68	69	79	81	91
EIF4B, mono, intra	RSAD2, mono, intra	0.85	0.49	80	68	69	79	81	91
Mac-2BP、血漿	sCD62L、血漿	0.85	0.52	86	65	72	81	21	20
OAS2, gran, intra	VEGFR2、血漿	0.85	0.48	83	65	63	85	12	17
OAS2, mono, intra	VEGFR2、血漿	0.85	0.48	83	65	63	85	12	17
Cr	IP10、血漿	0.85	0.54	75	80	77	77	114	123
K	sCD62L、血漿	0.85	0.54	78	76	78	76	27	25
年齢	MCP-2、血漿	0.85	0.54	67	86	81	74	118	130
CHI3L1、血漿	RSAD2, mono, intra	0.85	0.58	76	82	78	80	71	82
CMPK2, lymp, intra	Cr	0.85	0.66	75	89	84	83	48	66
CHI3L1、血漿	RSAD2, gran, intra	0.85	0.46	71	75	77	69	14	12
CHI3L1、血漿	RSAD2, mono, intra	0.85	0.46	71	75	77	69	14	12
EIF4B, gran, intra	Mac-2BP、血漿	0.85	0.57	90	68	67	90	49	69
EIF4B, mono, intra	Mac-2BP、血漿	0.85	0.57	90	68	67	90	49	69

【表３６】

決定因子	遺伝子記号 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
IFITM1, mono, membrane	RSAD2, gran, intra	0.85	0.5	81	69	69	81	78	90
IFITM1, mono, membrane	RSAD2, mono, intra	0.85	0.5	81	69	69	81	78	90
MCP-2、血漿	sCD62L、血漿	0.85	0.66	81	85	85	81	21	20
ANC	sCD62L、血漿	0.84	0.44	70	74	73	71	27	27
EIF4B, lymp, intra	Mac-2BP、血漿	0.84	0.57	88	70	67	89	49	69
IFITM1, lymp, membrane	RSAD2, gran, intra	0.84	0.44	79	64	66	78	78	90
IFITM1, lymp, membrane	RSAD2, mono, intra	0.84	0.44	79	64	66	78	78	90
RSAD2, mean, intra	sCD62L、血漿	0.84	0.37	64	73	75	62	14	11
ANC	年齢	0.84	0.53	69	84	80	74	151	159
CHI3L1、血漿	IFITM1, mono, membrane	0.84	0.49	62	86	76	75	47	63
CMPK2, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.84	0.54	83	72	68	85	41	57
ANC	Cr	0.84	0.53	71	81	79	74	146	150
CHI3L1、血漿	MX1, gran, intra	0.84	0.58	73	84	80	78	75	87
Cr	IL1a、血漿	0.84	0.57	75	82	79	78	114	123
年齢	MX1, lymp, intra	0.84	0.48	67	81	78	70	124	119
年齢	Neu (%)	0.84	0.52	74	78	77	75	179	180
EIF2AK2, lymp, intra	Lym (%)	0.84	0.47	82	65	79	68	38	23
RSAD2, mean, intra	sVEGFR2、血漿	0.84	0.56	82	74	73	82	71	81
CHI3L1、血漿	MCP-2、血漿	0.84	0.51	75	76	74	77	114	127
CHI3L1、血漿	MX1, mono, intra	0.84	0.57	73	84	79	78	74	87
EIF4B, mean, intra	Mac-2BP、血漿	0.84	0.6	90	71	69	90	48	66
年齢	sVEGFR2、血漿	0.84	0.51	69	82	77	74	118	131
CHI3L1、血漿	CMPK2, lymp, intra	0.84	0.58	69	88	81	79	42	57
CHI3L1、血漿	IFITM1, lymp, membrane	0.84	0.53	64	87	79	76	47	63
エオタキシン、血漿	VEGFR2、血漿	0.84	0.52	90	61	61	90	21	31
OAS2, gran, intra	sCD62L、血漿	0.84	0.35	50	83	78	59	14	12
OAS2, mono, intra	sCD62L、血漿	0.84	0.35	50	83	78	59	14	12
Cr	Lym (%)	0.84	0.54	77	77	76	78	147	159
Mac-2BP、血漿	RSAD2, mean, intra	0.84	0.53	86	67	70	84	70	79
MX1, gran, intra	Mac-2BP、血漿	0.84	0.55	88	67	69	87	75	87

【表３７】

決定因子	遺伝子記号 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
年齢	MX1, gran, intra	0.84	0.53	73	80	79	74	124	119
年齢	RSAD2, mean, intra	0.84	0.49	71	79	77	72	116	112
MX1, mono, intra	Mac-2BP、血漿	0.84	0.55	88	67	69	87	74	87
年齢	MX1, mono, intra	0.84	0.54	74	80	79	75	123	119
BCA-1、血漿	Cr	0.84	0.56	73	82	79	77	112	123
CHI3L1、血漿	EIF4B, gran, intra	0.84	0.62	65	93	86	79	49	69
CHI3L1、血漿	EIF4B, mean, intra	0.84	0.61	63	94	88	78	48	66
CHI3L1、血漿	EIF4B, mono, intra	0.84	0.62	65	93	86	79	49	69
CHI3L1、血漿	エオタキシン、血漿	0.84	0.54	72	82	78	77	114	128
Cr	EIF4B, gran, intra	0.84	0.64	75	89	83	82	59	79
Cr	EIF4B, lymp, intra	0.84	0.64	75	89	83	82	59	79
Cr	EIF4B, mono, intra	0.84	0.64	75	89	83	82	59	79
年齢	IL1a、血漿	0.84	0.51	58	89	83	70	118	131
EIF2AK2, lymp, intra	sTREM、血漿	0.84	0.53	81	72	81	72	26	18
CHI3L1、血漿	MX1, lymp, intra	0.83	0.49	65	83	77	73	75	87
Cr	EIF4B, mean, intra	0.83	0.66	75	90	84	83	57	78
MX1, mean, intra	Mac-2BP、血漿	0.83	0.55	84	71	72	83	73	84
年齢	IP10、血漿	0.83	0.48	56	89	83	69	118	131

【表３８】

決定因子	遺伝子記号 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CHI3L1、血漿	EIF2AK2, lymp, intra	0.83	0.44	77	67	77	67	26	18
IFIT1, mean, intra	MCP-2、血漿	0.83	0.55	96	50	81	86	26	12
ANC	EIF2AK2, lymp, intra	0.83	0.58	84	74	84	74	38	23
CHI3L1、血漿	MX1, mean, intra	0.83	0.55	73	82	78	78	73	84
EIF2AK2, lymp, intra	脈拍	0.83	0.46	80	65	78	68	35	23
Lym (%)	RSAD2, lymp, intra	0.83	0.51	79	72	75	77	119	114
年齢	IFITM1, lymp, membrane	0.83	0.5	63	86	79	73	79	90
年齢	MX1, mean, intra	0.83	0.52	71	81	80	73	121	116
年齢	sTREM、血漿	0.83	0.51	58	90	85	69	96	98
B2M、血漿	Mac-2BP、血漿	0.82	0.59	79	80	86	71	39	25
SAA*、可溶性	CRP*、可溶性	0.91	0.68	84	84	81	86	177	213
SAA、可溶性	CRP、可溶性	0.87	0.64	78	83	80	81	244	274
SAA*、可溶性	TRAIL* (ELISA を用いて測定)、可溶性	0.91	0.66	83	84	81	85	177	213
SAA、可溶性	TRAIL (ELISA を用いて測定)、可溶性	0.88	0.61	82	78	78	83	244	273
SAA、血漿	sVEGFR2	0.796	0.46	76	73	86	57	25	11
SAA*、可溶性	Mac-2BP*、可溶性	0.88	0.62	77	85	81	81	176	208
SAA、可溶性	Mac-2BP、可溶性	0.85	0.54	76	79	77	78	243	268

*参照標準が専門家のコンセンサスによって決定された患者に関して得られた結果

【表３９】

表３Ｂ　細菌感染対象とウイルス感染対象とを区別する決定因子の３つ組

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CRP*、可溶性	Mac-2BP*、可溶性	SAA*、可溶性	0.94	0.71	89	86	84	90	176	208
CRP、可溶性	Mac-2BP、可溶性	SAA、可溶性	0.91	0.66	83	84	83	85	243	268
CRP*、可溶性	SAA*、可溶性	TRAIL*(ELISA)、可溶性	0.95	0.73	87	87	85	89	177	213
CRP、可溶性	SAA、可溶性	TRAIL(ELISA)、可溶性	0.91	0.65	83	83	81	85	244	273
Mac-2BP*、可溶性	SAA*、可溶性	TRAIL*(ELISA)、可溶性	0.92	0.73	89	86	84	90	176	208
Mac-2BP、可溶性	SAA、可溶性	TRAIL(ELISA)、可溶性	0.90	0.64	83	82	81	84	243	267
CRP	MX1, mean, intra	Mac-2BP、血漿	0.96	0.76	87	89	87	89	71	82
CRP*、可溶性	Mac-2BP*、可溶性	TRAIL*(ELISA)、可溶性	0.96	0.80	90	91	89	92	176	208
CRP、可溶性	Mac-2BP、可溶性	TRAIL(ELISA)、可溶性	0.93	0.71	84	88	86	86	243	267
CRP	Mac-2BP、血漿	RSAD2, mean, intra	0.96	0.76	85	91	89	88	68	77
CRP	Cr	TRAIL、血漿	0.96	0.73	84	89	88	86	112	120
CRP	MX1, mean, intra	TRAIL、血漿	0.96	0.74	88	87	85	89	73	82
CRP	MX1, mean, intra	sVEGFR2、血漿	0.95	0.75	85	89	88	87	74	84
年齢	CRP	TRAIL、血漿	0.95	0.72	83	89	87	85	115	127
CRP	K	TRAIL、血漿	0.95	0.73	81	91	90	83	112	112
CRP	RSAD2, mean, intra	TRAIL、血漿	0.95	0.78	88	90	88	90	68	77
CRP	RSAD2, mean, intra	sVEGFR2、血漿	0.95	0.71	83	89	86	85	69	79
CRP	TRAIL、血漿	sVEGFR2、血漿	0.95	0.73	85	88	87	87	115	126

【表４０】

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CRP	MCP-2、血漿	TRAIL、血漿	0.95	0.68	80	88	86	83	115	125
CRP	Lym (%)	TRAIL、血漿	0.95	0.76	86	90	88	88	114	126
CRP	脈拍	TRAIL、血漿	0.95	0.74	83	90	88	86	107	123
CRP	MCP-2、血漿	Mac-2BP、血漿	0.95	0.77	85	92	90	87	112	125
CRP	Neu (%)	TRAIL、血漿	0.95	0.75	85	90	88	87	115	126
ANC	CRP	TRAIL、血漿	0.94	0.7	82	88	86	84	113	121
CRP	Cr	Mac-2BP、血漿	0.94	0.78	87	91	90	89	109	120
B2M、血漿	CRP	Mac-2BP、血漿	0.94	0.75	84	92	94	79	38	25
B2M、血漿	CRP	TRAIL、血漿	0.94	0.68	85	84	89	78	39	25
CHI3L1、血漿	CRP	TRAIL、血漿	0.94	0.7	82	88	86	85	111	125
CRP	Cr	RSAD2, mean, intra	0.94	0.74	83	91	89	85	87	95
ANC	CRP	Mac-2BP、血漿	0.94	0.75	84	91	89	86	110	121
CRP	Cr	MCP-2、血漿	0.94	0.74	82	91	89	85	113	121
CRP	K	Mac-2BP、血漿	0.94	0.75	83	92	91	85	109	113
CRP	Lym (%)	Mac-2BP、血漿	0.94	0.76	85	91	90	87	111	126
CRP	Mac-2BP、血漿	Neu (%)	0.94	0.76	85	91	90	87	112	126
年齢	CRP	Mac-2BP、血漿	0.94	0.78	87	91	90	89	112	127
CRP	Cr	MX1, mean, intra	0.94	0.71	80	90	88	83	92	99
CRP	MCP-2、血漿	MX1, mean, intra	0.94	0.69	81	88	86	84	74	83
CHI3L1、血漿	CRP	MX1, mean, intra	0.94	0.71	82	89	87	85	71	82
CRP	Mac-2BP、血漿	sVEGFR2、血漿	0.94	0.76	85	91	90	87	112	126
CRP	MCP-2、血漿	RSAD2, mean, intra	0.94	0.7	81	88	86	84	69	78

【表４１】

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CHI3L1、血漿	CRP	Mac-2BP、血漿	0.94	0.77	84	92	90	87	112	127
CRP	Mac-2BP、血漿	脈拍	0.94	0.76	85	91	89	88	105	123
CHI3L1、血漿	CRP	RSAD2, mean, intra	0.94	0.72	84	88	86	86	68	77
CRP	Lym (%)	RSAD2, mean, intra	0.93	0.72	85	87	87	85	114	110
CRP	MCP-2、血漿	Neu (%)	0.93	0.68	78	89	87	82	116	127
CRP	Neu (%)	RSAD2, mean, intra	0.93	0.7	82	87	87	83	114	110
CRP	Cr	sVEGFR2、血漿	0.93	0.71	82	89	87	84	113	122
CRP	Lym (%)	MCP-2、血漿	0.93	0.7	79	91	88	83	115	127
CRP	K	MCP-2、血漿	0.93	0.67	76	90	89	79	113	113
年齢	CRP	MCP-2、血漿	0.93	0.7	80	89	87	83	116	128
CRP	Cr	K	0.93	0.7	80	90	88	82	143	146
CRP	MCP-2、血漿	sVEGFR2、血漿	0.93	0.68	81	87	85	83	116	128
Cr	MX1, mean, intra	TRAIL、血漿	0.93	0.74	90	84	83	90	72	79
Cr	RSAD2, mean, intra	TRAIL、血漿	0.93	0.68	87	81	81	87	67	75
年齢	CRP	sVEGFR2、血漿	0.93	0.7	83	87	85	85	116	129
CRP	Cr	Lym (%)	0.93	0.71	81	90	88	84	146	158
ANC	CRP	MCP-2、血漿	0.93	0.65	77	88	85	80	114	122
年齢	CRP	RSAD2, mean, intra	0.93	0.67	79	88	87	80	114	110
CRP	K	sVEGFR2、血漿	0.93	0.69	79	89	88	81	113	114

【表４２】

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CHI3L1、血漿	CRP	Cr	0.92	0.65	77	88	85	81	109	120
CRP	Lym (%)	MX1, mean, intra	0.92	0.69	82	88	87	82	119	114
ANC	年齢	CRP	0.92	0.69	81	89	87	83	149	157
ANC	CRP	Cr	0.92	0.69	79	89	88	82	145	149
CHI3L1、血漿	CRP	MCP-2、血漿	0.92	0.68	79	89	86	82	112	125
CRP	Neu (%)	sVEGFR2、血漿	0.92	0.7	81	89	87	84	116	128
年齢	CRP	Lym (%)	0.92	0.73	82	91	90	83	176	177
CRP	Cr	Neu (%)	0.92	0.71	81	89	88	84	147	159
CRP	Lym (%)	sVEGFR2、血漿	0.92	0.72	81	91	89	84	115	128
CRP	MCP-2、血漿	脈拍	0.92	0.69	78	90	88	82	108	124
CRP	MX1, mean, intra	Neu (%)	0.92	0.65	78	87	86	79	119	114
年齢	CRP	Neu (%)	0.92	0.69	79	89	88	81	177	178

*参照標準が専門家のコンセンサスによって決定された患者に関して得られた結果

【表４３】

表３Ｃ　混合感染対象とウイルス感染対象とを区別する決定因子の対
*陽性および陰性は、混合感染患者およびウイルス感染患者に対応する

決定因子 #1	決定因子 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
ATP6V0B, mean, intra	CRP	0.995	0.77	93	93	70	99	15	81
CRP	LIPT1, lymp, intra	0.995	0.87	100	95	79	100	15	84
CES1, gran, intra	CRP	0.993	0.85	93	96	82	99	15	84
CES1, mean, intra	CRP	0.992	0.82	93	95	78	99	15	81
CRP	PARP9, lymp, intra	0.992	0.84	100	94	75	100	15	79
PARP9, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.991	0.76	100	88	65	100	15	64
CES1, gran, intra	TRAIL、血漿	0.986	0.83	100	93	75	100	15	69
CES1, mean, intra	TRAIL、血漿	0.986	0.78	100	89	68	100	15	66
ATP6V0B, mean, intra	TRAIL、血漿	0.985	0.81	100	91	71	100	15	66
LOC26010, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.978	0.71	93	88	64	98	15	69
CRP	LOC26010, lymp, intra	0.977	0.75	87	95	72	98	15	94
MX1, gran, intra	TRAIL、血漿	0.972	0.72	94	89	63	99	18	87
MX1, mean, intra	TRAIL、血漿	0.97	0.69	94	87	61	99	18	84
LOC26010, gran, intra	TRAIL、血漿	0.969	0.71	93	88	64	98	15	69
CRP	LOC26010, gran, intra	0.968	0.66	87	90	59	98	15	94
CRP	LOC26010, mean, intra	0.968	0.66	87	90	59	98	15	91
LOC26010, mean, intra	TRAIL、血漿	0.965	0.71	93	88	64	98	15	66
RSAD2, gran, intra	TRAIL、血漿	0.964	0.71	94	88	63	99	18	82
LIPT1, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.962	0.69	87	90	65	97	15	69
RSAD2, mean, intra	TRAIL、血漿	0.956	0.63	89	85	57	97	18	79
CRP	MX1, gran, intra	0.953	0.7	85	92	65	97	20	117
CRP	MX1, mean, intra	0.949	0.69	85	92	65	97	20	114

【表４４】

決定因子 #1	決定因子 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CRP	TRAIL、血漿	0.933	0.61	83	87	59	96	29	127
CRP	RSAD2, mean, intra	0.924	0.76	95	92	68	99	20	110
CRP	RSAD2, gran, intra	0.923	0.75	95	91	66	99	20	113
PARP9, lymp, intra	RSAD2, gran, intra	0.918	0.5	88	77	42	97	16	81
B2M、血漿	CRP	0.916	0.8	88	92	88	92	16	26
LOC26010, lymp, intra	RSAD2, gran, intra	0.906	0.49	88	77	40	97	16	91
PARP9, lymp, intra	RSAD2, mean, intra	0.903	0.48	88	74	41	97	16	78
CES1, mean, intra	RSAD2, gran, intra	0.898	0.51	88	77	44	97	16	78
ATP6V0B, mean, intra	RSAD2, gran, intra	0.897	0.51	88	77	44	97	16	78
CES1, gran, intra	RSAD2, gran, intra	0.896	0.5	88	77	42	97	16	81
CHI3L1、血漿	CRP	0.894	0.54	78	85	53	95	27	127
LOC26010, gran, intra	RSAD2, gran, intra	0.894	0.47	88	75	38	97	16	91
LOC26010, mean, intra	RSAD2, gran, intra	0.893	0.47	88	75	39	97	16	88
CHI3L1、血漿	PARP9, lymp, intra	0.888	0.56	71	89	59	93	14	64
LOC26010, lymp, intra	RSAD2, mean, intra	0.881	0.47	81	78	41	96	16	88
LIPT1, lymp, intra	RSAD2, gran, intra	0.878	0.44	81	75	39	95	16	81
CES1, mean, intra	CHI3L1、血漿	0.876	0.62	71	92	67	94	14	66
ATP6V0B, mean, intra	RSAD2, mean, intra	0.874	0.48	88	74	41	97	16	78
LOC26010, lymp, intra	PARP9, lymp, intra	0.873	0.41	81	72	36	95	16	81
CHI3L1、血漿	RSAD2, gran, intra	0.873	0.46	71	83	46	93	17	82
CES1, gran, intra	RSAD2, mean, intra	0.873	0.39	75	74	38	94	16	78
MX1, gran, intra	PARP9, lymp, intra	0.87	0.59	94	80	48	98	16	81
B2M、血漿	TRAIL、血漿	0.87	0.58	88	72	67	90	16	25
CES1, mean, intra	RSAD2, mean, intra	0.869	0.4	75	76	39	94	16	78
CHI3L1、血漿	LIPT1, lymp, intra	0.867	0.6	71	91	63	94	14	69

【表４５】

決定因子 #1	決定因子 #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
LOC26010, gran, intra	RSAD2, mean, intra	0.866	0.52	88	80	44	97	16	88
LOC26010, gran, intra	PARP9, lymp, intra	0.865	0.46	88	73	39	97	16	81
MX1, mean, intra	PARP9, lymp, intra	0.865	0.59	94	79	48	98	16	78
ATP6V0B, mean, intra	CHI3L1、血漿	0.863	0.54	64	91	60	92	14	66
LOC26010, lymp, intra	MX1, mean, intra	0.863	0.46	88	74	37	97	16	93
ATP6V0B, mean, intra	PARP9, lymp, intra	0.863	0.47	88	73	40	97	16	78
CES1, gran, intra	PARP9, lymp, intra	0.863	0.39	81	70	35	95	16	81
CES1, mean, intra	PARP9, lymp, intra	0.863	0.41	81	72	37	95	16	78
LOC26010, mean, intra	RSAD2, mean, intra	0.862	0.51	88	78	42	97	16	88
LOC26010, lymp, intra	MX1, gran, intra	0.861	0.45	88	74	36	97	16	96
LOC26010, mean, intra	PARP9, lymp, intra	0.861	0.47	88	73	40	97	16	78
B2M、血漿	Mac-2BP、血漿	0.749	0.51	67	84	71	81	15	25
SAA、血漿	CRP	0.882	0.51	71	81	83	68	42	31
Mac-2BP、血漿	SAA、血漿	0.831	0.61	85	76	83	79	40	29
SAA、血漿	TRAIL、血漿	0.873	0.6	78	83	86	73	40	29
SAA 血漿	sVEGFR2、分泌	0.796	0.46	76	73	86	57	25	11

【表４６】

表３Ｄ　混合感染対象とウイルス感染対象とを区別する決定因子の３つ組
陽性および陰性は、それぞれ、混合感染患者およびウイルス感染患者に対応する

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CES1, gran, intra	CRP	TRAIL、血漿	1	0.96	100	99	93	100	14	67
CES1, mean, intra	CRP	TRAIL、血漿	1	0.96	100	98	93	100	14	64
ATP6V0B, mean, intra	CRP	TRAIL、血漿	0.999	0.92	100	97	88	100	14	64
CRP	LIPT1, lymp, intra	PARP9, lymp, intra	0.999	0.84	100	94	75	100	15	79
CRP	LIPT1, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.998	0.92	100	97	88	100	14	67
CRP	PARP9, lymp, intra	RSAD2, gran, intra	0.998	0.87	100	95	79	100	15	79
CES1, gran, intra	CRP	PARP9, lymp, intra	0.997	0.85	93	96	82	99	15	79
CES1, gran, intra	CRP	RSAD2, gran, intra	0.997	0.88	93	97	88	99	15	79
CRP	LIPT1, lymp, intra	RSAD2, gran, intra	0.997	0.9	100	96	83	100	15	79
CRP	PARP9, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.997	0.92	100	97	88	100	14	62
ATP6V0B, mean, intra	CRP	PARP9, lymp, intra	0.996	0.86	100	95	79	100	15	76
ATP6V0B, mean, intra	CRP	RSAD2, gran, intra	0.996	0.86	100	95	79	100	15	76
ATP6V0B, mean, intra	CRP	RSAD2, mean, intra	0.996	0.84	100	93	75	100	15	76
CES1, gran, intra	CRP	RSAD2, mean, intra	0.996	0.88	93	97	88	99	15	76
CES1, mean, intra	CRP	PARP9, lymp, intra	0.996	0.82	93	95	78	99	15	76
CES1, mean, intra	CRP	RSAD2, gran, intra	0.996	0.88	93	97	88	99	15	76

【表４７】

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CES1, mean, intra	CRP	RSAD2, mean, intra	0.996	0.85	93	96	82	99	15	76
CRP	LIPT1, lymp, intra	MX1, gran, intra	0.996	0.87	100	95	79	100	15	84
CRP	LIPT1, lymp, intra	MX1, mean, intra	0.996	0.87	100	95	79	100	15	81
CRP	LIPT1, lymp, intra	RSAD2, mean, intra	0.996	0.86	100	95	79	100	15	76
CRP	PARP9, lymp, intra	RSAD2, mean, intra	0.996	0.84	100	93	75	100	15	76
ATP6V0B, mean, intra	CRP	MX1, gran, intra	0.995	0.82	93	95	78	99	15	81
CES1, gran, intra	CRP	MX1, gran, intra	0.995	0.85	93	96	82	99	15	84
CES1, gran, intra	CRP	MX1, mean, intra	0.995	0.85	93	96	82	99	15	81
CES1, mean, intra	CRP	MX1, gran, intra	0.995	0.85	93	96	82	99	15	81
CES1, mean, intra	CRP	MX1, mean, intra	0.995	0.82	93	95	78	99	15	81
CRP	MX1, gran, intra	PARP9, lymp, intra	0.995	0.84	100	94	75	100	15	79
ATP6V0B, mean, intra	CRP	LIPT1, lymp, intra	0.994	0.79	93	94	74	99	15	81
CES1, gran, intra	CRP	LIPT1, lymp, intra	0.994	0.82	93	95	78	99	15	84
CRP	LOC26010, gran, intra	TRAIL、血漿	0.994	0.89	100	96	82	100	14	67
CRP	LOC26010, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.994	0.92	100	97	88	100	14	67
ATP6V0B, mean, intra	CES1, gran, intra	CRP	0.993	0.79	93	94	74	99	15	81
ATP6V0B, mean, intra	CRP	MX1, mean, intra	0.993	0.77	93	93	70	99	15	81
CES1, mean, intra	CRP	LIPT1, lymp, intra	0.993	0.82	93	95	78	99	15	81

【表４８】

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CRP	LIPT1, lymp, intra	LOC26010, lymp, intra	0.993	0.87	100	95	79	100	15	84
CRP	MX1, mean, intra	PARP9, lymp, intra	0.993	0.79	93	93	74	99	15	76
ATP6V0B, mean, intra	CES1, mean, intra	CRP	0.992	0.79	93	94	74	99	15	81
CES1, mean, intra	CRP	LOC26010, lymp, intra	0.992	0.82	93	95	78	99	15	81
CRP	LOC26010, mean, intra	TRAIL、血漿	0.992	0.89	100	95	82	100	14	64
CES1, gran, intra	CES1, mean, intra	CRP	0.991	0.85	93	96	82	99	15	81
CES1, gran, intra	CRP	LOC26010, lymp, intra	0.991	0.82	93	95	78	99	15	84
CRP	LIPT1, lymp, intra	LOC26010, gran, intra	0.991	0.82	93	95	78	99	15	84
CRP	LOC26010, lymp, intra	MX1, gran, intra	0.991	0.8	93	95	74	99	15	94
CRP	LOC26010, lymp, intra	PARP9, lymp, intra	0.991	0.82	93	95	78	99	15	79
CRP	LOC26010, lymp, intra	RSAD2, gran, intra	0.991	0.8	93	94	74	99	15	89
CES1, gran, intra	CRP	LOC26010, gran, intra	0.99	0.85	93	96	82	99	15	84
CES1, mean, intra	CRP	LOC26010, mean, intra	0.99	0.82	93	95	78	99	15	81
CRP	LIPT1, lymp, intra	LOC26010, mean, intra	0.99	0.82	93	95	78	99	15	81
CRP	LOC26010, lymp, intra	MX1, mean, intra	0.99	0.8	93	95	74	99	15	91
ATP6V0B, mean, intra	CRP	LOC26010, lymp, intra	0.989	0.77	93	93	70	99	15	81

【表４９】

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
ATP6V0B, mean, intra	CRP	LOC26010, mean, intra	0.989	0.74	93	91	67	99	15	81
CES1, gran, intra	CRP	LOC26010, mean, intra	0.989	0.82	93	95	78	99	15	81
CES1, gran, intra	PARP9, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.989	0.78	93	92	74	98	15	64
CES1, mean, intra	CRP	LOC26010, gran, intra	0.989	0.82	93	95	78	99	15	81
CRP	LOC26010, gran, intra	PARP9, lymp, intra	0.989	0.79	93	94	74	99	15	79
CRP	LOC26010, mean, intra	PARP9, lymp, intra	0.989	0.79	93	93	74	99	15	76
PARP9, lymp, intra	RSAD2, gran, intra	TRAIL、血漿	0.989	0.8	100	91	71	100	15	64
ATP6V0B, mean, intra	CRP	LOC26010, gran, intra	0.988	0.77	93	93	70	99	15	81
ATP6V0B, mean, intra	PARP9, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.988	0.75	93	90	70	98	15	61
CRP	LOC26010, gran, intra	MX1, gran, intra	0.988	0.73	87	94	68	98	15	94
CRP	LOC26010, gran, intra	MX1, mean, intra	0.988	0.73	87	93	68	98	15	91
CRP	LOC26010, mean, intra	MX1, gran, intra	0.988	0.73	87	93	68	98	15	91
CRP	LOC26010, mean, intra	MX1, mean, intra	0.988	0.73	87	93	68	98	15	91
MX1, gran, intra	PARP9, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.988	0.76	93	91	70	98	15	64
MX1, mean, intra	PARP9, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.987	0.75	93	90	70	98	15	61
PARP9, lymp, intra	RSAD2, mean, intra	TRAIL、血漿	0.987	0.8	100	90	71	100	15	61
CES1, gran, intra	CES1, mean, intra	TRAIL、血漿	0.986	0.81	100	91	71	100	15	66
CRP	LOC26010, lymp, intra	RSAD2, mean, intra	0.986	0.8	93	94	74	99	15	86
ATP6V0B, mean, intra	CES1, mean, intra	TRAIL、血漿	0.985	0.81	100	91	71	100	15	66

【表５０】

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CES1, mean, intra	PARP9, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.985	0.83	100	92	75	100	15	61
ATP6V0B, mean, intra	CES1, gran, intra	TRAIL、血漿	0.984	0.83	100	92	75	100	15	66
CES1, gran, intra	LOC26010, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.984	0.79	93	93	74	98	15	69
CES1, gran, intra	MX1, gran, intra	TRAIL、血漿	0.984	0.79	93	93	74	98	15	69
CRP	LOC26010, gran, intra	RSAD2, mean, intra	0.984	0.73	87	93	68	98	15	86
CES1, gran, intra	LOC26010, mean, intra	TRAIL、血漿	0.983	0.79	93	92	74	98	15	66
CES1, gran, intra	MX1, mean, intra	TRAIL、血漿	0.983	0.83	100	92	75	100	15	66
CES1, gran, intra	RSAD2, gran, intra	TRAIL、血漿	0.983	0.83	100	92	75	100	15	64
CES1, mean, intra	LOC26010, gran, intra	TRAIL、血漿	0.983	0.79	93	92	74	98	15	66
CES1, mean, intra	LOC26010, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.983	0.76	93	91	70	98	15	66
CES1, mean, intra	LOC26010, mean, intra	TRAIL、血漿	0.983	0.79	93	92	74	98	15	66
CES1, mean, intra	MX1, gran, intra	TRAIL、血漿	0.983	0.83	100	92	75	100	15	66
CES1, mean, intra	MX1, mean, intra	TRAIL、血漿	0.983	0.83	100	92	75	100	15	66
LOC26010, lymp, intra	PARP9, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.983	0.76	93	91	70	98	15	64
ATP6V0B, mean, intra	MX1, mean, intra	TRAIL、血漿	0.982	0.76	93	91	70	98	15	66
CES1, gran, intra	LOC26010, gran, intra	TRAIL、血漿	0.982	0.79	93	93	74	98	15	69
CRP	LOC26010, mean, intra	RSAD2, mean, intra	0.982	0.73	87	93	68	98	15	86
ATP6V0B, mean, intra	LOC26010, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.981	0.79	93	92	74	98	15	66

【表５１】

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
ATP6V0B, mean, intra	MX1, gran, intra	TRAIL、血漿	0.981	0.76	93	91	70	98	15	66
CES1, mean, intra	RSAD2, gran, intra	TRAIL、血漿	0.981	0.83	100	92	75	100	15	61
ATP6V0B, mean, intra	RSAD2, gran, intra	TRAIL、血漿	0.98	0.78	100	89	68	100	15	61
ATP6V0B, mean, intra	RSAD2, mean, intra	TRAIL、血漿	0.98	0.8	100	90	71	100	15	61
CES1, gran, intra	RSAD2, mean, intra	TRAIL、血漿	0.98	0.83	100	92	75	100	15	61
CES1, mean, intra	RSAD2, mean, intra	TRAIL、血漿	0.98	0.83	100	92	75	100	15	61
LOC26010, gran, intra	PARP9, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.98	0.73	93	89	67	98	15	64
CRP	LOC26010, mean, intra	RSAD2, gran, intra	0.979	0.75	87	94	72	98	15	86
LOC26010, mean, intra	PARP9, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.979	0.73	93	89	67	98	15	61
ATP6V0B, mean, intra	LOC26010, gran, intra	TRAIL、血漿	0.978	0.76	93	91	70	98	15	66
CES1, mean, intra	LIPT1, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.978	0.73	93	89	67	98	15	66
CRP	LOC26010, gran, intra	RSAD2, gran, intra	0.978	0.75	87	94	72	98	15	89
LIPT1, lymp, intra	PARP9, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.978	0.78	93	92	74	98	15	64
ATP6V0B, mean, intra	LOC26010, mean, intra	TRAIL、血漿	0.977	0.76	93	91	70	98	15	66
CES1, gran, intra	LIPT1, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.977	0.79	93	93	74	98	15	69
CES1, mean, intra	CHI3L1、血漿	TRAIL、血漿	0.977	0.7	86	91	67	97	14	65
LOC26010, lymp, intra	RSAD2, gran, intra	TRAIL、血漿	0.976	0.76	93	91	70	98	15	64
CES1, gran, intra	CHI3L1、血漿	TRAIL、血漿	0.975	0.73	86	93	71	97	14	68

【表５２】

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
ATP6V0B, mean, intra	LIPT1, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.974	0.76	93	91	70	98	15	66
ATP6V0B, mean, intra	CHI3L1、血漿	CRP	0.972	0.76	92	92	71	98	13	64
CRP	MX1, mean, intra	TRAIL、血漿	0.972	0.75	88	93	71	97	17	82
LOC26010, lymp, intra	MX1, mean, intra	TRAIL、血漿	0.972	0.79	93	92	74	98	15	66
LOC26010, lymp, intra	RSAD2, mean, intra	TRAIL、血漿	0.972	0.75	93	90	70	98	15	61
ATP6V0B, mean, intra	CHI3L1、血漿	TRAIL、血漿	0.971	0.7	86	91	67	97	14	65
CHI3L1、血漿	LIPT1, lymp, intra	TRAIL、血漿	0.971	0.73	86	93	71	97	14	68
CRP	LOC26010, gran, intra	LOC26010, lymp, intra	0.971	0.68	87	91	62	98	15	94
CRP	MX1, gran, intra	TRAIL、血漿	0.971	0.8	88	95	79	98	17	85
CES1, gran, intra	CHI3L1、血漿	CRP	0.97	0.74	92	91	67	98	13	67
CRP	LOC26010, lymp, intra	LOC26010, mean, intra	0.97	0.68	87	91	62	98	15	91
LOC26010, gran, intra	RSAD2, gran, intra	TRAIL、血漿	0.97	0.76	93	91	70	98	15	64
LOC26010, lymp, intra	MX1, gran, intra	TRAIL、血漿	0.97	0.79	93	93	74	98	15	69
B2M、血漿	CRP	TRAIL、血漿	0.93	0.64	75	88	80	85	16	25
B2M、血漿	CRP	Mac-2BP、血漿	0.928	0.73	80	92	86	88	15	25
B2M、血漿	Mac-2BP、血漿	TRAIL、血漿	0.853	0.54	80	76	67	86	15	25

【表５３】

表３Ｅ　感染症患者と非感染症患者とを区別する決定因子の対
陽性(P)および陰性(N)は、それぞれ、感染症を有する患者および非感染症を有する患者に対応する。

決定因子 #1	決定因子 #2	AUC	TA	Sen	Spe	PPV	NPV	P	N
CRP	IL1ra	0.908	0.791	0.84	0.84	0.95	0.58	265	70
CRP	IP10	0.93	0.797	0.87	0.81	0.95	0.63	265	70
CRP	Lym (%)	0.847	0.814	0.824	0.74	0.958	0.37	552	77
CRP	Neu (%)	0.837	0.791	0.792	0.779	0.963	0.343	554	77
CRP	脈拍	0.879	0.852	0.857	0.811	0.969	0.448	519	74
CRP	SAA	0.896	0.743	0.84	0.80	0.94	0.58	265	70
CRP	TNFR1	0.862	0.821	0.806	0.839	0.853	0.788	36	31
CRP	TRAIL	0.843	0.777	0.78	0.75	0.963	0.29	569	68
CRP	WBC	0.828	0.775	0.777	0.766	0.96	0.322	555	77
IL1ra	IP10	0.858	0.728	0.79	0.81	0.94	0.50	265	70
IL1ra	Lym (%)	0.849	0.8	0.833	0.765	0.789	0.813	36	34
IL1ra	Neu (%)	0.827	0.786	0.806	0.765	0.784	0.788	36	34
IL1ra	脈拍	0.829	0.825	0.742	0.906	0.885	0.784	31	32
IL1ra	SAA	0.879	0.776	0.80	0.86	0.95	0.54	265	70
IL1ra	TNFR1	0.821	0.786	0.778	0.794	0.8	0.771	36	34
IL1ra	TRAIL	0.835	0.785	0.758	0.813	0.806	0.765	33	32
IL1ra	WBC	0.79	0.771	0.806	0.735	0.763	0.781	36	34
IP10	Lym (%)	0.868	0.814	0.889	0.735	0.78	0.862	36	34
IP10	Neu (%)	0.85	0.8	0.917	0.676	0.75	0.885	36	34
IP10	脈拍	0.86	0.857	0.806	0.906	0.893	0.829	31	32
IP10	SAA	0.896	0.785	0.80	0.84	0.95	0.53	265	70
IP10	TNFR1	0.847	0.8	0.833	0.765	0.789	0.813	36	34

【表５４】

決定因子 #1	決定因子 #2	AUC	TA	Sen	Spe	PPV	NPV	P	N
IP10	TRAIL	0.861	0.831	0.818	0.844	0.844	0.818	33	32
IP10	WBC	0.821	0.8	0.806	0.794	0.806	0.794	36	34
Lym (%)	Neu (%)	0.698	0.669	0.67	0.659	0.93	0.228	555	82
Lym (%)	脈拍	0.821	0.753	0.752	0.759	0.953	0.319	516	79
Lym (%)	SAA	0.871	0.794	0.788	0.838	0.972	0.354	534	74
Lym (%)	TNFR1	0.827	0.771	0.833	0.706	0.75	0.8	36	34
Lym (%)	TRAIL	0.711	0.643	0.636	0.699	0.94	0.206	538	73
Lym (%)	WBC	0.72	0.673	0.674	0.671	0.933	0.233	555	82
Neu (%)	脈拍	0.799	0.698	0.678	0.835	0.964	0.283	518	79
Neu (%)	SAA	0.865	0.796	0.793	0.824	0.97	0.355	535	74
Neu (%)	TNFR1	0.801	0.786	0.75	0.824	0.818	0.757	36	34
Neu (%)	TRAIL	0.684	0.61	0.598	0.699	0.936	0.19	540	73
Neu (%)	WBC	0.682	0.643	0.646	0.622	0.921	0.206	557	82
脈拍	SAA	0.871	0.886	0.898	0.803	0.97	0.528	501	71
脈拍	TNFR1	0.799	0.825	0.871	0.781	0.794	0.862	31	32
脈拍	TRAIL	0.786	0.735	0.738	0.714	0.949	0.273	507	70
脈拍	WBC	0.793	0.727	0.717	0.797	0.959	0.3	519	79
SAA	TNFR1	0.854	0.826	0.861	0.788	0.816	0.839	36	33
SAA	TRAIL	0.867	0.797	0.792	0.843	0.976	0.335	562	70
SAA	WBC	0.861	0.8	0.797	0.824	0.97	0.359	536	74
TNFR1	TRAIL	0.799	0.785	0.758	0.813	0.806	0.765	33	32
TNFR1	WBC	0.801	0.757	0.778	0.735	0.757	0.758	36	34
TRAIL	WBC	0.708	0.718	0.726	0.658	0.94	0.245	541	73

【表５５】

表３Ｆ　感染症患者と非感染症患者とを区別する決定因子の３つ組
陽性(P)および陰性(N)は、それぞれ、感染症を有する患者および非感染症を有する患者に対応する。

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	TA	Sen	Spe	P	N
CRP	IL1ra	IP10	0.931	0.788	0.85	0.84	265	70
CRP	IL1ra	Lym (%)	0.864	0.821	0.778	0.871	36	31
CRP	IL1ra	Neu (%)	0.872	0.821	0.806	0.839	36	31
CRP	IL1ra	脈拍	0.859	0.9	0.871	0.931	31	29
CRP	IL1ra	SAA	0.92	0.797	0.87	0.81	265	70
CRP	IL1ra	TNFR1	0.866	0.836	0.861	0.806	36	31
CRP	IL1ra	TRAIL	0.888	0.855	0.939	0.759	33	29
CRP	IL1ra	WBC	0.905	0.851	0.889	0.806	36	31
CRP	IP10	Lym (%)	0.9	0.821	0.806	0.839	36	31
CRP	IP10	Neu (%)	0.9	0.836	0.833	0.839	36	31
CRP	IP10	脈拍	0.889	0.9	0.903	0.897	31	29
CRP	IP10	SAA	0.935	0.8	0.83	0.86	265	70
CRP	IP10	TNFR1	0.882	0.821	0.806	0.839	36	31
CRP	IP10	TRAIL	0.903	0.887	0.879	0.897	33	29
CRP	IP10	WBC	0.894	0.836	0.833	0.839	36	31
CRP	Lym (%)	Neu (%)	0.843	0.8	0.803	0.779	552	77
CRP	Lym (%)	脈拍	0.882	0.838	0.842	0.811	513	74
CRP	Lym (%)	SAA	0.871	0.827	0.831	0.797	531	69
CRP	Lym (%)	TNFR1	0.818	0.791	0.778	0.806	36	31
CRP	Lym (%)	TRAIL	0.86	0.746	0.731	0.868	535	68
CRP	Lym (%)	WBC	0.846	0.738	0.728	0.805	552	77
CRP	Neu (%)	脈拍	0.886	0.846	0.85	0.811	515	74
CRP	Neu (%)	SAA	0.867	0.819	0.823	0.783	532	69
CRP	Neu (%)	TNFR1	0.821	0.791	0.778	0.806	36	31
CRP	Neu (%)	TRAIL	0.857	0.757	0.747	0.838	537	68
CRP	Neu (%)	WBC	0.84	0.721	0.709	0.805	554	77
CRP	脈拍	SAA	0.864	0.837	0.835	0.848	498	66
CRP	脈拍	TNFR1	0.84	0.85	0.903	0.793	31	29
CRP	脈拍	TRAIL	0.869	0.831	0.827	0.862	504	65
CRP	脈拍	WBC	0.886	0.829	0.826	0.851	516	74

【表５６】

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	TA	Sen	Spe	P	N
CRP	SAA	TNFR1	0.857	0.833	0.833	0.833	36	30
CRP	SAA	TRAIL	0.869	0.817	0.819	0.8	559	65
CRP	SAA	WBC	0.859	0.827	0.833	0.783	533	69
CRP	TNFR1	TRAIL	0.853	0.806	0.758	0.862	33	29
CRP	TNFR1	WBC	0.872	0.806	0.833	0.774	36	31
CRP	TRAIL	WBC	0.852	0.762	0.76	0.779	538	68
IL1ra	IP10	Lym (%)	0.863	0.829	0.861	0.794	36	34
IL1ra	IP10	Neu (%)	0.863	0.814	0.861	0.765	36	34
IL1ra	IP10	脈拍	0.88	0.905	0.871	0.938	31	32
IL1ra	IP10	SAA	0.899	0.8	0.79	0.89	265	70
IL1ra	IP10	TNFR1	0.837	0.8	0.833	0.765	36	34
IL1ra	IP10	TRAIL	0.879	0.862	0.848	0.875	33	32
IL1ra	IP10	WBC	0.835	0.829	0.861	0.794	36	34
IL1ra	Lym (%)	Neu (%)	0.837	0.786	0.722	0.853	36	34
IL1ra	Lym (%)	脈拍	0.869	0.841	0.774	0.906	31	32
IL1ra	Lym (%)	SAA	0.887	0.841	0.833	0.848	36	33
IL1ra	Lym (%)	TNFR1	0.826	0.771	0.778	0.765	36	34
IL1ra	Lym (%)	TRAIL	0.836	0.785	0.697	0.875	33	32
IL1ra	Lym (%)	WBC	0.85	0.814	0.778	0.853	36	34
IL1ra	Neu (%)	脈拍	0.849	0.825	0.774	0.875	31	32
IL1ra	Neu (%)	SAA	0.893	0.855	0.889	0.818	36	33
IL1ra	Neu (%)	TNFR1	0.811	0.757	0.778	0.735	36	34
IL1ra	Neu (%)	TRAIL	0.813	0.754	0.758	0.75	33	32
IL1ra	Neu (%)	WBC	0.842	0.8	0.806	0.794	36	34
IL1ra	脈拍	SAA	0.864	0.903	0.903	0.903	31	31
IL1ra	脈拍	TNFR1	0.833	0.825	0.871	0.781	31	32
IL1ra	脈拍	TRAIL	0.837	0.847	0.828	0.867	29	30
IL1ra	脈拍	WBC	0.826	0.841	0.742	0.938	31	32
IL1ra	SAA	TNFR1	0.875	0.841	0.889	0.788	36	33
IL1ra	SAA	TRAIL	0.899	0.877	0.939	0.813	33	32
IL1ra	SAA	WBC	0.936	0.884	0.889	0.879	36	33
IL1ra	TNFR1	TRAIL	0.789	0.769	0.758	0.781	33	32
IL1ra	TNFR1	WBC	0.828	0.771	0.806	0.735	36	34
IL1ra	TRAIL	WBC	0.775	0.723	0.727	0.719	33	32

【表５７】

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	TA	Sen	Spe	P	N
IP10	脈拍	TRAIL	0.872	0.864	0.828	0.9	29	30
IP10	脈拍	WBC	0.845	0.841	0.806	0.875	31	32
IP10	SAA	TNFR1	0.885	0.826	0.778	0.879	36	33
IP10	SAA	TRAIL	0.916	0.892	0.909	0.875	33	32
IP10	SAA	WBC	0.923	0.884	0.917	0.848	36	33
IP10	TNFR1	TRAIL	0.832	0.8	0.848	0.75	33	32
IP10	TNFR1	WBC	0.86	0.786	0.694	0.882	36	34
IP10	TRAIL	WBC	0.803	0.769	0.848	0.688	33	32
Lym (%)	Neu (%)	脈拍	0.83	0.773	0.771	0.785	516	79
Lym (%)	Neu (%)	SAA	0.863	0.796	0.792	0.824	534	74
Lym (%)	Neu (%)	TNFR1	0.827	0.771	0.75	0.794	36	34
Lym (%)	Neu (%)	TRAIL	0.733	0.722	0.73	0.658	538	73
Lym (%)	Neu (%)	WBC	0.723	0.661	0.652	0.72	555	82
Lym (%)	脈拍	SAA	0.878	0.843	0.845	0.831	496	71
Lym (%)	脈拍	TNFR1	0.834	0.825	0.935	0.719	31	32
Lym (%)	脈拍	TRAIL	0.805	0.757	0.754	0.771	501	70
Lym (%)	脈拍	WBC	0.826	0.79	0.802	0.709	516	79
Lym (%)	SAA	TNFR1	0.843	0.768	0.75	0.788	36	33
Lym (%)	SAA	TRAIL	0.887	0.836	0.841	0.8	529	70
Lym (%)	SAA	WBC	0.865	0.778	0.772	0.824	534	74
Lym (%)	TNFR1	TRAIL	0.822	0.769	0.788	0.75	33	32
Lym (%)	TNFR1	WBC	0.824	0.786	0.861	0.706	36	34
Lym (%)	TRAIL	WBC	0.746	0.722	0.727	0.685	538	73
Neu (%)	脈拍	SAA	0.886	0.856	0.861	0.817	497	71
Neu (%)	脈拍	TNFR1	0.833	0.841	0.935	0.75	31	32
Neu (%)	脈拍	TRAIL	0.78	0.712	0.7	0.8	503	70
Neu (%)	脈拍	WBC	0.796	0.737	0.734	0.759	518	79
Neu (%)	SAA	TNFR1	0.848	0.812	0.861	0.758	36	33

【表５８】

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	AUC	TA	Sen	Spe	P	N
Neu (%)	SAA	TRAIL	0.885	0.803	0.798	0.843	530	70
Neu (%)	SAA	WBC	0.862	0.783	0.781	0.797	535	74
Neu (%)	TNFR1	TRAIL	0.802	0.785	0.818	0.75	33	32
Neu (%)	TNFR1	WBC	0.822	0.771	0.778	0.765	36	34
Neu (%)	TRAIL	WBC	0.714	0.672	0.676	0.644	540	73
脈拍	SAA	TNFR1	0.811	0.823	0.903	0.742	31	31
脈拍	SAA	TRAIL	0.865	0.878	0.885	0.821	497	67
脈拍	SAA	WBC	0.878	0.889	0.902	0.803	498	71
脈拍	TNFR1	TRAIL	0.803	0.814	0.862	0.767	29	30
脈拍	TNFR1	WBC	0.833	0.825	0.871	0.781	31	32
脈拍	TRAIL	WBC	0.784	0.749	0.748	0.757	504	70
SAA	TNFR1	TRAIL	0.859	0.785	0.788	0.781	33	32
SAA	TNFR1	WBC	0.891	0.812	0.833	0.788	36	33
SAA	TRAIL	WBC	0.879	0.832	0.836	0.8	531	70
TNFR1	TRAIL	WBC	0.79	0.754	0.758	0.75	33	32

【表５９】

表３Ｇ　決定因子の４つ組の診断精度

混合感染患者とウイルス感染患者(決定因子の４つ組)

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	決定因子 #4	AUC	Sen %	Spe %
CRP	Mac-2BP、血漿	TRAIL、血漿	sVEGFR2、血漿	0.949	94	89
CRP	Mac-2BP、血漿	SAA、血漿	sVEGFR2、血漿	0.909	100	82
Mac-2BP、血漿	SAA、血漿	TRAIL、血漿	sVEGFR2、血漿	0.864	100	73
CRP	SAA、血漿	TRAIL、血漿	sVEGFR2、血漿	0.727	100	55
CRP	Mac-2BP、血漿	SAA、血漿	TRAIL、血漿	0.63	67	89

細菌または混合感染患者とウイルス感染患者(決定因子の４つ組)

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	決定因子 #4	AUC	Sen %	Spe %
CRP	Mac-2BP、血漿	TRAIL、血漿	sVEGFR2、血漿	0.956	93	90
CRP	SAA、血漿	TRAIL、血漿	sVEGFR2、血漿	0.941	87	91
Mac-2BP、血漿	SAA、血漿	TRAIL、血漿	sVEGFR2、血漿	0.941	91	82
CRP、可溶性	Mac-2BP、可溶性	SAA、可溶性	TRAIL (ELISA)、可溶性	0.932	85	88
CRP	Mac-2BP、血漿	SAA、血漿	sVEGFR2、血漿	0.893	83	82

細菌感染患者とウイルス感染患者(決定因子の４つ組)

決定因子 #1	決定因子 #2	決定因子 #3	決定因子 #4	AUC	Sen %	Spe %
CRP	Mac-2BP、血漿	TRAIL、血漿	sVEGFR2、血漿	0.947	93	89
CRP	SAA、血漿	TRAIL、血漿	sVEGFR2、血漿	0.922	90	82
CRP*、可溶性	Mac-2BP*、可溶性	SAA*、可溶性	TRAIL* (ELISA)、可溶性	0.958	91	90
CRP、可溶性	Mac-2BP、可溶性	SAA、可溶性	TRAIL (ELISA)、可溶性	0.932	85	88
Mac-2BP、血漿	SAA、血漿	TRAIL、血漿	sVEGFR2、血漿	0.905	86	82
CRP	Mac-2BP、血漿	SAA、血漿	sVEGFR2、血漿	0.87	90	82

*参照標準が専門家のコンセンサスによって決定された患者に関して得られた結果

【表６０】

表４　年齢群による細菌患者およびウイルス患者の基準特性。A.小児患者;B.成人患者。

A. 小児患者

	細菌患者 (n = 79)		ウイルス患者 (n = 201)		P 値*
年齢、y	6.18	(4.5)	3.64	(3.9)	<0.001
性別、%					
女性	52		47		0.39
男性	48		53		0.4
民族、%					
ムスリム人	34		35		0.8
スペイン系ユダヤ人	31		33		0.64
アシュケナージ系ユダヤ人	27		24		0.67
キリスト教徒	1.2		1.4		0.9
CBC					
WBC, x1000/μL	16.4	(8.5)	11.1	(5.58)	<0.001
リンパ球、%	17.9	(13.3)	33.2	(18.3)	<0.001
好中球、%	72.7	(16)	56.2	(19.7)	<0.001
ANC, x1000/μL	12.5	(8.2)	6.5	(4.48)	<0.001
臨床/実験室					
最大体温、℃	39.4	(0.74)	39.1	(0.72)	0.007
呼吸速度、呼吸/分	31	(13)	32	(11.9)	0.66
脈拍、拍/分	141	(25)	137	(27.5)	0.32
聴診所見、%	12		14		0.67
尿素、mg/dL	19.9	(8.9)	18.8	(7.73)	0.29

【表６１】

B. 成人患者

	細菌患者 (n = 129)		ウイルス患者 (n = 41)		P 値*
年齢、y	50.4	(19.1)	43.4	(17.5)	0.04
性別、%					
女性	48		57		0.28
男性	52		43		0.18
民族、%					
ムスリム人	15.8		18		0.71
スペイン系ユダヤ人	25		16		0.22
アシュケナージ系ユダヤ人	52		47		0.63
キリスト教徒	0.8		4		0.09
併存疾患、%					
喘息	6.8		5		0.6
慢性閉塞性肺疾患(COPD)	4.5		5		0.99
鬱血性心不全(CHF)	2.2		5		0.43
高血圧	36.1		18		0.03
高コレステロール血症	2.3		5		0.43
CBC					
WBC, x1000/μL	10.57	(4.42)	6.92	(3.17)	<0.001
リンパ球、%	16.23	(8.42)	23.54	(13.79)	<0.001
好中球、%	74.14	(11.36)	64.93	(15.42)	<0.001
ANC, x1000/μL	8.12	(4.12)	4.27	(2.79)	<0.001
臨床/実験室					
最大体温、℃	38.8	0.62	38.6	0.68	0.1
呼吸速度、呼吸/分	17.8	5.9	17.8	8.2	0.98
脈拍、拍/分	94.5	15.9	93	16.4	0.61
聴診所見、%	33.5		26.9		0.06
尿素、mg/dL	0.2	0.4	0.1	0.3	0.13

【表６２】

表５: 診断が明確であった患者における細菌感染とウイルス感染を診断する際の TCM-特徴精度(「明確[細菌、ウイルス]」コホート)

精度尺度(95% CI)			
LR+	12.9	[8.0,	20.5]
LR-	0.108	[0.071,	0.163]
DOR	119.6	[60.2,	237.5]

【表６３】

表６: A.「コンセンサス[細菌、ウイルス]」コホートの年齢分布;B.年齢群によるこのコホートにおける細菌感染とウイルス感染を診断する際の TCM-特徴精度

A.

	全患者、n	細菌患者、n (%)*	ウイルス患者、n (%)*
全年齢	343	153 (45%)	190 (55%)
≦18 y	219	53 (24%)	166 (76%)
>18 y	124	100 (81%)	24 (19%)

*同じ年齢群における患者のうち

B.

	LR+ [95% CI]			LR- [95% CI]			DOR [95% CI]		
全年齢	11.8	[7.2,	19.1]	0.065	[0.035,	0.122]	180.2	[76.6,	423.8]
≦18 y	9.7	[6.0,	15.5]	0.077	[0.029,	0.207]	125.1	[39.9,	392.0]
> 18 y	23.3	[3.3,	165.2]	0.073	[0.036,	0.150]	318.9	[37.3,	2722.1]

【表６４】

表７: A.「過半数[細菌、ウイルス]」コホートの年齢分布;B.年齢群によるこのコホートにおける細菌感染とウイルス感染を診断する際の TCM-特徴精度

A.

	全患者、n	細菌患者、n (%)*	ウイルス患者、n (%)*
全年齢	450	208 (46%)	242 (54%)
≦18 y	280	79 (28%)	201 (72%)
>18 y	170	129 (24%)	41 (76%)

*同じ年齢群における患者のうち

B.

	LR+ [95% CI]			LR- [95% CI]			DOR [95% CI]		
全年齢	8.1	[5.6,	11.6]	0.124	[0.084,	0.182]	65.5	[36.3,	118.1]
≦18 y	7.4	[5.0,	10.8]	0.138	[0.076,	0.251]	53.3	[24.2,	117.2]
>18 y	11.8	[3.9,	35.1]	0.151	[0.098,	0.234]	78.0	[21.8,	279.6]

【表６５】

表８:「過半数[ウイルス、混合]」コホートの年齢分布

	全患者、n	混合同時感染患者、n (%)*	ウイルス患者、n (%)*
全年齢	276	34 (12.3%)	242 (87.7%)
≦18 y	221	20 (9.1%)	201 (91.0%)
>18 y	55	14 (25.4%)	41 (74.5%)

*同じ年齢群における患者のうち

【表６６】

表９ 最初に除外された患者におけるTCM-特徴の性能を調査するために用いられた患者コホート

	全患者、n	細菌患者、n	ウイルス患者、n
「コンセンサス(細菌、ウイルス)」コホート	343	153	190
「コンセンサス(細菌、ウイルス)」コホート+満場一致の診断を有する除外された患者	368	167	201
「過半数(細菌、ウイルス)」コホート	450	208	242
「過半数(細菌、ウイルス)」コホート+過半数の診断を有する除外された患者	504	238	266

【表６７】

表１０A:「過半数(細菌、ウイルス)」コホートにおける症状開始からの時間の分布

症状開始からの時間	全患者、n	細菌患者、n (%)*	ウイルス患者、n (%)*
0～2日	185	71 (38.4%)	114 (61.6%)
2～4日	133	67 (50.4%)	66 (49.6%)
4～6日	85	45 (52.9%)	40 (47.1%)
6～10日	47	25 (53.2%)	22 (46.8%)

*同じ年齢群における患者のうち

【表６８】

表１０B: 生理系および臨床症候群にわたるTCM-特徴の精度(分析は「過半数[細菌、ウイルス]」コホートを用いて実施したものであり、従って、報告された精度レベルは実際の精度の内輪の見積もりである)

	AUC [95% CI]	全精度 [95% CI]	感度 [95% CI]	特異度 [95% CI]	全患者、n	細菌患者、n	ウイルス患者、n
生理系							
呼吸器	0.95 [0.92, 0.98]	0.90 [0.85, 0.95]	0.90 [0.84, 0.96]	0.89 [0.83, 0.95]	241	129	112
全身	0.96 [0.89, 1.00]	0.96 [0.91, 1.00]	0.91 [0.79, 1.00]	0.97 [0.93, 1.00]	92	23	69
胃腸	0.89 [0.70, 0.99]	0.83 [0.72, 0.92]	0.87 [0.72, 1.00]	0.80 [0.67, 0.93]	63	23	40
臨床症候群							
原因不明の発熱	0.96 [0.89, 1.00]	0.95 [0.91, 1.00]	0.92 [0.73, 1.00]	0.96 [0.91, 1.00]	84	12	72
肺炎	0.94 [0.88, 0.99]	0.87 [0.79, 0.94]	0.85 [0.76, 0.94]	0.94 [0.81, 1.00]	79	63	16
急性扁桃炎	0.94 [0.87, 1.00]	0.91 [0.82, 1.00]	0.96 [0.89, 1.00]	0.81 [0.61, 1.00]	44	28	16

【表６９】

表１０C: 異なる病原体に関するTCM-特徴の精度(分析は「過半数[細菌、ウイルス、混合]」コホートを用いて実施した)

病原体	AUC [95% CI]	全精度 [95% CI]	感度 [95% CI]	特異度 [95% CI]	全患者、n	細菌患者、n	ウイルス患者、n
ウイルス							
インフルエンザウイルス A/B	**0.97 [0.95, 0.99]**	**0.96 [0.93, 0.98]**	**0.95 [0.93, 0.98]**	**0.96 [0.89, 1.00]**	**269**	**242**	**27**
アデノウイルス	0.91 [0.87, 0.95]	0.85 [0.81, 0.90]	0.85 [0.81, 0.90]	0.85 [0.71, 1.00]	269	242	27
パラインフルエンザウイルス 1/2/3/4	**0.96 [0.93, 0.98]**	**0.92 [0.88, 0.95]**	**0.92 [0.88, 0.95]**	**0.90 [0.76, 1.00]**	**262**	**242**	**20**
呼吸器合胞体ウイルス A/B	0.97 [0.95, 0.99]	0.91 [0.87 0.94]	0.90 [0.86, 0.94]	1.00 [1.00, 1.00]	259	242	17
エンテロウイルス	**0.95 [0.92, 0.98]**	**0.88 [0.84, 0.92]**	**0.88 [0.84, 0.92]**	**0.92 [0.76, 1.00]**	**255**	**242**	**13**
ボカウイルス 1/2/3/4	0.97 [0.95, 1.00]	0.94 [0.91, 0.97]	0.94 [0.91, 0.97]	1.00 [1.00, 1.00]	252	242	10
メタニューモウイルス	**0.91 [0.85, 0.97]**	**0.84 [0.80, 0.89]**	**0.84 [0.79, 0.89]**	**0.89 [0.63, 1.00]**	**251**	**242**	**9**
CMV	0.92 [0.86, 0.97]	0.84 [0.79, 0.88]	0.83 [0.79, 0.88]	0.89 [0.63, 1.00]	251	242	9
細菌							
大腸菌	0.90 [0.82, 0.98]	0.81 [0.76, 0.86]	0.89 [0.76, 1.00]	0.80 [0.75, 0.85]	269	27	242
A群連鎖球菌	**0.96 [0.87, 1.00]**	**0.91 [0.87, 0.95]**	**1.00 [1.00, 1.00]**	**0.90 [0.87, 0.90]**	**253**	**11**	**242**
非定型細菌							
Mycoplasma pneu.	**0.88 [0.78, 1.00]**	**0.75 [0.70, 0.80]**	**0.86 [0.65, 1.00]**	**0.74 [0.69, 0.8]**	**256**	**14**	**242**
Chlamydophila pneu.	0.96 [0.82, 1.00]	0.92 [0.89, 0.96]	1.00 [1.00, 1.00]	0.92 [0.89, 0.96]	246	4	242

【表７０】

表１０D: 細菌感染とアデノウイルス感染の同定のためのTMC-特徴と標準実験室パラメータの比較

	AUC [95% CI]	全精度 [95% CI]	感度 [95% CI]	特異度 [95% CI]
TCM 特徴	0.91 [0.85, 0.96]	0.85 [0.78, 0.92]	0.85 [0.78, 0.93]	0.85 [0.71, 1.00]
ANC	0.68 [0.58, 0.79]	0.63 [0.53, 0.71]	0.57 [0.46, 0.68]	0.76 [0.60, 0.92]
Lym (%)	0.78 [0.70, 0.86]	0.74 [0.67, 0.82]	0.74 [0.65, 0.84]	0.76 [0.60, 0.92]
最大体温	0.52 [0.41, 0.64]	0.54 [0.45, 0.63]	0.5 [0.38, 0.61]	0.66 [0.48, 0.84]
WBC	0.53 [0.41, 0.65]	0.54 [0.45, 0.63]	0.51 [0.40, 0.62]	0.63 [0.45, 0.81]

【表７１】

表１０E: 非定型細菌の同定のためのTCM-特徴と標準実験室パラメータの比較

	AUC [95% CI]		全精度 [95% CI]		感度 [95% CI]		特異度 [95% CI]	
TCM-特徴	0.91	[0.83, 1.00]	0.89	[0.87, 0.94]	0.76	[0.55, 0.96]	0.90	[0.86, 0.93]
ANC	0.70	[0.57, 0.83]	0.76	[0.56, 0.96]	0.63	[0.57, 0.69]	0.64	[0.59, 0.70]
Lym (%)	0.73	[0.61, 0.86]	0.71	[0.50, 0.92]	0.74	[0.69, 0.80]	0.74	[0.69, 0.79]
Neu (%)	0.73	[0.60, 0.85]	0.67	[0.45, 0.89]	0.75	[0.69, 0.80]	0.74	[0.69, 0.79]
最大体温	0.52	[0.39, 0.65]	0.61	[0.55, 0.67]	0.43	[0.20, 0.66]	0.63	[0.57, 0.69]
WBC	0.62	[0.48, 0.75]	0.71	[0.5, 0.92]	0.52	[0.46, 0.58]	0.54	[0.48, 0.60]

【表７２】

表１０F: 様々な併存疾患に対する決定因子の感度の評価

	WS P 値(標的とバックグラウンド群)			標的群(併存疾患を有する患者)、n	バックグラウンド群(併存疾患を有さない患者)、n	年齢間隔、y
	TRAIL	Mac-2 BP	CRP			
細菌/混合						
高血圧	0.27	0.34	0.57	57	49	[38, 94]
高脂血症	0.26	0.18	0.81	39	55	[36, 90]
肥満	0.29	0.77	0.18	21	114	[23, 87]
喘息	0.73	0.46	0.63	17	225	全年齢
アテローム性						
動脈硬化症	0.44	0.42	0.95	22	91	[34, 94]
2型糖尿病	0.37	0.77	0.14	17	66	[44, 80]
炎症	0.24	0.61	0.13	9	233	全年齢
ウイルス						
高血圧	0.23	0.19	0.55	8	27	[38, 94]
高脂血症	0.512	0.16	0.91	4	21	[36, 90]
喘息	0.46	0.51	0.05	8	234	全年齢
2型糖尿病	0.34	0.49	0.08	4	14	[44, 80]
非感染症						
炎症	0.442	0.692	0.498	7	39	全年齢

【表７３】

表１０G: 様々な型の慢性薬物レジメンに対する決定因子の感度の評価

	WS P 値(特定の薬物で処置された患者と未処置の患者)			薬物で処置された患者、n	薬物で処置されていない患者、n	年齢間隔、y
	TRAIL	Mac-2BP	CRP			
細菌または混合						
スタチン	0.30	0.70	0.76	40	86	[26, 90]
糖尿病関連	0.11	0.17	0.53	28	75	[39, 87]
ベータ遮断剤	0.61	0.13	0.76	22	108	[24, 106]
アスピリン	0.44	0.65	0.09	32	79	[36, 96]
制酸剤	0.27	0.05	0.78	27	119	[21, 101]
吸入コルチコステロイド	0.17	0.96	0.97	16	226	全年齢
気管支拡張剤	0.84	0.77	0.76	11	231	全年齢
利尿剤	0.27	0.64	0.15	14	42	[55, 82]
ウイルス						
スタチン	0.26	0.12	0.35	6	35	[26, 90]
アスピリン	0.36	0.77	0.71	4	22	[36, 96]
制酸剤	0.82	0.23	0.16	5	39	[21, 101]
吸入コルチコステロイド	0.68	0.78	0.21	7	235	全年齢
気管支拡張剤	0.09	0.11	0.10	7	235	全年齢

【表７４】

表１０H: 成人患者において細菌性敗血症とウイルス感染を診断する際の TCM-特徴精度

	AUC [95% CI]	全精度 [95% CI]	感度 [95% CI]	特異度 [95% CI]	全患者(成人)、n	細菌性敗血症を有する患者(成人)、n	ウイルス患者(成人)、n
「コンセンサス(成人細菌性敗血症、成人ウイルス)」コホート	0.98 [0.95, 1.00]	0.96 [0.91, 1.00]	0.96 [0.90, 1.00]	0.96 [0.87, 1]	89	65	24
「過半数(成人細菌性敗血症、成人ウイルス)」コホート	0.96 [0.93, 0.99]	0.91 [0.86, 0.96]	0.90 [0.83, 0.97]	0.93 [0.85, 1]	128	87	41

【表７５】

表１１：様々な型の臨床設定に対するTCM-特徴の感度の評価

	部門	AUC [95% CI]		患者、n	細菌患者、n	ウイルス患者、n
「コンセンサス(細菌、ウイルス、混合)」コホート*	PED & ED	0.95	[0.90, 0.99]	201	56	145
	PED	0.91	[0.84, 0.98]	157	30	127
	ED	0.98	[0.94, 1.00]	44	26	18
	小児科および内科	0.96	[0.93, 0.99]	147	102	45
	小児科	0.95	[0.90, 1.00]	66	27	39
	内科	NA	NA	NA	NA	NA
「過半数(細菌、ウイルス、混合)」コホート	PED & ED	0.92	[0.88, 0.95]	286	110	176
	PED	0.89	[0.83, 0.95]	210	59	151
	ED	0.95	[0.91, 1.00]	76	51	25
	小児科および内科	0.91	[0.87, 0.95]	198	132	66
	小児科	0.92	[0.86, 0.98]	91	41	50
	内科	0.9	[0.83, 0.96]	107	91	16

*内科部門の「コンセンサス(細菌、ウイルス)」は少数のウイルス患者(n=6)のみを有しており、従って、この分析から除外された

【表７６】

表１２：臨床現場に対するTCM-特徴の感度の評価

	病院	AUC [95% CI]		全患者、n	細菌患者、n	ウイルス患者、n
「コンセンサス(細菌、ウイルス、混合)」コホート	Hillel Yaffe Medical Center	0.94	[0.89, 0.99]	190	44	146
	Bnai Zion Medical Center	0.94	[0.91, 0.98]	158	114	44
「過半数(細菌、ウイルス、混合)」コホート	Hillel Yaffe Medical Center	0.93	[0.89, 0.97]	255	79	176
	Bnai Zion Medical Center	0.92	[0.89, 0.96]	229	163	66

【表７７】

表１３: 年齢群による感染症を有する患者における選択された細菌およびウイルス株の有病率(「過半数[細菌、ウイルス、混合]」コホート)

	全年齢 (n = 484)			18 歳以下の年齢 (n = 300)			18 歳を超える年齢 (n = 184)		
	細菌 n = 208	ウイルス n = 242	混合 n = 34	細菌 n = 79	ウイルス n = 201	混合 n = 20	細菌 n = 129	ウイルス n = 41	混合 n = 14
Streptococcus pneumoniae	34.4%	50.6%	55.9%	56.1%	54.5%	75.0%	21.1%	31.8%	28.6%
Haemophilus influenzae	19.1%	36.2%	38.2%	37.8%	40.4%	60.0%	7.5%	15.9%	28.6%
ライノウイルス A/B/C	4.2%	16.7%	26.5%	9.8%	18.8%	30.0%	0.8%	6.8%	21.4%

【表７８】

表１４: TCM-特徴の診断的有用性は、周辺応答を示す本発明者らの患者を濾過除去するために用いられるカットオフがより厳密になるにつれて増加する。結果は、「コンセンサス(細菌、ウイルス)」コホートを用いて算出された。

診断された患者 (%)	DOR	LR+	LR-
100%	145.7	12.1	0.083
97%	190.8	13.8	0.072
92%	268.7	16.4	0.061
89%	430.1	20.7	0.048
77%	1045.4	32.3	0.031

【表７９】

表１５: TCM-特徴の診断的有用性は、周辺応答を示す本発明者らの患者を濾過除去するために用いられるカットオフがより厳密になるにつれて増加する。結果は、「過半数(細菌、ウイルス)」コホートを用いて算出された。

診断された患者 (%)	DOR	LR+	LR-
100%	64.1	8.0	0.125
97%	72.7	8.5	0.117
93%	88.7	9.4	0.106
90%	102.2	10.1	0.099
85%	193.9	13.9	0.072
73%	273.7	16.5	0.060
64%	495.3	22.3	0.045

【０３７５】

参考文献

A. Putto, O. Meurman, and O. Ruuskanen. 1986. “C-reactive Protein in the Differentiation of Adenoviral, Epstein-Barr Viral and Streptococcal Tonsillitis in Children.” European Journal of Pediatrics 145 (3). http://www.springerlink.com/content/n1526441457905pl/.

Akira, S., and S. Uematsu, et al. 2006. “Pathogen Recognition and Innate Immuni

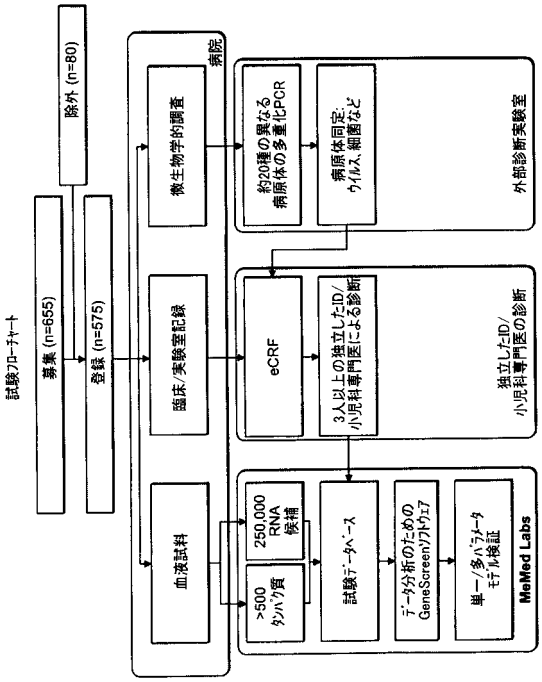
ty.” Cell 124 (4): 783-801.
Appenzeller C, Ammann RA, Duppenthaler A, Gorgievski-Hrisoho M, and Aebi C. 2002. “Serum C-reactive Protein in Children with Adenovirus Infection.” Swiss Med Wkly 132.
Arias, C.A., and B.E. Murray. 2009. “Antibiotic-resistant Bugs in the 21st Century--a Clinical Super-challenge.” The New England Journal of Medicine 360 (5): 439-443.
Bayraktaroglu, Taner, Ahmet Sukru Aras, Selim Aydemir, Can Davuto?lu, Yucel Ustundag, Hulusi Atmaca, and Ali Borazan. 2004. “Serum Levels of Tumor Necrosis Factor-alpha, Interleukin-6 and Interleukin-8 Are Not Increased in Dyspeptic Patients with Helicobacter Pylori-associated Gastritis.” Mediators of Inflammation 13 (1) (February): 25-28. doi:10.1080/09629350410001664789.
Bone, R C, R A Balk, F B Cerra, R P Dellinger, A M Fein, W A Knaus, R M Schein, and W J Sibbald. 1992. “Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.” Chest 101 (6) (June): 1644-1655.
Bossuyt, Patrick M, Johannes B Reitsma, David E Bruns, Constantine A Gatsonis, Paul P Glasziou, Les M Irwig, David Moher, Drummond Rennie, Henrica C. W De Vet, and Jeroen G Lijmer. 2003. “The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration.” Annals of Internal Medicine 138 (1) (January 7): W1-W12.
Brian Clyne, and Jonathan S Olshaker. 1999. “The C-reactive Protein.” The Journal of Emergency Medicine 17 (6): 1019-1025. doi:10.1016/S0736-4679(99)00135-3.
Brunkhorst, F. M., and B. Al-Nawas, et al. 2002. “Procalcitonin, C-reactive Protein and APACHE II Score for Risk Evaluation in Patients with Severe Pneumonia.” Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 8 (2): 93-100.
Cadieux, G., and R. Tamblyn, et al. 2007. “Predictors of Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Physicians.” CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De l’Association Medicale Canadienne 177 (8): 877-883.
Cao, Wenjun, Bill Sun, Mark A Feitelson, Tong Wu, Ran Tur-Kaspa, and Qishi Fan. 2009. “Hepatitis C Virus Targets Over-expression of Arginase I in Hepatocarcinogenesis.” International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer 124 (12) (June 15): 2886-2892. doi:10.1002/ijc.24265.
“CDC - About Antimicrobial Resistance.” 2011. http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html.
“CDC - Get Smart: Fast Facts About Antibiotic Resistance.”2011. http://www.cdc.gov/getsmart/antibiotic-use/fast-facts.html.
CDC.gov. 2012. “NAMCS/NHAMCS - NCHS Reports Using Ambulatory Health Care Data.” Accessed June 6. http://www.cdc.gov/nchs/ahcd/ahcd_reports.htm.
Christensen, R D, P P Bradley, and G Rothstein. 1981. “The Leukocyte Left Shift in Clinical and Experimental Neonatal Sepsis.” The Journal of Pediatrics 98 (1) (January): 101-105.
Cilloniz, Catia, Santiago Ewig, Eva Polverino, Maria Angeles Marcos, Cristina Esquinas, Albert Gabarrus, Josep Mensa, and Antoni Torres. 2011. “Microbial Aetiology of Community-Acquired Pneumonia and Its Relation to Severity.” Thorax 66 (4) (April 1): 340-346. doi:10.1136/thx.2010.143982.
Clements, Helena, Terence Stephenson, Vanessa Gabriel, Timothy Harrison, Michael Millar, Alan Smyth, William Tong, and Chris J Linton. 2000. “Rationalised Pres

cribing for Community Acquired Pneumonia: A Closed Loop Audit." Archives of Disease in Childhood 83 (4) (October 1): 320-324. doi:10.1136/adc.83.4.320.
Craig, Jonathan C, Gabrielle J Williams, Mike Jones, Miriam Codarini, Petra Macaskill, Andrew Hayen, Les Irwig, Dominic A Fitzgerald, David Isaacs, and Mary McCaskill. 2010. "The Accuracy of Clinical Symptoms and Signs for the Diagnosis of Serious Bacterial Infection in Young Febrile Children: Prospective Cohort Study of 15 781 Febrile Illnesses." BMJ : British Medical Journal 340. doi:10.1136/bmj.c1594.
Davey, P., and E. Brown, et al. 2006. "Systematic Review of Antimicrobial Drug Prescribing in Hospitals." Emerging Infectious Diseases 12 (2): 211-216.
Fjaertoft, G., and T. Foucard, et al. 2005. "Human Neutrophil Lipocalin (HNL) as a Diagnostic Tool in Children with Acute Infections: a Study of the Kinetics." Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992) 94 (6): 661-666.
Gobert, Alain P, Yulan Cheng, Jian-Ying Wang, Jean-Luc Boucher, Ramaswamy K Iyer, Stephen D Cederbaum, Robert A Casero Jr, Jamie C Newton, and Keith T Wilson. 2002. "Helicobacter Pylori Induces Macrophage Apoptosis by Activation of Arginase II." Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950) 168 (9) (May 1): 4692-4700.
Gong, Jh, H Sprenger, F Hinder, A Bender, A Schmidt, S Horch, M Nain, and D Gemsa. 1991. "Influenza A Virus Infection of Macrophages. Enhanced Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) Gene Expression and Lipopolysaccharide- Triggered TNF-alpha Release." The Journal of Immunology 147 (10) (November 15): 3507 -3513.
Grassme, Heike, Susanne Kirschnek, Joachim Riethmueller, Andrea Riehle, Gabriele von Kurthy, Florian Lang, Michael Weller, and Erich Gulbins. 2000. "CD95/CD95 Ligand Interactions on Epithelial Cells in Host Defense to Pseudomonas Aeruginosa." Science 290 (5491) (October 20): 527 -530. doi:10.1126/science.290.5491.527.
Hatherill, M., and S. M. Tibby, et al. 1999. "Diagnostic Markers of Infection: Comparison of Procalcitonin with C Reactive Protein and Leucocyte Count." Archives of Disease in Childhood 81 (5): 417-421.
Hatipoglu, Nevin, Ayper Somer, Selim Badur, Emin Unuvar, Meral Akcay-Ciblak, Ensar Yekeler, Nuran Salman, Melike Keser, Husem Hatipoglu, and Rengin Siraneci. 2011. "Viral Etiology in Hospitalized Children with Acute Lower Respiratory Tract Infection." The Turkish Journal of Pediatrics 53 (5) (October): 508-516.
Hersh, Adam L, Daniel J Shapiro, Andrew T Pavia, and Samir S Shah. 2011. "Antibiotic Prescribing in Ambulatory Pediatrics in the United States." Pediatrics 128 (6) (December): 1053-1061. doi:10.1542/peds.2011-1337.
Houck, P.M., and D. W. Bratzler, et al. 2002. "Pneumonia Treatment Process and Quality." Archives of Internal Medicine 162 (7): 843-844.
Johansson, Niclas, Mats Kalin, Annika Tiveljung-Lindell, Christian G Giske, and Jonas Hedlund. 2010. "Etiology of Community-acquired Pneumonia: Increased Microbiological Yield with New Diagnostic Methods." Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America 50 (2) (January 15): 202-209. doi:10.1086/648678.
Johnstone, Jennie, Sumit R Majumdar, Julie D Fox, and Thomas J Marrie. 2008. "Viral Infection in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia Prevalence, Pathogens, and Presentation." Chest 134 (6) (December 1): 1141-1148. doi:10.1378/chest.08-0888.
Jones, A. E., and J.F. Fiechtl, et al. 2007. "Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia: a Meta-analysis." Annals of Emergency Medicine 50 (1): 34-41.
Kunze, Wolfgang, Dietmar Beier, and Katrin Groeger. 2010. "Adenovirus Respirato

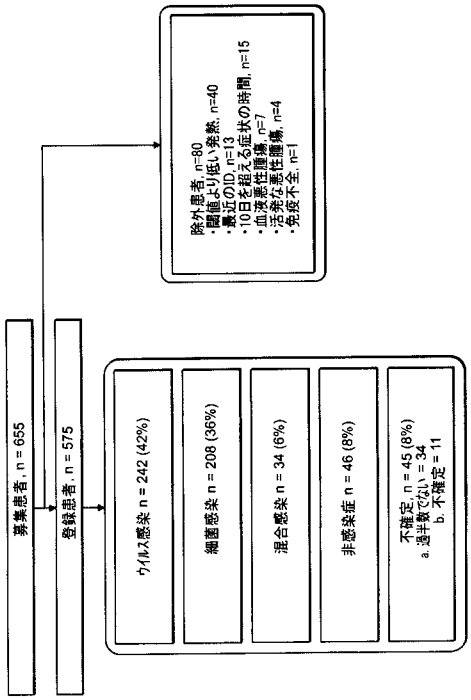
ry Infections In Children. Do They Mimic Bacterial Infections?" (October 31). http://www.webmedcentral.com/article_view/1098.
Levy, Mitchell M, Mitchell P Fink, John C Marshall, Edward Abraham, Derek Angus, Deborah Cook, Jonathan Cohen, Steven M Opal, Jean-Louis Vincent, and Graham Ramsay. 2003. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference." Critical Care Medicine 31 (4) (April): 1250-1256. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
Linder, J.A., and R.S. Stafford. 2001. "Antibiotic Treatment of Adults with Sore Throat by Community Primary Care Physicians: a National Survey, 1989-1999." JAMA: The Journal of the American Medical Association 286 (10): 1181-1186.
Little, P. 2005. "Delayed Prescribing of Antibiotics for Upper Respiratory Tract Infection." BMJ (Clinical Research Ed.) 331 (7512): 301-302.
Little, P.S., and I. Williamson. 1994. "Are Antibiotics Appropriate for Sore Throats? Costs Outweigh the Benefits." BMJ (Clinical Research Ed.) 309 (6960): 1010-1011.
Del Mar, C. 1992. "Managing Sore Throat: a Literature Review. I. Making the Diagnosis." The Medical Journal of Australia 156 (8): 572-575.
Marc, E, M Chaussain, F Moulin, J L Iniguez, G Kalifa, J Raymond, and D Gendrel. 2000. "Reduced Lung Diffusion Capacity After Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia." The Pediatric Infectious Disease Journal 19 (8) (August): 706-710.
Murphy, K., and P. Travers, et al. 2007. "Janeway's Immunobiology, Seventh Edition | Mendeley." http://www.mendeley.com/research/janeways-immunobiology-seventh-edition-immunobiology-immune-system-janeway/.
Peltola, Ville, Jussi Mertsola, and Olli Ruuskanen. 2006. "Comparison of Total White Blood Cell Count and Serum C-reactive Protein Levels in Confirmed Bacterial and Viral Infections." The Journal of Pediatrics 149 (5) (November): 721-724. doi:10.1016/j.jpeds.2006.08.051.
Pickering, Larry K., and Herbert L. DuPont. 1986. Infectious Diseases of Children and Adults: a Step-by-step Approach to Diagnosis and Treatment. Addison-Wesley, Health Sciences Division.
Povoa P. 2002. "C-reactive Protein: a Valuable Marker of Sepsis." Intensive Care Medicine 28 (3): 235-243.
Principi, N, and S Esposito. 2001. "Emerging Role of Mycoplasma Pneumoniae and Chlamydia Pneumoniae in Paediatric Respiratory-tract Infections." The Lancet Infectious Diseases 1 (5) (December): 334-344. doi:10.1016/S1473-3099(01)00147-5.
Pulcini, C., and E. Cua, et al. 2007. "Antibiotic Misuse: a Prospective Clinical Audit in a French University Hospital." European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology 26 (4): 277-280.
Regev-Yochay, Gili, Izzeldin Abullaish, Richard Malley, Bracha Shainberg, Miriam Varon, Yulia Roytman, Arnona Ziv, et al. 2012. "Streptococcus Pneumoniae Carriage in the Gaza Strip." PloS One 7 (4): e35061. doi:10.1371/journal.pone.0035061.
Regev-Yochay, Gili, Meir Raz, Ron Dagan, Nurith Porat, Bracha Shainberg, Erica Pinco, Nathan Keller, and Ethan Rubinstein. 2004. "Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus Pneumoniae by Adults and Children in Community and Family Settings." Clinical Infectious Diseases 38 (5) (March 1): 632-639. doi:10.1086/381547.
Restrepo, Marcos I, Eric M Mortensen, Jose A Velez, Christopher Frei, and Antonio Anzueto. 2008. "A Comparative Study of Community-Acquired Pneumonia Patients Admitted to the Ward and the ICU*." Chest133 (3) (March 1): 610-617. doi:10.137

8/chest.07-1456.
Rivers, E, B Nguyen, S Havstad, J Ressler, A Muzzin, B Knoblich, E Peterson, and M Tomlanovich. 2001. “Early Goal-directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock.” The New England Journal of Medicine 345 (19) (November 8): 1368-1377. doi:10.1056/NEJMoa010307.
Rudensky, B., and G. Sirota, et al. 2008. “Neutrophil CD64 Expression as a Diagnostic Marker of Bacterial Infection in Febrile Children Presenting to a Hospital Emergency Department.” Pediatric Emergency Care 24 (11): 745-748.
Scott, J. G., and D. Cohen, et al. 2001. “Antibiotic Use in Acute Respiratory Infections and the Ways Patients Pressure Physicians for a Prescription.” The Journal of Family Practice 50 (10): 853-858.
Shaikh, Nader, Erica Leonard, and Judith M Martin. 2010. “Prevalence of Streptococcal Pharyngitis and Streptococcal Carriage in Children: a Meta-analysis.” Pediatrics 126 (3) (September): e557-564. doi:10.1542/peds.2009-2648.
Shapiro, Howard. 2005. Practical Flow Cytometry. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471722731.fmatter/summary.
Shibli, Fahmi, Bibiana Chazan, Orna Nitzan, Edit Flatau, Hana Edelstein, Orna Blondheim, Raul Raz, and Raul Colodner. 2010. “Etiology of Community-acquired Pneumonia in Hospitalized Patients in Northern Israel.” The Israel Medical Association Journal: IMAJ 12 (8) (August): 477-482.
Song, Jae-Hoon, Won Sup Oh, Cheol-In Kang, Doo Ryeon Chung, Kyong Ran Peck, Kwan Soo Ko, Joon Sup Yeom, et al. 2008. “Epidemiology and Clinical Outcomes of Community-acquired Pneumonia in Adult Patients in Asian Countries: a Prospective Study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens.” International Journal of Antimicrobial Agents 31 (2) (February): 107-114. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.09.014.
Spiro, D. M., and K. Y. Tay, et al. 2006. “Wait-and-see Prescription for the Treatment of Acute Otitis Media: a Randomized Controlled Trial.” JAMA: The Journal of the American Medical Association 296 (10): 1235-1241.
Tang M. P., and Eslick GD. 2007. “Accuracy of Procalcitonin for Sepsis Diagnosis in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-analysis.” The Lancet Infectious Diseases 7 (3): 210-217.
Thorn, George W., Adams, Braunwald, Isselbacher, and Petersdorf. 1977. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 8th Edition.
Uyeki, Timothy M, Ramakrishna Prasad, Charles Vukotich, Samuel Stebbins, Charles R Rinaldo, Yu-Hui Ferng, Stephen S Morse, et al. 2009. “Low Sensitivity of Rapid Diagnostic Test for Influenza.” Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America 48 (9) (May 1): e89-92. doi:10.1086/597828.
Vaneechoutte, M, G Verschraegen, G Claeys, B Weise, and A M Van den Abeele. 1990. “Respiratory Tract Carrier Rates of Moraxella (Branhamella) Catarrhalis in Adults and Children and Interpretation of the Isolation of M. Catarrhalis from Sputum.” Journal of Clinical Microbiology 28 (12) (December): 2674-2680.
Wirth U., and Muller D. 2002. “Post-translational Modification Detection Using Metastable Ions in Reflector Matrix-assisted Laser Desorption/ionization-time of Flight Mass Spectrometry.” Proteomics 2 (10): 1445-1451.
Zhou, Chao, Feng-Zhen Ma, Xue-Jie Deng, Hong Yuan, and Hong-Sheng Ma. 2008. “Lactobacilli Inhibit Interleukin-8 Production Induced by Helicobacter Pylori Lipopolysaccharide-activated Toll-like Receptor 4.” World Journal of Gastroenterology: WJG 14 (32) (August 28): 5090-5095. doi:10.3748/wjg.14.5090.

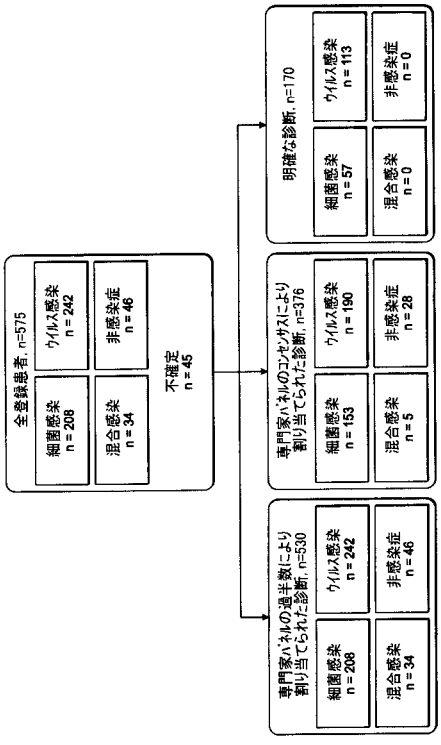
【図１】


試験フローチャート
募集 (n=655)
除外 (n=80)
登録 (n=575)
病院
微生物学的調査
臨床/実験室記録
血液試料
約20種の異なる病原体の多重化PCR
病原体同定: ウイルス、細菌など
外部診断実験室
eCRF
3人以上の独立したID/小児科専門医による診断
独立したID/小児科専門医の診断
>500 かハウ質
250,000 RNA 候補
試験データベース
データ分析のためのGeneScreenソフトウェア
単一/多パラメータモデル検証
MeMed Labs

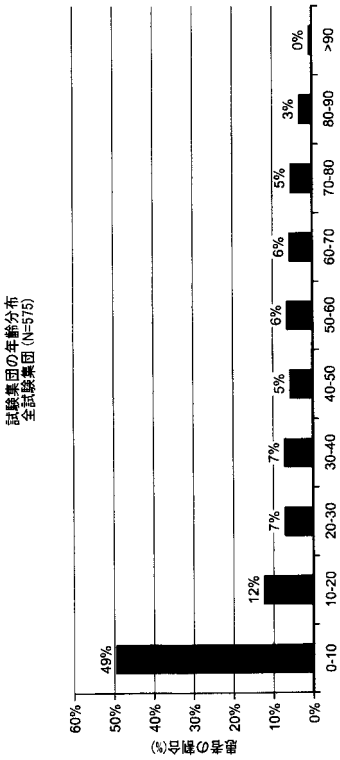
【図２】


患者の内訳:参照標準に基づく診断ラベル
募集患者, n = 655
登録患者, n = 575
除外患者, n=80
・閾値より低い発熱, n=40
・最近のID, n=13
・10日を超える症状の時間, n=15
・血液悪性腫瘍, n=7
・活発な悪性腫瘍, n=4
・免疫不全, n=1
ウイルス感染 n = 242 (42%)
細菌感染 n = 208 (36%)
混合感染 n = 34 (6%)
非感染症 n = 46 (8%)
不確定, n = 45 (8%)
a. 過半数でない = 34
b. 不確定 = 11

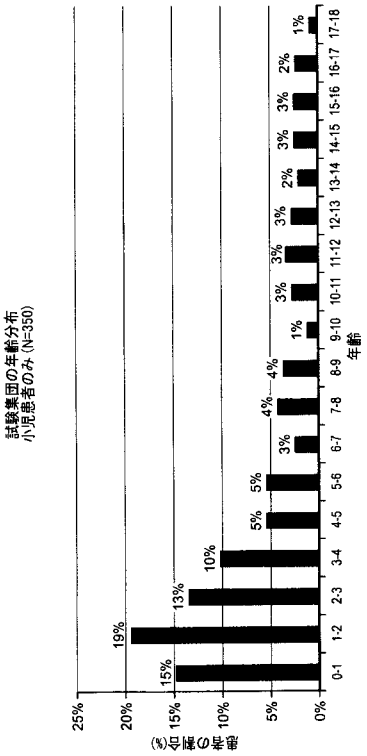
【図３】


患者コホートの概要
全登録患者, n=575
細菌感染 n = 208
ウイルス感染 n = 242
混合感染 n = 34
非感染症 n = 46
不確定 n = 45
専門家パネルの過半数により割り当てられた診断, n=530
細菌感染 n = 208
ウイルス感染 n = 242
混合感染 n = 34
非感染症 n = 46
専門家パネルのコンセンサスにより割り当てられた診断, n=376
細菌感染 n = 153
ウイルス感染 n = 190
混合感染 n = 5
非感染症 n = 28
明確な診断, n=170
細菌感染 n = 57
ウイルス感染 n = 113
混合感染 n = 0
非感染症 n = 0

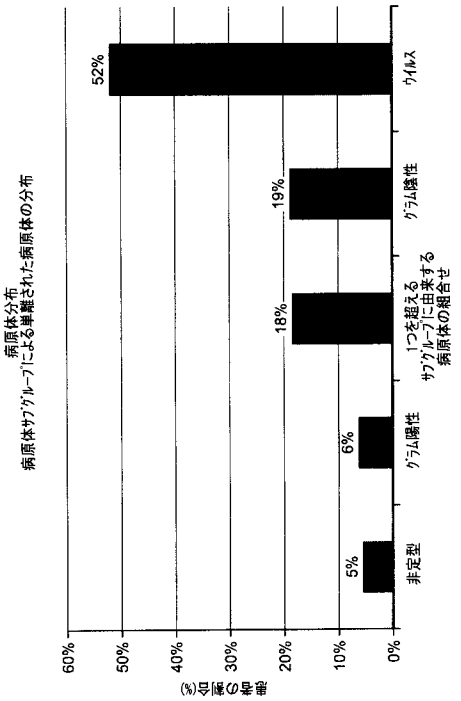
【図４Ａ】


試験集団の年齢分布
全試験集団 (N=575)
患者の割合(%)
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
49%
12%
7%
7%
5%
6%
6%
5%
3%
0%
0-10
10-20
20-30
30-40
40-50
50-60
60-70
70-80
80-90
>90
年齢

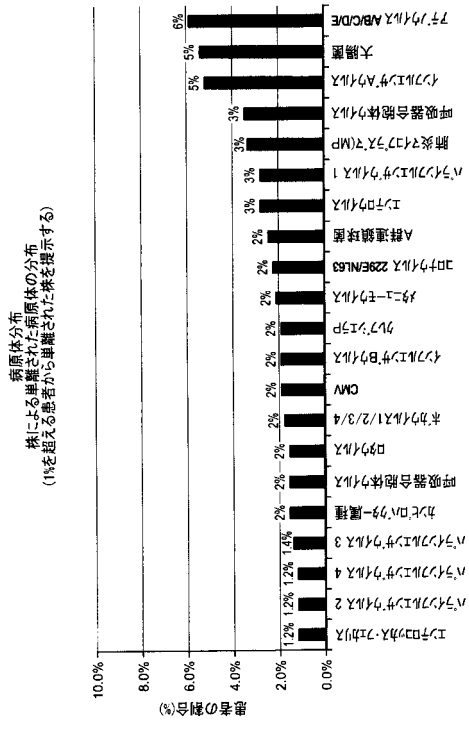
【図４Ｂ】



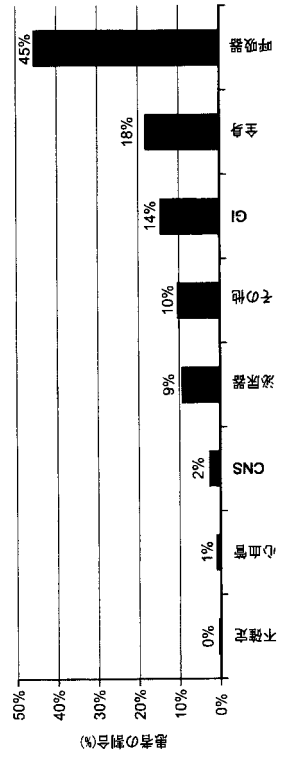
【図５Ａ】



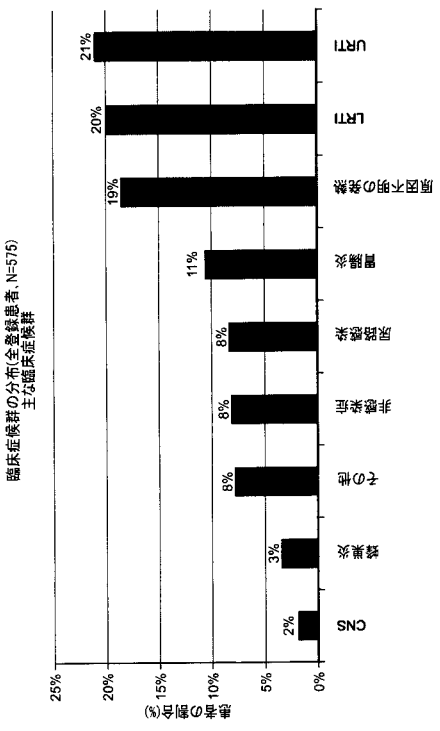
【図５Ｂ】



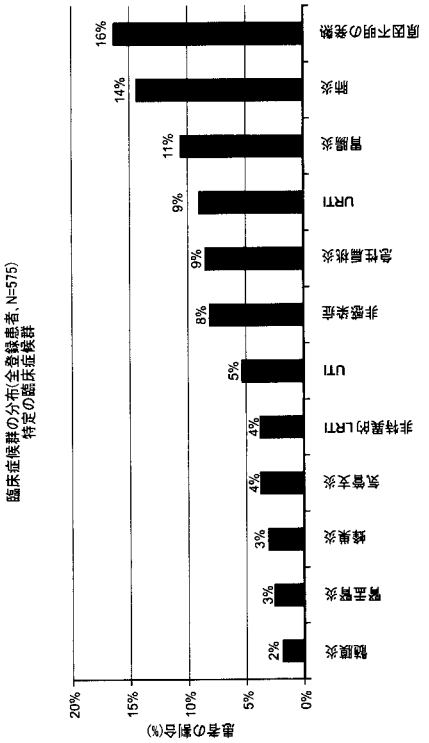
【図６】



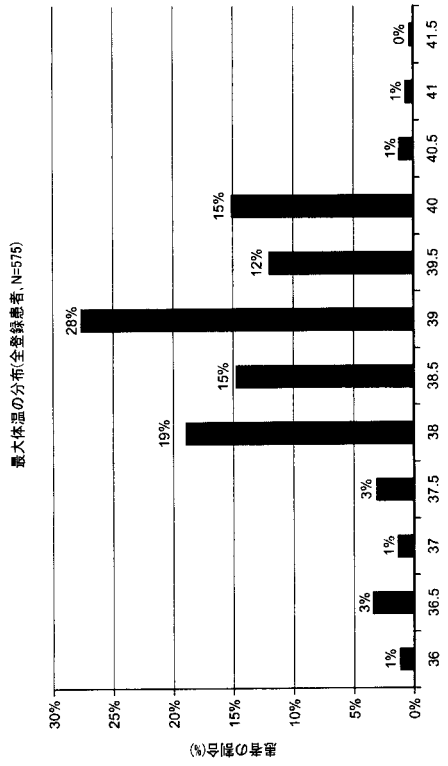
【図７Ａ】


臨床症候群の分布(全登録患者、N=575)
主な臨床症候群
患者の割合(%)
25%
20%
15%
10%
5%
0%
CNS
2%
蜂巣炎
3%
その他
8%
非感染熱
8%
尿路感染
8%
胃腸炎
11%
原因不明の発熱
19%
LRTI
20%
URTI
21%

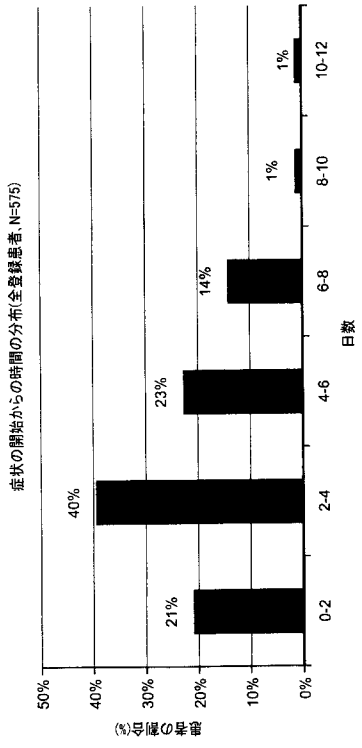
【図７Ｂ】


臨床症候群の分布(全登録患者、N=575)
特定の臨床症候群
患者の割合(%)
20%
15%
10%
5%
0%
髄膜炎
2%
胃腸炎
3%
蜂巣炎
3%
気管支炎
4%
非特異的LRTI
4%
UTI
5%
非感染症
8%
急性扁桃炎
9%
URTI
9%
胃腸炎
11%
肺炎
14%
原因不明の発熱
16%

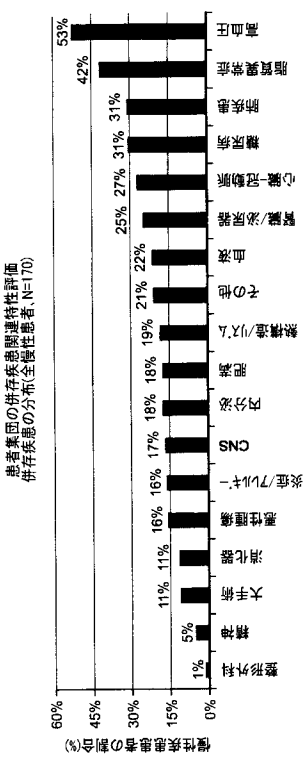
【図８】


最大体温の分布(全登録患者、N=575)
患者の割合(%)
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
36
1%
36.5
3%
37
1%
37.5
3%
38
19%
38.5
15%
39
28%
39.5
12%
40
15%
40.5
1%
41
1%
41.5
0%

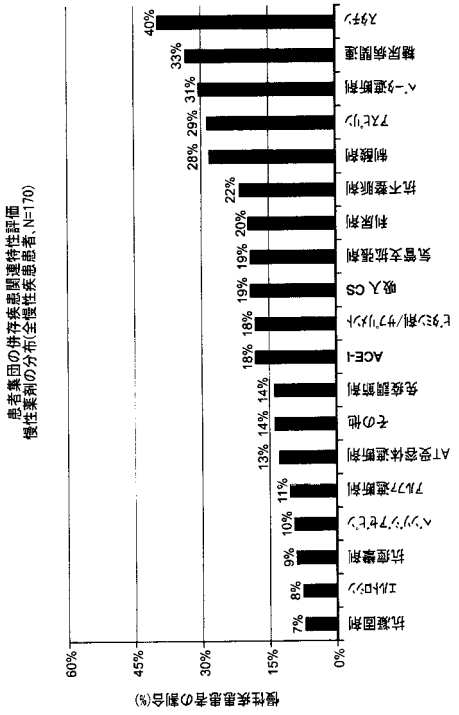
【図９】


症状の開始からの時間の分布(全登録患者、N=575)
患者の割合(%)
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0-2
21%
2-4
40%
4-6
23%
6-8
14%
8-10
1%
10-12
1%
日数

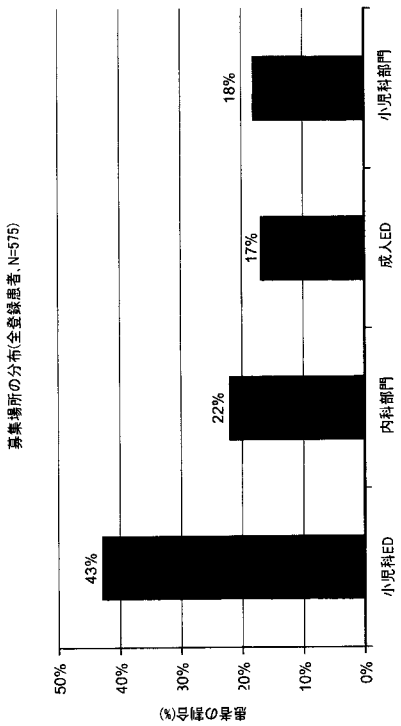
【図１０Ａ】



【図１０Ｂ】



【図１１】



【図１２】

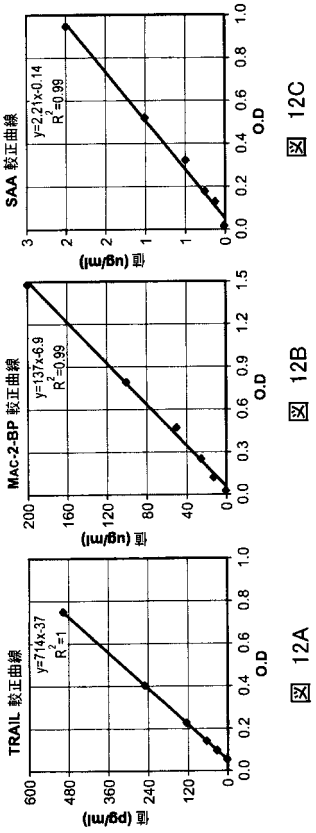


図 12A

図 12B

図 12C

【図１３】

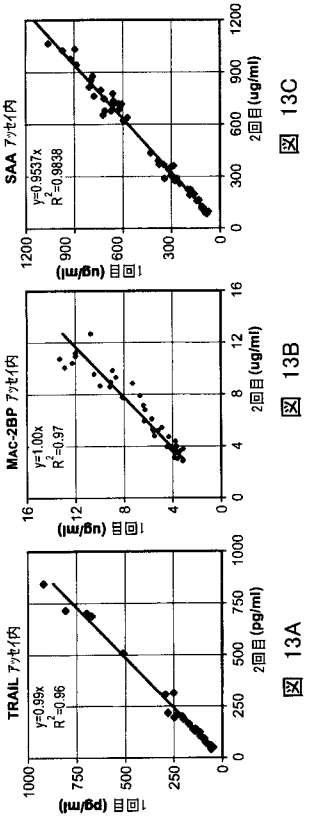


図 13A　図 13B　図 13C

【図１４】

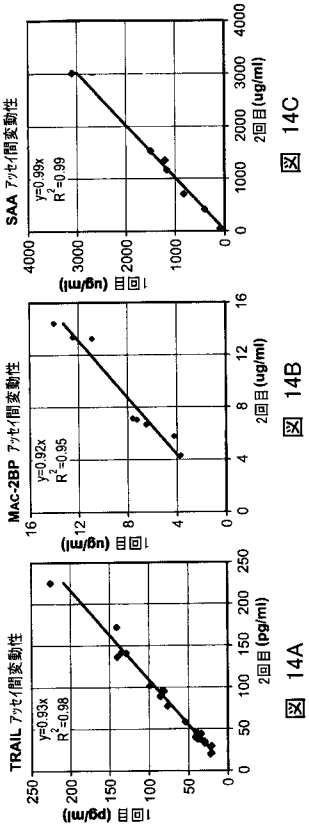


図 14A　図 14B　図 14C

【図１５】

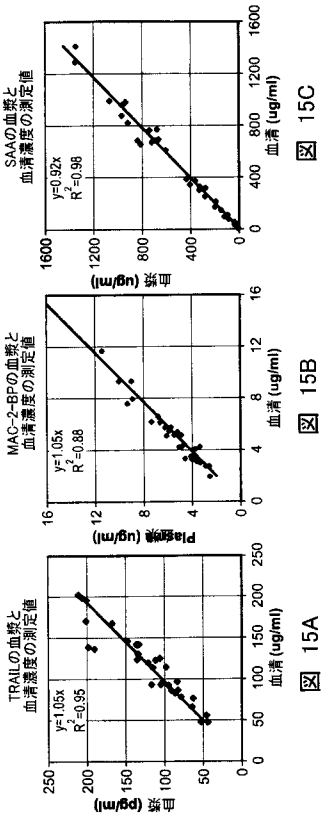


図 15A　図 15B　図 15C

【図１６】

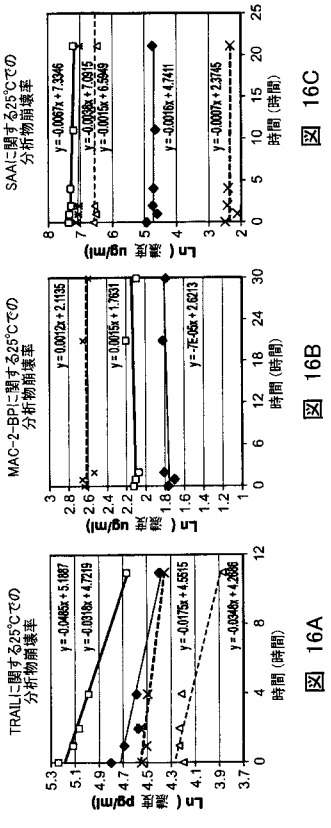
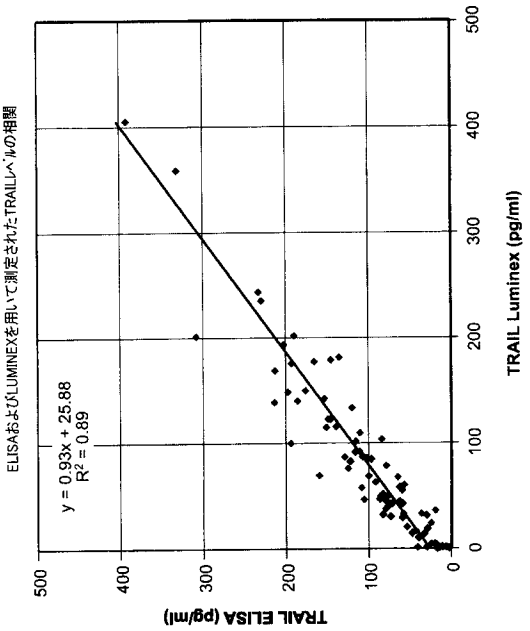
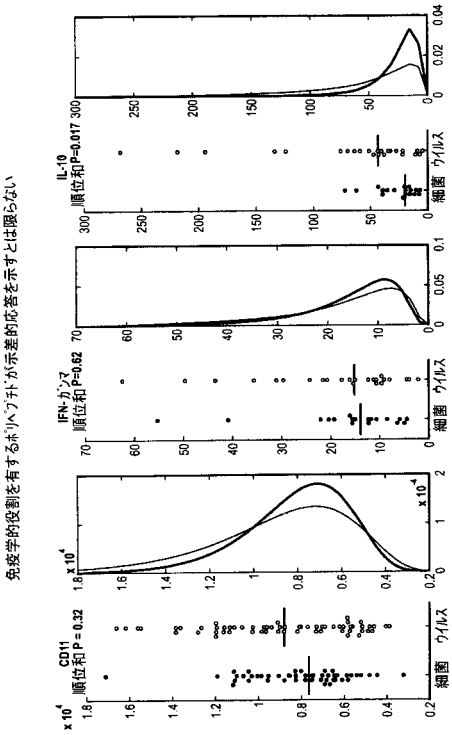


図 16A　図 16B　図 16C

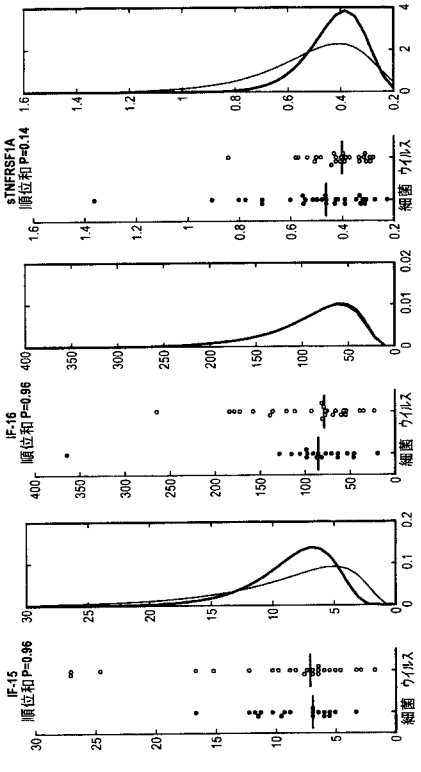
【図１７】



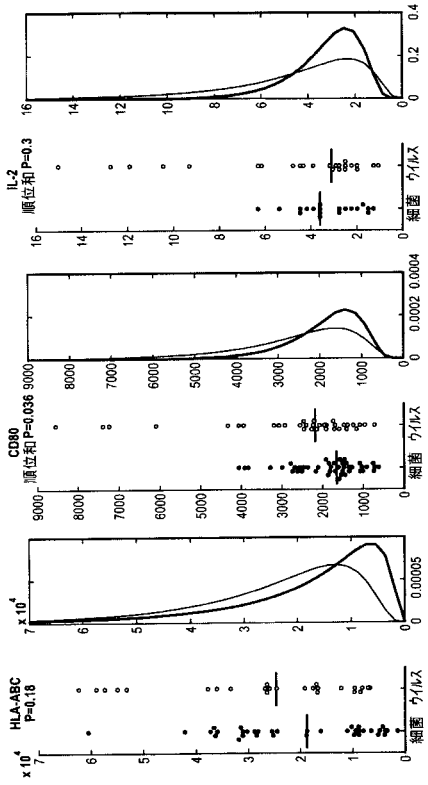
【図１８Ａ】



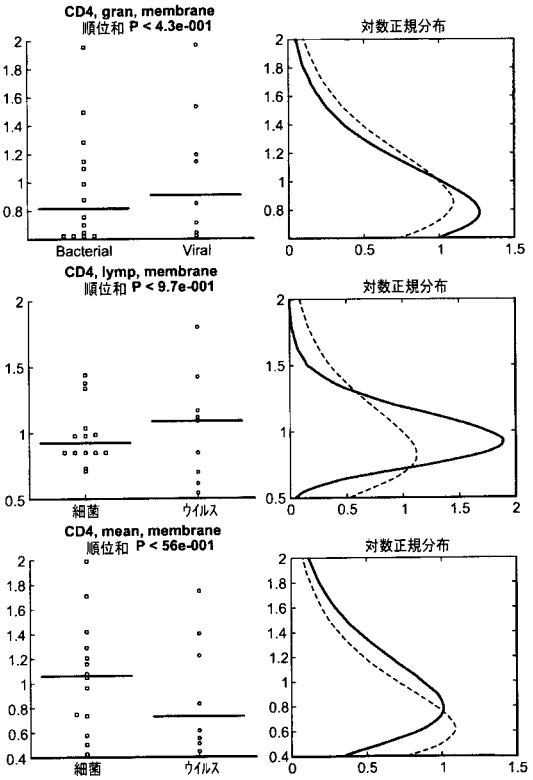
【図１８Ｂ】



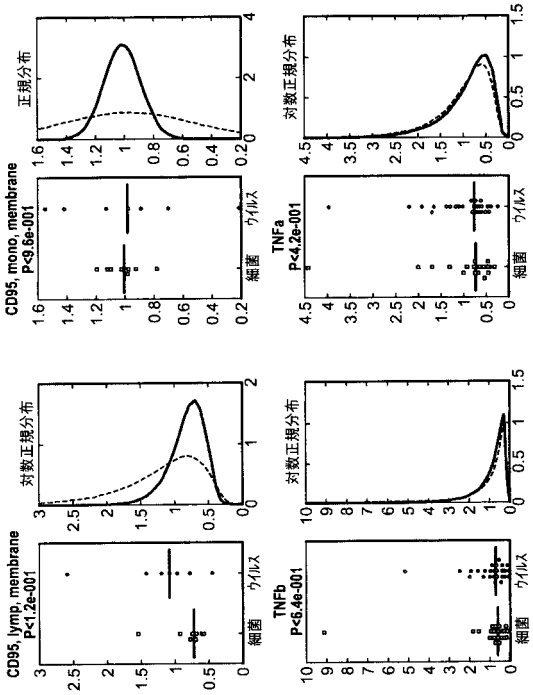
【図１８Ｃ】



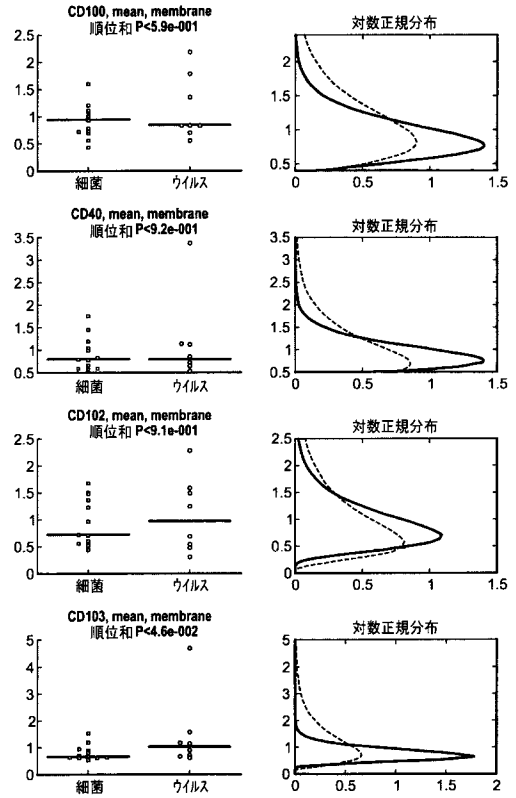
【図１８Ｄ】



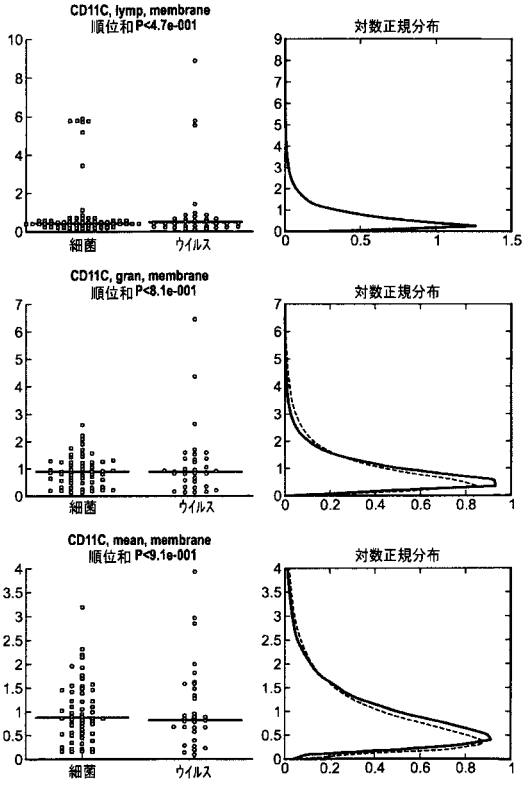
【図１８Ｅ】



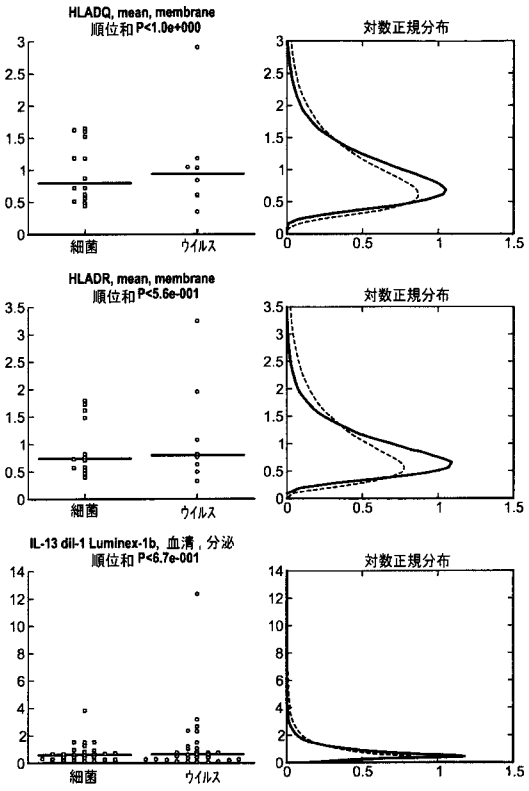
【図１８Ｆ】



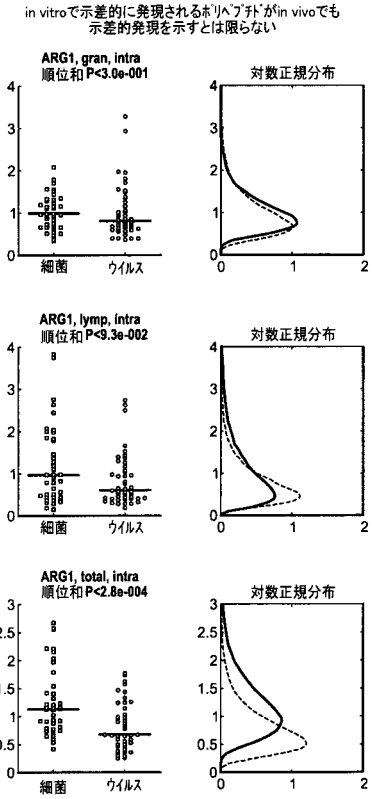
【図１８Ｇ】



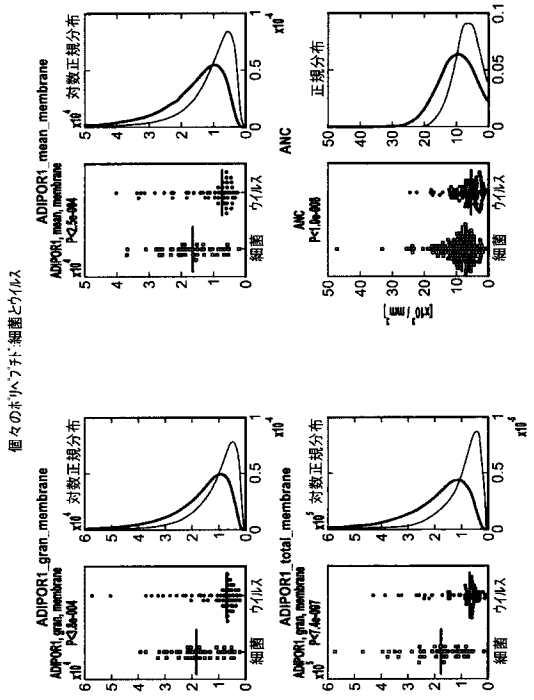
【図１８Ｈ】



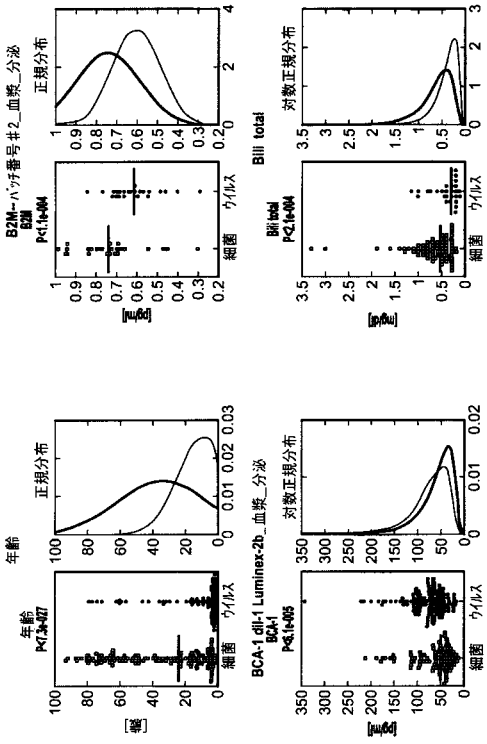
【図１９】



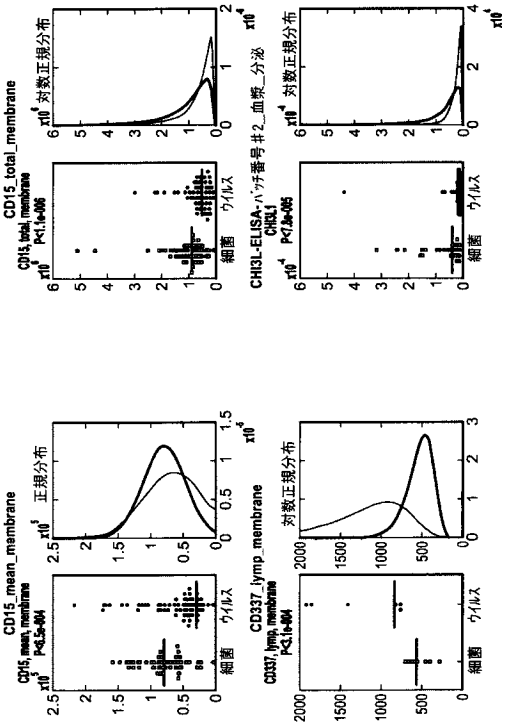
【図２０Ａ】



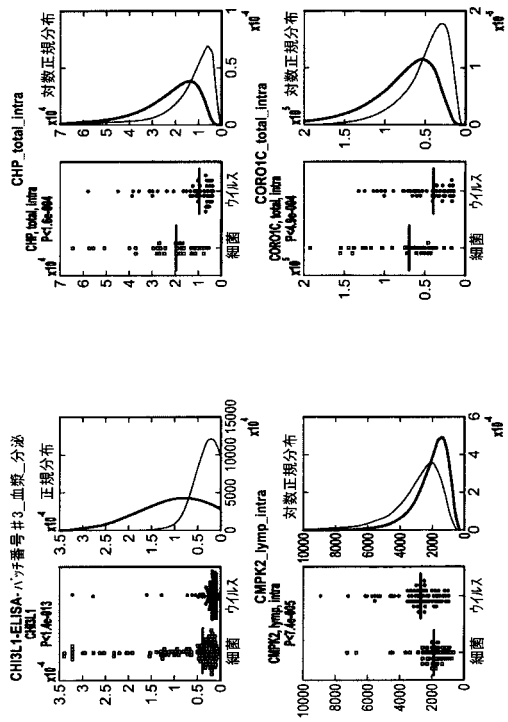
【図２０Ｂ】



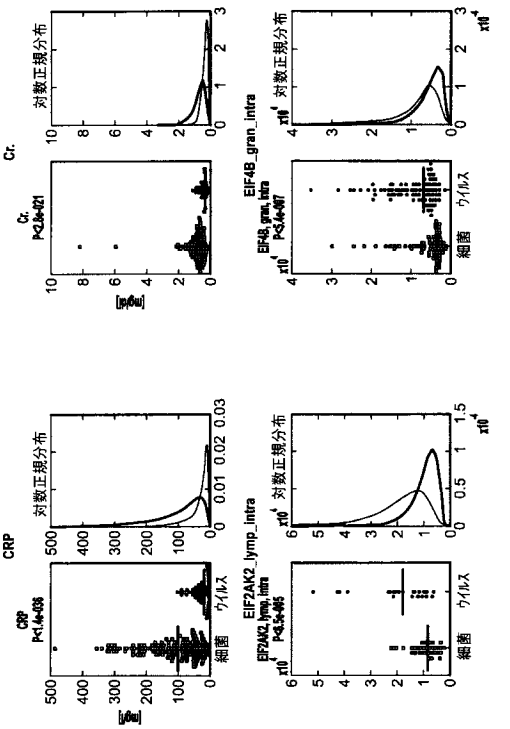
【図２０Ｃ】



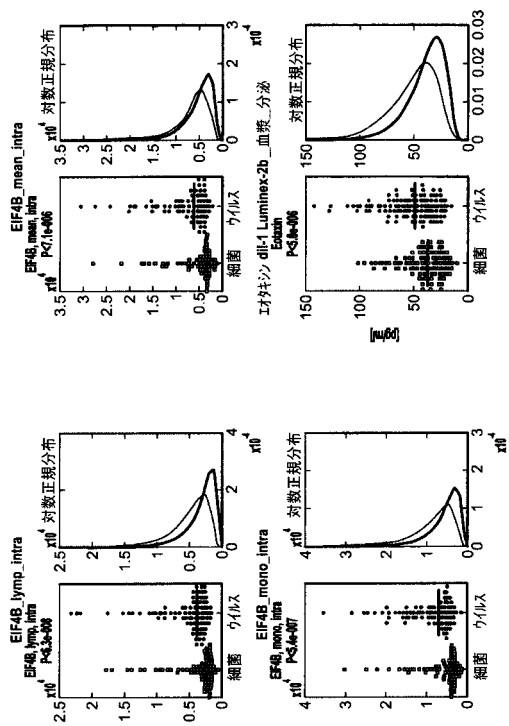
【図２０Ｄ】



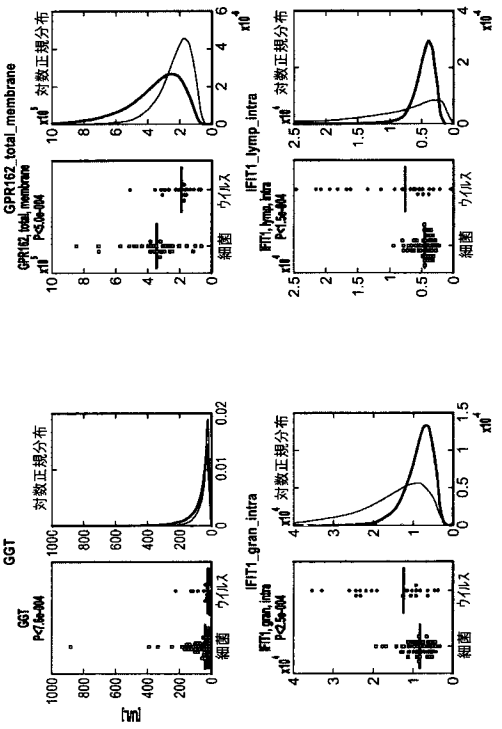
【図２０Ｅ】



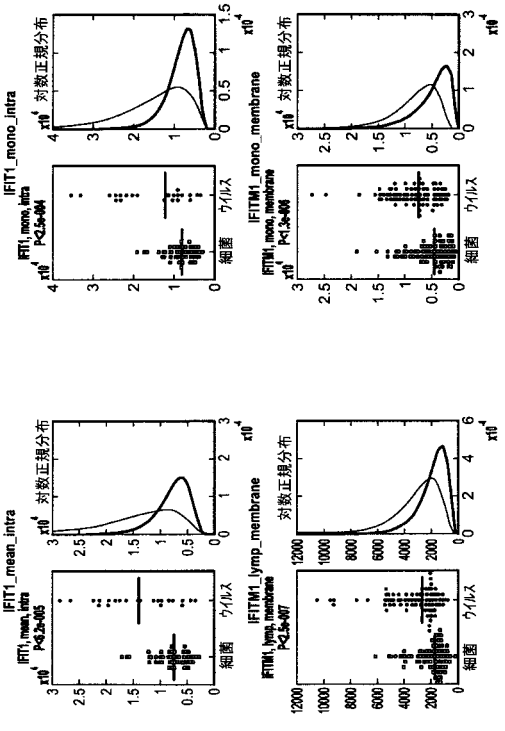
【図２０Ｆ】



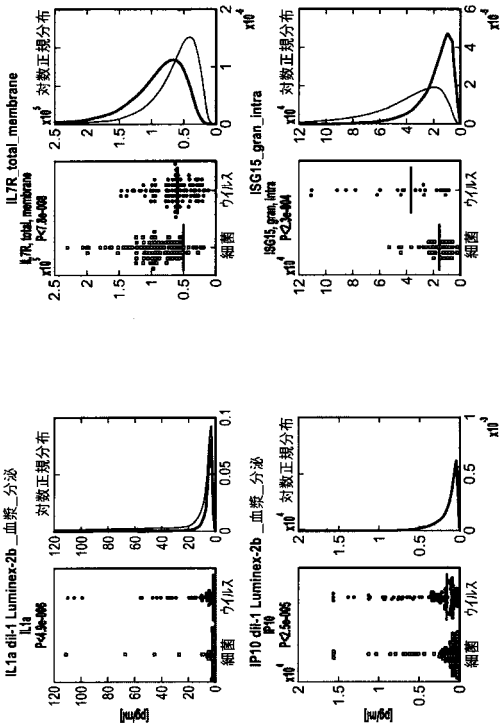
【図２０Ｇ】



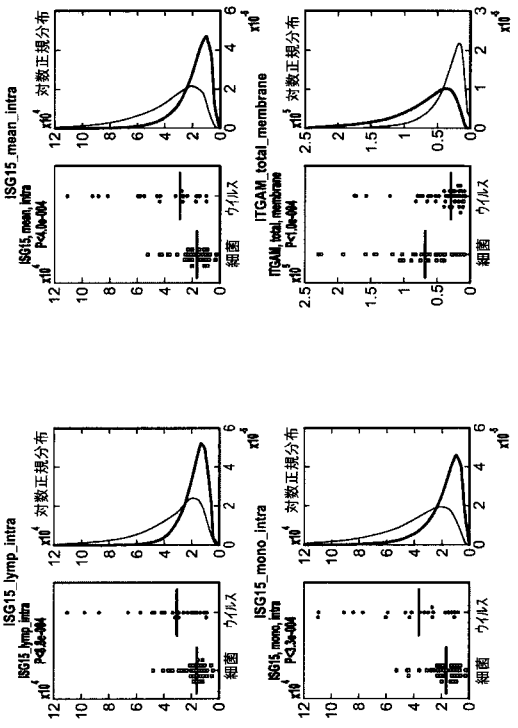
【図２０Ｈ】



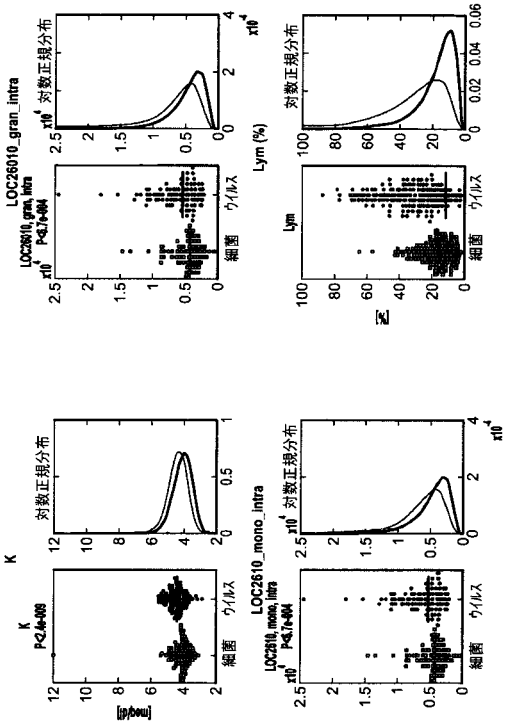
【図２０Ｉ】



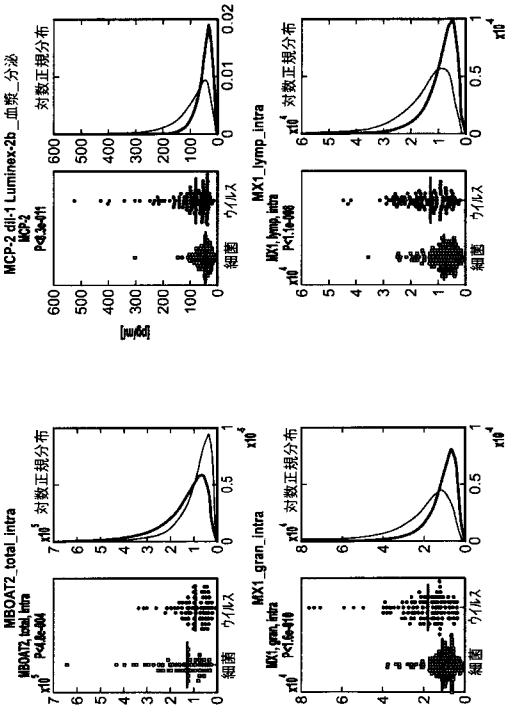
【図２０Ｊ】



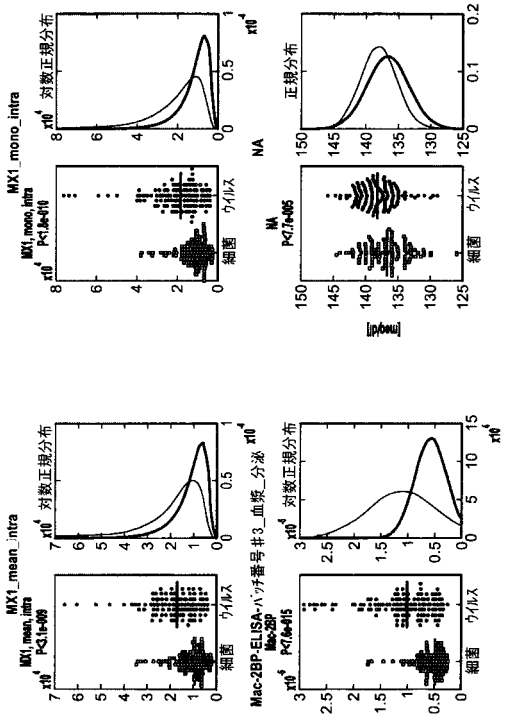
【図２０Ｋ】



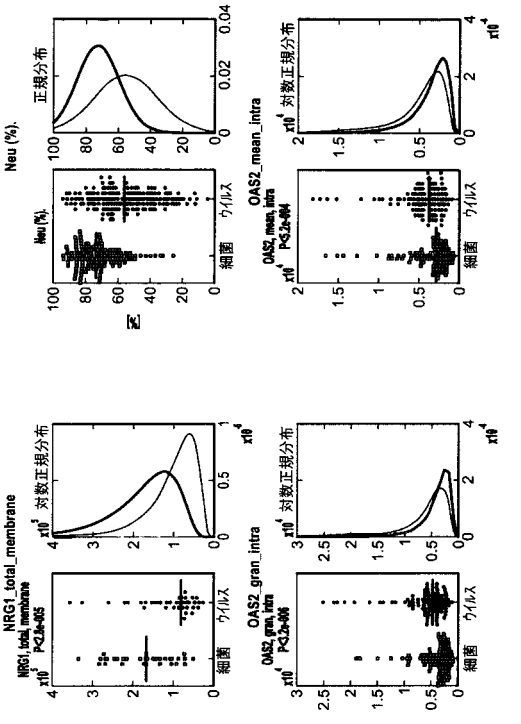
【図２０Ｌ】



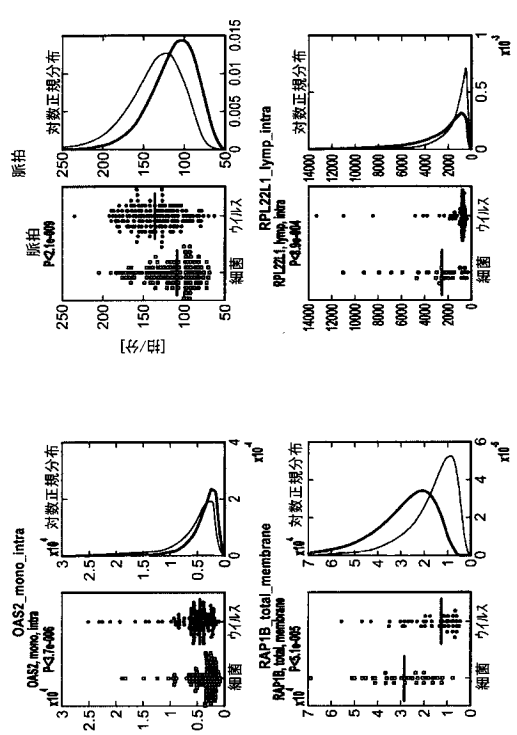
【図２０Ｍ】



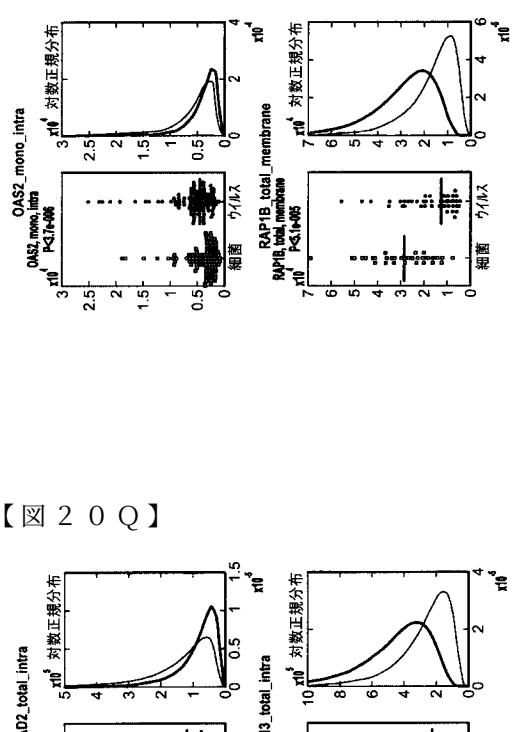
【図２０Ｎ】



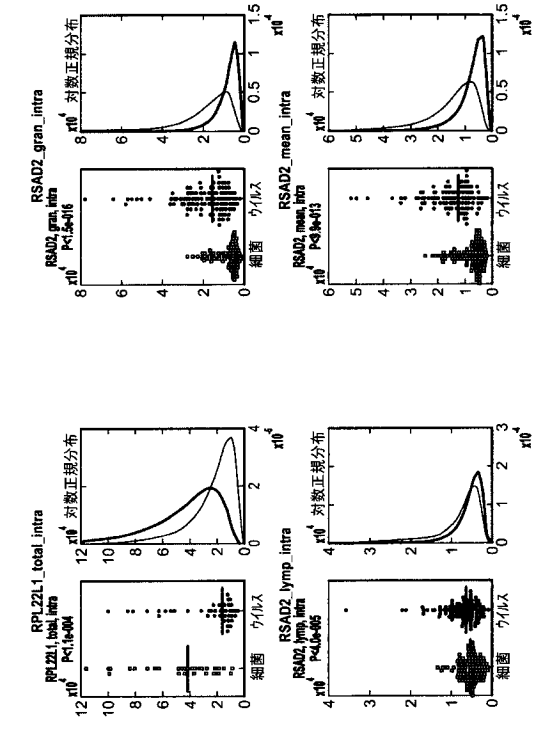
【図２００】



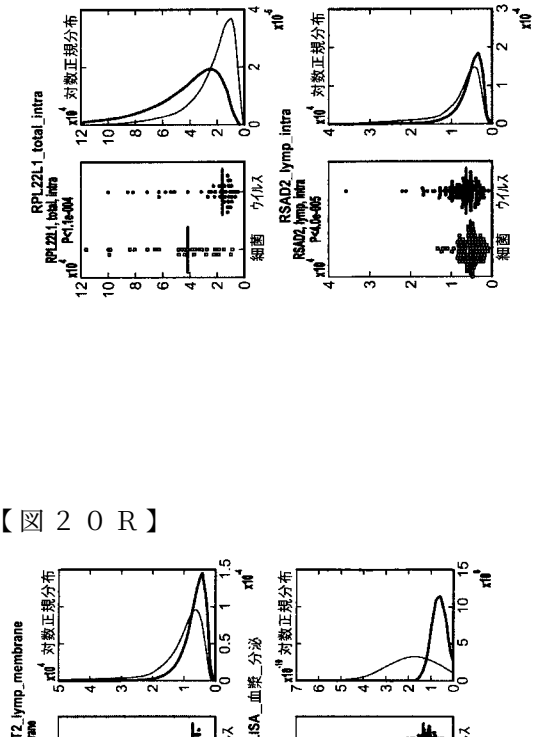
【図２０１】



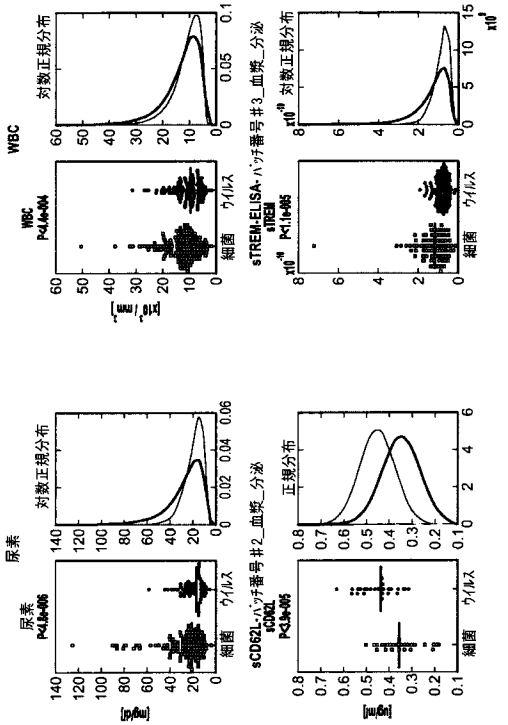
【図２０２】



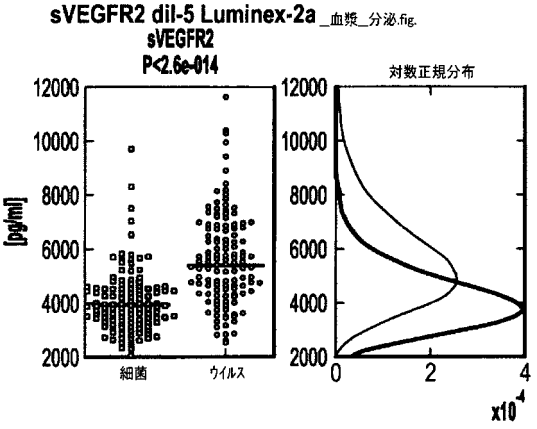
【図２０３】



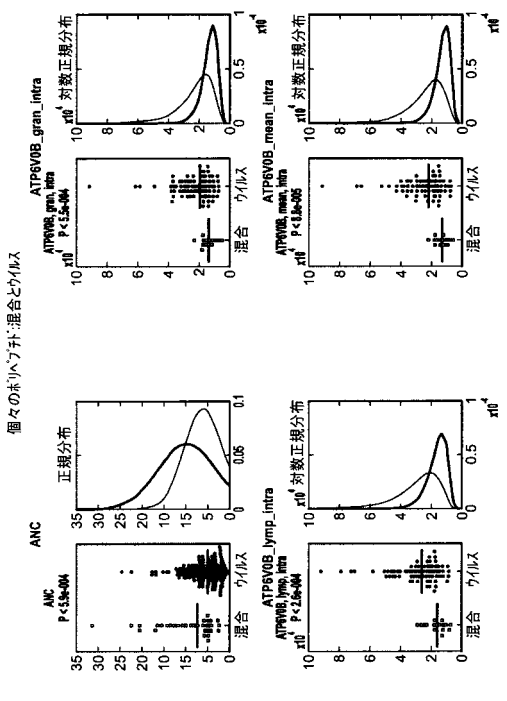
【図２０Ｓ】



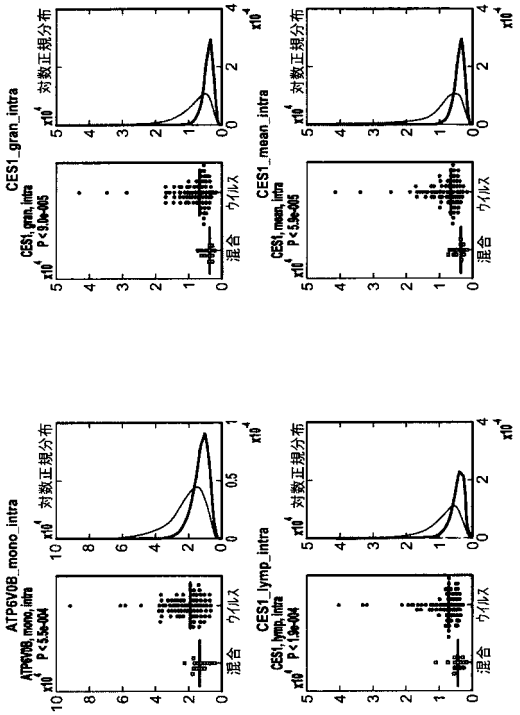
【図２０Ｔ】



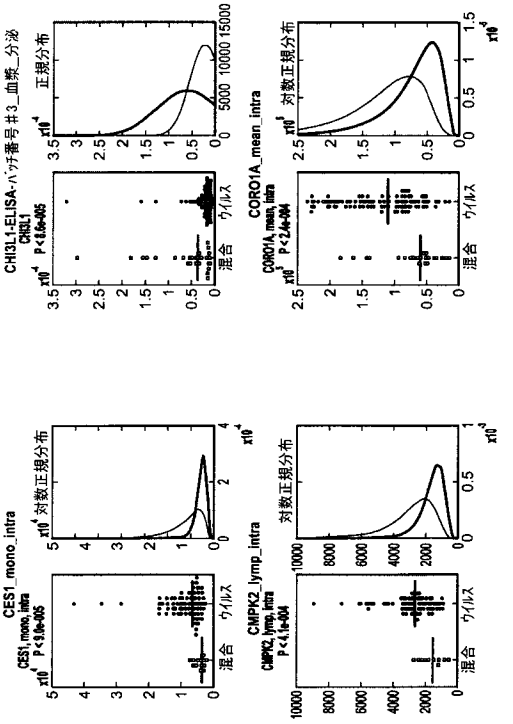
【図２１Ａ－１】



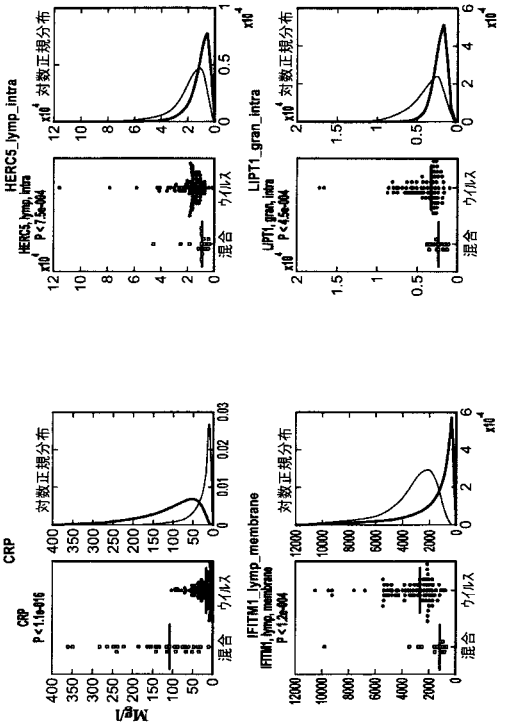
【図２１Ａ－２】



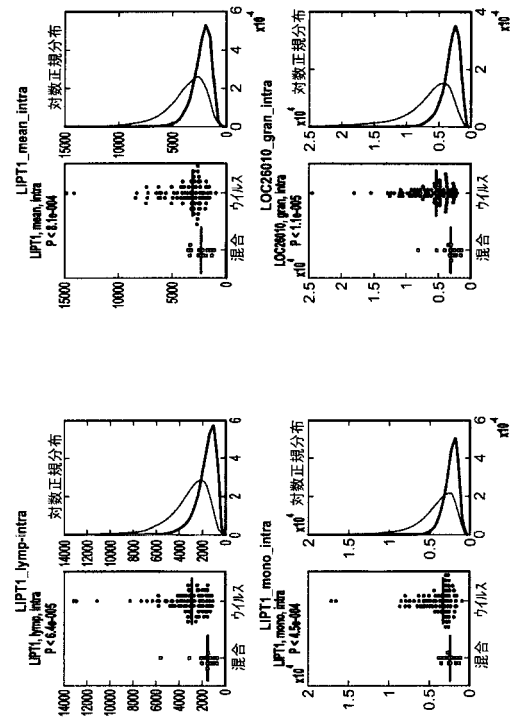
【図２１Ａ－３】



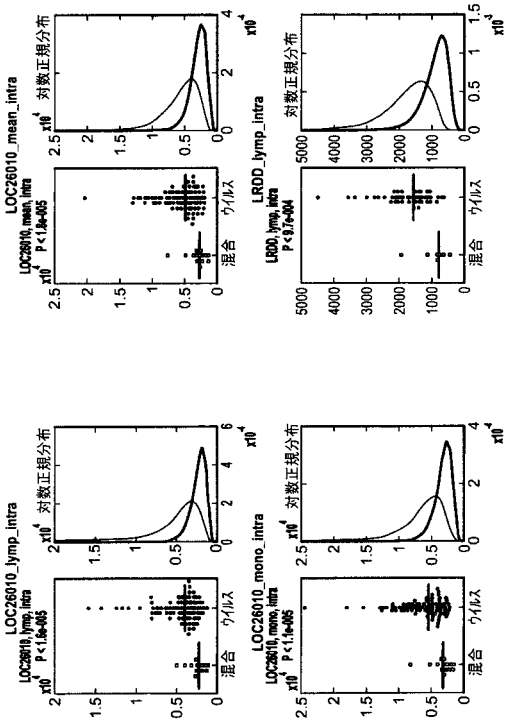
【図２１Ａ－４】



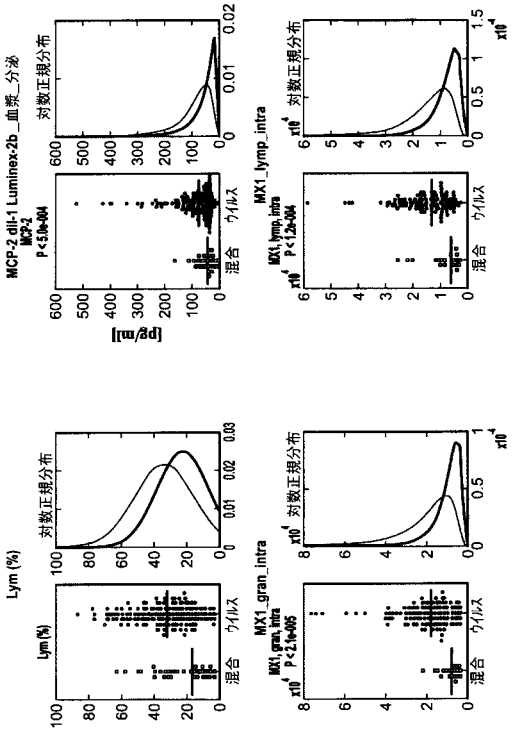
【図２１Ａ－５】



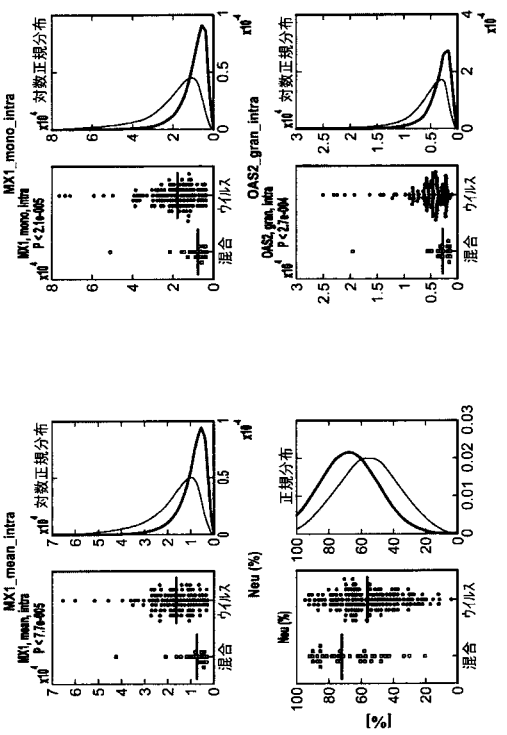
【図２１Ａ－６】



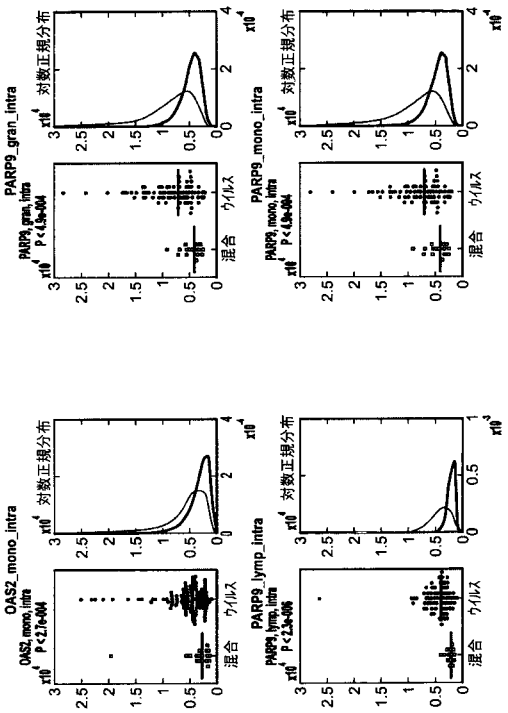
【図２１Ａ－７】



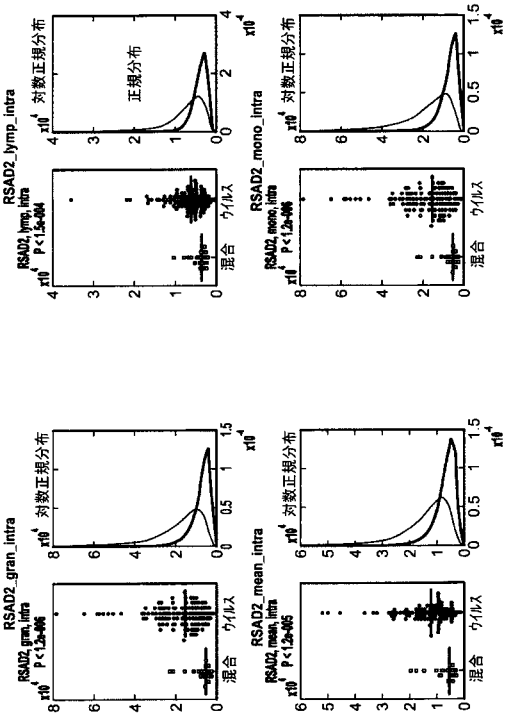
【図２１Ａ－８】



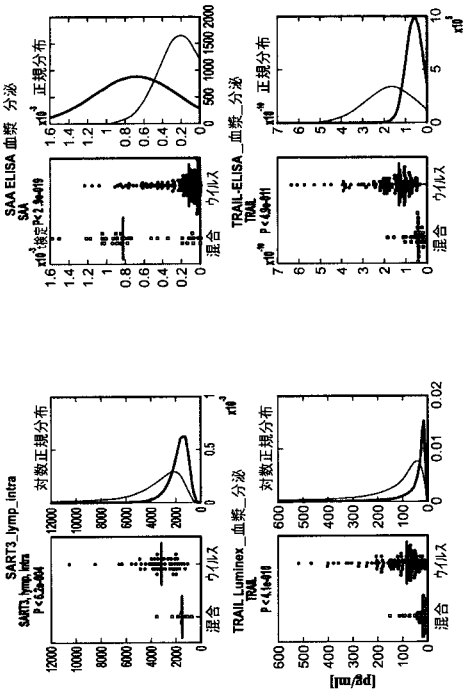
【図２１Ａ－９】



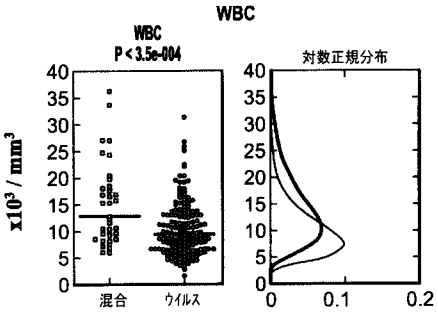
【図２１Ａ－１０】



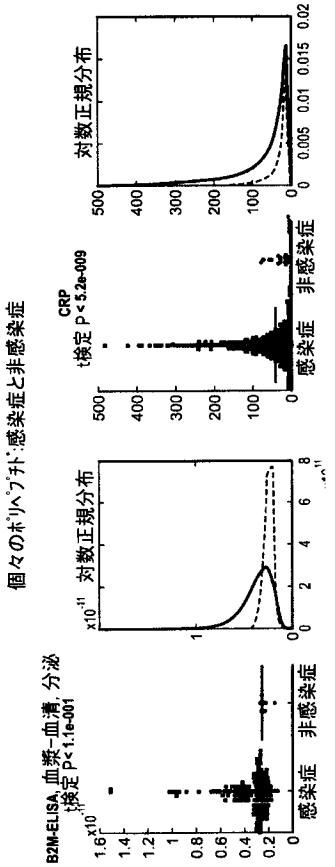
【図２１Ａ－１１】



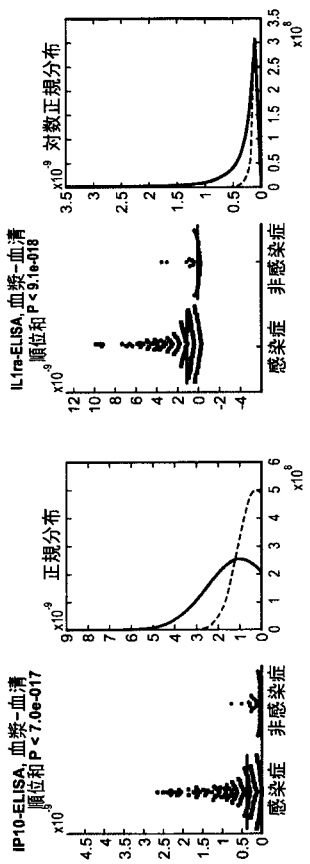
【図２１Ａ－１２】



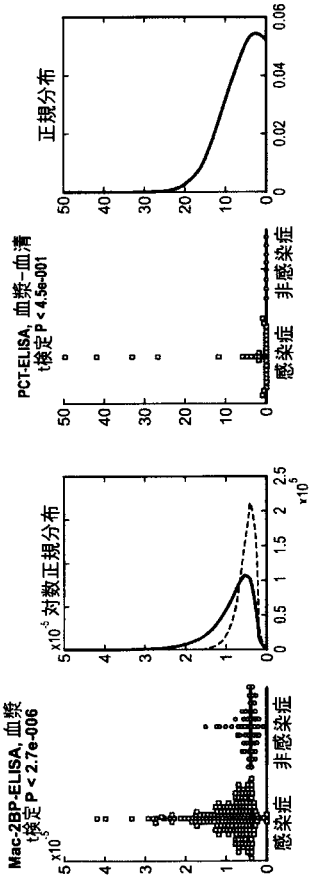
【図２１Ｂ－１】



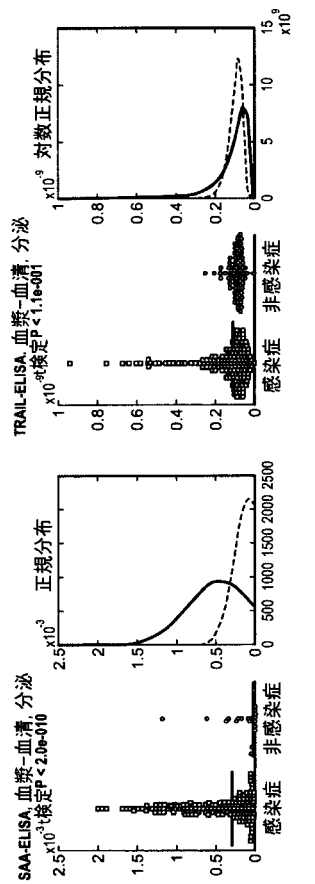
【図２１Ｂ－２】



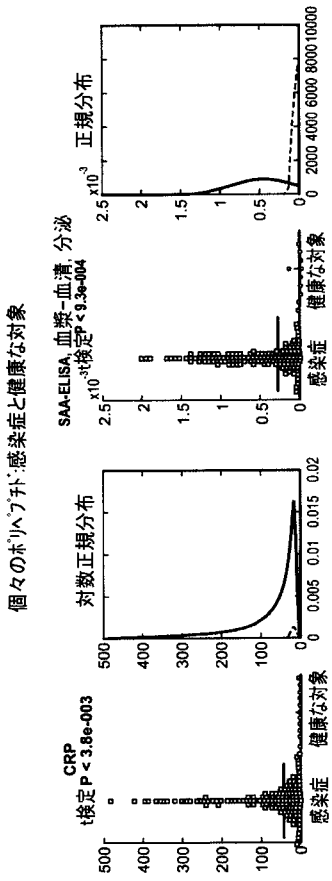
【図２１Ｂ－３】



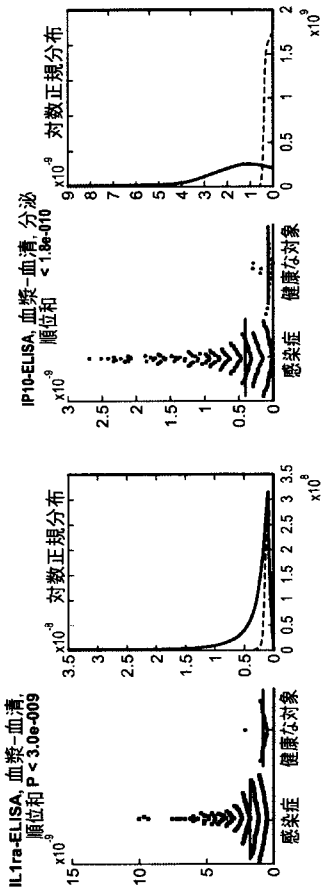
【図２１Ｂ－４】



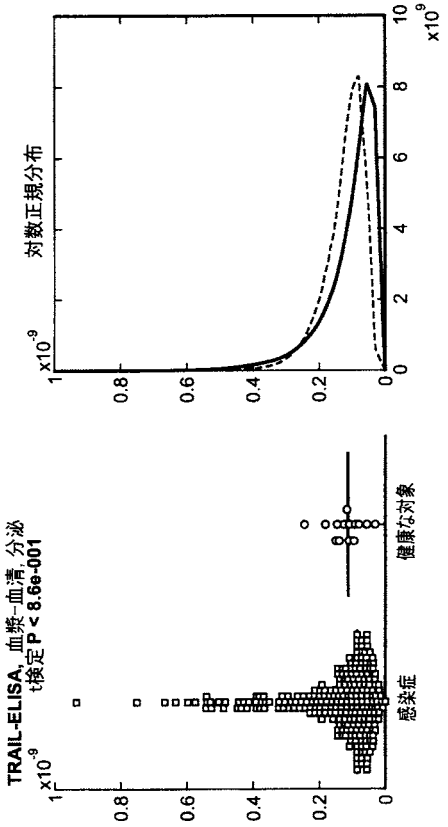
【図２１Ｃ－１】



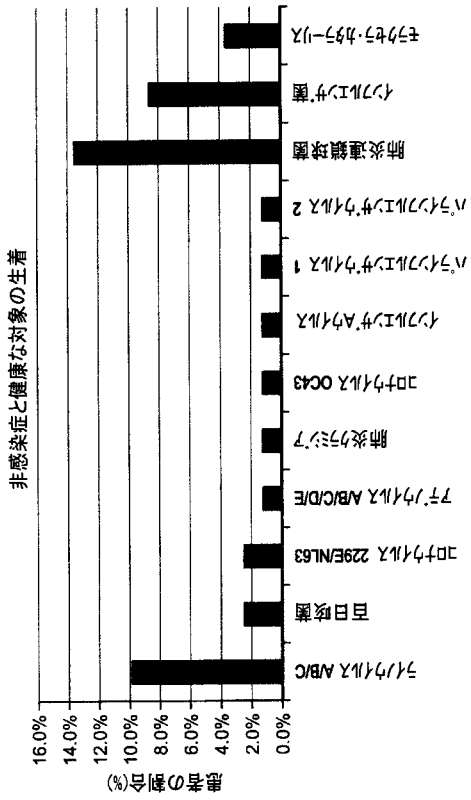
【図２１Ｃ－２】



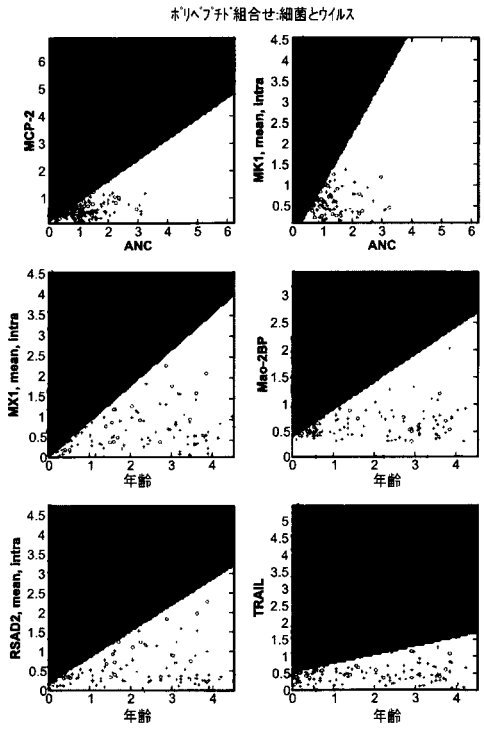
【図２１Ｃ－３】



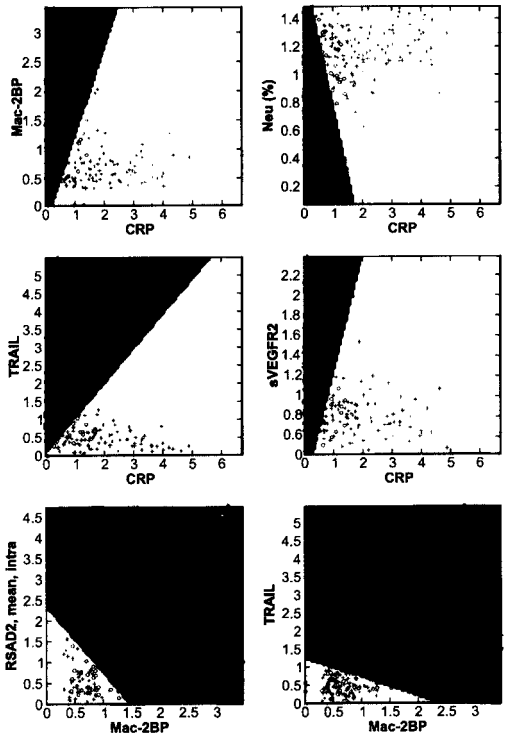
【図２２】



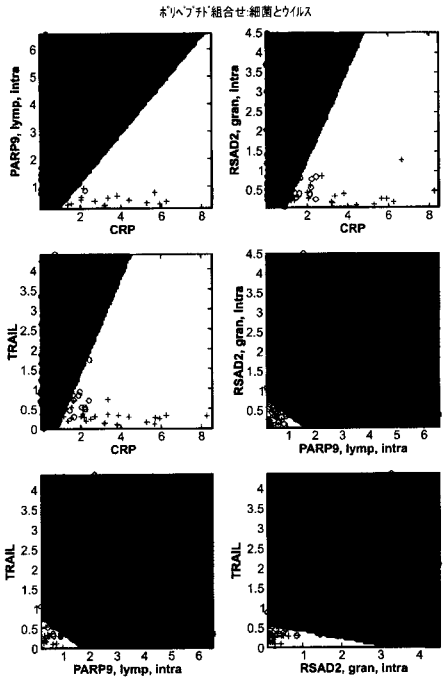
【図２３Ａ】



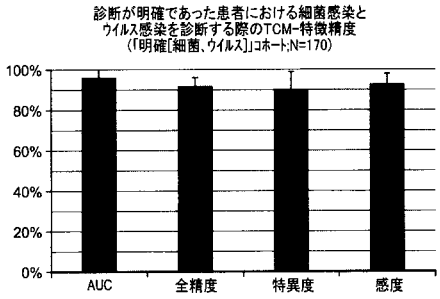
【図２３Ｂ】



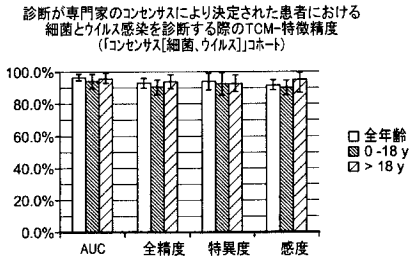
【図２４】



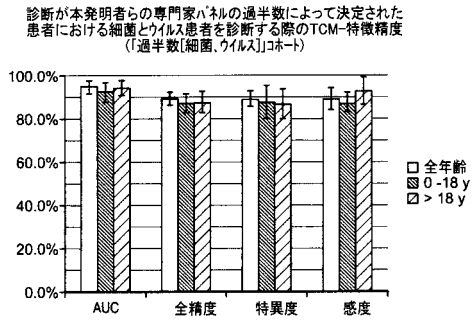
【図２５】



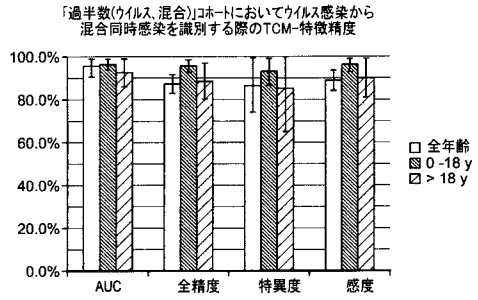
【図２６】



【図２７】



【図２８】



【図２９】

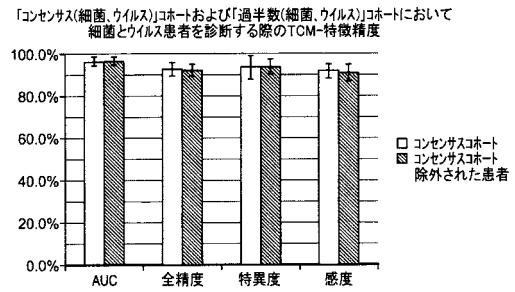


図 29A

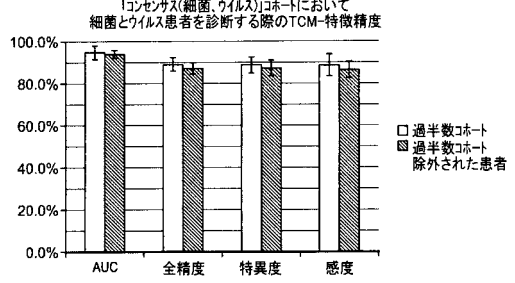
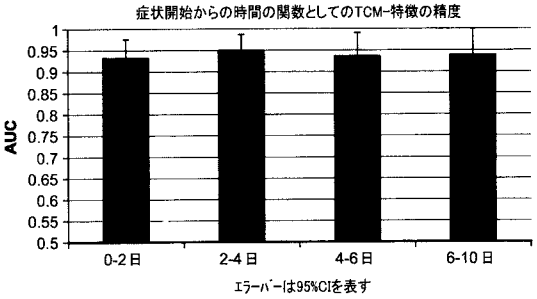
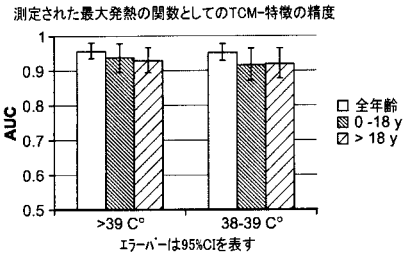


図 29B

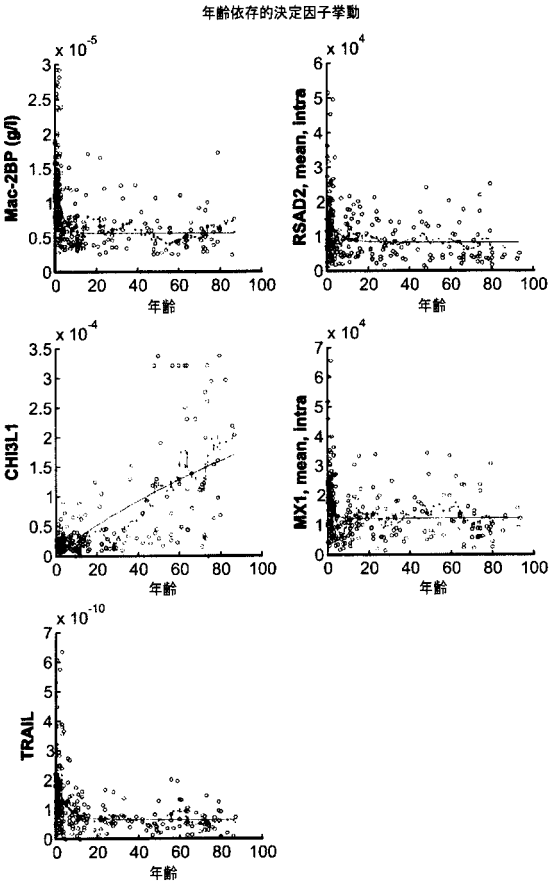
【図３０】



【図３１】



【図３２】



【図３３】

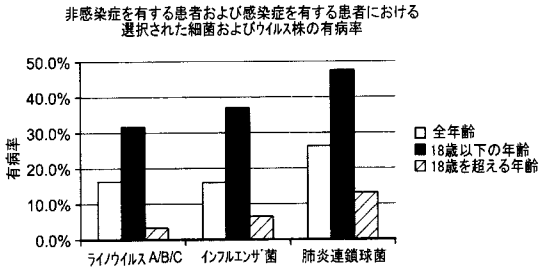


図 33A

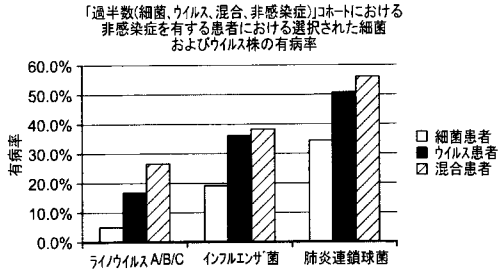
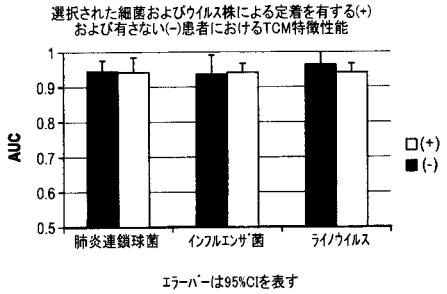
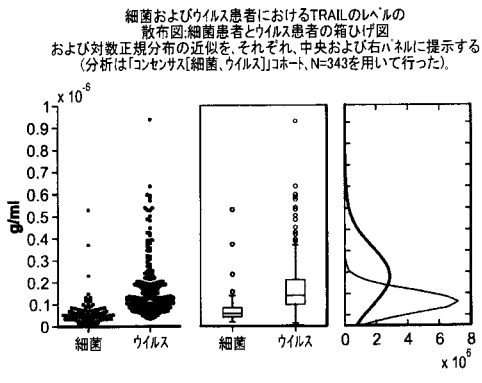


図 33B

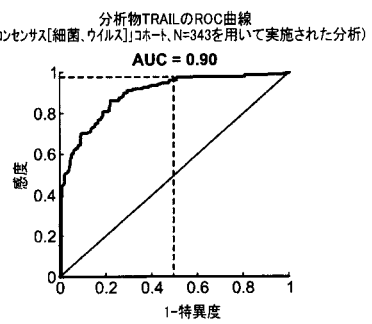
【図３４】



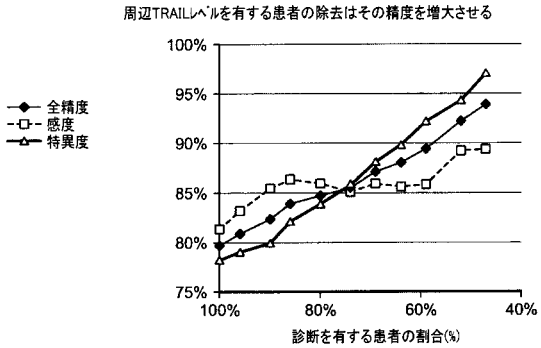
【図３５】



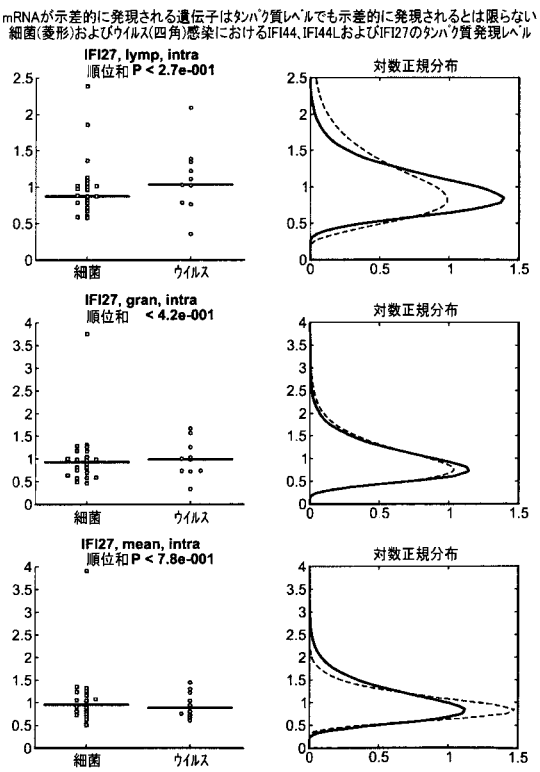
【図３６】



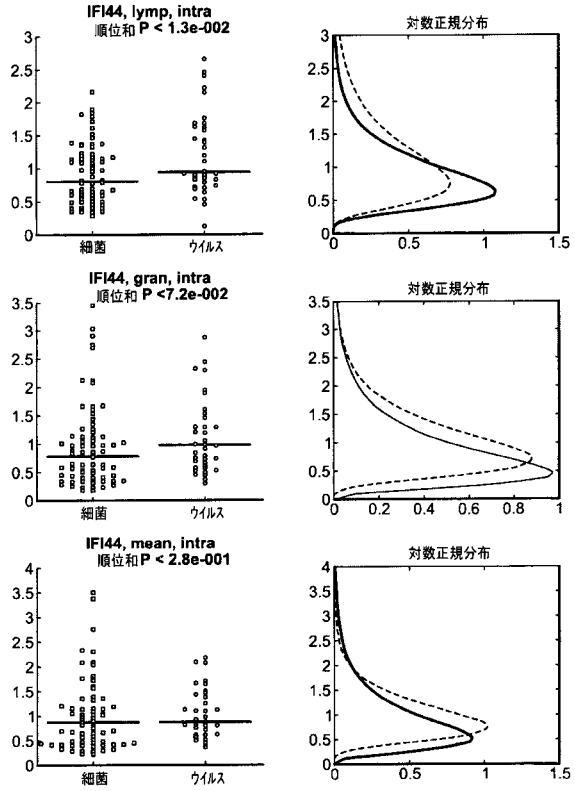
【図３７】



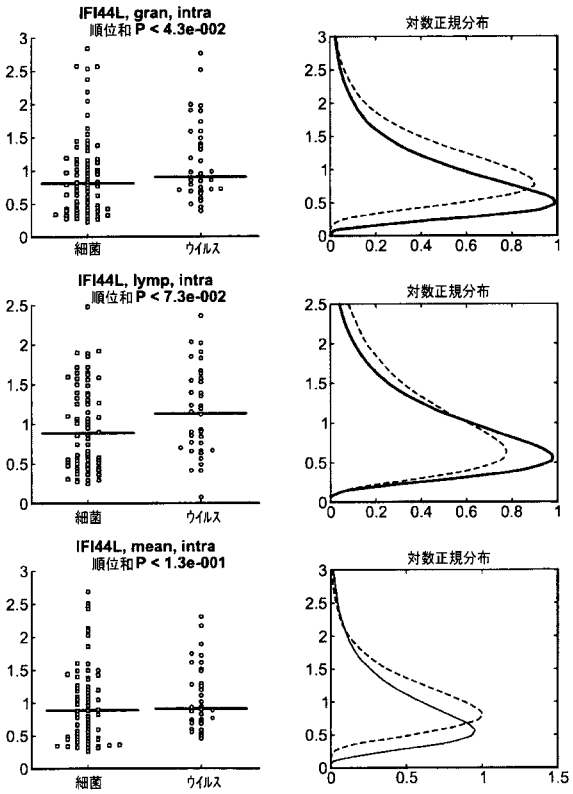
【図３８Ａ－１】



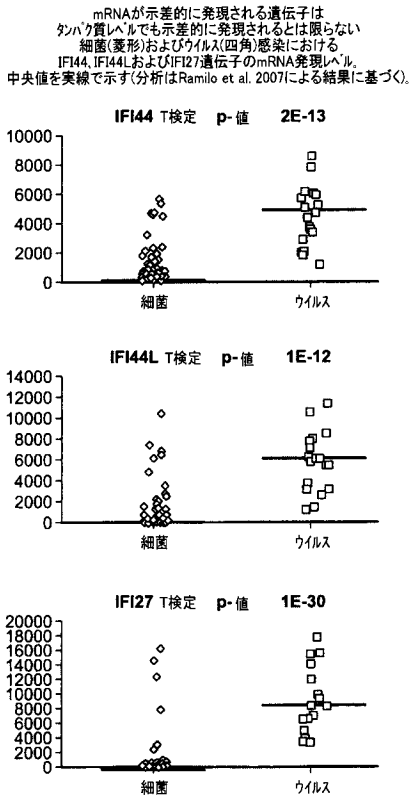
【図３８Ａ－２】



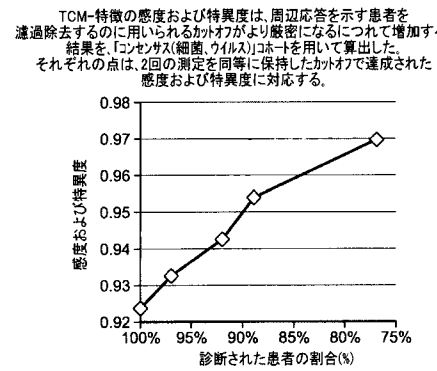
【図３８Ａ－３】



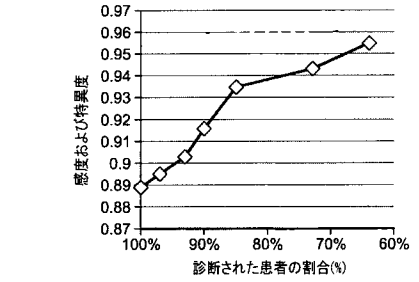
【図３８Ｂ】



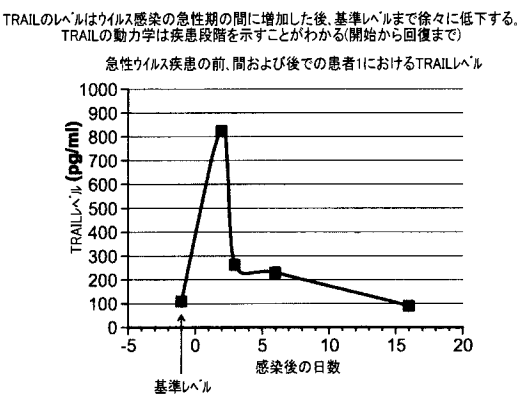
【図３９】



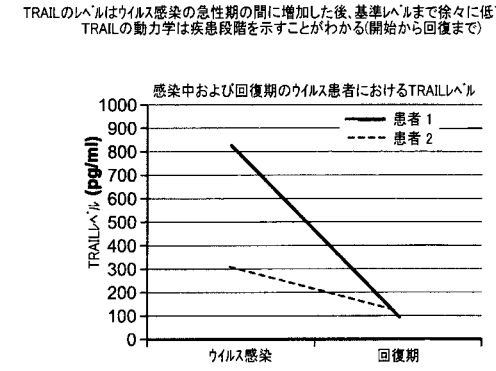
【図４０】



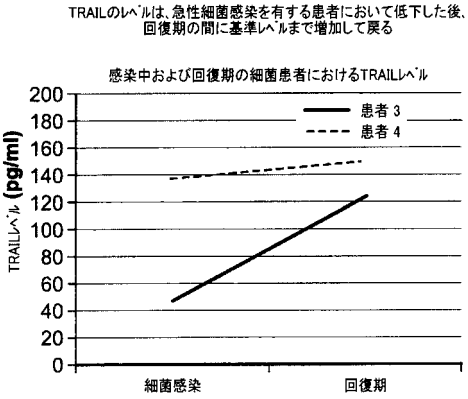
【図４１Ａ】



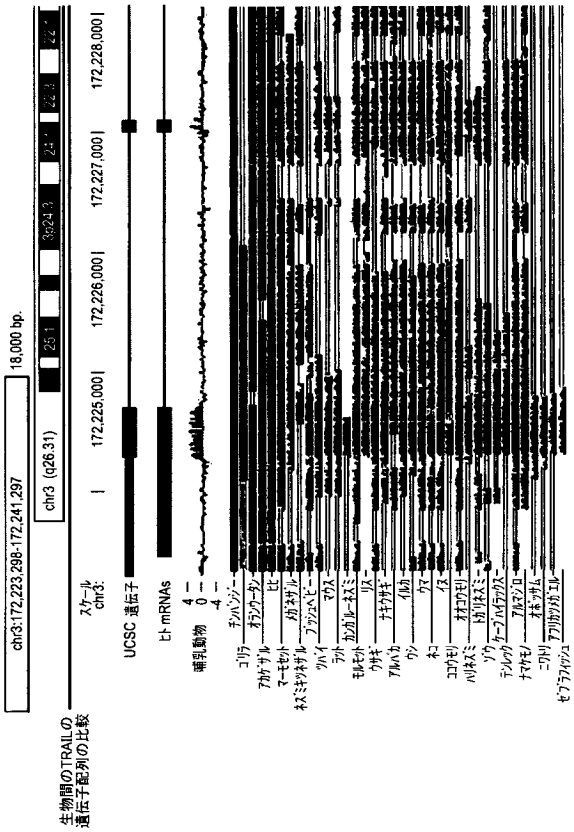
【図４１Ｂ】



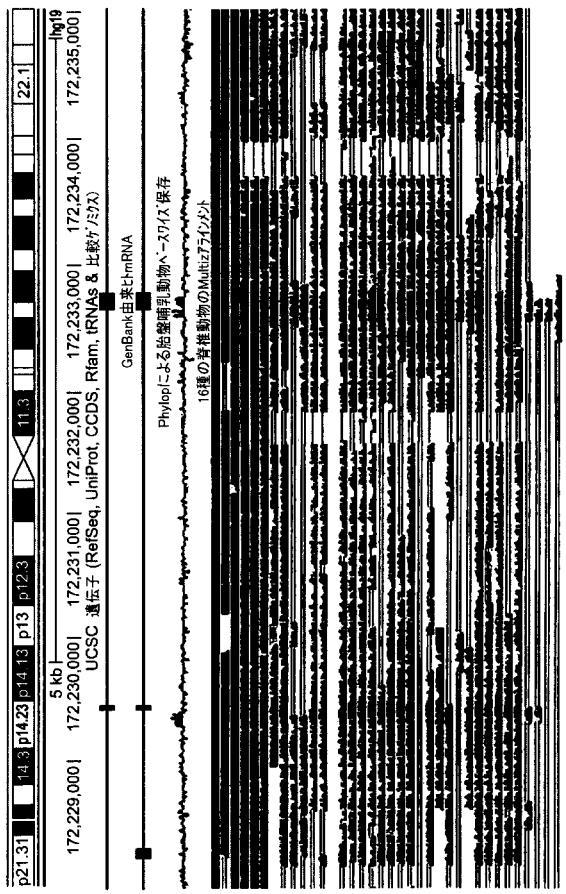
【図４１Ｃ】



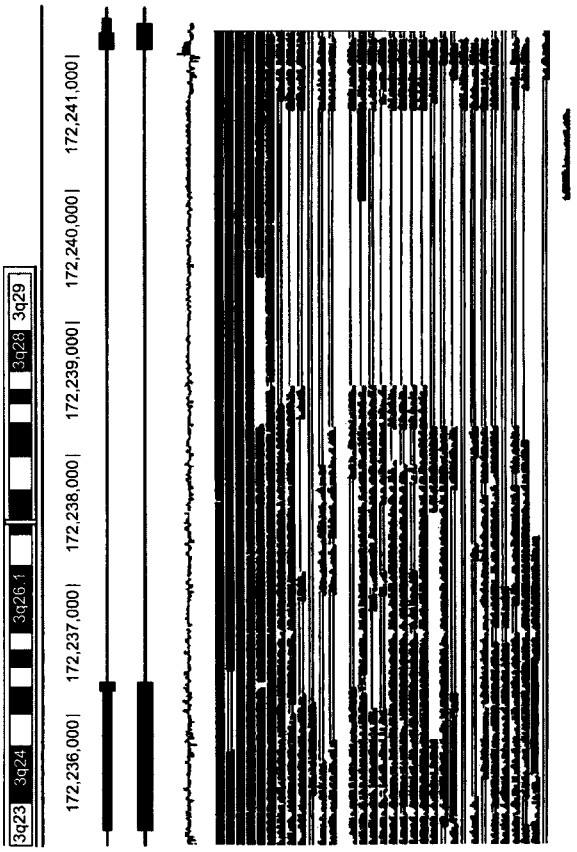
【図４２－１】



【図４２－２】



【図４２－３】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/052619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N33/569
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHRISTINA FALSCHLEHNER ET AL: "Following TRAIL's path in the immune system", IMMUNOLOGY, vol. 127, no. 2, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 145-154, XP055056763, ISSN: 0019-2805, DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03058.x chapter "TRAIL in viral and bacterial infections" ----- -/--	1-47

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 March 2013	05/04/2013

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Rosin, Oliver

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/052619

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	A. KOTELKIN ET AL: "Respiratory Syncytial Virus Infection Sensitizes Cells to Apoptosis Mediated by Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand", JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 77, no. 17, 12 August 2003 (2003-08-12), pages 9156-9172, XP055056816, ISSN: 0022-538X, DOI: 10.1128/JVI.77.17.9156-9172.2003 figure 5B -----	1-47
X	NATHAN CUMMINS ET AL: "The TRAIL to Viral Pathogenesis: The Good, the Bad and the Ugly", CURR MOL MED., vol. 9, no. 4, 1 May 2009 (2009-05-01), pages 495-505, XP055056835, the whole document -----	1-47
X	WO 2009/025743 A2 (UNIV MASSACHUSETTS MEDICAL [US]; BOSCH IRENE [US]; WARKE RAJAS V [IN];) 26 February 2009 (2009-02-26) p70 chapter C p11 p97 abstract; table 2 -----	1-47
X	WO 2011/132086 A2 (MEMED DIAGNOSTICS LTD [IL]; OVED KFIR [IL]; EDEN ERAN [IL]) 27 October 2011 (2011-10-27) paragraph [0007]; claims 19,34,37 -----	1-47
X	PAOLA SECCHIERO ET AL: "Potential Prognostic Significance of Decreased Serum Levels of TRAIL after Acute Myocardial Infarction", PLOS ONE, vol. 4, no. 2, 16 February 2009 (2009-02-16), page e4442, XP055056988, DOI: 10.1371/journal.pone.0004442 figure 1 -----	1-47

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2013/052619

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009025743 A2	26-02-2009	NONE	
WO 2011132086 A2	27-10-2011	CA 2796666 A1	27-10-2011
		EP 2561363 A2	27-02-2013
		US 2011275542 A1	10-11-2011
		WO 2011132086 A2	27-10-2011

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(72)発明者 エデン エラン
イスラエル国 ３２９８１０４ ハイファ アヴラハム サクニン ストリート ４
(72)発明者 イフェルガン イラン
イスラエル国 ３２６８８２４ ハイファ ナティヴ ヘン ストリート ７９

Ｆターム(参考) 2G045 AA25 BB31 CA17 CA20 CA21 CA25 CA26 FA37 FB03 FB05
FB08

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2015510122A5	公开(公告)日	2016-03-31
申请号	JP2014556086	申请日	2013-02-08
[标]申请(专利权)人(译)	米密德诊断学有限公司		
申请(专利权)人(译)	Memedo诊断有限公司		
[标]发明人	オヴドクフィル エデンエラン イフェルガンイラン		
发明人	オヴド クフィル エデン エラン イフェルガン イラン		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53 G01N33/569 G01N27/447		
CPC分类号	G01N33/56911 G01N33/56983 G01N33/6863 G01N2333/70575 G01N2800/52 G01N27/447 G01N27/44726 G01N27/44739 G01N33/6866		
FI分类号	G01N33/68 G01N33/53.D G01N33/569.F G01N33/569.L G01N27/26.331.E		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/BB31 2G045/CA17 2G045/CA20 2G045/CA21 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/FA37 2G045/FB03 2G045/FB05 2G045/FB08		
优先权	61/596950 2012-02-09 US 61/652631 2012-05-29 US		
其他公开文献	JP2015510122A JP6169619B2		

摘要(译)

抗生素（Abx）是世界上使用最广泛的药物。 如果在非细菌感染（例如病毒感染）无效的情况下使用药物，则会滥用抗生素。 总体而言，估计世界上40％到70％的Abx路线使用了不正确的处方。 处方药过量对财务和健康造成的影响，包括药物的直接成本及其副作用的间接成本，估计每年为150亿美元。 此外，处方过量直接导致抗Abx细菌菌株的出现，被认为是当前公共卫生的主要威胁之一。 因此，迫切需要一种可靠的诊断方法，以帮助医生正确地开处方Abx，尤其是在开具许多Abx的护理点（POC）上。 因此，本发明的一些方面提供了使用生物标记物以快速检测感染源并给予适当治疗的方法。